

HANDBUCH DER ERBIOLOGIE DES MENSCHEN



VIERTER BAND / ERSTER TEIL
INNERE KRANKHEITEN I

HANDBUCH DER ERBBILOGIE DES MENSCHEN

IN GEMEINSCHAFT MIT

K. H. BAUER
BRESLAU

E. HANHART
ZÜRICH

J. LANGE†
BRESLAU

HERAUSGEGEBEN VON

GÜNTHER JUST
BERLIN-DAHLEM

Vierter Band
ERBBILOGIE UND ERBPATHOLOGIE
KÖRPERLICHER ZUSTÄNDE UND FUNKTIONEN
II

REDIGIERT VON K. H. BAUER · E. HANHART · G. JUST

ERSTER TEIL



SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG GMBH 1940

ERBIOLOGIE UND ERBPATHOLOGIE KÖRPERLICHER ZUSTÄNDE UND FUNKTIONEN II

BEARBEITET VON

W. ALBRECHT · K. H. BAUER · R. DEGKWITZ · K. DIEHL
H. EULER · M. GÄNSSLEN · K. GUTZEIT · E. HANHART
T. KEMP · H. KIRCHMAIR · F. KRÖNING · K. LAMBRECHT
W. LEHMANN · R. LOTZE · R. RITTER · S. SCHERMER
O. THOMSEN · E. WEHEFRITZ · M. WERNER

MIT 397 ZUM TEIL FARBIGEN ABBILDUNGEN IM TEXT
UND AUF EINER TAFEL

INNERE KRANKHEITEN
ERSTER TEIL



SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG GMBH 1940

ISBN 978-3-642-89051-2 ISBN 978-3-642-90907-8 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-642-90907-8

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

COPYRIGHT 1940 BY SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG
URSPRÜNGLICH ERSCHIENEN BEI JULIUS SPRINGER IN BERLIN 1940
SOFTCOVER REPRINT OF THE HARDCOVER 1ST EDITION 1940

Additional material to this book can be downloaded from <http://extras.springer.com>

Inhaltsverzeichnis.

Erster Teil (S. 1—526).

Erbbiologie und Erbpathologie des Ohres und der oberen Luftwege.		Seite
Von Professor Dr. W. ALBRECHT, Tübingen. (Mit 51 Abbildungen.)		
I. Lokale Störungen bei erblicher Allgemeinerkrankung		4
1. Lokale Veränderungen bei mangelhafter Anlage des Mesenchyms		4
a) Die Osteogenesis imperfecta		5
b) Die Chondrodystrophia foetalis		6
c) Die Myotonia atrophica		7
2. Die immunisierenden Fähigkeiten und ihre lokale Bedeutung		7
3. Die Diathese und ihre lokalen Erscheinungen		9
a) Die lymphatische Diathese		9
b) Die Überempfindlichkeitsdiathese		13
4. Gefäß- und Blutkrankheiten in ihrer lokalen Auswirkung		17
a) Arteriosklerose		17
b) Das habituelle Nasenbluten		18
c) Blutkrankheiten		19
5. Innersekretorische Störungen		19
II. Die autonomen Veränderungen		20
1. Vererbung anatomischer Eigenarten und Varietäten		20
a) Varietäten der äußeren Form		20
b) Varianten der Schleimhaut		27
c) Varietäten in der Pneumatisation des Knochens		32
2. Pathologische Veränderungen		41
a) Mißbildungen		41
b) Erblich bedingte Dispositionen		62
α) Die Disposition zu entzündlichen Erkrankungen		62
β) Die Disposition zu nichtentzündlichen Erkrankungen		81
Schrifttum		92

Erbbiologie und Erbpathologie des Lungenapparates.

Von Dr. KARL DIEHL, Sommerfeld/Osthavelland. (Mit 51 Abbildungen.)

I. Morphologisch-Physiologisches	96
II. Lungenlappung	97
III. Die Bronchiektasenkrankheit	102
IV. Der idiopathische gutartige Spontanpneumothorax	111
V. Die inneren Beziehungen zwischen Bronchiektasen und gutartigem Spontanpneumothorax	117
VI. Die Tuberkulose	120
1. Organ- und lokaldispositionelle Besonderheiten und pathogenetische Gegebenheiten, die als Ausdruck des Wirkens von Erbfaktoren oft zur Erörterung standen und heute noch stehen	120
a) Bei der Tuberkulose der Lunge	120
α) Genealogische Untersuchungen über die Vererbung eines Locus minoris resistentiae im Bereich der Lungen	121
β) Ergebnisse der Zwillingsforschung	122

	Seite
b) Bei der Tuberkulose im Rahmen des übrigen Körpers	131
α) Beobachtungsgut	131
β) Bemerkungen zu dem angeführten Beobachtungsgut	140
γ) Besprechung des angeführten Beobachtungsgutes	141
c) Zusammenfassung zu Ia und b	148
d) Die Stellung der Tuberkulosefrühformen des Kindesalters	149
2. Weitere Besonderheiten, die für das Wirken von Erbfaktoren bei der Tuberkulose sprechen	150
a) Bei der Entstehung postprimärer Tuberkuloseveränderungen	150
b) Im klinischen Bild der Tuberkulose	155
c) Im Ablauf der Tuberkulose	155
α) Ungünstig ablaufende Tuberkulose	156
β) Der Einfluß der Umwelt auf den Ablauf der Tuberkulose	159
3. Zusammenfassung	166
4. Ausdrucksmaß des Erbeeinflusses bei der Tuberkulose in größeren zusammenfassenden Zwillings- und genealogischen Untersuchungsreihen	168
a) Ergebnisse der Zwillingsforschung	168
b) Genealogische Ergebnisse	171
5. Einfluß der erblichen Gegebenheiten auf die Tuberkuloseepidemiologie	174
6. Untersuchungen über den Erbgang der spezifischen erblichen Tuberkulosedisposition	178
7. Über das Wesen der spezifischen erblichen Tuberkulosedisposition	181
VII. Die Staublungenkrankheit	184
Schrifttum	187

Erbbiologie und Erbpathologie des Kreislaufapparates.

Von Professor Dr. MAX GÄNSSLEN, Dr. KARL LAMBRECHT und Dozent Dr. M. WERNER,
Frankfurt a. M. (Mit 36 Abbildungen.)

I. Normale morphologische und physiologische Eigenschaften	193
1. Morphologische Eigenschaften	193
2. Physiologische Eigenschaften	195
II. Die kongenitalen Mißbildungen des Herzens	198
1. Die eigentlichen kongenitalen Mißbildungen	198
2. Situs inversus und Dextrokardie	213
a) Situs inversus	214
b) Dextrokardie	217
III. Die übrigen Erkrankungen des Herzens	219
1. Die erworbenen Herzklappenfehler	223
2. Die Myokardschädigungen	230
3. Die Coronarerkrankungen	232
4. Die Störungen des Rhythmus und der Frequenz	238
a) Störungen der Reizbildung	238
b) Störungen der Reizleitung	240
c) Die paroxysmale Tachykardie	242
d) Die Herzneurose	245
5. Die Erkrankungen des Perikards	246
IV. Die Erkrankungen des Gefäßsystems	246
1. Arteriosklerose	246
2. Essentielle Hypertonie	251
3. Essentielle Hypotonie	257
4. Thrombose-Embolie	259
5. Varicen	263
6. Teleangiectasia hereditaria haemorrhagica	266
7. Endarteriitis obliterans (v. WINIWARTER)	269
8. Capillaren. Vasoneurotische Diathese	275
9. RAYNAUDSche Krankheit	275
Schrifttum	278

Erbbiologie und Erbpathologie des Blutes und der blutbildenden Organe.

Die Vererbung der Blutgruppen bei den Säugetieren. Von Professor Dr. S. SCHERMER, Göttingen. (Mit 5 Abbildungen)	310
I. Das Wesen der Blutgruppen	310
II. Blutgruppenfeststellung mit Hilfe von Immuneren	312
III. Isoreaktionen bei Tieren	313
1. Tiere, bei denen Isoreaktionen selten sind oder fehlen	314
2. Blutgruppen beim Rind, Schaf und Schwein	315
3. Blutgruppen bei Affen	316
4. Die Blutgruppen der wilden Ratte	318
5. Die Blutgruppen des Pferdes	318
IV. Die Vererbung der Blutgruppen	321
1. Vererbung der Blutgruppen beim Schaf	322
2. Vererbung der Blutgruppen beim Schwein	322
3. Vererbung der Blutgruppen beim Pferd	324
V. Vergleich der Blutgruppen der Tiere mit denen des Menschen	326
VI. Die praktische Bedeutung der Blutgruppen bei Tieren	327
1. Nachweis der Abstammung	327
2. Rassenunterschiede auf Grund der Blutgruppen	329
3. Blutgruppen und gekoppelte Eigenschaften	329
4. Blutgruppen und Zwillingsforschung	330
Schrifttum	330
Die Vererbung der Blutgruppen beim Menschen. Von Professor Dr. O. THOMSEN, Kopenhagen. (Mit 3 Abbildungen)	333
I. Definition des serologischen Begriffes Bluttypus	333
Antigenverschiedenheiten bei verschiedenen Arten und innerhalb der Art als Grundlage der Typeneinteilung.	333
II. Nähere Charakterisierung des Bluttypensystems	337
III. Das OAB-System. Nähere Beschreibung der einzelnen Typen des Systems und ihrer Entwicklung auf erblicher Grundlage	342
1. Die verschiedenen Möglichkeiten für die Aufstellung eines genetischen Systems	342
2. Die Erweiterung des Drei-Genensystems. Differenzierung von A in A ₁ , A ₂ und A ₃	349
3. Der Unterschied in der antigenen Struktur von A ₁ und A ₂ . Das 0-Antigen	356
4. Charakterisierung und Entwicklung der Antigene (Receptoren) im OAB- System	360
a) Serologisch	360
b) Chemisch	364
c) Die serologische Diagnostik (Identifizierung) der Typen	366
5. Die Entstehung und Verteilung der Isoantistoffe innerhalb der Typen. Die Möglichkeit erblicher Determinierung. Sogenannte „Extraagglutinine“ (bzw. „irreguläre Agglutinine“): α ₁ , α ₂ , Anti-0. Auftreten in verschiedenen Lebensaltern. Die Möglichkeit der Entstehung gewisser Antistoffquoten als Folge von Antigenzufuhr (Infektion usw.)	368
6. Das Vorkommen der Antigene außerhalb der Blutkörperchen	377
7. Ausscheider und Nicht-Ausscheider	378
IV. Andere Bluttypensysteme. Das MN-System (Erweiterung des Zwei- Genensystems zu einem Drei-Genensystem: M, N, N ₂). P, H, G, X usw.	383
V. Beziehung zwischen Bluttypen und anderen erblichen Eigenschaften (darunter auch Krankheiten)	396
Schrifttum	400
Erbpathologie des Blutes und der blutbildenden Organe. Von Professor Dr. Max GÄNSSLEN, Frankfurt a. M. (Mit 50 Abbildungen)	411
I. Anomalien und Erkrankungen des erythropoetischen Systems	411
1. Elliptocytose (Ovalocytose)	411
2. Die hämolytische Konstitution. Konstitutioneller hämolytischer Ikterus	415
3. Sichelzellenanämie	427

	Seite
4. Die Erythroblastenanämie	430
5. Fetale Blutkrankheiten	436
6. Konstitutionelle familiäre perniciosoartige Kinderanämie (FANCONI)	437
7. Die perniziöse Anämie	438
8. Chlorose und essentielle hypochrome Anämie. (Achyliche Chloranämie)	445
9. Polycythaemia vera	450
II. Anomalien und Erkrankungen des leukopoetischen Systems	465
1. Konstitutionelle familiäre Leukopenie	465
2. Konstitutionelle familiäre Eosinophilie	466
3. Familiäre Lymphocytose	467
4. PELGER-HUËTSCHE familiäre Kernanomalie der Leukocyten	467
5. Die Leukämien	468
III. Erbliche Blutungsübel	475
1. Hämophilie	475
2. Benigne essentielle Thrombopenie und erbliche Thrombopathien	481
IV. Aregeneratorische Knochenmarkserkrankungen	483
Agranulocytose und Panmyelophthise	483
V. Weitere erblich bedingte Blutkrankheiten	485
1. Speicherungskrankheiten	485
2. Familiäre Cholämie. Familiäre konstitutionelle Hyperbilirubinämie	487
3. Paroxysmale Hämoglobinurie	487
4. Porphyrie	488
Schrifttum	490

Zweiter Teil (S. 527—1272).

Erbbiologie und Erbpathologie des Verdauungsapparates.

Die Erbanlagen für Gebiß und Zähne. Von Professor Dr. H. EULER und Dozent Dr. R. RITTER, Breslau. (Mit 20 Abbildungen)	527
I. Anomalien der Zahnzahl und Vererbung	527
1. Vererbung der Zahn- und Wurzelzahl	532
2. Vererbung der Kronenform	533
3. Vererbung der Zahngröße	535
II. Vererbung pathologischer Erscheinungen am Zahnsystem	536
1. Hypoplasien	536
2. Zahncaries	537
3. Parodontose	545
III. Die Vererbung der Anomalien der Kiefer	549
1. Bißanomalien	549
2. Die Vererbung von Stellungsanomalien einzelner Zähne	557
Schrifttum	559
Erbpathologie der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. Von Dozent Dr. W. LEHMANN, Breslau und Dozent Dr. R. RITTER, Breslau. (Mit 11 Abbildungen)	561
I. Entwicklung des normalen Gaumens	561
II. Entstehung der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten	561
III. Familien- und Zwillingsbeobachtungen zur Erbpathologie der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten	563
IV. Der Erbgang der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten	573
V. Das Vorkommen von Gesichtsspalten und anderen Mißbildungen und Anomalien	575
VI. Exogene Entstehungsmöglichkeiten der Spaltbildungen	577
Schrifttum	578
Erbpathologie des Verdauungsapparates. Von Professor Dr. K. GUTZEIT und Dozent Dr. W. LEHMANN, Breslau. (Mit 20 Abbildungen)	581
Vorbemerkungen	581
I. Oesophagus	582
1. Anomalien, Lage- und Formveränderungen	582
2. Entzündungen der Speiseröhre	583

	Seite
3. Oesophagusvaricen	583
4. Neuro-muskuläre Störungen	583
5. Erweiterungen der Speiseröhre	584
6. Divertikel der Speiseröhre	585
II. Magen und Zwölffingerdarm	586
1. Lage des Magens	586
2. Form des Magens	588
3. Duodenalform	591
4. Magenmotorik	592
5. Magensekretion und Magenchemismus	595
6. Gastritis	603
7. Ulcus pepticum ventriculi, duodeni, jejuni, oesophagi	607
a) Kasuistische Familienbeobachtungen	610
b) Statistische Familienbeobachtungen und -untersuchungen	612
c) Zwillingsbeobachtungen	618
8. Andere Magenkrankheiten	620
III. Der Darm	620
1. Lage und Form	620
2. Größenunterschiede des Netzes	624
3. Divertikel	624
4. Die Obstipation	625
5. Durchlässigkeit der Darmwand	626
6. Colitis membranacea	627
7. Diarrhöe, Darmdyspepsie, Darmkatarrh	627
8. Appendicitis	634
IV. Leber und Gallenwege	640
1. Der Ikterus	640
2. Hepatitis	642
3. Die akute, subakute und chronische Leberatrophie	644
4. Die Lebercirrhosen	645
5. Die Gallenwege	657
Schrifttum	667

Erbpathologie des Stoffwechsels.

Von Dozent Dr. ERNST HANHART, Zürich.

(Mit 54 Abbildungen im Text und auf einer Tafel.)

Einleitung	674
I. Erbbiologie der Fettleibigkeit und Fettsucht (Adipositas)	679
1. Zur Diagnostik der einzelnen Fettsuchtsformen	682
a) Endokrine und cerebrale Fettsuchtsformen	683
b) Morbus Cushing	684
c) Fettsucht im Kindesalter	685
d) Altersdisposition der Fettsucht	686
e) Geschlechtsdisposition der Fettsucht	686
f) Rassendisposition der Fettsucht	687
g) Idiotypische Bedingtheit der Fettsucht	688
2. Erblichkeit und Erbgang der Fettsucht	691
II. Erbbiologie der Glykosurien und des Diabetes mellitus	706
1. Glykosurien	706
2. Diabetes mellitus	713
a) Die Pathogenese des Diabetes mellitus	717
b) Die Alters- und Geschlechtsdisposition beim Diabetes mellitus	726
c) Zur Diagnose der Zuckerkrankheit	727
d) Die Zwillingspathologie des Diabetes mellitus	729
e) Ergebnisse der Familienforschung beim Diabetes mellitus	741
f) Rassenhygienische Schlußfolgerungen aus der klinischen und erbbiologischen Erkenntnis des Diabetes mellitus	767
III. Habituelle Ausscheidung anderer Zuckerarten auf erblicher Grundlage	769
1. Lävulosurie (Fructosurie)	769
2. Die Pentosurien	770

	Seite
IV. Die Erbpathologie der Gicht (Arthritis urica)	771
1. Die Altersdisposition der Gicht	773
2. Pathogenese der Gicht	774
3. Diagnose der Gicht	777
4. Die Erbllichkeit der Gicht	778
V. Die Vererbung von Störungen des intermediären Eiweißabbaues (Aminosäuren-Diathesen)	784
1. Alkaptonurie	784
2. Cystinurie	791
VI. Vererbung der steinbildenden Diathesen	794
1. Die Uratdiathese	795
2. Die Phosphatdiathese (Phosphaturie, Kalkariurie)	796
3. Die Oxalurie	796
VII. Die Erbpathologie des Diabetes insipidus	798
Schrifttum	809

Erbbiologie und Erbpathologie des Harnapparates.

Von Dozent Dr. M. WERNER, Frankfurt a. M. (Mit 38 Abbildungen).

Einleitung	824
A. Normale morphologische und physiologische Eigenschaften	824
1. Morphologische Eigenschaften	824
2. Physiologische Eigenschaften	825
B. Entwicklungsstörungen der Nieren und ableitenden Harnwege	827
Vorbemerkungen	827
I. Die Entwicklungsstörungen der Nieren	828
1. Störungen des geweblichen Aufbaus der Nieren	828
Cystennieren	828
α) Pathogenese und Klinik	829
β) Vererbung	831
γ) Rassenhygiene	844
2. Störungen der Nierenform	844
3. Störungen der Nierenlage	846
Die Nierendystopien	846
Anhang: Die Wanderniere	848
4. Störungen der Nierenzahl und Nierengröße	849
5. Hydronephrose	851
II. Entwicklungsstörungen der Harnleiter	852
III. Entwicklungsstörungen der Harnblase	855
1. Störungen der Harnblasenanlage und -lage	855
2. Störungen der Harnblasenform und -lichtung	857
IV. Entwicklungsstörungen der Harnröhre	858
1. Die Störungen der Lumenbildung und Gestaltung der Harnröhre	859
2. Die Verdoppelungen der Harnröhre und die akzessorischen Gänge am Penis	859
3. Die abnormen Ausmündungen der Harnröhre	859
a) Epispadie	859
b) Hypospadie	860
4. Die abnormen Einmündungen in die Harnröhre	861
C. Die doppelseitigen hämatogenen Nierenkrankheiten	861
Vorbemerkungen	861
I. Die diffusen Glomerulonephritiden	862
1. Klinik und Pathogenese	862
2. Erbllichkeit	864
a) Familien mit gewöhnlicher Glomerulonephritis und sekundärer Schrumpfniere	864
b) Familien mit Scharlachnephritis	872
c) Familien mit Glomerulonephritis nach ätiologisch ungewöhnlichen Infekten	875
d) Zwillinge mit Glomerulonephritis und ihren Folgezuständen	875
e) Schlußfolgerungen über die Erbllichkeit der diffusen Glomerulonephri- tiden und ihren Verlaufsformen	876

	Seite
II. Die Herdnephritiden	878
III. Die Nephrosklerosen	878
1. Klinik und Pathogenese	878
2. Erbllichkeit	880
a) Familien mit benigner Nephrosklerose, maligner Sklerose und genuiner Schrumpfiere	880
b) Zwillinge mit maligner Sklerose	884
c) Schlußfolgerungen über die Erbllichkeit der Nephrosklerosen	884
IV. Die Nephrosen	885
1. Klinik und Pathogenese	885
2. Erbllichkeit	886
a) Familiäres Vorkommen der echten Nephrose	886
b) Rassendisposition	887
c) Disposition zur nekrotisierenden Quecksilbernephrose	887
d) Schlußfolgerungen über die Erbllichkeit der Nephrosen	887
Anhang	888
1. Die besonderen Albuminurien	888
2. Die besonderen Hämaturien („essentielle“ Hämaturie)	890
3. Die hypogenetische Nephritis	892
4. Der renale Zwergwuchs	893
D. Die infektiösen Erkrankungen der Nieren und ableitenden Harnwege	900
Vorbemerkungen	900
I. Nichttuberkulöse Infektionen	900
1. Die eitrige Nephritis, der Nierenabsceß und der Nierenkarbunkel	901
2. Die Paranephritis, Perinephritis, Epinephritis und der paranephritische Absceß	901
3. Die Pyelonephritis und die Pyelitis	901
4. Die Cystopyelitis, die Ureteritis und die Cystitis	902
5. Die Urethritis auf gonorrhöischer und nichtgonorrhöischer Grundlage	903
II. Tuberkulöse Infektionen	903
E. Geschwülste der Nieren und ableitenden Harnwege	905
I. Geschwülste der Nieren	905
II. Geschwülste der Harnwege	906
F. Störungen der Blasenfunktion	907
Vorbemerkungen	907
I. Die Enuresis (Bettnässen)	908
1. Klinik und Pathogenese	908
2. Erbllichkeit	909
a) Familiäre Beobachtungen	909
b) Zwillingsbeobachtungen	913
c) Schlußfolgerungen	914
II. Sonstige Störungen	915
a) Das Harnträufeln (Blasenschwäche)	915
b) Die Pollakisurie	916
Schrifttum	916

Erbbiologie und Erbpathologie des Geschlechtsapparates.

Erbpathologie des männlichen Geschlechtsapparates. Von Professor Dr. TAGE KEMP, Kopenhagen. (Mit 10 Abbildungen)	930
1. Die genetische Geschlechtsbestimmung	930
2. Intersexualität (Hermaphroditismus)	930
3. Pseudohermaphroditismus	935
4. Hypospadie	939
5. Epispadie	941
6. Interrenalismus	941
7. Phimose	943
8. Kryptorchismus und Hernia inguinalis	943
9. Eunuchoidismus	943

	Seite
10. Sterilität	944
11. Gynäkomastie	945
12. Homosexualität	946
Schrifttum	947
 Erbbiologie und Erbpathologie des weiblichen Geschlechtsapparates.	
Von Professor Dr. EMIL WEHEFRITZ, Mainz. (Mit 2 Abbildungen)	951
Einleitung	951
Hauptteil	951
I. Wachstum und Entwicklung des weiblichen Körpers	951
II. Pubertät (Menarche und Menstruation) und Klimakterium	955
III. Die weibliche Brust	958
IV. Das weibliche Becken	962
V. Schwangerschaft und Geburt	967
VI. Schwangerschaftstoxikosen	970
VII. Erbliche Mißbildungen der Frucht	972
VIII. Geschwulstbildung an den weiblichen Geschlechtsorganen	974
IX. Keimschädigung	979
1. Nicotin	979
2. Blei	980
3. Quecksilber, Phosphor, Arsen	980
4. Röntgen- und Radiumstrahlen	982
Schrifttum	984
 Mehrlingsbildung bei Säugetieren. Von Dr. R. LOTZE, Stuttgart. (Mit 11 Abbildungen) 994	
Rind S. 994. — Pferd S. 999. — Schaf S. 1000. — Ziege S. 1001. — Schwein S. 1001. — Gürteltiere S. 1002. — Zusammenfassung S. 1009. — Schrifttum S. 1011.	
 Die Mehrlingsbildung beim Menschen und ihre Vererbung.	
Von Professor Dr. Emil WEHEFRITZ, Mainz. (Mit 1 Abbildung)	1012
Einleitung	1012
I. Die Häufigkeit der Mehrlingsschwangerschaft beim Menschen und ihre Ursachen	1012
II. Die Entwicklung der Zwillinge	1018
1. Die intrauterine Entwicklung	1018
2. Die extrauterine Entwicklung	1023
III. Die Genese der Mehrlingsschwangerschaft	1023
1. Die Genese der Zwillingschwangerschaft	1023
2. Die Genese der höheren Grade der mehrfachen Schwangerschaft	1027
IV. Die Vererbung der Zwillingschwangerschaft	1029
Schrifttum	1036
 Vererbung und Disposition bei Infektionskrankheiten.	
Von Professor Dr. RUDOLF DEGKWITZ und Dr. H. KIRCHMAIR, Hamburg. (Mit 3 Abbildungen.)	
Einleitung	1042
I. Infektionskrankheiten, hervorgerufen durch absolut pathogene Keime	1043
1. Pocken	1043
2. Masern	1044
3. Keuchhusten	1045
4. Parotitis epidemica	1046
5. Rubeolen	1046
II. Infektionskrankheiten, hervorgerufen durch fakultativ pathogene Keime	1047
1. Diphtherie	1047
2. Scharlach	1059

	Seite
3. Poliomyelitis acuta anterior	1064
4. Typhus abdominalis	1067
5. Pneumonie	1067
6. Erysipel	1068
7. Ruhr	1069
8. Meningokokkenerkrankungen	1069
Schrifttum	1069

Erbpathologie der Geschwülste.

Genetik der Krebsgeschwülste der Tiere. Von Professor Dr. FRIEDRICH KRÖNING, Berlin. (Mit 18 Abbildungen)	1079
I. Einleitung	1079
II. Das Vorkommen der Tumoren bei den Wirbeltieren	1080
III. Die Drosophila-Tumoren	1083
IV. Schmetterlingstumoren	1086
V. Genetisch bedingte Tumoren bei Fischgattungsbastarden	1086
VI. Die Mammatumorstämme der Maus	1089
VII. Die übrigen Tumorstämme bei Maus und Ratte	1100
VIII. Tumorinduktionen und Genetik	1102
1. Parasitäre Geschwulstbildungen	1102
2. Chemische Stoffe als Geschwulsterzeuger	1103
3. Tumorerzeugung durch kurzwellige Strahlen	1106
4. Tumorerzeugung durch Virusstoffe	1106
5. Tumorerzeugung durch mechanische Reize	1107
IX. Genetik der Transplantation der Tumoren	1107
X. Krebs als somatische Mutation	1112
Schrifttum	1114

Erbbiologie der Geschwülste des Menschen. Von Professor Dr. K. H. BAUER, Breslau. (Mit 13 Abbildungen)	1122
Vorbemerkungen	1122
I. Statistische Untersuchungen	1122
a) Krebshäufigkeit und Altersaufbau der Bevölkerung	1123
b) Krebs und Geschlecht	1125
c) Rasse und Krebs	1128
II. Monomer vererbare Geschwulstkrankheiten	1131
a) Gutartige dysontogenetische Geschwülste	1132
b) Erbliche „Präcancerosen“	1140
III. Familien- und Stammbaumforschung	1147
a) Erblichkeitsuntersuchungen an krebserkrankten und kreisfreien Individuen	1147
b) Die Stammbaumforschung beim Krebs	1150
c) Kritik der statistisch gewonnenen Ergebnisse	1156
IV. Zwillingsforschung und Geschwulstvererbung	1157
a) Konkordante Geschwülste bei Zwillingen	1158
b) Diskordantes Verhalten der Geschwulstbildung bei Zwillingen	1160
c) Auslesefreie Zwillingsserien Krebskranker	1162
V. Allgemeine Vererbungsfragen bei Geschwülsten des Menschen	1164
a) Menschliche Krebsvererbung und Genetik der Krebsgeschwülste der Tiere	1164
b) Einfluß des genotypischen Milieus auf die Krebsentstehung	1165
c) Frage einer erblichen Allgemeindisposition zum Krebs	1166
d) Erbliche Gewebs- bzw. Organdisposition zum Krebs	1169
e) Erbliche Veranlagung und exogen entstehende Krebsformen	1170
VI. Zusammenfassung: Der heutige Stand unserer Vorstellungen über Krebsvererbung	1172
Schrifttum	1174
Namenverzeichnis	1177
Sachverzeichnis	1229

Erbbiologie und Erbpathologie des Ohres und der oberen Luftwege.

Von W. ALBRECHT, Tübingen.

Mit 51 Abbildungen.

Die erblichen Leiden unseres Fachs haben erst in den letzten beiden Jahrzehnten die Beachtung gefunden, die ihrer Bedeutung zukommt. Wohl war für einzelne Affektionen die Erblichkeit als wesentliche Ursache bekannt und anerkannt, doch fehlte die genauere Bearbeitung und systematische Eingliederung. In erster Linie die Taubstummheit als besonders markantes Merkmal, dann die Otosklerose und die Ozaena weckten schon früh das Interesse an einem erblichen Faktor. Forscher wie LUNDBORG, GRADENIGO, KÖRNER, HAMMERSCHLAG seien hier genannt, die sich schon früh um die Erbfrage bemühten. Eine feste Grundlage fand unsere Forschung jedoch erst mit dem feineren Ausbau und der glänzenden Entwicklung der allgemeinen Vererbungslehre, welche auch auf unser Fach befruchtend wirkte und die Möglichkeit einer systematischen Bearbeitung geboten hat.

Es ist bei der Jugend unserer erbbiologischen Forschung verständlich, daß auch das beschränkte Gebiet unseres Fachs noch keine einheitliche Klärung erkennen läßt. Es hängt dies in der Hauptsache mit den Unstimmigkeiten zusammen, wie sie in der allgemeinen Vererbungslehre bestehen. Besonders die Lehre der *Organminderwertigkeit* und ihre Bekämpfung haben in unserem Fach zu zwei grundverschiedenen Auffassungen geführt. Die Differenzen sind besonders auf dem Gebiet der Ohrenheilkunde so einschneidend, da sich zwei grundsätzlich getrennte Anschauungen über Genese und Wesen der einzelnen Veränderungen gegenüberstehen, die nicht nur theoretische, sondern auch praktische Bedeutung besitzen.

Über die Lehre der Organminderwertigkeit wird im allgemeinen Teil dieses Handbuchs ausführlich geschrieben werden. Es ist daher nicht meine Aufgabe, hier im einzelnen das Für und Wider zu erörtern. Ich halte es aber für geboten, von unserem lokalen Gesichtspunkt aus in aller Kürze auf diese Lehre hier einzugehen, da in unserem Fach ein besonders heftiger Kampf über das vorliegende Problem entbrannte.

Bekanntlich waren es vor allem J. BAUER und C. STEIN, welche die erblichen Ohrenleiden auf eine erblich bedingte Minderwertigkeit des Gehörorgans zurückführten. Die verschiedensten Erkrankungen des inneren, mittleren und äußeren Ohres sind nach ihrer Meinung Ausdruck einer Minderwertigkeit des gesamten Gehörorgans. Als instruktives Beispiel wird eine Beobachtung von SPIRA angeführt, in welcher eine Tochter Ceruminalpröpfe hatte, ein Sohn und der Vater an einer Mittelohrerkrankung und zwei weitere Töchter an einer degenerativen Veränderung des Hörnerven litten. In diesem Zusammentreffen der verschiedensten Affektionen in einer Familie sehen sie den Beweis für die Richtigkeit ihrer Anschauung.

Die Lehre der Organminderwertigkeit ist von den meisten Erbbiologen abgelehnt worden: LENZ, NAEGELI, SIEMENS, WEITZ, HANHART u. a. Für unser

Gebiet ist sie, wie von mir wiederholt geäußert wurde, geradezu eine Unmöglichkeit. Was wir als Gehörorgan bezeichnen, ist, biologisch betrachtet, keine Einheit, sondern setzt sich aus drei Organen zusammen: dem äußeren, dem mittleren und dem inneren Ohr. Es sind dies selbständige, anatomisch und entwicklungs-geschichtlich streng voneinander getrennte Teile. Der äußere Gehörgang gehört in das Gebiet der äußeren Haut, das Mittelohr steht mit der Rachenschleimhaut durch die Ohrtrompete in direkter Verbindung und das innere Ohr hat seinen Zusammenhang mit dem nervösen Zentralapparat. Diese Trennung läßt sich anatomisch bis ins kleinste nachweisen, sie kommt besonders deutlich in der Blutversorgung zum Ausdruck, welche streng getrennt angelegt ist und keine Verbindung mit dem Nachbarorgan besitzt. Äußeres, mittleres und inneres Ohr ist somit zu dem übergeordneten Zweck, das Hören zu vermitteln, *nebeneinander* gelagert, doch fehlt ihnen eine organische Einheitlichkeit. Wenn aber kein einheitliches Organ existiert, so kann von einer Organminderwertigkeit nicht gesprochen werden. Wenn in einer Familie verschiedene Ohraffektionen in gehäufte Form auftreten, so kann dies ein zufälliges Zusammentreffen sein. In einzelnen Fällen mag die allgemeine Konstitution ursächlich in Frage kommen, wie z. B. die exsudative Diathese, die sich einmal in Ekzemen (Ekzem- und Furunkulose des äußeren Gehörgangs), ein andermal in der Neigung zu katarrh-alischen Entzündungen (Mittelohrentzündung) äußert. Dieses kombinierte Auftreten ist aber sicher kein Beweis für die Organminderwertigkeit.

Neben der Theorie der Organminderwertigkeit ist die Lehre von der *Einheitlichkeit der krankmachenden Gene* zu nennen, wie sie für die einzelnen Fachgebiete zum Teil von namhaften Vertretern ihres Fachs verkündet wird. Auf unserem Gebiet hat sich HAMMERSCHLAG für diese Idee eingesetzt. Er führt die Vererbung der verschiedenen erblichen Ohrenleiden, die nach seiner eigenen Erklärung „keine distinkten Krankheiten, sondern nur Glieder einer übergeordneten nosologischen Einheit sind“, auf zwei Erbfaktoren zurück. Diese beiden Gene sind vielseitig. Sie haben einmal beide recessiven Charakter, dann entwickelt sich eine Otosklerose. Ein andermal hat das eine eine partielle Dominanz, dann entwickelt sich „die degenerative Taubstummheit“, wie sie HAMMERSCHLAG nennt. Da aber auch diese komplizierte Vererbungsart nicht ausreicht, um die vorkommenden Möglichkeiten zu erklären, so wird die Polyallelie als Hilfhypothese zugezogen. HAMMERSCHLAG versteht hierunter den wechselnden Intensitätsgrad des dominanten Gens. Seine Valenz kann von der vollen Durchschlagskraft bis zum völligen Versagen fluktuierend alle Übergänge zeigen. Aber selbst diese, fast unbeschränkte Vielseitigkeit reicht nach HAMMERSCHLAG nicht aus, um alle Beobachtungen zu erklären, und er will, wie er schreibt, nach neuen Erklärungen suchen, die zu allen Möglichkeiten passen.

Zur Begründung seiner Lehre verweist HAMMERSCHLAG auf die anderen Gebiete der Erbbiologie, so vor allem auf die Nerven- und Augenheilkunde. In diesen Disziplinen sei die Einheitlichkeit der Erbleiden längst anerkannt. Er zieht daraus den Schluß, daß die gleichen Naturgesetze wie in anderen Disziplinen auch für die Ohrenheilkunde gelten müssen. Dieser Schluß ist an sich richtig, aber ebenso sicher ist die Behauptung falsch, daß in den anderen Fächern die Lehre von der Einheitlichkeit der Erbleiden anerkannt sei. Die von HAMMERSCHLAG vorgebrachten Beweise sind vor allem von LENZ gründlich widerlegt worden. Er kommt auf Grund seiner sehr ausführlichen Bearbeitung des vorliegenden Themas zu dem Schluß, daß die Behauptung HAMMERSCHLAGS „einfach nicht den Tatsachen entspricht“.

Einen weiteren Beweis für seine Theorie sieht HAMMERSCHLAG in der Tatsache, daß hie und da verschiedenartige Erbleiden in *einem* Gehörorgan kombiniert auftreten. Es sind schon früher von verschiedener Seite Fälle veröffentlicht

worden, in denen sich histologisch eine Schneckenmißbildung neben einer Otosklerose fand: ALEXANDER, DENKER, HABERMANN, BRUNNER u. a.

In letzter Zeit hat O. MAYER seine Präparate systematisch auf dieses Zusammentreffen durchgesehen. Er konnte in einem Teil der Otosklerosefälle — häufiger als man dies sonst beobachten kann — Verbildungen und Varietäten der Schneckenwindel feststellen, die er, jedenfalls teilweise, als die mildeste Form der erblichen Schneckenmißbildung ansieht. Umgekehrt fanden sich in seinen Taubstummenpräparaten in einem über die Norm erhöhten Prozentsatz Otoskleroseherde. Seine Befunde konnten jedoch von LANGE, MAX MEYER und NAGER bei Durchsicht ihrer Präparate nicht bestätigt werden. Wählen wir zusammenfassend die gesamten Präparateserien dieser vier Autoren als Grundlage unserer Berechnung, so wird der Prozentsatz des kombinierten Vorkommens ziemlich nieder werden. Aber wir wollen zugeben, daß dieser Prozentsatz immer noch etwas höher ist als es der Norm entspricht. Diese Tatsache wird von HAMMERSCHLAG in dem Sinne gedeutet, daß ein innerer Zusammenhang zwischen Otosklerose und Schneckenmißbildung, die sich in ihrer schwersten Form als Taubstummheit äußert, besteht, und er sieht in diesem kombinierten Auftreten die beste und sicherste Stütze seiner Theorie. Auf den ersten Blick mag diese Schlußfolgerung etwas Bestechendes haben, sie vermag jedoch einer scharfen Kritik nicht standzuhalten. Zunächst ist zu bemerken, daß eine andere Deutung recht viel einfacher und wahrscheinlicher ist. Wie wir schon früher ausführten, werden die Taubstummen und Schwerhörigen seit Jahrhunderten zueinander hingezogen. Sie fühlen sich unter vollsinnigen Menschen minderwertig, sind unfähig, sich gesellschaftlich in ihren Kreisen zu bewegen, und werden vielfach zurückgesetzt und vernachlässigt. Es ist eine natürliche Folge, daß die Hörgeschädigten gesellschaftlich schon immer einen abgeschlossenen Kreis bildeten und daß innerhalb dieses Zirkels die Ehen geschlossen wurden. Bedenken wir, daß sich unter den Hörgeschädigten doch recht häufig *erblich* Geschädigte befanden, so war es ganz unvermeidlich, daß sich in dem Kreis der Schwerhörigen und Gehörlosen die verschiedenen Erbleiden durch Generationen hindurch vererbten und vermischten, und es wird niemand wundernehmen, wenn sich verschiedene Ohrenleiden, von den Ahnen getrennt vererbt, auf *ein* Individuum konzentrierten. Ist so das kombinierte Auftreten verschiedener Ohrenleiden durch die gehäufte Möglichkeit der Vererbung auf durchaus natürliche Weise erklärt, so führt eine kritische Überlegung zu dem einwandfreien Schluß, daß das kombinierte Auftreten die HAMMERSCHLAGSche Lehre nicht nur nicht stützt, sondern ihr sogar widerspricht. Nach seiner Auffassung sind, wie wir ausführten, die erblichen Ohrenleiden auf zwei Gene zurückzuführen, welche verschiedene Fähigkeiten besitzen. Sind beide recessiv, so entwickelt sich eine Otosklerose, ist ein Gen dominant, eine Taubstummheit. Es handelt sich somit um ein Entweder-Oder, um eine Entscheidung nach der einen oder anderen Seite, nicht aber um eine Kombination. Für das Zustandekommen eines kombinierten Auftretens müßte das wandelbare Gen zugleich dominant und recessiv funktionieren, eine Leistung, die selbst bei der Vielseitigkeit der HAMMERSCHLAGSchen Gene schlechterdings unmöglich ist.

Da nach HAMMERSCHLAGS eigener Meinung die bisherigen *klinischen* Untersuchungen für seine Theorie keine eindeutigen Ergebnisse hatten, so halten wir uns auf Grund unserer Ausführungen für berechtigt, die HAMMERSCHLAGSche Lehre von der Einheitlichkeit der erblichen Ohrenleiden als unrichtig abzulehnen. Wir halten uns um so mehr zu dieser Ablehnung berechtigt, als genau besehen eine Einheitlichkeit gar nicht existiert. Schon LENZ hat auf diese Tatsache hingewiesen, und aus unseren Ausführungen geht klar hervor, daß sich nach der HAMMERSCHLAGSchen Lehre sowohl die Otosklerose wie die Taubstummheit jede

für sich nach ihren eigenen Gesetzen weiter vererbt, also eine scharfe Trennung in ihrem Erbgang erkennen läßt. HAMMERSCHLAG gibt damit die erbbiologische Selbständigkeit der beiden Affektionen zu und hat die Einheitlichkeit der otologischen Erbleiden selbst preisgegeben.

In aller Kürze sei noch die Anschauung erwähnt, daß die erblichen Leiden unseres Gebiets, vor allem die Taubstummheit als Teilerscheinung einer allgemeinen Degeneration, eines *Status degenerativus*, aufzufassen sei. Von BAUER und STEIN wurde bekanntlich eine große Zahl „degenerativer Stigmen“ aufgestellt und nachgewiesen, daß sich solche Stigmen bei erblichen Ohrenleiden stets finden lassen. Diese Tatsache ist sicher richtig. Sehen wir uns aber diese „degenerativen Stigmen“ genauer an, so sind es leichte Störungen meist des vegetativen Nervensystems, die nicht nur bei Erbleiden, sondern auch bei Erbgesunden weitverbreitet wird. Besonders in einer Großstadt wie Wien werden sich wenige Menschen finden, die solche leichte Störungen nicht erkennen lassen. Wir lehnen deshalb — wohl in Übereinstimmung mit allen ernst zu nehmenden Erbforschern — den Status degenerativus als Ursache der Erbleiden unseres Gebietes mit aller Bestimmtheit ab. Bei unseren ausgedehnten Familienuntersuchungen konnten wir bei Erbgeschädigten allgemeindegenerative Erscheinungen nicht häufiger nachweisen, als wir sie sonst zu sehen gewohnt sind.

Es mag vielleicht befremden, daß wir gleich zu Beginn unserer Darstellung diese Fragen besprochen haben. Wir möchten dazu bemerken, daß an dieser Stelle die einzige Möglichkeit ist, diese Probleme im Zusammenhang zu erörtern. Vor allem aber schien es uns zweckmäßig, von Anfang an unseren Standpunkt genau zu präzisieren und die Linie klar zu ziehen, nach der unsere Bearbeitung des vorliegenden Themas erfolgen soll.

Die Gliederung des Stoffes macht eine Trennung in zwei große Gruppen wünschenswert:

1. Die lokalen Störungen bei erblichen Allgemeinerkrankungen.
2. Die örtlich beschränkten (autonomen) Veränderungen.

Es wird sich dabei nicht vermeiden lassen, daß im ersten Teil manche Erfahrungstatsachen und Probleme, die außerhalb unseres Gebietes liegen und von anderer Seite bearbeitet werden, zur Erörterung kommen. Wir halten dies im Interesse einer übersichtlichen Darstellung für notwendig, werden uns aber bemühen, fremdes Gebiet so kurz wie möglich, nur in Form kurzer Hinweise zu behandeln. Auch sind wir uns bewußt, daß die Trennung in die beiden Gruppen sich nicht immer leicht durchführen läßt. Besonders manche Neigung zu Krankheiten kann lokal bedingt oder Teilerscheinung einer allgemeinen Disposition sein. Wir werden die Besprechung in zweifelhaften Fällen im lokalen Teil durchführen und im allgemeinen Teile hierauf verweisen.

I. Lokale Störungen bei erblicher Allgemeinerkrankung.

1. Lokale Veränderungen bei mangelhafter Anlage des Mesenchyms.

Es besteht heute kein Zweifel mehr, daß das Mesenchym nach seiner morphologischen Konsistenz und seiner inneren Kraft große Unterschiede zeigt und daß diese Unterschiede in der Anlage begründet sind. Es sei hier nur an die verschiedenen Typen der asthenischen, sthenischen und athletischen Konstitution erinnert, die — wie durch die Stammbaumforschung einwandfrei ermittelt wurde — in der Hauptsache erblich bedingt sind. Das mesenchymale Gewebe ist — wie von HUETER, K. H. BAUER u. a. gezeigt wurde — im gesamten Organismus gleichsinnig geartet, und wir können auch heute — oder besser gesagt, heute wieder — die alte Lehre des HIPPOKRATES von einer trockenen straffen und einer feuchten schlaffen Konstitution voll anerkennen.

Klinisch betrachtet, zeigt sich die unterschiedliche Veranlagung am *Bindegewebe* besonders deutlich, dessen maßgebende Bedeutung in gesunden und kranken Tagen außer Diskussion steht. Es sei vor allem an die entzündlichen Prozesse erinnert, deren lokale Bekämpfung das Bindegewebe und seine Derivate nahezu allein zu tragen haben. Wir haben auf unserem Gebiet täglich die beste Gelegenheit, die individuelle Funktion des Bindegewebes sowohl in der Abwehr der Entzündung wie in der Wundheilung zu beobachten. Als Beweis für diese Erfahrungstatsache können wir eine Arbeit aus unserer Klinik anführen (W. ALBRECHT), aus der deutlich hervorgeht, daß die Sinuswand des Asthenikers dem Übergreifen einer Entzündung eine wesentlich geringere Abwehrkraft entgegenzusetzen vermag als die des Sthenikers. Wir fanden in Fällen, in denen bei einer Mastoidoperation der intakte Sinus absichtlich oder versehentlich freigelegt worden war, ein sekundäres Übergreifen der Entzündung auf die Wand des Blutleiters fast nur bei Asthenikern, deren gesunde Sinuswand schon durch ihre Zartheit auffiel, während die derbe Wand des Sthenikers verschont zu werden pflegt. Der Gedanke liegt nahe und erscheint berechtigt, dieses Geschehen auf andere Verhältnisse zu übertragen. Speziell für die Fenstermembranen dürfen wir annehmen, daß eine feste, derbe Struktur des Bindegewebes einem Übergreifen der Entzündung kräftigeren Widerstand entgegensetzt als ein mehr lockeres Gewebe. Daß an den Schleimhäuten der Luftwege und des Ohres das Bindegewebe große individuelle Unterschiede erkennen läßt, die sich auch klinisch auswirken, ist von M. SCHWARZ gezeigt worden. Diese Verhältnisse werden im Interesse einer geschlossenen Darstellung im zweiten Teil dieser Arbeit, bei Besprechung der Schleimhaut, eingehender behandelt werden.

Dagegen sollen hier, als Teilerscheinung einer Mesenchymstörung, die *Osteogenesis imperfecta*, die *Chondrodystrophia foetalis* und die *Myotonia atrophica*, die auch für unser Fach Interesse besitzen, besprochen werden.

a) Die *Osteogenesis imperfecta*.

Die verschiedenen Formen der *Osteogenesis imperfecta*, die fetale, infantile, juvenile und adulte Form sind nach neuerer Auffassung keine verschiedenartigen Veränderungen, sondern nur graduelle Unterschiede des gleichen Krankheitsgeschehens. Sie beruhen gleichsinnig auf einer Störung des Knochenbaus in dem Sinne, daß bei normalem Abbau nur ein mangelhafter Anbau erfolgt. Es ist eine Funktionsstörung der Osteoblasten, doch sind höchstwahrscheinlich nicht nur sie, sondern das gesamte knochenbildende Gewebe erkrankt. Als Folge des ungenügenden Anbaus findet sich eine dünne, brüchige Knochensubstanz (Eierschalen- und Pergamentschädel, Knochenfrakturen).

Die *Osteogenesis imperfecta* wurde familiär gehäuft beobachtet (BROWNSON, v. D. HOEVE, STRAAT, RUTTIN, K. H. BAUER u. a.). Sie ist also als erblich bedingt anzusehen, Nach K. H. BAUER ist bei dem Leiden das ganze Mesenchym unterwertig, so daß die Knochenveränderungen wieder als Teilerscheinung dieses konstitutionellen Gesamtleidens anzusehen sind.

Die lokalen Veränderungen am Ohr lassen sich nur in den schweren Fällen der angeborenen *Osteogenesis imperfecta* nachweisen, in leichten Fällen ist das Knochengewebe, wie die Befunde RUTTINS zeigen, normal. Auf die umschriebenen Knochenherde, die in dem RUTTINSchen Falle das Bild einer Otosklerose boten, werde ich bei der Bearbeitung dieses Krankheitsprozesses zu sprechen kommen.

Die histologischen Veränderungen können nach NAGER das ganze Felsenbein befallen. Im *Mittelohr* finden sich häufig keinerlei krankhaften Veränderungen, in anderen Fällen erscheint es auffallend flach, wie zusammengeklappt. Die Gehörknöchelchen zeigen nur eine dünne Knochenschale mit spärlichen Knochenbalken. Im Hammer finden sich große Hohlräume und vereinzelt Knorpelinseln.

Die *Labyrinthhöhlräume* können ebenfalls normale Form haben, gelegentlich sind sie abgeflacht, zusammengedrückt oder auffallend klein entwickelt. Besonders die Schnecke kann in der Richtung der Spindel zusammengepreßt erscheinen. Die feinere Struktur des Knochens läßt, wie M. MEYER zeigen konnte, im Vergleich mit dem normalen Bau der Labyrinthkapsel qualitativ keine Unterschiede erkennen, nur quantitativ ist die Entwicklung zurückgeblieben. Die periostale Schicht ist nach dem Urteil sämtlicher Untersucher nur sehr mangelhaft entwickelt. Die Knochen bestehen stellenweise aus spärlichen Bälkchen oder geflechtartig unreifem Gewebe. Die enchondrale Schicht kann als dünne Schale mit spärlichen Knochenbälkchen erscheinen oder vollkommen fehlen. Die Knorpelkapsel ist bis auf kleine Reste abgebaut, so daß große Knochenmarksräume mit zellreichem abnormem Mark entstehen. Auch die endostale Schicht fällt durch ihre mangelhafte Entwicklung auf. An den Ossifikationszonen, die den Epiphysengrenzen des Extremitätenknochen entsprechen, läßt sich eine normal wuchernde Knorpelzone beobachten. An ihrem Rande findet man die Knorpelzellen durch primäre Markräume eröffnet, um die aber die übliche Knochenapposition ausbleibt. Der mangelhafte oder fehlende Knochenersatz läßt sich beobachten, obwohl die Osteoblasten oft in großer Zahl vertreten sind (M. MEYER).

Von J. FISCHER wurden im Gegensatz zu den anderen Autoren *Felsenbeinfrakturen* beobachtet. Nach der Beschreibung FISCHERS ist es wohl nicht zweifelhaft, daß die beschriebenen Defekte intravital entstanden sind. Es fanden sich Blutungen im umliegenden Gewebe, Verschiebungen der Bruchenden, Verlagerungen des Periosts sowie Callusbildung. Die Frakturen ließen sich beiderseitig an verschiedenen Stellen des Knochens nachweisen.

b) Die Chondrodystrophia foetalis.

Die Chondrodystrophie ist ein erbliches Leiden, das sich nach LENZ dominant und recessiv vererben kann. Ein Stammbaum von NIZHOFF zeigt deutlich die dominante Vererbung, einer von BONNEVIE die recessive (s. Abb. 1).

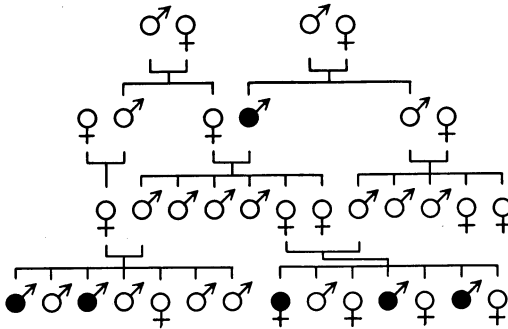


Abb. 1. Recessiver Erbgang der Chondrodystrophie nach BONNEVIE.

Das Wesen der Krankheit, die vor allem KAUFMANN und seiner Schule ihre selbständige Stellung verdankt, beruht in erster Linie auf einer mangelhaften Funktion des Knorpels, dessen Fähigkeit zu wuchern nur ungenügend entwickelt ist oder gänzlich fehlt. Die Röhrenknochen, deren Epiphysenlinie jede ernstere Wachstumstendenz vermissen läßt, bleiben deshalb im Wachstum zurück. Die mangelhafte Leistung des Knorpels wird von einem abnormen und frühzeitigen Aufhören der Ossifikation begleitet. Diese frühzeitige Verknöcherung führt am Schädel zu einer Verkürzung der Schädelbasis mit Einziehung der Nasenwurzelgegend.

Die Veränderungen am Ohr sind von NAGER beschrieben worden. Er fand — entsprechend dem oben geschilderten Wesen des Leidens — hauptsächlich eine Affektion der Teile, die durch enchondrale Ossifikation verknöchern, also speziell der enchondralen Labyrinthkapsel. Sie fiel im histologischen Schnitt durch unregelmäßig und abnorm gebaute, sowie regellos angeordnete Interlobularräume auf, die dem Knochenbild ein eigenartig unruhiges Gepräge gaben.

Die Veränderungen am Ohr sind von NAGER beschrieben worden. Er fand — entsprechend dem oben geschilderten Wesen des Leidens — hauptsächlich eine Affektion der Teile, die durch enchondrale Ossifikation verknöchern, also speziell der enchondralen Labyrinthkapsel. Sie fiel im histologischen Schnitt durch unregelmäßig und abnorm gebaute, sowie regellos angeordnete Interlobularräume auf, die dem Knochenbild ein eigenartig unruhiges Gepräge gaben.

Bei ausgetragenen Kindern ist die Verknöcherung weiter vorgeschritten als normal, so daß das Bild einer Osteosklerose entsteht. An der Ossifikationszone fällt — entsprechend dem Befund an den Epiphysen — die geringe Wucherung der Knorpelsubstanz auf. Verkalkung und Ossifikation erfolgt in unregelmäßiger Weise.

Die endostale und periostale Kapselschicht lassen keine nennenswerten Veränderungen erkennen. Form, Größe und Weite der Labyrinthhöhlräume weichen nicht von der Norm ab.

Das Hörvermögen wird durch den Prozeß nicht beeinflusst.

c) Die Myotonia atrophica.

Die atrophische Myotonie ist ein erbliches Leiden von dominantem Erbgang. Die ersten Erscheinungen pflegen nach dem 20. Lebensjahr aufzutreten und äußern sich, wie der Name besagt, in einer Atrophie und einem Krampfzustand der Muskulatur, der schon auf geringe Reize aufzutreten pflegt. Es genügt schon die willkürliche Kontraktion des Muskels (z. B. Kontraktion der Handmuskulatur zur Faust), um einen länger dauernden, krampfartigen Kontraktionszustand auszulösen. Auch ein mechanischer Reiz, z. B. ein leichter Schlag gegen den Muskel, führt zu einer länger dauernden Kontraktion. Eine Reizung durch den galvanischen Strom hat eine träge, nachdauernde Kontraktion zur Folge. Der Schwund der Muskulatur erfolgt stetig, gleichmäßig fortschreitend, ohne fibrilläre Zuckungen und ohne Entartungsreaktion. Die Knochen werden dabei nachgiebig und nehmen an Salzgehalt ab. Das Leiden ist meist von einer prämaturnen Katarakt begleitet. Auch finden sich in der Regel vasomotorische und trophische Störungen.

Veränderungen auf unserem Gebiet betreffen vorzugsweise die *Muskulatur des Mundes* und des *Speiseweges*. Die Zunge ist in ihren Bewegungen langsam und schleppend. Vor allem fehlt ihr die Gewandtheit und Behendigkeit, wie sie für die feinere Artikulation nötig ist. Die Folge ist eine unartikulierte, verwaschene Sprache. Sie bekommt zudem häufig einen näselnden Charakter, da die Gaumensegel meist hochgradig atrophieren, in schweren Fällen zu einer papierdünnen Membran, die zu einem Abschluß des Nasenrachens unfähig geworden ist. Am Oesophagus finden sich spastische und atrophische Zustände vereinigt. W. ALBRECHT konnte wiederholt am Oesophagumund einen fast unüberwindlichen Spasmus feststellen. Die spastische Kontraktion kann — entsprechend der allgemeinen Kontraktionsbereitschaft — schon durch den eingeführten Bissen hervorgerufen werden und dadurch das Essen außerordentlich erschweren. Auf den stärkeren Reiz des eingeführten Oesophagoscops erfolgt häufig eine maximale Kontraktion des Muskels. Gelingt die Überwindung dieses Hindernisses, so findet man bei weitem Lumen die Oesophaguswand schlaff, auffallend trocken und meist mit zähhaftendem Sekret bedeckt. Im Kehlkopf sind die Veränderungen, verglichen mit denen des Speiseweges, gering. Man findet gelegentlich eine Atrophie der Stimmbänder, verbunden mit einer trägen Beweglichkeit. PREYSING stellte in einem obduzierten Falle histologisch eine Atrophie der Adductoren fest. Besonders im Lateralis waren die Fasern verschmälert und zeigten hie und da eine Granulierung des Protoplasmas an den Polen der Kerne.

2. Die immunisierenden Fähigkeiten und ihre lokale Bedeutung.

Über die immunisierenden Kräfte und ihre Auswirkung wird von berufener Seite geschrieben werden. Ein kurzer Hinweis auf die geltenden Erfahrungen erscheint jedoch berechtigt, da die wichtigsten Infektionskrankheiten Diphtherie,

Masern und Scharlach teils unser Gebiet befallen, teils schwere Komplikationen in Hals, Nase und Ohr hervorrufen.

Bei der Beurteilung des Erblichkeitsfaktors müssen wir trennen:

1. Die Erkrankungsbereitschaft, die Empfänglichkeit, also das Erkranken oder Nichterkranken bei *erstmaligem* Kontakt mit dem Erreger.

2. Den Ablauf der Immunisierungsvorgänge im Körper.

Für die Krankheitsbereitschaft haben wir als Maß den „Kontagionsindex“. Bei der Beurteilung der erblichen Bereitschaft müssen wir wieder unterscheiden zwischen Infektionen mit hohem Index, also solchen, welche sehr häufig zur Erkrankung führen, und solchen mit niederem Index. Infektionskrankheiten mit hohem Index sind Masern (95%), Pocken (95%), Keuchhusten (70%). Sie kommen, da fast jedes Kind bei der ersten Berührung mit dem Erreger erkrankt, für unsere Untersuchungen nicht in Frage. Hier sind nur Infektionskrankheiten mit niedrigem Index verwertbar: Scharlach (40%), Diphtherie (10—20%), Poliomyelitis (unter 1%).

Zu der Prüfung der Empfänglichkeit gegen Scharlach und Diphtherie liegen Untersuchungen von v. VERSCHUER an Zwillingen vor. Er fand für Scharlach bei 49 eineiigen Zwillingspaaren 29mal ein konkordantes, 20mal ein diskordantes Auftreten. Bei 55 zweieiigen Zwillingspaaren fand sich 25mal Konkordanz, 30mal Diskordanz. Für die Untersuchungen auf Diphtherie waren es 52 eineiige und 43 zweieiige Zwillingspaare. Die Zahlen waren für die eineiigen Konkordanz 24, Diskordanz 28, für die zweieiigen: Konkordanz 19, Diskordanz 24.

Aus diesen Zahlen geht deutlich hervor, daß ein nennenswerter und wissenschaftlich verwertbarer Unterschied zwischen den eineiigen und zweieiigen Zwillingen nicht besteht. Die weitere Folgerung ist die, daß von einer erblich bedingten Krankheitsbereitschaft oder Nichtbereitschaft nicht gesprochen werden kann.

Dagegen stimmen die bisherigen Untersuchungsergebnisse darin überein, daß die *immunisierenden Fähigkeiten* individuell verschieden und von erblichen Einflüssen abhängig sind. Von HIRSZFELD und BROCKMANN wurden Familienuntersuchungen ausgeführt, welche den Immunitätszustand der Kinder gegen Diphtherie mit dem ihrer Eltern verglichen. Zur Prüfung wurde der SCHICKtest verwandt. Es ergab sich dabei:

In 8 Familien reagierten beide Eltern positiv. Von 14 Kindern war das Resultat 13mal positiv, einmal negativ.

In 26 Familien war die Reaktion bei dem einen der Eltern positiv, bei dem anderen negativ. 44% der 64 Kinder waren negativ.

In 82 Familien zeigten beide Eltern negative Reaktion. Von 228 Kindern waren 71% negativ.

Einen ähnlichen Befund ergaben die Untersuchungen auf Scharlach. Geprüft wurde hier mit DICKtest. Untersucht wurden 167 Kinder bei 55 Familien.

Von HIRSZFELD wurden diese Befunde speziell für Diphtherie so gedeutet, daß eine *direkte* Immunisierung von den Eltern auf die Kinder vererbt wurde. Gegen diese Anschauung spricht jedoch die Tatsache, daß am Ende des ersten Lebensjahres etwa 90% der Kinder keine Antitoxine führen. Die Annahme einer *erworbenen* Immunität erscheint deshalb recht viel mehr berechtigt. *Vererbt* wäre in diesem Fall *die Fähigkeit zum Erwerb der Immunität*. Für diese Auffassung läßt sich speziell für Diphtherie die auffallende Erscheinung ins Feld führen, daß mit zunehmenden Jahren die Ansteckungsgefahr ganz deutlich abnimmt. Wie die HIRSZFELD-BROCKMANNschen Untersuchungen gezeigt haben, ist ein positiver Test bei Erwachsenen selten. Aber auch schon im jugendlichen Alter läßt sich beobachten, daß der Diphtheriebacillus seine Schrecken mehr und mehr verliert, je älter das Kind ist.

Die Erfahrungen, die man aus den Beobachtungen bei Scharlach und Diphtherie gewonnen hat, gelten mit demselben Recht für die *unspezifischen* Erreger. Eine so genaue Beurteilung und Berechnung, wie sie für die spezifischen Krankheitskeime durchgeführt wurde, ist hier nicht möglich, doch bestätigt die klinische Beobachtung — gerade auch auf unserem Gebiet — die experimentellen Studien am spezifischen Erreger. Besonders die Fälle, in denen die immunbiologische Abwehr versagt, sind hier lehrreich. Sie beweisen, daß es bei sonst gut funktionierender Abwehr meist *ein* bestimmter Erreger ist, gegen den der Körper mehr oder weniger machtlos ist. Einen besonders charakteristischen Fall hat W. ALBRECHT mitgeteilt, bei dem die Abwehrfunktion gegen den Pneumococcus nahezu vollkommen versagte. Bei dem betroffenen Patienten fand sich eine Infektion beider Mittelohren, sowie sämtlicher Nebenhöhlen. Aus dem Eiter ließ sich der Pneumococcus WEICHSELBAUM in Reinkultur züchten. Gleichzeitig bestand eine Pneumonie. Wie der Patient berichtete, hatte er die gleiche Krankheit schon 9mal durchgemacht. Später ist er einer 10. Infektion erlegen. In einem zweiten Fall zeigte sich die Abwehr gegen den Streptococcus pyogenes nahezu machtlos. Umschriebene Furunkel oder sonst harmlose Eiterpusteln im Gehörgang, an welchen die betreffende Patientin häufig leidet, hatten schwerste Erscheinungen von Sepsis mit pyämischen Temperaturen bis zu 42° zur Folge, die wochenlang anhielten und jeglicher Therapie trotzten. Charakteristisch war dabei, daß das Blutbild auch auf dem Höhepunkt der Sepsis nahezu normal befunden wurde. Es zeigte, mit Ausnahme einer mäßig starken Leukocytenvermehrung, nach Zusammensetzung und Art der Zellen keine Unterschiede gegen die Norm.

Die Annahme erscheint berechtigt, daß auch die Entstehung von *Komplikationen bei chronischer Tonsillitis* in hohem Maße von einer immunbiologischen Schwäche abhängt. ALBRECHT und BOSSE konnten zeigen, daß Patienten, die im Verlauf einer chronischen Tonsillitis an einer Gelenkaffektion erkrankten, ein Versagen in der Bildung von Antikörpern erkennen ließen. Sie gingen bei ihren Untersuchungen so vor, daß sie den Patienten eine aus den Keimen ihrer Tonsillen gewonnene Vaccine subcutan oder intramuskulär injizierten. Es wurden auf diese Weise insgesamt 23 Fälle untersucht, 9 Patienten mit Komplikationen, 14 Fälle von chronischer Tonsillitis ohne Komplikationen. Bei den 9 Patienten mit Komplikationen versagte die Antitoxinbildung regelmäßig, bei den 14 Fällen ohne Komplikationen fand sich 13mal eine in ihrer Intensität zwar wechselnde, aber stets deutliche Antikörperbildung und nur ein Versager. Wenn die Zahl der bisherigen Beobachtungen auch gering ist, so weist die Eindeutigkeit der Befunde darauf hin, daß — neben anderen, die Entwicklung einer Komplikation begünstigenden Faktoren — die immunbiologische Leistung des Organismus die Entwicklung von Komplikationen sehr wesentlich zu beeinflussen vermag.

3. Die Diathese und ihre lokalen Erscheinungen.

a) Die lymphatische Diathese.

Unter lymphatischer Diathese verstehen wir eine über den Durchschnitt starke Entwicklung des Tonsillengewebes, die „vergrößerten Mandeln“. In der Regel befindet sich das gesamte tonsilläre Gewebe, die Gaumenmandeln, die Rachenmandel und die Zungentonsille in dem Zustand eines auffallend großen Volumens. Die lymphatische Diathese bildet häufig die Teilerscheinung einer exsudativen Diathese und ihrer bekannten Erscheinungen an der Haut, an den Schleimhäuten, und dem Darm, sie kann aber auch auf das Tonsillengewebe beschränkt bleiben. Im Kindesalter tritt sie besonders deutlich in die Erscheinung.

Die „großen Mandeln“ lassen sich, wie jeder erfahrene Facharzt weiß, häufig durch Generationen hindurch bei zahlreichen Mitgliedern der Familie beobachten. Es besteht somit kein Zweifel an ihrer Erblichkeit, wenn auch Umweltseinflüsse begünstigend oder hemmend einzuwirken vermögen. Diese Erfahrungstatsache wird durch die Zwillinguntersuchung bestätigt. Bei *eineiigen Zwillingen* konnte SIEMENS eine volle Konkordanz bei 10 eineiigen Zwillingspaaren nachweisen, während drei zweieiige Zwillinge diskordantes Verhalten zeigten, und nach WEITZ ließ sich beobachten, daß von 11 eineiigen Zwillingspaaren 10 Paare eine Hypertrophie der Tonsillen zeigten, während bei dem 11. Paar nur ein Zwilling große Mandeln hatte. Häufig zeigte sich bei den einzelnen Paaren eine genaue Übereinstimmung in Form und Größe, doch fanden sich auch bemerkenswerte Unterschiede.

Die Frage erscheint hier sehr berechtigt: was verstehen wir unter einer großen oder gar vergrößerten Mandel? Gibt es überhaupt ein Maß für die normale, d. h. durchschnittliche Größe? Diese Frage müssen wir verneinen. Die Größe der Mandeln ist so variabel, daß ihre Beurteilung — soweit es sich nicht um maximale Formen handelt — als subjektiv zu bewerten ist. Soviel darf jedoch als gesichert gelten, daß eine große Mandel nicht krank zu sein braucht. Ja von mancher Seite wird sogar angenommen, daß eine große Mandel die Norm und als solche eher günstig zu beurteilen sei. Es gründet sich diese Auffassung auf eine systematisch durchgeführte Untersuchung des Mandelgewebes bei unseren Gefallenen des Weltkrieges, die ergab, daß sich bei diesen gesunden und kräftigen Menschen recht viel häufiger eine große Mandel fand als das Gegenteil. Diese Auffassung mag übertrieben sein; allein diese Befunde beweisen so viel, daß die Größe der Mandeln über ihre gesundheitliche und biologische Bewertung nichts zu sagen vermag.

Fragen wir uns nach der *Ursache* der Hypertrophie, so könnte man sich zunächst vorstellen, daß die Größe der Tonsillen eine ererbte Eigentümlichkeit sei, die wie die Größe der Nase oder die Größe der Hände vererbt wird. Dieser Gedanke hätte zunächst etwas Bestechendes, aber gegen diese Annahme spricht die Tatsache, daß die Größe des Mandelgewebes mit den Lebensjahren sehr stark wechselt. Große Hände bleiben das ganze Leben groß, von dem Tonsillengewebe wissen wir, daß es in den ersten Lebensjahren besonders stark entwickelt ist, um sich im Laufe der Jahre mehr und mehr zurückzubilden und zum Teil ganz zu verschwinden (Rachentonsille). Dies scheint auf eine bestimmte Funktion der Tonsille hinzuweisen und drängt zu der Frage nach *Sinn und Zweck des Mandelgewebes*.

Über die Funktion der Tonsillen ist schon viel geschrieben und vermutet worden. Die geläufigste und weitestverbreitete Anschauung ist die der *Schutzwirkung*. Sie stammt ursprünglich von STÖHR, der als erster auf die Emigration der Rundzellen durch das Oberflächenepithel der Tonsillen hinwies und darin eine Schutzwirkung durch Phagozytose erblickte. Diese Auffassung ließ sich jedoch leicht widerlegen, da die ausgewanderten Blutelemente nicht Leukocyten, sondern Lymphocyten, also zur Phagozytose nicht befähigt sind. Die Abwehrtheorie wurde dann in neuer Form wieder aufgenommen. Man nahm an, daß die Tonsillen gleich einer Lymphdrüse in den Lymphstrom eingeschaltet seien und gleich ihr ein Filter für eingedrungene Giftstoffe bilden. Besonders die vom Rachendach und den hinteren Teilen der Nase aus zufließende Lymphe sollte entgiftet werden. Für diese Auffassung ließ sich vor allem die klinische Beobachtung verwerten, daß häufig nach Operationen an der Nasenschleimhaut die Gaumenmandeln entzündlich erkrankten (postoperative Angina). Man deutete diese Beobachtung in dem Sinne, daß bei der Operation Giftstoffe in die Lymphbahn gelangen, die von den Gaumenmandeln unschädlich gemacht werden, dabei aber eine Entzündung des Gewebes veranlassen. Zahlreiche Experimente, die zum Studium dieser Vorgänge ausgeführt wurden, sprachen teils für, teils gegen diese Hypothese. Eine weitgehende Klärung haben dann die Untersuchungen der Lymphbahnen durch SCHLEMMER gebracht, der nachweisen konnte, daß Lymphbahnen, die von oben her zu den Tonsillen gehen, gar nicht existieren. Damit darf die Anschauung von der lymphdrüsenähnlichen Funktion, von dem „Abwehrfilter der Tonsillen“ als erschüttert gelten.

Denn eine Gaumenmandel, die nicht in das Lymphsystem eingeschaltet ist, kann nicht die Funktion einer Lymphdrüse übernehmen.

Eine weitere Theorie ist die der *innersekretorischen Funktion*. Diese Anschauung wurde von MASINI, SCHEIER, FLEISCHMANN u. a. auf Grund ihrer chemischen Untersuchungen vertreten, von AMERSBACH und MAX MEYER abgelehnt, mit der Begründung, daß die vor allem von FLEISCHMANN gefundenen Reaktionen sich auch sonst im Organismus in den verschiedensten Geweben nachweisen ließen. Mit dieser einwandfreien Begründung schien die Lehre von der inneren Sekretion widerlegt, bis sie O. Voss mit neuen Ideen, jetzt von der praktischen Seite her, wieder aufnahm. Er ging von der Beobachtung aus, daß Kinder nach Tonsillektomie eine auffallend rasche Größen- und Gewichtszunahme zeigten, die sich nach seiner Überzeugung nicht allein durch die Entfernung des kranken Organs erklären ließen. Er sieht deshalb in der inneren Sekretion der Tonsillen eine *wachstumshemmende Kraft*. Zur Klärung und Stützung seiner Idee benutzte er das Experiment. Er verwandte dazu Kaulquappen, an denen sich die Wachstumsverhältnisse besonders deutlich studieren ließen. Wurden sie mit getrocknetem Tonsillengewebe gefüttert, so zeigten sie im Vergleich zu Kontrolltieren, die mit Fleisch gefüttert wurden, ein deutliches Zurückbleiben im Wachstum und in der Entwicklung. Die gleichen Befunde hatte sein Schüler GRIEBEL bei 3 jungen Hühnern, die Tonsillengewebe als Futter bekamen. Er konnte ferner bei Pflanzenkeimen, die er vor der Einpflanzung in Tonsillenbrei getaucht hatte, eine Wachstumshemmung beobachten. Es ist begreiflich, daß Voss in diesen übereinstimmenden Befunden einen Beweis für seine Theorie sah, doch kann ich ihm darin bei kritischer Betrachtung der Verhältnisse mit KAHLER, MATHÉ u. a. nicht zustimmen. Die Befunde besagen nur, daß nach Fütterung mit Tonsillengewebe die Entwicklung der Tiere im Vergleich mit den Kontrolltieren zurückblieb, über die *Ursache* dieser Tatsache geben sie keine Erklärung. Man muß doch sehr daran denken, daß der Nährwert des Tonsillengewebes — Bindegewebe und lymphatisches Gewebe — dem des zerriebenen Fleisches nicht gleichkommt und deshalb eine gedeihliche Entwicklung der Tiere verhinderte. Auch ist sehr die Frage, ob getrocknete und möglicherweise infizierte Tonsillen als verträgliche Nahrung anzusprechen sind. Besonders Kaulquappen sind erfahrungsgemäß gegen Ernährungsstörungen sehr empfindlich und reagieren prompt auf eine unzuträgliche Nahrungsweise. Gegen die GRIEBELschen Befunde läßt sich ferner anführen, daß die Befunde an 3 Tieren für die Entscheidung einer so wichtigen Frage nicht ausreichen. Was seine Experimente an Pflanzen betrifft, so kann man hier wieder nur soviel sagen, daß das Eintauchen eines Keimlings in Tonsillenbrei seiner weiteren Entwicklung wenig zuträglich ist. Worauf die Schädigung beruht, wissen wir nicht. An dieser Beurteilung ändern auch die Untersuchungen von KELEMEN nichts, der in vitro an Kulturen von Herzmuskel- und Irisgewebe 8tägiger Hühnerembryonen nachwies, daß bei Zusatz eines Extraktes aus Gaumentonsillen das Fibrocytenwachstum entweder vollkommen aufgehoben oder auf ein Mindestmaß beschränkt wurde. Auch hier können wir nur die Tatsache der Störung registrieren und sind über ihre Ursache auf Vermutungen angewiesen. Bemerkenswert ist, daß SLOBODNIK bei Fütterung von Mäusen und Ratten mit Tonsillengewebe eine Beschleunigung der Entwicklung fand. REICHMANN konnte bei Versuchen an Mäusen keine Beeinflussung des Körperwachstums feststellen.

Sind so die bisher ausgeführten Experimente in keiner Weise beweiskräftig, so lassen sich sonst gewichtige Gründe gegen die Vosssche Theorie vorbringen. Es ist eine anerkannte Eigentümlichkeit der Hormone, daß sie in aller kleinsten Mengen zu ihrer vollen Funktion im Organismus ausreichen. Nach Entfernung der Gaumenmandeln bleibt aber doch noch sehr viel Mandelgewebe — ich erinnere nur an die Solitärfollikel der hinteren Rachenwand — im Körper zurück, das für die wachstumshemmende Funktion in genügender Weise ausreichen sollte. Ferner wäre es doch sehr auffallend, daß in den ersten Lebensjahren, in denen bekanntlich das Mandelgewebe sehr üppig entwickelt ist, eine wachstumshemmende Funktion für den Organismus besonders erwünscht wäre.

Wir müssen somit feststellen, daß nach den bisherigen sehr zahlreichen Untersuchungen eine bestimmte Funktion des tonsillären Gewebes nicht erwiesen ist. Es soll uns dies aber nicht dazu verleiten, dem Mandelgewebe jegliche Leistung abzusprechen. Eine gewisse Funktion mögen die Mandeln haben. Das geht schon deutlich aus der Tatsache hervor, daß nach Exstirpation der Gaumentonsillen die lymphatischen Solitärfollikel der Rachenschleimhaut zu hypertrophieren pflegen und damit einen Ersatz für das entfernte Organ zu bilden suchen. Aber die Funktion der Tonsillen ist nicht sehr hoch und vor allem nicht als spezifisch zu bewerten. Wir müssen annehmen, daß sie im Rahmen der gesamten Rachenschleimhaut ihr Teil an der Abwehr infektiöser Prozesse beitragen, ohne dabei etwas Besonderes zu leisten.

In ihnen eine spezifische Stätte für Antikörperbildung zu sehen, wie DIGBY, der in ihnen eine Art Vaccinelaboratorium sieht, und wie es auch BERGGREN und HELLMANN für nicht unmöglich halten, möchten wir ablehnen. Für eine so wichtige Funktion der Tonsillen fehlen uns die Beweise. Wir möchten sie in ihrer physiologischen Bewertung den Plaques der Darmschleimhaut gleichsetzen, mit denen sie auch in ihrem morphologischen Aufbau verwandt sind. Erwähnenswert ist dabei, daß bei der exsudativen Diathese mit Vorliebe das Mandelgewebe und die Plaques gleichzeitig hypertrophieren.

Wir sind damit, daß eine funktionelle Hypertrophie abzulehnen ist, erneut vor die Frage gestellt: Wie ist die lymphatische Diathese zu erklären? Nach unserer Auffassung ist die Größe und Form der Tonsillen in hohem Maße von der *Gesamtkonstitution* des Organismus abhängig. Aus den Beobachtungen von M. SCHWARZ geht deutlich hervor, daß der Aufbau des Tonsillengewebes in einem gewissen *Abhängigkeitsverhältnis zum Körperbau steht*. Er fand bei Asthenikern vorwiegend weiche und zerklüftete, bei Sthenikern und Pyknikern eher derbe, auch kleine und an der Oberfläche glatte Tonsillen. Die Befunde stammen von Reihenuntersuchungen, die an Studenten vorgenommen wurden, also an Individuen, bei denen die physiologische Involution als abgeschlossen gelten darf. Über die Verhältnisse im Kindesalter besagen diese Befunde zunächst nicht viel, sie geben aber bestimmte Hinweise. Denn es ist ohne weiteres verständlich, daß eine weiche, zerklüftete, bindegewebsarme Tonsille sich eher aus einer großen Mandel entwickelt, als eine derbe, feste, bindegewebsreiche Tonsille, die eher eine kleine Mandel zur Voraussetzung hat. Nach unseren eigenen Untersuchungen ist die Größe der Mandel zum großen Teil von dem *Flüssigkeitsgehalt des Gewebes* abhängig. Wie wir mit Hilfe der sog. „Blasenmethode“ feststellen konnten, zeigten Individuen mit großer Mandel fast ausnahmslos eine ausgesprochene Verkürzung der Blasenzeit, als Ausdruck einer *pastösen Veranlagung* des Gesamtorganismus. Diese Befunde wurden durch lokale Untersuchungen bestätigt. Wir stellten durch Austrocknung enucleierter Tonsillen ihren Flüssigkeitsgehalt fest, indem wir Gewicht und Volumen nach der Enucleation prüften, dann das Gewebe im Brutofen austrockneten und erneut auf die Waage legten. Durch den Vergleich des Ergebnisses bei großen und kleinen Mandeln ließ sich nachweisen, daß in der Mehrzahl der Fälle eine prozentuale Vermehrung des Flüssigkeitsgehaltes bei vergrößerter Mandel vorhanden war. Die Untersuchungen zeigten aber zugleich, daß der erhöhte Flüssigkeitsgehalt die Vergrößerung nicht allein bedingte, sondern daß auch eine *Vermehrung des lymphatischen Gewebes* vorlag. Diese Vermehrung ist, wie wir nach den Untersuchungen von SCHÜTZ annehmen dürfen, auf eine funktionelle Mehrleistung des lymphatischen Gewebes zurückzuführen, wie wir sie nach leichten Reizen, die das Tonsillengewebe treffen, beobachten. Solche Reize bestehen vor allem in einer leichten katarrhalischen Entzündung, die — oft in Schüben — über die Mandel wegzieht. Die Reaktion auf diese Reize wird aber je nach dem Gehalt an lymphatischem Gewebe verschieden sein. Eine Tonsille, die reich an lymphatischem Gewebe und arm an Bindegewebe ist, wird recht viel lebhafter reagieren als eine Tonsille von umgekehrter Zusammensetzung. Allein nicht nur die Art der Reaktion, sondern auch die Häufigkeit des Reizzustandes ist von dem Bau der Tonsille abhängig, denn eine pastöse stark lymphatische Tonsille wird für eine Entzündung recht viel anfälliger sein als eine bindegewebige. So rundet sich das ganze Bild in dem Sinne, daß die große Mandel in ihrer letzten Ursache durch einen pastösen, vorwiegend lymphatischen, bindegewebsarmen Bau der Tonsille bedingt wird.

Die „große Mandel“ ist die Folge einer pastösen, bindegewebsarmen, vorwiegend lymphatischen Anlage, die „kleine Mandel“ hat einen bindegewebsreichen Aufbau mit schwach entwickeltem lymphatischem Gewebe zur Voraussetzung.

b) Die Überempfindlichkeitsdiathese.

Die nervöse Überempfindlichkeit tritt als unspezifische und spezifische Form in Erscheinung. Bei der unspezifischen Form ist eine über das physiologische Maß erhöhte Empfindlichkeit auf die verschiedensten Reize zu beobachten, während bei spezifischer Reizbarkeit eine Reaktion nur auf bestimmte, dem Körper artfremde Stoffe erfolgt. Die beiden Formen der Überempfindlichkeit sind häufig kombiniert zu finden, wobei eine unspezifische Überempfindlichkeit die Grundlage bilden kann, auf der sich die spezifische zu ihrem hohen Grade entwickelt, wie auch umgekehrt der spezifische Reiz im Laufe der Zeit sensibilisierend auf das Gewebe einwirkt und so eine bis dahin vielleicht latente unspezifische Reizbarkeit steigert und zur Entwicklung bringt.

Die *unspezifische Überempfindlichkeit*, wie wir sie in unserem Fach beobachten, ist eine Teilerscheinung einer allgemeinen *vegetativen Neurose* und gehört damit unter die erblichen Affektionen. Da die neurotische Veranlagung vererbt wird und nicht eine bestimmte Form des Leidens, so ist es verständlich, daß die verschiedensten Erscheinungsformen in einer Familie vorkommen: Das eine Familienmitglied leidet an Darmspasmen, ein anderes an Ekzemen, ein drittes an Asthma bronchiale und ein viertes an einem nervösen Schnupfen. Nicht selten finden sich verschiedene Manifestationen auf eine Person vereinigt. Auch der Grad der Erscheinungen ist bei den einzelnen Familienmitgliedern durchaus verschieden. Die Symptome können so gering sein, daß sie nicht beachtet werden.

Die angeborene Überempfindlichkeit bleibt in der ersten Jugendzeit meist latent, nur in schweren Fällen finden wir schon im heranwachsenden Alter die ersten Erscheinungen. Erst mit zunehmender Sensibilisierung durch äußere Reize wird der Zustand der erhöhten Empfindlichkeit, meist gegen das Pubertätsalter offenbar. Als Reiz kommen die verschiedensten Faktoren in Frage. Mechanische, thermische und chemische Reize sind die häufigsten, doch können auch psychische Erregungen als auslösender Reiz wirken. Nicht selten läßt sich beobachten, daß der Patient auf bestimmte Reize besonders lebhaft anspricht, während andere Reizwirkungen ihn nur wenig stören. Der Zustand wird durch klimatische Einflüsse sehr stark beeinflußt, so daß selbst schwere Erscheinungen durch einen Klimawechsel verschwinden können. In höherem Alter ist in der Regel ein Nachlassen der Erscheinungen zu beobachten.

Die Überempfindlichkeit kann sich, wie erwähnt, in einer gesteigerten Reaktion der motorischen Nerven äußern, die zu spastischen Kontraktionen führt, oder das vasoneurotische System treffen. Die Erscheinungen sind dementsprechend verschieden.

Die spastische Kontraktion tritt an den Bronchien als Asthma, am Verdauungstractus als mehr oder weniger umschriebener Spasmus in Erscheinung. Von den verschiedenen Lokalisationen des Spasmus hat für uns die am Oesophagusmund Interesse, da der hochsitzende Oesophagospasmus in unser Gebiet gehört.

Der *Oesophagospasmus* kommt an den drei Engen der Speiseröhre, am Eingang, in der Bifurkationshöhe und an der Kardia zur Beobachtung. Der mittlere Sitz ist im Gegensatz zu der Lokalisation am Anfang und Ende der Speiseröhre selten. Ob eine Reizung des Vagus oder Sympathicus vorliegt, ist noch ungeklärt, wahrscheinlich ist eine Reizung des Vagus die Ursache der spastischen Kontraktion. Der hochsitzende Oesophagospasmus läßt sich meist oesophagoskopisch beobachten, wobei der erhöhte Tonus des Speiseröhrenmundes die Einführung des Tubus sehr erschwert oder gar unmöglich macht. Die Tonuserhöhung kann ein dauernder Zustand sein, der eine zwar wechselnd starke, doch ununterbrochene Behinderung der Passage bildet, oder sie tritt plötzlich anfallsweise auf, wobei sich die bis dahin gut durchgängige Speiseröhre schließt und schlagartig nichts

mehr passieren läßt. Nicht selten sind nervöse Aufregungen für diesen plötzlichen Verschuß der Speiseröhre die auslösende Ursache. Charakteristisch ist für den Spasmus des Speiseröhrenmundes der *Wechsel* in den Erscheinungen, wobei einmal der eingeführte Bissen ohne Schwierigkeiten geschluckt werden kann, ein andermal auf einen mehr oder weniger starken Widerstand stößt.

Als eine Folge des hochsitzenden Oesophagospasmus ist — besonders bei gleichzeitiger Schwäche der Pharynxmuskulatur — das ZENKERSCHE *Pulsionsdivertikel* zu betrachten, so daß auf dem Umweg über den Spasmus auch diese Affektion einer vererbten Anlage ihre Entstehung verdankt.

Die vasoneurotische Form befällt mit Vorliebe die Nasenschleimhaut und kommt als *nervöser Schnupfen* zur Beobachtung. Dieser Schnupfen hat die Eigenart, plötzlich aufzutreten und nach einiger Zeit ebenso plötzlich wieder zu verschwinden. Er kann nur ganz kurze Zeit, wenige Stunden dauern oder sich über Tage und Wochen hinziehen. Er beginnt meist mit heftigen Niesattacken, die sich von Zeit zu Zeit wiederholen, und äußert sich in einer rein wässerigen, bisweilen auch schleimigwässerigen Sekretion, die dauernd besteht und den Patienten oft Tag und Nacht belästigt. Zugleich ist durch eine starke Hyperämie des Muschelgewebes die Nasenatmung behindert. Rhinoskopisch fällt eine starke Durchfeuchtung der Schleimhaut auf, die besonders in der Gegend der Muscheln dauernd von einer dünnen Feuchtigkeitsschicht bedeckt ist. Die unteren Muscheln zeigen sich meist stark geschwollen und entsprechend der vasoneurotisch bedingten Hyperämie dunkelbläulich verfärbt.

Die exponierte Lage der Nase bringt es mit sich, daß sie auf geringe Reize oft äußerst lebhaft reagiert. Kleine Mengen von Staub, feine Gewebfasern, die auf die Nasenschleimhaut gelangen, können heftige Nießanfälle und eine starke wässerige Sekretion veranlassen. Besonders empfindlich pflegt jedoch die Nase auf thermische Einflüsse zu sein. Der rasche Wechsel von kalter und warmer Luft pflegt starke Reaktionen auszulösen. Für die Wirkung psychischer Einflüsse ist die bekannte Figur in VISCHERS „Auch Einer“ ein charakteristisches Beispiel.

Im *Ohre* sind es die Erscheinungen des *Menière* (Drehschwindel verbunden mit Ohrensausen), die nach der übereinstimmenden Auffassung aller Autoren als Folge einer Vasoneurose anzusehen sind. In seltenen Fällen kann die vasoneurotische Hyperämie des inneren Ohres so stark sein, daß die prall gefüllten Venen platzen und eine Blutung ins innere Ohr verursachen. Ist die Blutung stark, so kann das betroffene Individuum plötzlich unter lebhaftem Ohrensausen und Schwindel ertauben. Meist tritt die Ertaubung einseitig, selten doppelseitig auf. Bei einer Patientin von 40 Jahren konnten wir beobachten, daß zunächst einseitige Ertaubung unter den geschilderten alarmierenden Erscheinungen eintrat und sich ein halbes Jahr später dasselbe Geschehen auf dem anderen Ohr wiederholte. Und dies bei niederem Blutdruck und in vollkommener Ruhelage!

Eine in seiner Eigenart auffallende Form bildet das *anaphylaktische Kehlkopfödem*. Es kommt selten vor, findet sich aber in Familien, die davon betroffen sind, außerordentlich häufig. Im Gegensatz zu dem sonst üblichen Auftreten der Anaphylaxie, die — wie erwähnt — in der gleichen Familie die verschiedensten Äußerungen und Lokalisationen erkennen läßt, vererbt sich das sonst so seltene Kehlkopfödem gleichartig durch viele Generationen hindurch.

Das anaphylaktische Kehlkopfödem gehört bei seinem heimtückischen Auftreten zu den gefährlichsten Affektionen, die wir kennen. Die davon Befallenen befinden sich in dauernder Lebensgefahr. Aus oft unbekannter Ursache schwillt die Kehlkopfschleimhaut plötzlich an und kann zu schwerer Atemnot, nicht selten zum Tod durch Erstickung führen. Besonders zu fürchten ist das Ödem der subglottischen Gegend, da hier, an der engsten Stelle des Kehlkopfs, schon eine mäßig starke Schwellung den Erstickungstod herbeiführen kann. Dabei ist

zu bedenken, daß das Ödem sich sehr rasch zu entwickeln pflegt. Wir haben in der Literatur zahlreiche Beispiele, in denen die Patienten in wenigen Minuten erstickt sind.

Ein klares Bild von der Vererbung des Leidens und zugleich von der Tragik des Geschehens ergeben die in der Literatur niedergelegten Befunde. OSLER konnte das Kehlkopfödem in 5 Generationen bei 28 Individuen feststellen. Nach den Mitteilungen von MENDEL waren von 12 Personen aus 4 Generationen 9 von Kehlkopfödem befallen, 6 davon an Erstickung gestorben. STREUSSLER berichtet von einer Familie, in welcher der Vater und zwei Söhne an dem Leiden gestorben waren, und ENSOR hat eine Familie durch 7 Generationen verfolgt, in welcher von 49 Personen 12 an Kehlkopfödem erstickt waren. Einen lehrreichen Überblick gibt ein Stammbaum von SCHUBIGER (Abb. 2).

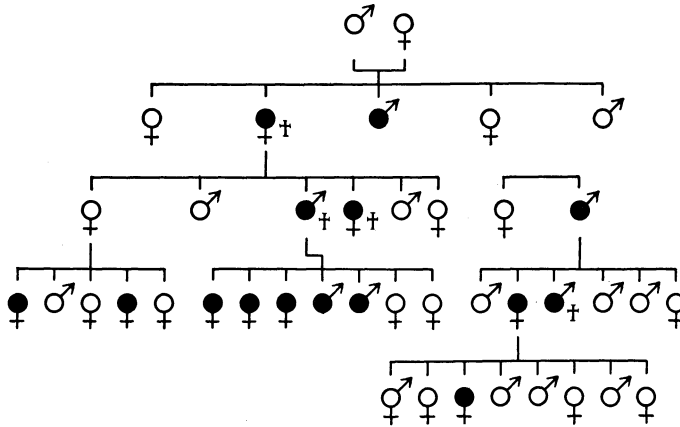


Abb. 2. Anaphylaktisches Kehlkopfödem. Stammbaum nach SCHUBIGER.

Die spezifische Überempfindlichkeit, die Allergie, ist eine ins krankhafte gesteigerte Reaktion auf bestimmte, dem Körper artfremde Stoffe. Diese Stoffe (Allergene) können dem Körper vom Darm aus zugeführt werden (Nahrungsmittel der verschiedensten Art wie Hühnereiweiß, Haselnüsse, Erdbeeren, Himbeeren, bestimmte Fischarten) oder bei der Einatmung von der Schleimhaut resorbiert werden (Pollenkörner, Pferde- und Hundehaare, Schimmelpilze u. a.). Auch Toxine von Krankheitserregern oder Zerfallsprodukte des eigenen Körpers, z. B. nach Röntgenbestrahlung, wirken in diesem Sinne.

Die Reaktion des Organismus ist in der Hauptsache die gleiche wie bei der unspezifischen Form und äußert sich in einer Steigerung der vegetativen Erregbarkeit, welche sich auf umschriebene Bezirke beschränken oder verschiedene Gebiete gleichzeitig befallen kann. Sie ist nach DÖRR mit einer Alteration der Capillaren verbunden, die eine deutliche Reizung mit nachfolgender Lähmung erkennen lassen. Durch den Nachweis von Antikörpern im Serum von Allergikern ist sichergestellt, daß eine Antigen-Antikörperreaktion vorliegt, also eine Abwehrreaktion, die oft ins Extreme gesteigert ist. Sie ist nicht nur individuell sehr verschieden, so daß bei dem einen Individuum schon kleinste Mengen des artfremden Stoffes zu ihrer Auslösung genügen, während bei einem anderen eine dauernde und ausgiebige Zufuhr von Allergenen nötig ist, sondern auch zeitlich sehr wechselnd. In Zeiten erhöhter nervöser Spannung ist die Reaktion lebhafter, in ruhigeren Zeiten geringer. Im Laufe der Jahre pflegen die Symptome an Intensität nachzulassen, in höherem Alter können sie ganz verschwinden.

Der Abwehrzustand des Allergikers wird durch stetige Zufuhr neuer Allergene außerordentlich gesteigert. Durch die Untersuchungen von BLOCH wissen wir,

daß sich eine gesteigerte Reaktion auf bestimmte Stoffe (z. B. Primeldestillat) bei jedem vorher normal reagierenden Menschen experimentell erzeugen läßt. Und diese erworbene Sensibilisierung bleibt ein Dauerzustand genau wie die spontane Überempfindlichkeit. Ein grundlegender Unterschied besteht nur insofern, daß die künstlich erzeugte Allergie nur mit hochkonzentrierten Dosen erreicht wird, während die spontane durch kleine und kleinste Dosen hervorgerufen werden kann.

Nach den Untersuchungen von HANHART fand sich in 500 Fällen allergischer Bereitschaft in über 80% eine familiäre Häufung. Bemerkenswert ist nach seinen Befunden, daß der als Allergen wirkende Stoff bei dem gleichen Individuum wechseln kann, es kann sich eine längere Zeit bestehende Allergie aus unbekanntem Gründen verlieren und an die Stelle des überwundenen Allergens ein anderes treten.

Die meistverbreitete und bekannteste Allergie ist die Empfindlichkeit gegen die Pollenkörner des blühenden Grases und Getreides, die unter dem Namen des *Heuschnupfens* bekannt ist. Das Krankheitsbild wurde zuerst von BLACKLEY beschrieben. Es zeigt die gleichen Erscheinungen, wie wir sie bei dem nicht spezifischen nervösen Schnupfen geschildert haben. In der Regel leiten heftige Niesattacken den Heuschnupfen ein, denen bald eine dauernde Sekretion wässriger Flüssigkeit, verbunden mit starker Schwellung der Nasenschleimhaut folgt. Bei sehr ausgesprochener Empfindlichkeit beschränkt sich der allergische Zustand nicht auf die Nase, sondern ergreift auch die Bindehaut des Auges und in selteneren Fällen die Bronchien. Es ist beachtenswert, daß nicht etwa alle Gräser- und Getreidearten gleichartig als Allergene wirken, sondern daß ein Organismus nur auf bestimmte Sorten allergisch reagiert. Es läßt sich daraus die Tatsache erklären, daß manche Individuen erst sehr spät an Heuschnupfen erkranken, nämlich erst dann, wenn sie mit der auf sie abgestimmten Gräserart zum erstenmal in Berührung kommen. Durch die Sensibilisierung mit Pollenkörnern kann eine bis dahin latente Empfindlichkeit gegen andere Stoffe wie Pferdehaare, Bettfedern u. a. manifest werden.

Die Allergene werden von der Schleimhaut der Luftwege resorbiert. Eine direkte Reizung der Nasenschleimhaut durch eingeatmete Pollenkörner findet nicht statt (THOST). Ob auch vom Darm aus nach Genuß gramineenreicher Nahrung eine Sensibilisierung erfolgen kann, erscheint noch fraglich. Verschiedene Autoren haben sich in diesem Sinne entschieden. So konnte WALZER bei Heufieberpatienten die Erscheinungen einer akuten Vergiftung hervorrufen, wenn er große Mengen Pollen in Kapseln einnehmen ließ. BLACK stellte nach peroraler Verabreichung von Pollen eine präventive Wirkung fest. BENJAMINS hat auf Grund positiver Befunde bei Experimenten mit Meerschweinchen therapeutische Versuche mit gramineenfreier Kost bei Heufieberpatienten gemacht. Bei 7 Patienten hatte er 4mal gute Erfolge und 3 Versager.

Nach einer Statistik von BRAY tritt der Heuschnupfen meist zwischen dem 15. und — spätestens — 40. Lebensjahre auf, bei 5% vor dem 5., bei 24% vor dem 25. Jahre. Nach unseren Erfahrungen sind die ersten Erscheinungen hauptsächlich zur Pubertätszeit zu erwarten. Eine Erkrankung im frühen Kindesalter kommt besonders dann zur Beobachtung, wenn sich eine direkte Belastung von einem der Eltern nachweisen läßt.

Von einem bestimmten *Erbgang* läßt sich speziell für den Heuschnupfen nicht sprechen, denn nicht die lokale Anaphylaxie wird vererbt, sondern die allgemeine Bereitschaft zur allergischen Reaktion, die sich, wie erwähnt, in der verschiedensten Art äußern kann. Nicht nur Art und Lokalisation der reaktiven Äußerung sind individuell verschieden, sondern in der gleichen Familie auch das auslösende Allergen. HANHART konnte bei einem eineiigen Zwillingpaar den eigenartigen Befund erheben, daß der eine Zwilling gegen Sublimat (Sublimatexzem),

der andere gegen Ziegenhaare empfindlich war. Immerhin ist es aber von Interesse festzustellen, wie häufig der Heuschnupfen in einer Familie beobachtet wird. Aus den Untersuchungen von SPAIN und COOKE geht hervor, daß bei Erkrankung beider Eltern in 69,4% das Leiden bei den Nachkommen auftrat. Bei einseitiger Belastung waren es 58%. In 41% ließ sich eine Erblichkeit nicht nachweisen. Auch die sehr sorgfältig ausgearbeiteten Stammbäume von HANHART lassen erkennen, daß in den einzelnen Familien mit allergischer Bereitschaft die Heufieberpatienten in ziemlicher Häufigkeit vertreten sind. Von *eineiigen Zwillingen* sind bisher 4 Paare in der Literatur bekannt, die gleichartig an Heuschnupfen litten: 2 Paare wurden von W. ALBRECHT mitgeteilt, je 1 Paar von HANHART und TROUSSEAU.

4. Gefäß- und Blutkrankheiten in ihrer lokalen Auswirkung.

a) Arteriosklerose.

Man darf nach den Untersuchungen von WEITZ über essentielle Hypertonie und Arteriosklerose als gesichert annehmen, daß bei der Entwicklung einer Arteriosklerose — bei voller Anerkennung der umweltlichen Einflüsse — erbliche Faktoren mitzusprechen haben.

Die klinische Auswirkung in unserem Gebiet äußert sich in Blutungen und Ernährungsstörungen.

Arteriosklerotische *Blutungen* kommen vorzugsweise in der *Nase* vor. Es ist bekannt, daß diese Blutungen gefährlich werden können, wenn es nicht gelingt, die blutende Arterie zu finden und durch Tamponade unschädlich zu machen. Leichtere Blutungen können dadurch vorteilhaft wirken, daß sie den Blutdruck senken und damit ein schützendes Ventil gegen Gehirnblutungen bilden. Es ist eine bekannte Beobachtung, daß durch dauernde Verstopfung dieses Ventils eine Apoplexie erfolgen kann.

Blutungen ins *Ohr* sind selten. Von STEINBRÜGGE wurden Ekchymosen im Labyrinth histologisch festgestellt. Hier steht die *Ernährungsstörung* im Vordergrund des Interesses. Und zwar ist es das *innere Ohr*, das unter Behinderung der Blutzufuhr zu leiden hat. Es ist bekanntlich in seiner Ernährung einzig und allein auf die Art. auditiva int. angewiesen, die mit dem N. acusticus durch den inneren Gehörgang zum Ohrlabyrinth zieht. Über ihren Verlauf und dessen Besonderheiten wissen wir durch Bozzi Genaueres. Er konnte bei 105 Obduktionen feststellen, daß das Gefäß 47mal beiderseits von der Art. basilaris abzweigt. In 39 Fällen entsprang die eine Seite von der Art. basilaris, die andere von der Art. cerebelli ant. inf. — in 19 Fällen kamen beide Seiten von der Art. cerebelli ant. inf. Die *Weite des Gefäßes* war großen *Schwankungen* unterworfen, auch zwischen beiden Seiten waren Unterschiede nachweisbar. Die Arterie spaltet sich in feine Zweige auf, welche die anliegenden Hirnpartien versorgen, ein feiner Ast zieht zum inneren Ohr. Daß eine Erkrankung dieser dünnen Endarterie schwere Ernährungsstörungen zur Folge hat, ist begreiflich, doch sind arteriosklerotische Veränderungen nach den Untersuchungen von WANGEMANN verhältnismäßig selten. Er fand bei 50 Obduktionen (31 Männern, 19 Frauen) in 29% eine Arteriosklerose der Auditiva int., während die übrigen Hirnbasisgefäße in 88% erkrankt waren. 26mal waren beide Gefäße gleichmäßig verändert, während in 3 Fällen eine isolierte Arteriosklerose einer Seite vorlag.

Die *Veränderungen im inneren Ohr* beschränken sich in der Regel auf die Schnecke, nur selten wird der Vestibularapparat ergriffen. Man findet histologisch einen Schwund der nervösen Elemente und deren Ersatz durch neugebildetes Bindegewebe. Besonders deutlich sind diese Veränderungen in den Ganglien zu beobachten. Ihre Zellen sind an Zahl oft erheblich verringert, und

an ihrer Stelle beobachtet man leere Räume, die von feinen Bindegewebsfasern durchzogen oder von derben schwieligen Bindegewebsmassen ausgefüllt sind. Im Vestibularapparat sind es ebenfalls vor allem die Ganglien, welche eine mehr oder weniger starke Atrophie erkennen lassen.

Arteriosklerotisch bedingte Störungen des inneren Ohres (Ohrensausen, Schwerhörigkeit, in seltenen Fällen Drehschwindel) sind trotz den Befunden von WAGEMANN verhältnismäßig häufig. Es hat dies, wie schon erwähnt, wohl seinen Grund hauptsächlich darin, daß jede Veränderung der Auditiva zu Störungen führt, zumal ein Ausgleich durch Anastomosen unmöglich ist.

b) Das habituelle Nasenbluten.

Auf die Erbllichkeit einer bestimmten Form des Nasenblutens wurde zuerst von BABBINGTON im Jahre 1865 hingewiesen. Seine Befunde fanden in den späteren Jahren zahlreiche Bestätigung.

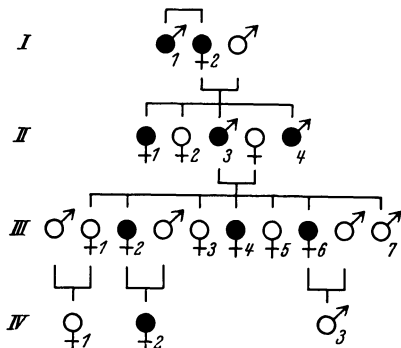


Abb. 3. Stammbaum einer Familie mit OSLERScher Krankheit. (Nach VAN EDEL, VAN GILSE und POSTMA.)

Das habituelle Nasenbluten tritt gewöhnlich um die Pubertätszeit auf und wiederholt sich von Zeit zu Zeit, oft ohne daß eine äußere Ursache bekannt ist. Wir wissen heute, daß es auf eine variköse Erweiterung der Schleimhautvenen zurückzuführen ist, wie man sie vorzugsweise im vorderen Teil des Nasenseptums (Locus KIESSELBACHII) beobachten kann.

Diese Erweiterung der Septumvenen ist, wie neuere Untersuchungen ergaben, häufig mit Venektasien an anderen Organen kombiniert. Dieser Zusammenhang mit anderen Organen wird besonders deutlich, wenn sich außer den lokalen Erscheinungen an der Nase auch an der äußeren Haut, an den

Lippen, im Munde, im Pharynx diffus zerstreute, punktförmige bis erbsengroße, flache Angiome finden, die nach den vorliegenden histologischen Untersuchungen aus erweiterten Venen und Capillaren bestehen (*Teleangiectasia hereditaria*, OSLERSche Krankheit). Von VAN EDEL, VAN GILSE und POSTMA sind sechs niederländische Familien als Träger dieser Krankheit veröffentlicht worden, die in Übereinstimmung mit den Befunden von SIEMENS und CURTIUS den *dominanten* Erbgang erkennen lassen (Abb. 3). Nach SCHÖN sind 55 Familien bekannt, die von diesem Leiden befallen wurden.

Tritt diese generelle Neigung zu Varicenbildung nicht so deutlich zutage, so dürfen wir nach den Untersuchungen von CURTIUS annehmen, daß auch in diesen anscheinend lokalisierten Fällen von habituellem Nasenbluten eine allgemeine Neigung zu Varicenbildung vorliegt. Wir hätten somit kein selbständiges Krankheitsbild, sondern eine abgeschwächte Form der Teleangiectasia hereditaria vor uns. CURTIUS hat zum Beweis seiner Lehre 4000 männliche und weibliche Individuen untersucht und kommt zu dem Ergebnis, daß die Phlebektasien der menschlichen Körperoberfläche — abgesehen von den rein exogen bedingten Formen — der Ausdruck einer scharf umschriebenen, einheitlichen Konstitutionsanomalie, einer ererbten allgemeinen Venenwanddysplasie sind (Status varicosus). Die Ursache sieht er in Übereinstimmung mit K. H. BAUER und HANHART in einer ererbten Insuffizienz des Mesenchyms.

Auf Grund dieser Erkenntnis hat sich CURTIUS auch mit dem habituellen Nasenbluten eingehender beschäftigt. Von 86 Fällen zeigten 72 auch andere Merkmale des Status varicosus.

Die Erbllichkeit des habituellen Nasenblutens wurde von GERTRUD REICHMANN an unserer Klinik untersucht. Sie fand unter 23 Fällen von varikösem Nasenbluten 15mal eine familiäre Häufung der Fälle. In einzelnen Familien ließ sich die Neigung zu Nasenbluten durch mehrere Generationen verfolgen und zeigte in Einklang mit den Befunden bei der OSLER-schen Krankheit einen dominanten Erbgang (Abb. 4).

c) Blutkrankheiten.

Von den Krankheiten des Blutes ist auf unserem Gebiet die *Leukämie* zu nennen. Wir wissen von dieser Krankheit, daß sie in ihren beiden Formen, der myeloischen und lymphatischen Leukämie, familiär gehäuft auftritt, daß aber äußere Einflüsse wichtiger sind als erbliche. Die letzte Ursache ist noch nicht geklärt.

Die Veränderungen, welche die Leukämie verursacht, bestehen in einer Infiltration des Gewebes, die bei ihrem Zerfall zu Blutungen, oft sehr bedrohlicher Art veranlaßt. Der Prozeß entwickelt sich auf den verschiedensten Gebieten unseres Fachs: im Kehlkopf, besonders im Kehldeckel, in Mund und Rachen, in der Nasenschleimhaut und in allen Teilen des Ohres. Nach SCHWABACH sind bei Leukämie in 35% der Fälle Ohrkomplikationen zu erwarten. Nicht selten entwickelt sich auf dem Boden eines zerfallenden Infiltrats eine unspezifische Entzündung.

Im Beginn der Erkrankung findet sich bei der lymphatischen Form häufig eine auffallend starke *Hypertrophie der Gaumenmandeln*. Die Tonsille springt dabei kugelförmig ins Lumen vor. Die Hypertrophie kann anfangs einseitig sein, wird sie doppelseitig, so kann sie Grade erreichen, daß die Atmung nicht unerheblich behindert wird. In weiter fortgeschrittenen Fällen sind als besonders gefährlich *Blutungen aus der Nasenschleimhaut* zu nennen, die bei der dünnflüssigen Zusammensetzung des Blutes und seiner mangelhaften Gerinnungsfähigkeit schwer zu stillen sind und in besonders schweren Fällen allen Versuchen zum Trotz letal endigen. Im *Gehörorgan* sind Veränderungen im äußeren Ohr selten, doch sind auch hier schon Infiltrate beobachtet worden. Im Mittelohr sind lymphocytäre Infiltrationen und Blutungen in der Paukenhöhle und der Tube mitgeteilt worden. Von besonderem Interesse, weil meist zur Taubheit führend, sind die Veränderungen im inneren Ohr und im Hörnerven. Neben infiltrativen Schwellungen sind es wieder die meist ausgedehnten Blutungen, die zu schweren, irreparablen Zerstörungen führen. Die Blutungen entstehen meist aus den Ästen der *Auditiva interna*, seltener aus den *Capillaren der Stria vascularis*. Im letzteren Falle ist begreiflicherweise sofortige Taubheit die Folge. Neben einer direkten Zerstörung können Infiltrate und Blutungen einen Druck auf den Nerven ausüben und dadurch zu degenerativen Veränderungen veranlassen. In einem Falle ALEXANDERS verlegte eine Blutung den *Aquaeductus vestibuli* und den *Ductus endolymphaticus*, was eine exzessive Erweiterung des *Sacculus*, des *Ductus reuniens* und des Vorhofteils des *Ductus cochlearis* veranlaßte. Im Hörnerven sind Blutungen und Infiltrate in den Nervencheiden und in den Kernen des *Cochlearis* beobachtet worden. Kommt es im inneren Ohr zu der Organisation einer Blutung, so sehen wir die bekannten Bilder der Bindegewebsneubildung und Verknöcherung.

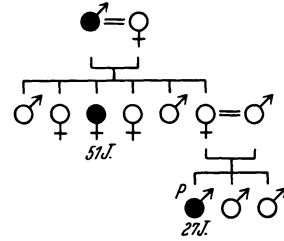


Abb. 4. Stammbaum einer Familie mit erblichem Nasenbluten. (Nach G. REICHMANN.)

5. Innersekretorische Störungen.

Von innersekretorischen Störungen kommt für unser Fach nur der *Diabetes mellitus* in Frage. Die kretinische Taubstummheit, an deren Besprechung man

sonst noch denken könnte, ist nicht diskutabel, seitdem von EUGSTER die endemische Struma und der mit ihr verwandte Kretinismus als nicht erblich erkannt wurde.

Daß bei jedem Diabetiker infolge des erhöhten Blutzuckergehalts mit einer verminderten Abwehrkraft des Gewebes und dementsprechend mit einer verzögerten Heilung bei Infektionen zu rechnen ist, bedarf an dieser Stelle keiner besonderen Erwähnung. Wichtiger ist die Frage zu entscheiden, ob eine *Entzündung des Mittelohres* beim Diabetiker häufiger zu Komplikationen führt und ob diese Komplikationen ernster zu beurteilen sind als bei normalem Zuckergehalt des Blutes. Es ist hier zunächst zu bemerken, daß eine *chronische* Mittelohreiterung nur bei leichten Diabetesfällen beobachtet wurde und den gleichen Verlauf zeigte wie beim Nichtdiabetiker. Für die *akute Mittelohrentzündung* ist die Schwere des Diabetes entscheidend. Leichtere Fälle, die auf eine geeignete Therapie ansprechen, lassen im Verlauf einer akuten Media keine nennenswerten Unterschiede gegenüber dem Normalen erkennen. Vor allem ist zu erwähnen, daß eine Einschmelzung im Warzenfortsatz nicht häufiger vorkommt, als wir sie sonst zu sehen gewohnt sind (UFFENORDE). Bei schwereren Fällen ist dagegen, wie von HESSE auch experimentell festgestellt wurde, die Neigung zur Einschmelzung erhöht. SUCKSTORFF fand unter 18 Mittelohrentzündungen 8mal eine Knochenbeteiligung und EULENSTEIN berechnete die Komplikation durch Mastoiditis auf 40%. GROSSMANN beobachtete bei schwerem Diabetes unter 10 Mittelohreiterungen 9mal eine Warzenfortsatzschmelzung. Die Einschmelzung kann bei profuser Eiterung sehr rasch sich entwickeln und in kurzer Zeit zu einer ausgedehnten Zerstörung des Knochens führen, in milderer Fällen beobachtet man eher einen schleichenden Verlauf. Gelegentlich bilden sich Sequester. Relativ häufig erfolgt ein Einbruch ins innere Ohr. Nach NAUNYN sind von 100 gestorbenen Diabetikern drei an einer Mittelohreiterung zugrunde gegangen.

Neben dem komplizierenden Einfluß auf die akute Mittelohrentzündung ist die *degenerative Neuritis des Acusticus* zu nennen. Über ihre Entstehung besteht noch keine Klarheit, doch darf man wohl annehmen, daß durch die allgemeine Gewebsschwäche die Widerstandskraft des Nerven gegen Umweltreize leidet und dadurch eine frühzeitige Abnutzung begünstigt wird. Nach einer Statistik von EDGAR findet sich die Degeneration des Hörnerven in 45% der Fälle. Nach WITTMACK läßt sich dabei eine starke Zerklüftung und Segmentierung der Nervenfasern im Bereich des Stammes nachweisen. Die Ganglienzellen des Ganglion spirale zeigen eine Zerklüftung ihres Protoplasmas, körnigen Zerfall, Vakuolisierung und Kerndegeneration. Die Zahl ihrer Zellen ist speziell in der unteren Windung deutlich reduziert. Die Affektion beschränkt sich in der Regel auf den cochlearen Teil, doch kann auch der Vestibularapparat befallen werden.

II. Die autonomen Veränderungen.

1. Vererbung anatomischer Eigenarten und Varietäten.

a) Varietäten der äußeren Form.

Für das Studium persönlicher Eigenarten ist es verständlich, daß *die äußere Nase*, welche den Ausdruck des Gesichts entscheidend mitgestaltet, erhöhtes erbbiologisches Interesse erweckte. In besonders markanten Fällen war es auch dem Laien auffällig, daß eine charakteristische Nasenform sich in Generationen wiederholte. War damit schon die Erblichkeit so gut wie erwiesen, so hat erst die neuere Zeit mit ihren genauen Forschungsmethoden wissenschaftliche Klarheit gebracht.

Die wissenschaftliche Forschung verlangt eine exakte Messung der äußeren Nase. Sie hat nach bestimmten Gesetzen zu erfolgen.

Wir verstehen nach LEICHER unter:

Nasenhöhe die gradlinige Entfernung des Nasenwurzelpunktes (der Sutura nasofrontalis) vom „Subnasale“, dem Punkt, der an dem einspringenden Winkel der Nasenscheidewand und der Integumentaloberlippe gelegen ist,

Nasenbreite die gradlinige Entfernung der beiden Alaria, d. h. der Punkte der größten seitlichen Ausladungen der beiden Nasenflügel,

Nasentiefe die projektivische Entfernung der Nasenspitze vom hintersten Punkt des Ansatzes der Nasenflügel an der Wangenhaut.

Je nach dem Verhältnis der Höhe zur Breite und der Breite zur Tiefe sprechen wir von einem Höhenbreitenindex und einem Breitentiefenindex.

Die Messung hat ferner die *Form* des Nasenrückens, der Nasenwurzel, der Nasenspitze, der Nasenbasis, der Nasenlöcher und der Nasenflügel zu berücksichtigen.

Mit Hilfe dieser Messungen wurden von v. VERSCHUER und später von LEICHER Untersuchungen an eineiigen und zweieiigen Zwillingen angestellt, mit dem Ergebnis, daß bei eineiigen Zwillingen eine weitgehende Übereinstimmung in der Nasenform besteht, während diese Übereinstimmung bei zweieiigen sich nicht in diesem Maße nachweisen ließ. Bei LEICHER fand sich unter 39 eineiigen Zwillingspaaren bei 31 eine völlige Übereinstimmung zwischen den beiden Zwillingen, bei den acht restlichen Paaren im großen ganzen ebenfalls Übereinstimmung und nur in dem einen oder anderen der genannten Merkmale eine geringfügige Verschiedenheit. Von 27 zweieiigen Zwillingspaaren stimmten nur 12 vollkommen überein. Bei den übrigen 15 Paaren waren in einem oder in mehreren Merkmalen Unterschiede vorhanden, bei einigen in sehr erheblichem Grade. *Durch diese Untersuchungen ist die Erblichkeit der äußeren Nasenform eindeutig erwiesen.*

Über *Einzelheiten* in der Vererbung hat schon CHERVIN berichtet, allerdings ohne genauere Messungen vorzunehmen. Er fand, daß bei Kreuzung von bolivianischen Indianern und Negern die hohe schmale Nase über die niedere breite Nase dominiere.

Zu demselben Ergebnis kam SALAMAN bei Untersuchungen der jüdischen Nase. Er stellte eine Dominanz des schmalen hochrückigen Typus über den der breiten Nase fest.

Von besonderem Interesse sind die Beobachtungen von EUGEN FISCHER bei den Rehobother Bastarden, die zum erstenmal auf genauen Messungen beruhen. Er konnte an einem allerdings nicht sehr großen Material feststellen, daß die Vererbung des Höhenbreitenindex der Nase nach den MENDELSchen Gesetzen erfolgt. Er fand, daß die Heterozygoten der Mehrzahl nach als solche erkennbar seien, da sie mittlere Indices haben. Die breite Nasenform ist recessiv, die schmale dominant. Zum Teil sind auch Heterozygoten schmalnasig.

Eine weitere, gründliche Bearbeitung dieser Fragen verdanken wir LEICHER. Er kommt auf Grund vielseitiger Untersuchungen zu dem gleichen Schluß wie die früheren Forscher, daß *die schmale Nasenform dominant, die breite recessiv* ist. Die Heterozygoten sind zum größten Teil als solche erkennbar.

LEICHER hat anschließend, zur genaueren Charakterisierung der Nasenform, auch die Vererbung des Nasenrückens, der Nasenwurzel, der Nasenspitze, der Nasenbasis, der Nasenlöcher und der Nasenflügel studiert. Für die Beurteilung dieser Verhältnisse haben wir, wie LEICHER schreibt, keine festen, einheitlichen Maße, da die Variationen zu vielgestaltig sind. Wir sind deshalb auf die subjektive Bewertung angewiesen. Es ist jedoch streng darauf zu achten, daß nur ausgewachsene Nasen, d. h. solche von Personen über 21 Jahren untersucht werden.

Auf Einzelheiten soll bei Beschreibung dieser Verhältnisse nicht eingegangen werden, da eine ausführliche Bearbeitung uns zu weit führen würde. Wir können auch um so eher darauf verzichten, da in diesen Fragen noch manches ungeklärt

ist. Ein Überblick über die bisherigen Ergebnisse soll das Wesentliche in kurzen Sätzen zur Darstellung bringen.

Am *Nasenrücken* unterscheiden wir bei Profilbetrachtung den konkaven, den geraden und den konvexen Rücken, sowie die lange, mittellange und kurze Form. Bei Betrachtung von vorn erkennen wir den breiten, mittelbreiten und schmalen Nasenrücken. Nach den Beobachtungen von LEICHER, die sich auf die Befunde bei 98 Familien stützen, ist der konvexe gegenüber dem konkaven dominant. Über den geraden Nasenrücken besteht noch keine eindeutige Klarheit. Die Verbindung von Eltern mit geradem Nasenrücken zeigt eine deutliche Aufspaltung in Kinder mit konkavem, geradem und konvexem Nasenrücken. Andere Beobachtungen legen wieder den Gedanken nahe, daß der gerade Nasenrücken durch Homozygoten repräsentiert wird und sich sowohl gegenüber dem konvexen wie dem konkaven dominant vererbt. Was die *Breite* des Nasenrückens betrifft, so dominieren die schmalen über die breiten.

Die *Nasenwurzel* ist abhängig von der Gestalt der Nasenbeine und des Processus frontalis, sowie von der Ausbildung der Glabellagegend. Man unterscheidet 3 Formen: die tiefe, die mäßig hohe (mittlere) und die hohe (flache) Nasenwurzel. Ein klares Bild läßt sich bisher von der Vererbung der einzelnen Formen nicht geben. Es ist dies nach dem Gesagten ohne weiteres verständlich, denn wie erwähnt, ist die Entwicklung der Nasenwurzel von verschiedenen Faktoren abhängig. Vielleicht läßt sich aus den bisherigen Befunden folgern, daß sich die flache Nasenwurzel recessiv vererbt.

Für die *Nasenspitze*, bei der wir die schmale (spitze), mittelbreite und stumpfe Form unterscheiden, läßt sich ebenfalls kein klares Bild formen. Man kann vermutungsweise annehmen, daß sich die spitze Form dominant, die stumpfe recessiv verhält.

Die *Nasenbasis* (Lochfläche) ist darauf zu untersuchen, ob sie horizontal, nach vorn oben oder nach vorn unten gerichtet ist. Die bisherigen Untersuchungsbefunde deuten darauf hin, daß die nach vorn oben gerichtete Nasenbasis sich dominant, die nach vorn unten gerichtete recessiv vererbt. Die Verbindung zweier horizontal gerichteten Lochflächen zeigt eine Aufspaltung mit Dominanz der nach oben gerichteten Nasenbasis.

Die *Nasenlöcher*, bei denen wir längsovale, schrägoveale, querovale und rundliche Formen unterscheiden, ergeben erbbiologisch betrachtet kein einheitliches Bild. Es ist bis zu einem gewissen Grade wahrscheinlich, daß sich das rundliche Nasenloch recessiv vererbt.

Bei den *Nasenflügeln* unterscheiden wir die hervortretenden, aufgeblähten und die hochstehenden Nasenflügel bei Verlängerung des häutigen Septums nach unten. Während sich für die erste Form kein bestimmter Erbgang ermitteln ließ, scheint für den Hochstand der Nasenflügel bei gleichzeitiger Verlängerung des häutigen Septums eine recessive Vererbung vorzuliegen.

Von den Varietäten der *inneren Nase* sind die Abweichungen der Apertura piriformis und des Nasenbodens (der Fossae praenasales, der Spina nasalis ant. u. a.) für uns nicht von Interesse.

Um so größere Bedeutung kommt den *Veränderungen der Nasenscheidewand* zu, wie sie sich vor allem in der bekannten Leistenbildung äußert.

Die *idiopathische Septumleiste*, die uns hier interessiert, unterscheidet sich durch ihre Form ziemlich sicher von der traumatisch bedingten Verbiegung der Nasenscheidewand. Sie tritt in zwei verschiedenen Arten in die Erscheinung. Die übliche und weitaus häufigste Form ist die der schräg nach hinten oben verlaufenden Leiste. Es läßt sich dabei beobachten, daß der knorpelige Teil des Septums entlang dem oberen Vomerand seitlich vorspringt und so die erwähnte, mehr oder weniger scharfkantige Leiste bildet. Bei der anderen Form

weicht der freie Rand des Septumknorpels von der Mittellinie ab und treibt das häutige Septum seitlich vor (Abb. 5). Von den verschiedenen Theorien, die dieses Geschehen zu erklären suchen, ist die schon von RETHI, SCHECK, KILLIAN u. a. vertretene Anschauung die beste und überzeugendste, daß es sich um eine *Wachstumsanomalie* handelt. Sie entsteht dadurch, daß die knorpelige Pars quadrangularis des Septums über ihren Rahmen hinauswächst. Sie gleitet dabei entweder am Vomerand ab und bildet die charakteristische Septumleiste oder sie schiebt sich am freien Rande seitlich vor und verursacht die Vorwölbung des häutigen Septums.

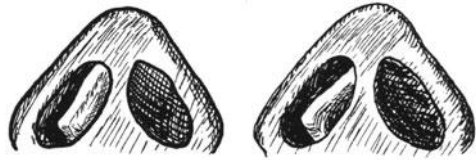


Abb. 5. Seitliche Abweichung des Nasenseptums bei einem eineiigen Zwillingpaar. (Nach LEICHER.)

Bei der Beurteilung der *Erblichkeit* ist die Tatsache als wichtig zu berücksichtigen, daß die idiopathische Septumleiste außerordentlich häufig vorkommt.

Man kann sagen, daß die — wenn auch oft nur in geringem Grade — verbogene Nasenscheidewand fast die Regel, die gerade die Ausnahme bildet. Es bedeutet dies eine erhebliche Erschwerung für unser Urteil, denn wenn eine Erscheinung so häufig vorkommt, daß sie fast als Norm anzusehen ist, so besagt auch eine starke

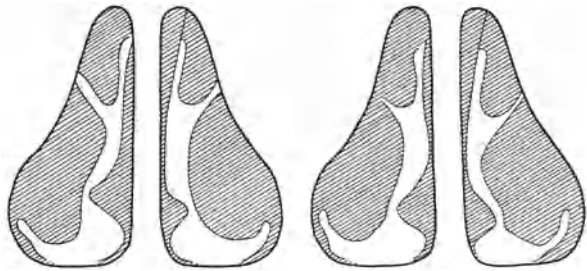


Abb. 6. Übereinstimmende Septumleiste bei einem eineiigen Zwillingpaar. (Nach M. SCHWARZ.)

familiäre Häufung nichts über die Vererbung. Es bedarf einer strengen Sichtung und kritischen Auslese bestimmter, besonders prägnanter Formen, wenn wir uns ein klares Bild über die Vererbungsverhältnisse machen wollen.

Nach den Familienuntersuchungen LEICHERS fand sich bei 28 Kindern, deren beide Eltern ein gerades Septum hatten, 26mal wieder eine gerade Nasenscheidewand, 2mal eine Septumdeformität. Von 60 Kindern, deren Eltern beide eine Septumverbiegung hatten, zeigten 49 eine Leistenbildung, 11 ein gerades Septum. Von 200 Kindern, bei denen nur eines der Eltern eine Septumleiste hatte, hatten 138 eine Septumdeformität, 62 nicht.

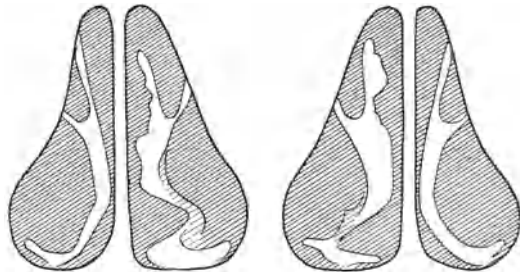


Abb. 7. Spiegelbildliche Übereinstimmung einer Septumleiste bei einem eineiigen Zwillingpaar. (Nach M. SCHWARZ.)

Bei eineiigen Zwillingen fand er bei der großen Mehrzahl eine Übereinstimmung in Gestalt und Sitz der Deformität, während bei seinen Familienuntersuchungen in dem größeren Teil der Fälle keine Ähnlichkeit bestand.

Eine weitere, sehr wesentliche Klärung brachten die Zwillinguntersuchungen von M. SCHWARZ. Er hat 84 Zwillingspaare (53 eineiige und 31 zweieiige) auf ihre Formverhältnisse der Nasenscheidewand untersucht. Er fand unter den eineiigen Paaren in 41,5% ein fast vollkommen gleiches Bild, in weiteren 11,3% spiegelbildliche Übereinstimmung (Abb. 6 u. 7). Insgesamt bestand somit

volle Konkordanz in fast 53%. Demgegenüber zeigten die zweieiigen Zwillinge ein durchaus verschiedenes Bild. Es war in 9,6% der Fälle eine übereinstimmende Formgestaltung nachweisbar, in *einem* Fall fand sich ein spiegelbildliches Verhältnis, bei 3 Zwillingspaaren war die Nasenscheidewand gerade, und 77,4% zeigten eine ausgesprochene Diskordanz. Bei Familienuntersuchungen konnte SCHWARZ, in Übereinstimmung mit LEICHER, beobachten, daß eine einheitliche Form der Septumdeformität nicht festzustellen war. Es fanden sich Leisten und Dornen in wechselnder Lage, Anordnung und Größe.

Diese Befunde lassen eindeutig erkennen, daß die Entstehung der idiopathischen Septumdeviation in hohem Maße von erblichen Faktoren abhängig ist. Besonders überzeugend sind die Ergebnisse der Zwillinguntersuchung. Der Vergleich der eineiigen und zweieiigen Zwillingspaare ergibt so auffallende Unterschiede, daß an dem Einfluß erblicher Faktoren nicht gezweifelt werden kann. Auf den ersten Blick mag es vielleicht befremden, daß nur 53% der eineiigen Zwillinge volle Konkordanz zeigten. Bei dem erbgleichen Material möchte man eher eine höhere Zahl erwarten. Daß sie nicht erreicht wurde, läßt darauf schließen, daß neben den erblichen Faktoren auch paratypische Einflüsse auf die Gestaltung des Septums einwirken. Es ist dies sehr verständlich, wenn wir bedenken, daß es sich bei der Septumdeviation um eine Wachstumsanomalie handelt. Bei der exponierten Lage der Nase werden in den Zeiten der Entwicklung die verschiedensten Reize die Nasenscheidewand treffen und fördernd oder hemmend auf ihr Wachstum einwirken.

Varietäten der Ohrmuschel. Bei den Varietäten der Ohrmuschel müssen wir unterscheiden: Varietäten der Dimension, der Insertion und der Konfiguration (abstehende Ohrmuscheln, DARWINScher Höcker).

Für die Dimension haben wir wieder bestimmte Maße. Wir verstehen unter *Ohrbasis* (morphologische Ohrbreite) die geradlinige Entfernung zwischen dem oberen und unteren Insertionspunkt der Ohrmuschel.

Physiognomischer Ohrlänge die geradlinige Entfernung zwischen Ohrmuschelscheitel und tiefstem Punkt des Ohrläppchens,

Physiognomischer Ohrbreite die kürzeste Entfernung zwischen dem hintersten Punkt des hinteren Helixrandes und der Ohrbasis,

Länge des Ohrläppchens die geradlinige Entfernung der tiefsten Stelle der Incisura intertragica vom tiefsten Punkt des Ohrläppchens.

Das Verhältnis der einzelnen Größen zueinander ergibt dann bestimmte Indices. Es ist

$$\text{der physiognomische Ohrindex} = \frac{\text{physiognomische Ohrbreite} \times 100}{\text{physiognomische Ohrlänge}}$$

$$\text{Ohrbasis-Ohrlängen-Index} = \frac{\text{Ohrbasis} \times 100}{\text{physiognomische Ohrlänge}}$$

$$\text{Ohrläppchen-Index} = \frac{\text{Länge des Ohrläppchens} \times 100}{\text{physiognomische Ohrlänge}}$$

Auf diese Indices wurden von v. VERSCHUER und später von LEICHER Zwillinge untersucht. Die Untersuchungen ergaben — die einzelnen Indices etwas variierend — für eineiige Zwillinge eine Konkordanz von 59—69%, für zweieiige von 44—48%. Dieses Ergebnis beweist, daß für die Gestaltung der Ohrmuschel ein erblicher Faktor maßgebend ist, daß aber zugleich auch Umwelteinflüsse von Bedeutung sind.

Zur genaueren Bestimmung der Vererbungsart hat LEICHER Familienuntersuchungen vorgenommen. Als schmalohrig galten dabei Patienten mit einem physiognomischen Ohrindex von 55 an abwärts, als breitohrig solche mit einem Index von 65 an aufwärts. Im ganzen wurden 33 Elternpaare mit insgesamt 101 Kindern untersucht, die sich folgendermaßen verteilten:

18 Elternpaare beide schmalohrig mit zusammen	53 Kindern
4 „ „ „ breitohrig „ „	12 „
11 „ „ je eines schmalohrig, eines breitohrig mit	36 „

Von den 53 Kindern aus der Kreuzung schmalohrig \times schmalohrig waren 41 schmalohrig, die übrigen 12 hatten einen mittleren Index.

Die 12 Kinder aus der Verbindung breitohrig \times breitohrig waren alle breitohrig.

Von den 36 Kindern aus der Kreuzung schmalohrig \times breitohrig waren 18 Kinder schmalohrig, 3 breitohrig, die restlichen 15 von mittlerem Index.

LEICHER zieht aus diesen Befunden den berechtigten Schluß, daß sich *das schmale Ohr dominant, das breite recessiv vererbt*.

Von der verschiedenartigen *Insertion der Ohrmuschel* hat die *Neigung der Insertionslinie* einiges Interesse. Die abnorm hoch und abnorm tief gelagerte Ohrmuschel (Ohrmuschelhochstand und Ohrmuscheltiefstand) kommen nur ganz selten vor und sind deshalb von untergeordneter Bedeutung.

Als Maß für die Neigung der Ohrmuschel hat der Winkel zu gelten, den die vordere Insertionslinie (Ohrbasis) mit der Ohr-Augenebene bildet. Diese Ebene läuft durch den oberen Rand der Gehörgänge und den unteren Rand der Orbitae. Der durchschnittliche Insertionswinkel beträgt 77° . Als Grenze zwischen gerader und schiefer Insertion wird ein Winkel von 70° angenommen. Ist er größer, so sprechen wir von einer geraden, ist er kleiner, von einer schiefen Insertion.

Auf Grund seiner Familienuntersuchungen, die 73 Elternpaare und deren 223 erwachsene Kinder umfassen, kommt LEICHER zu folgendem Schluß: Die *gerade Insertion* vererbt sich *dominant*, die *schiefe recessiv*. Bei der verhältnismäßig geringen Zahl der schiefen Insertionen ist vielleicht mit einem dihybrid-recessiven Erbgang zu rechnen.

Zu den Varietäten der Insertion ist auch das „*angewachsene Ohrläppchen*“ zu rechnen. Über seine Erbllichkeit lassen die Zwillingsuntersuchungen von v. VERSCHUER und LEICHER keinen Zweifel. Nach ihren Beobachtungen fand sich bei 96 eineiigen Zwillingen in bezug auf das angewachsene Ohrläppchen eine Konkordanz von 100%, während sich bei 61 zweieiigen Zwillingen 7mal eine Diskordanz nachweisen ließ.

Über den Erbgang liegen Untersuchungen von CARRIÈRE vor. Er hat 15 Familien mit 138 Personen untersucht und kam zu dem Schluß, daß sich das angewachsene Ohrläppchen dominant vererbe. Im Gegensatz zu seinen Befunden fand HILDÉN bei einer Untersuchungsreihe von 247 Personen, daß das *freie Ohrläppchen* dominante Eigenschaften habe. Seine Beobachtungen werden durch die Untersuchungen LEICHERS voll bestätigt. Er hat 76 Elternpaare mit 284 Nachkommen untersucht und kommt zu dem einwandfreien Schluß, daß sich *das frei herabhängende Ohrläppchen dominant, das angewachsene einfach recessiv vererbt*.

Von den *Varietäten der Konfiguration* sind die „*abstehenden Ohren*“ zu erwähnen. Die abstehende Form der Ohrmuschel kann doppelseitig und einseitig auftreten, sie kann die ganze Ohrmuschel betreffen oder sich auf den oberen Teil beschränken (GRADENIGO). Für ihre Entstehung wurde früher die Art der Kopfbedeckung im Kindesalter verantwortlich gemacht, doch dürfen wir nach neueren Untersuchungen annehmen, daß neben Umweltseinflüssen ein erblicher Faktor maßgeblich mitwirkt. Schon das rassenmäßige Vorkommen der abstehenden Ohren weist auf die konstitutionelle Genese hin. So erwähnt TOPINARD, daß er sie auffallend häufig bei Kabylen, Kalmücken und Turkmenen angetroffen habe, und PÖCK fand sie als Merkmal der vorderasiatisch-dinarischen Rasse. Ferner spricht eine Beobachtung von BAUER für die idiotypische Bedingtheit, der bei einem eineiigen Zwillingspaar ein deutliches Abstehen der rechten Ohrmuschel fand, während die linke normale Gestalt hatte. Von LEICHER wurden 3 Familien mitgeteilt, in denen sich eine auffallende Häufung der abstehenden Ohren fand, die zum Teil schon in den ersten Lebensmonaten beobachtet wurden. Über die Art der Vererbung läßt sich bei dem kleinen Material,

das bisher vorliegt, nichts Bestimmtes sagen. Nach LEICHER ist am ehesten eine recessive Vererbung anzunehmen.

Eine weitere Varietät, die schon immer reges Interesse bei den Otologen fand, ist die DARWINSche *Spitze*. Sie ist als Hemmungsbildung aufzufassen und läßt nach SCHWALBE je nach dem Grad der Entwicklung 6 verschiedene Formen erkennen. Bei der schwersten Form, die etwa der Entwicklungsstufe des 4.—6. Fetalmonats entspricht, ist der Helixrand im ganzen hinteren und oberen Teil umgefaltet, wobei die DARWINSche Spitze scharf nach hinten vorschneidet (Macacusohr). Im 2. Grad ist er noch nach hinten zu umgefaltet, doch die Spitze nur noch angedeutet (Cercopithecusohr). Bei den leichteren Graden

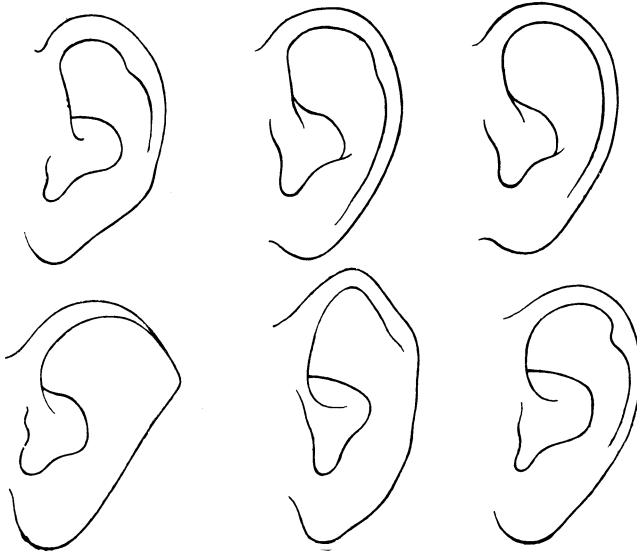


Abb. 8. Varietäten der äußeren Ohrmuschel. (Nach SCHWALBE.)

findet sich dann eine mehr oder weniger normale Faltung des Helix und nach hinten zu ein umschriebener Höcker oder auch nur eine Verdickung (Abb. 8). Das DARWINSche Ohr wird einseitig oder doppel­seitig beobachtet.

Über die Erbllichkeit des DARWINSchen Ohres geben Zwilling­unter­suchungen von v. VERSCHUER, die durch einige Fälle LEICHERS ergänzt wurden, Aufschluß. Un­tersucht wurden insge­sam­ 39 eineiige Zwilling­paare. Bei *einseitigem* Sitz (20 Paare) waren 11 gleichseitig, 5 spiegel­

bildlich konkordant, 4 diskordant. Bei *doppelseitigem* Sitz fand sich 9mal volle Übereinstimmung. Bei 5 Paaren war der DARWINSche Höcker bei dem einen Zwilling doppelseitig, beim anderen einseitig vertreten. Bei 2 Paaren fand sich eine ausgesprochene Diskordanz. Diese Befunde lassen keinen Zweifel an der Erbllichkeit des DARWINSchen Ohres.

Eine eigenartige Varietät der Ohrmuschel, die schon eher als Mißbildung anzusehen ist, wurde von EDITH POTTER beschrieben. Sie fand eine kleine deformierte Muschel mit eingestülptem Rand und kurzem, nach unten anstatt nach oben ziehendem Helix. Die normalerweise nach dem Kopf zu stehende Hinterfläche der Muschel bildet die Seitenfläche. Das Ohrläppchen steht rechtwinklig vom Kopf ab. Es entsteht so ein kapuzenähnliches Gebilde, das den Gehörgang vollkommen verdeckt. Dieses mißgebildete Ohr wurde in 5 Generationen bei 23 Personen doppelseitig beobachtet. Der Erbgang ist dominant.

Über die anderen Varietäten der Ohrmuschel, das „Katzenohr“, das „Buschmannohr“, die oben abgeplattete Ohrmuschel liegen bisher keine erb­biologischen Untersuchungen vor, die uns ein Urteil darüber erlauben, ob diese Formen als idiotypisch oder paratypisch bedingt anzusehen sind. Ich muß mich deshalb mit einer Erwähnung dieser Formen begnügen. Es gilt dies auch von dem bekannten „Mozartschen Ohr“, einer abnormen in der Concha verlaufenden Leiste. Von diesem Ohr wissen wir allerdings, daß die Mißbildung bei Mozart und seinem Sohn, bei beiden auf der linken Seite vorhanden war.

b) Varianten der Schleimhaut.

Die histologische Betrachtung der Schleimhaut läßt in dem Gebiete der Luftwege und des Mittelohres grundsätzliche Verschiedenheiten erkennen. Wir sehen einmal eine ausgesprochene hohe Schleimhaut mit breiter, weitmaschiger Bindegewebsgrundlage, ein andermal ein auffallend niederes, dünnes und straffes Gewebe und ein drittesmal eine Schleimhaut, die in ihrem Aufbau etwa in der Mitte zwischen diesen beiden Extremen gelegen ist. Wir unterscheiden dementsprechend nach WITTMACK eine *hyperplastische*, eine *hypoplastische* und eine *mesoplastische Schleimhaut*. Da der Aufbau der Schleimhaut nicht nur eine anatomisch interessante Variante darstellt, sondern auch für *ihre Funktion* und damit *klinisch* von großer Bedeutung ist, so erscheint es gerechtfertigt, die genetische Entwicklung der einzelnen Schleimhautformen gründlich zu bearbeiten.

Über das Problem der Schleimhautgenese wurde schon sehr viel geschrieben. Zu ihrem Verständnis ist die Kenntnis der embryonalen Entwicklung die notwendige Voraussetzung. Sie ist besonders gründlich im Mittelohr studiert worden; diese Studien sollen deshalb als Grundlage für unsere Darstellung benützt werden.

Die Räume des Mittelohres sind zu Beginn ihres Bestehens von embryonalem Gallertgewebe ausgefüllt. Nur ein schmaler Spalt entlang dem Trommelfell gelegen, ist frei von diesem Gewebe und bildet die erste Andeutung des späteren Hohlraumes. Das Gallertgewebe bildet sich im Laufe der nächsten Monate allmählich zurück und wird zur Schleimhaut des Mittelohres. Es läßt sich dabei beobachten, daß schon früh Einsenkungen des Oberflächenepithels entstehen, die in breiter Front oder auch fingerförmig schmal und spitz tief in das lockere weitmaschige Gewebe hineinreichen. Solche Einsenkungen treten gleichzeitig an verschiedenen Stellen auf, die einen schieben sich tiefer vor, andere weniger tief, sie können parallel, kon- oder divergent verlaufen. Bei konvergentem Verlauf hat man gelegentlich den Eindruck, daß eine Abschnürung des Füllgewebes bezweckt und erreicht wird. Zugleich lassen sich im embryonalen Füllgewebe selbst Veränderungen im Sinne einer Verfestigung und Retraktion beobachten. In den fixen Zellen des Bindegewebes kommt es, wie M. SCHWARZ gezeigt hat, zur Bildung kollagener Fäserchen, die zunächst in geringer Zahl vorhanden sind, sich aber bald vermehren und auch in der Intercellularsubstanz als lockenartige Bündel oder in wilder Verfilzung nachweisbar sind. Auch die fixen Bindegewebszellen ändern ihren Charakter, sie werden schmaler und protoplasmaärmer und nehmen mehr und mehr die Spindelform an, die für Fibroblasten typisch ist. Da sich gleichzeitig mit dieser Verfestigung des Bindegewebes die Intercellularsubstanz zurückbildet, so entwickelt sich allmählich aus dem ursprünglichen Gallertgewebe eine wechselnd dicke Schicht von locker fibrillärem Bindegewebe.

Während die passive Rückbildung des Bindegewebes, wie sie von SCHWARZ beschrieben wurde, ziemlich allgemein anerkannt wurde, besteht über die *Funktion des Epithels* bei dem Rückbildungsprozeß noch keine Übereinstimmung. Von PREYSING, WITTMACK, W. ALBRECHT, M. SCHWARZ u. a. wird angenommen, daß das Epithel, neben der passiven Rückbildung des Gewebes, eine *aktive* Funktion im Sinne einer Einwucherung besitzt, welche die Retraktion des Füllgewebes veranlaßt und zu seiner Abschnürung führt. PREYSING spricht dementsprechend von Einsprossen des Epithels, während WITTMACK die Epithelfurchen als Einsenkungen bezeichnet. Von SINGER und RUEDI wird die aktive Beteiligung des Epithels abgelehnt, da sich bei dem sich einsenkenden Epithel nur ausnahmsweise — RUEDI spricht von einem einzigen Fall — Epithelverdickungen und Epithelsprossungen nachweisen lassen. Sie erklären sich die Einsenkungen rein mechanisch, durch Retraktion des Bindegewebes bedingt, dem das bedeckende Epithel folgen muß. Dieser Einwand der fehlenden Epithelsprossung mag auf den ersten Blick eine gewisse Berechtigung haben, wenn auch Verdickungen und Wucherungen des Epithels — an einem größeren Material

studiert — entschieden häufiger nachweisbar sind, als RUEDI annimmt. Für eine aktive Tätigkeit des Epithels läßt sich dagegen anführen, daß die Epitheleinsenkungen sich zu einer Zeit nachweisen lassen, da das Füllgewebe noch keine deutlichen Erscheinungen einer nennenswerten Verfestigung und Rückbildung erkennen läßt. Vor allem aber spricht die *Form der Epitheleinsenkung* gegen eine Retraktion durch das sich zurückbildende Bindegewebe. Wie die Abb. 9 und 10 erkennen lassen, zeigt die Einsenkung zuweilen das Bild eines ganz schmalen Spaltes, der sich — auch bei Serienbetrachtung — tief in das Gewebe hinein verfolgen läßt. Im zweiten Falle sehen wir spitz endigende, sich teilende Formen. Beide Bilder finden durch eine passive Retraktion keine befriedigende Erklärung, zumal die Abbildungen von Feten im 5.—6. Monat stammen, also ein Stadium wiedergeben, in dem die Versteifung des Bindegewebes sich in den ersten Anfängen befindet und keine nennenswerte Retraktionskraft besitzt. Eine weitere Klärung dieser strittigen Frage gibt



Abb. 9. Einsenkung des Epithels (5.—6. Embryonalmonat).

zuletzt — und nach unserer Auffassung maßgebend — der Vergleich mit den Verhältnissen in der Nase und ihren Nebenhöhlen. Sie werden bei der Besprechung der Pneumatisation eingehend behandelt werden, es sei hier nur kurz darauf hingewiesen, daß in der Nase dem Epithel die maßgebende Bedeutung zuerkannt werden muß, seitdem M. SCHWARZ einwandfrei zeigen konnte, daß sich die Epithelgänge nach ganz bestimmten Gesetzen aufteilen und in das Bindegewebe eindringen. Ein solches Gesetz ist für die Paukenhöhle noch nicht gefunden worden, aber wenn wir die Schnitte aus Ohr und Nase miteinander vergleichen, so finden wir in der Paukenhöhle die gleichen Bilder wie in der Nase: hier wie dort die gleichen, schmal und scharf sich einsenkenden Epithelgänge. Bezeichnenderweise sind auch in der Nase die Epithelverdickungen, von denen oben die Rede war, nur selten und nur in geringer Stärke zu sehen. Es hat dies — wie SCHWARZ gezeigt hat — seinen einfachen Grund darin, daß es sich weniger um eine Sprossung, als um eine *Teilung* handelt. Wir dürfen daher berechtigterweise annehmen, daß im Ohr grundsätzlich das gleiche Geschehen vorliegt wie in der Nase. Ja, wir können noch weiter gehen. Nicht nur in der Nase, sondern — wie HEIDENHAIN und seine Schule nachwies — auch in der Lunge, im Darm, in den Drüsen kommt dem Epithel die formgebende Funktion zu, und diese Einheitlichkeit des Geschehens im gesamten Organismus weist mit Bestimmtheit darauf hin, daß auch die Schleimhaut des Mittelohres keine Ausnahme macht.

Die Rückbildung des embryonalen Gewebes ist bei den einzelnen Individuen sehr verschieden, In dem einen Fall läßt sich schon früh eine lebhaftige Tätigkeit beobachten. An verschiedenen Stellen der Oberfläche sieht man tiefe Einsenkungen des Epithels und die kollagenen Fasern treten in verhältnismäßig dichter Form in die Erscheinung. Bei einem andern gleichaltrigen Fetus findet sich das entgegengesetzte Verhalten, daß das Epithel nicht die geringste Neigung

zeigt sich einzusenken und das Gewebe träge, energielos, ohne alles Leben vor uns liegt. Solche Unterschiede in der Rückentwicklung lassen sich bei gleichaltrigen Feten in jedem Stadium beobachten. Zwischen den genannten Extremen kommen alle Übergänge vor.

Aus diesem Unterschied in der Rückbildungstendenz erklärt es sich, daß sich das Gewebe im einen Fall rasch, kräftig und bis auf den letzten Rest zurückbildet, während die Rückbildung in anderen Fällen träge, langsam und ungenügend erfolgt. Besonders in den Nischen der Fenster und des Recessus epitympanicus bleiben oft breite Gewebspolster zurück.

Die Verschiedenheit im Rückbildungsprozeß ist die Ursache, daß der Aufbau der Schleimhaut im späteren Leben die Unterschiede zeigt, die wir früher erwähnt haben. Wir unterscheiden, um dies zu wiederholen, eine hyperplastische, mesoplastische und hypoplastische Form. Im Genaueren läßt sich beobachten, daß die breite subepitheliale Gewebsschicht des *hyperplastischen Typus* sehr gefäßreich ist und zum Teil noch rein myxomatöse Eigenschaften erkennen läßt. Man findet nach WITTMACK einen Aufbau aus mehr sternförmig sich verästelnden Bindegewebszellen bei relativ weitmaschigem Gewebe, mit einem oft hohen Schleimhautepithel, schwankend vom kubischen bis zum Zylinder- oder

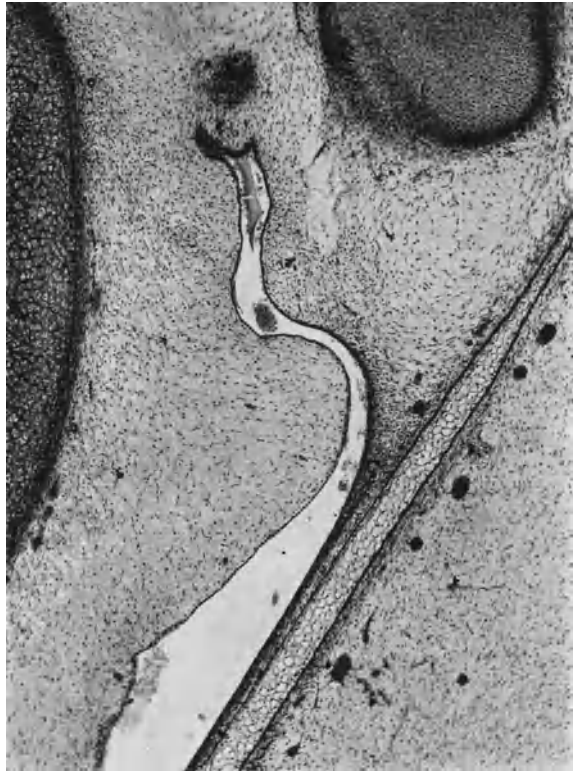


Abb. 10.
Einsenkung und Teilung des Epithels (5.—6. Embryonalmonat.)

Flimmerepithel. Das flache subepitheliale Bindegewebe der *hypoplastischen (fibrösen) Schleimhaut* zeichnet sich bei niederem kubischem Epithel durch geringen Gefäßgehalt aus und läßt straffe, nur mit wenigen, lang ausgezogenen Spindelzellen durchsetzte Gewebzüge erkennen. Die *mesoplastische (normale) Schleimhaut* liegt in der Mitte zwischen dem außergewöhnlich lockeren und straffen Gewebsaufbau (Abb. 11).

Die Rückbildungsvorgänge in der *Nase und ihren Nebenhöhlen* entsprechen im wesentlichen denen in der Paukenhöhle (M. SCHWARZ, RUNGE u. a.). Über die Gleichartigkeit der Epitheleinsenkungen wurde oben schon berichtet, und auch das Bindegewebe läßt die gleichen Vorgänge wie im Mittelohr erkennen. Ein Unterschied besteht in dem *zeitlichen* Beginn der Entwicklung, insofern die Rückbildung früher einsetzt als im Ohr. Schon im 3.—4. Embryonalmonat ist neben der Einsenkung des Epithels eine Einlagerung kollagener Fasern zu beobachten, die rasch zunimmt. Entsprechend früh rücken die Bindegewebszellen

auseinander, verlieren ihren embryonalen Charakter und werden zu Fibroblasten. Das typische Bild des locker fibrillären Bindegewebes ist dadurch rasch und viel früher erreicht als im Mittelohr.

Dementsprechend finden wir im fertigen *Aufbau der Nasenschleimhaut* die gleichen Unterschiede wie im Mittelohr. Auch hier haben wir eine hyperplastische Form, von UFFENORDE als ödematöse Schleimhaut bezeichnet, die sich durch den lockeren Bau ihres bindegewebigen Grundstockes auszeichnet. Sie ist, wie RUNGE schreibt, reich an Schleimdrüsen und Gefäßen. Ihr Gegensatz ist die *fibröse Schleimhaut*. Sie hat nur eine geringe

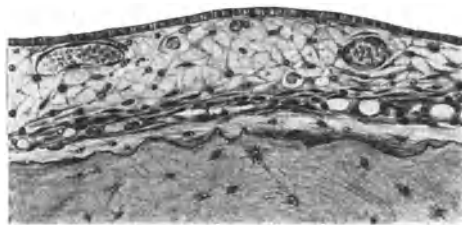
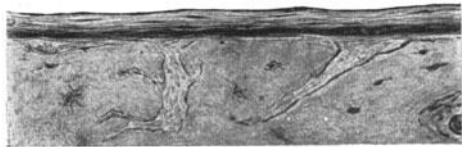
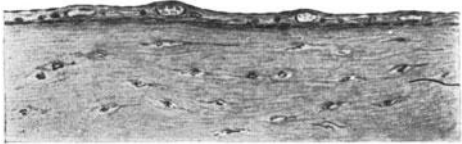


Abb. 11. Hypoplastische, mesoplastische und hyperplastische Schleimhaut.

Lagerung der Bindegewebsfasern. Die Dichtigkeit kann so ausgesprochen sein, daß ein narbenähnliches Bild entsteht. Charakteristisch ist eine spärliche Entwicklung der Schleimdrüsen sowie an Stelle des Flimmerepithels ein mehr flaches, kubisches Epithel. Zwischen diesen beiden Extremen steht wieder die *mesoplastische Schleimhaut*, welche der durchschnittlichen Norm entspricht.

Es erhebt sich die wichtige Frage: *Worin besteht die letzte Ursache, daß wir einmal eine lebhaftere Rückbildung des embryonalen Gewebes, ein andermal eine ausgesprochene Trägheit des Gewebes beobachten?* Sind es äußere Einflüsse, welche die normale Entwicklung stören oder liegt das verschiedene Verhalten des Gewebes in der *Anlage* begründet? WITTMACK und RUNGE haben ursprünglich die Meinung vertreten, daß es

Umwelteinflüsse sind, welche die Entwicklung des Gewebes bestimmen. Im intrauterinen Leben wurde dem in die Hohlräume von Nase und Ohr eingedrungenen Meconium, das sich besonders im Mittelohr in beträchtlicher Menge findet, die hauptsächliche Schuld zugesprochen. WITTMACK glaubte, daß durch den Reiz, den die Meconiumzellen ausüben, das Gewebe geschädigt und in seiner regulären Rückbildung gestört werde. Nach der Geburt war es hauptsächlich die Säuglingsotitis, welche schädigend wirkte. In seinen späteren Veröffentlichungen gibt WITTMACK eine idiotypische Beinflussung zu, sieht aber den äußeren Einfluß als maßgebend an.

Im Gegensatz zu dieser Auffassung wurde von W. ALBRECHT die Meinung vertreten, daß die intrauterine Rückbildung des embryonalen Gewebes durch die individuelle Veranlagung bestimmt wird. Er konnte bei 44 Feten verschiedenen Alters nachweisen, daß das in der Paukenhöhle vorhandene Meconium auf den Ablauf des Rückbildungsprozesses keinen Einfluß hatte. Es ließ sich in seinem reichen Material beobachten, daß die Rückbildung in zahlreichen Fällen sehr lebhaft und erfolgreich voranging, obwohl sich die Paukenhöhle mit Meconiumzellen überschwemmt zeigte. In anderen Fällen war die Paukenhöhle so gut wie frei von fremden Zellen, und trotzdem ließ das Gewebe jede Tendenz zur Rückbildung vermissen. Diese Beobachtung wurde von RUEDI bestätigt. Einen Beweis für die individuelle Entwicklung sieht ALBRECHT in

der Tatsache, daß die Art und der Grad der Rückbildung bei dem einzelnen Fet je beiderseits ziemlich genau übereinstimmte. Unter den 44 untersuchten Fällen war 39mal ein nahezu konkordantes Verhalten zwischen rechts und links nachweisbar. Bei den 5 differenten Fällen war der Unterschied nicht etwa grundsätzlicher Art, etwa in dem Sinne, daß sich auf der einen Seite eine sehr gute, auf der anderen Seite eine mangelhafte Rückbildungstendenz gefunden hätte, sondern die Differenz war nur graduell verschieden bei gleichem oder ähnlichem Rückbildungscharakter. Die Befunde, die ALBRECHT im Ohr erheben konnte, wurden von M. SCHWARZ für die Nase und ihre Nebenhöhlen bestätigt. Wir glauben somit sagen zu können, daß *die erbliche Anlage im intrauterinen Leben die Rückbildung und Gestaltung der Schleimhaut in Ohr und Nase bestimmt*. Es ist die plastische Kraft, die in dem Gewebe liegt, die einmal mit lebhafter Energie, ein andermal energielos und träge die Rückbildung gestaltet.

Mit der Geburt tritt eine gewisse Änderung ein. Jetzt bekommen auch äußere Einwirkungen, wie geburtstraumatische Blutungen, entzündliche Veränderungen u. a. einen mitbestimmenden Einfluß. Sie treffen aber ein Gewebe, das durch die intrauterine Gestaltung schon seinen Charakter erhalten hat. Ist die Schleimhaut bei energischer Gestaltungskraft zur Zeit der Geburt zurückgebildet, so wird sie als fertiges Gewebe nur wenig mehr beeinflussbar sein. Finden sich dagegen als Zeichen ungenügender Rückbildung noch breite Polster lockeren Bindegewebes, so kann die weitere Entwicklung der Schleimhaut durch äußere Einwirkungen erheblich gestört werden. Wir werden ernstere Störungen um so eher erwarten dürfen, als eine unterwertige Schleimhaut, die bei dem intrauterinen Rückbildungsprozeß wenig plastische Energie zeigte, auch gegen Umweltseinflüsse nicht sehr viel Abwehrkraft besitzen wird. Für die Art der Reaktion ist also zuletzt wieder die Veranlagung maßgebend. Ein *kräftiges, gesundes Gewebe mit lebhafter Rückbildungstendenz wird durch Umwelteinflüsse nicht oder nur wenig beeinflusst, während ein kraftloses Gewebe, das intrauterin schon wenig Energie zeigte, der Beeinflussung recht viel mehr zugänglich sein wird*.

Die Lehre von der idiotypisch bedingten Schleimhautentwicklung fand eine kräftige Stütze in den *anthropometrischen Untersuchungen* von M. SCHWARZ. Er konnte bei Reihenuntersuchungen von 250 Studenten feststellen, daß sich die gesunde Nasenschleimhaut des Sthenikers (Pyknikers und Muskulären) deutlich von der des Asthenikers unterschied. Beim Stheniker ist die Schleimhaut dick, gut durchblutet und saftreich. Das Lumen der Nase ist dementsprechend eng, das Naseninnere in seinen Einzelheiten wenig übersichtlich. Die Nasenschleimhaut des Asthenikers ist im Vergleich dazu dünn, zart, nicht gut durchblutet und deshalb eher blaß, sowie gelegentlich etwas trocken. Das Lumen ist weit, die Nase gut übersichtlich. Beachtenswert ist, daß die Schleimhautbilder um so charakteristischer waren, je deutlicher der sthenische oder asthenische Gesamthabitus ausgesprochen war. Es besteht somit kein Zweifel, daß die Schleimhäute der Nase mit dem Gesamthabitus in Zusammenhang zu bringen sind. Und der Gedanke liegt nahe, daß bei der Gleichartigkeit der Schleimhautentwicklung dieses Abhängigkeitsverhältnis für sämtliche Schleimhäute unseres Gebiets Geltung besitzt. Wie die äußere Haut des Sthenikers nach KRETSCHMER dick und derb, die des Asthenikers dünn, zart, saft- und blutarm ist, so ist — wie wir annehmen dürfen — auch die Schleimhaut des Sthenikers pastös „hyperplastisch“, die des Asthenikers dünn und zart, „hypoplastisch“. Diese Befunde sprechen nicht nur eindeutig für die Eigenart der Schleimhaut, sondern sie weisen zugleich darauf hin, daß das Bindegewebe der Schleimhaut zu dem Mesenchym der Persönlichkeit in einem engen Abhängigkeitsverhältnis steht.

c) Varietäten in der Pneumatisation des Knochens.

Zum Verständnis der verschiedenartigen Zellbildung, wie sie uns im Knochen des Warzenfortsatzes und der Nebenhöhlen entgegentritt, ist wieder ein eingehendes Studium der Entwicklungsgeschichte nötig. Denn nur die Entwicklung der Hohlräume weist uns den Weg, das komplizierte Zellsystem in seinem Aufbau und seiner Verschiedenheit zu verstehen.

Die Entwicklung der Hohlräume in Nase und Ohr ist außerordentlich verwickelt und in seinem letzten Geschehen noch nicht vollkommen geklärt, obwohl über dieses Thema schon sehr viel geschrieben und diskutiert wurde. Nicht nur Anatomen, sondern vor allem auch Rhino-Otologen sind an dem Problem der Pneumatisation sehr lebhaft interessiert, da die Art der Zellbildung, die Ausdehnung, die Größe, die Anordnung der Zellen nicht nur wissenschaftliches Interesse hat, sondern klinisch praktische Bedeutung besitzt. Die Verschiedenheit der Zellentwicklung speziell im Warzenfortsatz ist nicht etwa nur eine anatomische Variante, sondern ein wichtiges Problem unseres Fachs.

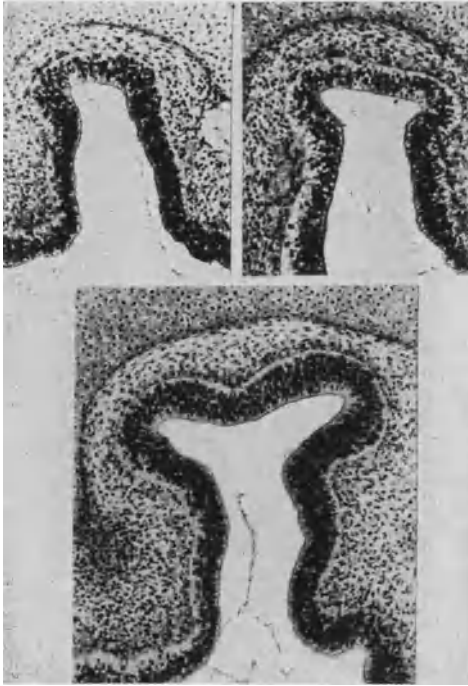


Abb. 12. Epithelteilung bei der Siebbeingestaltung.
(Nach SCHWARZ.)

Am besten darf dieses Problem für die *Nase und ihre Nebenhöhlen*, im besonderen für die *Siebbeinzellen*, als gelöst gelten. Von M. SCHWARZ ist nachgewiesen worden, daß sich die Siebbeinzellen, die in ihrem Aufbau und in ihrer Anordnung oft so verworren scheinen, sich nach einem ganz bestimmten Gesetz entwickeln: *nach dem Gesetz des asymmetrischen Dichotomie*.

hohlen durch *Einwachsen des Epithels* von der Oberfläche her zustande kommen, wobei sich das einwachsende Epithel teilt und nach verschiedener Richtung weiterwächst (Abb. 12). Diese Teilung erfolgt nach dem Gesetz der asymmetrischen Dichotomie, so daß jeweils die Zahl einer Astreihe der Summe der beiden vorhergehenden gleich ist (Gesetz des goldenen Schnittes) (Abb. 13). Das Wachstum kann so als Teilung im Vorwärtsschreiten bezeichnet werden. Im histologischen Schnitt zeigt sich zu Beginn der Teilung am sprossenden Ende zunächst eine geringe Vermehrung der Epithelzellen. Anschließend läßt sich an dieser Stelle ein transversales Wachstum beobachten, wobei sich das Lumen in quergestellter Richtung ausweitet. Statt *einer* Wachstumszone sind — unter Änderung der Wachstumsrichtung — zwei entstanden. Der Teilungsvorgang kann — wie SCHWARZ schreibt — so latent verlaufen, daß er nur aus einer entsprechenden Änderung der Verlaufsrichtung und der Form des Lumens zu erkennen ist.

Das dem Epithel anliegende Perichondrium paßt sich dem Epithelschlauch an. Seine Kerne sind an den sprossenden Enden des Epithelganges schmaler und langgestreckter und auch an Zahl geringer als an den ruhenden früheren

M. SCHWARZ hat gezeigt, daß die Nasengänge und später die Nebenhöhlen durch *Einwachsen des Epithels* von der Oberfläche her zustande kommen, wobei sich das einwachsende Epithel teilt und nach verschiedener Richtung weiterwächst (Abb. 12). Diese Teilung erfolgt nach dem Gesetz der asymmetrischen Dichotomie, so daß jeweils die Zahl einer Astreihe der Summe der beiden vorhergehenden gleich ist (Gesetz des goldenen Schnittes) (Abb. 13). Das Wachstum kann so als Teilung im Vorwärtsschreiten bezeichnet werden. Im histologischen Schnitt zeigt sich zu Beginn der Teilung am sprossenden Ende zunächst eine geringe Vermehrung der Epithelzellen. Anschließend läßt sich an dieser Stelle ein transversales Wachstum beobachten, wobei sich das Lumen in quergestellter Richtung ausweitet. Statt *einer* Wachstumszone sind — unter Änderung der Wachstumsrichtung — zwei entstanden. Der Teilungsvorgang kann — wie SCHWARZ schreibt — so latent verlaufen, daß er nur aus einer entsprechenden Änderung der Verlaufsrichtung und der Form des Lumens zu erkennen ist.

Gabelstrecken. Auffallend ist ferner, daß die periostale Zone am sprossenden Ende deutlich schmaler ist als sonst, auch scheint hier das Bindegewebe lockerer gefügt zu sein.

Die treibende Kraft sieht SCHWARZ in bestimmten Embryonalorganen, die durch die Fähigkeit zur Zweiteilung gekennzeichnet sind und genetische Systeme darstellen. Sie werden von ihm als *Ethmomen* bezeichnet.

Für die *Entwicklung der größeren Hohlräume* ist es — wie SCHWARZ schreibt „aus Analogieschlüssen und Beobachtungen am Objekt“ — als wahrscheinlich anzusehen, daß sie durch *Polymerisierungsvorgänge* entstehen, also als Mehrlingsbildung der Ethmomen aufzufassen sind. Die Tochterethmomen

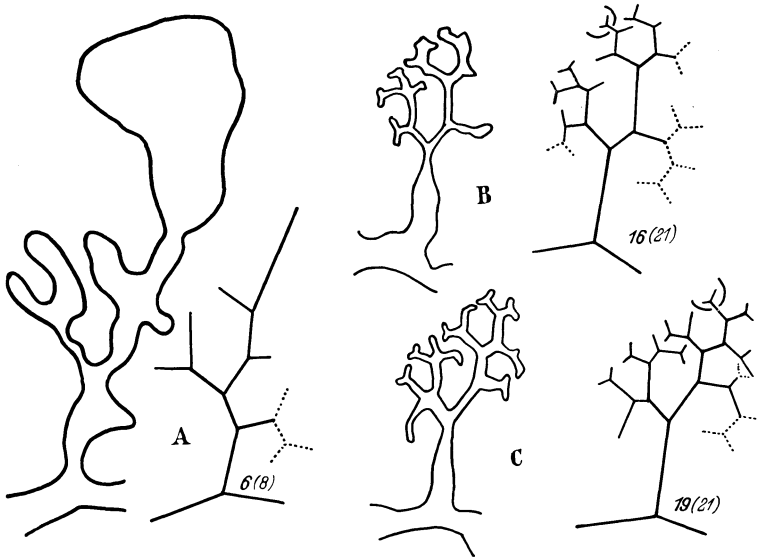


Abb. 13. Teilung nach dem Gesetz des goldenen Schnittes. (Nach SCHWARZ.)

bleiben dabei im Zusammenhang und runden sich ab, da die Anlage der Endgänge verzögert ist. Es wäre dies ein analoger Vorgang, wie wir ihn von den Darmzotten und den Drüsenbeeren des Pankreas kennen. Im genaueren hätten wir uns die Entwicklung so vorzustellen, daß von einer freien Stelle des gesetzmäßig verzweigten Gangwerks ein überstürztes Wachstum einsetzt, das die Teilungsvorgänge unvollendet läßt. Es entstehen keine Gänge, sondern unregelmäßig geformte kugelige Hohlräume, die durch ein schmales Ostium mit dem Gangsystem in Verbindung bleiben. Später erfahren die polymeren Bildungen eine größere Ausweitung und eine dem verfügbaren Raum entsprechende Form.

Diese Entwicklung ist *individuell verschieden*. Der Grad der dichotomen Aufteilung zeigt erhebliche Unterschiede. Im einen Fall ist die Verzweigung sehr lebhaft entwickelt, dementsprechend die Summe aller Teilungen sehr groß und das Verzweigungsnetz sehr ausgedehnt, im anderen Falle geht die Teilung langsam und träge von statten, mancher Zweig ist nur ungenügend entwickelt, die Zahl der Teilungen gering. Diese reduzierte Entwicklung mag zum Teil durch die jeweiligen Raumverhältnisse bedingt oder auf Widerstände der Umgebung zurückzuführen sein, in der Hauptsache aber ist die mangelnde Energie des Gewebes daran schuld. Wie überall in der Natur — HEIDENHAIN konnte z. B. individuelle Unterschiede in der Entwicklung der Blätter bestimmter Baumarten nachweisen — so ist es auch bei der Pneumatisation der Nebenhöhlen die individuell verschiedene *Entwicklungspotenz des Epithels*, welche

Ausdehnung und Form der Hohlräume bestimmt. Diese Entwicklungspotenz ist in der Anlage begründet.

Was wir bisher zur Darstellung brachten, waren die Beobachtungen über die intrauterine Entwicklung der Nebenhöhlen. Die Untersuchungen zeigten uns die Anlage für den späteren Ausbau der Hohlräume. Mit der Geburt ist aber der Ausbau der Nebenhöhlen noch nicht abgeschlossen, vor allem die Stirnhöhlen zeigen bekanntlich erst mit dem Abschluß des 6.—8. Lebensjahres ihre vollentwickelte Form. Besonders für sie beginnt mit der Geburt die Periode der sogenannten „sekundären Pneumatisation“ (VAN GILSE). Über das feinere Geschehen in diesem zweiten Akt der Pneumatisation ist noch keine Klarheit vorhanden. Daß hier neben der aktiven Leistung der Schleimhaut auch mehr passive Abbauvorgänge im Knochen von Wichtigkeit sind, ist wahrscheinlich. Speziell für die Stirnhöhle wird dabei die verschieden starke mechanische Belastung des Knochens eine beachtliche Rolle spielen (ECKERT-MÖBIUS). Im einzelnen werden diese Fragen der aktiven und passiven Pneumatisierung des Knochens bei der Entwicklung des Warzenfortsatzes besprochen werden, da die sich hiebei abspielenden Vorgänge am Warzenfortsatz besonders gründlich durchforscht sind.

So viel darf als sicher gelten, daß das Bild, das die ausentwickelten Nebenhöhlen bieten, individuell sehr verschieden ist. Dieser Unterschied ist wieder besonders auffallend an der Stirnhöhle, welche nach Ausdehnung und Konfiguration außerordentlich variiert. Von einer geräumigen Höhle, die sich weit nach außen und oben ausdehnt und sich entlang dem Orbitaldach tief nach innen erstreckt, bis zu einem vollkommenen Fehlen des Hohlraums kommen alle Übergänge vor. Die Ausdehnung der Nebenhöhle steht dabei in einem inneren Zusammenhang zu der Dicke ihrer Wand. Eine große Höhle pflegt dünn- und zartwandig zu sein, während die Wand einer kleinen Höhle dick und derb erscheint. Die Form der Nebenhöhlen ist im allgemeinen rechts und links gleichartig, sie kann aber auch bei dem gleichen Individuum sehr stark variieren. Ist es doch keine Seltenheit, daß wir auf der einen Seite eine große Stirnhöhle finden, während sie auf der anderen Seite fehlt.

Für die endgültige Gestaltung der Nebenhöhlen sind neben der idiotypischen Entwicklungspotenz, zu der neben der individuellen Kraft der Schleimhaut auch die abbauende Energie des Knochens zu rechnen ist, auch *Umwelteinflüsse* maßgebend. Es sind vor allem entzündliche Veränderungen der Schleimhaut, zum Teil vielleicht auch traumatische Einwirkungen, welche einen geregelten Ablauf der Pneumatisation zu stören vermögen.

Über die Beteiligung der erblichen und Umweltfaktoren geben die *Untersuchungen an Zwillingen*, wie sie von M. SCHWARZ, LEICHER u. a. durchgeführt wurden, Aufklärung. SCHWARZ unterscheidet die Zwillinge über und unter 10 Jahren, da bis zu diesem Lebensjahr noch keine feinere Differenzierung speziell der Stirnhöhle möglich ist. Von eineiigen Zwillingen über 10 Jahren wurden 23 Paare untersucht. Unter ihnen boten 11 Paare (47,8%) ein übereinstimmendes Bild der Nebenhöhlen in Größe, Form und Lagerung. Bei zweieiigen Zwillingen waren die Zahlen erheblich niedriger. Unter 16 Paaren zeigten nur 3 (18,6%) das gleiche Pneumatisationsbild. Bei Zwillingen unter 10 Jahren war häufiger eine Konkordanz zu beobachten. Unter 12 eineiigen Paaren fand sich 9mal eine Übereinstimmung, unter 19 zweieiigen Paaren 11mal.

Im einzelnen fand sich zuweilen eine übereinstimmende Hemmung in der Entwicklung sämtlicher Nebenhöhlen bei beiden Zwillingen. Es wurde ferner eine wechselnd starke Hemmung einzelner Höhlen oder auch eine beiderseitige Unterentwicklung nur *einer* Höhle beobachtet. Auch ein spiegelbildliches Verhalten der einen oder anderen Höhle kam vor. Besonders die Stirnhöhle und

das Siebbein zeigten gröbere Unterschiede in der Entwicklung. 7 mal war bei eineiigen Zwillingen die Pneumatisation dieser Höhlen ausgedehnt entwickelt und bei beiden Zwillingen übereinstimmend. 3 mal fehlte die Stirnhöhle bei beiden Partnern beiderseits vollkommen, bei einem Paar war sie beiderseits je rudimentär entwickelt. LEICHER fand für die Stirnhöhle unter 39 eineiigen Zwillingspaaren nur 13 mal eine Übereinstimmung in Größe und Gestalt.

Aus diesen Befunden ist einwandfrei ersichtlich, daß *die Größe und Form der Nebenhöhlen anlagemäßig bedingt ist*, daß aber den *Umwelteinflüssen eine wesentliche Bedeutung für die endgültige Gestaltung zukommt*.

Die Pneumatisation des Schläfenbeins beginnt gegen Ende der Gravidität und setzt sich nach der Geburt bis etwa zum 4.—6. Lebensjahr fort. Die drei hauptsächlichsten Angriffspunkte, an denen die Pneumatisierung einsetzt, sind das Antrum mastoideum, der Recessus epitympanicus und der Paukenboden. Vom Antrum aus erfolgt strahlenförmig die Pneumatisation des Warzenfortsatzes. Vom Recessus epitympanicus entwickeln sich die Zellen des Paukendachs und von hier fortschreitend die perilabyrinthären Zellen, die über den Hohlräumen des Labyrinths gelegen sind und sich nach hinten zu bis zur hinteren Pyramidenkante, nach vorne bis in die Gegend der Felsenbeinspitze erstrecken können. Auch vom Paukenboden aus pflegt sich die Zellbildung nach hinten und nach vorne zu auszubreiten. Nach hinten zu unterminieren die Zellen den Labyrinthboden, wobei sie oft ohne scharfe Grenze in die Zellen des Warzenfortsatzes übergehen, nach vorne zu umgrenzen sie den Kanal der Ohrtrumpete (peritubare Zellen).

Bei der *histologischen Betrachtung* der Pneumatisierung läßt sich zunächst beobachten, daß sich der Hohlraum der Paukenhöhle und des Antrums erweitert. Die Erweiterung erfolgt in der Weise, daß das Knochengewebe vom freien Lumen aus schrittweise aufgezehrt wird, wobei wir an den Wänden der spongiösen Markräume eine lebhaftige Tätigkeit von Osteoclasten in den HOWSHIPSchen Lacunen beobachten können. Durch fortschreitende Resorption, die sich von dem erweiterten Hohlraum stetig auf die Umgebung fortsetzt, wird im Laufe der Zeit das Knochengewebe weit im Umkreis der Hohlräume abgebaut. Dabei entstehen am Rande der neugebildeten Knochenhöhle Buchten und Nischen, die durch vorspringende, noch erhalten gebliebene Knochenspangen in kleinere Fächer eingeteilt werden. Die freien Enden dieser Knochenspangen wachsen dann unter deutlichen Appositionsvorgängen wieder aufeinander zu, sie verschmelzen miteinander, und so entstehen die einzelnen Zellen. Zugleich mit dieser Rückbildung des Knochens läßt sich beobachten, daß die Markzellen aus den Markräumen verschwinden und durch Bindegewebe ersetzt werden. Die übliche Entwicklung ist dabei die, daß sich die Markzellen zurückbilden und das Bindegewebe sich an ihre Stelle setzt. In seltenen Fällen haben wir das eigenartige Bild, daß die Markzellen als kleine Häufchen noch erhalten geblieben sind, obwohl der umgebende Knochen abgebaut wurde, und mitten in dem frisch gewucherten Bindegewebe liegen. Durch Resorption des raumfüllenden Bindegewebes entsteht zuletzt die lufthaltige Zelle.

Es ist damit in knappen Strichen die Zellentwicklung gezeichnet, wie sie sich im histologischen Schnitt darbietet. Wie dieses Geschehen sich in seinen feineren Vorgängen abspielt und was dabei die treibenden Kräfte sind, darüber besteht noch keine einheitliche Meinung. Vor allem beschäftigt den Forscher noch immer die Frage: hat die Schleimhaut bei diesem Vorgang im Sinne einer an- und abbauenden Kraft aktiv mitzuwirken oder liegt hier eine mehr passive Rückbildung des Knochens vor, die in seinem Wachstum und seiner Entwicklung begründet ist? Verschiedene Theorien, die dieses Geschehen erklären sollten, sind aufgestellt worden.

Von WITTMACK wurde zuerst eine aktive Leistung der Schleimhaut angenommen, eine plastische Kraft, welche das Knochengewebe abbaut und den Weg für die Entwicklung der Zellen bahnt. Nach seiner Auffassung wird der den Hohlräumen des Mittelohres anliegende Knochen von dem subepithelialen Gewebe der Schleimhaut unter Bildung von Osteoclasten zerstört. Dadurch werden die anliegenden Markräume eröffnet und das Bindegewebe hat jetzt die Möglichkeit, durch die dabei entstehenden Lücken wie auch entlang den durch Knochenarrosion stark erweiterten Gefäßkanälen in die Markräume einzudringen. Dank seiner unwiderstehlichen Expansionskraft verdrängt es die Markzellen und setzt sich an ihre Stelle. Markraum um Markraum wird so eröffnet, neue Räume werden geschaffen, vergrößerte Räume, die sich durch Knochenapposition wieder verengen, bis zuletzt an Stelle des spongiösen Knochens ein ausgedehntes Zellsystem entstanden ist, dessen Räume von Bindegewebe erfüllt sind. Dieses Bindegewebe unterliegt jetzt dem gleichen Rückbildungsprozeß, wie wir ihn bei der Rückbildung des embryonalen Gewebes in der Pauke besprochen haben. Wieder senkt sich das Epithel in das Gewebe ein und wieder zeigt das Bindegewebe selbst die beschriebenen Verfestigungen und Retraktionen, bis zuletzt die lufthaltige Zelle, von einer schmalen Periostschicht und kubischem Epithel bekleidet, vorliegt.

Eine zweite Erklärung wurde von KRAINZ zu geben versucht. Er sieht die Ursache für den Knochenabbau in dem Binnendruck der Außenluft, wie er in den Mittelohrräumen nach der Geburt durch Öffnung der Tube entsteht. Durch diesen Druck wird der Epithelluftsack gegen das Gewebe angedrängt, wodurch eine hochgradige Erweiterung und Stauung in dem endostalen Gefäßnetz bedingt wird. Solche Stauungszustände setzen sich ziemlich weit in die Tiefe fort, so daß auch in den Markräumen eine Stauung und Erweiterung der Gefäße eintritt. Die durch die Stauung bedingte erhöhte Transsudation hat sowohl im Endost des Antrums als auch im Gerüstmark der Balkenräume eine Lockerung und Durchtränkung der Gewebsmaschen zur Folge, die den Eindruck eines Ödems erwecken. Dadurch gehen die Markzellen zugrunde und wird zugleich das Knochengewebe geschädigt, das einer gesteigerten lacunären Resorption unterliegt. Der Epithelluftsack wird durch den Binnendruck immer tiefer in die erweiterten und neugeschaffenen Hohlräume hineingedrängt und so der Warzenfortsatz mehr und mehr ausgehöhlt. Gleichzeitig erfolgt durch die strukturelhaltende Knochenbautendenz, die durch die funktionelle Beanspruchung des Knochens (Zug des Kopfnickers) ausgelöst wird, eine Knochenapposition. Das lufthaltige Zellsystem speziell des Warzenfortsatzes entsteht somit durch ein Ineinanderwirken von resorbierendem Binnendruck und apponierender Festigkeitserhaltung.

Die dritte Theorie, die von ECKERT-MÖBIUS aufgestellt wurde, sieht in der Pneumatisation einen Wachstumsvorgang, der durch die verschiedenartige Durchblutung und Ernährung des Knochens bestimmt wird. Er geht von dem Gedanken aus, daß — entsprechend dem Vorgang bei der Verknöcherung des Knorpels — die äußeren Schichten des Knochengewebes viel stärker durchblutet werden als die inneren Partien. Mit dem Wachstum des Knochens werden sich deshalb im Innern des Gewebes dystrophische und funktionell bedingte Stoffwechselstörungen einstellen, die im Gegensatz zu der gut durchbluteten und deshalb anbauenden Außenschicht im inneren Teil einen Abbau zur Folge haben. Dieser Vorgang wird am Warzenfortsatz nach der Geburt durch die funktionelle Beanspruchung des Knochens noch verstärkt. Die erhöhte Beanspruchung der Corticalis führt zu einer zunehmenden Verdichtung der periostalen Rindenschicht, wodurch die vorher auf das Knocheninnere sich auswirkenden funktionell trophischen Reize mehr und mehr ausgeschaltet werden. Nach seiner Auffassung erklärt sich dadurch auch die Beobachtung, daß die Resorption des Knochens an den zentralen, der Schleimhaut anliegenden Partien beginnt, da dieses Gewebe unter der zentralwärts fortschreitenden Ernährungsstörung zuerst und am meisten zu leiden hat. Bei zeitweiliger und vorübergehender Wiederherstellung des Stoffwechselgleichgewichtes wird der Abbau des Knochens durch endostale Knochenneubildungsvorgänge unterbrochen, doch wird sich die Resorption solange wiederholen, bis alle funktionell nicht beanspruchten dystrophischen Knochenbezirke eingeschmolzen sind. Die Entwicklung des Zellsystems ist also das Resultat einer dystrophisch bedingten Aushöhlung infolge mangelnder Funktion.

Wenn wir diese verschiedenartigen Anschauungen kritisch bewerten, so ist zunächst zu bemerken, daß die von KRAINZ vertretene Auffassung am wenigsten Anerkennung gefunden hat. Die Theorie, daß der Binnendruck des Epithelluftsackes zu Stauung und Ödembildung führen und dadurch den Abbau des Knochens hervorrufen soll, entbehrt noch der nötigen Beweise. ECKERT-MÖBIUS sieht in der relativ dicken und gefäßstrotzenden subepithelialen Gewebsschicht, die dem Epithelluftsack anliegt, geradezu einen Beweis gegen die KRAINZsche Auffassung, da diese hyperämische Schicht das Gegenteil von dem darstelle, was man von einer Druckwirkung erwarten müßte. Vor allem aber läßt sich

gegen die KRAINZsche Lehre anführen, daß der Knochenabbau im Recessus epitympanicus und am Paukenboden schon im intrauterinen Leben beginnt, also zu einer Zeit, da noch kein Binnendruck des Epithelluftsackes besteht. Daß aber der Knochenabbau in der Paukenhöhle und im Warzenfortsatz nach dem gleichen einheitlichen Gesetz erfolgt, darf als gesichert angenommen werden.

Die Erklärung von ECKERT-MÖBIUS, daß die Zellbildung des Warzenfortsatzes als passiver Wachstumsvorgang aufzufassen sei, enthält viel Richtiges und Beachtenswertes. Wenn er aber die das Wachstum und die Resorption bedingenden Stoffwechselunterschiede als *alleinige* Ursache für die Zellbildung

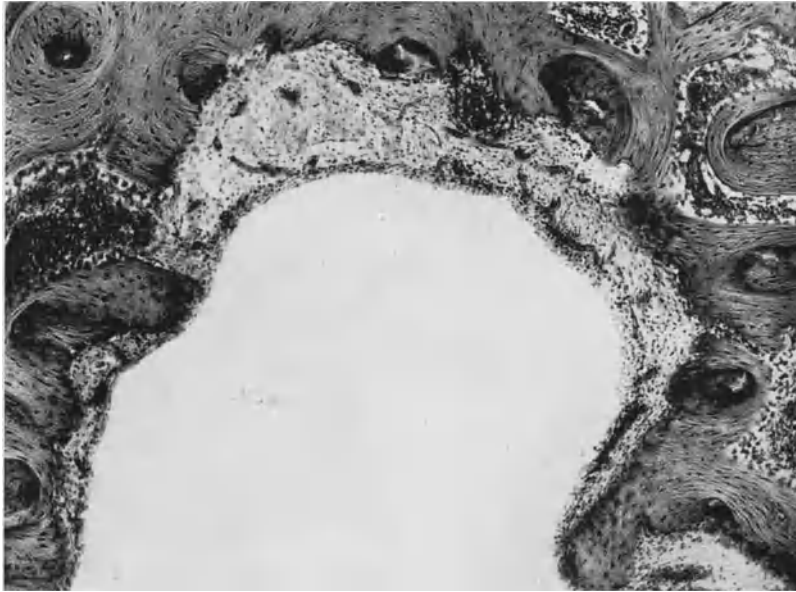


Abb. 14. Lacunäre Resorption des Knochens im Recessus epitympanicus.

ansieht, so hat diese Lehre unverkennbare Schwächen. Wie schon oben kurz erwähnt wurde, beginnt der Abbau des Knochens in der Paukenhöhle im 10. Embryonalmonat. Zu dieser Zeit ist das embryonale Füllgewebe schon weit zurückgebildet und bedeckt den Knochen als derberes Bindegewebe, meist vom Charakter des Periosts (RÜEDI). Von diesem Periost aus wird der anliegende Knochen hauptsächlich ernährt. Wir dürfen also annehmen, daß die Durchblutung des Knochens in den dem Periost anliegenden Partien voll ausreichend, ja bevorzugt günstig ist. Und doch läßt sich gesetzmäßig beobachten, daß der Abbau des Knochens in den Randpartien, direkt unter der periostalen Schicht einsetzt und sich hier in scharfer Begrenzung muldenförmig in die Tiefe fortsetzt. Der Abbau kann dabei, wie schon erwähnt wurde, im Recessus epitympanicus oder am Paukenboden seinen Anfang nehmen. Beachtenswert erscheint, daß die muldenförmige, engbegrenzte Form der Resorption mit den ausgezackten Knochenrändern durchaus den Eindruck macht, daß der Knochen hier vom Bindegewebe angenagt wurde (Abb. 14). Daß gerade auch in den Abbaupartien die Durchblutung von Knochen und Bindegewebe sehr gut ist, konnten wir wiederholt beobachten. Man hatte durchaus den Eindruck, daß Zahl und Weite der Gefäße eine gute Ernährung verbürgten. Gegen einen reinen Wachstumsvorgang läßt sich als letztes noch die Beobachtung ins Feld führen, daß

zwischen dem Aufbau und der Funktion der Schleimhaut einerseits und der Pneumatisation des Knochens andererseits ein enger Zusammenhang besteht.

Dieser enge Zusammenhang wurde von WITTMACK zuerst erkannt, von STEURER auf Grund histologischer Serienuntersuchungen bestätigt und von BROCK, W. ALBRECHT, MARX, M. SCHWARZ u. a. klinisch anerkannt. Es ließ sich nachweisen, daß einer mesoplastischen, klinisch vollwertigen Schleimhaut eine normale Pneumatisation entsprach, während die hyperplastische und hypoplastische Schleimhaut mit einem ungenügend und ungeordnet, oft gar nicht pneumatisierten Warzenfortsatz kombiniert war. Dieser Zusammenhang sprach durchaus für die WITTMACKSche Theorie, daß die Schleimhaut durch aktive Leistung die Pneumatisation zu schaffen vermöge. Von M. SCHWARZ wurde der Vorgang so gedeutet, daß eine Schleimhaut, die sich aus dem embryonalen Zustand rasch und gründlich zurückzubilden vermag, also über eine kräftige plastische Energie verfügt, auch die Pneumatisation des Knochens in wünschenswerter Weise durchführe, während ein unterwertiges Gewebe, das sich bei der Rückbildung nicht oder nur ungenügend bewährte, auch bei der Pneumatisation versage.

Dieser enge Zusammenhang von Schleimhaut und Knochen spräche zunächst gegen die ECKERT-MÖBIUSSche Lehre, doch läßt sich auch für seine Auffassung eine einleuchtende Erklärung finden, wenn wir — von seinem Gesichtspunkt aus betrachtet — kein Abhängigkeitsverhältnis zwischen Schleimhaut und Knochen annehmen, sondern einen übergeordneten Faktor, nämlich die *Kraft des Mesenchyms* als gemeinsame Ursache sowohl für die Beschaffenheit der Schleimhaut wie für die Art der Pneumatisation ansehen. Wir wissen aus den Arbeiten von K. H. BAUER u. a., daß die Abkömmlinge des Mesenchyms in ihrer Energie und Widerstandskraft individuell als gleichartig zu bewerten sind. Es wäre also möglich, daß bei kräftiger Veranlagung des Mesenchyms die Rückbildung der Schleimhaut und die Pneumatisation des Knochens gleichermaßen günstig verläuft, während bei schwachem Mesenchym beides gleich ungünstig ausfällt. Es ist aber weiterhin eine allgemeine Tatsache — und damit kommen wir auf den kritischen Punkt —, daß die Pneumatisation durch *äußere* Einflüsse, wie Blutungen und vor allem die Säuglingsotitis, ganz erheblich gestört werden kann. Bei aktiver Leistung der Schleimhaut ist dies durchaus verständlich, denn durch ungünstige Umweltseinflüsse wird sie, zumal wenn sie vorher schon nicht sehr widerstandsfähig war, schwer geschädigt und in ihrer plastischen Funktion mehr oder weniger ausgeschaltet. Bei passiver Pneumatisation haben wir jedoch für diesen Vorgang noch keine plausible Erklärung. ECKERT-MÖBIUS sucht die mangelhafte Resorption so zu erklären, daß durch die Säuglingsotitis eine toxisch bedingte Hyperämie im Knochen entstehe, welche dem Abbau entgegenarbeite und die Pneumatisation verhindere. Dagegen ist aber zunächst zu erwähnen, daß die Säuglingsotitis sich in den obersten Schichten der Schleimhaut abzuspülen pflegt und es fraglich erscheint, ob durch diese oberflächliche Entzündung eine lebhaftere Hyperämie des Knochens zu erwarten ist. Vor allem aber geben wir zur Erwägung, daß die Säuglingsotitis in einiger Zeit abheilt und damit keinen Anlaß mehr zu einer Hyperämie des Knochens bietet. Der Knochen hätte also immer noch die Zeit zu entsprechender Pneumatisation, zumal wir durch die Untersuchungen von KNICK u. a. wissen, daß sich selbst nach einer schweren eitrigen Entzündung des Warzenfortsatzes, die eine Aufmeißlung und Ausräumung des Knochens verlangte, noch eine gute Pneumatisation entwickeln kann. Sollte da eine oberflächliche, spontan heilende Säuglingsotitis in ihrer Nachwirkung schwerer zu bewerten sein?

Wir sind auf Grund unserer Studien an über 100 Feten und Neugeborenen, welche vom 5. Fetalmonat ab alle Lebensalter umfassen, erneut zu der Überzeugung gekommen, daß wohl die Beschaffenheit des Knochens, seine Konsistenz, die Art und Anordnung seiner Markräume wie auch die Art seines Wachstums für die Pneumatisation von Bedeutung ist, *daß aber zuletzt doch*

die plastische Kraft der Schleimhaut für die Art und Ausdehnung der Pneumatisation der maßgebende Faktor ist.

Welche Bedeutung das Epithel bei der Rückbildung des zellfüllenden Bindegewebes besitzt, können wir noch nicht entscheiden. Es fehlt uns bisher das zu einer sicheren Beurteilung nötige Material. Wir können nur vermuten, daß entsprechend den Verhältnissen, wie wir sie in der Paukenhöhle, der Nase und den meisten Organen des Körpers fanden, die formgebende Kraft des Epithels auch hier das letzte Wort zu sprechen hat.

Die gut durchgeführte Pneumatisation läßt im Warzenfortsatz eine ganz bestimmte Anordnung und Ausdehnung der Zellen erkennen. In der Umgebung des Antrum mastoideum findet sich eine Kette relativ engmaschiger Zellen. An sie schließt sich peripherwärts eine Reihe sich mehr und mehr vergrößernder Zellen an, und die Randzone wird durch einen Saum ziemlich großer blindsackartig erweiterter Hohlräume gebildet. Dieses Zellsystem wird durch die schon früher erwähnten Zellzüge erweitert und ergänzt, die vom Recessus epitympanicus und vom Paukenboden ausgehend nach vorn, lateralwärts und unten das kompakte Labyrinthmassiv umgeben und zum Teil ohne scharfe Grenzen in die Zellen des Warzenfortsatzes übergehen.

Wie schon berichtet, finden sich nach Grad und Art die verschiedenartigsten Abweichungen von diesem Normalzustand der Pneumatisation. Unter *gradueller Abweichung* verstehen wir die reduzierte Zellentwicklung, die von einer noch nahezu normalen Pneumatisation bis zum Fehlen jeglicher Zellbildung, am kompakten Warzenfortsatz alle Übergänge erkennen läßt. Der Art nach unterscheidet sich die Zellentwicklung in der Anordnung der Zellen, ob regelmäßig oder unregelmäßig, in ihrer Größe und der Dicke ihrer Wand. M. SCHWARZ hat für die verschiedenen Formen folgendes Schema aufgestellt:

Gruppe I: Warzenfortsätze mit ungewöhnlich stark entwickelter Zellbildung.

Gruppe II: Warzenfortsätze mit ausgedehnter, idealer Zellbildung. Unter diesen ist wieder zu trennen:

1. solche mit regelmäßiger Zellbildung;
2. solche mit unregelmäßiger Zellbildung.

Gruppe III: Warzenfortsätze mit mittlerer Zellbildung, wobei das Zellfeld etwa bis zur Mitte des Sinusschattens reicht.

Gruppe IV: Warzenfortsätze mit geringer Zellbildung. Der Art der Zellentwicklung nach sind sie zu trennen in

- a) solche mit zartwandigem,
- b) solche mit mitteldickem,
- c) solche mit dickwandigem Struktturnetz.

Gruppe V: Warzenfortsätze ohne Zellbildung. Darunter unterscheiden wir

- a) den diploetischen Warzenfortsatz,
- b) den kompakten Warzenfortsatz.

Die Vielgestaltigkeit der Bilder weckt die Frage nach ihrer *Genese*. Nachdem die früher allgemeingültige Auffassung, daß eine chronische Entzündung des Knochens seine Umwandlung in kompaktes Gewebe verursacht, durch WITTMACK widerlegt worden war, hat heute die Meinung allgemeine Geltung, daß die Verschiedenheit des Zellbildes in der verschiedenen *Entwicklung* der Zellen ihre Ursache hat. Die grundsätzlich wichtige Frage ist die, ob die verschiedene Entwicklung in der *Anlage* begründet oder ob darin eine *Störung durch äußere Einflüsse* zu sehen ist.

Wir haben diese Frage oben schon, bei Besprechung der verschiedenen Pneumatisationstheorien, kurz gestreift und auf den Zusammenhang zwischen Schleimhaut und Zellbildung hingewiesen.

Wir haben gesehen, daß ein Abhängigkeitsverhältnis zwischen Schleimhaut und Zelle besteht und einer mesoplastischen Schleimhaut eine normale Zellentwicklung, einer hyper- und hypoplastischen Schleimhaut eine anormale Zellbildung entspricht. Diese anerkannte Tatsache wurde von WITTMACK so gedeutet, daß die Schleimhaut — wie oben beschrieben — die Zelle schafft. Wird sie durch eine Säuglingsotitis geschädigt, so wird sie selbst in ihrer Rückbildung gestört und verliert zugleich ihre Fähigkeit zur Pneumatisation. Es ist also die *Umwelt*, welche die Pneumatisation bestimmt. Neben diesen äußeren Faktoren werden in seinen neueren Arbeiten erbliche Einflüsse anerkannt, doch nur in bescheidenen Grenzen.

Dieser Anschauung steht die Auffassung entgegen, daß es in erster Linie die *individuelle Anlage* ist, die über die Zellstruktur entscheidet. Sie wurde zuerst von MOURET ausgesprochen, der auf Grund seiner anatomischen Studien zu dieser Überzeugung kam. Sie fand in den Arbeiten von W. ALBRECHT, LEICHER und M. SCHWARZ ihre Bestätigung. Sie sind übereinstimmend der Meinung, daß die erbliche Anlage für die Pneumatisation das wesentliche Moment bedeutet, daß aber auch Umweltseinflüsse für die Entwicklung der Anlage von Wichtigkeit sind. Diese Anschauung gründet sich auf *Zwillingsuntersuchungen*, wie sie von W. ALBRECHT zuerst ausgeführt, von LEICHER bestätigt und von M. SCHWARZ an einem großen Material vervollständigt wurden.

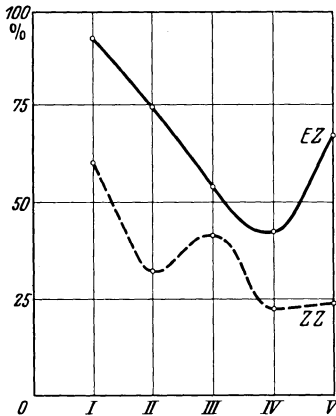


Abb. 15. Kurvenmäßige Darstellung in der Übereinstimmung der Pneumatisationsgrade bei eineiigen und zweieiigen Zwillingen. (Nach SCHWARZ.)

Nach M. SCHWARZ fand sich bei *eineiigen Zwillingen* eine paarweise Übereinstimmung der Befunde in 66,1%, denen eine Übereinstimmung bei *zweieiigen Zwillingen* von 37,1% gegenübersteht. Diese Zahlen beweisen eindeutig die überragende Bedeutung des erblichen Faktors, sie zeigen zugleich, daß Umwelteinflüsse wie geburtstraumatische Blutungen, die Säuglingsotitis und andere nicht übersehen werden dürfen. Im einzelnen konnte SCHWARZ eine Übereinstimmung bei Eineiigen sowohl in der Ausdehnung der Pneumatisation wie in der Zellstruktur nachweisen. Es war also nicht nur die Größe und Gestalt des Zellfeldes übereinstimmend, sondern auch die Anordnung einzelner Zellgruppen. Die Übereinstimmung erstreckte sich selbst auf Irregularitäten der Zellformen und die Dicke der Zellwände, während bei Zweieiigen kaum einmal eine so auffallende, bis ins einzelne gehende Konkordanz anzutreffen war. Sehr beachtenswert ist ferner die Tatsache, daß bei den bestpneumatisierten und dann wieder den kompakten Warzenfortsätzen die Zahlen der Konkordanz viel höher liegen als bei mittelgradigen Gruppen (s. Abb. 15). So fand sich bei den Überpneumatisierten eine Übereinstimmung von 92%, bei den Gutpneumatisierten von 74,4% und bei den Kompakten von 66,6%, während bei Gruppe III und IV die Prozentzahl um 50 schwankt. SCHWARZ hat diese Befunde, wohl mit Recht, so gedeutet, daß eine kräftige Pneumatisationstendenz sich gegen Umwelteinflüsse durchzusetzen vermag und durch sie kaum beeinflusst wird, wie auf der anderen Seite bei mangelnder Fähigkeit zur Pneumatisation (kompakter Warzenfortsatz) eine ungünstige Beeinflussung gar nicht möglich ist. Der stärksten Beeinflussung sind die Gruppen von mittlerer Zellenergie ausgesetzt. Von diesen Gruppen läßt sich erwarten, daß sie, wenn der Gang der Pneumatisation nicht gestört wird, ganz brauchbare Resultate liefern. Sie werden sich

aber gegen äußere Störungen nicht mit der nötigen Energie durchzusetzen vermögen.

Es ist erwähnenswert, daß die Pneumatisation in einer gewissen Abhängigkeit zur *Schädelform* und zur *Rasse* zu stehen scheint. Nach den Befunden von TURNER und PORTER, welche 1000 Schädel verschiedener Rassen röntgenologisch untersuchten, finden sich die meisten gut pneumatisierten Warzenfortsätze bei Brachycephalen, die wenigsten bei Dolichocephalen, während die Mesocephalen eine Mittelstellung einnehmen. Doch ist hervorzuheben, daß ganze Rassen von dieser allgemeinen Regel eine Ausnahme machen. Im speziellen fand sich bei Polynesiern, Melanesiern und Eskimos eine gut entwickelte Pneumatisation des Warzenfortsatzes, während sich bei Europäern, besonders bei Engländern und Iren eher eine schlechte Zellentwicklung nachweisen ließ. Nach den Erfahrungen KRETSCHMANNs hatten die Russen, die er im Kriege operierte, einen kleinen Warzenfortsatz, meist ohne Zellbildung. Die relativ reinen Rassen der Naturvölker zeichnen sich nach TURNER und PORTER durch zellreiche Warzenfortsätze aus, jedenfalls erwiesen sie sich ganz wesentlich zellreicher als man sie bei den gemischten Rassen der Europäer anzutreffen pflegt.

2. Pathologische Veränderungen.

a) Mißbildungen.

Mißbildungen des Halses. Im Bereich des Halses kennen wir als erbliche Mißbildung die *angeborene Halsfistel* und das *Diaphragma des Kehlkopfes*.

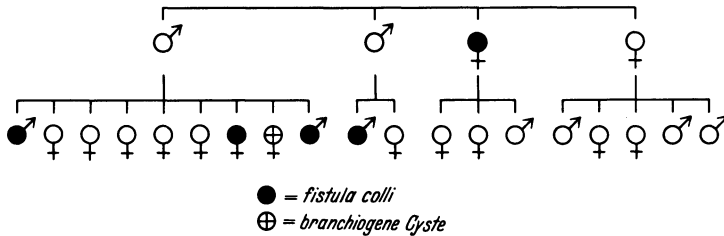


Abb. 16. Stammbaum einer Familie mit *Fistula colli*. (Nach PRCEHTEL.)

Die angeborene, im seitlichen Halsdreieck gelegene *Halsfistel* bildet die äußere Öffnung eines Kanals, der in kreisrunder Form nach oben verläuft, verschiedene Länge hat und blind endet. Dieser Kanal ist normalerweise zu einem derben Strang obliteriert, bleibt er in seltenen Fällen offen, so ist dies als Mißbildung im Sinne einer Hemmungsmißbildung aufzufassen. Er ist nach der übereinstimmenden Meinung der meisten Autoren als *restierender Kiemengang* aufzufassen, nach anderer Meinung entwickelt er sich aus dem Ductus thymopharyngeus. Das kombinierte Auftreten der *Fistula colli* mit der *Fistula auris congenita*, die jedenfalls in der großen Mehrzahl der Fälle als Kiemengangsfistel anzusehen ist, spricht mit ziemlichem Nachdruck für die Kiemengangstheorie.

Man unterscheidet die *äußere* Halsfistel, die — wie erwähnt — im vorderen Halsdreieck mündet, und die recht viel seltenere Fistel mit einer Öffnung in der Tonsillengegend. Ganz selten kommt die *komplette* Fistelbildung mit beiderseitiger Öffnung und durchgehendem Kanal zur Beobachtung. Meist ist die Fistelbildung einseitig, doch kommt sie gelegentlich auch doppelseitig vor.

Trotz dem häufigen Vorkommen der Fistel sind erbbiologische Untersuchungen von Wert selten durchgeführt worden. Von PAGET wurde zuerst auf das erbliche Vorkommen hingewiesen. Er veröffentlichte eine Familie, in welcher der Großvater, zwei seiner Kinder und 4 Enkel die Fistelbildung aufwiesen. In letzter Zeit wurde ein Stammbaum von PRCEHTEL veröffentlicht, der in Abb. 16 wiedergegeben wird. PRCEHTEL schließt aus diesem Stammbaum auf einen

recessiven Erbgang. Ob ein solcher in dem betreffenden Fall und im allgemeinen für die Halsfistel vorliegt, erscheint uns zweifelhaft. Es ist immer eine unsichere Sache, aus *einem* Stammbaum irgendwelche Schlüsse ziehen zu wollen. Die Befunde von PAGET würden im Gegensatz dazu eher für eine Dominanz sprechen. Eine große Schwierigkeit für die erbliche Forschung ist darin zu sehen, daß die Mißbildung häufig keine Erscheinungen macht und deshalb nicht beachtet wird. Es ist darin wohl auch der Grund zu sehen, weshalb so wenig einwandfreie Untersuchungen vorliegen, so daß wir uns mit der Feststellung der Erblichkeit begnügen müssen, ohne einen bestimmten Erbmodus zu kennen.

Als *Diaphragma des Kehlkopfs* bezeichnen wir eine derbe, bindegewebige Membran, die von der vorderen Commissur ausgehend sich zwischen den Stimmbändern ausspannt und je nach ihrer Ausdehnung das Kehlkopfolumen mehr oder weniger verlegt. Sie ist als *Hemmungsbildung* anzusehen. Familiäre Häufungen, die eine erbliche Ätiologie wahrscheinlich machen, sind von SEIFERT, FRÄNKEL und MEYER veröffentlicht worden. Über den Erbgang läßt sich nichts Genaueres aussagen.

Mißbildungen der Mund-Rachenhöhle und der Nase. Als erbliche Mißbildungen kommen hier nur die Spaltbildungen in Frage, welche den harten und weichen Gaumen und damit zugleich den Nasenboden betreffen (Wolfsrachen).

Spaltbildungen des Gaumens kommen in den verschiedensten Graden und Formen vor. Von einer zweigeteilten Uvula, welche als die mildeste Form der Spaltbildung aufzufassen ist, bis zu einer klaffenden Spalte, die längsgerichtet durch die ganze Mitte des weichen und harten Gaumens zieht und zuweilen auch von einer Hasenscharte begleitet wird, kommen alle Übergänge vor. Die Spaltbildung kann *einseitig* auftreten, wobei sich der Defekt im harten Gaumen seitlich von der Mittellinie, im weichen in der Mittellinie befindet, oder sie ist *doppelseitig* als breiter, median gelegener Spalt zu beobachten.

Die Gaumenspalte kommt dadurch zustande, daß die Vereinigung des mittleren Nasen- (Stirn-) fortsatzes mit den Oberkieferfortsätzen ausbleibt. Ätiologisch sind verschiedene Erklärungen veröffentlicht worden. Von verschiedenen Autoren (FRONKÖFER, KÖNIG u. a.) wurden amniotische Abschnürungen als Ursache angenommen. BENEKE führt die Spaltbildung darauf zurück, daß die Zungenanlage von unten her zwischen die Oberkieferfortsätze gepreßt und dadurch ihre Vereinigung mit dem Stirnfortsatz verhindert wird. Begünstigend soll dabei eine Raumbegengung im Amnionsack wirken. In neuerer Zeit ist der *erblichen Entstehung* erhöhte Bedeutung zuerkannt worden (HAYMANN, COENEN, BROPHY, BIRKENFELD u. a.). Wies schon die familiäre Häufung, die man einzeln in sehr ausgedehnter Form feststellen konnte (s. Abb. 17) eindeutig auf die erbliche Genese hin, so fanden diese Beobachtungen in der *Zwillingsforschung* ihre Bestätigung. Von SIEMENS wurden 3 eineiige Zwillingspaare mitgeteilt, bei denen teils genaue Übereinstimmung, teils spiegelbildliche Konkordanz bestand. Von W. ALBRECHT wurde von einem eineiigen Zwillingsspaar berichtet, das übereinstimmend eine Uvula bifida hatte. Bei einem zweiten eineiigen Zwillingsspaar ALBRECHTS war nur *ein* Partner betroffen, doch ließ sich bei späteren Untersuchungen feststellen, daß der anscheinend gesunde Zwilling zwischen Eck- und Schneidezahn eine deutliche Einkerbung aufwies, die mit Wahrscheinlichkeit als Zeichen einer rudimentären Form der Spaltbildung aufzufassen war. Nach den übereinstimmenden Ergebnissen der bisher vorliegenden Statistiken ist in etwa 20% der Fälle eine erbliche Ätiologie nachweisbar. Diese Zahl mag bei der Schwierigkeit des erblichen Nachweises für die tatsächlichen Verhältnisse zu nieder sein. Sie gibt aber doch einen Hinweis, daß neben der erblichen Genese auch eine erworbene mechanische Entstehung berücksichtigt werden muß.

Über den *Erbgang* läßt sich noch nichts Bestimmtes sagen. Die Schwierigkeiten, die der Forschung entgegenstehen, liegen zum Teil darin, daß — wie eben gezeigt wurde — die Spaltbildung erblich und erworben vorkommt. Vor allem aber zeigt sie Manifestationsschwankungen, die störend wirken. Die

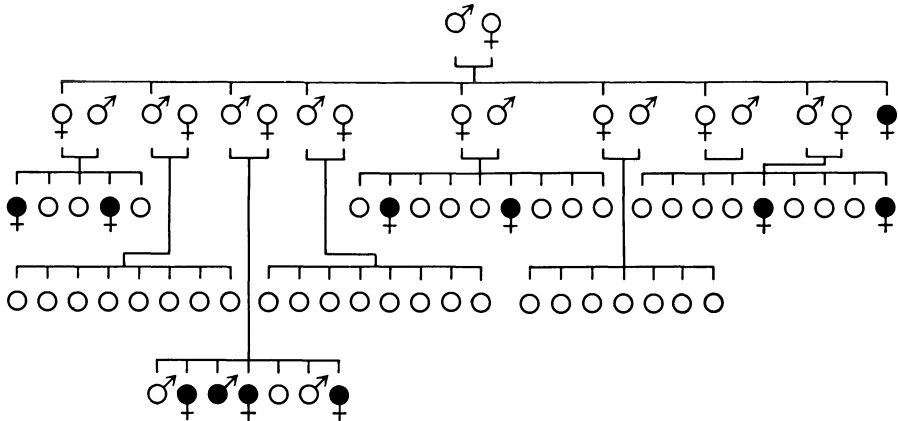


Abb. 17. Stammbaum einer Familie mit erblicher Spaltbildung des Gaumens.

Spaltbildung kann — wie in dem zitierten Falle ALBRECHTS — ausbleiben und sich nur durch eine Einkerbung im Alveolarfortsatz kenntlich machen. Oder sie beschränkt sich auf eine Spalte der Uvula, die nicht auffällt und keine Erscheinungen macht. Nach den geltenden Anschauungen ist als wahrscheinlich anzunehmen, daß *ein unregelmäßig dominanter Erbgang* vorliegt.

Mißbildungen des Ohres. *Mißbildungen des äußeren Gehörgangs.* Der äußeren Halsfistel entspricht an der Ohrmuschel die *Fistula auris congenita*. Sie hat ihren Sitz meist am aufsteigenden Helixrand, findet sich aber gelegentlich auch an anderen Stellen der Ohrmuschel, so am Helix, am Tragus oder am Ohrläppchen. Sie bildet die Öffnung eines feinen Ganges, der nur wenige Millimeter tief zu sein pflegt. Wie schon bei der Besprechung der angeborenen Halsfistel erwähnt wurde, findet sich die Ohrfistel häufig mit einer Halsfistel kombiniert und ist wie jene branchiogenen Ursprungs.

Die angeborene Ohrfistel kommt verhältnismäßig häufig vor. ONODI fand sie bei einer Untersuchung von 3200 ohrgesunden Soldaten 48 mal, also in $1\frac{1}{2}\%$. Die Fistel tritt meist einseitig, selten doppelseitig auf. ONODI konnte sie 25 mal rechts, 16 mal links und 7 mal doppelseitig nachweisen.

Die *Erblichkeit* der Ohrfistel darf als gesichert gelten, da von verschiedenen Seiten eine zum Teil ausgedehnte familiäre Häufung beobachtet wurde (PAGET, HARTMANN, URBANTSCHITSCH, EYLE u. a.). Bei PAGET fand sich die Fistel bei einer Mutter und ihren 5 Kindern. Die Familie litt zugleich in 3 Generationen an einer Halsfistel. EYLE konnte das Merkmal in 4 Generationen beobachten (s. Abb. 18).

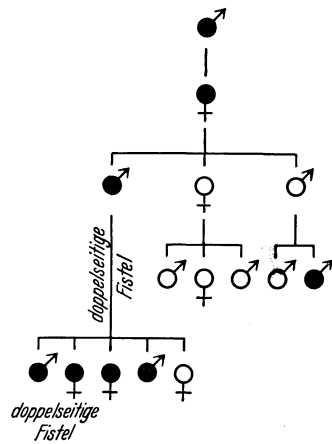


Abb. 18. Erbliche Ohrfistel. (Nach EYLE.)

Die *Exostosen* des Gehörgangs haben nicht nur bei Otologen, sondern auch bei Anthropologen und Pathologen reges wissenschaftliches Interesse gefunden (A. HARTMANN, VIRCHOW, OSTMANN, ALEXANDER, MÖLLER-HOLST u. a.). Ihr klinisches Bild ist wechselnd. Von einer flachen, eben erkennbaren Knochenwucherung bis zu großen, tumorartigen Höckern, welche den Gehörgang fast ganz verschließen, kommen alle Übergänge vor. Die Form der Auswüchse ist kugel- oder zapfenförmig, knollig, auch lappig. Nicht selten finden sich multiple Tumoren, die sich entgegenwachsen, sich zentral berühren und vom Gehörgangslumen nur einen millimeterbreiten Spalt offen lassen. Die Wucherung kann sich auf eine Seite beschränken oder sie kann beide Gehörgänge, oft in verschiedener Form und Ausdehnung befallen. Bei Männern findet sie sich häufiger als bei Frauen, nach KÖRNER 3,5 mal, nach BEZOLD 11 mal so häufig. Von Interesse ist, daß die Exostosen im kindlichen Alter sehr selten beobachtet werden und erst nach der Pubertätszeit zur Entwicklung kommen.

Auffallend und eigentümlich ist die *geographische Häufung* der Exostosenbildung. Sie findet sich, wie von ZSCHOKKE zuerst erwähnt, von SELIGMANN, VIRCHOW, OSTMANN u. a. bestätigt wurde, in bevorzugter Häufigkeit bei Alt-Peruanern (10—15% der Bevölkerung gegen 3% bei Europäern). Überhaupt kommt sie an der Westküste von Amerika viel häufiger zur Beobachtung als in Europa. Auch bei Ozeaniern, Ägyptern und Negern sind die Exostosen keine Seltenheit, während sie bei Asiaten selten vorkommen. OSTMANN fand an 2633 Schädeln der verschiedensten Menschenrassen 16 mal Exostosenbildung, und zwar 12 Exostosen bei Peruanern, eine bei einem Mexikaner und einem Ägypter und 2 bei Mexikanern. Neger, Asiaten und Europäer waren frei. In Europa ist die Exostose in England häufiger als auf dem Kontinent.

Ätiologisch sind verschiedene Umweltseinflüsse für die Entwicklung der Exostose verantwortlich gemacht worden. Als Einzelfall ist wohl die Beobachtung von KIRCHNER zu bewerten, der Gicht als die Ursache der Erkrankung ansah, doch ist diese Beobachtung von TOYNBEE verallgemeinert und die Auffassung vertreten worden, daß eine rheumatische und gichtische Diathese die Voraussetzung für die Entwicklung der Exostose sei. Er begründet seine Anschauung damit, daß in England, dem Lande der Gicht, Exostosen viel häufiger vorkommen als auf dem Festland. Nach HELLMANN u. a. sind entzündliche Vorgänge, die eine Periostrreizung hervorrufen, die Ursache. Am häufigsten jedoch werden traumatische Einwirkungen ursächlich beschuldigt. VAN GILSE sieht in dem Wellenschlag des Meeres, der beim Schwimmen das Ohr trifft, das auslösende Trauma und begründet seine Auffassung mit der oben schon zitierten Beobachtung, daß sich die Exostosen mit Vorliebe bei Küstenbewohnern finden.

Alle diese Ursachen sind als auslösende und steigernde Einwirkungen durchaus anzuerkennen. Es ist sehr wohl verständlich, daß z. B. ein Trauma zu einer chronischen Periostrreizung und damit zu einer Knochenwucherung veranlassen kann. Wir dürfen aber nicht übersehen, daß den erwähnten Umweltseinflüssen sehr viele Menschen ausgesetzt sind und daß doch nur ein sehr kleiner Teil erkrankt. Wir sind deshalb mit VIRCHOW und ALEXANDER der Überzeugung, daß eine *erbliche Anlage* die Voraussetzung für die Entstehung der Exostose bildet. VIRCHOW spricht von einer Diathesis ossifica und ALEXANDER nimmt an, daß in der Anlage des periostalen Gewebes Fehler vorhanden sind, in denen die Ursache für die Exostosenbildung gelegen ist. Er spricht deshalb von Fehlbildung oder Hamartom, das aus embryonal geschädigten oder fehlerhaft gebildeten Zellen entstanden ist.

Der Nachweis der Erblichkeit ist dadurch sehr erschwert, daß die Exostosen als solche symptomlos sind. Erst durch andere Erkrankungen des Ohres (Cerumenalpröpfe, Ekzeme des Gehörgangs, Mittelohrentzündungen) werden wir auf

ihre Existenz aufmerksam. Mit einer gewissen Berechtigung ist die oben beschriebene geographische Häufung als Zeichen der Erbllichkeit zu deuten, denn es ist sehr verständlich, daß sich in Inzuchtsgebieten, wie es die Alt-Peruaner bilden, ein erbliches Merkmal außerordentlich rasch verbreitet. Das bevorzugte Auftreten der Exostose in geographisch begrenzten Gebieten wäre somit nicht als Rasseeigentümlichkeit, sondern als Zeichen eines durch Inzucht weitverbreiteten erblichen Leidens aufzufassen. Sonst finden sich Hinweise auf Heredität schon bei SCHWARTZE und POLITZER. Von RUTTIN und STEIN wurde familiäre Häufung der Exostose beobachtet. Ein besonders instruktives Dokument für die Erbllichkeit ist ein Stammbaum von O. KESSEL, der auf eine dominante Vererbung hinweist (Abb. 19).

Die *Atresia auris congenita* kann in seltenen Fällen als erblich bedingt nachgewiesen werden, in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle fehlt dieser Nachweis.

Anatomisch liegt eine Hemmungsbildung vor. Die Atresie kann membranös sein, doch kommt dies selten vor. Es findet sich dabei ein rudimentärer Gehörgang, der blind endigt. Meist ist die Atresie knöchern, wobei der knöcherne Gehörgang fehlt und auch der knorpelige häufig defekt ist. Die Ohrmuschel kann normal entwickelt sein, doch ist dies die Ausnahme. In der Regel ist

sie verkümmert und es findet sich an ihrer Stelle ein plumper Wulst, in dessen Mitte eine blind endende Vertiefung den Gehörgang andeutet (Mikrotie). Zugleich mit diesen Veränderungen weist auch die Paukenhöhle meist grobe Verbildungen auf. In leichteren Graden ist noch ein Trommelfell vorhanden, das als derbe, unregelmäßig gebaute Bindegewebsplatte die Paukenhöhle nach außen begrenzt. In allen schweren Fällen ist die laterale Paukenwand durch eine knöcherne Platte gebildet, die ohne sichtbare Abgrenzung in den umgebenden Knochen übergeht. Die Paukenhöhle selbst wird durch Verdickung der lateralen Knochenwand in ihrem Lumen stark eingeengt, so daß an ihrer Stelle nur ein schmaler, spaltförmiger Raum übrigbleibt. In den schwersten Fällen fehlt sie ganz. Der Hammer ist meist defekt und nur als kleine Knochenkugel noch vorhanden. Auch der Ambos ist häufig nur rudimentär entwickelt, nicht selten mit dem Hammer verwachsen. Die Mißbildung ist meist einseitig, selten doppelseitig. Nach MARX fanden sich unter 53 Fällen nur 7 doppelseitige.

Es ist wiederholt versucht worden, auf Grund der vorliegenden anatomischen Befunde die Ätiologie der Gehörgangsatresie zu erklären. Von MOLDENHAUER wurde darauf hingewiesen, daß das mittlere und äußere Ohr sich erst in verhältnismäßig später Zeit des intrauterinen Lebens entwickle, und diese Tatsache im Sinne einer *mechanischen Einwirkung* gewertet. Von BEZOLD und

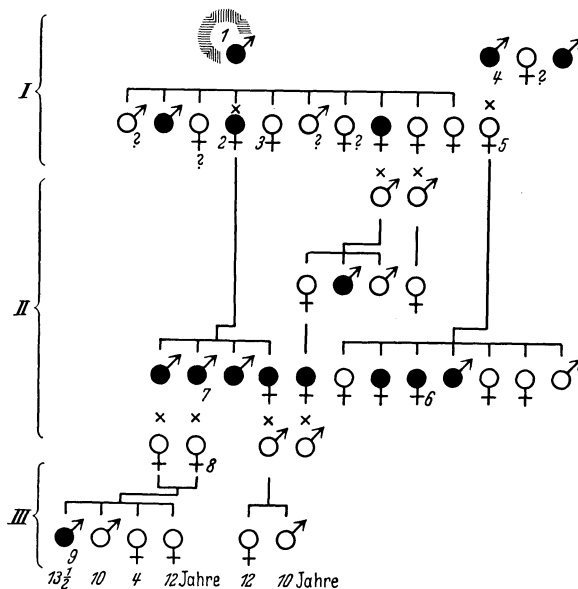


Abb. 19. Stammbaum einer Familie mit Exostosen des Gehörgangs. (Nach KESSEL.)

von ALTMANN wird die regionär beschränkte Form der Mißbildung hervor- gehoben, die nur Gehörgang und Paukenhöhle befällt, während die Tuben- gegend und der Warzenfortsatz meist normal erscheinen. Auch dieses um- schriebene Geschehen wird eher als Zeichen einer mechanischen Störung ge- deutet.

Diesen Anschauungen, deren Begründung allerdings nicht sehr überzeugend ist, steht die einwandfreie und eindeutige Beobachtung von M. SCHWARZ ent- gegen, der in einer Familie die Erblichkeit durch Generationen nachweisen konnte (s. Abb. 20). Sonst existiert noch eine Beobachtung von KRAMPITZ, wonach Mutter und Kind von dem Leiden befallen waren. Eine weitere Ver- öffentlichung von TORRIGIANI berichtet, daß 2 Schwestern mit normaler Ohr- muschel eine Atresie des Gehörgangs mit stark reduzierter Pauke und fehlenden

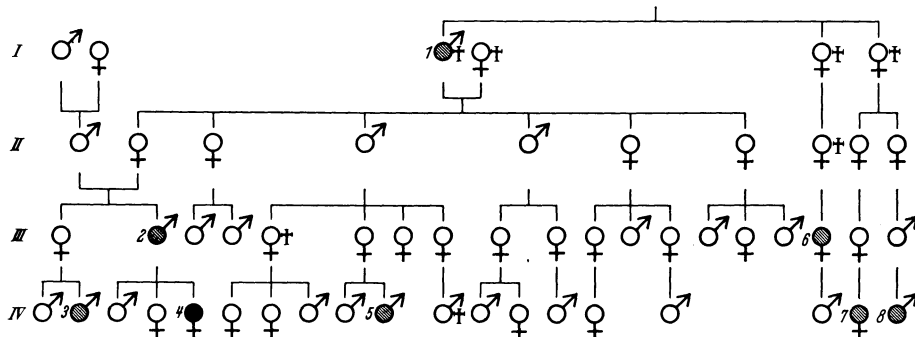


Abb. 20. Stammbaum bei Atresia auris. 1 Fehlen einer Ohrmuschel, 2 und 3 desgleichen, 4 doppelte Miß- bildung, 5 ein Teil der linken Ohrmuschel soll fehlen, 6 leichte Mißbildung der rechten Ohrmuschel, 7 linke Ohrmuschel verkümmert, 8 eine Ohrmuschel fehlt. (Nach SCHWARZ.)

Gehörknöchelchen darboten. 4 Brüder und die Eltern der beiden Schwestern waren normal. Diese Übereinstimmung des Befundes bei beiden Schwestern ist auffallend, zumal bei beiden der seltene Befund einer intakten Ohrmuschel vorlag. Diese Konkordanz, die bis ins einzelne geht, macht in diesem Fall eine erbliche Genese wahrscheinlich. Wenn wir das *Gesamtergebnis* der erblichen Forschung überblicken, so müssen wir zugeben, daß die bisherigen Befunde sehr spärlich sind. Es ist zu bedenken, daß die Gehörgangsatresie nicht sehr selten vorkommt, es ist ferner zu erwägen, daß das Merkmal jedem Beobachter auffällt und zu erblicher Nachforschung veranlaßt. Wenn unter diesen, für die Erbforschung günstigen Verhältnissen nur 3 Familien bekannt sind, in denen eine zum Teil beschränkte familiäre Häufung beobachtet wurde, so ist dies sehr wenig. Wir müssen nach den bisherigen Beobachtungen annehmen, daß die Gehörgangsatresie erblich entstehen kann. Neben dieser erblichen Bedingtheit ist aber für die Mehrzahl der Fälle eine intrauterin erworbene Entwicklung wahrscheinlich.

Die Mißbildungen des inneren Ohres. Die pathologischen Veränderungen, denen wir als Mißbildungen des inneren Ohres begegnen, sind mannigfaltig. Wir finden Mißbildungen, die sich rein auf den Schneckenerven beschränken, wir sehen Veränderungen der Stria vascularis, in anderen Fällen fallen uns Verbildungen und Defekte des knöchernen Schneckenteils auf, und zuletzt beobachten wir Erweiterungen der häutigen Labyrinthkanäle. Diese Vielgestaltigkeit erschwert eine systematische Gliederung, zumal nicht selten die einzelnen Bilder miteinander gepaart auftreten und damit die Deutung des Befundes nicht leichter gestalten. Dabei ist zu bedenken, daß die Beurteilung der Veränderung selbst oft mit den größten Schwierigkeiten verbunden ist.

Die Entscheidung, ob eine Mißbildung oder ein anderer Prozeß vorliegt, kann geradezu unmöglich sein. Entzündliche Veränderungen zum Beispiel, die zu einer Degeneration des Nerven geführt haben, können ganz ähnliche, wenn nicht gleiche Bilder hervorrufen, wie wir sie bei einer Fehlbildung des Nerven sehen. Und zu all diesen Schwierigkeiten gesellt sich als noch besonders erschwerend die Unsicherheit, ob etwa bestehende Veränderungen als intravital entstanden, also pathologisch zu bewerten sind oder nicht.

Das Cortische Organ ist ein außerordentlich empfindliches Gebilde, das auf geringe Störungen mit schweren Veränderungen antwortet. Die Folge ist, daß schon während der Agone sich etwaige Ernährungsstörungen in degenerativen Erscheinungen äußern. Zudem pflegt das empfindliche Organ nach dem Tode rasch zu zerfallen. Wir müssen daher in allen Fällen, in denen der Tod nicht rasch eintrat oder zwischen Tod und Sektion einige Zeit verstrich, mit erheblichen Degenerations- und Zerfallserscheinungen rechnen (agonale und postmortale Veränderungen). Dazu kommt, daß die Vorbereitung des Schläfenbeins zur Mikrotomie (die Entkalkung, Härtung und Einbettung) unvermeidliche Kunstprodukte zur Folge hat, die zu groben Täuschungen veranlassen können (artifizielle Veränderungen). Wir sind deshalb bei der Betrachtung jeder Schnecke vor die Frage gestellt, ob die Veränderungen, die wir sehen, als intravital entstanden anzusehen oder ob sie als agonal, postmortal und artifiziell zu werten sind. Diese Frage läßt sich auch bei reicher Erfahrung nicht immer mit Sicherheit entscheiden, denn alle Versuche zur Erkennung der sekundären Veränderungen haben für die feineren Alterationen versagt.

Es ist unter den geschilderten Verhältnissen verständlich, daß die sichere Erkennung einer Mißbildung schwierig werden kann. Als vorteilhafte Unterstützung unserer Diagnose kann die *klinische* Beobachtung dienen. Wenn wir erfahren, daß bei einem Individuum die Hörstörung seit der Geburt bestand und daß sich in der Familie mehrere Fälle der gleichen Hörstörung nachweisen lassen, wenn sich ferner für das Leiden ein bestimmter Erbgang findet, so werden wir uns in zweifelhaften Fällen berechtigterweise für eine erbliche Mißbildung entscheiden können. Wir werden dazu um so mehr berechtigt sein, wenn wir in zahlreichen gleichartigen Fällen die gleichen oder ähnliche Veränderungen finden. Exakte anamnestische Forschung und reiche Erfahrung sind also für unsere Beurteilung die maßgebende Voraussetzung. Diese Voraussetzung ist leider nur in beschränktem Maße gegeben. Für die Forschung wertvolle Fälle sind gering an Zahl und genaue anamnestische Erhebungen sind selten.

Der klinischen Forschung verdanken wir auch sonst wertvolle Aufschlüsse für die Erkennung des pathologischen Prozesses. Sie hat uns gelehrt, daß die erbliche Taubstummheit kein einheitliches Geschehen ist, sondern in zwei große Gruppen eingeteilt werden muß: die *recessive Taubstummheit* und die *dominante Hörstörung* (hereditäre Innenohrschwerhörigkeit und -taubheit). Es ließ sich feststellen, daß einem bestimmten klinischen Krankheitsbild bestimmte, grundsätzlich verschiedene Veränderungen entsprechen. Aber auch innerhalb der einzelnen Gruppen der recessiven und dominanten Hörstörung sind die Veränderungen, denen wir begegnen, wieder sehr vielgestaltig, und es läßt sich eine innere Zusammengehörigkeit der verschiedenen Bilder oft nur vermuten. Als besonders erschwerend ist zu erwähnen, daß offenbar auch Überkreuzungen der beiden Formen vorkommen, wenn sich beide Arten der Taubstummheit auf ein Individuum vereinigen. Es ist dies erbbiologisch durchaus möglich, denn die beiden Formen sind selbständige, in sich abgeschlossene Prozesse, die sich auch selbständig weitervererben können. Bedenken wir, daß sich Taubstumme seit vielen Generationen mit Vorliebe gegenseitig heiraten, so liegt die Möglichkeit nahe, daß ein dominant Taubstummer zugleich Merkmalsträger einer recessiven Taubstummheit sei. Durch weitere Mischung mit einem recessiv taubstummen Individuum kann dann eine Vererbung beider Formen auf *einen* Nachkommen zustande kommen. Genau so wie wir gelegentlich eine Otoklerose mit einer Mißbildung des inneren Ohres kombiniert antreffen.

Wir werden versuchen, aus den vorliegenden Befunden unter strenger Sichtung des Materials ein Bild von den anatomischen Veränderungen zu geben und sie in ein bestimmtes System zu bringen. Wir sehen davon ab, die frühere Einteilung SIEBENMANNs nach Typen als maßgebliche Grundlage zu benützen, denn so sehr wir diese außerordentlich gründliche Bearbeitung schätzen, so geben wir doch einer Eingliederung der Fälle in unsere *klinische* Einteilung den Vorzug. Wir stehen hier eher auf festem Boden und wollen versuchen, von dem übergeordneten Gesichtspunkt der klinischen Erfahrung aus eine systematische Gliederung auch der anatomischen Veränderungen durchzuführen.

Die recessive Taubstummheit. Eine Zusammenstellung der bisher bekannten Beobachtungen umfaßt 16 Fälle:

SCHEIBE:	Z. Ohrenheilk.	27.				
SIEBENMANN:	Verh. dtsh. otol. Ges.	1904.				
LANGE:	Arch. Ohrenheilk.	93	(1914).			
OPPIKOFFER:	Z. Ohrenheilk.	72.				
SIEBENMANN-BING:	Z. Ohrenheilk.	54.				
ALEXANDER:	(1) Wien	1919.				
ALEXANDER:	(2) Anatomie der Taubstummheit	2. Lieferung.				
GOERKE:	„ „ „	3.	„			
DENKER:	„ „ „	4.	„			
QUIX-BROWER:	„ „ „	7.	„			
O. MAYER:	Z. Hals- usw. Heilk.	6	(Fall Treumert).			
NAGER:	(1) Beitr. path. Anat.	77.				
NAGER:	(2) „ „ „	77.				
W. ALBRECHT:	(1) Verh. dtsh. Hals- usw. Ärzte	1937.				
W. ALBRECHT:	(2) „ „ „ „ „ „	1937.				
W. ALBRECHT:	(3) „ „ „ „ „ „	1937.				

Aus diesen 16 Fällen möchte ich zunächst die folgenden vier herausheben, da sie schwere Veränderungen des inneren Ohres, des Nervenstammes wie auch der zentralen Kerne und cerebralen Bahnen erkennen ließen und so ein umfassendes Bild des Geschehens in seiner schwersten Form darboten. Es sind dies die Fälle SIEBENMANN-BING, QUIX-BROWER und NAGER 1 und 2. Sie haben in ziemlich genauer Übereinstimmung der Befunde das Gemeinsame, daß der ganze nervöse Apparat von den zentralen Bahnen über die Cochleariskerne, den Hirnstamm, das Ganglion spirale bis zum CORTISchen Organ zum Teil fehlt, zum Teil ungenügend entwickelt ist, während der knöcherne Teil der Schnecke vollkommen intakt gefunden wurde. Im einzelnen schreiben SIEBENMANN-BING, daß die Cochleariskerne schwer alteriert sind, ihre Zellen sind äußerst spärlich und sehr klein. Die Faserzahl der Acusticuswurzel erscheint reduziert, das Kaliber schwächlich. Speziell die Cochlearisfasern sind äußerst dünn. Der Nervenstamm entspricht in seinem Dickendurchmesser wohl der Norm, ist aber sehr reich an Bindegewebe und enthält nur wenige, mit Eisenhämatoxylin sich schwärzende Fasern. Die Ganglienzellen des ROSENTHALSchen Kanals sind außerordentlich spärlich. Das CORTISche Organ fehlt in der unteren Windung vollkommen, in der mittleren Windung findet sich an seiner Stelle ein flacher Zellhaufen. Mit diesen Befunden stimmen die drei anderen Fälle, wie erwähnt, im wesentlichen und grundsätzlichen überein, wenn auch hier und dort graduelle Unterschiede vorhanden sind. Die schwerste Form bildet der Fall QUIX-BROWER. Von den Cochlearisfasern und dem ventralen Teil des Acusticuskerne ist nichts zu sehen, das Tuberculum acusticum erscheint zum größten Teil „zerstört“. Auch die HESCHLSche Windung zeigt beiderseits schwere Veränderungen. In der Schnecke fehlt jegliche Nervenfasern, der Modiolus, der ROSENTHALSche Kanal und Nervenkanal sind frei und leer. Das CORTISche Organ fehlt oder wird durch einen schmalen Zellhaufen ersetzt.

Diese 4 Fälle bilden die Grundlage für die Beurteilung der *nervösen Veränderungen*. Die anderen Beobachtungen sind als eine nicht unwichtige

Ergänzung und Bestätigung dieser Befunde anzusehen. Ihr Wert wird dadurch eingeschränkt, daß — mit Ausnahme zweier Fälle von W. ALBRECHT, auf die ich noch zu sprechen kommen werde — die Untersuchung der zentralen Teile nicht ausgeführt wurde, so daß sich die Beobachtungen auf die Schnecke beschränken. Die Befunde dieser Fälle lassen eine graduell verschiedene Aplasie des Nerven, des Ganglions und des CORTISCHEN Organs erkennen. Besonders in der Basalwindung läßt sich häufig beobachten, daß das CORTISCHE Organ vollkommen fehlt (s. Abb. 21) in den oberen Windungen sieht man nicht selten Residuen einer verkümmerten Papille. Die schwersten Veränderungen zeigt der

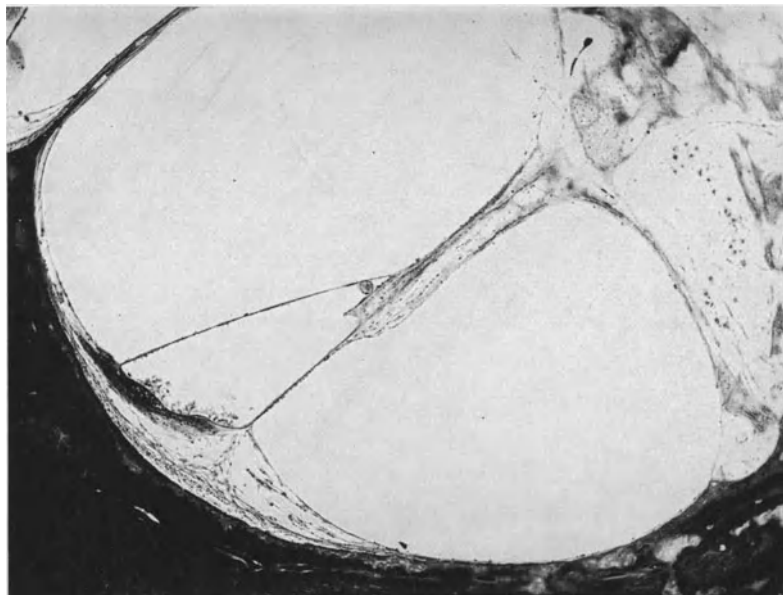


Abb. 21. Ductus cochlearis, peripherer Nervenkanal und Ganglion bei erblicher Taubheit.

Fall LANGE, in welchem wie im Falle QUIX-BROWER der N. cochlearis, das Ganglion und das CORTISCHE Organ vollkommen fehlen.

Neben den nervösen Elementen finden sich im Ductus cochlearis Veränderungen der *Membrana Corti* und der *Stria vascularis*.

Die CORTISCHE *Membran* kann nach Form und Größe normal entwickelt sein. Bei Störungen der Entwicklung kann sie vollkommen fehlen. In anderen Fällen ist sie — vielleicht weil sie durch die verkümmerte Entwicklung des CORTISCHEN Organs keinen geeigneten Halt fand — von ihrer Basis losgerissen und liegt, meist in eingerolltem Zustand, an irgendeiner Stelle des Ductus cochlearis, etwa im Sulcus internus oder an der REISNERSCHEN Membran. Nicht selten ist sie von einer schmalen Endothelschicht bekleidet und an der Unterlage fixiert. Ihr Fehlen wird vorzugsweise dann beobachtet, wenn auch das CORTISCHE Organ vollkommen fehlt.

Die *Stria vascularis* zeigt so ziemlich in allen Fällen mehr oder weniger schwere, aber doch deutliche Veränderungen. Mit Vorliebe findet man, daß sie in der unteren Windung fehlt. Die laterale Wand des Ductus cochlearis wird dann nur von einem schmalen bindegewebigen Saum gebildet, der die gewohnte Vorwölbung vermissen läßt. Bei milderer Formen ist die *Stria* durch einen eben sichtbaren Vorsprung ins Lumen als verkümmertes Gebilde angedeutet.

In der mittleren und oberen Windung zeigt sich das Striagewebe im Gegensatz dazu häufig gewuchert. Diese Wucherungen werden als knopf- und blasenförmig beschrieben (SCHEIBE), oder sie bilden weitvorspringende ovale Cysten (ALEXANDER) oder ein schwammartiges, plumpes, klumpiges Gebilde, das jede Differenzierung vermissen läßt und einen großen Teil des Ductus cochlearis ausfüllt (GOERKE, W. ALBRECHT) (Abb. 22). In diesen ungeordneten Zellhaufen finden sich rundliche, schollenartige, homogene Gebilde eingeschlossen, deren Inhalt — wie uns von M. HEIDENHAIN bestätigt wurde — aus kolloidalem Eiweiß besteht.

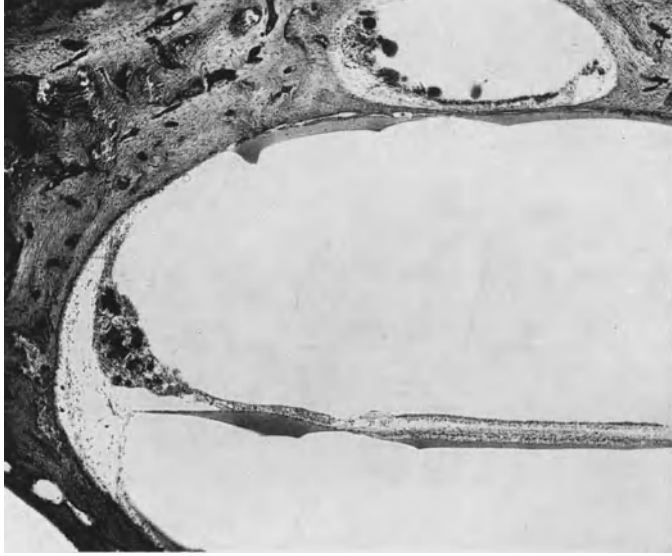


Abb. 22. Stria vascularis bei erblicher Taubheit.

Es erhebt sich hier die Frage, die nicht so ganz leicht zu beantworten ist, *wie diese Mißbildungen der Stria zu erklären sind*. Nach unserer Auffassung sind sie am ehesten aus der embryonalen Entwicklung des Striagewebes zu verstehen. Wir wissen, daß die Entwicklung der Stria in der Basalwindung zuerst beendet und hier zu einer Zeit abgeschlossen ist, in der sich das Gewebe der mittleren und oberen Windung noch mitten in der Entwicklung befindet. Diese zeitliche Differenz erklärt den Unterschied in den Befunden, den wir in der unteren Windung im Vergleich mit den beiden oberen Windungen antreffen. Die untere Windung bietet das Bild des abgeschlossenen Prozesses, der sich beim Taubstummen häufig als Aplasie des Gewebes äußert, während wir in den oberen Windungen die Persistenz eines Entwicklungsstadiums vor uns haben, wie wir es zur Zeit etwa des 5. Embryonalmonats finden. In dieser Zeit fällt in der mittleren und vor allem der oberen Windung eine oft hochgradige Hyperplasie des Striagewebes auf. Man gewinnt beim Studium der feineren Struktur den Eindruck, daß sich das Gewebe noch in einem Gärungszustand befindet. Die Zellen sind ungeordnet und liegen wie durcheinandergewürfelt im Gewebe. Es finden sich zahlreiche Vakuolen, die regellos in das Gewebe eingelagert sind und sich zum Teil in das Lumen vorwölben. Besonders eindrucksvoll lassen sich diese Befunde beim Hunde demonstrieren. Abb. 23 zeigt die starke Hyperplasie bei einem frühgeborenen Hunde in der mittleren und oberen Windung, und die Abb. 24 gibt die Bilder wieder, wie sie von FIÉANDT und SAXEN bei neugeborenen

Hunden gefunden wurden. Sie zeigen eine weitgehende Übereinstimmung mit den Befunden, wie wir sie bei unseren Taubstummen hatten, und wir werden uns nicht täuschen, wenn wir die Veränderungen der Stria als Hemmungsbildung ansehen, die sich aus einem Fortbestehen des embryonalen Zustandes entwickelt hat.

Wir stehen damit vor der weiteren Frage, ob die Veränderungen im Nerven und in der Stria in einem inneren Zusammenhang zueinander stehen. Zunächst

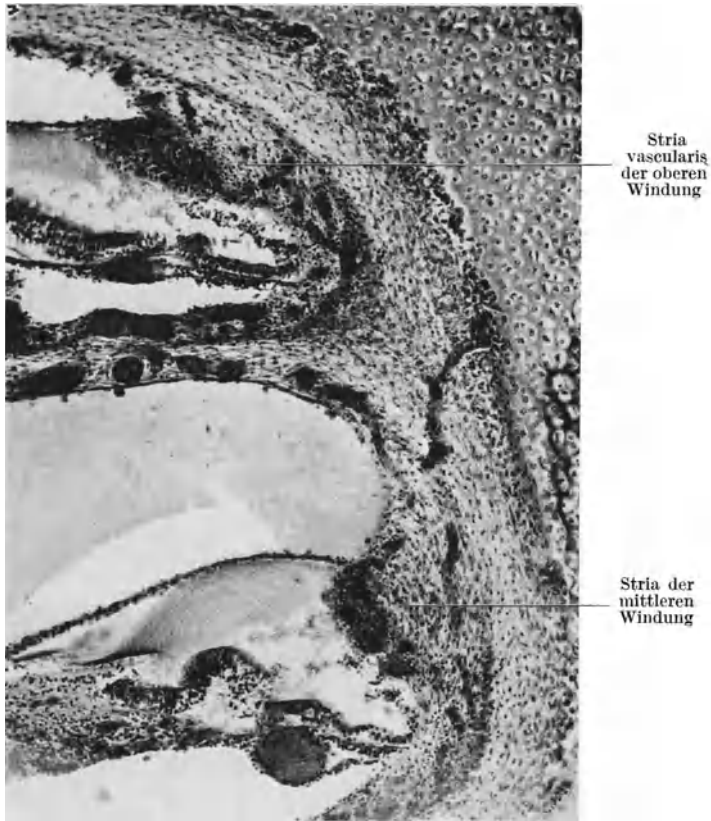


Abb. 23. Stria vascularis der oberen und mittleren Windung bei einem frühgeborenen Hund.

scheint ihre Beantwortung nicht allzu schwer zu sein, denn wir sahen, daß die Veränderungen des nervösen Apparates und der Stria gemeinsam aufzutreten pflegen. Der Gedanke liegt nahe, daß beides als der Ausdruck einer gemeinsamen Hemmungsbildung anzusprechen ist. Eine gewisse Schwierigkeit macht jedoch die Beobachtung, die in 2 Fällen beschrieben wurde (W. ALBRECHT), daß sich die Veränderungen auf das Striagewebe beschränkten. Beide Fälle ließen übereinstimmend in den zentralen Gehirnbahnen und den Cochleariskernen normale Verhältnisse erkennen, und ebenso zeigten der Nervenstamm, das Ganglion und der periphere Teil des Nerven keine Veränderungen. Nur das CORTISCHE Organ war in einen schmalen Zellhügel verwandelt, eine Veränderung, die sehr wohl sekundär entstanden sein konnte.

Sind nun diese isolierten Veränderungen der Stria vascularis selbständige, in sich geschlossene Mißbildungen, die mit der Aplasie des Nerven nichts gemein

haben, oder hängen beide Formen innerlich miteinander zusammen? Das isolierte Auftreten ließe zunächst daran denken, daß eine besondere und selbständige Form einer Striamißbildung vorliege. Bei der Vielgestaltigkeit der Bilder, denen wir bei der Histologie der erblichen Taubstummheit begegnen, wäre dieser Gedanke durchaus diskutabel. Wir möchten jedoch dieser Auffassung nicht das Wort reden. Vor allem spricht gegen sie die Tatsache, daß wir Veränderungen der Stria vascularis fast in allen Fällen von recessiver Taubstummheit beobachten können. Von manchen Autoren, wie z. B. QUIX wird sogar angenommen, daß die Veränderungen in der Stria als die primäre und ursächliche Mißbildung, die anderen Veränderungen als sekundär entstanden anzusehen

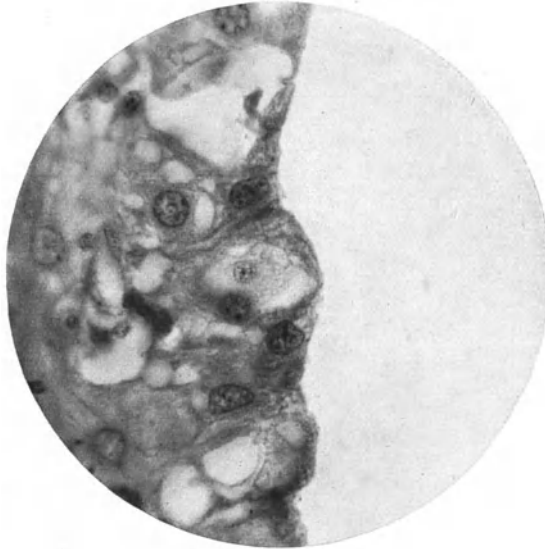


Abb. 24. Stria vascularis beim neugeborenen Hund.
(Nach FIEANDT und SAXEN.)

sein. Dieser Meinung sind wir nicht, wir sind der Überzeugung, daß auch die isolierten Veränderungen der Stria in den gesamten Komplex der Mißbildung einzugliedern und als Teilerscheinung dieses Komplexes aufzufassen sind. Wie wir sahen, finden sich im histologischen Bilde der recessiven Taubstummheit weitgehende graduelle Unterschiede mit verschieden starker Betonung dieser oder jener Teilerscheinung. Wir begegnen Fällen, in denen die Aplasie des Nerven überwiegt und die Veränderungen der Stria eben nur angedeutet sind — warum soll es nicht auch Fälle geben, in denen die Striaveränderungen das Feld

beherrschen und die nervösen Veränderungen zurücktreten? Wir fassen den Gesamtprozeß als eine Hemmungsbildung auf, die etwa zur Zeit des 5. Embryonalmonats zustande kommt. Sie pflegt den nervösen Apparat und die Stria vascularis gemeinsam zu treffen. Sie kann sich aber auf den nervösen Teil beschränken und die Stria verschonen und umgekehrt. Die nervöse Bahn kann in ihrer Gesamtheit ergriffen oder nur in ihrem peripheren Teil befallen sein. In den seltenen Fällen, in denen nur die Stria mißbildet ist und der nervöse Teil frei bleibt, sind die sonstigen Veränderungen im Ductus cochlearis (Kollaps der REISNERSCHEN Membran, Zusammensintern des CORTISCHEN Organs) sekundär durch Störung der Sekretion und damit der Druck- und Turgorverhältnisse bedingt. Diese unsere Auffassung gewinnt an Wahrscheinlichkeit, wenn wir bedenken, daß sich in der Schnecke der nervöse Teil und die Stria vascularis etwa zu gleicher Zeit entwickeln.

Der knöcherne Aufbau der Schnecke ist bei der recessiven Taubstummheit stets intakt befunden worden.

Veränderungen im Gleichgewichtsapparat sind bei recessiver Taubstummheit wiederholt beobachtet worden. LANGE fand eine Ektasie im häutigen Teil die zu einer nervösen Atrophie im Utriculus, Sacculus und in den Bogengängen geführt hatte. Die Druckerhöhung war nach LANGE zum Teil durch gestörte Abflußbedingungen (Verengung des Meatus int.), in der Hauptsache jedoch

entzündlich bedingt. Es darf also eine erworbene Veränderung als wahrscheinlich angenommen werden, die für das Bild der erblichen Taubstummheit kein Interesse besitzt. ALEXANDER fand das Sinnesepithel in den Ampullen der Bogengänge vollkommen degeneriert. Im Neuroepithel der Cristae fanden sich mehrfach große Epithellücken und Metaplasien in Cystenform. SIEBENMANN stellte eine Atrophie des Ganglion vestibulare sup. und infer. fest, *das rechts vollkommen fehlte*. Bei SIEBENMANN-BING war das Epithel der Maculae und besonders der Cristae degeneriert bei anscheinend normalem Verhalten des Ramus vestibularis mit seinen Ganglien und Zweigen. Auch die Vestibulariskerne waren unverändert. OPPIKOFER beschreibt das Sacculuslumen als völlig kollabiert. Die Macula ist nirgends von normalem Aussehen. Der zur Macula führende Nerv ist atrophisch, der Ductus reuniens ist verödet. In den beiden Fällen von NAGER und den 3 Fällen von W. ALBRECHT war der Vestibularapparat intakt.

Wenn wir diese Befunde kritisch beurteilen, so ist zu bedenken, daß auch im Vestibularapparat agonale und postmortale Veränderungen vorkommen. Sie sind im Gleichgewichtsorgan erfahrungsgemäß nicht so schwer wie in der Schnecke, aber sie müssen doch berücksichtigt werden. Daß auch beim erblich Taubstummen intravital entstandene Prozesse, vor allem entzündlicher Art zu schweren Veränderungen im Vestibulum führen können, ist ohne weiteres einleuchtend. Wenn wir unter Berücksichtigung dieser Möglichkeiten unsere Befunde betrachten, so haben wir nun 2 Fälle, in denen eine sichere Mißbildung vorliegt: Die Fälle ALEXANDER und SIEBENMANN. Im Falle OPPIKOFER bin ich im Zweifel, ob die Veränderungen im Vestibulum als eine Mißbildung oder als Residuen einer Entzündung aufzufassen sind. Besonderes Interesse verdient der Fall SIEBENMANN, bei dem — wie erwähnt — eine totale Aplasie des Ganglion vestibulare inf. festgestellt werden konnte.

Legen wir uns die Frage vor, ob die Veränderungen im cochlearen und vestibularen Teil als einheitlicher Vorgang, als eine zusammengehörige Mißbildung aufzufassen seien, so läßt sich hierüber noch keine Entscheidung fällen. Zunächst spricht die Nachbarschaft und die enge Verbindung der beiden Organe für einen gemeinsamen Prozeß. Ferner läßt sich dafür die Tatsache anführen, daß in den beiden Fällen, die wir als Mißbildung anerkannten, sich im vestibularen Teil die gleichen Veränderungen im Nerven und seinen Endstellen fanden, wie im Cochlearapparat. Bei genauerem Zusehen lassen sich aber gewisse Bedenken gegen diese Auffassung nicht unterdrücken. Zunächst ist zu beachten, daß der cochleare und vestibulare Teil zwei getrennte Organe sind, verschieden in ihrem Aufbau und ihrer Funktion. Es läßt sich nicht so leicht erklären, warum eine nervöse Aplasie als einheitliche Mißbildung zugleich den N. cochlearis und vestibularis befällt, obwohl beide Nerven verschiedenen Ursprung haben und, wenn auch in enger Nachbarschaft so doch streng getrennt voneinander verlaufen. Dazu kommt als nicht unwesentlich, daß die vestibulare Mißbildung bei Taubstummheit verhältnismäßig selten auftritt. Wie erwähnt, fanden sich unter 16 Taubstummen nur zwei sichere Mißbildungen des Vestibularapparates. Diese Tatsachen sprechen eher dafür, daß ein zufälliges Zusammentreffen vorliegt. Ein sicheres Urteil läßt sich bei der kleinen Zahl der untersuchten Fälle nicht abgeben. Um in diesen Verhältnissen klar zu sehen, müssen wir weitere Befunde abwarten, die sich auf systematisch durchgeführte Untersuchungen des Vestibularnerven, seines peripheren und zentralen Abschnitts stützen können.

Das *klinische Bild* der recessiven, oder wie sie früher hieß, der „sporadischen“ Taubstummheit läßt sich vorzugsweise in Gegenden studieren, in welchen eine alteingesessene Bevölkerung fern vom großen Verkehr seit Jahrhunderten ihr gleichmäßiges Leben verbringt. Die unter diesen Verhältnissen unvermeidliche Inzucht, die in solchen Gemeinden seit vielen Generationen blüht, ist ein

außergewöhnlich günstiger Boden für die Entwicklung von erblichen Leiden. Die Abgeschlossenheit kann durch konfessionelle Schranken noch gesteigert werden, wenn — wie wir es bei uns in Württemberg gelegentlich antreffen — eine katholische Enklave in protestantischer Umgebung liegt. Wenn in einer so abgegrenzten Bevölkerung in früheren Zeiten eine Mutation und Taubstummheit vorkam, so muß sich in den späteren Generationen das Merkmal in einer sonst ungewohnten Menge häufen. Systematisch durchgeführte Familienuntersuchungen solcher Taubstummenfamilien, die meist weitverzweigte Sippen bilden, sind begreiflicherweise besonders geeignet, über das klinische Bild zu orientieren.

Solche Untersuchungen wurden zuerst von W. ALBRECHT ausgeführt, es folgten die ausgezeichneten Studien von HANHART, WERNER, METGES, SANDEL u. a. Aus diesen Untersuchungen ergab sich zunächst die einwandfreie Beobachtung, daß die sporadische Form der Hörstörung *praktisch so gut wie immer als Taubheit* auftritt. Es fehlen die fließenden Übergänge zu leichteren Graden der Hörstörung, wie wir sie bei der dominanten und endemischen Form der Hörstörung zu sehen gewohnt sind. Unter den vielen Taubstummen, die untersucht wurden, fand W. ALBRECHT nur *einen* Fall, der Umgangssprache noch auf 1 m Entfernung hörte. Bei allen anderen Fällen war wohl gelegentlich noch Vokalgehör, doch kein Wortverständnis vorhanden. Wenn sich in diesen Familien leichtere Grade von Schwerhörigkeit fanden, so ließ sich in der Regel das Leiden auf eine erworbene Ursache zurückführen. Sicherlich kamen in den taubstummen Familien leichtere Hörstörungen nicht häufiger vor, als wir sie in erbgesunden Familien antreffen. Beachtenswert ist die Beobachtung von LANGENBECK, daß bei Taubstummen mit Hörresten der Hörbefund auf beiden Seiten genau übereinzustimmen pflegt.

Die sporadische Taubstummheit vererbt sich monomer recessiv.

Dieser Erbmodus wurde schon in früheren Zeiten als wahrscheinlich angenommen. Vor allem LUNDBORG hat sich für diesen Erbgang eingesetzt. Es fehlte aber eine einwandfreie Grundlage, die einer erbbiologischen Beurteilung dienlich gewesen wäre. Fast alle Forscher schöpften aus der großangelegten Statistik des Sprachforschers FAY, der in Nordamerika durch Fragebogen, die er an alle erreichbaren Taubstummen und ihre Familien schickte, Genese und Schwere des Leidens sowie die familiäre Häufigkeit seines Auftretens zu erfahren suchte. Diese Statistik, welche tausende von Fällen umfaßt, hat manche interessante Aufklärung gebracht, für eine erbbiologische Forschung aber ist sie ungeeignet. Neben der Unzuverlässigkeit der unkontrollierbaren Angaben muß darauf verwiesen werden, daß die Taubstummheit ein *Symptom*, keine Krankheit ist, und daß dieses Symptom durch die verschiedenartigsten Ursachen und dementsprechend durch die verschiedensten Krankheitsprozesse hervorgerufen werden kann. Neben der erblichen Genese, bei der wir wieder die recessive und dominante Form unterscheiden, kennen wir als Ursache den Kretinismus, die intrauterin erworbene Lues, das Geburtstrauma, sonstige Traumen, die das Ohr im ersten Lebensjahr treffen, sowie entzündliche Prozesse, wie wir sie besonders schwer bei Scharlach und Masern beobachten. Aus dieser Fülle von Ursachen in einer Statistik, die auf Grund von Fragebogen, ohne jegliche Untersuchung der Merkmalsträger zusammengestellt wurde, jeweils die gewünschte Form der Taubstummheit auch nur mit einiger Wahrscheinlichkeit herauszufinden, ist ein Ding der Unmöglichkeit. Die Schwierigkeit der ätiologischen Erkennung ist heute, da wir so oft vor die Entscheidung: erblich oder erworben gestellt sind, besonders eindrucksvoll zu ersehen. Dabei verfügen wir bei unseren Entscheidungen über alle Hilfsmittel der Untersuchung und sind in der Lage, durch genaue Erkundigungen in der Umgebung des Taubstummen die Verhältnisse so gründlich wie möglich zu klären. In einer beträchtlichen Zahl von

Fällen müssen wir zugeben, daß wir die Diagnose nicht einmal mit einem hohen Grad von Wahrscheinlichkeit zu stellen vermögen.

Erst die Familienuntersuchung konnte hier klare Verhältnisse schaffen. Wenn wir bei einer ausgedehnten Sippenuntersuchung auf Taubstummheit stoßen und auf Grund unserer Erhebungen feststellen können, daß in dieser Sippe durch viele Generationen hindurch, in den verschiedensten Zweigen Taubstummheit lebten, so dürfen wir berechtigterweise annehmen, daß hier dieselbe einheitliche Form der Taubstummheit vorliegt. Schon die erste Veröffentlichung

von W. ALBRECHT, welche 16 auf dieser Grundlage gesammelte Stammbäume umfaßte, zeigte deutlich den monomer recessiven Erbgang (Abb. 25 und 26).

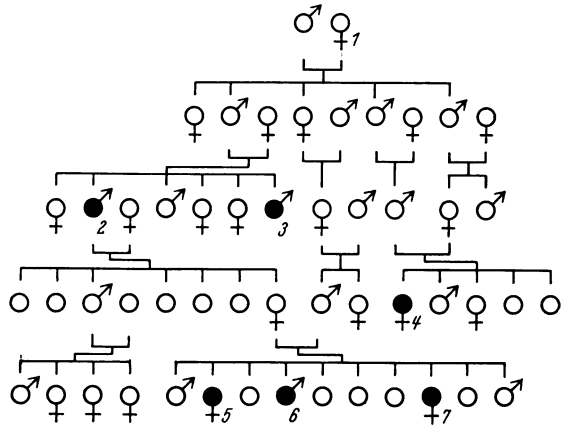


Abb. 25. Recessiver Erbgang der sporadischen Taubstummheit.

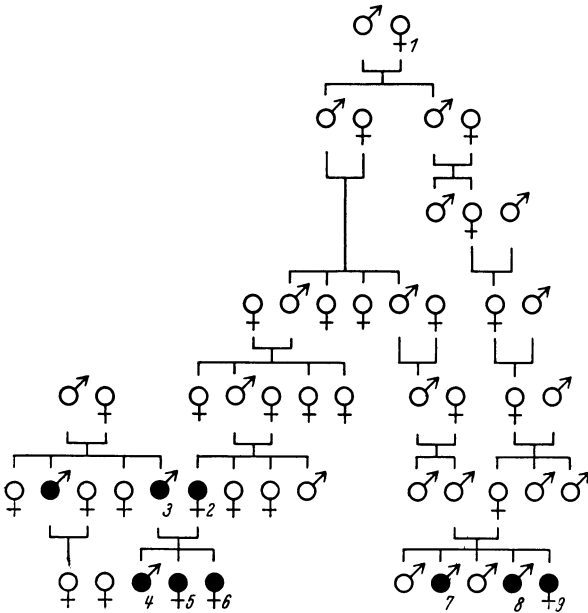


Abb. 26. Recessiver Erbgang der sporadischen Taubstummheit.

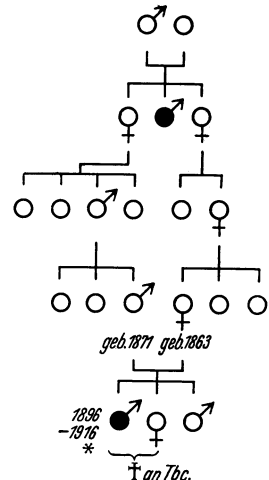


Abb. 27. Recessive Taubheit. (Nach NAGER.)

Inzwischen haben zahlreiche Stammbaumuntersuchungen diese Befunde bestätigt (Abb. 27), und es besteht kein Zweifel mehr, daß die früher gegen den recessiven Erbgang vorgebrachten Bedenken gegenstandslos geworden sind. Als der meistbetonte Einwand sei der eine herausgehoben, daß aus der Ehe zweier Taubstummer nicht gerade selten Kinder geboren werden, die nicht taubstumm sind. Diese Tatsache ist richtig und der daraus erhobene Einwand war berechtigt, solange man die angeborene Taubstummheit als einen einheitlichen Begriff

ansah. Heute liegen die Verhältnisse anders. Wie wir sahen, zeigt die „angeborene“ Taubstummheit eine Vielgestaltigkeit der Form, die bei den Nachkommen zweier Taubstummer von unbekannter Ätiologie alle Möglichkeiten offen läßt. Nehmen wir als Beispiel, daß sich ein dominanter Taubstummer mit einer recessiven Taubstummen verbindet, so werden alle Kinder von der Mutter belastet, doch nur zur Hälfte — vom Vater vererbt — hörgestört sein.

Es ist noch ein Wort darüber zu sagen ob die recessive Taubstummheit mit anderen Erbleiden in einem inneren Zusammenhang steht oder nicht. Über die Beziehungen zu Mißbildungen im Vestibularapparat habe ich mich schon oben geäußert, in dem Sinne, daß ein abschließendes Urteil hierüber noch nicht möglich ist. Eine andere Affektion, die gelegentlich gemeinsam mit der Taubstummheit beobachtet wurde, ist die *Retinitis pigmentosa*. Auf das kombinierte Auftreten der beiden Affektionen hat schon BEZOLD hingewiesen und als Ursache dafür die gleichartigen Veränderungen, wie wir bei voll entwickeltem Krankheitsbild sie in den Endausbreitungen des Hörnerven und der Netzhaut beobachten, angesehen. Für die Einheitlichkeit des kombinierten Krankheitsprozesses spricht ferner, daß in den bisher beobachteten Fällen stets auch auf beiden Fachgebieten cerebrale Veränderungen nachweisbar waren (SIEBENMANN-BING und NAGER), während in den Fällen einfacher Taubstummheit die cerebralen Prozesse durchaus nicht die Regel sind. Auch die klinischen Befunde sind auffallend und deuten auf eine einheitliche Genese hin. So findet sich das kombinierte Auftreten auf einzelne Familien beschränkt. Ja, es läßt sich feststellen, daß gelegentlich in diesen Familien die befallenen Glieder alle das kombinierte Leiden zeigen. In anderen Familien wechselt allerdings das Leiden unter den einzelnen Familiengliedern ab. Es ist mir in Württemberg nur *eine* Familie von kombiniertem Vorkommen bekannt, in welcher 3 Geschwister recessiv taubstumm sind und zugleich an *Retinitis pigmentosa* leiden.

Es ist nicht wunder zu nehmen, daß unter diesen Voraussetzungen zahlreiche Versuche zu einer Erklärung dieses gemeinsamen Auftretens gemacht wurden. Man sprach von einer Äquivalenz der Gene (FRANCESCHETTI, SIEBENMANN, v. GRAEFE u. a.) und verstand darunter, daß sich ein Erbfaktor verschiedenartig, als Augenleiden, als Ohrenleiden oder als beides manifestieren kann. WAARDENBURG spricht von einem Komplex und nimmt an, daß die beiden Leiden Teilerscheinungen desselben Komplexes sind. Ferner wird vielfach als Ursache ein bestimmter Biotypus, eine gemeinsame Erbanlage angenommen, die durch ihr Auftreten die Pigmentdegeneration und die Taubstummheit zugleich bewirkt.

Alle diese Erklärungen sind von geringem Wert, denn es sind gar keine Erklärungen des pathologischen Vorgangs. Es sind Umschreibungen, die mit neuen Worten das Geschehen des kombinierten Auftretens beschreiben, und man kann sich des Eindrucks nicht erwehren, daß hier an Stelle des fehlenden Begriffs ein Wort zur rechten Zeit sich einstellt.

Sehr beachtenswert sind dagegen die Beobachtungen von BONNEVIE, wenn sie sich auch nicht direkt auf unser Thema beziehen. Ihre Untersuchungen galten den kurzschwänzigen Tanzmäusen. Es sind dies Mäuse, welche Taubheit kombiniert mit Stummelschwanz, extremen Bewegungsstörungen und der Unfähigkeit zu koordinierten Bewegungen erkennen lassen. Das Leiden vererbt sich recessiv und hat als Ursache schwere Veränderungen im 4. Ventrikel. Es fand sich bei histologischen Untersuchungen der Mäuseembryonen, daß eine spaltförmige Verengung des 4. Ventrikels keine Entwicklung des Plexus chorioideus gestattet und zu einem Platzen des Ventrikels führt. Dieses katastrophale Ereignis verhindert eine regelmäßige Differenzierung der Labyrinthbläschen und verursacht so — neben und zugleich mit den anderen Veränderungen — die Taubheit.

Solche schweren Veränderungen können beim Menschen mit Sicherheit ausgeschlossen werden, denn die katastrophale Zerstörung des 4. Ventrikels wirkt schon bei den Mäusen meist letal. Bei dem komplizierten Mechanismus des Menschen ist kaum zu erwarten, daß ein Embryo die Katastrophe überleben würde. Ganz abgesehen davon, daß so schwere Zerstörungen sich in ihren Folgen nachweisen lassen müßten, was bisher nicht der Fall war. Aber die Befunde sind richtungweisend (v. VERSCHUER). Man könnte daran denken, daß analoge, weniger schwere Veränderungen im Gehirn Taubstummheit zugleich mit Retinitis pigmentosa verschulden.

Gegen diese Auffassung — wie überhaupt gegen die einheitliche Genese der beiden Affektionen — spricht aber sehr eindrucksvoll die Verschiedenheit im pathologischen Geschehen. Bei der recessiven Taubstummheit haben wir eine Aplasie des Nerven vor uns, die verschiedene Grade zeigen kann, aber stets einen gleichartigen Zustand darstellt. Und dieser Zustand bleibt vom 4. bis 5. Embryonalmonat bis zum Lebensende im wesentlichen der gleiche. Die Retinitis pigmentosa dagegen zeigt erst verhältnismäßig spät, oft erst im 20. und 30. Lebensjahr die ersten Erscheinungen. Es ist also das Sehorgan zunächst normal entwickelt und erst spät beginnt das Leiden sich fortschreitend zu verschlimmern. Es ist kein Zustand, der von Anfang an gleichmäßig besteht, sondern eine progressive Degeneration. Und diese Degeneration beginnt peripher, um zentralwärts fortzuschreiten.

Es fällt schwer, für diese grundverschiedenen Vorgänge *eine* gemeinsame Schädigung des Gehirns anzunehmen. Die Auffassung einer einheitlichen Genese wird ferner durch die Beobachtung empfindlich getroffen, daß die Retinitis pigmentosa nicht nur mit der recessiven Taubstummheit, sondern auch mit der dominanten Form vereint auftritt (BARTH, SCHÜTZ u. a.). Damit ist das einheitliche, in sich geschlossene Krankheitsbild zerstört und die Lehre von der gemeinsamen Ursache ziemlich erschüttert, denn die recessive und die dominante Form der Taubstummheit sind anatomisch und klinisch zwei getrennte Vorgänge.

Wir nehmen auf Grund dieser Überlegungen, solange keine neuen Tatsachen weitere Aufklärung bringen, an, daß das Zusammentreffen der recessiven Taubstummheit und der Retinitis pigmentosa als zufällig anzusehen ist, vielleicht begünstigt durch Faktorenkoppelung.

Was über die Retinitis pigmentosa gesagt wurde, gilt mit demselben Recht für den erblichen *Schwachsinn*. Das kombinierte Auftreten von Schwachsinn und Taubstummheit teils bei dem gleichen Individuum, teils in der gleichen Sippe ist schon früh aufgefallen und hat zu den verschiedensten Vermutungen und erbbiologischen Konstruktionen geführt. In letzter Zeit hat sich besonders HANHART für den inneren Zusammenhang der beiden Erbleiden eingesetzt. Er geht von der Überzeugung aus, daß die Taubstummheit „im wesentlichen zentral bestimmt“ sei und „primär ihren Sitz im Gehirn und nicht im Gehörorgan habe“. Seine Auffassung ist in dieser verallgemeinerten Form sicher nicht richtig. Wie unsere beiden Veröffentlichungen über die anatomischen Veränderungen bei recessiver Taubstummheit zeigten, waren in diesen beiden Fällen die cerebralen Bahnen, die Cochleariskerne und die Nervenstämme vollkommen normal, die einzigen Veränderungen fanden sich im Ductus cochlearis als Aplasie der Stria vascularis und einer — vielleicht sekundären — Verkümmern des CORRISCHEN Organs. Wir haben bisher 6 Fälle, bei denen Gehirn und peripheres Organ sachgemäß untersucht wurden, 4 mit positivem, 2 mit negativem Gehirnbefund. Diese geringe Zahl der untersuchten Fälle und ihr unterschiedliches Resultat sollte sehr zur Vorsicht in der Bewertung des cerebralen Anteils mahnen. Ich darf vielleicht noch hinzufügen, daß sich in einem der beiden von uns untersuchten Fälle zahlreiche Schwachsinnige in der Familie

fanden. Damit ist die Grundlage der HANHARTSchen Ausführungen sehr schwankend geworden. Einen Beweis für die Korrelation sieht HANHART dann in dem häufigen Vorkommen von Schwachsinn in Taubstammensippen. Nach seiner Berechnung mindestens 30%. Diese Häufung ist beachtenswert, doch ist sie kein Beweis für eine *innere* Bindung der beiden Affektionen. Nach unserer Anschauung sind es die *äußeren* Verhältnisse, welche die Verbreitung und Vererbung beider Erbleiden gleichermaßen günstig beeinflussen. In einem Jahrhundert alten Inzuchtgebiet kann es, wie auch SIEMENS betont, nicht wundernehmen, wenn neben Taubstummheit auch Schwachsinn in starker Häufung auftritt.

Gegen einen inneren Zusammenhang lassen sich sonst die gleichen Einwände vorbringen, wie sie bei der Pigmentdegeneration angeführt wurden. Wieder findet sich eine Häufung des Schwachsinn nicht nur bei der recessiven, sondern auch bei der dominanten Form der Taubstummheit (BARTH). Vor allem ist es auch hier die grundsätzliche Verschiedenheit des pathologischen Geschehens — hier noch mehr als bei der Pigmentdegeneration — welche eine einheitliche Genese unwahrscheinlich macht. Nur wenn es gelänge, eine übergeordnete Ursache — wie für die kretinischen Schädigungen im endokrinen System, für die geburtstraumatischen in einer Blutung — auch für die erblichen Veränderungen zu finden, könnte eine einheitliche Genese als bewiesen angesehen werden. Solange dies nicht der Fall ist, erkennen wir einen inneren Zusammenhang nicht als erwiesen an.

Mit besonderem Nachdruck möchten wir aus all den benannten Gründen eine innere Bindung der recessiven Taubheit mit Strabismus, Schizophrenie, genuiner Epilepsie, mit Psychosen, partiellem Infantilismus und Hypogenitalismus ablehnen, wie sie erneut wieder befürwortet wird. Wir nähern uns mit diesen neuerweckten Ideen bedenklich einer modifizierten Form des Status degenerativus, den wir glücklich überwunden glaubten. Aus Statistiken, mögen sie noch so gründlich bearbeitet sein, lassen sich hier wie in all diesen Fragen nur Vermutungen erschließen. Einen Beweis kann nur die pathologische Anatomie erbringen.

Die dominante Hörstörung (hereditäre Innenohrsehwerhörigkeit und Taubheit). Die anatomische Ursache der dominanten Hörstörung ist eine *Mißbildung der Schnecke*. Ihre charakteristische Veränderung ist eine *Verbildung des Schneckenengerüsts*, verbunden mit *Defekten im Nervengewebe* und mit *Mißbildungen in den häutigen Bindegewebssteilen*, selten in der *Stria vascularis*. Diese eigenartigen Veränderungen fanden sich in allen Fällen, in denen die Anamnese einen dominanten Erbgang der Hörstörung ergab. Ihre Zahl ist allerdings beschränkt. Wir konnten bisher nur 5 Fälle zusammenstellen (1 Fall von O. MAYER, 3 von NAGER, 1 von W. ALBRECHT). Diese 5 Fälle, welche die Grundlage unserer Erkenntnis bilden, fanden dann für den feineren Ausbau unserer Kenntnisse eine wertvolle Ergänzung durch die Fälle, welche pathologisch-anatomisch ein gleichartiges Bild geben wie die obengenannten, über deren anamnestischen Verhältnisse wir jedoch nicht orientiert sind. Es sind dies die Fälle von ALT, ALEXANDER, IWANOW, BRUNNER und ein zweiter Fall von W. ALBRECHT. Es existieren somit in der Literatur 10 Beobachtungen, welche wir für unsere Studien verwenden können.

Die *Veränderungen des Schneckenengerüsts* sind mannigfaltig. Als schwerste Form ist das völlige *Fehlen einer Schneckenwindung* zu betrachten, so daß die Schnecke nur aus $1\frac{1}{2}$ Windungen besteht. Weniger schwere Fälle lassen mit Vorliebe *Veränderungen der Schneckenspindel* erkennen. Sie ist in der Basalwindung meist in der üblichen Weise knöchern entwickelt, fehlt aber in den oberen Windungen vollkommen oder ist nur durch einen schmalen Bindegewebsstreifen

angedeutet. Als besonders auffallende Erscheinung werden zudem *Defekte der Skalensepten* beschrieben. Fehlen die Septen der beiden oberen Windungen, so findet sich an der Stelle der sonst scharf voneinander getrennten Skalen ein großer Hohlraum (Abb. 28). Doch diese schwere Mißbildung ist selten. Meist fehlt ein Septum zwischen der 2. und 3. Windung, so daß sich eine Skala communis entwickelt.

Die Veränderungen, denen wir im *nervösen Teil* der Schnecke begegnen sind mit denen der recessiven Taubstummheit im wesentlichen gleichartig. Das *CORTISCHE Organ* kann fehlen oder durch einen flachen Zellhügel ersetzt sein, der als undifferenziertes Gebilde keinerlei Struktur mehr erkennen läßt. Das

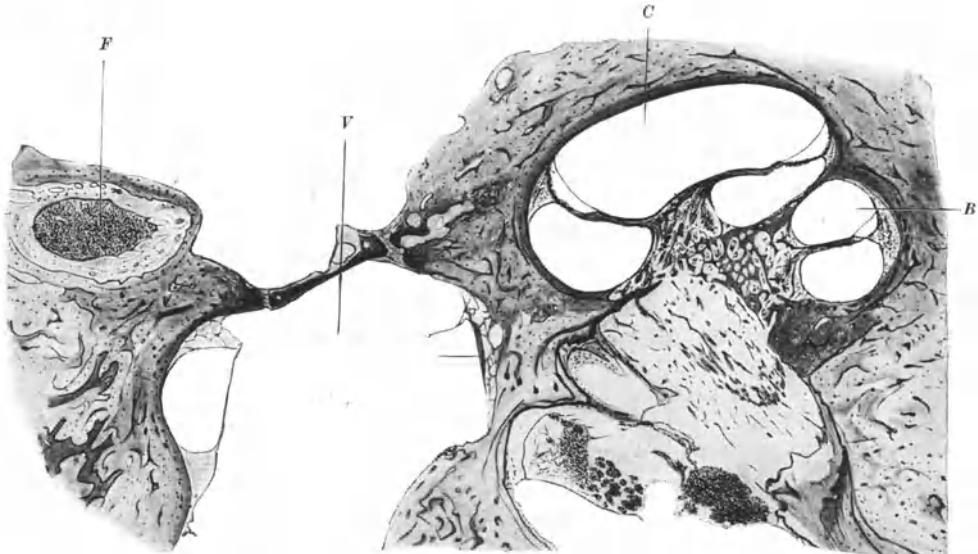


Abb. 28. Mißbildung der Schnecke. *F* Facialis, *V* Vorhof, *C* Cloake aus mittlerer und oberer Windung, *B* Mitte der Basalwindung. (Nach NAGER.)

Ganglion spirale ist häufig nur dürftig entwickelt, oft fehlt es besonders in den oberen Windungen gänzlich. Etwa vorhandene, meist sehr spärliche Ganglienzellen können normales Aussehen haben. Der Nerv kann im Endabschnitt zwischen Ganglion und *CORTISCHEM Organ* fehlen oder nur als stark reduzierter, feiner Strang nachweisbar sein. Der Nervenstamm zeigt in der Regel keine Veränderungen. Das Gehirn wurde bisher nicht untersucht.

Die *Stria vascularis* ist bei der dominanten Hörstörung selten nennenswert verändert. Sie zeigt gelegentlich eine Hypoplasie, wobei sie nur als flacher Saum erkennbar ist, kann auch in einzelnen Windungen fehlen. Ernstere Veränderungen finden wir bei ALT, der sie als atrophisch und mit Hyalinkörpern und pigmentführenden Schollen durchsetzt beschreibt. In dem Falle W. ALBRECHT fanden sich die gleichen Veränderungen, wie wir sie bei der recessiven Taubstummheit beschrieben haben (Abb. 29). Es ließen sich, von der Stria ausgehend, undifferenzierte klumpige Massen im *Ductus cochlearis* nachweisen, die mit kugelförmigen kolloidalen Eiweißschollen durchsetzt waren und einen großen Teil des *Ductus cochlearis* ausfüllten.

Eine Besonderheit der dominanten Hörstörung ist in einer *Ektasie* der häutigen Labyrinthräume zu sehen. Sie zeigt verschiedene Grade und ist in etwa der Hälfte der Fälle nachweisbar. Wenn sie vorhanden ist, so treffen wir sie stets *doppelseitig*, bei ziemlich genauer Übereinstimmung der beiden Seiten. Ihre

Genese hat noch keine befriedigende Erklärung gefunden. Die früher von SIEBENMANN vertretene Auffassung, daß die Erweiterungen als Folge einer ent-

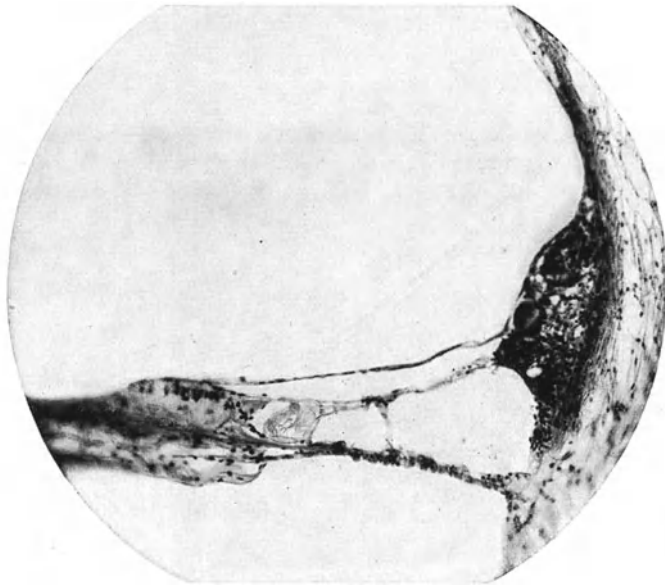


Abb. 29. Veränderungen der Stria bei dominanter Hörstörung.

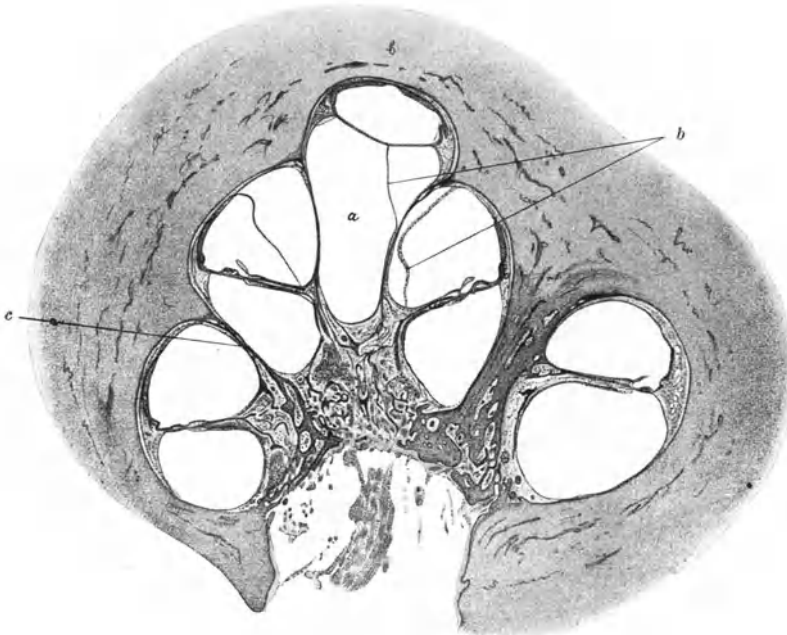


Abb. 30. Dominante Hörstörung mit Ektasie des häutigen Labyrinths. *a* Fehlen der Kulumella im Bereich der Mittelwindung und Spitze. *b* REISSNERsche Membran verlängert. *c* REISSNERsche Membran der Wand der Scala vestibuli anliegend. (Nach O. MAYER.)

zündlichen Reizung aufzufassen seien, ist heute allgemein verlassen. Die enge Verbundenheit mit eindeutigen Entwicklungsstörungen des inneren Ohres läßt

keine andere Erklärung zu, als daß es sich auch hier um erblich bedingte Mißbildungen handelt. Die Ektasien fanden sich vorzugsweise im Ductus cochlearis, im Sacculus sowie im Ductus und Saccus endolymphaticus. Bei ihrer histologischen Betrachtung fällt zuweilen auf, daß die Wände der erweiterten Räume nicht etwa straff gespannt und überdehnt erscheinen, sondern daß sie einen gelockerten, schlaffen, faltigen Eindruck machen. Es ist also nicht etwa vermehrte Flüssigkeit, wie sie durch Sekretstauung zustande kommen könnte, die durch Druck die Hohlräume erweitert und die bindegewebigen Wände überdehnt, sondern es ist die gestörte Anlage der Bindegewebsmembranen, die sich in ihrer außergewöhnlichen Längenentwicklung äußert. Am deutlichsten kommen diese Erscheinungen in dem Fall von O. MAYER zum Ausdruck. O. MAYER hat auch die hochgradige Ektasie im Ductus cochlearis seines Falles in dem von uns geäußerten Sinne gedeutet und angenommen, daß sie auf eine bedeutende Verlängerung der REISNERSchen Membran zurückzuführen sei (s. Abb. 30).

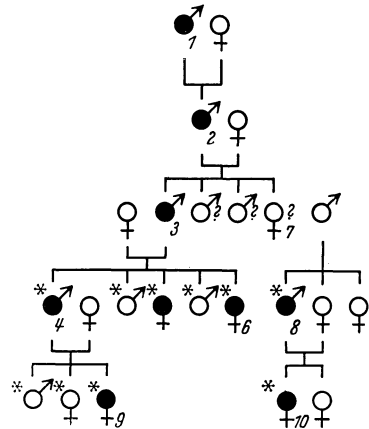


Abb. 31. Stammbaum einer dominanten Hörstörung.

Die klinischen Erscheinungen der hereditären Hörstörung sind in der Schwere ihres Auftretens außerordentlich verschieden. Das Krankheitsbild unterscheidet sich hierin grundsätzlich von der recessiven Taubstummheit, bei der wir — wie beschrieben — praktisch so gut wie immer eine Taubheit vor uns haben. Bei

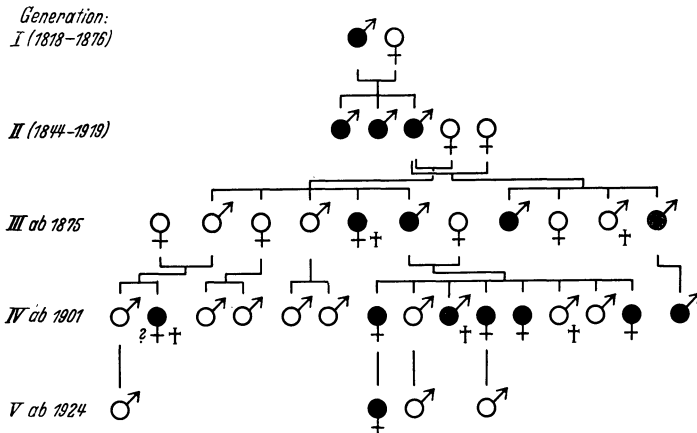


Abb. 32. Stammbaum einer dominanten Hörstörung. (Nach SCHNEIDER.)

der hereditären Innenohrstörung kommen von einer eben merklichen Schwerhörigkeit bis zur totalen Taubheit alle Grade und Übergänge vor. Häufig läßt sich nachweisen, daß in derselben Familie durch Generationen hindurch der Charakter des Leidens sich nur wenig geändert hat und entweder eine schwere oder eine leichte Form der Schwerhörigkeit auftrat. Es kommen aber auch Fälle vor, daß in der gleichen Familie ein reger Wechsel in leichteren und schwereren Graden beobachtet wird. Die Schwerhörigkeit kann jahrzehntelang unverändert bestehen bleiben, in der Regel läßt sich jedoch im Verlaufe der Jahre eine

Verschlechterung des Hörvermögens nachweisen. Der Grad und das Tempo der Verschlimmerung ist neben der individuellen Disposition zu einer idiopathischen Abnützung von Umweltseinflüssen abhängig. In schweren Fällen ist die Hörstörung seit der Geburt vorhanden, in leichteren kann eine nur geringe Schwerhörigkeit in der Jugend übersehen werden, so daß man auf das Leiden erst in späteren Jahren aufmerksam wird. Bei der Hörprüfung ergibt sich das Bild der Innenohrschwerhörigkeit. Häufig läßt sich bei deutlich verkürzter Kopfknochenleitung eine nahezu normale obere Tongrenze nachweisen. Nach NAGER kann die untere Tongrenze — entsprechend dem häufigen Defekt in der Schnecken spitze — heraufgerückt sein, ein Befund, der von SCHNEIDER bestätigt wurde.

Der Erbgang des Leidens ist *dominant*. Es stimmen hierin sämtliche Forscher, die ihre Befunde auf Familienuntersuchungen aufbauen, überein (O. MAYER, W. ALBRECHT, NAGER, SCHNEIDER). Als Beispiel seien hier einige Stammbäume wiedergegeben, die das Resultat von systematisch durchgeführten Familienuntersuchungen sind. Der dominante Erbmodus ergibt sich aus ihnen von selbst (Abb. 31 und 32).

b) Erblich bedingte Dispositionen.

α) Die Disposition zu entzündlichen Erkrankungen.

Die erbliche Neigung zu entzündlichen Prozessen ist individuell sehr verschieden, verschieden in der *Häufigkeit der Erkrankung* wie auch in der *Art der Reaktion*. Die Häufigkeit der Erkrankung ist für die Empfindlichkeit des Gewebes gegen akute Entzündungen bezeichnend, die verschiedene Art der Reaktion zeigt sich vorzugsweise bei der chronischen Form.

Die individuelle Empfindlichkeit des Gewebes ist auf unserem Gebiet allgemein anerkannt. Sie äußert sich gleichermaßen in den Schleimhäuten der Luftwege wie in denen des Ohres.

Die *akut entzündlichen Veränderungen der Luftwege*, die akuten Schleimhautkatarrhe werden durch äußere Einflüsse hervorgerufen. Es ist eine allgemein geläufige Beobachtung, daß zur Zeit der Witterungsumschläge, wenn Nässe, Wind und Kälte die Wetterlage kennzeichnen, die Katarrhe in augenfälliger Häufung auftreten. Es legt dies den Gedanken nahe, daß es nur *äußere* Einflüsse sind, welche die akuten Katarrhe verursachen. Bei genauerem Zusehen werden wir uns aber davon überzeugen, daß diese Umweltseinflüsse wohl sehr von Bedeutung, daß sie aber meist nur als auslösend zu betrachten sind. Die letzte und maßgebende Ursache liegt, besonders bei den rezidivierenden Katarrhen tiefer und beruht auf einer individuellen Empfindlichkeit der Schleimhaut. Es läßt sich dies besonders eindrucksvoll im kindlichen Alter beobachten, in dem der rezidivierende Katarrh so häufig als Teilerscheinung einer exsudativen Diathese in Erscheinung tritt. Jeder erfahrene Kinderarzt macht täglich die Erfahrung, daß es immer wieder dieselben Kinder sind, die bei Witterungswechsel erkranken. Noch deutlicher läßt sich dies im kleineren Kreis einer kinderreichen Familie beobachten. Jede Mutter kennt ihre empfindlichen, ihr „anfälligen“ Kinder. Sie weiß, daß es immer wieder die gleichen Kinder sind, die bei jeder sich bietenden Gelegenheit katarrhalisch erkranken, während die Geschwister gesund bleiben, obwohl sie unter denselben Umweltsbedingungen leben und denselben Gefahren ausgesetzt sind wie die anderen. Die Katarrhe können bei dem einzelnen Kind in den Organen wechseln, es kann einmal ein Rachenkatarrh, ein andermal ein Schnupfen oder eine Bronchitis auftreten, im allgemeinen läßt sich jedoch beobachten, daß ein bestimmter Teil der Schleimhaut durch seine besondere Empfindlichkeit auffällt. Das eine Kind bekommt regelmäßig „seinen“ Schnupfen, ein anderes „seinen“ Rachenkatarrh, ein drittes „seine“ Bronchitis. Häufig läßt sich diese Empfindlichkeit der kindlichen Schleimhaut durch Generationen

zurückverfolgen (s. Abb. 33). Es ist ohne weiteres verständlich, daß hier, bei diesem gehäuften Auftreten der Katarrhe die erbliche Anlage, die Diathese als grundlegende Ursache anzusehen ist, die sich bei jeder Schädigung durch äußere Einflüsse in Katarrhen der Schleimhäute äußert. Was dabei als Ursache zu gelten hat, worin die Diathese besteht, läßt sich mit *einem* Wort nicht sagen. Es sind verschiedene Faktoren, die einzeln oder getrennt hier in Frage kommen. Funktionelle Schwächen der allgemeinen und lokalen Abwehr sind hierbei gleichermaßen beteiligt. Eine ungenügende Funktion oder gar ein *Versagen der immunbiologischen Kräfte* wird jede Infektion im Körper, so auch die der Schleimhäute begünstigen. Vor allem aber ist das *Gefäßsystem und seine nervöse Regulierung* für das Zustandekommen von Katarrhen von großer Bedeutung. Wir wissen, daß vasoneurotisch veranlagte Individuen, die viel an Kältegefühl an den Füßen leiden oder andere Erscheinungen der Vasoneurose zeigen, sehr zu Erkältungen geneigt sind. Die Erkältung äußert sich dann jeweils in einem Katarrh des besonders disponierten Organs. Daß auch *hormonale* Störungen die Entstehung von Entzündungen begünstigen, ergibt sich aus der Beobachtung, daß sich die Neigung zu Katarrhen in der Pubertätszeit vollkommen verlieren kann. Die große Bedeutung der *Vitamine* bei allen infektiösen Prozessen darf als allgemein anerkannt gelten. Daß sie speziell für die Schleimhäute einen wirksamen Schutz bilden, ist durch zahlreiche Beobachtungen erwiesen.

Neben diesen allgemein wirkenden Faktoren ist der *Aufbau und die Funktion der Schleimhaut*, also die lokale Abwehr von entscheidender Wichtigkeit. Wie wir früher schon ausführten, zeigt die Schleimhaut große Unterschiede. Wir haben morphologisch die drei großen Gruppen, die hyperplastische, die mesoplastische und die hypoplastische Form kennengelernt, und wir haben gesehen, daß auch funktionelle Unterschiede bestehen, die sich in der Art, wie das embryonale Gewebe zur Rückbildung gebracht wurde, offenbarten. Daß diese Unterschiede in der Anlage begründet sind, ist von M. SCHWARZ einwandfrei gezeigt worden. Es ist ohne weiteres verständlich, daß die beschriebene Eigenart der Schleimhaut bei der Entstehung von Katarrhen entscheidend mitzusprechen hat. Morphologisch ist es vor allem die Dichtigkeit der Schleimhaut, die Derbheit und Festigkeit des Bindegewebes, die für die Entstehung und Ausbreitung einer Infektion maßgebend sind. Das lockere, weitmaschige Bindegewebe einer hyperplastischen Schleimhaut wird dem Eindringen und dem weiteren Vordringen einer Entzündung geringeren Widerstand entgegensetzen, als dies bei einer meso- oder hypoplastischen Schleimhaut zu erwarten ist. Was die funktionelle Leistung betrifft, so bestimmt die Kraft des Bindegewebes und seiner Abkömmlinge vorwiegend die lokale Abwehr. Es sei nur an die Bedeutung der Leucocyten, Lymphocyten, Makrophagen, Megakaryocyten, der ortsfesten und Wanderzellen erinnert.

Die Disposition zu Katarrhen läßt sich häufig — über die Kinderzeit hinaus — auch beim Erwachsenen, und zwar bis ins hohe Alter beobachten, wenn auch hier die Umweltsschädigungen die Verhältnisse verwischen. Es sind vor allem Berufsschädigungen und Genußgifte, welche die Schleimhäute des Erwachsenen ungünstig beeinflussen. Wer dauernd in staubiger Luft (Mehlstaub, Straßenstaub, Wollstaub) arbeitet, wer sich rücksichtslos jedem Wetter aussetzen muß, wer sich gewohnheitsmäßig übertriebenem Nicotin- und Alkoholgenuß hingibt, wird eine schwere Schädigung der Schleimhaut und ihrer Abwehrkräfte zu gewärtigen haben. Und auch wer solchen schweren Schädigungen nicht ausgesetzt ist, wird die schädigenden Einflüsse des täglichen Lebens nicht vermeiden

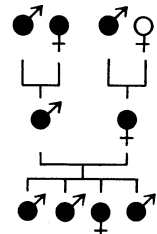


Abb. 33. Neigung zu Schleimhautkatarrhen. (Nach v. PFAUNDLER.)

können. Aber wenn auch die Umweltseinwirkungen zu einem großen Teil an den Katarrhen die Schuld tragen, so hat auch hier die Erfahrung gelehrt, daß in demselben Berufskreis erhebliche Unterschiede in der Häufigkeit, Art und Schwere der Entzündung zu beobachten sind. Meist sind es auch hier die gleichen Personen, die besonders häufig und schwer erkranken. In der Regel besteht die katarrhalische Disposition des Erwachsenen seit der Kindheit. Durch die dauernden Katarrhe und die dadurch bedingte Sensibilisierung der Schleimhaut ist der Prozeß jetzt meist chronisch geworden. Dieser *chronische Katarrh* pflegt unter günstigen äußeren Bedingungen den Betroffenen wenig zu belästigen, jede Schädigung durch Umweltseinflüsse bringt jedoch den Katarrh wieder zum Aufflackern und verursacht dadurch eine frische, akute Entzündung. Besonders für diese Fälle, in denen die Katarrhe den Patienten seit der Kindheit belästigen, besteht kein Zweifel, daß die katarrhalische Diathese konstitutionell unterlagert ist.

Was wir über die katarrhalische Disposition der Luftwege gesagt haben, findet in der *akuten Entzündung des Mittelohrs* seine Bestätigung und Ergänzung. Daß für die Entstehung und Entwicklung einer akuten Otitis individuelle Besonderheiten von Bedeutung sind, ist schon lange bekannt. Früher wurde in erster Linie die Form und Weite der Ohrtrompete als bestimmender Faktor bezeichnet. Man ging dabei von dem Gedanken aus, daß ein kurzer, weiter und gerader Verbindungsweg zwischen Mittelohr und Nasenrachenraum die Entwicklung einer Entzündung begünstige, ein langer, schmaler und gewundener Kanal sie behindere. BEZOLD, der diesen Verhältnissen besondere Beachtung schenkte, berücksichtigt vor allem die Krümmung der Ohrtrompete und teilt ihre Form in 3 Typen:

1. Das gerade Rohr, 2. das S-förmig gewundene Rohr und 3. das S-förmig gewundene Rohr mit einer Biegung nach unten. In neuerer Zeit sind diese Untersuchungen von PANTOW wieder aufgegriffen worden. Er verglich zugleich die Form der Ohrtrompete mit der Konfiguration des Schädels und fand, daß Beziehungen zwischen dem Bau der Ohrtrompete und der Form des Schädels bestehen. Nach seinen Beobachtungen findet sich:

Typ I (gerades Rohr, infantile Form) vorzugsweise bei Brachycephalen und Chamäoprosopen.

Typ II (S-förmig gewundenes Rohr) bei allen Schädelformen, besonders bei Mesoprosopen, zur Hälfte bei Leprosopopen.

Typ III (S-förmig gewundenes Rohr mit einer Spitze nach unten) bei Dolichocephalen und zur Hälfte bei Leprosopopen.

Diese Befunde wurden durch die Beobachtungen von PREKALIN ergänzt, die besagten, daß Dolichocephalen (Typ III) weniger zu Entzündungen des Mittelohres neigen als Brachycephalen (Typ I), und daß sich speziell die chronische Mittelohreiterung vorzugsweise bei Brachycephalen und Chamäoprosopen (Typ I) finde. Er hat 126 Ohrkranke auf ihre Kopfform untersucht.

Trotz diesen, scheinbar überzeugenden Befunden warnt PREKALIN — entsprechend der ganzen Einstellung der WOJATSCHESKESCHEN Schule — vor einer Überschätzung in der Beurteilung der Tube und ihrer anatomischen Verhältnisse. Er sieht, entsprechend unserer Auffassung, in der *Abwehrkraft der Schleimhaut* den entscheidenden Faktor. Wie bei dem akuten Katarrh der Luftwege, so wirkt sich auch im Mittelohr der morphologische Aufbau der Schleimhaut und besonders ihr innerer Wert günstig oder ungünstig aus.

Speziell im Mittelohr, wo die Schleimhautverhältnisse sehr gründlich studiert wurden, ließ sich je nach der Konstitution der Schleimhaut eine gewisse Regel nicht nur für die Häufigkeit einer Infektion, sondern auch für ihren Ablauf feststellen. Nach der übereinstimmenden Auffassung von WITTMACK, W. ALBRECHT, STEURER, BROCK u. a. ließ sich beobachten, daß eine mesoplastische

Schleimhaut nicht so leicht erkrankt wie eine hyperplastische. Wenn sie infiziert wird, so zeigt sie einen akuten Verlauf und eine gute Heilungstendenz. Ein Übergreifen auf den Knochen des Warzenfortsatzes wird nicht selten beobachtet, doch zeigt auch diese Komplikation nach operativer Entfernung des kranken Knochens einen günstigen Wundverlauf. Die Infektion einer hyperplastischen Schleimhaut hat im Gegensatz dazu einen mehr schleichenden, hartnäckigen Charakter mit protrahiertem Ablauf. Eine Erkrankung des Knochens wird seltener beobachtet, da die Dicke der Schleimhaut gegen das tiefere Eindringen der Entzündung einen gewissen Schutz bietet.

Die Beurteilung der Schleimhaut, ob hyperplastisch oder mesoplastisch, ist bei diesen Untersuchungen aus dem Röntgenbild des Warzenfortsatzes gewonnen worden. Wie bei der Besprechung der Schleimhautvarietäten schon berichtet wurde, bestehen enge und innere Zusammenhänge zwischen Aufbau der Schleimhaut und Pneumatisation des Warzenfortsatzes. Eine mesoplastische Schleimhaut entspricht im allgemeinen einer gut entwickelten, regelmäßig angeordneten Pneumatisation, während wir bei einer hyperplastischen oder auch hypoplastischen Schleimhaut in der Regel eine reduzierte, dickwandige und unregelmäßige Zellbildung finden. Die schwersten Formen der Hyperplasie sind häufig mit einem kompakten Warzenfortsatz verbunden.

Die erbliche Anlage zur Mittelohrentzündung läßt sich in manchen Familien, in denen diese Anlage besonders stark ausgeprägt ist, durch Generationen hindurch verfolgen. Es sind zahlreiche Stammbäume bekannt, welche den erblichen Faktor einwandfrei demonstrieren (s. Abb. 34). Sie werden durch Zwillingbeobachtungen ergänzt. W. ALBRECHT hat bei 4 ein-eiigen Zwillingspaaren feststellen können, daß in 3 Fällen beide Zwillinge gleichzeitig an einer akuten Media erkrankten und daß die Erkrankung bei beiden Zwillingen jeweils einen durchaus gleichartigen Verlauf nahm. Bei dem 4. Paar war ein Zwilling nach Scharlach an einer einseitigen Mittelohrentzündung erkrankt, während der andere verschont blieb.

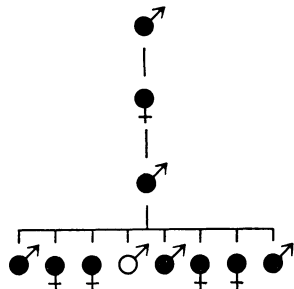


Abb. 34. Stammbaum einer Familie mit Mittelohreiterung.

Die chronische Entzündung. Die chronische Entzündung der Schleimhaut zeigt sowohl in den oberen Luftwegen wie im Mittelohr verschiedene Erscheinungsformen, die sich auf konstitutionell bedingte Voraussetzungen aufbauen.

Die chronische Entzündung der oberen Luftwege. Bei der chronischen Entzündung der oberen Luftwege tritt die individuelle Art, wie das Gewebe auf äußere Einflüsse reagiert, besonders deutlich in Erscheinung. Wir haben hier die beiden großen Gruppen der *hypertrophischen* und der *atrophischen* Entzündung.

Die *hypertrophische Entzündung* befällt gleichermaßen sämtliche Schleimhäute der oberen Luftwege und äußert sich als chronischer Katarrh mit Rötung und Schwellung des Gewebes und eitriger Sekretion in der Nase, im Rachen, im Kehlkopf und in der Luftröhre. In der Nase und ihren Nebenhöhlen haben wir als besonders prägnante Form die *Polyposis* des Gewebes. Diese Polypenbildung kann als Teilerscheinung eines eitrig Katarrhs sich entwickeln, häufig aber ist sie als besondere Form der Entzündung von der üblichen Schleimhaut-eiterung abzugrenzen. Worauf UFFENORDE zuerst aufmerksam machte, beherrscht in diesen Fällen die Hypertrophie des Gewebes das Krankheitsbild, während die Sekretion sehr gering, meist von serösem Charakter ist. Diese ausgedehnte Polyposis in ihrer reinen Form ist für uns als Prototyp der hyperplastischen Entzündung von besonderem Interesse. Sie äußert sich in einer polypösen Umwandlung großer Schleimhautbezirke und befällt vorzugsweise die Kieferhöhle und die Siebbeinzellen, die von Schleimhautpolypen vollkommen

ausgefüllt sein können. Histologisch zeigen diese polypösen Wucherungen ein außerordentlich weitmaschiges Gewebe, dessen Zwischenräume von seröser Flüssigkeit erfüllt sind. Vergleichen wir diese Bilder mit den Befunden von RUNGE an der Schleimhaut in gesundem Zustand, die an der hyperplastischen Schleimhaut der Nase und ihrer Nebenhöhlen ein hohes, lockeres und weitmaschiges Bindegewebe mit Einlagerung zahlreicher Schleimdrüsen ergaben, so ist die Übereinstimmung der polypösen und der gesunden Schleimhaut in ihrem Aufbau und Charakter außer Zweifel. Wir haben in der polypösen Wucherung eine hochgradige Steigerung des natürlichen Zustandes. Diese Erkenntnis wird durch die Beobachtung von ZANGE bestärkt, daß sich bei Polyposis einer Nebenhöhle auch in den anderen *gesunden* Höhlen eine hyperplastisch-ödematöse Schleimhaut findet.

Damit ist erwiesen, daß die Polyposis der Nase in der *erblichen Anlage* ihre letzte Ursache hat denn die hyperplastische Schleimhaut ist, wie vor allem SCHWARZ zeigen konnte, erblich bedingt. Diese Tatsache findet eine weitere Stütze in der Beobachtung, daß sich Nasenpolypen sehr häufig *doppelseitig* finden, nicht nur in der Nase, sondern auch in den Nebenhöhlen. Beachtenswert ist ferner eine Beobachtung von W. ALBRECHT, der bei einem *eineiigen Zwillingspaar* eine ausgedehnte Polyposis der linken Kieferhöhle feststellen konnte, die nach Art und Schwere der Erkrankung völlig übereinstimmte. Drei weitere Geschwister dieses Zwillingspaares litten ebenfalls an polypösen Wucherungen der Nebenhöhlschleimhaut.

Als Ergänzung und Bestätigung unserer Ansicht sind die anthropometrischen Untersuchungen von MAYER, die er an unserer Klinik unter Leitung von SCHWARZ ausführte, wertvoll. Er hat 50 Fälle von Polyposis, die willkürlich gesammelt wurden, auf ihren Körperbau untersucht und gefunden, daß in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine auffallende Übereinstimmung im Sinne der *pyknischen Körperform* nach KRETSCHMER bestand. Da der Körperbau in der Anlage begründet ist, so dürfen wir in diesen Befunden einen neuen Beweis für die erbliche Disposition zur hypertrophischen Entzündung sehen.

Die *atrophische Entzündung* findet sich gleichartig an sämtlichen Schleimhäuten der Luftwege. Wir sprechen von einer atrophischen Rhinitis, einer Pharyngitis atrophicans sicca, einem trockenen Kehlkopfkatarrh und einer atrophischen Tracheitis. Besonders prägnant und eindrucksvoll tritt uns das Krankheitsbild in der Nase entgegen. Wir finden hier nicht selten als Begleiterscheinung der Atrophie eine Eintrocknung des abgesonderten Sekrets in Form von Borsten und Krusten, die durch sekundäre Infektion mit Fäulnisorganen einen höchst unangenehmen Geruch verursachen (Ozaena). Das gleiche Krankheitsbild kann sich, wenn auch nur sehr selten, in der Luftröhre finden, so daß wir auch von einer Ozaena der Trachea sprechen. Auch im Rachen und Nasenrachen hat das Sekret meist einen zähen, festhaftenden Charakter, ohne daß sich jedoch eine ausgesprochene Borstenbildung entwickelt. Es sind somit graduelle Unterschiede vorhanden, grundsätzlich haben wir jedoch an allen Schleimhäuten dieselben Veränderungen. In der großen Mehrzahl der Fälle läßt sich beobachten, daß der atrophische Katarrh zugleich Nase, Rachen und Kehlkopf befällt. So konnte ZINSER nachweisen, daß bei atrophischer Rhinitis in 96,5% der Fälle zugleich der Rachen und in 68,9% der Kehlkopf entsprechend erkrankt war. Wir müssen diese Gemeinsamkeit der gleichartigen Erkrankung zu Beginn unserer Besprechung besonders herausstellen, da häufig der Fehler gemacht wird, die Ozaena — als das prägnanteste Merkmal — als eine *selbständige* Krankheit darzustellen und zu bearbeiten, ohne die anderen Schleimhäute zu berücksichtigen. Es ergeben sich daraus grobe Unrichtigkeiten in der Beurteilung der Erkrankung. Wenn auch wir, trotz diesem Hinweis, im folgenden die atrophische

Rhinitis bei unserer Besprechung bevorzugen und gesondert bearbeiten, so tun wir dies aus Gründen der Einfachheit. Die atrophische Rhinitis ist von den verschiedenen Formen die häufigste und sie ist am gründlichsten durchforscht. Sie ist deshalb als *Beispiel* für die verschiedenen Atrophien besonders geeignet. Wir dürfen bei ihrer Bearbeitung aber nie vergessen, daß wir sie uns als Repräsentanten des gesamten Schleimhauttractus und seiner atrophischen Veränderungen betrachtet wissen wollen.

Über die Genese der Ozaena ist schon viel geschrieben und vermutet worden. Eine allgemein befriedigende Lösung wurde bisher noch nicht gefunden. Die bestehende Unsicherheit wird am besten durch die zahlreichen Theorien, die über die Ursache ihrer Entstehung aufgestellt wurden, demonstriert. Von den verschiedenen Möglichkeiten seien hier die wichtigsten genannt und besprochen. Wir unterscheiden:

1. Die Infektion durch einen spezifischen Erreger.
2. Eine Trophoneurose.
3. Mangelnde Entwicklung der Schleimdrüsen als Teilerscheinung einer Anidrosis.
4. Vitaminmangel.

Als der spezifische Erreger der Ozaena sind mancherlei Krankheitskeime beschuldigt worden, deren Nennung hier zu weit führen würde. Erwähnenswert ist der ABEL-LÖWENBERGSche Bacillus, der früher viel von sich reden machte, jetzt aber allgemein abgelehnt wird. An seine Stelle trat der PEREZsche Bacillus, der heute allerdings nur noch wenige Anhänger besitzt, aber in manchen Kreisen immer noch als der spezifische Ozaenaerreger gilt.

Als PEREZ unter 22 Ozaenafällen 8mal den von ihm entdeckten *Coccobacillus foetidus* in der Nase nachweisen konnte, war er überzeugt, in ihm den Erreger der Ozaena gefunden zu haben. Er suchte seine Ansicht durch das Experiment zu stützen und injizierte den Erreger in die Ohrvene des Kaninchens. Er fand bei 5 Tieren einen Katarrh der Nasenschleimhaut mit anschließender Atrophie und sah in diesen Befunden einen sicheren Beweis seiner Anschauung. Sie fand in den Untersuchungen von HOFER eine gewisse Bestätigung, der unter 14 Ozaenafällen 8mal den PEREZschen Bacillus feststellte. Er hat diese Befunde vor allem therapeutisch ausgewertet und konnte durch Vaccinebehandlung mit dem PEREZschen Erreger ein Verschwinden oder doch wenigstens eine Abnahme des Foetors erzielen, ohne daß dadurch die bestehende Atrophie verändert wurde. SAFRANEK hat anschließend über gleiche Erfolge berichtet.

Viele Autoren haben sich in der folgenden Zeit mit dem PEREZschen Bacillus befaßt, doch kamen sie meist zu ablehnenden Ergebnissen (STEIN, GRÜNWARD und WALDMANN, ALEXANDER, BURCKHARDT und OPIKOFER, CALDERA, AMERSBACH, KAHLER u. a.). Eine besondere Beachtung verdient die Arbeit von BURCKHARDT-OPIKOFER, welche klar und gründlich den *Coccobacillus foetidus* und seine Wirkungsweise beschreibt. Die beiden Autoren haben die experimentellen Untersuchungen von PEREZ nachgeprüft und konnten bei 18 Kaninchen nur 4mal einen unbedeutenden Katarrh in der Nase finden. Der Bacillus war — im Gegensatz zu PEREZ — nie in der Kaninchnase nachweisbar, und ebenso fand sich nie eine Atrophie der Schleimhaut. Wurden dagegen andere Krankheitserreger in gleicher Weise angewandt, so fanden sich regelmäßig viel intensivere Erscheinungen in der Nase als bei Verwendung des PEREZschen Bacillus. Gestützt auf ihre Beobachtungen weisen die beiden Autoren auf die groben Mängel der PEREZschen Beweisführung hin. Sie vermissen mit Recht, daß Kontrolluntersuchungen mit anderen Krankheitserregern nicht gemacht oder nicht berücksichtigt wurden. Wohl finden wir bei HOFER eine kurze Notiz, daß er bei intravenöser Injektion von 2 ccm Colikultur beim Kaninchen ebenfalls Rhinitis und Atrophie hervorgerufen habe, doch wird dieser wichtige Befund von PEREZ und ihm nicht gewertet. Auch AMERSBACH lehnt den Erreger eindeutig ab. Er konnte mit dem *Colibacillus* und dem *Bacillus pyogenes* den gleichen eitrigen Katarrh der Nasenschleimhaut erzeugen wie mit dem PEREZschen Bacillus. Therapeutisch hatte er bei Ozaenakranken durch polyvalente Vaccinebehandlung mit dem *Coccobacillus*, ähnlich wie HOFER, eine gewisse Besserung, doch ergaben Versuche mit anderen Erregern, speziell mit FRIEDLÄNDER-Vaccine, die gleichen Erfolge. Die Befunde von BURCKHARDT-OPIKOFER und von AMERSBACH wurden von anderen Autoren bestätigt. So konnte CALDERA mit dem *Coccobacillus*

beim Kaninchen experimentell keine endonasalen Veränderungen hervorrufen, während er mit anderen Erregern eine Rhinitis erzeugen konnte. COBB und NAGLE erzielten mit der Vaccine des ABELSchen Bacillus mindestens die gleich guten Erfolge wie mit dem PEREZschen.

Jeder objektive Beurteiler wird uns unter dem Eindruck dieses erdrückenden Materials zustimmen, wenn wir den PEREZschen Bacillus als Erreger der Ozaena ablehnen. Den lückenhaften und oberflächlichen Untersuchungen von PEREZ stehen die peinlich gründlichen Untersuchungen von BURCKHARDT-OPPIKOFER und von AMERSBACH gegenüber, welche den Stab über die PEREZsche Lehre gebrochen haben. Wie W. ALBRECHT ausführte, ist diese Lehre schon deshalb nicht tragbar, weil der Coccobacillus nur für den atrophischen Katarrh der Nase Geltung hat. Wie wir betonen, ist die atrophische Entzündung ein einheitlicher Begriff, mag sie die Nase, den Kehlkopf, den Rachen oder die Luftröhre befallen. Ein einheitlicher Prozeß läßt aber auf eine einheitliche Genese schließen. Es wird aber kaum jemand auf den Gedanken kommen, den PEREZschen Bacillus als den Erreger einer atrophischen Laryngitis anzusehen. Was die Ozaena von anderen atrophischen Prozessen unterscheidet, ist der Geruch. Er ist sicher sekundär durch Fäulniserreger bedingt, die sich in dem eingetrockneten Sekret der Nase festsetzen. Unter diesen Fäulnisbakterien mag der Coccobacillus foetidus von entscheidender Bedeutung sein. Wie schon sein Name besagt, hat er nach den übereinstimmenden Befunden von PEREZ und HOFER in der Kultur einen penetranten Geruch, sehr ähnlich dem Foetor bei Ozaena. Der Gedanke liegt somit nahe, daß der Coccobacillus, wenn wir ihn auch als Ursache des atrophischen Katarrhs ablehnen, doch vielleicht als Erreger des Foetors anzuerkennen ist. Dafür würden die Befunde von HOFER sprechen, der auf seine Vaccinebehandlung ein Nachlassen und gelegentlich ein Verschwinden des Geruchs beobachten konnte, während die Atrophie der Schleimhaut unverändert blieb.

Die Annahme einer *trophoneurotischen Genese* stammt von ZARNIKO. Seine Idee einer ursächlichen Ernährungsstörung wurde in neuerer Zeit von HALPHEN und SCHULMANN, sowie von GALPERIN und FRUMIN wieder aufgenommen. Sie nehmen als Ursache eine innersekretorische Störung, eine Hypofunktion der sympathischen Gruppe des innersekretorischen Systems an. Durch Mangel an sympathicotropen Substanzen im Blut erfolgt eine Herabsetzung des Sympathicotonus, der durch Störung der Blutregulierung die Atrophie verursacht. Die Theorie schien eine gewisse Bestätigung in den experimentellen Befunden von RABATTIN und PROBY, sowie von RABOTNOW zu finden, welche nach Exstirpation des Ganglion sphenopalatinum eine Ozaena erzeugten. Bei genauerem Zusehen wird man jedoch trotz diesen Befunden zugeben müssen, daß die trophoneurotische Erklärung auf unbewiesener Theorie sich aufbaut. Die Exstirpation des Ganglions ist ein so schwerer und grober Eingriff, daß neben der Exstirpation des Nerven ausgedehnte Gewebszerstörungen unvermeidlich sind. Wenn nach einer so schweren Zerstörung eine Atrophie der Nasenschleimhaut eintritt, so bleibt die Frage ungeklärt, wodurch sie hervorgerufen wurde. Von PORTMANN, der die erhobenen Befunde therapeutisch auszuwerten versuchte, wurden nach Exstirpation des Carotisgeflechts bei Ozaenakranken nur vorübergehende Erfolge beobachtet.

Ozaena als Teilerscheinung einer *Anidrosis hypotrichotica* ist seit langem bekannt. Unter 13 Fällen, die bisher veröffentlicht wurden, war 9mal Ozaena nachweisbar. Daß in diesen 9 Fällen ein innerer Zusammenhang zwischen dem Gesamtleiden und der lokalen Erkrankung besteht, darf als gesichert angenommen werden. Die Anidrosis ist bekanntlich die Folge eines Ektodermaldefekts, der mit einem Mangel an Schweißdrüsen verbunden ist. Der zuerst von SCHÖNLANK ausgesprochene Gedanke liegt somit nahe, daß dem ektodermalen Schweißdrüsedefekt ein Defekt der nasalen Schleimdrüsen entspricht, der die Ozaena

verschuldet. Diese Ansicht besteht auch nach unserer Auffassung zu Recht. Wenn aber diese Genese von FLEISCHMANN verallgemeinert und jeder atrophische Katarrh als rudimentäre Form einer Anidrosis bezeichnet wird, so können wir dieser Anschauung nicht folgen. Zunächst ist es ein sehr unwahrscheinlicher Gedanke, daß sich bei einer Anidrosis der Drüsenmangel auf die Nase beschränkt, während der übrige Organismus verschont bleibt. Das Unwahrscheinliche dieser Theorie wird besonders augenfällig, wenn wir bedenken, daß die Ozaena eine häufige Krankheit, die Anidrosis dagegen ein außerordentlich seltenes Leiden ist (in der gesamten Weltliteratur sind, wie erwähnt, nur 13 Fälle bekannt). Bei der Einheitlichkeit der atrophischen Katarrhe müßte diese Lehre notwendig zu der absurden Schlußfolgerung führen, daß jede Laryngitis oder Pharyngitis sicca eine Teilerscheinung dieser äußerst seltenen Krankheit sei! Ferner läßt es sich trotz den Erklärungsversuchen FLEISCHMANNs nicht einsehen, wie eine ektodermale Fehlbildung in den tieferen Luftwegen zu einer Störung im Endoderm führen soll. Eine wesentliche Stütze der FLEISCHMANNschen Theorie war ferner die Erklärung, daß die Schädelbildung bei Anidrosis infolge einer Entwicklungshemmung einen einheitlichen Schädeltyp darstelle und mit einem sog. „Ozaenaschädel“ identisch sei. Auch diese Behauptung hat sich als irrig erwiesen und ist von SCHWARZ widerlegt worden, der darauf hinwies, daß die Schädelbildung, die man bei Ozaena gelegentlich beobachtet, dem Schädel des Asthenikers entspricht, der — wie wir sehen werden — mit der Ozaena in einem inneren Zusammenhang steht. Wir sind auf Grund dieser Ausführungen der Überzeugung, daß die bei Anidrosis beobachtete Form der Ozaena und die genuine Form der Rhinitis atrophicans nicht als eine einheitliche Erkrankung aufzufassen ist, daß vielmehr die anidrotische Ozaena eine besondere, in sich geschlossene Form des Leidens darstellt.

Ein *Mangel an A-Vitaminen* wurde von GLASSCHEIB als Ursache des atrophischen Prozesses angenommen. Seine Anschauung gründet sich auf folgende Überlegung. Zunächst ist die Tatsache allgemein anerkannt, daß das A-Vitamin einen Schutz für die Schleimhaut bedeutet. Ferner haben die experimentellen Untersuchungen von MCCARRISON, KRAMER und MORI ergeben, daß bei Vitamin A- und D-freier Kost der Versuchstiere (Ratten) atrophische Veränderungen in Larynx und Trachea nachweisbar sind, verbunden mit Schleimdrüsenchwund und Ersatz des typischen Schleimhautepithels durch ein squamöses verhornendes Epithel. Zugleich fanden sich Veränderungen in den Mundspeicheldrüsen und im Pankreas, die den Störungen bei Ozaenakranken entsprechen würden. Die von GLASSCHEIB vertretene Auffassung erscheint somit gut gestützt, doch lassen sich gewichtige Bedenken gegen sie nicht unterdrücken. Zunächst ist die Tatsache von Bedeutung, daß in Gegenden von überwiegend landwirtschaftlicher, also vitaminreich ernährter Bevölkerung die Ozaena verhältnismäßig recht häufig vorkommt. Ferner ist zu beachten, daß die Ozaena sich in einzelnen Familien durch viele Generationen hindurch beobachten läßt, eine Beobachtung, die sich mit Vitaminmangel nicht recht erklären ließe. Vor allem aber war für die Vitamintheorie die Tatsache belastend, daß V. SCHMIDT bei einem epidemieartigen Auftreten einer A-Avitaminose nie eine Atrophie der Nasenschleimhaut beobachtete. Er hat 70 Patienten, die als Folge einer Avitaminose eine Xerophthalmie hatten, rhinologisch untersucht, ohne auch nur *einen* Fall von atrophischer Rhinitis zu finden.

Eine neue Beleuchtung fand die Avitaminosetheorie durch die Untersuchungen von SCHÖNLANK. Er baut auf der von W. ALBRECHT vertretenen Anschauung auf, daß der individuelle Aufbau und die Reaktionsart der Schleimhaut den Charakter des Katarrhs bestimmt. Zum Verständnis der SCHÖNLANKschen Auffassung erscheint es deshalb angezeigt, zunächst auf die ALBRECHTSche

Theorie näher einzugehen. Wie wir bei der Besprechung der hypertrophischen Entzündung sahen, bildet die hyperplastische Form der Schleimhaut die Voraussetzung für ihre Entstehung. Der Gedanke lag somit nahe, die hypoplastische fibröse Schleimhaut als die Grundlage des atrophischen Katarrhs anzusehen. Das derbe, feste Gewebe der hypoplastischen Schleimhaut erscheint an sich schon für die Entwicklung eines atrophischen Prozesses sehr geeignet, und diese Eignung wird noch durch den Befund unterstrichen, daß die fibröse Schleimhaut arm an Schleimdrüsen ist (RUNGE). Die Schleimhaut bekommt dadurch einen trockenen Charakter, sie entspricht der von SCHÖNLANK als hydropenisch bezeichneten Konstitution. Die ALBRECHTSche Anschauung hatte durch die Untersuchungen von HILDE ZINSER eine beachtenswerte Stütze gefunden, die auf Anregung von M. SCHWARZ die Ozaenakranken der Tübinger Klinik anthropometrisch untersuchte und feststellen konnte, daß die Patienten ganz vorwiegend die Merkmale der *asthenischen Konstitution* zeigten. Wir haben damit den interessanten Befund, daß der hypertrophischen Entzündung der sthenische bzw. pyknische Typ, der atrophischen Entzündung der asthenische Körperbau entspricht. Dieser Zusammenhang ist durch innere Bindungen des Gewebes begründet und er berechtigt deshalb zu der Schlußfolgerung, daß der atrophische Katarrh sich aus der hypoplastischen, fibrösen Schleimhaut entwickelt, wie die hypertrophische Entzündung die hyperplastische Schleimhaut zur Voraussetzung hat.

Diese Auffassung wird von SCHÖNLANK durchaus anerkannt, er hält aber — wie dies schon ALBRECHT vermutet hat — die Avitaminose auf Grund seiner Untersuchungen als auslösenden Faktor für sehr bedeutungsvoll.

SCHÖNLANK hat die Fälle seiner Praxis, die an atrophischen Katarrhen der Luftwege litten, also das Bild der *essentiellen Hydropenie* zeigten, auf ihren Vitamin-C-Haushalt untersucht. Es wurden die Patienten im Alter von 14 bis 45 Jahren, darunter zahlreiche Angehörige der gleichen Familie herangezogen. Als Resultat wurde festgestellt, daß das Vitamin-C-Defizit im Mittel 960 mg betrug. SCHÖNLANK schließt aus diesen Untersuchungen daß die essentielle Hydropenie klinisch, anatomisch und funktionell im feinen biologischen Test des Vitamin-C-Stoffwechsels die Erscheinungen einer C-Hypovitaminose zeigt. Er betrachtet die Hydropenie als konstitutionell bedingt. Sie ist vergesellschaftet mit einer latenten C-Hypovitaminose, d. h. die dem Körper mit der normalen Nahrung zugeführte Menge C-Vitamin genügt seinem C-Vitaminbedarf nicht. SCHÖNLANK konnte zugleich die Befunde von SCHWARZ bestätigen, *daß die meisten der untersuchten Hydropeniker dem leptosomen Typ KRETSCHMERS entsprechen, also asthenischen Körperbau zeigen.*

Die Resultate der SCHÖNLANKschen Untersuchungen bilden eine wertvolle Ergänzung der ALBRECHTSchen Anschauung. Seine Theorie hat ferner eine gediegene Stütze in den Ausführungen von WOJATSCHEK und UNDRITZ gefunden, die ihr nahe verwandt sind. Die beiden Autoren sehen ebenfalls in der Schleimhaut selbst die schuldige Ursache, genauer in den Genen, welche den Schleimhautcharakter bestimmen. Auch sie sehen in einer Avitaminose einen begünstigenden Faktor. So konnte UNDRITZ beobachten, daß sich während einer Hungersnot die Ozaenafälle auffallend häuften.

Durch diese übereinstimmenden Befunde und ihre konforme Deutung ist die Genese der atrophischen Katarrhe ihrer Klärung nähergebracht worden. Um das Wesentliche zu wiederholen, so sehen wir in dem Schleimhautcharakter die maßgebende Grundlage ihrer Entstehung. Es ist die hypoplastische bzw. hydropenische Form, welche für die Entwicklung der atrophischen Entzündung die nötige Voraussetzung bildet. Die Entstehung wird durch eine Avitaminose begünstigt. Daß auch Einflüsse der Außenwelt hemmend oder begünstigend

einwirken, ist wahrscheinlich. Vor allem klimatische Einflüsse, speziell der Feuchtigkeitsgrad der Luft wird hier zu nennen sein. Eine trockene Luft wird die Entwicklung eines atrophischen Katarrhs zum mindesten beschleunigen. In dieser eingeschränkten Bedeutung hat auch die alte Lehre von der weiten Nase, welche die Austrocknung begünstigt, als Ursache der Ozaena ihre Berechtigung.

Aus diesen Ausführungen ist schon ersichtlich, daß die Entwicklung eines atrophischen Katarrhs in der *Veranlagung* begründet ist. Diese Erkenntnis ist seit langem durchgedrungen und anerkannt. MAKENZIE, GRADENIGO, ABATE, GALOZZI, V. SCHMIDT u. a. haben sich für die Erblichkeit des Leidens eingesetzt. Von W. ALBRECHT sind zahlreiche Stammbäume veröffentlicht worden, aus denen die erbliche Veranlagung deutlich hervorgeht (Abb. 35). Auch UNDRITZ hat sich um das Problem der Erblichkeit bemüht. Er kommt auf Grund von 19 sorgfältig untersuchten Stammbäumen zu dem Ergebnis, daß dem Konstitutionsmoment die allergrößte Bedeutung zuzuschreiben sei, während den exogenen Faktoren nur die Rolle von „Entwicklern“ zukommt. Von KAHLER sind zwei *eineiige Zwillingspaare* veröffentlicht worden, die übereinstimmend an Ozaena litten. W. ALBRECHT hat ebenfalls ein eineiiges Zwillingpaar mit Ozaena beobachtet, dessen Vater ebenfalls eine atrophische Rhinitis hatte.

Wenn bei diesem eindeutigen Material ein Zweifel an der erblichen Veranlagung nicht möglich ist, so sind doch alle Versuche, aus Familienuntersuchungen und Stammbäumen einen bestimmten *Erbgang* herauszulesen, gescheitert. Sie werden auch aussichtslos bleiben, denn die erbbiologischen Befunde sind sehr mannigfaltig und wechselnd. Wir haben Generationen, in denen sich die atrophische Entzündung durch Generationen lückenlos verfolgen läßt und auch in den Seitenlinien in gehäufter Form auftritt. Ihnen stehen aber wieder Einzelfälle in reicher Zahl gegenüber, bei denen sich trotz ausgedehnter Familienforschung und persönlicher Untersuchung aller erreichbaren Blutsverwandten nirgends ein Fall von atrophischem Katarrh nachweisen läßt. Es ist das Bild, das wir bei der *erblichen Disposition* häufig zu sehen bekommen. Es ist leicht zu verstehen, wenn wir uns vergegenwärtigen, daß die dispositionelle Veranlagung graduell ein sehr verschiedener Begriff ist. Bei sehr ausgesprochenen, schweren Formen der Anlage wird häufig mit einer fast gesetzmäßigen Vererbung zu rechnen sein, während eine geringgradige Disposition latent bleiben kann und sich nur in vereinzelt Fällen äußert. Dazu kommt, daß beim atrophischen Katarrh, wie wir sahen, auch Umweltseinflüssen eine nicht unwesentliche Bedeutung zukommt, die sich gerade bei geringer Disposition maßgeblich geltend machen.

Von *rassenbiologischen Befunden* bei Ozaena berichtet ROY. Er hat 5000 Neger auf Ozaena untersucht und festgestellt, daß die Ureinwohner Afrikas wie auch die Neger Westindiens und Ozeaniens nicht an Ozaena leiden, während sich in Brasilien unter Schwarzen und Weißen ziemlich häufig Ozaena findet, allerdings bei geringerer Neigung der Schwarzen. Sonst ist beobachtet, daß die gelbe

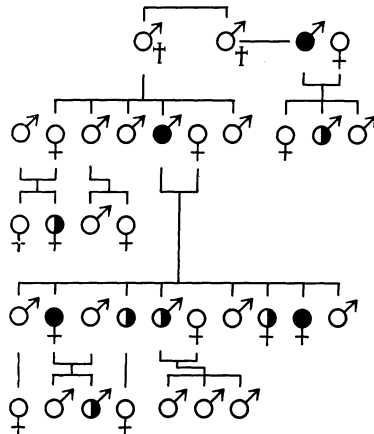


Abb. 35. Stammbaum einer Familie mit atrophischer Rhinitis.
 ○ atrophische Rhinitis. ● Ozaena.

Rasse sehr zu Ozaena neigt, ebenso Lappländer, Finnländer, Malayen und Indianer.

Die chronische Mittelohreiterung. Die chronische Mittelohreiterung ist *primär chronisch*. Die früher geläufige Anschauung, daß sich die chronische Entzündung aus der akuten allmählich entwickelte, hat sich als irrig erwiesen. Es läßt sich bei ihrer Entstehung beobachten, daß gleich im ersten Beginn größere Teile des Trommelfells eingeschmolzen werden. Die dadurch entstehende Perforation kann, wenn die Entzündung im Laufe der Zeit aufhört, durch Narbenbildung ausheilen oder durchs ganze Leben bestehen bleiben.

Die chronische Mittelohreiterung entsteht mit Ausnahme der primären Cholesteatomeiterung, meist als Komplikation einer allgemeinen Infektionskrankheit, vor allem bei Scharlach und Masern, doch kann in seltenen Fällen auch eine gewöhnliche Infektion nach Erkältung oder bei einer Grippe eine primär chronische Entzündung hervorrufen. Die bevorzugte Entwicklung bei Infektionskrankheiten legt zunächst den Gedanken nahe, daß nur Umwelteinflüsse für die Entstehung der chronischen Mittelohreiterung bestimmend sind und die Art und Virulenz der Erreger über die Entwicklung und den Verlauf der Entzündung entscheidet. Wenn wir aber die Verhältnisse genauer betrachten, so werden wir die Bedeutung konstitutioneller Kräfte zu erkennen vermögen. Zunächst ist zu beobachten, daß bei einer Scharlach- oder Maserninfektion nur eine verhältnismäßig geringe Zahl der Patienten an chronischer Mittelohreiterung erkrankt. Bei einem großen Teil bleibt das Mittelohr verschont, wird es befallen, so entwickelt sich in der großen Mehrzahl der Fälle eine akute Media, die in gewohnter Weise abzuheilen pflegt. Die chronischen Fälle bleiben sehr in der Minderzahl. Nach einer Statistik von H. MAYER, welche die Verhältnisse an der Tübinger Kinderklinik wiedergibt, waren in den letzten 7 Jahren unter 316 Scharlachfällen 81 an Mittelohreiterung erkrankt, also 25,6%. Die Entzündung war in 68% einseitig, in 32% doppelseitig. In 84% trat völlige Heilung ein, in 16% war die Mittelohreiterung chronisch. Interessant ist die Beteiligung des Ohres in den einzelnen Jahren. Sie war im Jahre 1929 = 17,4%, 1930 = 9,1%, 1931 = 15,4%, 1932 = 33,3%, 1933 = 37,8%, 1934 = 29,9%, 1935 = 22,2%. Dieser überraschende Unterschied in dem einen Jahr 9,1%, in einem anderen 37,8% Mitbeteiligung des Ohres weist ohne Zweifel auf die große Wichtigkeit des jeweiligen Erregers, seiner Art und Virulenz hin. Die andern Zahlen zeigen die Bedeutung der konstitutionellen Abwehr an. Nur in 25,6% der Fälle tritt eine Mittelohreiterung ein, und von diesen 25,6% verlaufen 84% akut und 16% sind chronisch. Der Erreger ist bei den einzelnen Epidemien derselbe, er kann, was wir gerne zugeben wollen, während einer Epidemie seinen Charakter ändern, aber seine Wirkung auf die Bevölkerung und die Erkrankten wird jeweils gleichartig sein. Wenn nun unter den Erkrankten eine gewisse Auswahl stattfindet, so mögen hier in einem kleinen Teil der Fälle zufällige Faktoren mitsprechen, in der Hauptsache aber sind hier Energien am Werke, welche die Entstehung einer Mittelohreiterung und ihren weiteren Verlauf günstig oder weniger günstig beeinflussen. Unter ihnen sind die *lokalen Abwehrkräfte* der Schleimhaut, ihr kraftvoller Einsatz oder ihr Versagen von bestimmendem Einfluß.

Daß diese Auffassung den Tatsachen entspricht, wird durch weitere Untersuchungen von H. MAYER die sich auch auf die Familienangehörigen der Ohrkranken erstrecken, bewiesen. MAYER ging von 22 Probanden aus, die nach Scharlach an einer chronischen Mittelohreiterung erkrankt waren, und untersuchte alle erreichbaren Familienmitglieder, zusammen 125 Personen. Die Untersuchung umfaßte die Ohren und den gesamten Schleimhauttractus der Luftwege. Besondere Beachtung wurde der Pneumatisation des Warzenfortsatzes und ihrer Darstellung auf dem Röntgenbild geschenkt, da sich aus ihm,

wie wir früher schon gezeigt haben, wertvolle Schlüsse auf den Charakter und den Aufbau der Schleimhaut ziehen lassen. Die erhobenen Befunde zeigten zum Teil eine *familiäre Häufung* chronischer Mittelohreiterungen, die teils nach Scharlach, teils ohne bekannte Ursache aufgetreten waren. Zudem ließen sich in allen untersuchten Familien die ausgesprochenen Zeichen einer minderwertigen Schleimhaut erkennen, die sich im Trommelfellbefund und im Röntgenbild äußerten. Sehr wertvoll erscheint auch der Röntgenbefund bei 200 akuten und chronischen Scharlachotitiden. Er zeigte folgendes Bild: Unter 58 Fällen guter Pneumatisation (I—II) zeigten alle 53 Otitiden einen akuten Verlauf und eine glatte Ausheilung. 46 Beobachtungen mit mittlerer Pneumatisation (III) teilten sich in 26 akute und 30 chronische Eiterungen. 101 schlecht pneumatisierte Fälle (IV—V) ergaben 21 mal einen akuten, 80 mal einen chronischen Verlauf.

Diese eindeutigen Befunde finden in den *Zwillingsuntersuchungen* von SCHWARZ ihre Bestätigung. Er fand unter seinen eineiigen Zwillingen 25 Zwillingspaare, deren Ohrbefund auf eine alte Ohreiterung hinwies. Unter diesen 25 Paaren waren 19 mal beide Partner ziemlich gleichartig betroffen, und 6 mal war nur *ein* Zwilling nachweisbar erkrankt. Wir haben also bei einem Prozeß, der zum großen Teil von Umweltinflüssen abhängt, in 76% eine Übereinstimmung im Ohrbefund, die oft bis in die feinsten Einzelheiten geht.

Die besprochenen Familien- und Zwillingsuntersuchungen beweisen mit eindeutiger Sicherheit, *daß bei dem Zustandekommen einer chronischen Mittelohreiterung die Eigenart des Erregers und die Beschaffenheit und Funktion der Schleimhaut als gleichwertige Faktoren mitzuwirken haben.*

Nach diesen, mehr allgemein gehaltenen Ausführungen wenden wir uns der speziellen Beurteilung der verschiedenen Formen zu, in denen die chronische Mittelohreiterung auftritt.

Wir unterscheiden hier zwei grundsätzlich verschiedene Arten: Die Schleimhauteiterung und die desquamative bzw. Cholesteatomeiterung.

Die *Schleimhauteiterung* ist dadurch charakterisiert, daß bei der Perforation des Trommelfells noch ein mehr oder weniger breiter Rand stehen bleibt. Dieser restierende Trommelfellrand ist deshalb wichtig, weil er einen Schutz gegen das sonst unvermeidliche Einwuchern des Epithels in die Paukenhöhle bietet. Die Eiterung bleibt dadurch in der Regel auf die Schleimhaut beschränkt und gibt keinen Anlaß zu Komplikationen. Die Paukenschleimhaut ist stark gerötet und geschwollen, wobei die Schwellung zuweilen in polypösen Wucherungen des Gewebes besonders deutlich zum Ausdruck kommt. Die chronische Schleimhauteiterung ist somit eine *hypertrophische* Form der Entzündung und der hypertrophisch-polypösen Entzündung der Nase und ihrer Nebenhöhlen gleichzusetzen. Sie hat eine *hyperplastische Schleimhaut* zur Voraussetzung, in deren lockerem und pastösem Gewebe alle Voraussetzungen erfüllt sind, welche für die Entwicklung und das Fortbestehen einer Eiterung günstig sind.

Die *desquamative bzw. Cholesteatomeiterung* ist dadurch gekennzeichnet, daß bei randständiger Perforation des Trommelfells das Plattenepithel des äußeren Gehörgangs in die Paukenhöhle einwuchert und das Schleimhautepithel der Pauke verdrängt. Zugleich wird das Bindegewebe der Schleimhaut zum großen Teil zerstört und durch Bloßlegung des Knochens die Voraussetzung für das Eindringen von Eitererregern in das Knochengewebe geschaffen. Es entwickelt sich deshalb bei dieser Form der Eiterung mit Vorliebe eine Entzündung im Knochen (rarefizierende Otitis). Durch fortschreitende Zerstörung wird im Laufe der Zeit der Weg frei für die verschiedensten Komplikationen von seiten des Labyrinths und der Hirnhäute. Je nach der Art der Entstehung unterscheiden wir das *sekundäre* und das *primäre oder genuine Cholesteatom*.

Die sekundäre Cholesteatomeiterung kann in ihrer Genese als geklärt gelten. Sie hat als Voraussetzung, daß eine Perforation des Trommelfells „randständig“ ist, d. h. daß sie bei seiner Zerstörung den Rand des Knochens erreicht. Dadurch ist dem Plattenepithel des Gehörgangs Gelegenheit gegeben, dem freiliegenden Rand des Knochens entlang in die Paukenhöhle einzudringen und — seinem natürlichen Expansionsdrang entsprechend — sich hier auszudehnen. Das einwuchernde Plattenepithel findet bei diesem Vordringen keinen oder nur geringen Widerstand, wenn die Schleimhaut vorher durch eine nekrotisierende Entzündung zerstört wurde. Der Knochen liegt dann nahezu bloß, und das



Abb. 36. Cholesteatom im Recessus.
Typische zwiebelschalartige Anordnung der Epithellamellen.

einwachsende Epithel dient zugleich der Heilung des Prozesses, indem es den Knochen bedeckt und schützt. Wenn der entzündliche Reiz im Mittelohr nachläßt und aufhört, so kann unter diesen günstigen Umständen durch die Epithelbedeckung eine Ausheilung eintreten (epithelisierte Pauke). Dies ist jedoch in der Regel nicht der Fall. Es bleiben meist noch genügend Schleimhautreste bestehen, welche durch fortdauernde Eiterung einen chronischen Reiz ausüben und dadurch das Epithel zu gesteigerter Wucherung und zu vermehrter Abschilferung veranlassen. Das abgeschilferte Epithel speichert sich in den Mittelohrräumen auf und füllt sie mit der Zeit ganz aus, es bildet so die beste Gelegenheit für eine Mischinfektion

mit den verschiedensten Krankheitskeimen. Die Anordnung der abgestoßenen Epithellamellen erfolgt — besonders im Beginn — in Zwiebschalform und gibt dem Gebilde ein ähnliches Aussehen, wie wir es bei dem „wahren Cholesteatom“ zu sehen gewohnt sind (Abb. 36). Daher der Name Cholesteatomeiterung. Die unvermeidliche Mischinfektion unterhält und verstärkt die vorher schon bestehende Entzündung und führt zu vermehrter, bald übelriechender Eiterung. Diese Cholesteatombildung, wie sie nach nekrotisierender Scharlacheiterung sich entwickelt, steht mit der konstitutionellen Veranlagung nur insofern in Beziehung, als die primäre Mittelohrentzündung den besprochenen Regeln unterliegt. Die Cholesteatombildung selbst ist nicht von besonderen individuellen Faktoren abhängig.

Anders liegen die Verhältnisse, wenn die Schleimhaut des Mittelohres durch die primäre Eiterung nicht zerstört wurde und im großen ganzen erhalten geblieben ist. Jetzt muß sich das Plattenepithel seinen Weg selbst suchen und bahnen, und das Gelingen seines weiteren Vordringens hängt sehr von den lokalen, konstitutionell bedingten Verhältnissen ab. Der Weg, den das Epithel zu gehen sucht, ist seit den grundlegenden Untersuchungen von MANASSE, die später vielfach bestätigt wurden, bekannt. Es hat sich gezeigt, daß das Plattenepithel am Perforationsrand oder durch eine Lücke im Schleimhautepithel sich

in das subepitheliale Gewebe einsenkt und sich hier unterminierend in die Tiefe gräbt. Die Folge ist eine langsame, doch stetige Zerstörung der Schleimhaut, in deren Stelle sich das Epithel setzt. Dieser Zerstörungsprozeß ist von zwei sich bekämpfenden Kräften abhängig: 1. von der Angriffsenergie des Plattenepithels und 2. von der Abwehrkraft des Bindegewebes. Beide Kräfte sind individuell sehr verschieden und von konstitutionellen Faktoren abhängig. Für



Abb. 37. Beginnende Einsenkung des Epithels bei sekundärem Cholesteatom. Ein Zweig des einwuchernden Epithels sucht sich seinen Weg in dem lockeren submukösen Bindegewebe.

die Zellenergie des Plattenepithels haben wir keinen sicheren Maßstab, wir wissen nur so viel, daß das Plattenepithel überall, wo es mit fremdem Gewebe in Berührung kommt, sich durchzusetzen bestrebt ist. Vom Bindegewebe dagegen ist nachgewiesen, daß ein festes, derbes Gewebe dem vordringenden Epithel einen sehr energischen Widerstand entgegensetzt (DÖDERLEIN, M. MEYER, W. ALBRECHT) und bei narbiger Konsistenz jedes weitere Vordringen verhindert. Im Gegensatz dazu ist bekannt, daß ein weitmaschiges, lockeres Gewebe nur sehr geringen Widerstand leistet. *Es ist somit wieder die hohe, die „hyperplastische“ Schleimhaut, die besonders in dem geschwollenen Zustand der Entzündung für die Einwucherung des Plattenepithels den geeigneten Boden bildet.* Es sind dies nicht nur theoretische Überlegungen, sondern Tatsachen, die sich bei sorgsamer Beobachtung an jedem histologischen Schnitt des beginnenden und vollentwickelten Cholesteatoms nachweisen lassen (s. Abb. 37 und 38).

Was für das sekundäre Cholesteatom gilt, das hat für *das primäre oder genuine Cholesteatom* in gleichem Maße seine Berechtigung. Die eigenartigen Verhältnisse, die hier vorliegen, verlangen jedoch eine ausführliche Besprechung.

Das *genuine Cholesteatom* ist charakterisiert durch eine Perforation der SHRAPNELLSchen Membran. Ein bestimmter Zeitpunkt, wann die Eiterung begann, läßt sich in der Regel nicht feststellen. Die Perforation ist nicht mit

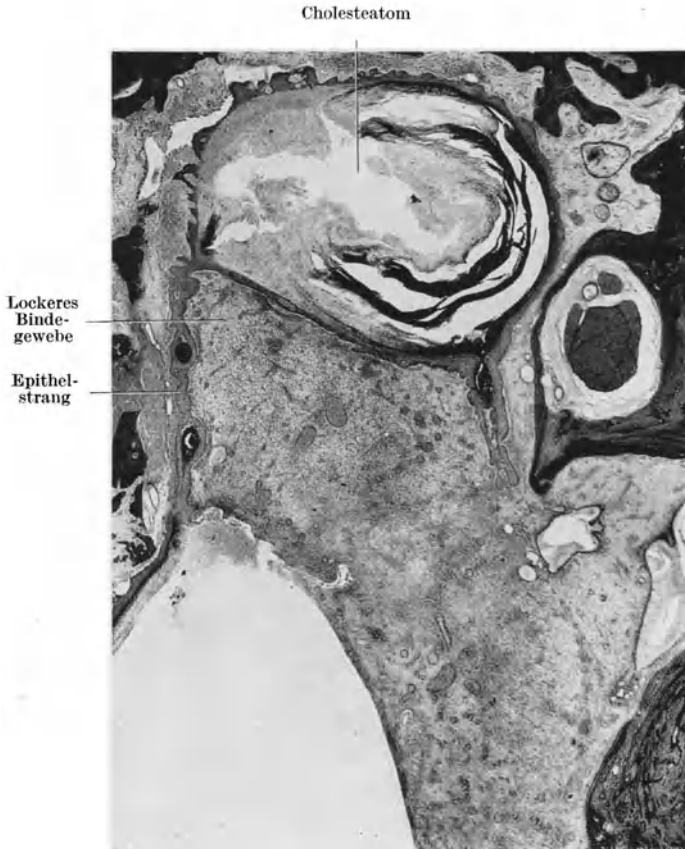


Abb. 38. Sekundäres Cholesteatom. Einwuchernder Epithelstrang, der sich zur Cholesteatombildung wiederholt spaltet.

Schmerz verbunden. In der Literatur sind nur 2 Fälle von KOBRAK und W. ALBRECHT bekannt, in denen der erste Beginn der Eiterung beobachtet wurde. Es ließ sich dabei beobachten, daß lange vor der Eiterung eine tiefe Einsenkung der SHRAPNELLSchen Membran bestand. Eines Tages trat plötzlich und ohne jeden Schmerz eine bald überriechende Eiterung aus SHRAPNELL auf, bei nahezu normalem Hörvermögen und ohne Reizerscheinungen von seiten des Trommelfells. Die ursprünglich vorhandene Einziehung der SHRAPNELLSchen Membran war also ohne bekannte Ursache und ohne irgendwelche subjektiven Symptome zur Perforation geworden, aus der sich später stinkender Eiter entleerte.

Dieser schwer zu erklärende Vorgang hat schon immer die Phantasie beschäftigt und zu den verschiedensten Theorien geführt, von denen ich nur die wichtigsten hier nennen will.

WITTMACK geht in seiner ersten Theorie von der Beobachtung aus, daß die Einziehung der SHRAPNELLSchen Membran als Vorläufer der späteren Perforation anzusehen ist. Er sieht die Ursache dieser Einziehung in einer Differenz zwischen dem Außendruck und dem Innendruck des Recessus epitympanicus. Die Voraussetzung für diese umschriebene Einsenkung ist, daß der Recessus durch derbe Bindegewebsbrücken von der übrigen Pauke abgeschlossen ist. Wir haben damit für den Recessus dieselben Verhältnisse wie für die Paukenhöhle bei verstopfter Tube. Der starke Außendruck preßt die dünne SHRAPNELLSche Membran allmählich tief nach innen, sie stülpt sich kuglig ins Lumen vor, legt sich eng an die Wände des Recessus, bis sie zuletzt dem starken Druck von außen nicht mehr gewachsen ist und platzt. Damit wären dann die gleichen Voraussetzungen geschaffen wie beim sekundären Cholesteatom. Die Lehre mag auf den ersten Blick bestechen, bei genauerem Zusehen stößt sie jedoch auf erhebliche Bedenken. Zunächst ist zu erwägen, daß ein vollkommener Abschluß des Recessus epitympanicus nur äußerst selten vorkommt. Er kommt vor, das sehen wir bei den Fällen von akuter, auf den Recessus beschränkter Entzündung, aber doch unvergleichbar viel seltener als das genuine Cholesteatom. Sodann ist es nicht recht erklärlich, weshalb bei gleichbleibendem Außendruck die Membran platzen soll. In einer zweiten Theorie nimmt WITTMACK an, daß die blindsackartig eingestülpte Membran mit dem Schleimhautepithel des Recessus verklebt und mit ihr zu einem einheitlichen Gebilde verwachsen wie ein Tumor vordringt. Diese Anschauung ist deshalb nicht haltbar, weil für das wuchernde Plattenepithel das Schleimhautepithel, auch wenn die beiden Schichten verwachsen sind, wie eine Barriere wirkt, die das weitere Vordringen verhindert. Man hat bisher auch nie ein entsprechendes Bild im histologischen Schnitt gesehen.

Beide Theorien sind wenig anerkannt worden, und es ist heute wohl allgemein außer Zweifel, daß beim genuinen Cholesteatom das Plattenepithel von Anfang an *aktiv* in das Bindegewebe einwuchert. Es ist das Verdienst von LANGE, auf diese aktive Leistung des Epithels zuerst hingewiesen zu haben. Er nimmt mit Recht an, daß durch entzündliche Prozesse im Gehörgang oder Mittelohr das Plattenepithel der SHRAPNELLSchen Membran gereizt und durch diesen Reiz zu lebhaftem Wachstum angeregt wird. LANGE sieht bei diesem Vorgang den allein entscheidenden Faktor in der Energie des Plattenepithels, während von STEURER und W. ALBRECHT besonderer Wert auf die *Beschaffenheit des Bindegewebes* gelegt wurde. Darüber herrscht ja volle Einigkeit, daß das Gewebe, in welches das Epithel einwuchert, nur Bindegewebe sein kann, und wir finden solche allein mögliche Verhältnisse in der SHRAPNELL-Gegend nur dann, wenn zwischen das äußere Plattenepithel und das innere Schleimhautepithel Bindegewebe eingelagert ist, dem das Plattenepithel direkt anliegt. Diese Bedingungen sind, wie wir uns auf histologischen Schnitten überzeugen können, nicht selten erfüllt. Es erhebt sich die Frage, wie dieses Bindegewebe entstanden ist. LANGE sieht in ihm die Folge einer früheren Entzündung, also Narbengewebe, das als Restzustand einer geschwollenen Schleimhaut zwischen den beiden Epithelschichten zurückgeblieben ist. Es ist ohne weiteres zuzugeben, daß Narbengewebe, das zwischen den beiden Epithelschichten liegt, auf die geschilderte Weise zustande kommen kann. Es ist aber sehr die Frage, ob das Plattenepithel in dieses Narbengewebe einzudringen vermag. Nach unseren Erfahrungen, die wir an 43 histologisch untersuchten Fällen sammeln konnten, ist das entzündlich entstandene, narbig umgebildete Bindegewebe meist derb und fest und setzt dem Plattenepithel einen unüberwindlichen Widerstand entgegen. Wie schon bei Besprechung des sekundären Cholesteatoms kurz erwähnt wurde, hat DÖDERLEIN gezeigt, daß das Epithel gegen derbes Bindegewebe nichts auszurichten

vermag, und M. MEYER konnte nachweisen, daß das Plattenepithel eher in Knochengewebe einwuchert als in festes Bindegewebe. Die Bedingungen für das Einwuchern des Epithels sind nach unserer Auffassung beim genuinen Cholesteatom, genau wie bei der sekundären Form, nur dann gegeben, wenn die Schleimhaut von Natur ein sehr lockeres und hohes Bindegewebe besitzt, wie es der *hyperplastischen Schleimhaut* eigen ist. Unter dieser Voraussetzung geben wir zu, daß ein milder entzündlicher Reiz, der nicht zu derber Narbenbildung veranlaßt, die Eignung dieses hyperplastischen Gewebes nicht schmälert, sie gelegentlich sogar zu steigern vermag.



Abb. 39. Restierendes Bindegewebe im Recessus epitympanicus, dem das Plattenepithel der SHRAPNELLSchen Membran direkt anliegt.

Die günstigste Gelegenheit für das Einwuchern des Plattenepithels finden wir, wenn die Rückbildung des embryonalen Füllgewebes im Recessus epitympanicus nicht oder nur ungenügend erfolgte. Ich darf hier kurz auf das frühere Kapitel über die Rückbildung des embryonalen Füllgewebes zurückkommen. Wir haben gesehen, daß bei der Umwandlung des embryonalen Gewebes in die Schleimhaut der Paukenhöhle individuelle große Verschiedenheiten bestehen. Besonders im Recessus epitympanicus, der zuletzt gesäubert wird, finden sich oft noch nach der Geburt ausgedehnte Polster lockeren Embryonalgewebes, ja in einem Teil der Fälle ist der ganze Recessus mit embryonalem Bindegewebe ausgefüllt. Dieses embryonale Restgewebe kann durchs

ganze Leben hindurch erhalten bleiben und läßt sich in allen Lebensaltern nachweisen. Es wird im Laufe der Zeit Umwandlungen durchmachen, es wird sich durch Einlagerung von Fibrillen festigen, es wird durch Entzündungen, die erfahrungsgemäß dieses lockere Gewebe bevorzugen, verändert und verdichtet werden, aber der Grundcharakter wird doch der gleiche bleiben, Das Plattenepithel der SHRAPNELLSchen Membran liegt aber, wie Abb. 39 zeigt, dem lockeren Bindegewebe direkt an. Ein geringer Anstoß wird genügen, die Expansionstendenz des Epithels anzuregen und es zum Einwuchern in das lockere, wenig widerstandsfähige Bindegewebe zu veranlassen. Dieser Vorgang wie auch die weitere Entwicklung des einwachsenden Epithels läßt sich im histologischen Bild deutlich verfolgen. In Abb. 40 sehen wir, wie das Plattenepithel der SHRAPNELLSchen Membran sich tief in das anliegende Bindegewebe eingegraben hat und in zapfenförmiger Wucherung immer tiefer in das Gewebe vordringt. Charakteristisch ist, daß sich der einwuchernde Epithelstrang nach

einiger Zeit der Länge nach spaltet und dadurch einen Hohlraum schafft, in welchen sich die oberflächlichen Epithellamellen abschilfern. Dieser Hohlraum vergrößert sich mit zunehmendem Wachstum des Epithelzapfens. Er rückt

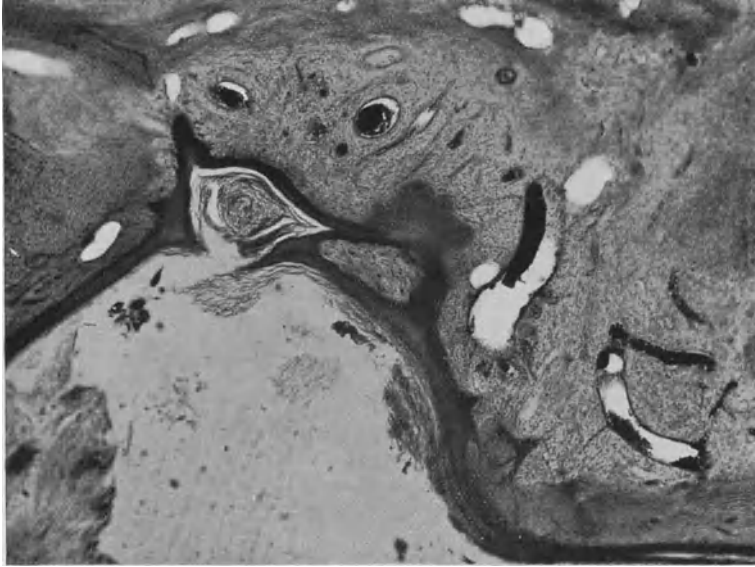


Abb. 41. Einwucherndes Plattenepithel in Shrapnell.

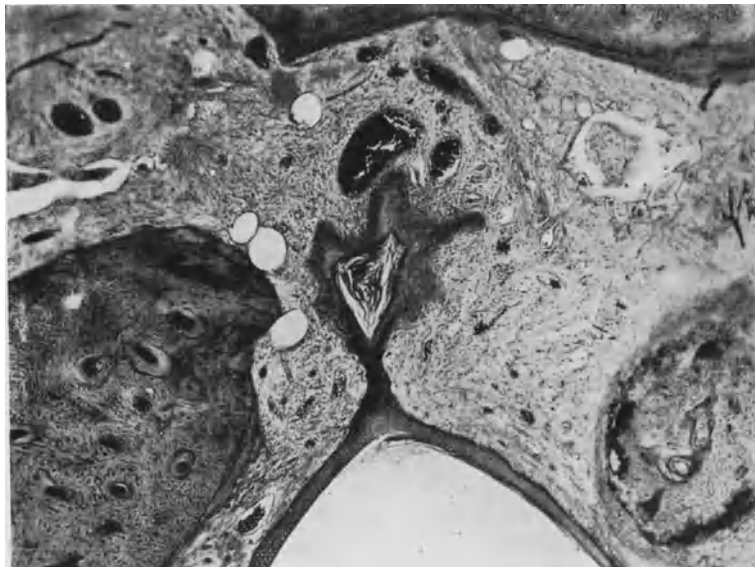


Abb. 40. Einwucherndes Plattenepithel in Shrapnell.

dabei zugleich nach dem Gehörgang zu vor und öffnet sich nach dem Gehörgang (Abb. 41). Wir haben jetzt eine zunächst punktförmige Perforation in SHRAPNELLE, die sich bald mehr vergrößert und einer Infektion vom Gehörgang aus den Weg öffnet. Sie bildet einen neuen Anreiz für das Wachstum des Epithels,

das immer tiefer in das Gewebe eindringt. Zugleich erweitert sich der gebildete Hohlraum mehr und mehr, bis der ganze Recessus von Cholesteatommassen angefüllt ist (Abb. 42). Ist das Cholesteatom einmal soweit vorgedrungen, so ist die weitere Entwicklung, das Übergreifen auf die unteren Teile der Paukenhöhle und das Antrum leicht zu erklären.

Es besteht somit in der Entwicklung des sekundären und primären Cholesteatoms eine weitgehende Übereinstimmung. Wie wir glauben gezeigt zu haben, bestimmt die Wachstumstendenz des Plattenepithels und die Festigkeit des Bindegewebes gleichermaßen seine Entstehung. Es ist bei beiden Formen



Abb. 42. Genuines Cholesteatom.
Einwucherndes Epithel Cholesteatom Obere Untere Begrenzung der SHRAPNELL-Gegend.

die ungenügend zurückgebildete bzw. die hyperplastische Schleimhaut, welche die Grundlage für die Einwucherung des Epithels bildet. Für diese Auffassung läßt sich als weiterer Beweis die allgemein anerkannte Beobachtung anführen, daß bei dem Cholesteatom des Mittelohrs *in über 80% der Fälle ein kompakter Warzenfortsatz angetroffen wird*. Wie wir schon wiederholt zeigten, besteht zwischen Pneumatisation des Warzenfortsatzes und der Beschaffenheit der Schleimhaut eine enge Beziehung. Die außerordentlich hohe Prozentzahl kompakter Warzenfortsätze weist also mit eindeutiger Bestimmtheit auf eine minderwertig hyperplastische Schleimhaut hin.

Es sei zuletzt noch erwähnt, daß die Cholesteatomeiterung verhältnismäßig häufig *doppelseitig* auftritt oder doch mit entzündlichen Veränderungen der anderen Seite kombiniert ist. Diese allgemein geläufige Beobachtung wird durch eine Statistik bestätigt, die HORNBERGER aus dem Krankengut der Tübinger Ohrenklinik zusammenstellte. Es wird insgesamt über 456 Fälle berichtet, 198 genuine und 258 sekundäre Cholesteatome. Bei *genuinen* Cholesteatomen fand sich in 27% der Fälle eine doppelseitige Cholesteatomeiterung. 36% zeigten auf der anderen Seite eine chronische Schleimhauteiterung oder Residuen alter Entzündung. In 37% war das andere Ohr gesund. Beim sekundären Cholesteatom waren die Zahlen: doppelseitige Cholesteatomeiterung 23%,

auf der anderen Seite Zeichen einer bestehenden oder abgeheilten Eiterung 37%. Andere Seite gesund in 40%. Die Befunde sind also für beide Formen des Cholesteatoms ziemlich gleichartig in dem Sinne einer ausgesprochenen Bereitschaft der Schleimhaut zu chronisch entzündlichen Erkrankungen.

β) *Die Disposition zu nichtentzündlichen Erkrankungen.*

Die physiologische Abnützung des Hörnerven. Der Abnützung des Hörnerven begegnet man vorzugsweise im höheren Alter, weshalb man sie vielfach als *Altersschwerhörigkeit* bezeichnet. Eine geringe, eben merkbliche Abnahme des Hörvermögens beginnt jedoch viel früher. Systematisch durchgeführte Untersuchungen, wie sie zuerst von ZWAARDEMAKER ausgeführt, von anderen bestätigt wurden, stellten durch feinste Prüfung der Hörperzeption fest, daß ihre Abnahme schon im 2. Dezennium beginne. Von SPORLEDER wurde der Beginn der physiologischen Gehörsabnahme im 50. Lebensjahr angenommen. Er fand, daß von diesem Zeitpunkt ab das Gehör stetig abnahm.

Die *Ursache* der Altersschwerhörigkeit sieht O. MAYER in einer Veränderung der Membrana basilaris. Bei jedem Individuum von über 60 Jahren lassen sich nach seinen Befunden Verdickungen der Basilarmembran und Kalkeinlagerungen in diese verdickte Partie feststellen. Sie zeigen ihren höchsten Grad im Vorhofblindsack und nehmen von dort nach den oberen Schneckenwindungen zu ab. Die histologisch nachweisbaren Vorgänge sind je nach dem Alter abgestuft. Im wesentlichen handelt es sich darum, daß von präexistenten, zelligen Elementen eine homogene, mit Hämatoxylin-Eosin rot färbbare Masse abgeschieden wird, welche sich an der Ober- und Unterseite der Membrana basilaris anlegt und mit ihr verschmilzt. Gleichzeitig kommt es zu einer Ablagerung von Kalk in Form feinsten Körnchen, welche sich im Hämatoxylin-Eosin-Präparat tiefblau färben und ohne Zweifel als Verknöcherung aufzufassen sind.

O. MAYER erklärt somit die Herabsetzung der Empfindungsschwelle für Tonreize durch eine behinderte Schwingungsfähigkeit der Basilarmembran. Der Beginn in der Schneckenbasis hat seine Ursache darin, daß hier die Beanspruchung viel stärker ist als in den höheren Partien. Die Rigidität der Basilarmembran hat nach seiner Auffassung in der Sklerosierung der Linse ihr Analogon.

Neben diesen Verdickungen der Membrana basilaris stellte O. MAYER Veränderungen im nervösen Teil der Schnecke fest. Diese nervösen Veränderungen sind in jüngeren Jahren die Ursache der physiologischen Gehörsabnahme. Sie sind besonders gründlich von SAXEN studiert worden. SAXEN unterscheidet streng zwischen *sekundären* Veränderungen im Nerven, die hauptsächlich durch Arteriosklerose verursacht werden, und der *idiopathischen* Degeneration. Er stellte fest, daß bei der idiopathischen Form das Nervengewebe der Schnecke in all ihren Teilen reduziert war, am stärksten immer an der Basis, während die Veränderungen im Apikalteil viel unbedeutender blieben, manchmal ganz fehlten. Es kann somit als allgemeine Regel gelten, daß die Intensität der Atrophie sukzessiv vom Ende des Vestibularteils distalwärts abnimmt.

Die Veränderungen betreffen in erster Linie das *Ganglion spirale*. In besonders schweren Fällen kann das basale Ende des Canalis spiralis leer von Ganglienzellen sein. Ihre Zahl nimmt nach der Spitze fortschreitend zu und in der mittleren und oberen Windung pflegt der ROSENTHALSche Kanal gut mit Ganglienzellen gefüllt zu sein. Die noch vorhandenen Ganglienzellen sind zum größten Teil von normalem Bau und nur vereinzelt begegnet man unter diesen noch wohl-erhaltenen Zellen auch solchen, deren Plasma in Zerfall begriffen körnig, hell, oft fast gar nicht färbbar ist und deren Kerne schlecht tingiert sind. Der

Nucleolus, der sonst groß und dunkel ist, kann auch vollkommen fehlen. SAXEN glaubt — und wohl mit Recht — daß diese in Zerfall begriffenen Zellen als Reste schon intra vitam zerstörter Ganglienzellen aufzufassen sind. Die Atrophie des Ganglions ist von einem *Schwund des peripheren Nerven* begleitet. Die Nervenfasern sind in ihrer Zahl reduziert, zeigen jedoch keine Erscheinungen einer Degeneration. Das *CORTISCHE Organ* hat sich in mehreren Gehörorganen von der Spitzenwindung bis zum Vestibularteil intakt gezeigt. In Fällen guter Konservierung ließ sich beobachten, daß selbst die Haarzellen nicht nur in bezug auf ihre Zahl, sondern auch auf ihre feinere histologische Struktur wohl-erhalten waren. Die Veränderungen im *Nervenstamm* sind unbedeutend. Sie äußern sich in einer Vermehrung des Bindegewebes und der Gliafasern.

SAXEN bewertet die Atrophie des Spiralganglions als eine, dem höheren Alter eigentümliche, von der örtlichen Arteriosklerose unabhängige Aufbrauchkrankheit. Alles Gewebe altert und degeneriert im Laufe der Jahre. Aber wie ihr Altern und ihre Abnutzung im Gesamtorganismus sehr unterschiedlich ist, so ist auch der Verbrauch in seinen Teilen *individuell* sehr verschieden. Ich erinnere an das frühzeitige Ergrauen der Haare, das erblich ist, und an die Abnutzung der LANGERHANSschen Zellen, die zum Diabetes führt. Dieselben Verhältnisse finden wir auch am Hörnerven. Es gibt Individuen, die bis ins hohe Alter fast ihr normales Gehör behalten, und andere, die ohne bekannte Ursache verhältnismäßig früh schwerhörig werden. Bei sorgsamer Beobachtung läßt sich feststellen, daß *diese vorzeitige Abnutzung des Hörnerven in familiärer Häufung auftritt und sich durch Generationen hindurch nachweisen läßt*. Es ist kein Zweifel, daß die vorzeitige Aufbrauchsschwerhörigkeit in der erblichen Anlage begründet ist.

Die individuelle Verschiedenheit der nervösen Abnutzung wird besonders deutlich durch die Untersuchungen von BEZOLD, RICHTER, SPORLEDER u. a. gezeigt, die sie zur Prüfung der Altersschwerhörigkeit durchführten. Nach den Beobachtungen von BEZOLD hörten unter 110 Gehörorganen 50—60jähriger Individuen 15,5% Flüstersprache auf 16—8 m und 22,7% auf 8—4 m. Von da läuft die Kurve, zum Teil in Sprüngen abwärts, um bei 7,2% den tiefsten Stand (Flüstersprache nicht oder unsicher gehört) zu erreichen. Von 60 Gehörorganen 60—70jähriger hörten noch 6,7% Flüstersprache 16—8 m, etwa die Hälfte 2—0,5 m, 13,3% nicht mehr. Unter 30 Gehörorganen über 70 Jahren sind die Zahlen: 6,7% Flüstersprache 8—4 m, 36,6% Flüstersprache um 1 m, fast die Hälfte Flüstersprache = 0. Aus diesen Befunden tritt der individuelle Charakter der Altersschwerhörigkeit deutlich hervor. Finden sich doch unter den Gehörorganen über 70 Jahren noch 6,7%, die Flüstersprache auf 8—4 m Entfernung hörten, während auf der andern Seite unter den 50jährigen 7,2% Flüstersprache nicht mehr wahrnahmen. Als beachtenswert ist zu erwähnen, daß die Stimmgabelprüfung fast ausschließlich eine Innenohrschwerhörigkeit feststellte. Ähnliche Befunde hatte SPORLEDER. Er hat 100 Individuen im Alter zwischen 50 und 90 Jahren untersucht mit folgendem Ergebnis; Die mittleren Schwerhörigkeitsgrade verteilen sich ziemlich gleichmäßig auf die Jahre zwischen 50 und 69. Höchste Grade fanden sich in diesem Zeitabschnitt selten. Zwischen 70 und 90 waren die höchsten Grade der Schwerhörigkeit häufig, doch fanden sich auch in diesem Alter, wenn auch selten, gut hörende Greise. Bei RICHTER ließen sich bei Individuen von 70—79 Jahren noch 3,1% finden, die Flüstersprache über 4 m hörten, 19,7%, die Flüstersprache nicht mehr hörten.

Daß bei der Abnutzung des Hörnerven auch äußere Einwirkungen eine sehr wesentliche Bedeutung haben, ist bekannt. Wer beruflich starkem Lärm ausgesetzt war, wird früher schwerhörig als ein anderer, bei dem dies nicht der Fall war. Aber gerade auch bei der beruflichen Schädigung zeigt sich die

individuelle Empfindlichkeit sehr deutlich. Die Untersuchungen von K. BECK über die Einwirkung des Lärms auf den Hörnerven beweisen dies mit der Sicherheit des Experiments. Nach seinen Befunden an Kesselschmieden mit normalem Trommelfell war nach 2jähriger Berufsarbeit noch etwa die eine Hälfte gehörig, die andere leicht schwerhörig, nach 5—10 Jahren hatte noch $\frac{1}{5}$ normales Gehör, $\frac{1}{5}$ eine leichte und $\frac{3}{5}$ eine hochgradige Schwerhörigkeit. Nach 10jähriger Tätigkeit waren alle schwerhörig.

Die Otosklerose. Über das Wesen und die Genese der Otosklerose ist schon außerordentlich viel geschrieben und gestritten worden, und die verschiedensten Theorien sind aufgestellt und mit mehr oder weniger Glück verfochten worden. Es seien hier nur die wichtigsten genannt. MANASSE sah in der Erkrankung einen chronisch entzündlichen Prozeß, der von den präformierten Gefäßräumen des Knochens ausgeht, mit Bildung von Granulations- und Osteoidgewebe beginnt und zu Neubildung von Knochengewebe führt. Er nannte deshalb die Affektion: Otitis chronica metaplastica. Von O. MAYER wurde ursprünglich eine örtliche Mißbildung, die sich in Form eines geflechtartigen Knochens in der Labyrinthkapsel findet, als schuldige Ursache angesehen. Dieser embryonal mißbildete Knochen beginnt im Laufe der Zeit blastomartig zu wuchern und bildet ein Neoplasma, ein Hamartom. WITTMACK führt auf Grund experimenteller Erfahrungen am Huhn die Erkrankung auf eine Übersäuerung des Blutes durch Stauung zurück und sieht in dem Krankheitsprozeß eine Halisterese. Der Krankheitsvorgang ist keine Neubildung, sondern eine Umbildung des Knochens. Die früheren Anschauungen stehen somit, wie aus dieser ganz kurz gefaßten Gegenüberstellung zu ersehen ist, in grundsätzlichem Gegensatz zueinander. Es sind schroffe Widersprüche, jede Anschauung in sich geschlossen, ohne jede Möglichkeit einer vermittelnden Überbrückung der gegensätzlichen Meinungen.

Durch seine neuesten Untersuchungen hat O. MAYER in diese verworrenen Verhältnisse einheitliche Klärung gebracht. Nach seiner Auffassung gehört die Otosklerose in das Gebiet der *Ostitis fibrosa*. Er fand eine wertvolle Unterstützung und Bestätigung seiner Ansicht in den Arbeiten von M. MEYER und NAGER, und M. WEBER. Nach der übereinstimmenden Meinung dieser Autoren ist die Otosklerose der Ausdruck einer Osteodystrophia fibrosa. Der Krankheitsprozeß entwickelt sich in der enchondralen Schicht der Labyrinthkapsel. Die histologische Untersuchung findet zunächst ein osteoplastisches, mehr oder weniger faserreiches Mark. Der alte Knochen wird unter dem Bilde der osteoclastischen Resorption abgebaut. An seiner Stelle bildet sich unreifer, geflechtartiger Knochen, der sich wieder zu lamellärem Knochen umbaut. Es kommt dabei zu mosaikartigen Gebilden von geflechtartiger und lamellöser Struktur (Breccienbau). Neben diesen ausgesprochenen Abbau- und Umbauvorgängen finden sich im Knochen eigenartige strangähnliche Gebilde, die sich mit Hämatoxylin-Eosinfärbung dunkelblau färben, die „Stränge“ O. MAYERS und die „blauen Mäntel“ MANASSES, die nach M. WEBER als Vorstufe des otosklerotischen Prozesses anzusehen sind.

In diesem Zustand des dauernden Umbaus findet sich der Knochen Jahre und Jahrzehnte, häufig durchs ganze Leben. Es ist daher leicht begreiflich, daß sich die verschiedensten Stadien des An- und Abbaus in demselben Krankheitsherd finden, wie wir es in dem sog. „Breccienbau“ schon erwähnt haben. Eine charakteristische Eigenschaft der Otosklerose ist es, daß sich der kranke Knochen stets in scharfer Linie gegen das gesunde Gewebe abgrenzt. Als wesentlich, und vor allem auch klinisch wichtig ist hervorzuheben, daß der sich umbauende Knochen sich nicht in den Rahmen des alten Knochens einfügt, sich auch nicht auf die enchondrale Kapsel beschränkt, sondern in

einem oft ungestümen Ausdehnungsdrang auf die periostale Schicht übergreift und tumorartig über die Grenzen des normalen Knochens hinauswächst. Die Ausdehnung des Prozesses ist individuell außerordentlich verschieden. Eine Trennung in die *diffuse* und *circumscribed* Form hat deshalb volle Berechtigung, wenn sie sich auch in Grenzfällen nicht streng durchführen läßt. Bei der diffusen Form befinden sich breite Flächen der Labyrinthkapsel in stetem Umbau, und alte und frische Herde wechseln einander ab (Abb. 43). Im Gegensatz



Abb. 43. Diffuse Otosklerose. (Nach NAGER.)

ausentwickelt. WEBER hat wiederholt solche blauen Mäntel ohne ausentwickelten Otoskleroseprozeß beobachtet.

Der Umbau des Knochens ist meist von *degenerativen Erscheinungen im Hörnerven* begleitet. Es finden sich histologisch atrophische Veränderungen im Ganglion und im peripheren Endorgan. Über die Ursache ihrer Entstehung besteht noch Unklarheit. Ihr innerer Zusammenhang mit dem Knochenprozeß wird von mancher Seite als zweifelhaft bezeichnet (BRÜHL u. a.), doch sprechen vor allem klinische Befunde deutlich für eine innere Verbundenheit. WITTMACK faßt die Atrophie als Folge eines Labyrinthhydrops auf der durch Diffusion von Calciumionen in den Labyrinthliquor entsteht.

Die Affektion tritt in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle, nach BEZOLD in 88,8% *doppelseitig* auf.

Klinisch ist, auch als erbbiologisch wichtig, zu bemerken, daß die ersten Erscheinungen der Otosklerose während oder nach der Pubertätszeit aufzutreten

zu finden sich bei der *circumscribed* Form — oft als Zufallsbefunde — kleine, engbegrenzte Herde, die sich histologisch nicht selten als abgeschlossene Prozesse erweisen (Abb. 44). Es ist von Interesse, daß solche abgeschlossenen Umbauinseln gelegentlich bei hochbetagten Individuen nachweisbar sind, deren Alter das isolierte, streng begrenzte Auftreten der Otosklerose mit Sicherheit verbürgt. Als beachtenswert ist ferner zu erwähnen, daß die *circumscribed* Form multipel auftreten kann, wobei sich hier und dort in der Labyrinthkapsel solche abgegrenzten Herde finden. Nach den Befunden von M. WEBER ist auch mit der Möglichkeit zu rechnen, daß der Krankheitsprozeß bei den Vorstufen des Umbaus, den blauen Mänteln stehen bleibt, ohne daß sich eine ausgesprochene Otosklerose

pflegen. Eine frühere Erkrankung ist außerordentlich selten. Auch histologisch läßt sich diese klinische Erfahrung bestätigen, denn nur ganz vereinzelt ist im kindlichen Alter eine Otosklerose festgestellt worden (von M. MEYER bei einem Kind von $3\frac{1}{2}$ Jahren, von M. WEBER von $5\frac{1}{2}$ Jahren). Sehr viel häufiger kommt es dagegen vor, daß sich der Prozeß erst in späteren Jahren, gelegentlich in vorgerücktem Alter entwickelt. Auffallend ist die klinische Beobachtung, daß die Otosklerose häufiger bei Frauen als bei Männern vorkommt. Nach einer Statistik von DENKER war der Prozentsatz der weiblichen Kranken 58,2. Nach einer Zusammenstellung von E. SCHMIDT aus der Marburger Klinik fanden sich

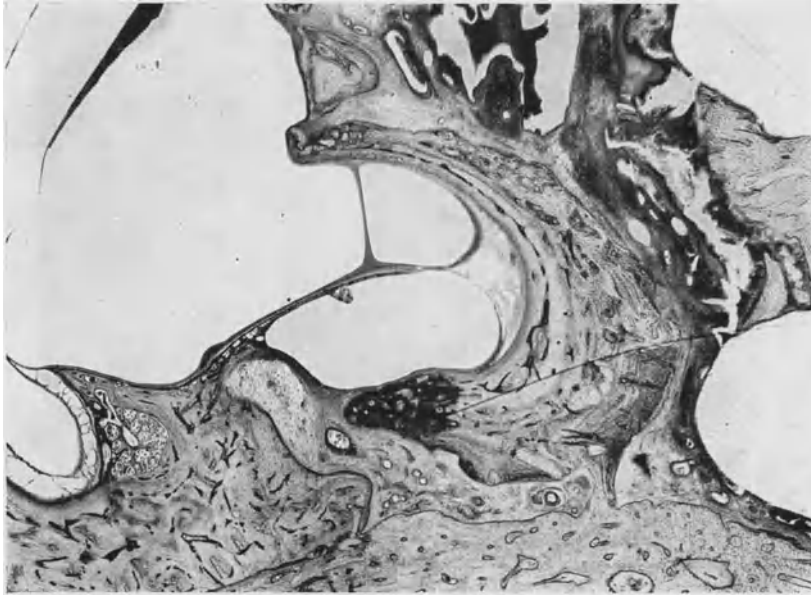


Abb. 44. Circumscripte Otosklerose.

unter 106 Otosklerotikern 79 Frauen und 27 Männer. Nach DAVENPORT, MILLES und FRINK war bei Patienten unter 30 Jahren das Verhältnis der weiblichen zu den männlichen Kranken 56:44, bei Patienten über 30 Jahren 61:33.

Über die *Genese* der Otosklerose besteht noch keine Klarheit. Als sicher darf gelten, daß *erbliche Einflüsse* von großer Bedeutung sind. Unter sämtlichen Autoren, die über Otosklerose geschrieben haben, herrscht in diesem Punkt Übereinstimmung. Daß die erbliche Anlage geradezu die entscheidende Voraussetzung für die Entstehung der Affektion ist, geht aus einem Befund von W. ALBRECHT an *eineiigen Zwillingen* hervor. Die beiden Zwillingenbrüder lebten von Jugend an getrennt und unter den verschiedensten Lebensbedingungen, und doch bemerkten sie beide fast zu gleicher Zeit die ersten Erscheinungen der beginnenden Otosklerose. Der Hörbefund der beiden Patienten die zur Zeit der Untersuchung im 39. Lebensjahr standen, stimmte bis in feine Einzelheiten überein (s. Abb. 45 und 46).

Fragen wir uns, was bei der Otosklerose vererbt wird, so kann darüber kein Zweifel bestehen, daß die *Disposition zur Erkrankung* als erblich angesehen werden muß. Es ergibt sich dies schon aus der Tatsache, daß die ersten Erscheinungen erst verhältnismäßig spät aufzutreten pflegen. Wie wir oben ausführten, wird der Beginn des Leidens meist gegen das 20. Lebensjahr beobachtet. Eine

Erkrankung in jungen Jahren ist sehr selten, dagegen ist bekannt, daß der Beginn sehr spät nach DENKER bis zum 50. Lebensjahr eintreten kann. Gerade dieser Wechsel in den Erscheinungen weist auf eine erbliche Disposition hin, denn wir wissen, daß bei einer dispositionellen Bereitschaft die graduellen Unterschiede in der Empfänglichkeit sehr groß sind. Bezeichnend ist, daß sich der Knochen vor Eintritt der Erkrankung stets als vollkommen normal erweist. Vor allem aber ist *das Wesen des pathologischen Prozesses* für unsere Anschauung beweisend. Das Krankheitsbild der Osteodystrophia fibrosa gehört in das Gebiet der irritativen Erkrankungen. Es liegt somit nicht eine im Keimplasma begründete Mißbildung vor, sondern es kann nur eine erblich bedingte Neigung zu dieser Krankheit, eine gesteigerte Empfindlichkeit oder Empfänglichkeit in Frage kommen. Alle entgegengesetzten Anschauungen, wie sie früher vertreten wurden — so die Ansicht von SIEBENMANN, daß ein im Ahnenplasma vererbter, abnormer Wachstumsvorgang die Schuld trage oder die ursprüngliche Meinung

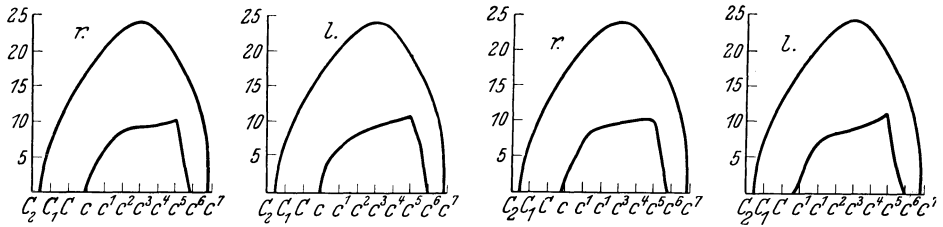


Abb. 45. Übereinstimmende Befunde bei einem otosklerotischen eineiigen Zwillingpaar.

von O. MAYER, daß sich aus einer Mißbildung ein Hamartom entwickle — dürfen durch die neue Erkenntnis vom Wesen der Krankheit als widerlegt gelten. Es paßt auch durchaus in den Rahmen einer dispositionellen Krankheit, daß die Erkrankungsherde nach Ausdehnung und Intensität außerordentlich verschieden sind. Denn es ist eine bekannte Erscheinung, daß eine pathologische Empfindlichkeit gegen Krankheiten individuell sehr unterschiedlich entwickelt ist.

So eindeutig heute die Beurteilung der Erblichkeit ist, so weit divergieren noch die Ansichten über *die eigentliche Ursache der Erkrankung*. Einen gewissen Hinweis auf die Krankheit gibt uns die Symptomtrias: *Blaue Skleren, Knochenbrüchigkeit und Otosklerose*. Das Vorkommen solcher Fälle ist durch die Beobachtungen von CLEMINSON, RUTTIN, GIMPLINGER, BIGLER u. a. sichergestellt. Das Zusammentreffen dieser drei Erscheinungen läßt für diese Otosklerosefälle darauf schließen, daß als eine der Ursachen *eine Schwäche des Mesenchyms* anzusehen ist. Sie äußert sich zugleich in einer abnorm dünnen Entwicklung des Bindegewebes an den Skleren und in einer schwächlichen Entwicklung der Röhrenknochen, die den Insulten des täglichen Lebens nicht gewachsen sind. Im einzelnen werden wir noch Gelegenheit haben, auf diese Befunde zurückzukommen. Ich möchte jedoch hier schon auf die Theorie von O. MAYER verweisen, der spontane Labyrinthfissuren in einen inneren Zusammenhang mit der Otosklerose bringt. Neben der Schwäche des Mesenchyms sind *innersekretorische Störungen* wohl mit Sicherheit als Ursache anzunehmen, wissen wir doch, daß die Knochenbrüchigkeit durch die hormonale Umstellung in der Pubertätszeit oft schlagartig verschwindet.

Eine Klärung der Genese wurde im *Tierversuch* gesucht. Die ersten Versuche, eine Otosklerose experimentell zu erzeugen, wurden von WITTMACK ausgeführt. Er verursachte beim Huhn durch Unterbindung der Hauptvene eine Blutstauung im Knochen und konnte dadurch Umbauvorgänge hervorrufen, die denen bei Otosklerose weitgehend entsprechen. Er nimmt auf Grund seiner

Befunde an, daß eine chronische Blutstauung, die durch vererbte oder erworbene Gefäßanomalien hervorgerufen sein kann, die Ursache der Otosklerose sei. Es hat sich über seine Befunde und ihre Ausdeutung ein lebhafter Streit entwickelt. Zunächst war die Frage zu entscheiden, ob die beim Huhn erzeugten Veränderungen den Umbauvorgängen der menschlichen Otosklerose als gleichartig zu bewerten seien. Diese Frage darf nach den von M. WEBER mit Hilfe des polarisierten Lichts vorgenommenen Untersuchungen im wesentlichen in bejahendem Sinne beantwortet werden. Dagegen hat die Übertragung der beim Huhn gewonnenen Veränderungen auf den Menschen vielseitigen und energischen Widerspruch erweckt. O. MAYER hat auf Grund histologischer Studien darauf hingewiesen, daß die Labyrinthkapsel des Huhns grundsätzlich anders gebaut ist als die des Menschen. Er betont die wichtige Tatsache, daß WITTMACKS Experimente beim Affen, dessen Labyrinthkapsel in ihrem Bau der menschlichen viel näher steht, nicht gelungen sind. M. MEYER schließt sich diesen Argumenten an und verweist ergänzend speziell auf den Unterschied, der in der Gefäßversorgung des Labyrinths bei Mensch und Huhn besteht. Auch ist nach seinen histologischen Befunden bei der Otosklerose des Menschen selbst bei schnell fortschreitenden Fällen, eine Blutstauung keineswegs immer zu beobachten. KAMIO endlich kommt auf Grund eigener Experimente am Huhn zu der Überzeugung, daß die von WITTMACK vorgenommene Operation gar keine Stauung im ganzen Labyrinth hervorrufen könne. Die „blauen Mäntel“ und die Gefäßräume sind ebenso wie der „rote Saum“ im Labyrinthknochen des Huhns ein völlig normaler Befund.

Die neuen Erkenntnisse über das Wesen des otosklerotischen Prozesses wiesen dem Experiment neue Wege. Die Untersuchungen von JAFFE, BODANSKY und BLAIR, die durch hohe Dosen des Epithelkörperchenhormons, das Parathormon Callip bei Meerschweinchen und Hunden eine Ostitis fibrosa generalisata erzeugt hatten, veranlaßten HILLENBRAND, diese Versuche mit besonderer Berücksichtigung der Labyrinthkapsel nachzuprüfen. Er konnte die Befunde der 3 Autoren bestätigen, in der Labyrinthkapsel jedoch bei seinen sämtlichen Tieren keine pathologischen Veränderungen finden. Ähnliche Befunde sind von BARTH veröffentlicht. Bessere Resultate hatte KRAINZ, der bei Meerschweinchen nach einmaligen hohen Gaben von Parathormon neben einer generalisierten Ostitis gesteigerte Umbauvorgänge an der periostalen Labyrinthkapsel nachweisen konnte, die zum Teil auch auf die enchondrale Kapsel übergingen. Bei länger dauernder Verabreichung kleinster Mengen — 1—5 Einheiten bis zu 28 Tagen gegeben — war unter 14 Tieren einmal ein Umbauprozess des Knochens festzustellen, der auf die enchondrale Kapsel beschränkt blieb. Es fand sich eine Porosierung des Knochens, wobei kleinere und größere, von faserigem Mark erfüllte Räume unter lebhafter Osteoclastentätigkeit standen. An einigen Stellen fand sich beginnende Knochenneubildung.

Die engen Beziehungen, die zwischen innerer Sekretion und Stoffwechsel bestehen, veranlaßten zu Experimenten mit *Stoffwechselstörungen*. Nachdem von SCHMIDTMANN Knochenveränderungen als Folge von Vigantolschädigung gefunden worden waren, hat TOBECK diese Untersuchungen mit spezieller Einstellung auf das Labyrinth nachgeprüft. Er fand durch Vigantolüberdosierung im Labyrinth des Kaninchens das Krankheitsbild einer Ostitis fibrosa als Teilerscheinung einer generalisierten Knochenerkrankung. Die Veränderungen in der Labyrinthkapsel waren allerdings weniger stark ausgeprägt als in den angrenzenden Schädelknochen. Wichtig ist die von TOBECK gemachte Beobachtung, daß der Umbauprozess sich grundsätzlich gegen Otosklerose unterschied. Es zeigte sich nämlich, daß bei den experimentell erzeugten Veränderungen die Verkalkung konzentrisch fortschritt und der neugebildete Knochen den zerstörten

Herd von außen her ausfüllte, ohne daß ein Fortschreiten des Prozesses auf die Umgebung nachweisbar war. M. WEBER und BECKS verursachten eine Störung des Stoffwechsels, indem sie ihre Tiere mit Vitamin-D-freier und zugleich kalkarmer Kost fütterten. Die Folge war eine generalisierte Otitis fibrosa, die besonders häufig und intensiv den Knochen des Alveolarfortsatzes befiel, allein nur einmal im Labyrinth geringe Veränderungen in Form gesteigerter An- und Abbauverhältnisse erkennen ließ.

Der Gedanke lag nahe, den Stoffwechsel *auf seine etwaigen Störungen am otosklerosekranken Menschen zu prüfen*. Die ersten serologischen Untersuchungen dieser Art stammen von LEICHER, der bei 75% der Otosklerosefälle eine Herabsetzung des Kalkgehalts im Blute fand. Von BERBERICH wurde eine Senkung des Cholesterinspiegels im Blute festgestellt. BEHRENDT und BERBERICH wiesen eine Herabsetzung der Alkalireserve nach. GRAHE und GRIEBEL beobachteten, daß das Blutserum des Otosklerotikers den Labyrinthknochen besonders stark abbaut und schließen daraus, daß primär eine Veränderung des Blutserums besteht, die einen vermehrten Abbau hervorruft. SENDRAIL, LASALLE und BOUPUNT fanden bei 15 Otosklerotikern eine Herabsetzung des Kalk- und Phosphorgehalts, sowie eine leichte Acidose, während im Gegensatz dazu REBATTU in zwei Drittel der Fälle den Grundumsatz erhöht fand. SEIFERTH fand unter 22 Otosklerotikern 7mal eine Hypercalcämie, bei weiteren 7 Kranken zeigten sich die Calciumwerte leicht erhöht, ferner einmal ganz leicht herabgesetzt und 7mal normal. Die Phosphorwerte waren bis zu erheblicher Hypophosphatämie erniedrigt.

Betrachten wir zunächst die Resultate der experimentellen und serologischen Forschung, so müssen wir als Resultat feststellen, daß uns alle bisherigen Ergebnisse den Schlüssel noch nicht haben finden lassen, der uns den Weg zur Erkenntnis der Otosklerose öffnen würde. Die experimentellen Untersuchungen haben uns gelehrt, daß durch innersekretorische Störungen, vor allem durch Überdosierung mit dem Epithelkörperchenhormon eine Otitis fibrosa generalisata erzeugt werden kann, daß diese generalisierte Otitis aber nur in vereinzelten Ausnahmen auch die Labyrinthkapsel einbezog. Es ist möglich, daß der von KRAINZ gewählte Weg, kleine Dosen längere Zeit zu verwenden, zu neuen Erkenntnissen führt. Weitere Untersuchungen sind, wie mir KRAINZ schrieb, im Gange und scheinen aussichtsreich zu sein, haben aber bisher noch zu keinem abschließenden Resultat geführt. Die experimentell erzeugten Stoffwechselstörungen lassen erkennen, daß durch Steigerung wie Herabsetzung des Kalkgehalts eine generalisierte Otitis fibrosa entsteht, daß aber die seltenen, im Labyrinth nachweisbaren Veränderungen dem Bilde der Otosklerose nicht entsprechen. Die serologischen Untersuchungen am Patienten sind in ihrem Ergebnis widerspruchsvoll, es fehlt ihnen jede Einheitlichkeit. Der eine Forscher findet eine Herabsetzung des Kalkspiegels, des Cholesterins, eine Acidose, andere Autoren kommen zu gerade entgegengesetzten Ergebnissen. Nur so viel kann man sagen, daß bei der Mehrzahl der Otosklerosefälle eine Störung des Stoffwechsels vorliegt.

Von dieser Tatsache aus beleuchtet sind die weiteren Untersuchungen von SEIFERTH sehr von Wert. Er geht von dem wohl allgemein anerkannten Gesichtspunkt aus, daß die Stoffwechselstörungen wie die Otosklerose als Folge einer gemeinsamen Krankheitsursache zu erklären sind. Die eigentliche Krankheitsursache ist übergeordnet und besteht in einer Funktionsstörung des endokrinen Systems. Zu ihrer Prüfung stellte er — die früheren Untersuchungen von DENKER über den Hypophysenabbau fortsetzend — den fermentativen Eiweißabbau durch die ABDERHALDENSche Reaktion fest. Zum quantitativen Nachweis der Konzentrationsunterschiede benutzte er die von P. HIRSCH ausgearbeitete inter-

ferometrische Methode. Er fand bei allen von ihm untersuchten Otosklerotikern eine deutliche *Korrelationsstörung zwischen Parathyreoidea und Keimdrüsen*. Ein erhöhter Abbauwert für Nebenschilddrüse, ein erniedrigter Wert für Testis und ein paradoxer Keimdrüsenabbau bei den männlichen Otosklerotikern lassen auf eine Dysfunktion dieser Drüsen schließen. Es besteht eine Disharmonie im innersekretorischen System, die nach seinen Befunden an einer Funktionsstörung von Parathyreoidea und Keimdrüsen gelegen ist.

Von sonst noch geltenden Theorien sei kurz die Auffassung erwähnt, daß die Otosklerose eine *Ernährungsstörung* infolge ungenügender Blutzufuhr sei. Diese Meinung ist von A. GRAY vertreten worden. Nach seiner Überzeugung ruht die Entstehung der Otosklerose auf einem allmählich fortschreitenden Defekt in dem vasomotorischen Mechanismus, welcher die Ernährung des Gehörganges beherrscht. Seine Theorie hat wenig Anerkennung gefunden. Es läßt sich — so wird mit Recht betont — schwer erklären, wie durch eine Vasoneurose die schweren Veränderungen im Knochen zustande kommen sollen, zumal in der allgemeinen Knochenpathologie ein analoger Vorgang nicht bekannt ist.

Eine wichtige und viel diskutierte Theorie ist dagegen die der *Abnutzung*. O. MAYER und M. WEBER vertreten diese Anschauung und sehen in dem *vorzeitigen Altern der Labyrinthkapsel* die Ursache für die Erkrankung des Knochens. Dieses vorzeitige Altern findet in der eigenartigen Struktur und Funktion der enchondralen Schicht seine Begründung. Ihr Bau und ihr Wachstum ist, im Gegensatz zu dem sonstigen Skelettsystem, im zweiten Lebensjahr abgeschlossen. Sie zeigt nach den Befunden von M. MEYER in allen Altersstufen einen eigentümlichen Strahlenknochen, der keine oder doch nur ganz geringe Umbauvorgänge erkennen läßt. Sie verharret somit, wie M. WEBER schreibt, bezüglich der Art des Knochengewebes während des ganzen Lebens in dem Stadium eines 2jährigen Kindes. Der Gedanke liegt somit nahe, daß dieses Gewebe, das bis ins hohe Alter nicht erneuert wird, einer gesteigerten Abnutzung unterliegt. Den Beweis dafür sieht O. MAYER in dem Absterben der Osteocyten, in der Verengerung der Gefäß- und Markräume und in dem erhöhten Gehalt der Labyrinthkapsel an Erden (GRAHE). Die konstitutionelle Bereitschaft wäre somit den anderen Abnutzungskrankheiten (Diabetes, vorzeitige Altersschwerhörigkeit, frühes Ergrauen der Haare) gleichzusetzen.

Wir haben somit als Grundlage des otosklerotischen Umbaus auf der einen Seite Störungen des endokrinen Systems, auf der anderen Seite die eigenartige Struktur der Labyrinthkapsel, die eine vorzeitige Abnutzung des Knochengewebes begünstigt. Beides, sowohl die Dysfunktion der inneren Sekretion wie auch das vorzeitige Altern des Labyrinthknochens können als sicher fundiert gelten. Diese Tatsache legt uns den Gedanken nahe, daß nicht die eine oder die andere Ursache die Otosklerose bedingt, sondern daß beide gemeinsam an der Entstehung des otosklerotischen Prozesses beteiligt sind. Nicht ein Entweder-Oder, sondern ein Sowohl-Als-auch ist die wahrscheinliche Lösung. In dieser Auffassung sind wir — und wir halten diese Tatsache für sehr wichtig — mit dem Krankheitsbild, das wir oben beschrieben haben: Otosklerose, blaue Skleren, Knochenbrüchigkeit in vollem Einklang. Auch bei dieser Symptomentrias finden wir ein unterwertiges Bindegewebe (blaue Skleren) und eine endokrine Störung (abnorme Knochenbrüchigkeit) als Grundlage und Ursache der Otosklerose vereinigt. Im einzelnen wäre der Vorgang so zu deuten, daß die schädigende Einwirkung, welche die endokrine Störung auf das Knochen system ausübt, in dem abgenutzten Gewebe der Labyrinthkapsel, das schon auf geringe Störungen des endokrinen Systems anspricht, einen besonders geeigneten Boden findet.

Es ließe sich daraus auch die Tatsache erklären, daß beim Menschen der empfindliche Knochen des Ohrlabyrinths vor dem anderen Knochensystem bevorzugt wird und häufig isoliert erkrankt, während die Kombination mit allgemeiner Knochenbrüchigkeit nur selten vorkommt.

Nach diesen Ausführungen bildet die endokrine Disharmonie und das frühzeitige Altern der enchondralen Schicht die konstitutionelle Bereitschaft zur Otosklerose. Zu ihrem Zustandekommen ist jedoch nach allgemeiner Auffassung noch eine auslösende Ursache nötig. Worin sie besteht, ist eine noch viel umstrittene Frage. Nach unserer Auffassung sind wir an eine bestimmte Einwirkung nicht gebunden, und wir möchten annehmen, daß die verschiedensten Ursachen einzeln oder kombiniert in Frage kommen können. Bei ausgesprochener sehr stark entwickelter Bereitschaft erscheint es nicht ausgeschlossen, daß auch die Reize des täglichen Lebens im Laufe der Zeit auslösend wirken. Sonst ist es bekannt, daß schwere Anstrengungen und Strapazen die Entstehung der Otosklerose befördern und den Verlauf ungünstig beeinflussen. Ob die anerkannte Verschlimmerung durch Geburten, die nach E. SCHMIDT in 50% der Fälle zu erwarten ist, durch die außergewöhnlich hohe Beanspruchung des Organismus oder durch Steigerung endokriner Störungen verursacht wird, ist noch nicht entschieden. Ich möchte beides für die ungünstige Einwirkung von Schwangerschaft und Geburt verantwortlich machen. Ein sehr wesentliches Moment ist nach O. MAYER in der *mechanischen Überbelastung* der Labyrinthkapsel zu sehen, welcher der minderwertige Knochen nicht gewachsen ist. Diese Überbelastung liegt in dem architektonischen Aufbau der Labyrinthkapsel begründet, der einem allseitigen, von außen wirkenden Druck zu begegnen hat. Die starken Spannungen im Labyrinth, die dabei entstehen, führen zu feinen Fissuren der Labyrinthkapsel, wie sie vorzugsweise an den Stellen des stärksten Innendrucks zu beobachten sind. Solche Fissuren werden begrifflicher Weise in einem abgenutzten und brüchigen Knochen besonders zahlreich auftreten. Sie üben, wie auch die Spannungen in der Labyrinthkapsel einen dauernden Reiz auf den Knochen aus, der den ostitischen Umbau verursacht. Der Knochenumbau dient nach O. MAYER zugleich zur Verfestigung und Untermauerung des brüchigen Labyrinthknochens.

Wenden wir uns zuletzt dem *Erbgang* der Otosklerose zu, so müssen wir bekennen, daß in dieser Frage dieselbe Verworrenheit herrscht wie früher in der Deutung des pathologischen Befundes. Die ersten Stammbäume sind von KÖRNER und HAMERSCHLAG veröffentlicht worden (s. Abb. 47—51). Es waren dies begrifflicher Weise ausgesuchte Fälle, bei denen die Vererbung besonders markant in Erscheinung trat. Nach den Erfahrungen der Praxis sind solche Beispiele der Vererbung, die sich durch Generationen lückenlos verfolgen läßt, für die Otosklerose selten. Häufiger kommen Patienten zur Untersuchung, bei denen die Otosklerose sporadisch auftritt, ohne daß von Schwerhörigkeit in der Verwandtschaft etwas bekannt ist. Nach HAIKE sind Verwandtenehen nicht selten zu beobachten, doch konnten wir diese Beobachtung nicht bestätigen. Die bisher herrschende Unklarheit wird besonders anschaulich illustriert, wenn wir die Meinungen über den Erbgang der Otosklerose hier wiedergeben.

W. ALBRECHT vertrat die Meinung, daß die Otosklerose sich in einzelnen Fällen dominant vererbt, daß sie aber in der Mehrzahl der Fälle einer anderen Art der Vererbung, vielleicht einem *recessiven* oder auch einem *polymer recessiven* Erbmodus folgt.

BAUER und STEIN konstruierten auf Grund ihrer Berechnungen einen *dimer recessiven* Erbgang.

HAIKE stellte unter 7 Fällen 5mal einen *einfach recessiven* Erbgang fest, ein Fall war unklar, einmal war an eine *unregelmäßig dominante* Vererbung zu denken.

E. SCHMIDT kommt zu der Meinung, daß die Otosklerose keinem bestimmten Erbgang unterworfen zu sein scheint und regellos auftritt. Unter 106 Otosklerotikern fand sich in 57 Fällen eine familiäre Belastung, zum Teil in ganz schwerer Form, in 49 Fällen war über Schwerhörigkeit in der Familie nichts bekannt.

DAVENPORT, MILLES und FRINK haben alle bisher veröffentlichten Stammbäume gesammelt und verfügen über ein Material von 95 Familien. Sie kommen

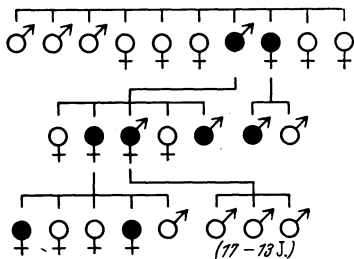


Abb. 47.

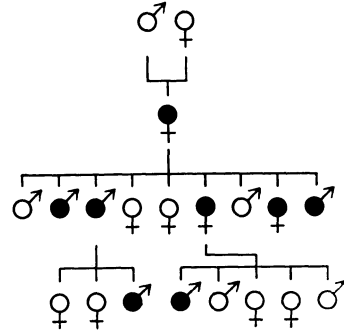


Abb. 48.

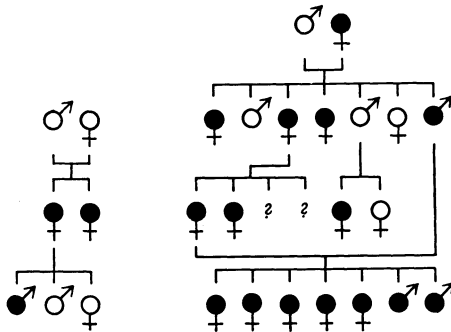


Abb. 49.

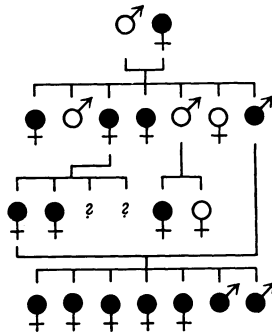


Abb. 50.

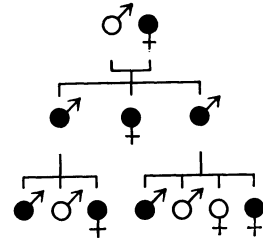


Abb. 51.

Abb. 47—51. Otosklerotische Stammbäume von KÖRNER und HAMMERSCHLAG.

zu dem Resultat, daß die erbliche Konstitution der Otosklerose auf *zwei dominanten Faktoren* beruht, einem autosomen Faktor A und einem Faktor X, der in den Geschlechtschromosomen gelegen ist.

Diese Verworrenheit der Meinungen und Befunde erscheint zunächst unentwirrbar. Sie läßt sich aber leicht erklären, wenn wir die besonderen Verhältnisse der Otosklerose berücksichtigen. Zunächst ist zu bedenken, daß es sich bei der Otosklerose nicht um eine im Keimplasma gelegene Mißbildung, sondern um eine *Disposition* zu der Erkrankung handelt. Bei einer erblichen Empfänglichkeit gegen bestimmte Krankheiten läßt sich aber, wie wir dies bei der Ozaena sahen, der Erbgang nie mit derselben Sicherheit feststellen, wie bei einer Mißbildung. Wie wir gerade auch bei der Otosklerose zeigen konnten, finden sich bei einer erblichen Disposition die verschiedensten Grade der Empfänglichkeit, und nicht selten bleibt sie in besonders leichten Fällen latent. Dazu kommt bei der Otosklerose als für die erbliche Beurteilung besonders erschwerendes Moment die Tatsache, daß der otosklerotische Herd im Leben keine Erscheinungen macht, wenn er eine Stelle befällt, die für das Hören ohne Bedeutung ist. Auf diese Schwierigkeit in der Beurteilung ist schon von LANGE hingewiesen worden, von M. WEBER wurde sie auf Grund seines histologischen Materials statistisch

begründet. Er konnte zeigen, daß nur in 31% der Fälle die otosklerotischen Herde an Stellen saßen, die für den Hörakt wichtig sind. Wenn sich unter den nahezu 70% der im Hörvermögen nicht geschädigten Fälle auch mancher befinden mag, bei dem die fortschreitende Otosklerose im Laufe der Zeit doch noch hörwichtige Partien befallen hätte, so ist die Zahl der latenten Fälle doch immer noch recht erheblich. Unter diesen Umständen einen bestimmten Erbgang zu finden, ist unmöglich. Es sind vor allem die leichten Fälle, die kleinen umschriebenen Herde, die häufig bei der klinischen Untersuchung nicht erfaßt werden, während die schweren, diffusen Formen regelmäßig auch die Stellen treffen, die für das Hören von Bedeutung sind. Diese diffusen Fälle mit ausgedehntem Umbau des Knochens vererben sich in dieser schweren Form weiter und bilden die Grundlage für die Stammbäume mit dominanter Vererbung. Die leichten Fälle aber, die in der Mehrzahl sind, geben nur vereinzelt Gelegenheit zu Schwerhörigkeit. Zwischen diesen beiden Extremen liegen die mittelschweren Fälle, die familiär gehäuft, aber doch sehr unregelmäßig auftreten und der erbbiologischen Forschung soviel Kopfzerbrechen verursacht haben.

Schrifttum.

I. Zusammenfassende Arbeiten.

ALBRECHT, W.: Über Konstitutionsprobleme in der Pathogenese der Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten. Z. Hals- usw. Heilk. **29** (1931). — Die Bedeutung der Konstitution für Hals, Nase und Ohr. Z. Hals- usw. Heilk. **40** (1936).

BAUER u. STEIN: Konstitutionspathologie in der Ohrenheilkunde. Berlin: Julius Springer 1926. — BAUR-FISCHER-LENZ, 3. Aufl. München: J. F. Lehmann 1927. — BRÜHL: Otosklerose. Handbuch der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, herausgeg. von DENKER-KAHLER.

FISCHER, EUGEN: Die Rehobother Bastarde usw. Jena: Gustav Fischer 1913.

GLAS: Motorische und sensible Neurosen der Speiseröhre. Handbuch der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, herausgeg. von DENKER-KAHLER, Bd. 9.

LEDERER: Erkrankungen der hämatopoetischen Organe. Handbuch der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, herausgeg. von DENKER-KAHLER, Bd. 6. — LEICHER: Vererbung anatomischer Variationen der Nase usw. München: J. F. Bergmann 1928.

MARX: Die Mißbildungen des Ohres. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, herausgeg. von HENKE-LUBARSCHE, Gehörorgan. Berlin: Julius Springer 1926. — MAYER, O.: Untersuchungen über die Otosklerose. Wien u. Leipzig: Alfred Hölder 1917. — MOLDENHAUER: Handbuch der Ohrenheilkunde, SCHWARTZE 1.

NAGER: Osteogenesis imperfecta. Handbuch der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, herausgeg. von DENKER-KAHLER, Bd. 6. — NAGER, F. u. M. MEYER: Die Erkrankungen des Knochensystems und ihre Erscheinungen an der Innenohrkapsel des Menschen. Berlin: S. Karger 1932.

RANZI: Mißbildungen und äußere Erkrankungen des Halses. Handbuch der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, herausgeg. von DENKER-KAHLER, Bd. 9 — DE RUDDER: Die akuten Zivilisationsseuchen. Leipzig: Georg Thieme 1934. — RUNGE: Handbuch der speziellen und pathologischen Anatomie und Histologie, herausgeg. von HENKE-LUBARSCHE, Gehörorgan.

SIEMENS: Zwillingspathologie. Berlin: Julius Springer 1924. — Vererbungs- und Konstitutionspathologie des Ohres und der Luftwege. Z. Hals- usw. Heilk. **29** (1931).

VERSCHUER, v.: Erbbiologisches Referat der Verh. Ges. dtsh. Hals- usw. Ärzte 1938.

WITTMACK: Über die normale und pathologische Pneumatisation des Felsenbeins. Jena: Gustav Fischer 1918. — Die Otosklerose auf Grund eigener Forschung. Jena: Gustav Fischer 1919.

II. Einzelarbeiten.

ALBRECHT, W.: Über Veränderungen in den oberen Luft- und Speisewegen bei Myotonia atrophica. Arch. f. Laryng. **33** (1920). — Die Vererbung der sporadischen Taubstummheit, der hereditären Innenohrschwerhörigkeit und der Otosklerose. Arch. Ohr- usw. Heilk. **110** (1922). — Pneumatisation und Konstitution. Z. Hals- usw. Heilk. **10** (1924). — Mittelohr-eiterung und Pneumatisation des Warzenfortsatzes. Z. Hals- usw. Heilk. **10** (1924). — Die Bedeutung der Konstitution bei den Erkrankungen des Ohres usw. Z. Laryng. usw. **14** (1925). — Die Vererbung der konstitutionell-sporadischen Taubstummheit. Arch. Ohr- usw. Heilk. **112** (1925). — Zur Vererbung der Otosklerose der labyrinthären Schwerhörigkeit

usw. Z. Konstit.lehre **11** (1925). — Die Bedeutung der Keimsubstanz für die Entstehung der Ozaena. Z. Hals- usw. Heilk. **15** (1926). — Die Bedeutung der Erbmasse bei Infektionen der Schleimhäute usw. Acta oto-laryng. (Stockh.) **11** (1927). — Zur Frage des Erbgangs konstitutioneller Ohrenleiden. Arch. Ohr- usw. Heilk. **116** (1927). — Zur Frage der Pneumatisation des Mittelohres, histologische Untersuchungen usw. Acta oto-laryng. (Stockh.) **14** (1930). — Zur Pathogenese des Mittelohrcholesteatoms. Acta oto-laryng. (Stockh.) **15** (1931). — The general Constitution and its local Expressions. Acta oto-laryng. (Stockh.) **17** (1932). — Die allgemeine Konstitution und ihre lokale Auswirkung in Hals, Nase und Ohr. Klin. Wschr. **1932 I**. — Zur Cholesteatomgenese. Z. Hals- usw. Heilk. **32** (1933). — Die Veränderungen der Schnecke bei hereditärer Innenohrschwerhörigkeit. Z. Hals- usw. Heilk. **34** (1933). — Die erblichen Ohrenleiden und das Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses. Z. Hals- usw. Heilk. **36** (1934). — Über thrombophlebitische Sepsis. Arch. Ohr- usw. Heilk. **134** (1933). — Beitrag zur Anatomie der Taubstummheit. Z. Hals- usw. Heilk. **42** (1938). — ALBRECHT, W. u. P. BOSSE: Die mangelhafte antitoxische Abwehr bei entzündlichen Erkrankungen des Ohres und der Tonsillen. Z. Laryng. usw. **1925**. — ALBRECHT, W. u. M. SCHWARZ: Anlage und Pneumatisation. Arch. Ohr- usw. Heilk. **134** (1933). — ALEXANDER: Zur Anatomie der congenitalen Taubheit. Anatomie der Taubstummheit, 2. Lieferung. — Verh. dtsh. otolog. Ges. **1905**. — Die Histologie der typischen hereditär-degenerativen Taubstummheit. Wien 1919. — Taubheit durch primäre Veränderungen des CORTISCHEN Organes. Mschr. Ohrenheilk. **59** (1925). — Zur Pathologie und pathologischen Anatomie der congenitalen Taubheit. Arch. Ohrenheilk. **61** (1904). — Anatomie und Klinik der nichteitrigen Labyrinthkrankungen. Arch. Ohrenheilk. **118** (1928). — Mschr. Ohrenheilk. **64** (1930). — ALEXANDER u. NEUMANN: Beitrag zur Anatomie der Taubstummheit. Anatomie der Taubstummheit, 6. Lieferung. — ALEXANDER u. TANDLER: Untersuchungen an kongenitalen Hunden und Katzen usw. Arch. Ohrenheilk. **66** (1905). — ALT: Ein Beitrag zur Anatomie der Taubstummheit. Mschr. Ohrenheilk. **42** (1908). — ALTMANN: Anatomie und formale Genese der Atresia auris congen. Mschr. Ohrenheilk. **67** (1933). — AMERSBACH: Arch. f. Laryng. **31** (1918).

BECK, J.: Beziehungen zwischen der Pneumatisation des Warzenfortsatzes und der Pneumatisation der Nebenhöhlen. Z. Hals- usw. Heilk. **18** (1927). — BECKS and M. WEBER: The influence of Diet on the bone system with special Reference to the alveol. process and the Labyrinthine capsul. J. amer. dent. Assoc. **18**. — BEHRENDT u. BERBERICH: Zur Stoffwechselfathologie der Rachitis und Otosklerose. Arch. Ohr- usw. Heilk. **121** (1929). — BENJAMINS: Eine alimentäre Theorie des Entstehens von Heufieber und eine darauf begründete Diät. Z. Hals- usw. Heilk. **30** (1932). — BEZOLD: Untersuchungen über das durchschnittliche Hörvermögen im Alter. Z. Ohrenheilk. **24** (1893). — BOCK: Über die Vererbung der angeborenen Taubstummheit. Diss. Königsberg 1933. — BÖHNING: Diphtherie und Konstitution. Leipzig: Georg Thieme 1937. — BONNEVIE: Vererbare Mißbildungen usw. Erbarzt. **1935**. — BOZZI: Die Art. audit. int. in ihren Beziehungen zur Atherosklerose. Zbl. Hals- usw. Heilk. **22** (1934). — Osservazione sull' oregine e sul decorso dell' art. auditiva int. Zbl. Hals- usw. Heilk. **24** (1935). — BRÜHL: Bemerkungen zu O. MAYERS Arbeit usw. Z. Hals- usw. Heilk. **26** (1930). — BRUNNER: Beiträge zur Pathologie des knöchernen Labyrinths mit besonderer Berücksichtigung der Otosklerose. Mschr. Ohrenheilk. **58** (1924). — BURCKHARDT u. OPPIKOFER: Arch. f. Laryng. **30** (1916).

CALDERA: Z. Ohrenheilk. **12** (1883). — CLEMINSON: J. Laryng. a. Otol. **42**. — CURTIUS: Septumvaricen und OSLERSche Krankheit als Teilerscheinung allgemeiner erbter Venenwanddystrophie. Klin. Wschr. **1928 I**.

DAVENPORT, MILLES and FRINK: The genetic Factor in Otosclerosis. Arch. of Otolaryng. **17**. — DENKER: Weitere Beiträge zur Anatomie der Taubstummheit. Anatomie der Taubstummheit, 4. u. 5. Lieferung. — DIETRICH: Angeborene Knochenbrüchigkeit usw. Virchows Arch. **275**.

ECKERT-MÖBIUS: Enchondrale Verknöcherung und Knorpelgefäßsystem. Arch. Ohr- usw. Heilk. **111** (1923). — Grundsätzliches zum Pneumatisationsproblem. Arch. Ohr- usw. Heilk. **142** (1937). — Vergleichend-anatomische Untersuchungen und Pneumatisationslehre. Vortrag Colleg. oto-rhino.lar. Venedig 1937. — EDEL, van GILSE u. POSTMA: Einige niederländische Familien mit erblichen Teleangiektasien der Schleimhäute usw. Acta oto-laryng. (Stockh.) **13** (1929).

FÄHNDRICH: Das pathologisch-anatomische Bild der recessiven Taubstummheit. Diss. Tübingen 1935. — FIEANDT u. SAXEN: Beiträge zur Histologie der Stria vascul. Z. Anat. **106** (1937). — FISCHER, J.: Die histologischen Veränderungen bei Osteogenesis imperf. Z. Ohrenheilk. **81** (1921). — FLEISCHMANN: Angeborener Schweißdrüsenmangel und Ozaena. Z. Laryng. usw. **1931**. — Ozaena. Mschr. Ohrenheilk. **66** (1932). — FRITZ: Chronischer Tubenmittelohrkatarrh, Schleimhauteiterung des Mittelohres und Körperbau. Inaug.-Diss. Tübingen 1937.

GASTAUER: Über die enchondrale Knochenschicht der menschlichen Labyrinthkapsel. Arch. Ohr- usw. Heilk. **138** (1934). — GLASSCHEIB: Ozaena. Med. Klin. **1927 II**. — Zur

Klinik der Ozaena. Mschr. Ohrenheilk. **65** (1931). — GOERKE: 2 Fälle von angeborener Taubstummheit. Anatomie der Taubstummheit, 3. Lieferung. — GRAY, A.: The otosclerosis problem. J. Laryng. u. Otol. **1934**. — GRIEBEL u. GRAHE: Stoffwechselstörung bei Otosclerose. Z. Laryng. usw. **1932**. — GUFFARTH: Das pathologisch-anatomische Bild der hereditär-degenerativen Innenohrschwerhörigkeit bzw. Taubheit. Diss. Tübingen 1936.

HAIKE: Zum Erbgang der Otosclerose. Arch. Rassenbiol. **20**. — HANHART: Dtsch. med. Wschr. **1934 I**. — Neue Studien über den Erbgang von Schizophrenie, Schwachsinn, Taubstummheit und Albinismus in schweizerischen Inzuchtgebieten. Sitz naturforsch. Ges. Zürich, 29. Jan. **1934**. — Die sporadische Taubstummheit als Prototyp einer einfach recessiven Mutation. Z. menschl. Vererbslehre **21** (1938). — HAYMANN: Amniogene und erbliche Hasenscharten. Arch. klin. Chir. **70** (1903). — HINSTORFF: Grundumsatzuntersuchungen bei Otosclerose. Inaug.-Diss. Frankfurt a. M. 1929. — HIRZFELD u. BROCKMANN: Klin. Wschr. **1924 II**. — HOFER: Ozaena. Berl. klin. Wschr. **1913 II**. — HORNBERGER: Über die Doppelseitigkeit der Cholesteatomeiterung. Inaug.-Diss. Tübingen 1937.

KAHLER: Zur Mandelfrage. Zbl. Hals- usw. Heilk. **20** (1933). — Zur Frage der Erbllichkeit der Rhinitis atroph. Festschrift für INO KUBO 1934. — KALLOS u. KALLOS-DEFFNER: Die experimentellen Grundlagen der Erkennung und Behandlung der allergischen Krankheiten. Erg. Hyg. **19**. — KOCK: Ein Fall von leukämischen Blutungen ins innere Ohr. Z. Ohrenheilk. **50** (1905). — KOLMER: Neue Erfahrungen am menschlichen Labyrinth. Arch. Ohr- usw. Heilk. **114** (1926). — KRAINZ: Über die Auskleidung der lufthaltigen Warzenzellen. Z. Hals- usw. Heilk. **8** (1920). — KRAMPITZ: Über einige seltene Formen von Mißbildungen des Gehörorganes. Z. Ohrenheilk. **65** (1912). — KRIEGSMANN: Beitrag zur Osteodystrophia fibrosa localis des Oberkiefers. Arch. Ohr- usw. Heilk. **137** (1933).

LANGE: Aplasie des Ganglion spirale und des N. cochlearis als Ursache angeborener Taubstummheit. Arch. Ohr- usw. Heilk. **93** (1914). — Die histologische Feststellung von erblicher Taubheit und Schwerhörigkeit. Z. Hals- usw. Heilk. **41** (1937). — LANGENBECK: Das Symmetriegesetz der erblichen Taubstummheit. Z. Hals- usw. Heilk. **39** (1936). — LEROUX: Ozaena. Internationaler Kongreß Madrid 1932.

MATTHÉ: Zbl. Hals- usw. Heilk. **16** (1931). — MAYER, A.: Polyposis nasi und Körperbau. Inaug.-Diss. Tübingen 1937. — MAYER, H.: Scharlachotitis und Schleimhautkonstitution. Erbl. Hals- usw. Arzt **1937**. — MAYER, O.: Das anatomische Substrat der Altersschwerhörigkeit. Arch. Ohrenheilk. **105** (1920). — Zwei Fälle von ererbter labyrinthärer Schwerhörigkeit. Z. Ohrenheilk. **80** (1921). — Bericht über die Ergebnisse zur Otosclerosenfrage. Z. Hals- usw. Heilk. **6** (1923). — Über die Entstehung der Spontanfrakturen der Labyrinthkapsel und ihre Bedeutung für die Otosclerose. Z. Hals- usw. Heilk. **26** (1930). — Die Ursache der Knochenneubildung bei der Otosclerose. Acta oto-laryng. (Stockh.) **15** (1931). — Die Entstehung der Spontanfrakturen der Labyrinthkapsel usw. Z. Hals- usw. Heilk. **28** (1931). — Otosclerose. Internationaler Kongreß Madrid 1932. — Ist von der Anwendung von Adrenalin eine Heilung der Otosclerose zu erwarten? Wien. klin. Wschr. **1932 I**. — Zur dritten Otosclerose-Hypothese OTTO MAYERS. Arch. Ohr- usw. Heilk. **133** (1932). — METZKES: Untersuchungen über den Erbgang der sporadischen konstitutionellen Taubstummheit. Gesellschaft zur Beförderung der gesamten Naturwissenschaften zu Marburg. Berlin 1929. — MEYER, M.: Über Osteogenesis imperfecta congenitalis der Labyrinthkapsel. Z. Hals- usw. Heilk. **26** (1930). — Über einige für die Pathologie der Erkrankungen des Skelettsystems interessante Beobachtungen an der knöchernen Innenohrkapsel des Menschen. Virchows Arch. **288** (1926). — Über Entstehung, knochenzerstörende Ausbreitung und theoretische Einordnung des sekundären Cholesteatoms usw. Arch. Ohr- usw. Heilk. **139** (1934). — MÖLLER-HOLST: Exostosen. Z. Morph. u. Anthrop. **31** (1932). — MORHEN: Diabetes mellitus und Ohr. Fol. oto-laryng. **26**.

NAGER: Arch. Ohrenheilk. **109** (1922). — Mißbildungen der Schnecke und des Hörnerven. Z. Hals- usw. Heilk. **11** (1925). — Die Histologie der Taubstummheit bei Retinitis pigment. Beitr. path. Anat. **77**. — Schweiz. med. Wschr. **1927 I**. — NAGER, F. u. M. MEYER: Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie der knöchernen Labyrinthkapsel. Passow-Schäfers Beitr. **28** (1931). — Die Stellung der Otosclerose in der heutigen Knochenpathologie. Z. Hals- usw. Heilk. **31** (1932).

OPPIKOFER: 3 Taubstummenlabyrinth. Z. Ohrenheilk. **43** (1903).

POTTER, E.: A hereditary ear malformation. J. Hered. **28** (1937). — PRCECHTEL: Acta oto-laryng. Congenital lateral fistula colli 1927.

QUIX u. BROWER: Beitrag zur Anatomie der kongenitalen Taubstummheit. Anatomie der Taubstummheit, 7. Lieferung.

REICHMANN: Enthalten die Tonsillen Stoffe, die das Körperwachstum beeinflussen? Arch. Ohr- usw. Heilk. **136** (1933). — Die Erbllichkeit des Nasenblutens bei Erweiterung des Loc. KIESSELBACH. Doktor-Diss. Tübingen 1935. — RICHTER: Vergleichende Hörprüfungen an Individuen verschiedener Altersklassen. Arch. Ohrenheilk. **36** (1894). — RUEDI: Die Mittelohrraumentwicklung vom 5. Embryonalmonat bis zum 10. Lebensjahr.

Acta oto-laryng. (Stockh.) **22** (1935). — RUTTIN: Ohrbefund bei Osteopsathyrosis. Mschr. Ohrenheilk. **53** (1919).

SANDEL: Z. menschl. Vererbgslehre **19**. — SAXEN: Pathologie und Klinik der Altersschwerhörigkeit. Acta oto-laryng. (Stockh.) **23** (1936). — SCHEIBE: Bildungsanomalien im häutigen Labyrinth bei Taubstummheit. Z. Ohrenheilk. **27** (1896). — SCHMIDT, E.: Erblichkeit und Gravidität bei Otosclerose. Arch. Ohr- usw. Heilk. **136** (1936). — SCHMIDT, V.: Mschr. Ohrenheilk. **59** (1925). — Ozaena. Internationaler Kongreß Madrid 1932. — SCHNEIDER: Untersuchungen einer mit Innenohrschwerhörigkeit stark belasteten Sippe. Z. Hals- usw. Heilk. **42** (1936). — SCHÖNEMANN: Beitrag zur pathologischen Anatomie der Taubstummheit. Anatomie der Taubstummheit, 7. Lieferung. — SCHÖNLANK: Konstitutionspathologie und Therapie der hydropenischen Atrophie der Schleimhäute von Nase, Nasenrachen und Luftwegen. Mschr. Ohrenheilk. **71** (1937). — SCHWARZ: Die Formverhältnisse der Nasensecheidewand bei 84 Zwillingen. Arch. Ohr- usw. Heilk. **119** (1928). — Die Bedeutung der hereditären Anlage für die Pneumatisation usw. Arch. Ohr- usw. Heilk. **123** (1929). — Untersuchungen zur individuellen Histologie des Bindegewebes. Arch. Ohr- usw. Heilk. **129** (1931). — Die Einsenkung der SHRAPNELLSchen Membran usw. Arch. Ohr- usw. Heilk. **131** (1932). — Gewebsaufbau und Entwicklung der Schleimhaut in den Nasen- nebenhöhlen usw. Z. Laryng. usw. **22** (1932). — Synthetisches Wachstum und Formbildung am Siebbein. Z. Laryng. usw. **24** (1934). — Zur Entwicklung des Siebbeins. Passow-Schaefers Beitr. **31** (1935). — Die Konstitution der Schleimhaut. Z. Hals- usw. Heilk. **40** (1936). — Körperbau und Schleimhautcharakter. Z. menschl. Vererbgslehre **21**. — Mißbildungen des äußern Ohres. Verh. südwestdtsh. Otol. **1938**. — SEIFFERTH: Über die Ätiologie und Behandlung der Otosclerose. Arch. Ohr- usw. Heilk. **143** (1938). — SIEBENMANN: Verh. dtsh. otol. Ges. **1904**. — SIEBENMANN-BING: Über den Labyrinth- und Hirnbefund bei einem an Retinitis pigmentosa erblindeten angeborenen Taubstummen. Z. Ohrenheilk. **54** (1907). — SINGER: Z. Hals- usw. Heilk. **32** (1933). — SPORLEDER: Über die funktionelle Prüfungsresultate und über Sektionsergebnisse in höherem Alter. Arch. Ohrenheilk. **47** (1899). — STEURER: Anatomische Studien über den Aufbau der Mittelohrschleimhaut und deren Beziehungen zur Zellbildung des Warzenfortsatzes. Z. Hals- usw. Heilk. **1926**. — Zur Pathogenese des Mittelohrcholesteatoms. Z. Hals- usw. Heilk. **24** (1929).

TOBECK: Über Veränderungen im knöchernen Labyrinth von Kaninchen durch Vigantol- überdosierung. Z. Hals- usw. Heilk. **32** (1933). — Die experimentelle Osteodystrophia fibrosa durch Vigantolüberdosierung und ihre Bedeutung für die Otosclerose. Z. Hals- usw. Heilk. **34** (1934). — TORRIGIANI: Atresia congenita omolaterale usw. Zbl. Hals- usw. Heilk. **11** (1928).

UFFENORDE: Die verschiedenen Entzündungsformen der Nasennebenhöhlenschleimhaut. Z. Ohrenheilk. **72** (1915). — Über katarrhalische Nebenhöhlenentzündung. Mschr. Ohrenheilk. **59** (1925). — Diabetes und Mittelohreiterung. Z. Hals- usw. Heilk. **35** (1935). — UNDRITZ: Z. Hals- usw. Heilk. **1926**. — Arch. Ohr- usw. Heilk. **119** (1928). — URBAN- TSCHITSCH: Fistula auris congen. Mschr. Ohrenheilk. **1877**.

VOSS, O.: Zur Physiologie der Tonsillen. Arch. Ohr- usw. Heilk. **121** (1929).

WANGEMANN: Anatomisch-pathologische Untersuchungen über die Arteriosklerose der Art. audit. int. Z. Hals- usw. Heilk. **30** (1931). — WEBER, H.: Kombination von Pigment- degeneration der Netzhaut mit Taubstummheit. Diss. Tübingen 1939. — WEBER, M.: Osteogenesis imperfecta der Labyrinthkapsel. Z. Hals- usw. Heilk. **25** (1930). — Zur Theorie der experimentellen Otosclerose. Z. Hals- usw. Heilk. **26** (1930). — Osteodystrophia fibrosa usw. Beitr. path. Anat. **82**. — The bone picture of otosclerosis. Arch. of Otolaryng. **12**. — Otosclerose im polarisierten Licht. Z. Hals- usw. Heilk. **29** (1931). — Über experimentelle Osteodystrophia fibrosa der Labyrinthkapsel beim Hund. Acta oto-laryng. (Stockh.) **17** (1932). — The blue Mantels in otosclerosis etc. Ann. of Otol. **42**. — Otosclerose und Umbau der Labyrinthkapsel. Leipzig: Poeschel u. Trepte 1935. — WEBER, M. u. H. BECKS: Experimentelle Osteodystrophia fibrosa beim Hund usw. Virchows Arch. **283**. — WEITZ: Studien an eineiigen Zwillingen. Z. klin. Med. **101**. — Über die Erblichkeit der Herz-, Gefäß- und Nierenkrankheiten. Dtsch. med. Wschr. **1934 II**. — WIRTH: Überempfindlichkeitskrankheiten. Fol. oto-laryng. **38**. — WIRTH u. CURTH: Kurvenmäßige Darstellungen des Otoscleroseverlaufs. Arch. Ohr- usw. Heilk. **136** (1933). — WITTMACK: Weitere Beiträge zur Kenntnis der degenerativen Neuritis und Atrophie des Hörnerven. Z. Ohrenheilk. **53** (1907). — Betrachtungen zum Otoscleroseproblem. Acta oto-laryng. (Stockh.) **18** (1933). — Über die Pathogenese der angeborenen Taubstummheit. Dtsch. med. Wschr. **1937 II**. — WOJATSHECK: 4. Allrussischer Kongreß.

ZINSER: Ozaenaschleimhaut und Körperbau. Inaug.-Diss. Tübingen 1936.

Erbbiologie und Erbpathologie des Lungenapparates.

Von K. DIEHL, Sommerfeld/Osthavelland.

Mit 51 Abbildungen.

Während auf anderen Gebieten in erbbiologischer Hinsicht ein breites und gut fundiertes Beobachtungsgut schon vorliegt, ist dies beim Lungenapparat bisher nur zum Teil der Fall. In mancher Richtung sind die Forschungen über Ansätze nicht hinausgekommen. Es ist so nicht möglich, die Darstellung auf einige zusammenfassende erbbiologisch orientierte Gesichtspunkte aufzubauen, vielmehr wird sich in vieler Hinsicht ein Mosaik ergeben. Hierzu kommt, daß die abzuhandelnden einzelnen krankhaften Zustände, bei denen mit größter Wahrscheinlichkeit mit einem Wirken von Erbfaktoren zu rechnen ist, heterogener Natur sind. Es liegt so in der Natur der Sache, wenn die Darstellung in einzelne Sonderabschnitte zerfällt, die zum Teil auf den ersten Blick eine innere Verbindung vermissen zu lassen scheinen. Die Zahl der ungelösten Fragen ist groß, ihre Bearbeitung dringend notwendig und dankenswert.

I. Morphologisch-Physiologisches.

Es ist bekannt, daß die *äußere Form des Brustkorbs* bei erbgleichen Zwillingen wesentlich ähnlicher als bei erbverschiedenen ist. Nach WEITZ ist der Brustkorb mehr in seiner Breite als in seiner Tiefe von idiotypischen Einflüssen abhängig. Die größere morphologische Ähnlichkeit der Brustkörbe erbgleicher Zwillinge gegenüber erbverschiedenen tritt auch im Röntgenthoraxbild deutlich zutage. Es ergeben sich aber hier nicht nur hinsichtlich der knöchernen Begrenzungslinie größere Ähnlichkeiten, sondern auch die Schattenstruktur des Hilus und der Lungenzeichnung, ferner die Begrenzung der Lungenfelder nach abwärts durch die Zwerchfellkuppen zeigen bei erbgleichen Paarlingen eine wesentlich größere Übereinstimmung als bei erbverschiedenen Paaren. v. VERSCHUER hat folgende Tabelle mitgeteilt:

Tabelle 1.

Merkmal	Autoren	EZ			ZZ		
		++	+(+)	+—	++	+(+)	+—
Form des Zwerchfells	v. VERSCHUER u. ZIPPERLEN	15	10	—	8	9	8
Form des Brustkorbs	v. VERSCHUER u. ZIPPERLEN	16	7	2	4	7	15
Zeichnung von Lunge und Hilus	CURTIVS	22	11	2	4	11	7

Ergeben diese Untersuchungen eine Abhängigkeit der Form des Brustkorbs, des Zwerchfells, der Lungen- und Hiluszeichnung von Erbfaktoren, so konnten SPAICH und OSTERTAG und WERNER nachweisen, daß ein Erbeinfluß auch auf die *Funktionen des Lungenapparates* vorliegt. SPAICH und OSTERTAG fanden

eine durchschnittliche Differenz des Lungenfassungsvermögens bei erbgleichen Paaren von 285,71 ccm, bei erbverschiedenen von 317,5 ccm. Der von WERNER festgestellte Unterschied ist größer: bei EZ ein mittlerer Unterschied von 160 ccm, bei ZZ von 520 ccm. In den Untersuchungen von WERNER beträgt das Verhältnis EZ:ZZ 1:3,25. WERNER kommt auf Grund besonderer Berechnungen zu dem Endergebnis, daß die erbbedingten Unterschiede bei ZZ und somit auch bei einer bestimmten Bevölkerungsgruppe die umweltbedingten Unterschiede im Durchschnitt mindestens um das 9,6fache übertreffen. Dieser Zahl kommt nach WERNER aber nur eine prinzipielle Bedeutung zu.

SPAICH und OSTERTAG, auch WERNER berichten in ihren Arbeiten, daß bei einigen erbgleichen Zwillingspaaren sich recht erhebliche Unterschiede in der Vitalkapazität zwischen den jeweiligen Partnern finden. Bei einem Paar von WERNER betrug die Differenz 320 ccm, bei einem anderen Paar sogar 440 ccm. Wie SPAICH und OSTERTAG, so nimmt auch WERNER zur Erklärung dieser Tatsache besondere Umweltverschiedenheiten an.

Aus den eben angeführten Arbeiten ergibt sich zweifellos eine Abhängigkeit der Vitalkapazität von erblichen Gegebenheiten. Es ist aber dringend zu wünschen, daß weitere Untersuchungen über die Lungenfunktionen durchgeführt werden. Die Bestimmung des Lungenfassungsvermögens allein entspricht nicht den Forderungen, die die Klinik heute an eine Lungenfunktionsprüfung stellt. Es wären hier weiter zu untersuchen: Grundumsatz, Komplementärluft, Reserve- luft, Atemvolumen, Residualluft, Atemfrequenz, Minutenvolumen, O₂-Verbrauch pro Minute, Atemäquivalent, Atemgrenzwert, Atemreserve, Verhältnis Atemgrenzwert zu effektiver Atmung, Sauerstoffdefizit und apnoeische Pause, alles unter der Feststellung des Soll- und Istwertes.

II. Lungenlappung.

Die Lappung der Lunge ist bekanntlich außerordentlich vielen Variationen unterworfen. Konnten doch z. B. BLASI und GORGONE mitteilen, daß sie die als normal von den Anatomen beschriebene Lappung: rechte Lunge drei, linke Lunge zwei Lappen, bei Normaltypen nur in 32%, bei Kurztypen in 30,0% und bei Langtypen in 64,4% fanden. Es ist somit zu erwarten, daß Abweichungen von der als Norm geltenden Lappung familiär gehäuft zur Beobachtung gelangen können, ohne daß diese familiäre Häufung etwas über eine Verknüpfung dieser Abweichungen mit Erbvorgängen auszusagen braucht. RÖSSLE hat jedoch Familienbeobachtungen mitgeteilt, bei denen die offenbare Dominanz des Vorkommens solcher Abweichungen eine zufällige Häufung ausschließt.

Er führt folgende Beobachtung an: Ein 89 jähriger Buchhändler hat eine Anzahl kleinerer Anomalien, unter anderem sowohl die rechte wie die linke Lunge dreilappig. Sein jüngster Sohn, 27 jährig, Gymnasiallehrer, besitzt dieselbe Lappung; ein 2. Sohn, 45 jährig, Buchhändler, hat ebenfalls 6 Lungenlappen, rechts und links je drei. Ein 3. Sohn, 53 jährig, Gymnasiallehrer, und ein 4. Sohn, 61 jährig, Universitätsprofessor, ebenfalls. Es sind also zusammengefaßt: Vater und 4 Söhne mit derselben, in diesem Falle offenbar dominant vererblichen Mißbildung behaftet.

Trotz der Feststellung von H. MÜLLER, daß unter den Lappungsanomalien die Bildung eines linksseitigen Mittellappens (in verschiedenen Abstufungen) mit am häufigsten zu beobachten ist, ist diese Beobachtung sehr bemerkenswert. Nach RÖSSLE kann eine zufällige Häufung ausgeschlossen werden. RÖSSLE teilt in der gleichen Abhandlung noch folgendes mit: „Andere Beispiele betreffen die mangelnde Absetzung des rechten Mittellappens der Lunge, welche besonders häufig ist, die abnormen quergestellten Kerben der Unterlappen (Demonstration eines Falles von Mutter und Kind), die besonderen Formungen des Lingulus des linken Oberlappens (Demonstration). Lehrreich in dieser Beziehung ist

auch die Sektion von Drillingen, die ich auszuführen Gelegenheit hatte; die Nachgeburt bestand aus zwei Placenten, Eihautverhältnisse unklar. Zwei von den drei Kindern waren männlichen Geschlechts, glichen sich aufs Haar und wiesen innerlich starke Übereinstimmungen auf im Gegensatz zu dem Befund bei dem dritten Kind, einem Mädchen, das seinerseits multiple Mißbildungen aufwies. Die Knaben stimmten unter anderem in bezug auf abnorme Kerben beider Lungen überein.“

RÖSSLE hat in derselben Arbeit Mitteilung über die Befunde bei Zwillingen gemacht, deren Ergebnis hinsichtlich der Lungenbefunde in nachfolgender Tabelle zusammengestellt ist:

Tabelle 2.

Zwillingart	Geschlecht	Länge	Äußeres ¹	Lunge ¹
Nach dem Eihautbefund EZ	♂♂	49 : 51	=	Lappung ++
	♂♂	25 : 25	=	Lingulus +—; Kerbe Oberlappen ++
	♂♂	39,5 : 38		Lappung ++
	♂♂	47,5 : 47	=	Rechter Mittellappen +—
	♂♂	33,5 : 34,5	=	Lappung ++
Eihautbefund unbekannt	♂♂	39 : 33	=	Lappung ++
	♂♂	31,5 : 30	=	Lappung +—; ++
	♂♂	48 : 52		Lappung =
	♂♂	44 : 41	=	Lappung =
Nach dem Eihautbefund ZZ	♂♂	29 : 28	+— Kernikterus	Form +—
	♀♀	40,5 : 40	++	Lappung +—
	♀♀	38 : 38	Ohr = Haare +—	Lappung =
PZ	♂♀	38,5 : 37	+—	Lappung ++
	♂♀	40,4 : 40,7	+—	Lappung +—
	♂♀	41 : 39,5	++	Lappung ++

¹ = und ++ Übereinstimmung; +— unähnlich.

Besonderes Augenmerk ist in den letzten Jahren dem *Lobus accessorius inferior* zugewandt worden. H. MÜLLER berichtet, daß SCHAFFNER unter 105 Lungen 15mal rechts, 13mal links den Lobus accessorius inferior gut ausgebildet, aber viel häufiger noch unausgebildet, also mehr oder weniger deutlich angedeutet, fand. FLEISCHNER fand bei 25 Lungen anatomisch 7 mal einen ausgebildeten oder angedeuteten Lobus accessorius inferior auf einer der Lungenhälften. Bei 50 Feten fand er diese Anomalie 2mal voll ausgebildet und 4mal unvollkommen.

Die Existenz dieses akzessorischen Lappens ist, den Ausführungen SCHNEIDERS folgend, daran geknüpft, daß der Herzbeutel nicht in ganzer Ausdehnung am Zwerchfell befestigt ist, sondern zwischen ihm und dem Diaphragma noch ein freier Raum bleibt, der Sinus subpericardicus, in den sich ein beträchtlicher Lappen der rechten Lunge hineinlegt. Bei den Zweifüßlern verschwindet dieser Raum mit der zunehmenden Anlagerung des Herzbeutels an das Zwerchfell, was in Zusammenhang mit der aufrechten Körperhaltung und der dabei eintretenden metameren Rumpferkürzung (RÜGE) steht. Damit tritt dann der Lobus infracardiacus als selbständige Lappenbildung in der Reihe der Primaten immer mehr zurück, um bei den Anthropomorphen wie beim Menschen in der Regel nicht mehr äußerlich hervorzutreten; das von seinem Bronchus versorgte Gebiet verschwindet im Stammlappen. Dieser Bronchialast, von AEBY zuerst nachgewiesen, der Infrakardialbronchus (Herzbronchus), ist rechts ein selbständiger Ast des Stammes, der einzige, der ventromedian entspringt. Auf der linken Seite hat er sein Analogon in einem medialen Seitenast des zweiten Ventralbronchus (EWART, SCHAFFNER, NARATH). Das von ihm versorgte Gebiet hat eine ähnliche Lagerung im Lungenstamm wie rechts und kann unter

Umständen ebenfalls als selbständiger Lappen hervortreten. Dies kann beim Menschen wie bei den höheren Primaten der Fall sein, vereinzelt hat es NARATH auch bei anderen Tierspezies gesehen.

Der Lobus accessorius inferior gehört nach H. MÜLLER zu den am häufigsten zu beobachtenden Lappenanomalien der Lunge. Er hat nach FLEISCHNER im voll ausgebildeten Zustand die Form eines schrägen Kegels. Seine Grundfläche ist ungefähr kreisförmig. Die Spitze des Lappens liegt in der Nähe der Lungenwurzel. — TALIA konnte ihn auf 600 Röntgenaufnahmen 35 mal = in 6,2% nachweisen.

Klinisch kommt dem Lobus accessorius inferior einige Bedeutung zu, da gewisse krankhafte Veränderungen (vor allem Bronchiektasen und chronisch infiltrative Prozesse) in ihm auftreten können.

Direkte Familien- oder Zwillingbeobachtungen liegen bisher nicht vor. Trotzdem ist die Beachtung dieser akzessorischen Lungenlappen im Rahmen des vorliegenden Handbuchs notwendig, notwendig einmal deshalb, weil auf sie im Abschnitt „Bronchiektasen“ immer wieder eingegangen werden muß, und zweitens deshalb, weil bei einigen später anzuführenden Beobachtungen von familiär gehäuft auftretenden Bronchiektasen die Bronchiektasen in diesen Lappen eingelagert sind, also auch eine Familiarität dieser Lappenbildung vorliegt.

Abseits von diesen, eben beschriebenen Abnormitäten der Lungenlappung steht der *Lobus venae azygos Wisbergi*.

Entwicklungsgeschichtlich entsteht die „unpaare“ Azygosvene aus einem paarig angelegten System. Infolge der Senkung des Herzens kommt es schon frühzeitig zur Asymmetrie. Normaliter überlagert die Azygosvene den rechten Hauptbronchus, übt also keinerlei Einfluß auf die Lungenform aus. Bei dem Lobus venae azygos dagegen ist es zur Einschnürung des Lungengewebes durch die Azygosvene gekommen, zweifellos durch Vorgänge, die eine streng mediastinale Lage der Azygosvene verhinderten.

Nach SCHNEIDER liegt der Ausgangspunkt der Anomalie in einem abnormen Verhalten der hinteren Kardinalvene. Wenn diese lateralwärts verschoben ist, so muß der infolge des Descensus cordis entstehende Venenbogen, da er von einem lateralen Fußpunkt ausgeht, die Pleurahöhle durchqueren, um auf kürzestem Wege die Hohlvene zu erreichen. Er wird dabei von einem pleuralen Aufhängeband (Mesoazygos) getragen, das die Vene beim Descensus cordis gewissermaßen ausgezogen hat; diese Pleurafalte ist somit die Folge dieses seitlichen Ausbiegens des kranialen Teils der Azygosvene. Nun wächst die Lunge nach oben, sie trifft auf ein, einen mehr oder weniger großen medialen Teil der Pleurahöhle abtrennendes Segel. Es kommt zur Einkerbung der Lunge und so zur Abtrennung eines mehr oder weniger großen Lungenlappchens (Abb. 1).

Die Ursache für das abnorme Verhalten der hinteren Cardinalvene sieht BLUNTSCHLI in den Beziehungen der Azygosvene zu den Extremitätenvenen. SCHNEIDER macht hiergegen den Einwand, daß dann auch bei diesen bleibende Störungen nachweisbar sein müßten, was nicht der Fall zu sein scheint. SCHNEIDER ist es aufgefallen, daß in allen daraufhin untersuchten Fällen die Azygosvene vor ihrem Eintritt in das Mesoazygos noch den Truncus der beiden oberen rechten Intercostalvenen, die sonst direkt in die Anonyma münden, aufnimmt. „Es wäre denkbar, daß dies ein Moment ist, der die Azygosvene zum lateralen Ausbiegen nötigt, bzw. im Sinne der BLUNTSCHLISCHEN Auffassung in ihrer ursprünglichen lateralen Lage beim Descensus festhält. Von diesem Gesichtspunkt aus ist auch die abnorm hohe Mündung der Azygos in die Cava superior bei der beschriebenen Anomalie recht bemerkenswert. Jedenfalls kann man sagen, der teratogenetische Terminationspunkt für die Bildung eines Lobus azygos ist mit dem Descensus cordis gegeben.“

Ergänzend sei darauf hingewiesen, daß nach Ansicht mehrerer Autoren (H. MÜLLER) in seltenen Fällen von Azygoslappenbildung die Ursache für diese Lappenbildung in einem Pleuradefekt gesucht werden muß. Diese Ansicht ist noch umstritten (s. hier GENNADIEW).

Während der Lobus venae azygos früher nur ein Studienobjekt von Anatomen und Pathologen war, ist er seit Einführung der Röntgenuntersuchung auch dem Kliniker zugänglich. 1923 lenkten WESSLER und JACQUES nach KERLEY erstmalig die Aufmerksamkeit auf diese Lappenbildung. Deutscherseits war es

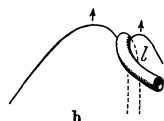


Abb. 1.
Schematische Darstellung von der Entstehung des Lobus venae azygos.
(Nach DAAN.)

VELDE, der 1927 unabhängig von den beiden ersten Autoren einen eigentümlichen Schattenstreifen in der rechten Lungenspitze beschrieb (Abb. 2). Inzwischen ist dieser Befund von verschiedenen Seiten erhoben worden, in der weitaus größten Mehrzahl rechtseitig, gelegentlich auch linkseitig. Über die Häufigkeit seines röntgenologischen Nachweises gibt Tabelle 3 Aufschluß.

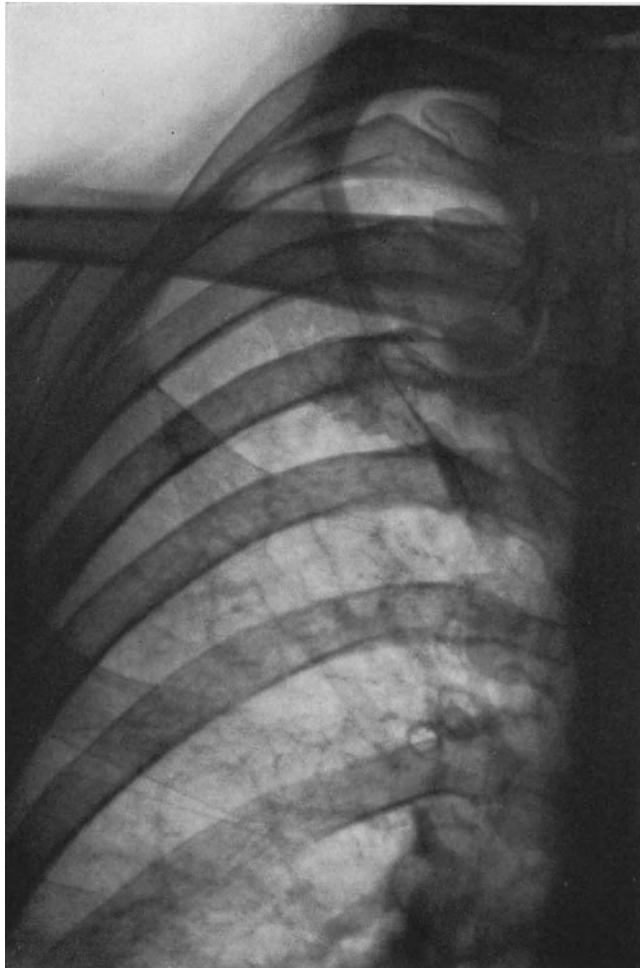


Abb. 2. Röntgenbild vom rechten Spitzen- und Oberfeld mit Lobus venae azygos: Zapfenförmige Fleckschatten in der Nähe des oberen Hiluspoles, übergehend in eine feine, nach außen konvex verlaufende Haarlinie (im Bereiche der ersten Rippe medial).

Bei etwa 50000 Röntgenfilmen wurde somit ein Azygoslappen im Mittel in 0,3% gefunden. Im einzelnen aber schwanken die Prozentsätze beträchtlich: zwischen 0,07 und 2,6%. Der letztere hohe Prozentwert wird auch von BOEHNHARDT angegeben, der mitteilt, daß KNÜSLI bei Durchleuchtung eines Wehrmachtsstandortes sogar 3,5% fand.

Nach KERLEY ist ein Lobus venae azygos gelegentlich mit dem Fehlen des Mittellappens der rechten Lunge verknüpft. VITA fand bei einem Kinde in tabula einen Lobus venae azygos und einen Lobus accessorius inferior. Auch DEHERRIPON, D'HOOR und CALLENS fanden mehrfach gleichzeitiges Vorkommen von

Tabelle 3.

Autoren	Literaturangabe	Zahl der Filme	Wie oft Lob. azyg.	Prozentsatz
MATHER und COOPER	Brit. J. Radiol. 1928 , 481	3 000	4	0,13
HJELM und HULTÉN	Acta radiol. (Stockh.) 1928 , 126	3 000	13	0,43
KEIJSER.	Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1929 , 326	3 500	10	0,28
V. L. MINEHART	U. S. Vet. Bur. Med. Bull. 1929 , 112	etwa 10 000	13	0,13
E. SUESS	Med. Klin. 1928 II, 1750	120	1	0,83
LITTEN	Dtsch. med. Wschr. 1929 , 400	8 000	6	0,07
LEVY und CADE	Lyon med. 1931 , 537	997	8	0,82
BOURDELLEÈS u. JALET	Presse mèd. 1931 , 1623	580	15	2,60
FANANO	Lotta c. tub. 1937 , No 2	5 652	28	0,49
CERVIA, TOMAS	Rev. argent. Tbc 3 (1937)	8 000	33	0,41
BACANU, C.	Z. Tbk. 80 , 355 (1938)	5 020	20	0,39
			(18mal rechts, 2mal links)	

von der Norm abweichenden Lappenfurchungen bzw. Querfalten an der Konvexität und Azygoslappenbildung.

Über ein *familiär gehäuftes Vorkommen des Azygoslappens* liegen mehrere Beobachtungen vor: LAMARQUE und BÉTOULIÈRES sahen ihn bei Vater und Sohn. UNDERWOOD und TATTERSALL fanden unter 280 Filmen den Azygoslappen zweimal. Sie haben daraufhin die Familien dieser beiden Personen untersucht (einmal 7, das andere Mal 3 Personen) und fanden in jeder der Familien nochmaliges Vorkommen eines Azygoslappens, und zwar bei Geschwistern der Ausgangspersonen. Von LOBEN wird ebenfalls über ein Vorkommen dieser Lungenlappenbildung bei Geschwistern berichtet. DAAN fand röntgenologisch den Lobus azygos im Laufe eines Jahres 5mal. Drei dieser Beobachtungen gehörten einer Familie an, und zwar handelte es sich um ein Kind, dessen Mutter und um den Bruder der Mutter.

Systematische Zwillingsuntersuchungen liegen bisher nicht vor. Bei ihren Untersuchungen über Zwillings tuberkulose fanden jedoch UEHLINGER und KÜNSCH ein eineiiges Zwillingspaar mit einem Lobus venae azygos rechts bei beiden Paarlingen.

Die klinische Bedeutung dieser Anomalie scheint nicht groß zu sein. Nur FANANO und BACANU haben über eine größere Anzahl von pathologischen Veränderungen in diesem Lappen berichtet. Auffallenderweise hat unseres Wissens nur KERLEY bisher über ein Vorkommen von Bronchiektasen in diesem Lappen Mitteilung gemacht. Diese Tatsache hat insofern eine gewisse Bedeutung, als sie die Auffassung von SAUERBRUCH über die bevorzugte Entstehung von Bronchiektasen im linken Unterlappen in einem besonderen Licht erscheinen läßt. Um Wiederholungen zu vermeiden, sei auf S. 105 verwiesen. Wenn nämlich die gelegentliche Hemmung des Lungenwachstums durch den Ductus Cuvieri einen Einfluß auf die Entwicklung kongenitaler Bronchiektasen haben soll, so müßte bei den Vorgängen der Azygosausbildung, wobei doch eine beträchtliche Störung des Lungenwachstums erfolgt, doch gleichfalls die Ausbildung von Bronchiektasen, zum mindesten in einer gewissen Häufigkeit, erfolgen. Bisher ist über diese Tatsache wenig bekannt. Es ist hier allerdings zu berücksichtigen, daß Oberlappenbronchiektasen, ganz besonders bei Sitz im Spitzengeschoß, klinisch weniger in Erscheinung treten als solche in anderen, vor allem also tiefer gelegenen Lungenabschnitten.

III. Die Bronchiektasenkrankheit.

In seinem großen Referat auf der 37. Tagung der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin hat L. BRAUER 1925 dargelegt, daß sich die krankhafte Erweiterung des menschlichen Bronchialbaumes bei primär meist freiem Pleuraspalt, von einer Bronchitis catarrhalis superficialis ausgehend, auf dem Wege einer Bronchitis intramuralis und ulcerosa und einer Peribronchitis infiltrativa entwickelt. Diesen auf dem Boden entzündlicher Vorgänge entstandenen Bronchiektasen stehen die „kongenitalen“ gegenüber, also Bronchiektasen, denen angeborene Anomalien zugrunde liegen. Diese angeborenen Anomalien geben nach BRAUER nicht in irgendwie nennenswerter Zahl die Basis für das spätere Bild der Bronchiektasen ab.

Nur 2 Jahre später sind die Ausführungen von F. SAUERBRUCH auf dem Chirurgenkongreß in Berlin über die Pathogenese und Behandlung von Bronchiektasen von der Auffassung getragen, daß Bronchiektasen wohl eine Folge bestimmter, meist entzündlicher Veränderungen im Lungengewebe sein können, daß aber gerade kongenitale krankhafte Erweiterungen der Bronchien, denen bisher fast nur ein theoretisches Interesse zugewandt wurde, häufig zur Beobachtung gelangen, ja daß 80% aller auf einen Unterlappen begrenzten Bronchialerweiterungen des Kindesalters diesen Formen zugehören und daß endlich sie somit praktisch am wichtigsten sind.

Während also nach BRAUER für weitaus die Mehrzahl aller Bronchialerweiterungen konstitutionelle Gegebenheiten keine Rolle spielen, sondern erworbene Faktoren für ihre Entstehung maßgeblich sind, ist SAUERBRUCH gerade der gegenteiligen Ansicht. Von beiden Autoren wird somit wohl die Möglichkeit der Bronchiektasenentstehung auf dem Boden konstitutioneller und entzündlicher Veränderungen zugegeben, in ihrer Auffassung aber hinsichtlich der zahlenmäßigen Verteilung der beiden Entstehungsmodi bestehen große Meinungsverschiedenheiten: BRAUER bezeichnet das Vorkommen „kongenitaler Bronchiektasen“ als selten, SAUERBRUCH dagegen ist der Auffassung, daß im Kindesalter 80% aller Bronchialerweiterungen im Bereich des Unterlappens auf dem Boden konstitutioneller Gegebenheiten entstehen.

Die Klärung dieser Frage ist nicht allein von theoretischem Interesse, sondern hat auch praktische Bedeutung. Die krankhafte Bronchierweiterung ist ein keineswegs seltenes Leiden, vielmehr muß auf Grund der Ergebnisse der Bronchographie angenommen werden, daß nach der Tuberkulose die Bronchiektasen als die häufigste chronische Lungenkrankheit zu gelten haben. Dazu kommt, daß es sich um ein ungemein chronisches Leiden handelt, das zu schwerem Siechtum, eventuell zum Tode führen kann. Einer erfolgreichen Behandlung ist das Leiden schwer zugänglich. Als erfolgreichste Behandlung für ausgeprägte Fälle hat sich in letzter Zeit die operative Entfernung des, die Bronchierweiterungen tragenden Lungenlappens erwiesen. Aber gerade für die Indikationsstellung zu dieser Behandlungsart ist nach SAUERBRUCH entscheidend, ob es sich im jeweiligen Falle um erworbene oder angeborene Bronchiektasen handelt. Nach SAUERBRUCH geben nur die letzteren eine Indikation zum operativen Vorgehen ab.

Wenn von zwei so bedeutenden Klinikern, wie es BRAUER und SAUERBRUCH sind, hinsichtlich der Häufigkeit pathogenetischer Vorgänge bei der Entwicklung einer bestimmten Krankheit so gegenteilige Auffassungen vertreten werden, so ist von vornherein anzunehmen, daß jeder der beiden Autoren in der Lage ist, Argumente anzuführen, die für seine Auffassung sprechen, ja es deutet diese Tatsache darauf hin, daß eine endgültige Entscheidung im Sinne des einen oder des anderen Autors schwierig ist. Interessant ist, daß auf die Gestaltung ihrer verschiedenen Meinungen zweifellos von Bedeutung gewesen ist, von welcher Seite sie an das Problem herantreten sind. BRAUER ist Internist, SAUER-

BRUCH Chirurg. Für SAUERBRUCH ist der während der Operation festgestellte und der spätere Präparatbefund das Entscheidende, das ihn dazu geführt hat, gegen die bisherige Meinung, deren Exponent BRAUER ist, Front zu machen. Für die Auffassung von BRAUER ist letztlich die Erfahrung maßgebend, daß sich in der Anamnese der meisten Bronchiektatiker Angaben über Erkrankungen finden, die die Entwicklung von Bronchialerweiterungen genügend zu erklären vermögen, daß also ein Ereignis feststellbar ist, das zwanglos das pathogenetische Geschehen erklären könnte. In den Fällen, in denen sich ein solches Ereignis nicht ermitteln läßt, verliert sich rückschauend das ganze Geschehen so im Dunkeln, daß eine Klärung nicht möglich ist. Da für BRAUER für die Entstehung von Bronchialerweiterungen die Bronchialwandschädigung, ganz vorwiegend auf entzündlicher Basis, von grundlegender Bedeutung ist, eine Gelegenheit zur Auslösung solcher Schädigungen aber in reichem Maße gegeben ist (Pneumonie oder bronchopneumonische Insulte der Lunge im Laufe von Masern, Keuchhusten, Grippen usw. oder Bronchitiden bei Masern, Keuchhusten sui generis), so besteht durchaus die Möglichkeit, daß auch bei den Kranken, die über ein solch besonderes Ereignis in früheren Jahren keine Angaben zu machen vermögen, ein etwa gleicher oder ähnlicher Vorgang die Bronchiektasen auslöste, dieses um so mehr, da nach KOWITZ eine Krankheitsdauer von nur 10 Tagen genügt, um die entscheidende Bronchialwandschädigung einzuleiten. Interessant an diesen Vorstellungen ist, daß angenommen wird, daß die Bronchiektasenkrankheit sich in ihren ersten Anfängen ins Kindesalter, unter Umständen ins früheste Kindesalter erstreckt.

Für SAUERBRUCH ist der regelmäßig bei Lobektomien zu erhebende Befund maßgebend: Der Pleuraspalt ist frei, es bestehen also keine Verwachsungen zwischen den Pleurablättern, die Lunge selbst ist zart und rosig; an umschriebenen Stellen schimmern grünlich-blaue, traubenartige Gebilde hindurch, die erweiterten peripheren Bronchien. Das Lungenparenchym selbst ist gesund, chronische entzündliche Veränderungen beschränken sich nur auf die Umgebung der erweiterten Bronchien. Die von SAUERBRUCH exstirpierten Lungenlappen sind von RÖSSLE und SUNDER-PLASSMANN histologisch untersucht worden. Nach SAUERBRUCH fand RÖSSLE eine Hyperplasie der Schleimdrüsen der Bronchien und keine Anzeichen für eine chronische Entzündung in der Umgebung der erweiterten Bronchien. RÖSSLE hat sich nach SAUERBRUCH von der kongenitalen Natur der Veränderungen überzeugt. Das Ergebnis der Untersuchung von SUNDER-PLASSMANN gipfelt in der Feststellung, daß der Nervenapparat der Bronchien, der normalerweise reichlich ausgebildet ist, weitgehend zerstört bzw. gestört sein muß, da sich keine Nerven nachweisen ließen. Eine Dilatation oder Kontraktion der Bronchien, eine Peristaltik ist nicht mehr möglich. Dazu kommt ein Versagen der Vasomotorik, infolge einer weitgehenden Desquamation der Epithelien Ausfall der Wirkungen des Flimmerepithels. Die Bronchien sind starre Röhren.

Nach SAUERBRUCH weist aber auf die Kongenitalität der Bronchiektasen ganz wesentlich hin, daß in der Anamnese der Kranken sich das Krankheitsgeschehen fast regelmäßig bis in die früheste Kindheit zurückverfolgen läßt. Es besteht eine Neigung zu Katarrhen oder aber es läßt sich ermitteln, daß das Krankheitsgeschehen sich im Anschluß an ein akutes Ereignis, eine Influenzapneumonie, Keuchhustenpneumonie oder dergleichen entwickelt hat. Hier werden aber diese entzündlichen Vorgänge nicht als einleitendes und das Geschehen beginnendes Ereignis gewertet, sondern als Auslöser des *klinischen* Krankheitsbildes angesehen. Infolge des entzündlichen Insults der Lunge kommt es zur Infektion der Bronchiektasen, die Infektion ist also ein sekundäres und nicht ein primäres Ereignis.

Hier berühren sich die Ausführungen von BRAUER und SAUERBRUCH. BRAUER erkennt die Bronchiektasie als erworbene, SAUERBRUCH aber als eine „kongenitale“ Gegebenheit, für deren *klinische* Manifestierung ein entzündlicher Insult des Lungengewebes sich öfter nachweisen läßt.

Jede der beiden Auffassungen findet zum Teil leidenschaftliche Bejahung. Besonders sind es die Kinderärzte, die die Ansicht von BRAUER zu stützen sich bemühen. Für die Auffassung von SAUERBRUCH hat in letzter Zeit KARTAGENER warm Stellung genommen. Er hat kürzlich die ganze Frage — in solch breiter Form erstmalig — unter dem Gesichtswinkel „erworben oder angeboren“ umfassend bearbeitet.

Im Laufe seiner Ausführungen weist KARTAGENER darauf hin, daß von französischen Autoren, hier vor allem von BARD, der auch auf dem Gebiet der Tuberkulose bedeutende Arbeiten geliefert hat, die Bedeutung endogener Faktoren bei der Entstehung von Bronchiektasen voll anerkannt und als ein häufiges Ereignis angesehen wird. Nach BARD gehören die Bronchiektasen zur Gruppe der krankhaften Erscheinungen, die zustandekommen als Folge einer primären Schwäche der Wandungen von Hohlorganen, die eine entsprechende Resistenzverminderung gegenüber dem physiologischen Druck zur Folge hat, dem das betreffende Organ normalerweise standhalten soll. Unabhängig von einer Wandschädigung oder mechanischen Behinderung entsteht so idiopathisch eine Dilatation glandulärer oder kavitärer Organe (z. B. Mega-Oesophagus, Mega-Colon, Hydronephrose, Hydrocephalus usw.). BARD nimmt somit nicht eine direkte Kongenitalität der Bronchiektasen an, sondern nur eine Schwäche der Wandungen der Bronchien. Aber diese Schwäche ist die Ursache dafür, daß es allmählich ohne einen besonderen zusätzlichen Vorgang zur Dilatation, zur Bronchiektasie kommt. So erklärt sich auch der schleichende Beginn des Krankheitsbildes, das Auftreten von vielleicht nur geringfügigen Erscheinungen schon in früher Kindheit.

Die BARDSche Auffassung ist mehr oder weniger nur eine Annahme, die zwar hohes Interesse verdient, für die aber ein schlüssiger Beweis nicht erbracht ist. Besonders ist hier darauf hinzuweisen, daß BRAUER sich scharf gegen die Auffassung gewandt hat, daß vorübergehende Druckerhöhungen innerhalb des Bronchialbaumes, wie sie im Laufe von Hustenstößen eintreten, als Ursache für die Entstehung von Bronchiektasen gelten können, da ja die Druckerhöhung sich nicht allein im Bronchiallumen, sondern in der ganzen Lunge, also auch in den Alveolen auswirke. Die Druckerhöhung ist somit überall in der Lunge gleich. Gilt dieses für vorübergehende Druckerhöhungen, so sind ähnliche Verhältnisse auch gegenüber dem physiologischen atmosphärischen Druck anzunehmen.

Um in dem Problem weiter zu kommen, hat KARTAGENER ein größeres Beobachtungsgut (142 Fälle) systematisch gesammelt und es nach verschiedenen Richtungen analysiert.

Aus diesem Material ergibt sich eindeutig, daß die *Anamnese* hinsichtlich der Frage, ob eine erworbene oder angeborene Bronchiektasie vorliegt, versagt.

Wichtig erscheint dagegen das *Lokalisationsmoment* für die Klärung des Problems. In Übereinstimmung mit zahlreichen anderen Autoren kann KARTAGENER feststellen, daß der linke Unterlappen bei einseitigen Bronchiektasen oder bei doppelseitigen Unterlappenbronchiektasen mit schwereren Veränderungen auf einer Seite bevorzugt den Sitz der Erkrankung abgibt. Eine weitere Prädilektionsstelle ist der rechte Oberlappen. Endlich ist bemerkenswert, daß in akzessorischen Lungenlappen (s. S. 99 und 105) auffallend häufig Bronchiektasen gefunden werden.

Für die überwiegend linkseitige Lokalisation der *Unterlappenbronchiektasen* ziehen DUKEN und VON DEN STEINEN zur Erklärung eine besondere Disposition des linken Bronchus zur Ausbildung dieser Erkrankung heran. WIESE dagegen ist der Auffassung, daß hier Beziehungen zu den Prädilektionsstellen für die frühkindlichen Pneumonien bestehen, die nach ENGEL den rechten Oberlappen und den linken Unterlappen bevorzugen. Man könnte geneigt sein, gerade aus diesen Beziehungen auf den erworbenen Charakter der Bronchiektasen zu schließen. KARTAGENER weist aber darauf hin, daß ein solcher Schluß nicht zulässig ist, da die rechtseitigen Oberlappenpneumonien häufiger als die linkseitigen Unterlappenpneumonien sind, während doch die linkseitigen Unterlappenbronchiektasen häufiger als die rechtseitigen Oberlappenbronchiektasen sind. Hinzu kommt, daß die Lokalisation beider Erkrankungen: Pneumonie und Bronchiektasie, im linken Unterlappen nicht völlig übereinstimmt.

SAUERBRUCH hat die Erklärung für die Bevorzugung des linken Unterlappen in entwicklungsgeschichtlichen Vorgängen gesucht.

„Die Lunge entwickelt sich durch Aussprossung des Schlundrohres zu einer Zeit, in der die Herzanlage schon ziemlich weit ausgebildet ist. Rechts steht der Lunge ein großer Raum zur Verfügung, während auf der anderen Seite das mächtige linke Herz sich wie ein Wall ihrer Aussprossung entgegenstellt. Es kommt hinzu, daß zwischen links und rechts insofern ein großer Unterschied vorhanden ist, als auf der linken Seite der Ductus Cuvieri, der Verbindungsweg zwischen dem Herzen und den Kardinalvenen, sehr viel tiefer liegt als rechts. Mit anderen Worten: Der in den Pleuraraum hineinwachsenden Lunge stellt sich dieser Gang möglicherweise hier und da wie eine Leiste entgegen. Sie kann dann den Bronchus ab schnüren und so mechanische Entwicklungsstörungen auslösen“.

KARTAGENER hält diese entwicklungsgeschichtliche Betrachtungsweise SAUERBRUCHS auch für den *rechten Oberlappen* für bestechend.

Die auffallende Häufigkeit von Bronchiektasen in den *akzessorischen unteren Lungenlappen*, an der nicht gezweifelt werden kann, ist nach KARTAGENER unmöglich von der mehr oder weniger belanglosen und der mehr oder weniger ausgiebigen Abgrenzung dieser Lungenlappen durch eine Pleuraincisur bedingt, sie ist vielmehr als eine dem betreffenden Bronchialgebiet zukommende Erscheinung aufzufassen. Dieses Bronchialgebiet ist aber anatomisch dadurch besonders gekennzeichnet, daß es asymmetrisch, durch die entgegengesetzte Asymmetrie des Gefäßsystems bedingt (AEBY), angelegt ist. Aber auch der eparterielle Bronchus für den rechten Oberlappen ist asymmetrisch angelegt. Es ergibt sich so die auffallende Tatsache, daß die Bronchiektasen Bronchialgebiete bevorzugen, die durch ihre asymmetrische Anlage gekennzeichnet sind. Ob dieser entwicklungsgeschichtlich bedingten Asymmetrie des Bronchialbaumes wirklich für die Entstehung der Bronchiektasen Bedeutung zukommt, muß die weitere Forschung ergeben. Daß diese Beziehungen aber bemerkenswert sind, ist evident.

Ein weiteres Moment, dem KARTAGENER in seinem Bemühen, tiefer in das Problem einzudringen, besondere Aufmerksamkeit schenkte, sind die Beziehungen zwischen *Bronchiektasen* und *anderen Mißbildungen bzw. Bildungsanomalien*. Es liegt diesem Vorgehen die Vorstellung zugrunde, daß in vielen Fällen aus der Korrelation zweier oder mehrerer Veränderungen, von denen die eine kongenital sein muß und die andere kongenital sein kann, genügende Gründe für die Kongenitalität auch der letzteren sich ableiten lassen.

Zuerst finden die Mißbildungen *innerhalb der Lunge*, die zusammen mit Bronchiektasen gefunden worden sind, Abhandlung. Es ergibt sich, daß in der Literatur mehrfach ein gleichzeitiges Vorkommen von Bronchiektasen und Lungencysten, einmal eine Mißbildung eines Astes der A. pulmonalis mitgeteilt worden ist. Die Verhältnisse erhalten aber ihre besondere Kennzeichnung, wenn man sich die Ausführungen von H. MÜLLER vor Augen hält: „Eine scharfe

Trennung der als angeborene Bronchiektasen, Cystenlungen, Wabenlungen, kleincystischer Degeneration der Lunge, angeborene blasige Mißbildung der Lunge, fetal-atelektatische und aplastische Bronchiektasen, Bronchial- und Lungenadenom, Lymphangiectasis congenita pulmonum beschriebenen Mißbildungen ist in vielen Fällen nicht möglich.“

Erhöhtes Augenmerk hat KARTAGENER im Rahmen dieses Abschnittes dem gleichzeitigen Vorkommen von Bronchiektasen und anderen Mißbildungen *innerhalb des Respirationstractus* zugewandt. Es ist hier besonders wesentlich die Tatsache, daß Bronchiektasen und Nasennebenhöhleneiterungen oft zusammen gefunden werden. Die Gleichzeitigkeit beider Erkrankungen fand sich bei dem Beobachtungsgut von KARTAGENER in 55,7%. Während eine große Zahl von Autoren der Auffassung ist, daß das infektiöse Moment die entscheidende Ursache für diese Gleichzeitigkeit beider Erkrankungen ist, wobei es hier gleichgültig ist, ob zuerst die Sinusitis oder die Bronchiektasie besteht, glauben KARTAGENER und ULRICH, daß diesem Geschehen ein endogener Faktor zugrunde liegt. Die Form und Größe der Nasennebenhöhlen, die Form, Größe und Lage ihrer Hiatus, die histologische Struktur der sie auskleidenden Schleimhäute (quantitatives Verhältnis der Flimmerzellen, Becherzellen, Schleimdrüsen, Lymphofollikel usw.) sind so großen individuellen Schwankungen unterworfen, daß konstitutionelle Gegebenheiten bei dem Zustandekommen der Sinusitiden eine Rolle spielen müssen.

KARTAGENER und ULRICH konnten an ihrem Beobachtungsgut ferner ermitteln, daß über 50% ihrer Bronchiektatiker auffallend kleine oder überhaupt keine *Stirnhöhlen* besitzen, während doch normalerweise sonst in 80% mittelgroße oder große Stirnhöhlen gefunden werden. Sie sehen diese Tatsache nicht als eine Folge der Schleimhautentzündung der Siebbeinzellen an, sondern fassen sie als Ausdruck einer konstitutionell, d. h. endogen bedingten Entwicklungshemmung auf. Das gleichzeitige Vorkommen von Bronchiektasen und Sinusitiden weist nach KARTAGENER und ULRICH auf eine koordinierte Entwicklungshemmung an zwei verschiedenen Stellen des Respirationstractus hin.

Beziehungen zwischen *Bronchiektasen und Mißbildungen anderer Organe* können von KARTAGENER, sei es an Hand der Literatur, sei es an Hand seines eigenen Beobachtungsgutes in reichem Maße angeführt werden. Zeichen allgemeiner Minderwertigkeit körperlicher und namentlich geistiger Natur gehören bei Kindern mit Bronchiektasen nicht zu den Seltenheiten. In körperlicher Hinsicht werden Steilgaumen, Hohlfuß, Schwimmhautbildung, Asymmetrie des Körpers, zahlreiche Naevi und Teleangiectasien, Status thymicolymphaticus angeführt. Oft finden sich bei Bronchiektasenträgern Abnormitäten des knöchernen Brustkorbs: Verschmelzung zweier Rippen, Halsrippen, Spina bifida occulta eines Hals- oder Thorakalwirbels. Aber auch Osteogenesis imperfecta, multiple cartilaginäre Exostosen sind zusammen mit Bronchiektasen beobachtet worden. Das Zusammentreffen von angeborenen Herzfehlern und Bronchiektasen ist einige Male beschrieben worden, gleichfalls verschiedene innersekretorische Störungen u. a. m. mit Bronchiektasen.

Um nicht in einer einfachen Aufzählung möglicher Krankheitskombinationen stecken zu bleiben, sondern auch einen Einblick in die Häufigkeitsverhältnisse solcher Kombinationen zu geben, sei im folgenden angeführt, welche und wieviel solcher Kombinationen KARTAGENER bei seinem Beobachtungsgut (142 Fälle) fand: Je einmal wurde gefunden: Status thymicolymphaticus, multiple cartilaginäre Exostosen, Rotgrünblindheit, Heterochromia iridum, hereditäre Taubstummheit, kongenitales Vitium cordis, Cystennieren, Schizophrenie, Idiotie und FEERSche Krankheit. Je zwei Kranke waren mit labyrinthärer Schwerhörigkeit und schwerer Psychopathie behaftet. Elf Fälle von Situs viscerum

inversus können hier nicht mitgezählt werden, weil es sich zum größten Teil um Beobachtungen handelt, die von KARTAGENER mit der speziellen Fragestellung nach dem Zusammenhang von Bronchiektasie und Situs inversus aus dem Material anderer klinischer Institute herausgesucht worden sind. Drei von ihnen sind immerhin spontan ermittelt worden. Zu diesen Kombinationen gehören weiter die so zahlreich festgestellten chronischen Kieferhöhlenentzündungen bei Bronchiektatikern. Auffällig ist ferner, daß bei drei dieser Kranken Bronchuscarcinome bestanden.

Ein besonderes Augenmerk hat KARTAGENER den Beziehungen zwischen *Situs viscerum inversus* und *Bronchiektasen* gewidmet. Der Situs viscerum inversus wird von den meisten Autoren nicht als eine eigentliche Mißbildung, sondern nur als eine Bildungsvarietät gewertet. Tatsache ist aber, daß er häufig mit Mißbildungen verschiedener Art, besonders solcher des Herzens und Darms, kombiniert ist. Im ganzen konnte KARTAGENER einschließlich seiner eigenen Beobachtungen und derjenigen in der Literatur 19mal gleichzeitiges Vorkommen von Bronchiektasie und Situs viscerum inversus ermitteln. „Veranschlagt man den Häufigkeitskoeffizienten des Situs inversus mit 10^{-3} und den der Bronchiektasen mit 10^{-2} , wobei beide Zahlen eher zu hoch gegriffen sind, so würde sich für die Häufigkeit der Kombination beider Erkrankungen, wenn es sich nur um ein zufälliges Nebeneinander handeln sollte, die Größenordnung von 10^{-5} ergeben. Die Diskrepanz zwischen der beobachteten und der errechneten Zahl ist zu groß, als daß sie einem bloßen Zufall zugeschrieben werden könnte. Damit ist aber ein wichtiges Argument für den kongenitalen Charakter der Bronchiektasen gewonnen, das nicht nur für die mit Situs inversus behafteten Fälle, sondern auch für die Pathogenese der Bronchiektasen überhaupt Geltung besitzt“ (KARTAGENER).

Über ein gehäuftes *familiäres Vorkommen* von Bronchiektasen konnte KARTAGENER 13mal berichten. In drei dieser Beobachtungen waren Vater und Kinder Träger der Bronchialerweiterungen, in den übrigen Geschwister. Einmal war bei zwei Geschwistern zugleich noch ein Situs viscerum inversus feststellbar, ein anderes Mal bestand ein Situs inversus nur bei einem der Bronchiektasen tragenden Geschwister. Einmal bestand bei Bruder und Schwester Bronchiektasie im Lobus inferior accessorius. Bei erbgleichen Zwillingen wurde mehrfach (sicher 3mal) ein konkordantes Verhalten der Paarlinge festgestellt. Über ein diskordantes Verhalten von EZ liegen Mitteilungen nicht vor. Im ganzen ist die Zahl dieser Beobachtungen noch gering, sie ist aber nach KARTAGENER immerhin beträchtlich genug, um als Argument für die Kongenitalität der Bronchiektasie verwertet werden zu können.

Seit der Veröffentlichung der letzten großen Arbeit von KARTAGENER (1935) sind eine Reihe von Arbeiten verschiedener Autoren erschienen, in denen, meist unter direkter Berufung auf die Arbeiten von KARTAGENER, man sich bemüht, das Beobachtungsgut zur Klärung des vorliegenden Problems zu vermehren.

Hier sind vor allem einige Arbeiten über das Zusammentreffen von *Situs viscerum inversus*, *Bronchiektasen* und *Polyposis nasi* bzw. chronischer Entzündung der Schleimhaut der Nase und ihrer Nebenhöhlen anzuführen.

WERNLI-HAESSIG berichtet über ein 22 Jahre altes Mädchen, bei dem bei bestehendem Situs inversus rechtseitige Unterlappenbronchiektasen nachgewiesen wurden, ferner ergab die Schädelaufnahme eine kleine rechtseitige Stirnhöhle, die rhinologische Untersuchung eine chronische Sinusitis aller Nasennebenhöhlen bei besonderer Beteiligung der rechten Kiefer- und linken Stirnhöhle. Das Elektrokardiogramm ist ein typisches Spiegelbild eines normalen E.K.G.

ADAMS und CHURCHILL haben das gesamte Material des Massachusetts General Hospital zur Klärung der Beziehungen zwischen Situs viscerum inversus

und Bronchiektasen herangezogen. Seit 1886 sind in diesem Krankenhaus 232112 Kranke behandelt worden. Die Diagnose „Bronchiektasie“ wurde 712mal = in 0,306% gestellt. Ein Situs inversus wurde 23mal = in 0,009% erhoben. Von diesen 23 Kranken mit Situs inversus hatten 21,7% Bronchiektasen.

ADAMS und CHURCHILL stellen ausdrücklich fest, daß sich aus der ermittelten Zahl von Bronchiektatikern keine Schlüsse auf die Häufigkeit des Bronchiektasenvorkommens überhaupt ziehen lassen, da 1. ein Auslesematerial vorliegt, 2. aber seit 1932, seitdem mehr auf dieses Krankheitsbild geachtet worden ist, allein 246mal (das sind 33% aller ermittelten Bronchiektasen überhaupt) die Diagnose „Bronchiektasie“ gestellt worden ist. Der von ADAMS und CHURCHILL ermittelte Häufigkeitsprozensatz für Bronchiektasen liegt, wie die Autoren selbst vermuten, in der Tat beträchtlich unter den von anderer Seite mitgeteilten Prozentwerten. W. NEUMANN fand in seiner Klinik unter 1563 Aufnahmen 16 Kranke mit Bronchiektasen, das ist etwa in 1%. FRANK fand bei 34 000 Sektionen 501mal Bronchiektasen angegeben, das ist etwa in 1,5%.

An den von ADAMS und CHURCHILL mitgeteilten Zahlen ist ferner wesentlich, daß von den 5 Kranken mit gleichzeitigem Vorkommen von Situs inversus und Bronchiektasen, die die oben angegebene Zahl von 21,7% bedingen, nicht weniger als 4 erst in den letzten 4 Jahren festgestellt worden sind.

ADAMS und CHURCHILL sind der Auffassung, daß zwei ihrer Kranken mit Situs inversus-Bronchiektasie sicher Träger *kongenitaler Bronchiektasen* sind, daß aber bei den übrigen 3 Kranken kein Anhalt für eine solche Annahme besteht, da die Krankheitsvorgeschichte hierfür keinerlei Anhaltspunkte gäbe. Sie lehnen sich hier in ihrer Auffassung, bei diesen Kranken *erworbene Bronchiektasen* vor sich zu haben, an die von NÜSSEL und HELBACH und ferner von BEHRMANN mitgeteilten Beobachtungen an. Zweifellos geht es aber nicht an, im jeweiligen Fall *allein* auf die Vorgeschichte die Entscheidung der Frage „erworben oder kongenital“ stützen zu wollen, auch dann nicht, wenn diese noch so gewissenhaft (vgl. EDEL) erhoben worden ist.

ADAMS und CHURCHILL bemühen sich, ihre Auffassung, daß bei 2 ihrer 5 Beobachtungen mit gleichzeitigem Vorkommen von Situs inversus und Bronchiektasen die Bronchiektasen als angeboren und bei 3 als erworben anzusehen sind, theoretisch zu unterbauen. Nach ihnen ist der Situs viscerum inversus (sie berufen sich hier auf Ausführungen von FISHER, STOCKARD und NEWMAN [s. Literatur: Originalarbeit]) teils als eine Mutante, teils aber als eine Mißbildung anzusehen. Im letzteren Falle ist mit dem gleichzeitigen Vorkommen von mehreren Mißbildungen zu rechnen. Für den vorliegenden Fall würde dieses heißen: Bestehen hinreichende Anhaltspunkte dafür, daß kongenitale Bronchiektasen vorliegen, so ist der begleitende Situs viscerum inversus gleichfalls als die Folge einer Entwicklungshemmung oder Fehlbildung aufzufassen, lassen sich aber keine solche Anhaltspunkte gewinnen, so ist der begleitende Situs inversus als eine Mutante anzusehen.

In der den Ausführungen von ADAMS und CHURCHILL folgenden Aussprache berichtet HOWARD LILIENTHAL über eine weitere Beobachtung von Situs inversus totalis mit gleichzeitigem Vorkommen von Bronchiektasen, desgleichen JOHN FLICK. Bei dem Kranken des letzteren Autors besteht gleichzeitig eine chronische Sinusitis.

KAUTZKY konnte 4 Fälle von Situs inversus beobachten. Einer seiner Kranken hatte gleichzeitig Bronchiektasen. W. NEUMANN fand bei 5 von ihm beobachteten Fällen von Situs inversus 3mal Bronchiektasen. GLAUM hat kürzlich einen Kranken mit der KARTAGENERschen Symptomentrias mitgeteilt: Situs inversus, Bronchiektasen bei chronisch hyperplastischer Entzündung der Nase

und Kieferhöhlen. Die Stirnhöhlen fehlten fast völlig. Außerdem bestand eine Genitalhypoplasie. AQUILAR, NIJENSOHN und GUAGLIANONE haben kürzlich das Zusammentreffen von Situs inversus totalis und Wabenlunge beschrieben.

Hatte also KARTAGENER hervorgehoben, daß in der Literatur nicht weniger als 19mal über ein gleichzeitiges Vorkommen von Situs viscerum inversus und Bronchiektasen berichtet sei, so steigert sich diese Zahl durch die oben angegebenen, durch KARTAGENER noch nicht verwerteten Beobachtungen auf 32 bzw. 33. Trotz der Ausführungen von ADAMS und CHURCHILL wird die Auffassung KARTAGENERs gerade durch diese beiden Autoren gestützt: Im Rahmen eines bestimmten Krankengutes wurden in 0,306% Bronchiektasen ermittelt, im gleichen Krankengut kam Situs inversus in 0,009% zur Beobachtung; 21,7% der Träger von Situs inversus hatte gleichzeitig Bronchiektasen. Wenn die Auffassung HORLACHERs richtig ist, daß der Situs inversus ganz allgemein ein „Indicator für die Kongenitalität“ jeder bei ihm anzutreffenden Mißbildung ist — man vergleiche hier die Wertung bei Zusammentreffen von Situs inversus und Herzfehlern und ferner die Ausführungen von ADAMS und CHURCHILL —, so bedeuten diese Zahlen eine wesentliche Stütze für die Kongenitalität der Bronchiektasen. HORLACHER errechnete übrigens hinsichtlich der Häufigkeit des Vorkommens von Bronchiektasen bei Situs viscerum inversus einen der Zahl von ADAMS und CHURCHILL sehr ähnlichen Prozentsatz: 23,3% (30 Fälle von Situs inversus, darunter 7mal Personen mit Bronchiektasen). Man vergleiche hier auch die Zahlen von KAUTSKY und W. NEUMANN.

Dem Nachweis einer *chronischen Sinusitis* bei allen 5 ihrer Kranken möchten ADAMS und CHURCHILL keine besondere Bedeutung beimessen, da über 90% aller Bronchiektatiker Träger solcher Veränderungen sind. HODGE hat diese Tatsache kürzlich bestätigen können. Auch EBBS fand sehr hohe Zahlen. WALSH und MEYER fanden bei 217 Kranken mit Bronchiektasen 145mal eine Sinusitis. Zwischen der Schwere der Nasennebenhöhlenveränderungen und derjenigen bei den Bronchiektasen schienen keine Beziehungen zu bestehen. GOODALE glaubt aber solche festgestellt zu haben. EBBS fand aber auch bei an Pneumonie verstorbenen Kindern recht häufig eine Infektion der Nasennebenhöhlen: bei 200 Kindern in 42,5%. Dieser Prozentsatz erhöht sich auf 80%, wenn Infekte des Mittelohrs noch mitgerechnet werden. BROCK und BELL erhoben bei 253 Lungentuberkulösen in 40% krankhafte Veränderungen der Nasennebenhöhlen. Bei 16 Bronchiektatikern fanden sie solche Veränderungen aber 11mal. 28 Kranke mit Bronchitis hatten in 39,3% Sinusitis. Bei Gesunden wurde Sinusitis in 25% gefunden.

HODGE wie EBBS sind beide der Auffassung, daß das häufige Zusammentreffen von chronischen Erkrankungen der Bronchien (Bronchiektasen) oder, wie es nach der Veröffentlichung von EBBS zu sein scheint, auch akuter Erkrankungen der Lungen mit chronisch entzündlichen Veränderungen in der Nase und ihrer Nebenhöhlen kein zufälliges Ereignis sein kann, sondern daß hier eine Erkrankung des gesamten Respirationstractus vorliegt. Hierbei ist unwesentlich, ob der nasale Teil oder der bronchiale Teil dieses Tractus die ersten klinischen Erscheinungen bot und der andere Abschnitt nachfolgte. Beide Autoren kommen so zur gleichen Ansicht wie KARTAGENER.

Das Vorkommen von Sinusitis ist aber, wie BROCK und BELL eindringlich zeigen, allgemein so groß, daß gerade in dieser Richtung eine gewisse Zurückhaltung am Platze zu sein scheint. Allerdings liegen die Häufigkeitsprozentsätze bei Bronchiektatikern am höchsten. Die Auffassung von KARTAGENER erfährt durch SEGRE eine Stütze, der auf Grund bronchoskopischer Erfahrungen mitteilt, daß sich bei Bronchiektatikern die Schleimhäute in den oberen und tieferen Abschnitten des Atmungsapparates in ihrem pathologischen Aussehen

so ähneln, daß eine konstitutionell minderwertige Anlage des gesamten Systems vorliegen muß.

In letzter Zeit hat SCHWARZ eindringlich immer wieder darauf hingewiesen, daß zwischen verschiedenen Krankheiten im Bereich des respiratorischen Tractus zweifellos innige Zusammenhänge bestehen und daß nur eine zusammenfassende Betrachtungsweise in der Erkenntnis der verschiedenen Krankheiten der oberen Luftwege weiterführen kann. SCHWARZ hat auch darauf hingewiesen, daß in dieses Geschehen konstitutionelle Gegebenheiten tief eingreifen. Es sei an dieser Stelle das Ergebnis von CAMERER und SCHLEICHER über das konkordante bzw. diskordante Verhalten erbgleicher oder erbverschiedener Paarlinge gegenüber der Neigung zu Katarrhen angeführt. Sie fanden bei 39 erbgleichen Zwillingspaaren 32mal, bei 90 erbverschiedenen Paaren jedoch nur 22mal ein konkordantes Verhalten der Paarlinge. Man vergleiche hier auch die Ausführungen von LENZ im I. Bd. der „Menschlichen Erblehre“ von BAUR-FISCHER-LENZ.

KARTAGENER hatte festgestellt, daß bisher 13mal über ein *gehäuftes familiäres Vorkommen von Bronchiektasen* im Schrifttum berichtet worden ist. 4mal handelt es sich um Zwillingspaare mit Bronchiektasen bei beiden Paarlingen. Von diesen 4 Paaren sind sicher 2 Paare als erbgleich (v. Lossow und DIEHL), 1 Paar (SANDOZ) als höchst wahrscheinlich eineiig anzusehen. Bei dem von BALLON, SINGER und GRAHAM mitgeteilten Paar sind Rückschlüsse auf die Eizigkeit an Hand ihrer Ausführungen nicht möglich. Inzwischen hat WEITZ über ein weiteres weibliches erbgleiches Zwillingspaar mit Bronchiektasen bei beiden Paarlingen berichtet. Eine gleiche Beobachtung verdanken wir H. E. MEYER: Bei einem 27 Jahre alten erbgleichen männlichen Zwillingspaar bestanden bei beiden Paarlingen im linken Unterfeld Bronchiektasen, ferner gleichzeitig krankhafte Nasenveränderungen. An dieser Stelle sei auch darauf hingewiesen, daß DIEHL und v. VERSCHUER unter ihren als „tuberkulös“ gemeldeten Zwillingspaaren 3 Paare ermittelten, bei denen Bronchiektasen und keine Tuberkulose vorlag. Eines von diesen drei Paaren, ein erbgleiches konkordantes Zwillingspaar, ist von DIEHL mitgeteilt worden (von KARTAGENER berücksichtigt, s. oben), bei zwei weiteren diskordanten Paaren handelt es sich um erbverschiedene Zwillingspaare.

Eine eigentümliche Beobachtung hat JERMAN mitgeteilt. Er fand bei der Mutter eines an Bronchiektasen und chronischer Entzündung der Siebbeinzellen leidenden jungen Mannes einen Situs inversus totalis. Nach JERMAN deutet die Entwicklungsvarietät bei der Mutter das günstige Terrain für die Konstitutionsanomalie des Sohnes an.

Seit der letzten großen Veröffentlichung von KARTAGENER sind somit eine Reihe von Daten mitgeteilt worden, die geeignet erscheinen, die Auffassungen dieses Autors zu stützen. Unter besonderer Berücksichtigung der Arbeit von KARTAGENER sprechen folgende Tatsachen für die Annahme, daß die krankhaften Erweiterungen der Bronchien weit häufiger als bisher angenommen worden ist, angeboren sind:

1. Ihre auffallende Bevorzugung bestimmter Lungenlappen (linker Unterlappen, rechter Oberlappen und die akzessorischen Lungenlappen). Die in diesen Lungenlappen bevorzugten Bronchialgebiete sind onto- und phylogenetisch durch eine Asymmetrie ihrer Anlage gekennzeichnet, die durch die entgegengesetzte Asymmetrie des Gefäßsystems bedingt ist und die für die Häufung von Mißbildungen in diesen Abschnitten verantwortlich zu machen ist (s. auch Abschnitt: Lungenlappung).

2. Das auffällig häufige Zusammentreffen von Bronchiektasen mit anderweitigen Mißbildungen, sei es, daß es sich um Mißbildungen innerhalb der

Lungen selbst, sei es, daß es sich um Mißbildungen im Rahmen des übrigen Respirationstractus (kleine oder fehlende Stirnhöhlen usw.) oder sei es, daß es sich um Mißbildungen in anderen Organen handelt. Im Rahmen dieser Tatsache nimmt das so häufig beschriebene Zusammentreffen von Bronchiektasen und Situs viscerum inversus (32 bzw. 33 Beobachtungen) eine besondere Stellung ein. Bei der relativen Seltenheit beider Zustände kann ihr so häufiges Zusammentreffen kein Zufall sein.

3. Das bisher 15mal beschriebene familiär gehäufte Vorkommen von Bronchiektasen, hierunter 4 *sicher* erbgleiche, 1 *höchstwahrscheinlich* erbgleiches, konkordante Zwillingspaare. Bei diesen Zwillingspaaren besteht nicht allein Konkordanz hinsichtlich des Vorkommens der Bronchiektasen, sondern auch ihrer Lokalisation und Form.

KARTAGENER hat mit seinen Untersuchungen zweifellos wertvolle Arbeit geleistet. Es ist jedoch ein weiteres Verdienst von ihm, daß er erkannte, daß das von ihm bearbeitete Gebiet nur ein Teilgebiet der in den Lungen anscheinend häufig zu beobachtenden Fehlbildungen ist, die sich in ganz heterogenen Krankheitsbildern äußern.

IV. Der idiopathische gutartige Spontanpneumothorax.

Im Jahre 1922 teilte B. FISCHER mit, daß sich aus dem Heer des spontanen Pneumothorax auf Grund einer besonderen klinischen Prägung und eines bei mehreren einschlägigen Beobachtungen stets nachzuweisen besonderen pathologischen Befundes eine besondere Form von Spontanpneumothorax hervorhebe: der *gutartige* Spontanpneumothorax, verursacht durch die Ruptur von Spitzennarbenblasen. Also nicht eine zerstörende Lungentuberkulose, nicht ein anderer das Lungengewebe zerstörender Prozeß, auch nicht eine der verschiedenen Formen von Lungenemphysem, sei es interstitieller oder substantieller Natur, ist die Ursache für diesen Spontanpneumothorax, sondern eine auf dem Boden narbiger Prozesse in der Lungenspitze entstehende



Abb. 3. Spitzennarbenblasen. 56jähr. Frau.
(Nach B. FISCHER.)

kleinere oder größere Blase (oder Blasen) stellt die Ursache dieses Ereignisses dar (Abb. 3, 4, 5). Entweder infolge Atrophie der Blasenwand oder einer akuten Druckerhöhung innerhalb der Blase kommt es bei bestehendem Ventil zur Ruptur dieser Blase und somit zum Austritt von Luft in die Pleurahöhle.

Da es sich um einen narbigen, also nicht floriden Prozeß handelt, ist der Luftaustritt in die Pleura von keinen schweren Entzündungserscheinungen begleitet. Nur zwei Gefahren können das Leben des Kranken bedrohen: Das Auftreten einer schweren intrapleurales Blutung beim Einreißen der Blase und das gleichzeitige Auftreten des Pneumothorax auf beiden Lungenseiten. In weitaus der größten Mehrzahl ist der klinische Verlauf durch eine ausgesprochene Gutartigkeit gekennzeichnet. Der Pneumothorax bildet sich spontan zurück, neigt aber zum Rezidiv. Die Anwesenheit pleuraler Adhäsionen kann die Resorption der Spontanpneumothoraxe sehr ungünstig beeinflussen (SÄTTLER, GOUGH).

1928 veröffentlichte SCHMINCKE eine Beobachtung, die auf das vorliegende Problem ein besonderes Licht wirft. Bei einer 28 Jahre alten Frau trat ein

doppelseitiger, nicht tuberkulöser Spontanpneumothorax mit Erguß auf, der unter Dyspnoe nach $\frac{3}{4}$ jährigem Krankenlager zum Tode führte. Die Sektion



Abb. 4. Spitzennarbenblase. 28 jähr. Mann.
(Nach B. FISCHER.)



Abb. 5. Die Spitzennarbenblase von Abb. 4
im Durchschnitt. (Nach B. FISCHER.)

ergab, daß die Pleura nicht entzündet, aber fibrös verdickt war. Spitzennarbenblasen waren nicht nachweisbar, dagegen kleine, kalottenförmige und halb-

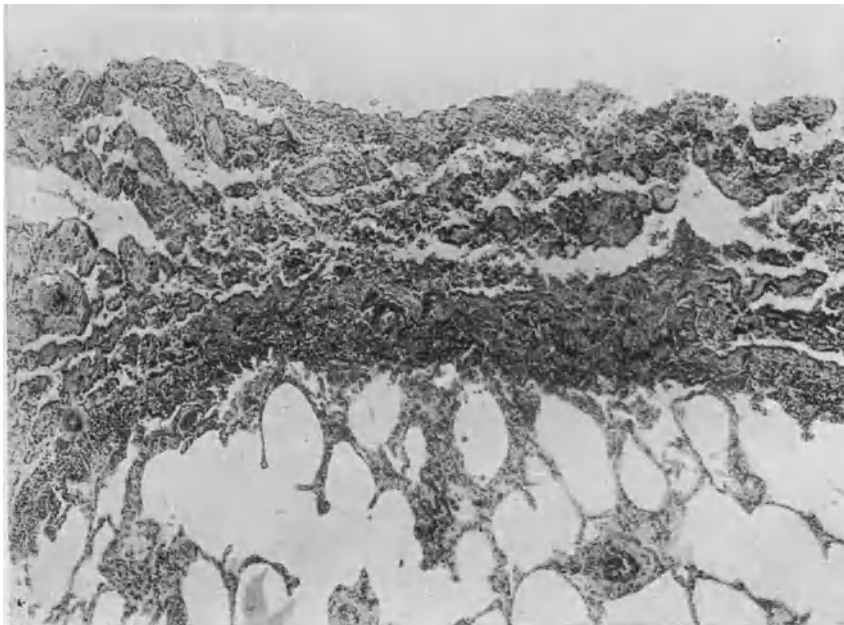


Abb. 6. Pleurale Mantelzone, die von Hohlräumen durchsetzt ist. (Nach SCHMINCKE.)

kugelige bis hanfkorngroße, mit Luft gefüllte Blasen im pleuralen Gewebe, von denen man bei Lupenbetrachtung bei einigen den Eindruck hatte, daß die Pleura an ihrer Kuppe fein punktförmig perforiert war. Bei Einblasen von Luft

in den Bronchialbaum gelang es nicht, einen Luftaustritt aus den Blasen zu beobachten. Die übrige Lunge war frei von krankhaften Veränderungen.

Der histologische Befund sei hier ausführlich wiedergegeben: Bronchien und Lungengewebe normal. An Stelle der Pleura eine 1—2 mm breite Gewebszone, die aus zahlreichem fibrillärem Bindegewebe besteht und in der zum Teil dicht nebeneinander spaltförmige und unregelmäßig gestaltete Hohlräume gelegen sind (Abb. 6). Elastische Grenzlamelle ist vorhanden. Sonst finden sich nur ganz feine und vereinzelte elastische Fasern im Gewebe. Die lungenwärts gelegenen Hohlräume münden in die peripheren Lungenalveolen ein. Bei starker Vergrößerung erwiesen sich die Hohlräume mit einem niedrigen kubischen Epithel in zusammenhängender Lage ausgekleidet. Die makroskopisch erkennbaren Blasen verdanken einer Erweiterung der Hohlräume ihre Entstehung. Man sieht Bilder, in denen einige stärker ausgedehnt sind und die obersten Bindegewebslagen vorbuchten (Abb. 7), bis zu solchen,

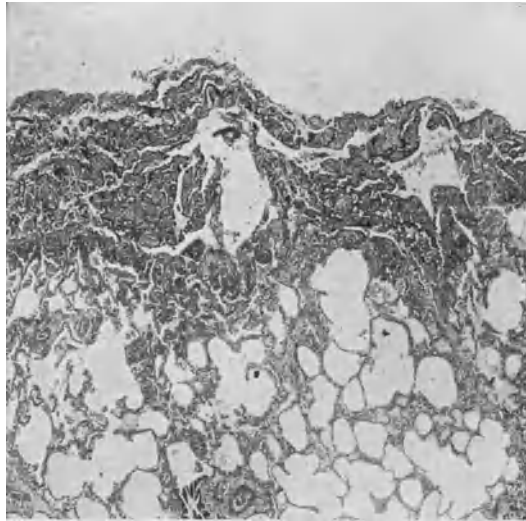


Abb. 7. Beginnende Blasenbildung. (Nach SCHMINCKE.)

in denen es zur Blasenbildung, zum Teil mit Ruptur an der Kuppe gekommen ist (Abb. 8).

Nach SCHMINCKE handelt es sich bei diesem Befund um die Persistenz von embryonalem Gewebe, das mantelförmig die ganze Lunge überkleidet. Das

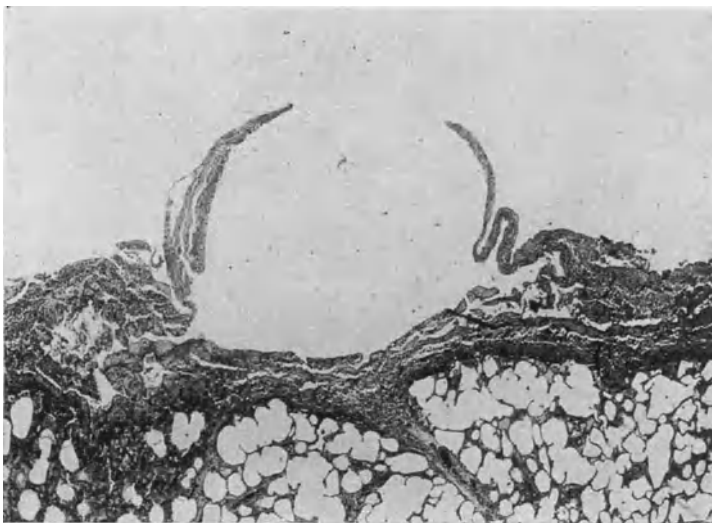


Abb. 8. An der Kuppe rupturierte Blase. (Nach SCHMINCKE.)

Ganze ist im Sinne einer Entwicklungshemmung zu deuten. Infolge eines Mangels an elastischem Gewebe und wohl eines Ventilmechanismus in den Bläschen ist es zu Ruptur der Blasen und damit zum doppelseitigen Spontanpneumothorax gekommen.

Wir haben also hier einen doppelseitigen Spontanpneumothorax vor uns, der nicht infolge einer Ruptur von Spitzennarbenblasen entstanden ist, sondern sich auf dem Boden einer flächenhaften, auf die periphere Zone der Lunge beschränkten Hemmungsmißbildung entwickelte.

Im Jahre 1933 konnte KJAERGAARD zwei, der Beobachtung von SCHMINCKE im Grunde sehr ähnliche Beobachtungen mitteilen. Beide Kranke sind nicht am Spontanpneumothorax, sondern an einer anderweitigen Ursache gestorben. Der Spontanpneumothorax war beide Male klinisch nicht diagnostiziert worden.



Abb. 9. Linke Lunge. Die Linien bezeichnen die Blasen.
(Nach KJAERGAARD.)

Im ersten Falle (61 Jahre alter Mann) wurden auf der Oberfläche des linken Oberlappens und besonders des linken Unterlappens durchsichtige luft-haltige Blasen bis zu Walnußgröße gefunden. Die Blasen waren dünnwandig, scharf umschrieben (Abb. 9 und 10), die Wand deutlich vascularisiert. Eine Blase war perforiert. Eine Röntgenuntersuchung der Lunge zeigte eine cystische Degeneration des Lungengewebes auch innerhalb der Lunge (Abb. 11). Histologisch sind Narben in der Umgebung der Blasen nicht nachweisbar (Abb. 12). Die rechte Lunge war frei von solchen Veränderungen. Ein Spontanpneumothorax fehlte auf dieser Brustseite. — Dieser sehr ähnlich ist die zweite Beobachtung (79 Jahre alter Mann), nur daß die Blasen im Bereich der Lunge um das Vielfache größer waren.

Bei beiden Beobachtungen liegt also eine *Hemmungsmißbildung* vor, die das Auftreten eines *gutartigen* Spontanpneumothorax verursachte. KJAERGAARD weist in seiner Veröffentlichung darauf hin, daß früher schon einige ähnliche Beobachtungen mitgeteilt worden sind. Er betont ferner, daß es gelegentlich bei gutartigem Spontanpneumothorax möglich ist, auf dem

Röntgenfilm eigenartige Schattenringe zartester Konturierung zu sehen, die nur als cystische Veränderungen gedeutet werden können. KJAERGAARD hat in seiner Monographie eine solche Beobachtung veröffentlicht.

1934 haben OECHSLI und MILES eine den beiden Fällen von KJAERGAARD gleiche Beobachtung (Autopsie nach Tod an Herzleiden) mitteilen können.

Die Beobachtung von ACKERMANN (1931) ist dadurch gekennzeichnet, daß die histologische Untersuchung der Lungencysten eine Auskleidung mit einreihigem Zylinderepithel ergab. In der unmittelbaren Umgebung der Cysten sind drüsenartige Wucherungen des Zylinderepithels zu bemerken, die allmählich in die Cystenwand übergehen. Die atypischen Wucherungen des Epithels führen augenscheinlich zur Bildung der Cysten und stellen wahrscheinlich Reste embryonalen Gewebes dar. Eine weitere Beobachtung verdanken wir CHODKOWSKA,

der zwei Fälle von Wabenlunge eingehend untersucht hat. Im ersten Fall fand sich neben ausgedehnter Cystenbildung eine starke peribronchiale Entzündung mit Lungenemphysem. Daneben bestand ein Spontanpneumothorax. Siehe auch die Arbeit von ROMHÁNYI und MACCONE.



Abb. 10. Lufthaltige oberflächliche Blase isoliert aus der Lunge von Abb. 9. Natürliche Größe. (Nach KJAERGAARD.)

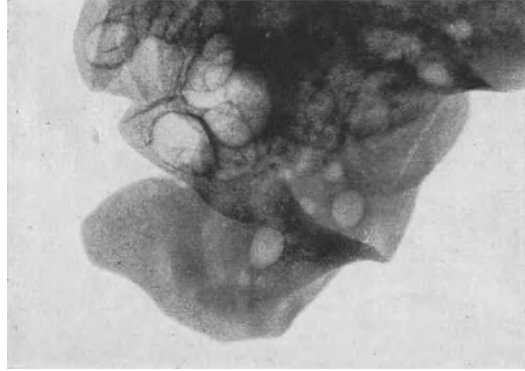


Abb. 11. Röntgenfilme von einem Teil der in Abb. 9 dargestellten Lunge. (Nach KJAERGAARD.)

In allerletzter Zeit sind nun auch Befunde am lebenden Spontanpneumothoraxträger mitgeteilt worden, die keinen Zweifel mehr darüber lassen, daß der *gutartige* Spontanpneumothorax die Folge von Entwicklungshemmungen sein kann und nicht allzu selten ist. Es ist hier weniger an die oben angeführten Schattenveränderungen auf Röntgenbildern zu denken als an thorakoskopische Befunde. CASTEX und MAZZEI haben 1937 mehrere Beobachtungen von gutartigem Spontanpneumothorax mitgeteilt, bei denen es ihnen gelang, mittels des Thorakoskops die Anwesenheit cystischer Veränderungen an der Oberfläche von an sich im übrigen normal erscheinenden Lungen nachzuweisen (Abb. 13 und 14). Eine sehr interessante Beobachtung über alternierenden Spontanpneumothorax bei einem 30 Jahre alten Kranken verdanken wir BJÖRKLUND. Thorakoskopisch wurden rechts wie links oberflächliche lufthaltige Blasen, zum Teil traubenartig angeordnet, auf den Lungen gefunden. — BÜHLER sah thorakoskopisch bei einem 51 Jahre alten Mann mit Spontanpneumothorax eine riesige Cyste im Bereich des rechten Ober- und Mittellappens. In allen diesen Fällen wurde ein freier Pleuraspalt gefunden. (Siehe hierzu die Ausführungen von SAUERBRUCH, S. 103.)

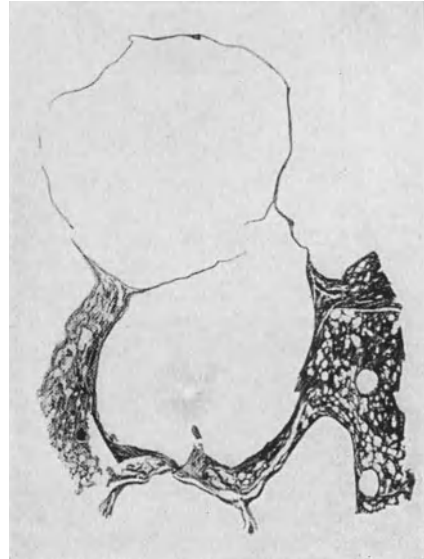


Abb. 12. Histologischer Durchschnitt von der in Abb. 10 wiedergegebenen Blase. (Nach KJAERGAARD.)

Die Zahl der mittels Thorakoskopie eindeutig geklärten Beobachtungen scheint sich schnell zu vermehren. Bei der Ungefährlichkeit der Thorakoskopie

in der Hand des Geübten steht zu hoffen, daß bald Anhaltspunkte darüber gewonnen werden, wie häufig Veränderungen im Sinne von Hemmungsmißbildungen bei gutartigem Spontanpneumothorax nachzuweisen sind.

Im Jahre 1933 hat MORAWITZ über das Auftreten eines gutartigen idiopathischen Pneumothorax bei Geschwistern, zwei Brüdern, berichtet. Er konnte auf zwei ähnliche Beobachtungen aus dem Schrifttum hinweisen: Einmal waren zwei Geschwister, Brüder, das andere Mal Vater und Sohn erkrankt. Kurz darauf hat PIUS MÜLLER über das Auftreten eines gutartigen Spontanpneumothorax bei Vater und Sohn berichten können. Inzwischen sind von VOGL noch zwei weitere Beobachtungen über *familiäres Vorkommen* dieses Krankheitsbildes aus der Literatur ermittelt worden, so daß heute sechs solcher Beobachtungen bekannt sind. Zu diesen sechs Beobachtungen kommt noch hinzu die



Abb. 13.



Abb. 14.

Abb. 13 und 14. Von CASTEX und MAZZEI veröffentlichte thorakoskopische Befunde bei gutartigem Spontanpneumothorax.

Beobachtung von HOLST LARSEN, der den gutartigen Spontanpneumothorax bei zwei Brüdern fand.

MORAWITZ ist geneigt, im Hinblick auf das familiäre Auftreten dieses an sich nicht häufigen Krankheitsbildes bei einem gewissen Teil des gutartigen Spontanpneumothorax das Wirken konstitutioneller Bedingtheiten zur Erklärung anzunehmen. Zu dieser Auffassung führte ihn die Beobachtung, daß Tuberkulose bei den von ihm beschriebenen Geschwistern mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte. Auch PIUS MÜLLER glaubt Tuberkulose als ursächlichen Faktor ausschalten zu können. MORAWITZ erwägt eine konstitutionelle abnorme Beschaffenheit der Pleura, die sich in einer geringeren Druckfestigkeit der Pleura pulmonalis gegenüber Druckschwankungen äußert. Die Arbeit von SCHMINCKE ist MORAWITZ bekannt, doch glaubt er solche Veränderungen nicht in den Mittelpunkt ursächlicher Erwägungen stellen zu sollen, da bisher Alveolarcysten nur äußerst selten als Ursache nachgewiesen worden seien.

HOHENNER hat in besonderen Untersuchungen geprüft, wieweit sich für die Annahme von MORAWITZ Unterlagen gewinnen ließen. Seine experimentellen Untersuchungen an Leichenlungen ergaben, daß bei Anwendung hoher intrapulmonaler Drucke bei intakter Lunge und Pleura pulmonalis es stets über ein interstitielles Emphysem in der Gegend der Lungenwurzel zum Pneumothorax kommt. „Nie reißt die Pleura pulmonalis primär, selbst dann nicht, wenn durch pathologische Veränderungen ein Locus minoris resistentiae der Pleura geschaffen ist.“

HOHENNER konnte also eine physiologisch schwache Stelle gegenüber hohen intrapulmonalen Drucken an der Lungenwurzel feststellen. Er weist darauf hin, daß schon LJUNGDAHL an dieser Stelle den Entstehungsort für den gutartigen Spontanpneumothorax gesucht hat. LJUNGDAHL nahm eine symptomarme Hilusdrüsentuberkulose als auslösendes Moment an. Durch Pleuraadhäsionen soll es zur Ausdehnung von Alveolen und damit zur Vorbedingung für die Entstehung eines Pneumothorax kommen. HOHENNER stellt bei Wiedergabe dieser Auffassung fest, daß nach seinen Untersuchungen nicht abzulehnen sei, „daß eine Tuberkulose intrapulmonal gelegener hilusnaher Lymphdrüsen diese schon physiologisch schwache Stelle der Lunge noch im Sinne einer erhöhten Zerreißlichkeit beeinflussen kann.“

Der Auffassung von LJUNGDAHL wird allgemein wenig Bedeutung beigegeben. Vor allem ist sie kaum mit der Tatsache vereinbar, daß unzählige Hilusdrüsentuberkulosen ohne Auftreten eines Spontanpneumothorax verlaufen, besonders dann, wenn man sich die Ergebnisse HOHENNERS vor Augen hält. HOHENNER stellte die Existenz einer physiologisch schwachen Stelle an der Lungenwurzel fest, erhob also einen *allgemein* geltenden Befund. Vergegenwärtigt man sich die Unzahl der schwierigen Hili, für die die HOHENNERSche schwache Stelle auch existieren muß, und die geringe Zahl der bisher beschriebenen gutartigen Spontanpneumothoraces, so sind hier Beziehungen kaum denkbar.

HOHENNERS Untersuchungen gipfeln nach allem letztlich darin, daß für die These von MORAWITZ von der möglichen Existenz einer allgemeinen konstitutionellen „Pleuraschwäche“ sich kein Anhaltspunkt gewinnen ließ. Bei der Pathogenese des gutartigen Spontanpneumothorax ist deshalb das Augenmerk neben der Beschaffenheit der Pleura vor allem auf Veränderungen, die zu einer „Lungenschwäche“ führen können, zu richten. Die Ätiologie für eine solche Lungenschwäche — s. oben — ist mannigfaltig. Bei familiärem Auftreten des gutartigen Spontanpneumothorax ist nach HOHENNER vor allem an kongenitale Mißbildungen der Lunge, hier vor allem an Cysten zu denken.

V. Die inneren Beziehungen zwischen Bronchiektasen und gutartigem Spontanpneumothorax.

Es kann somit festgestellt werden, daß nach allem dem familiären gutartigen Spontanpneumothorax höchstwahrscheinlich eine *Hemmungsmißbildung* der Lunge, evtl. verschiedener Ausprägung zugrunde liegt. Wir stehen somit vor der bemerkenswerten Tatsache, daß vieles dafür spricht, daß klinisch so verschiedene Krankheitsbilder, wie es die *Bronchiektasen und der idiopathische gutartige Spontanpneumothorax* sind, auf eine Entwicklungshemmung zurückzuführen sind, womit allerdings nicht gesagt werden soll, daß ihnen unter Umständen eine gleiche *Ursache* zugrunde liegt. Es sei hier daran erinnert, daß nach H. MÜLLER pathologisch-anatomisch eine scharfe Trennung der als angeborene Bronchiektasen, Cystenlungen, Wabenlungen, kleincystische Degeneration der Lunge usw. bezeichneten Veränderungen des Lungengewebes in vielen Fällen nicht möglich ist, eine Tatsache, die unter Zugrundelegung der neuen Vorstellungen über die Entwicklungsgeschichte der Lunge nach BENDER verständlich wird.

BENDERS Vorstellungen gründen sich auf die synthetische Morphologie von HEIDENHAIN. „Während die bisherigen Angaben über die Entwicklung des Lungengewebes dahin gingen (KÖLLIKER, AEBY, BROMANN), daß an der Anlage der ersten Bronchialgänge sich durch Sprossung die weiteren Verzweigungen und schließlich die Alveolen herausbildeten, hat BENDER den Nachweis geführt, daß durch Teilung und Spaltung genetischer Systeme,

d. h. der in das Lungenmerenchym vorsprossenden Pneumonomenen, die Gewebsentwicklung vor sich geht. Die Lungen entstehen so durch fortgesetzte Teilung embryonaler Histiosysteme, indem durch Sprossung aus den Bronchialgängen halbkugelartige Vortreibungen sich bilden, die unter Verbreiterung in transversaler Richtung durch Einschnürung in der Mitte sich teilen, wobei aus ihrem mittleren Teil eine neue Bronchialverzweigung sich bildet. Indem derselbe Vorgang sich dauernd wiederholt, werden immer neue Pneumonomerengenerationen angelegt, die ihre weitere Entwicklung in der gleichen Weise nehmen. Die Pneumonomenbildung ist überwiegend gleichmäßig. Ungleichheiten entstehen durch ungleich schnelles Weiterwachsen an den Scheitelenden nach erfolgter Anlage durch ihre nicht erfolgende Teilung sowie durch Unterdrückung der präterminalen Gangbildung; so wird die steckengebliebene Pneumomere in eine laterale Lage zum Bronchialgang gedrängt. Durch diesen Vorgang wird erreicht, daß das Bronchialgangsystem allseitig von Alveolen umgeben wird und das gesamte zur Verfügung stehende Lungengewebe mit Parenchym erfüllt wird. Mit fortschreitender Entwicklung nimmt die Teilungsfähigkeit der Pneumonomen ab und es erfolgt ihre Umwandlung in Alveolen unter Abplattung ihres Epithels.“ „Der Kern der neuen Lehre ist, daß bei der Lungenentwicklung eine gewebliche Stockbildung vorliegt, wobei die Alveolargänge Mehrlingsbildungen von höherer Ordnungszahl sind; sie kommen dadurch zustande, daß die Gangausbildung immer mehr rudimentär wird“ (SCHMINCKE).

Unter Zugrundelegung dieser Erkenntnisse ist die Deutung des weiter oben beschriebenen Falles von SCHMINCKE leicht: Es handelt sich hier um die Persistenz einer peripheren Zone noch nicht zu Alveolen endgültig ausdifferenzierter Pneumonomenen.

Aber auch die Entstehung der Bronchiektasen, Wabenlungen usw., wie auch die von KJAERGAARD, OECHSLI und MILES und ACKERMANN mitgeteilten Beobachtungen finden durch die HEIDENHAINsche synthetische Theorie ihre Erklärung. Es handelt sich hier um Mehrlingsbildungen von Pneumonomenanlagen mit unvollständiger Ausdifferenzierung. Ob man bei Kenntnis dieser Anschauungen zur Klärung der bevorzugten Lokalisation der Bronchiektasen in den linken Unterlappen noch auf die Vorstellung von SAUERBRUCH über gelegentliche Begünstigung der Entwicklungshemmung durch den Ductus Cuvieri zurückgreifen muß und ob nicht allein durch die im Vorhergehenden entwickelten Vorstellungen unter Berücksichtigung der Asymmetrie, wie es weiter oben ausgeführt wurde, eine hinreichende Erklärung gegeben ist, mag dahingestellt bleiben. Das bisher meines Wissens nur einmal beschriebene Vorkommen von Bronchiektasen im Lobus venae azygos scheint gegen die Auffassungen von SAUERBRUCH zu sprechen.

Die inneren Beziehungen, die zwischen Bronchiektasie und Spontanpneumothorax — zum mindesten bei einem Teil von ihnen — bestehen, dokumentieren sich auch in der Tatsache, daß ein gleichzeitiges Vorkommen beider Krankheiten öfter beschrieben worden ist. Von Veröffentlichungen aus letzter Zeit sind hier u. a. zu nennen: SACCIA, OECHSLI und MILES, KJAERGAARD und PEARSON (ältere Literatur s. bei KARTAGENER und DORENDORF). Der gemeinsame Nenner, der diesen Krankheiten eignet, ist die ihnen zugrunde liegende Fehlbildung der Lunge.

Daß die Zahl der familiären Beobachtungen bei diesen beiden Krankheiten noch relativ gering ist, hat möglicherweise seinen Grund darin, daß bisher jedes Krankheitsbild für sich allein Beachtung fand. Vielleicht führt die Erkenntnis der Zusammengehörigkeit beider Krankheiten zum Bewußtwerden bisher nicht deutbarer familiärer Erscheinungen. Es wäre hier sicher wertvoll, nicht nur die Bronchiektasie und den gutartigen idiopathischen Spontanpneumothorax zu beachten, sondern sich auch zu vergegenwärtigen, daß, wie PEARSON kürzlich ausführte, bisher nicht beachtete Lungencysten durch Infektion unter dem Bild eines Lungenabscesses plötzlich klinisch in Erscheinung treten können. Ja, Pleuraempyeme können, wie ARCE kürzlich mitteilte, auf dem Boden von Lungenfehlbildungen entstehen und damit ihr klinischer Ausdruck sein. Siehe

hier auch die Beobachtungen und Ausführungen von SERGENT und KOWILSKY, DEBRÉ und MIGNON, PRUVOST, MEYER und DEPIERRE. Um zu einer Erbpathologie der Lungenkrankheiten zu kommen, wäre die Einbeziehung heterogener Krankheitsbilder und sorgfältigste Prüfung ihrer Abhängigkeit von Hemmungs- und mißbildungen der Lunge unbedingt notwendig.

Noch kurz sei auf eine Folgerung hingewiesen, die sich aus den BENDERSCHEN Auffassungen für das vorliegende Problem ergibt. Nach BENDER ist mit der Geburt das Wachstum der Lunge nicht beendet. „Die Lunge entwickelt sich auch nach der Geburt nach dem Sprossungstyp durch fortgesetzte Pneumomerenenteilung noch weiter, sie stellt also eine sogenannte „offene Form“ dar, deren Wachstum im Prinzip unbegrenzt ist“. Mit ihrer fortschreitenden Entfaltung wird das genetische Formbild verwischt und die Beobachtung der weiteren Wachstumsvorgänge praktisch unmöglich. „Nur unter pathologischen Verhältnissen, z. B. bei der interstitiellen Pneumonie, bei der Masernlunge und den Regenerationserscheinungen in Kavernenbalken kehrt die embryonale Form der Endknospe mit ihrem höheren Epithel wieder.“ Ist es unter diesen Umständen nicht möglich, daß pathologische Prozesse im frühen Kindesalter solche Störungen im Lungenwachstum bedingen, daß nun ein Fehlwachstum erfolgt? Welche Ausmaße von Wachstumsvorgängen der Lunge *nach* der Geburt sich vollziehen, geht besonders klar aus der eben erschienenen Zusammenstellung von WETZEL und PETER hervor:

Neugeborener: Gewicht der Lungen zwischen 39 und 70 g (beim erwachsenen Mann links 441, rechts 513 g). Acinus weniger verzweigt wie später, Unterlappen links erheblich größer als Oberlappen, rechts gleich der Hälfte der ganzen Lunge. Die Anzahl der Läppchenfelder ist auf topographisch entsprechenden Flächen nur etwa ein Drittel so zahlreich wie beim Erwachsenen. Bronchuli respiratorii selten.

Säugling: Steiler Anstieg des Lungenwachstums, besonders 1.—3. Monat. Lungen nehmen um das 3—4fache ihrer Ausgangsraumgröße (nach Atmung) im ersten Lebensjahr zu. Die Besonderheiten beim Neugeborenen im Größenunterschied der Lappen sind Ende des ersten Jahres ausgeglichen. Das Lungenläppchenparenchym ist in den Umbau eingetreten. Die glatte Muskulatur des Bronchialbaumes ist stärker entwickelt als bei jungen Menschen von 15—35 Jahren. Die Knospen sind dicker als beim Erwachsenen, abgerundet und enthalten starke Muskelfaserzüge.

Kleinkind: Steiler Anstieg des Lungenwachstums nur zu Anfang (2. Lebensjahr) des Kleinkindesalters. Dann erfährt das Lungenwachstum mäßige Zunahme (bis zum 4. Jahr). Die Lunge wird weiter umgebaut. Es entstehen neue Alveolengänge und Alveolensäckchen. Frühere Alveolengänge werden zu Bronchulen. Als Zwischenstufe entstehen Bronchuli respiratorii. Läppchenscheidewände und Bindegewebe im Läppcheninneren reichlicher als beim Erwachsenen.

Schulkind: Schwaches Wachstum der Lunge. Umbau der Lunge kommt (zwischen 7 und 13 Jahren) zum Stillstand.

Reifezeit: Die Raumgröße der Lunge nimmt einen zweiten starken Aufschwung. Sie verdoppelt sich ungefähr gegenüber dem Reifebeginn. Erhöhtes Wachstum in der Periode der Geschlechtsreife. Von Geburt bis *nach* der Reife erfährt die Raumgröße der Lunge eine etwa 20fache Zunahme. Die Lungenläppchen nehmen im Kindesalter an Zahl erheblich zu.

Im Hinblick auf die Bronchiektasenkrankheit ergibt sich aus diesen Aufzeichnungen unter anderem, daß im frühesten Kindesalter sich viele respiratorische Endgebilde zu Bronchiolen erst auswachsen. Es erscheint denkbar, daß pathologische Prozesse in diesem Alter Wachstumsstörungen bedingen können, die sich irgendwie auswirken müssen. In welcher Richtung, hierfür fehlen uns jegliche Anhaltspunkte. Es ist mit Recht von den Anhängern der vorwiegend „kongenitalen“ Natur der Bronchiektasen immer wieder darauf hingewiesen worden, daß die Zahl der kindlichen Bronchopneumonien zur Zahl der an Bronchiektasie leidenden Kinder in keinem Verhältnis steht, da die ersteren gegenüber den letzteren ungemein häufiger zur Beobachtung gelangen. Ist also zur Entstehung von krankhaften Bronchienverweiterungen zusätzlich zur erworbenen Wachstumsstörung (?) noch eine besondere konstitutionelle

Schwäche der Bronchialwand (BARD) notwendig? Es sind dies Fragen, und nur ein Teil derselben, die sich beim Studium dieser Probleme ergeben, für die wir heute meines Wissens keine Erklärung geben können. Tierexperimentelle Untersuchungen sind meines Wissens im Schrifttum nicht niedergelegt. Allein würden diese kaum zum Ziele führen. Hierzu erscheinen breit basierte genealogische Untersuchungen in dem weiter oben gekennzeichneten Ausmaß unbedingt notwendig.

VI. Die Tuberkulose.

Die Lunge ist das durch die Tuberkulose weitaus am häufigsten betroffene Organ. Es liegt so in der Natur der Sache, daß bei Erörterungen über die Tuberkulose dem Lungenapparat stets ein breiter Raum gewidmet sein wird. Es ist aber nicht möglich, die Verknüpfung des Tuberkulosegeschehens mit Erbanlagen *allein* auf Grund von Lungenbefunden zu erörtern, da wesentliche, das Problem besonders kennzeichnende Gegebenheiten unberücksichtigt bleiben würden. Es werden so im folgenden, soweit notwendig, auch andere Organsysteme mit in die Erörterung einbezogen und über dieses hinaus genealogische und statistische Erhebungen mitberücksichtigt werden.

Die folgende Darstellung über die Bedeutung von Erbfaktoren bei der Tuberkulose wird von dem Gedanken getragen, eine möglichst umfassende und lückenlose Darlegung des vorhandenen Beobachtungsgutes zu geben. Das vorhandene Beobachtungsmaterial ist inzwischen so groß geworden, daß eine durch die Ergebnisse der Genealogie und Zwillingsforschung sich ergänzende Darstellung der einzelnen Probleme gewählt werden kann.

Die individuell gestaltende Kraft des Organismus auf das Tuberkulosegeschehen tritt besonders sinnfällig in organidispositionellen Gegebenheiten und in den Besonderheiten des klinischen Ablaufs zutage. Wie weit hieran Erbfaktoren einen maßgeblichen Anteil haben, wird die Darlegung der genealogischen und Zwillingsuntersuchungen zu ergeben haben. Der Umwelt wird hier besonderes Augenmerk zu schenken sein.

1. Organ- und lokaldispositionelle Besonderheiten und pathogenetische Gegebenheiten, die als Ausdruck des Wirkens von Erbfaktoren oft zur Erörterung standen und heute noch stehen.

Das vorliegende Beobachtungsgut über solche Gegebenheiten ist beträchtlich. Während zahlreiche genealogische Arbeiten ausschließlich den Lungenapparat berücksichtigen, liegen andere Untersuchungsreihen vor, die an Hand von an sich seltener zur Beobachtung gelangender Manifestationen der Tuberkulose, z. B. im Bereich der Knochen und Gelenke, der Haut usw., diesem Problem nachgehen. Im folgenden wird entsprechend dem Aufbau des vorliegenden Handbuches zuerst eine Besprechung der ersten Gruppe der Arbeiten erfolgen.

a) Bei der Tuberkulose der Lunge.

Die bevorzugte Erkrankung der Lunge beim Menschen hat dazu geführt, eine generelle spezieseigenthümliche Disposition dieses Organs gegenüber der Tuberkulose anzunehmen. Es unterliegt keinem Zweifel, daß kein anderes Organ oder Organsystem des menschlichen Körpers auch nur entfernt so häufig ausgeprägtere Krankheitsäußerungen der Tuberkulose aufweist, wie gerade die Lunge. So ist bekannt, daß die Muskulatur des Menschen nur äußerst selten den Sitz für eine tuberkulöse Herdbildung abgibt, während andere Organsysteme sich als tuberkuloseempfindlicher erweisen, jedoch weit seltener als die Lungen in das Tuberkulosegeschehen hineingezogen werden. Es ist hier an die Tuberkulose des Lymph-, Urogenitalapparates, der Knochen und Gelenke usw. zu denken.

Ob es aber berechtigt ist, aus der erdrückend häufigeren Manifestation der Tuberkulose im Bereich des Lungenapparates auf eine größere Empfindlichkeit dieses Organs gegenüber den übrigen tuberkuloseempfindlichen Organsystemen zu schließen, erscheint nicht sicher. Es ist hier zu bedenken, daß der Respirationstractus und damit auch die Lungen die bevorzugte Eintrittspforte für das tuberkulöse Virus in den menschlichen Organismus darstellt. Es ist nicht einzusehen, warum sich das tuberkulöse Geschehen nicht an dem bevorzugten Berührungsort zwischen Virus und Organismus bevorzugt entwickeln soll. Ob sich an dieser Berührungsstelle eine Tuberkulose entwickelt oder nicht, scheint, wie im folgenden zu erörtern sein wird, weniger die Folge einer generellen Disposition der Lungen als einer allgemeinen Tuberkulosedisposition zu sein.

Mit diesen Ausführungen soll die Möglichkeit für das Bestehen einer *erblichen Disposition des Lungenapparates*, entsprechend den Verhältnissen, wie sie bei Knochen- und Gelenktuberkulose usw. so oft angenommen worden sind, nicht verneint werden. Ihr sicherer Nachweis stößt infolge der engen Verbindungen, die zwischen Lungen und Außenwelt (Atmung) bestehen, auf beträchtliche Schwierigkeiten. Nur besondere Erscheinungsformen der Lungentuberkulose (hämatogene Formen) können hier vielleicht Einblicke erlauben (s. S. 149).

Diese Ausführungen erschienen zur Abgrenzung der nun folgenden Beschreibung der Arbeiten über die Vererbung eines *Locus minoris resistentiae* bei der Lungentuberkulose notwendig. Nicht die Frage einer erblichen *Disposition der Lungen* steht dort zur Erörterung, sondern das Bestehen einer *erblichen lokalen Disposition innerhalb* der Lungen.

a) Genealogische Untersuchungen über die Vererbung eines *Locus minoris resistentiae* im Bereich der Lungen. Eine relativ große Anzahl von Autoren hat sich mit dieser Fragestellung beschäftigt [TURBAN (1900); NAUMANN (1902); FINKHEINER (1907); WOLFF (1912); STRANDGAARD (1911); KUTHY (1913); BALDWIN, FISHBERG und MAYER (1918); EDEL (1922); OFFENBERG (1928); HUBER (1929); CARDIS und JOANNETTE (1931); GOLDSTEIN (1933); ICKERT und BENZE (1933); SCHREMPF (1934); DUFAULT und ROBINSON (1934); WACKERBAUER (1936)] und zum Teil über ein großes Krankenmaterial berichtet. DIEHL hat 1931 darauf hingewiesen, daß die Beweiskraft dieser Untersuchungen über einen erblichen *Locus minoris resistentiae* dadurch beträchtlich eingeschränkt würde, daß sich die Schlüsse der Autoren auf röntgenologisch nicht kontrollierte Perkussions- und Auskultationsbefunde aufbauten. Dieser Einwurf wurde von verschiedenen Seiten als berechtigt anerkannt. In der Zwischenzeit sind jedoch eine Anzahl von Arbeiten erschienen (s. oben), in denen röntgenologische Befunde Verwendung fanden, und die zeigen, daß die Fehlergrenze durch Fehlen kontrollierender Röntgenbefunde bei solchen Erhebungen nur unbedeutend war.

Im folgenden werden zuerst die neueren Untersuchungen angeführt, ihr Ergebnis dann mit den Ergebnissen der früheren Arbeiten verglichen.

Einzelbeobachtungen. CARDIS und JOANNETTE teilen unter anderem folgende Beobachtungen mit: Von 3 Brüdern weisen 2 eine produktive Tuberkulose des linken Oberlappens mit Kaverne auf, der dritte Bruder dagegen eine doppelseitige produktive Oberlappentuberkulose mit Kaverne rechts; 3 Geschwister erkrankten an Lungentuberkulose bei völlig gleicher Lokalisation der Veränderungen; Mutter und Tochter bilden beide eine knötchenförmige Tuberkulose rechts mit Kaverne aus, nach Anlegung eines Pneumothorax und hierdurch besonders gute Befundbeurteilung ist die Ähnlichkeit der Röntgenbilder ganz auffallend.

GOLDSTEIN berichtet unter teilweiser Veröffentlichung des Filmmaterials über drei Schwestern, 2 Brüder, Vater und 2 Söhnen und 2mal 2 Schwestern mit ganz ähnlicher Form und Krankheitsverlauf der Tuberkulose.

ICKERT und BENZE: Zwei Schwestern bilden in gleicher Weise eine kavernöse Phthise aus; Mutter und Tochter haben in gleicher Weise Frühinfiltrate; 2 Schwestern weisen in gleicher Weise eine typische schrumpfende Phthise links auf.

WACKERBAUER berichtet über eine Mutter, die sich mit ihrer vorehelichen Tochter, die seit vielen Jahren bei anderen Menschen lebt, überraschend in der Heilstätte trifft: Beide sind Träger einer rechtseitigen kavernösen Oberlappentuberkulose.

OFFENBERG teilt eine Beobachtung über zwei Schwestern mit, bei denen im gleichen Alter eine rechtseitige Oberlappentuberkulose zum Ausbruch kam.

Größere Beobachtungsreihen. DUFALT und ROBINSON: Bei 26 Familien mit mehrfachem Tuberkulosevorkommen wurde gerade durch die Heranziehung des vorhandenen Filmgutes — weniger an Hand der übrigen klinischen Daten — eine große Ähnlichkeit im Tuberkulosegeschehen bei den einzelnen Familienmitgliedern aufgedeckt: Bei 9 Familien Sitz der Erkrankung nur linksseitig, bei 10 Familien nur rechtsseitig, bei 7 wechselnd, bald links-, bald rechtsseitig. Es ergab sich somit in 73% eine familiäre Übereinstimmung in der Lokalisation.

SCHREMPF: Bei 145 Familien mit 381 an Tuberkulose erkrankten Familienmitgliedern war bei 75 Familien = 51,7% die Lokalisation des Erkrankungsbeginnes in der Lunge bei allen Familienangehörigen völlig gleich, bei 27 Familien war bei der Mehrzahl der kranken Familienmitglieder Übereinstimmung vorhanden (es handelt sich also um Familien mit mehr als 2 tuberkulösen Familienmitgliedern). SCHREMPF findet also in 70,3% der Familien entweder bei allen tuberkulösen Familienmitgliedern oder doch bei der Mehrzahl von ihnen einen Erkrankungsbeginn in der gleichen Lunge.

Ganz entsprechend den von DUFALT und ROBINSON und von SCHREMPF gefundenen Prozentsätzen sind diejenigen der früheren Autoren: TURBAN fand den Erkrankungsbeginn in der gleichen Lungenspitze bei 80% seiner Familien, FINKHEINER in 65,6%, STRANDGAARD in 72%, KUTHY in 71,4%, BALDWIN in 70% (bei 28 Familien mit einem Elternteil in 78%, bei 35 Familien mit nur Geschwistern in 63%), MAYER in 72,3%, EDEL in 67,2% und HUBER in 67,8%. Die Zahl der von der gesamten Autorenschaft untersuchten Familien hat 1000 reichlich überschritten. Die Übereinstimmung der Ergebnisse ist überraschend.

Diese große Übereinstimmung der Ergebnisse legt den Gedanken nahe, daß womöglich alle diese Untersuchungen einer bisher nicht erkannten Fehlermöglichkeit unterliegen. Es ist in dieser Richtung gefahndet und hier besonders auf die geringe Variationsbreite für die Lokalisation des tuberkulösen Ausgangsherdes für die nachfolgende Erkrankung der Lunge hingewiesen worden, da vorwiegend die Seitenunterschiede, wie links und rechts, in diesen Untersuchungen Berücksichtigung finden. HUBER hat diesen Verhältnissen Rechnung getragen. Er fand am häufigsten eine Übereinstimmung des tuberkulösen Ausgangsherdes auf der rechten Lungenseite. Er schreibt: „Die Wahrscheinlichkeit, daß die Übereinstimmung in einer Familie bloß zufällig entstanden ist, ist deshalb größer bei der Erkrankung rechts als bei Sitz der Tuberkulose links. Um diesen Fehler auszuschalten berechnete ich die Wahrscheinlichkeit für das Vorkommen der Gruppe „bei allen Übereinstimmung der Lokalisation“. Diese gesuchte Wahrscheinlichkeit ist eine Funktion der relativen Häufigkeiten für die Gruppen „alle Übereinstimmung rechts“, „alle Übereinstimmung links“ und „keine Übereinstimmung“. Sie beträgt für unser Material 0,519. Wir haben aber in 8% Übereinstimmung, also in wesentlich stärkerer Prozentzahl als die bloße Wahrscheinlichkeit ergeben würde. Es spricht dies deshalb deutlich für eine Familienähnlichkeit beim Vorkommen des Locus minoris resistentiae.“

Auch SCHREMPF findet die Lokalisationsübereinstimmung hinsichtlich des tuberkulösen Ausgangsherdes im Rahmen der einzelnen Familien größer als sie sich aus dem etwas häufigeren Vorkommen rechtseitiger als linksseitiger Prozesse ergeben könnte. (Er fand nämlich bei seinen 381 Tuberkulösen die Lokalisation rechts bei 219 Kranken = 57,4%, links bei 162 Kranken = 42,6%.) Da äußere (Eigenschaften der Bacillen) oder innere (immunisatorische) Einflüsse für die Frage, ob Erkrankung der rechten oder linken Lunge, wohl nicht anzunehmen sind, ist nach SCHREMPF der erbliche Faktor hier klar erwiesen (s. auch MARTIUS, SCHULZ).

β) **Ergebnisse der Zwillingsforschung.** Wie aus den eben angeführten genealogischen Untersuchungen über einen erblichen Locus minoris resistentiae bei der

Lungentuberkulose hervorgeht, werden in diesen Untersuchungen vor allem die Seitenunterschiede, wie rechts und links, berücksichtigt. Dieser Tatsache ist bei einer vergleichenden Untersuchung der Ergebnisse bei tuberkulösen erbgleichen und erbverschiedenen Zwillingspaaren in erster Linie Rechnung zu tragen. Es ist aber darüber hinaus zu prüfen, ob die Zwillingforschung nicht noch tiefer gehende Erkenntnisse zu vermitteln vermag.

Ehe zur Darstellung der Verhältnisse bei tuberkulösen Zwillingen übergegangen wird, noch folgende Vorbemerkung. Die Untersuchungen der im vorhergehenden Abschnitt angeführten Autoren stützen sich fast ausnahmslos auf die Auswertung tuberkulöser Prozesse bei Individuen des jugendlichen und Erwachsenenalters. Angehörige des Kindesalters

sind nur in spärlicher Zahl mitberücksichtigt (s. hier besonders TURBAN). Diese Tatsache, die, wie weiter unten angeführt werden wird, von wesentlicher Bedeutung ist, ist bei der folgenden Gegenüberstellung der genealogischen und Zwillingsergebnisse zu berücksichtigen. Es werden so zum Vergleich nur Zwillingspaare mit Tuberkulosespätformen herangezogen. Bewußt hat gerade auch SCHREMPF, dessen Ergebnisse mit denjenigen der übrigen Autoren übereinstimmen, für seine Untersuchungen über einen erblichen Locus minoris resistentiae bei der Lungentuberkulose die Späterkrankungen verwertet.

Ein Überblick über die von DIEHL und v. VER-SCHUER mitgeteilten *erbgleichen* Zwillingspaare mit

Tuberkulosespätformen gleicher oder ähnlicher Intensität zeigt, daß grundsätzlich eine Übereinstimmung des Sitzes der Lungentuberkulose bei den Paarlingen der einzelnen Zwillingspaare besteht. So finden wir bei 10 Zwillingspaaren mit einseitigen bzw. vorwiegend einseitigen Prozessen stets die gleiche Lungenseite von der Tuberkulose befallen. Bei zwei weiteren erbgleichen Paaren bestehen beiderseitige symmetrisch angeordnete krankhafte Veränderungen bei den Paarlingen. Nur bei einem Zwillingsspaar ist der eine

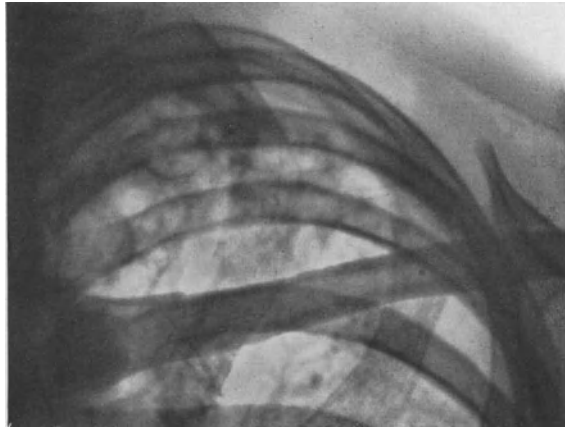


Abb. 15. E 428. Paarling I. Januar 1933. Linkes Spitzen- und Oberfeld durchsetzt von cirrhotischen, zum Teil kalkdichten Herden.

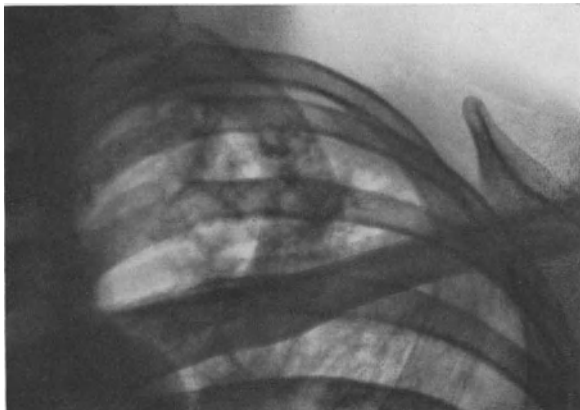


Abb. 16. E 428. Paarling II. Januar 1933. Linkes Spitzen- und Oberfeld durchsetzt von cirrhotischen, zum Teil kalkdichten Herden.

Paarling Träger doppelseitiger Veränderungen, während der andere nur einen einseitigen Prozeß aufweist.

Als Beispiel für die bei erbgleichen Zwillingspaaren gefundenen Verhältnisse sei folgende Beobachtung angeführt:

E. 428. Im Jahre 1890 geborene erbgleiche, weibliche Zwillinge, bei denen im Januar 1933 der in den Abb. 15 und 16 wiedergegebene Röntgenbefund erhoben wurde: Bei beiden Paarlingen bestehen im linken Spitzenfeld kalkdichte Veränderungen neben cirrhotischen Zügen. Die Übereinstimmung hinsichtlich Lokalisation, aber auch Form der Veränderungen, ist augenfällig.

Zwei erbgleiche Zwillingspaare aus dem Beobachtungsgut von ÜEHLINGER und KÜNSCH sind hier verwertbar. Es besteht bei jedem Zwillingsspaar eine Seitenübereinstimmung.



Abb. 17. E 274. Paarling II. 12. Juni 1929. Rechtes Spitzen-Oberfeld. Größerer Kalkherd in Höhe der unteren Kavernenbegrenzung (Pfeil!).

Bei drei erbgleichen Paaren von DIEHL und v. VERSCHUER allerdings, die in den eben angeführten Zahlen nicht verwertet sind, sind die tuberkulösen Veränderungen an sich sehr ähnlich, jedoch bestehen bei ihnen ausgesprochene Seitenunterschiede: Sitz der Erkrankung bei dem einen Paarling im rechten, bei dem anderen Paarling im linken Oberlappen. Diese Beobachtungen berühren an sich nicht das vorliegende Problem, sondern sind als Sonderbeiträge zum Asymmetrieproblem bei erbgleichen Zwillingen überhaupt zu bewerten. Für diese Deutung dieser Befunde spricht schon die spiegelbildliche große Ähnlichkeit der Veränderungen bei den Paarlingen. Ein Beispiel:

E. 274. Im Jahre 1904 geborene erbgleiche, männliche Paarlinge, von denen bei Paarling II im Juni 1929 der in Abb. 17 wiedergegebene Filmbefund, bei Paarling I im Januar 1934 der in Abb. 18 wiedergegebene Befund erhoben wurde: Bei Paarling II besteht eine bis ins Spitzenfeld hineinreichende große Oberlappenkaverne rechts, bei Paarling I eine ebenso große und ebenso gelagerte Zerfallshöhle im linken Oberlappen. Bei Paarling II sind in Höhe der unteren Kavernenbegrenzung kalkdichte Einlagerungen zu sehen, bei Paarling I ebenso. Die ungemein große Ähnlichkeit dieser Veränderungen hinsichtlich Lokalisation und Form ist augenfällig.

Die Zahl der *erbverschiedenen* Zwillingspaare mit Tuberkulosespätformen gleicher oder ähnlicher Intensität ist bei dem ganz überwiegenden diskordanten Tuberkuloseverhalten erbverschiedener Paarlinge nur sehr gering. Ein Vergleich der Lokalisation der Veränderungen bei diesen Paarlingen wird durch die fast ausnahmslos verschiedene Pathogenese, die den Veränderungen zugrunde liegt, sehr erschwert.

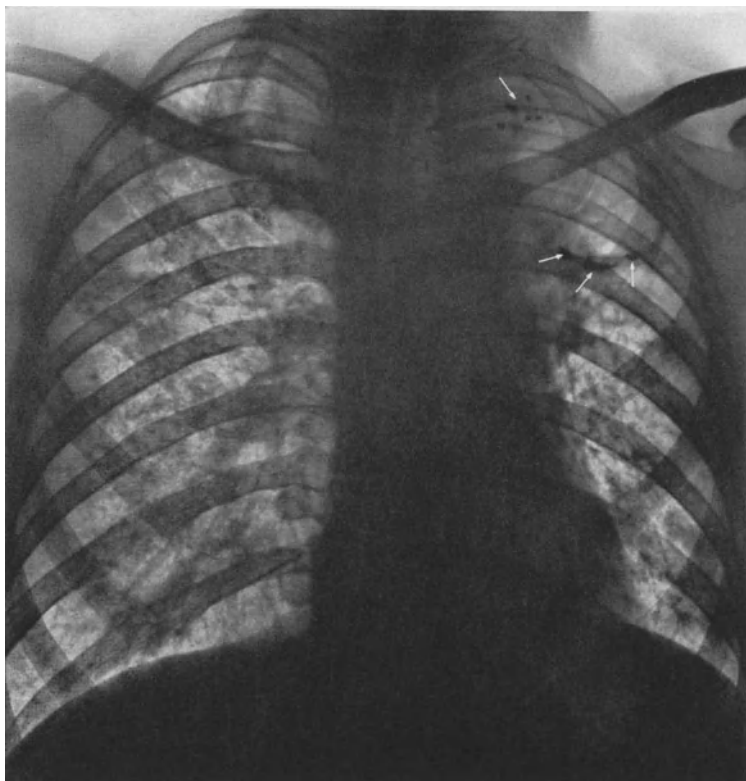


Abb. 18. E 274. Paarling I. 17. Januar 1934. Faustgroße Kaverne im linken Oberlappen mit acinös-nodösen Herden in allen anderen Lappen. Pfeile bezeichnen Kalkherde in der Umgebung der Kaverne.

Das Zwillingbeobachtungsgut von DIEHL und v. VERSCHUER weist 7 erbverschiedene Zwillingspaare mit Tuberkulosespätformen bei beiden Paarlingen auf, die hier zum Vergleich mit den erbgleichen Zwillingspaaren herangezogen werden können. Bei 4 Paaren besteht eine Übereinstimmung des Sitzes der tuberkulösen Veränderungen, bei 3 Paaren nicht. Unter diesen 3 Paaren findet sich das Paar Z 161, das auf S. 147 und in den Abb. 39 und 40 ausführlichere Darstellung in dieser Abhandlung gefunden hat: Bei Paarling I nimmt das tuberkulöse Geschehen vom linken Oberlappen, bei Paarling II vom rechten Unterlappen seinen Ausgang. Altersunterschiede können als Ursache für diese Verschiedenheiten nicht herangezogen werden.

Soviel ich sehe, kann aus dem Beobachtungsgut von UEHLINGER und KÜNSCH nur das Paar Z 30 hier Verwertung finden. Die Pathogenese des tuberkulösen Geschehens ist mit Sicherheit nicht zu beurteilen. Der schwerere Prozeß, insbesondere die Kavernenbildung, ist bei beiden Paarlingen im rechten Oberlappen gelegen.

Es ergibt sich somit bei dem Zwillingsbeobachtungsgut von DIEHL und v. VERSCHUER einerseits und UEHLINGER und KÜNSCH andererseits bei den *erbgleichen* Zwillingspaaren eine fast 100% ige Konkordanz der Lokalisation der Tuberkulosespätformen in den Lungen bei den Paarlingen der einzelnen Zwillingspaare, wenn man als Kriterium gelten läßt, daß die tuberkulösen Veränderungen bei den Paarlingen immer die gleiche Lungenseite befallen oder von der gleichen Lungenseite ihren Ausgang nehmen. Bei den *erbverschiedenen*

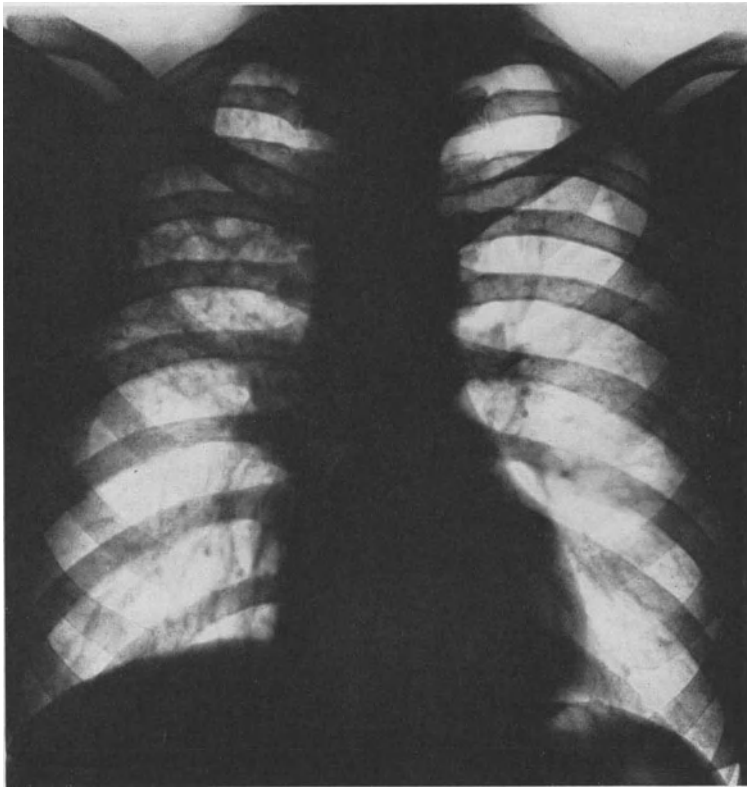


Abb. 19. E 11 F. Paarling I. 3. Januar 1935. Zartwandige, fast bis an die Brustwand heranreichende große Kaverne im rechten Oberfeld.

Zwillingspaaren (7 Paare von DIEHL und v. VERSCHUER und 1 Paar von UEHLINGER und KÜNSCH) zeigen 5 ein konkordantes und 3 ein diskordantes Verhalten.

Die vorliegenden Zwillingsbeobachtungen scheinen somit das Ergebnis der genealogischen Untersuchungen etwas zu unterstreichen, daß nämlich in Familien mit mehrfachem Vorkommen von Lungentuberkulose eine überdurchschnittliche Übereinstimmung in der Lokalisation der tuberkulösen Veränderungen in den Lungen besteht. Im einzelnen zeigen aber gerade die Zwillingsbeobachtungen, daß der Begriff eines Locus minoris resistentiae bei der Lungentuberkulose nicht eng gefaßt werden darf, ja anscheinend nicht weit genug gefaßt werden kann.

Wir geben im folgenden vier einschlägige Beobachtungen wieder:

E. 11 F. Im Jahre 1907 geborene erbgleiche, weibliche Paarlinge mit den in den Abb. 19 und 20 wiedergegebenen Röntgenbefunden. Bei Paarling I (Januar 1935) zartwandige, bis

fast an die Brustwand heranreichende große Kaverne im rechten Oberlappen mit produktiver Herdaussaat in der Umgebung; bei Paarling II (Dezember 1932) schmalwandige, bis fast an die Brustwand heranreichende große Kaverne im rechten Oberlappen mit produktiver Herdaussaat in der Umgebung. Die Form der Kaverne (eigentümliche Ausbuchtung im oberen Teil nach medial) und ihre Lokalisation ist ungemein ähnlich. Noch augenfälliger wird die Gleichheit des Geschehens, das diesen Veränderungen zugrunde liegt, wenn die hier im einzelnen nicht wiederzugebenden Einzelheiten berücksichtigt werden.

E. 2 F. Im Jahre 1912 geborene erbgleiche, weibliche Paarlinge. Bei Paarling I wurde am 31. 11. 32 der in Abb. 21 wiedergegebene Filmbeleg erhoben: Mehrkammerige, in

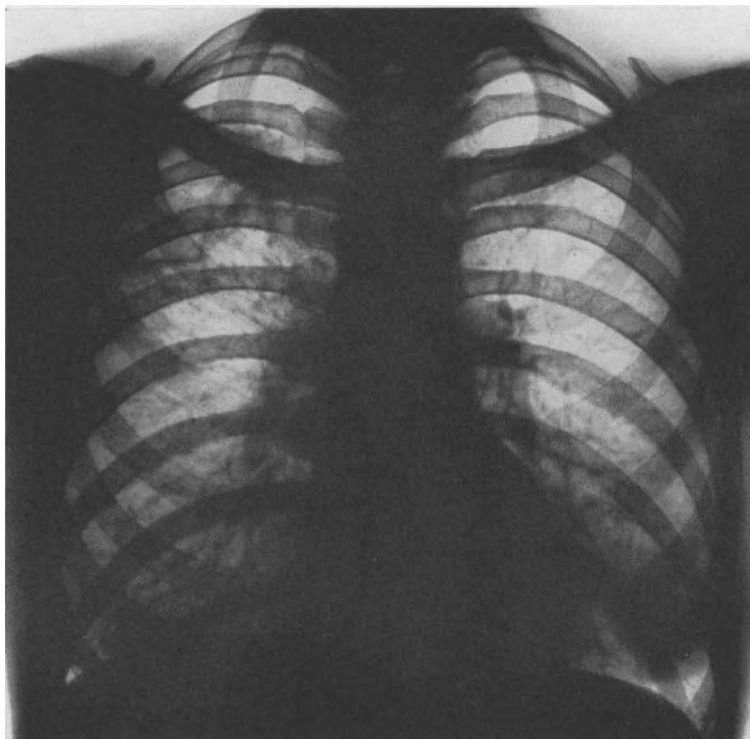


Abb. 20. E 11 F. Paarling II. 20. Dezember 1932. Schmalwandige, bis fast an die Brustwand heranreichende große Kaverne rechts unterhalb des Schlüsselbeins.

ihrer Anordnung durch Pfeile gekennzeichnete, faustgroße Kaverne im linken Oberlappen mit kleinfleckiger Streuungsaussaat in beide Lungen; große zartwandige, durch Pfeile hervorgehobene Mittelfeldkaverne rechts; kleinere Kaverne im rechten Mittelfeld, etwas höher und mehr lateral gelegen. — Bei Paarling II besteht im September 1932 die in Abb. 22 wiedergegebene Tuberkulose: Herde im linken Spitzen- und Oberfeld, unterhalb Schlüsselbein etwas lateral und oberhalb des linken oberen Hiluspoles eine Kaverne. Durch ein sofortiges Anlegen eines Pneumothorax links wurde die Vergrößerung des Befundes verhindert. Dieses Vorgehen aber verhindert nicht eine weitere Ausbreitung der Tuberkulose in den Lungen, so daß sich im April 1933 folgender Befund rechts ergibt: Infiltrat im rechten Mittelfeld, hilusnah. Anlegung eines Pneumothorax rechts bringt die Tuberkulose hier zum Stehen.

E. 423. Im Jahre 1905 geborene erbgleiche, weibliche Paarlinge. Bei Paarling II wird im Juli 1928 eine wolkige Verschattung im rechten Mittelfeld seitlich festgestellt (Abb. 23), bei Paarling I wird im April 1929 der in Abb. 24 wiedergegebene Filmbeleg erhoben: Rechts eigentümlich wolkiges, im Oberfeld gelegenes, stark seitlich angeordnetes Infiltrat. Bei beiden Paarlingen bestand im Bereich der Infiltrate zentraler Gewebszerfall.

E. 8 F: Im Jahre 1907 geborene erbgleiche, männliche Zwillinge, bei denen folgende Befunde erhoben wurden: Paarling I (September 1933) (Abb. 25) ein exsudativ-pneumonischer

Prozeß im rechten Mittelfeld, bei Paarling II (Juli 1934) (Abb. 26) ein exsudativ-pneumonischer Prozeß im rechten Oberlappen.

Die *erste* der im vorhergehenden wiedergegebenen Beobachtungen von erbgleichen Zwillingen zeigt, mit welcher *lokalisatorischen Sicherheit* sich die Tuberkulose bei erbgleichen Zwillingen entwickeln kann. Die lokalen Gewebsverhältnisse führen zu einer ungemein ähnlichen Gestaltung der Zerfallshöhlen. Die *zweite* Beobachtung zeigt, mit welcher sicherer Gesetzmäßigkeit sich die *Lokalisation des Ausgangsherd*, aber auch die *intracanalikuläre Tochterherdbildung*

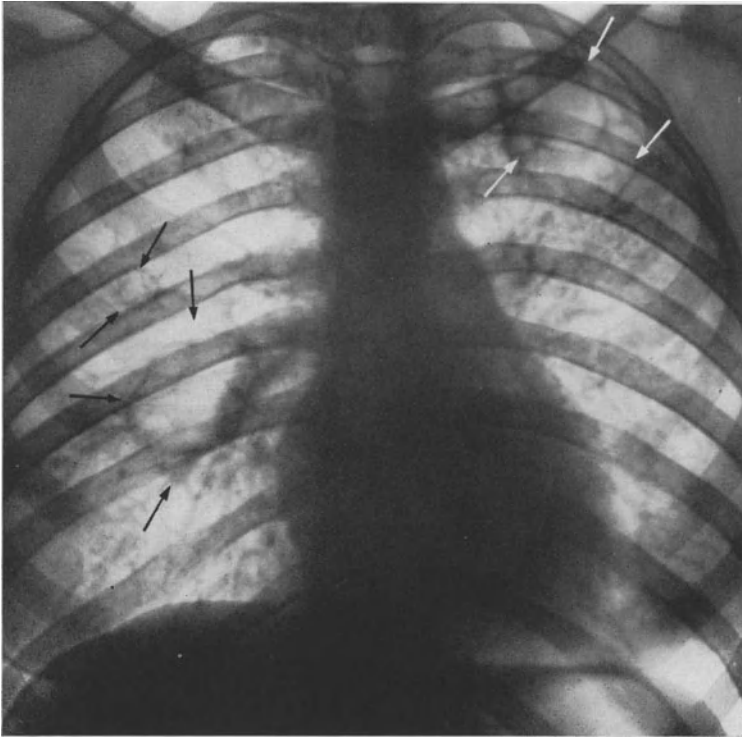


Abb. 21. E 2 F. Paarling I. 31. März 1932. Mehrkammerige, in ihrer Ausdehnung durch Pfeile gekennzeichnete faustgroße Kaverne im linken Oberlappen mit kleinfleckiger Streuungsaussaat in beide Lungen. Große, zartwandige Kaverne im Mittelfeld, kleinere etwas oberhalb.

vollziehen kann. Wohl haben die tuberkulösen Veränderungen bei Paarling II dieselbe Intensität, denselben Grad der Zerstörung des Lungengewebes nicht erreichen können, aber die Ausdehnung des linkseitigen Prozesses bis zum Spitzenfeld läßt erkennen, daß auch hier sich ohne das ärztliche Handeln eine große Zerfallshöhe entwickelt haben würde. Die Tochterherdbildung auf der rechten Lungenseite liegt in gleicher Höhe wie die Zerfallshöhle bei Paarling I. Die Dynamik des Tuberkulosegeschehens bei beiden Paarlingen ist völlig dieselbe. Ohne das ärztliche Eingreifen würde sich wohl bei Paarling II dieselbe extreme Schwere der Tuberkulose entwickelt haben wie bei Paarling I. — Die *letzten beiden* vorstehenden Beobachtungen zeigen aber, daß der Begriff eines erblichen Locus minoris resistentiae bei der Lungentuberkulose nicht zu eng gefaßt werden darf. Bei jeder dieser beiden Beobachtungen ist wohl die rechte Lungenseite die Trägerin der tuberkulösen Veränderungen, doch bestehen hier im Gegensatz zur ersten, wohl auch zur zweiten Beobachtung insofern lokalisatorische

Unterschiede, als die Höhenlage der tuberkulösen Veränderungen innerhalb der rechten Lungenhälften der Paarlinge nicht übereinstimmt: Oberfeld und Mittelfeld. (Auch GRAUBNER hat eine ähnliche Beobachtung bei erbgleichen Zwillingen mitgeteilt.) Hierzu kommt aber, daß die in den Abb. 25 und 26 wiedergegebenen Zustandsbilder nur einen Teil des das Zwillingenspaar E 8 F treffenden Tuberkulosegeschehens darstellen. Paarling II war schon früher einmal (1927, im 20. Lebensjahr) an einer offenen linkseitigen Oberlappentuberkulose erkrankt. Trotz Kaverne erfolgte eine weitgehende Rückbildung des

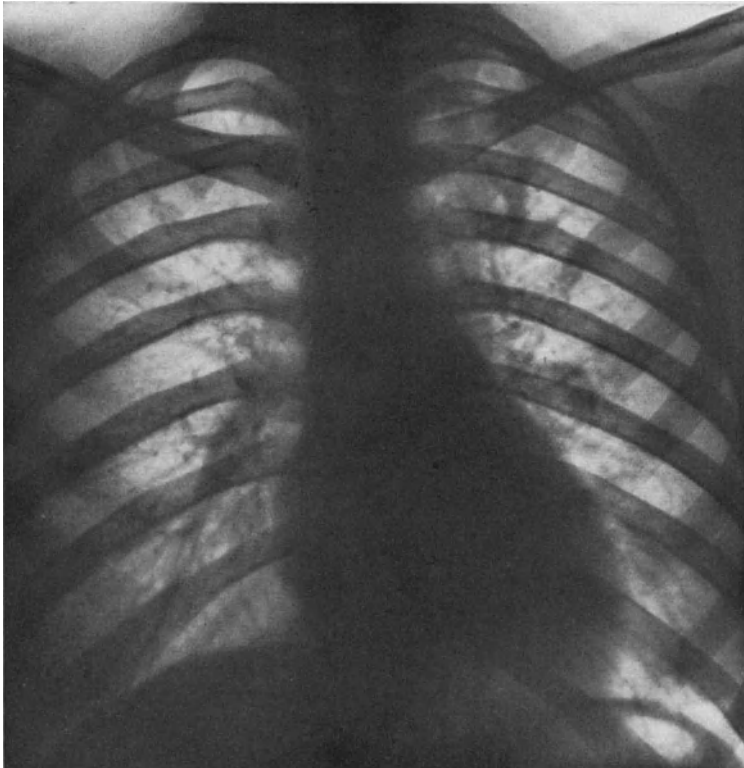


Abb. 22. E 2 F. Paarling II. 21. September 1932. Herde im linken Spitzen- und Oberfeld, unterhalb Schlüsselbein etwas lateral und oberhalb des linken Hiluspoles eine Kaverne.

Prozesses. Dem Prozeß im rechten Oberfeld im Jahre 1934 ist also ein solcher im linken Oberfeld vorgeschaltet gewesen. Würde die zweite Herdbildung (im rechten Oberfeld) ausgeblieben sein, so hätten wir ein völlig diskordantes EZ-Paar hinsichtlich der Lokalisationsverhältnisse vor uns.

Diese Beobachtung zeigt, daß wir in unserer Annahme eines erblichen Locus minoris resistentiae vorsichtig sein müssen. Wohl scheinen die genealogischen Untersuchungen die Annahme des Locus minoris resistentiae nahezu legen, aber bei den Zwillingbeobachtungen tauchen Gegebenheiten auf, die zur Vorsicht mahnen. Hierzu kommt, daß das zweidimensionale Röntgenbild uns über die wirkliche räumliche Lokalisation der Veränderungen im Thorax nur ungefähre Anhaltspunkte liefert. Hierzu wären Untersuchungen mittels des Röntgenschnittverfahrens notwendig, die aber bei der Kürze der Zeit, die seit der Entdeckung dieses Verfahrens verstrichen ist, noch fehlen. RÖSSLE hat kürzlich berichtet,

daß er die Sektionsprotokolle aus 237 Familien, in denen Tuberkulose vorgekommen ist, darunter 65 Familien mit Befunden von mindestens 3 Mitgliedern aus 2 Generationen, und 66 Geschwisterfälle, darunter 21 Fälle mit mehr als 2 Geschwistern, miteinander vergleichen konnte. Mit Bestimmtheit sagt RÖSSLÉ auf Grund dieser im einzelnen noch nicht veröffentlichten Befunde aus, daß von einer auffallenden Ähnlichkeit im Sitz der Lungentuberkulose bei Blutsverwandten nicht gesprochen werden kann.

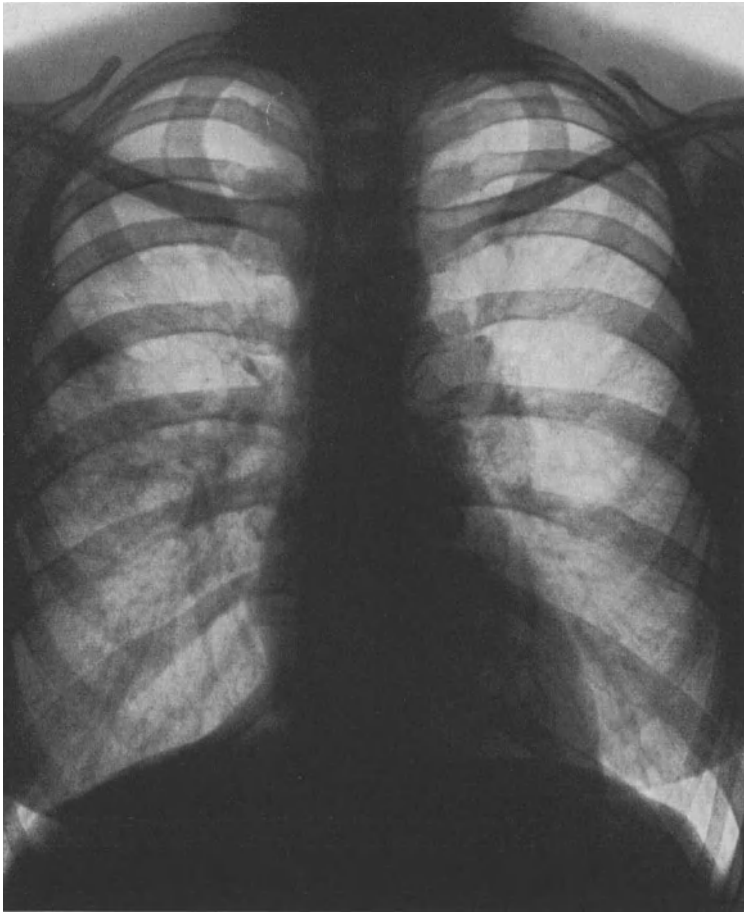


Abb. 23. E 423. Paarling II. Juli 1928. Wolkige Verschattung im rechten Mittelfeld.

Die Entscheidung der Frage, ob es einen erblichen Locus minoris resistentiae bei der Lungentuberkulose gibt oder nicht, muß so immer noch offen bleiben. Zahlreichen genealogischen Befunden und der nicht unbeträchtlichen Zahl von Zwillingsobservationen mit ungemein ähnlichen Röntgenbefunden im zweidimensionalen Filmbild stehen Befunde gegenüber, die vor Verallgemeinerung warnen. Wollte man heute die Existenz eines Locus minoris resistentiae bejahen, so wäre man gezwungen, die Ursächlichkeit, die dieser Gegebenheit zugrunde liegt, in Faktoren zu suchen, die teils auffällig umschriebene, teils aber auch größere Teile eines Lungenflügels, ja zum Teil wechselseitig die Lungenflügel berühren.

b) Bei der Tuberkulose im Rahmen des übrigen Körpers.

Die in diesem Abschnitt zu behandelnden tuberkulösen Herdbildungen kommen wesentlich seltener zur Beobachtung als die Lungentuberkulose. Sie können in einer Minderzahl mit der Lungentuberkulose vergesellschaftet sein. Aus ihrer relativen Seltenheit heraus entstehen für die Sammlung eines großen Beobachtungsgutes gewisse Schwierigkeiten. Trotzdem liegt schon ein in mancher



Abb. 24. E 423. Paarling I. 6. April 1929. Wolkige, zum Teil streifige Verschattung im rechten Oberfeld mit zentraler Aufhellung.

Hinsicht recht aufschlußreiches Material vor. Ein Blick über die im folgenden angeführten Beobachtungen der verschiedenen Autoren lehrt, daß eine Darstellung nach einzelnen Organsystemen kaum eingehalten werden kann, da nicht selten in den Beobachtungen mehrere Organsysteme als Sitz der tuberkulösen Herdbildung genannt werden. Die Tuberkulose in ihrer Erscheinungsmannigfaltigkeit kommt hier sehr zum Ausdruck. Es wird Aufgabe sein, das dieser Vielheit zugrunde liegende einheitliche Prinzip zu finden.

α) Beobachtungsgut. 1. Knochen- und Gelenktuberkulose. SCHUBERTH berichtet über einen Vater mit Fungus des linken oberen Sprunggelenkes, dessen Sohn an gleicher Stelle ebenfalls einen Fungus aufwies.

ELIASBERG konnte 4 Kinder (Geschwister) beobachten, die nach Infektion durch ihren offentuberkulösen Vater alle an Knochentuberkulose erkrankten; 2 der Kinder starben später an Meningitis tuberculosa.

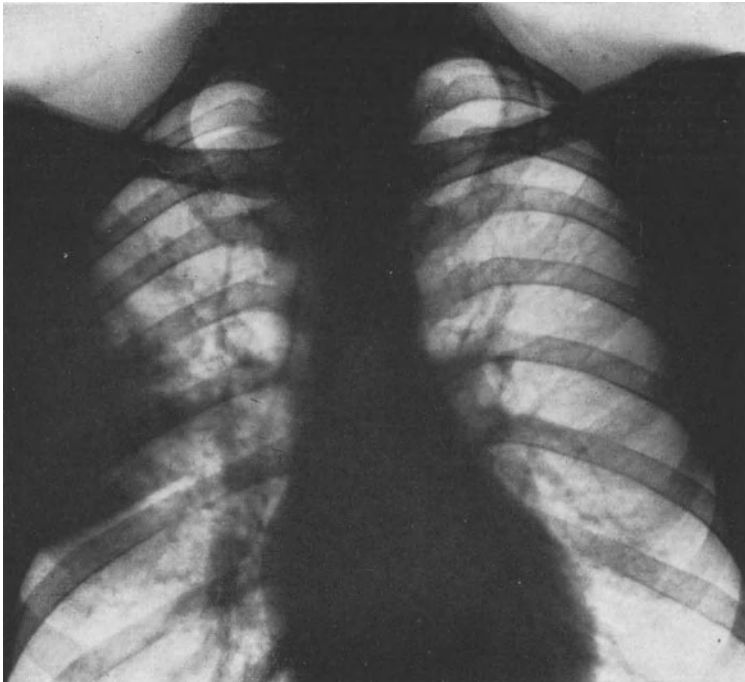


Abb. 25. E S F. Paarling I. 15. September 1933. Exsudativ-pneumonischer Prozeß im rechten Mittelfeld

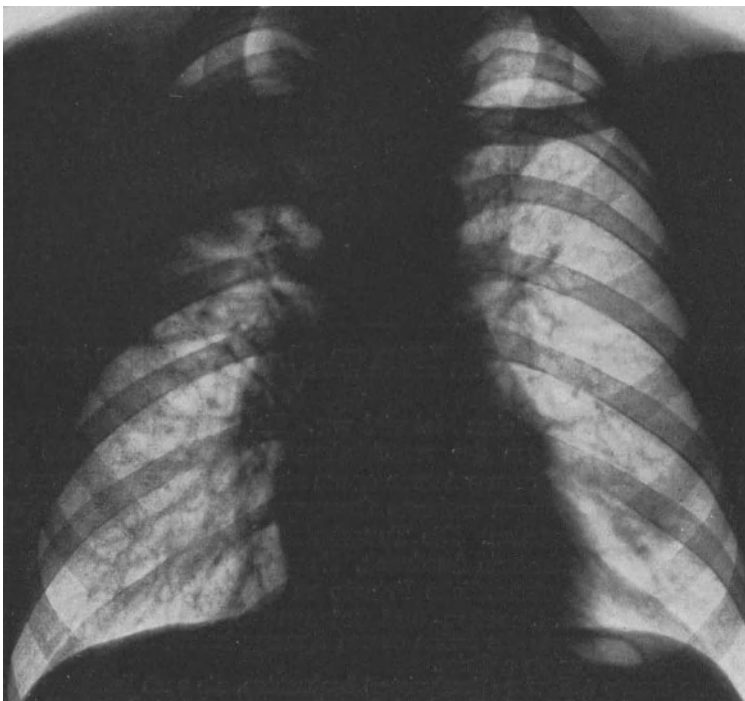


Abb. 26. E S F. Paarling II. 9. Juli 1934. Exsudativ-pneumonischer Prozeß im rechten Oberlappen.

ICKERT und BENZE fanden bei ihren Stammbaumuntersuchungen 2 Familien mit einem mehrfachen Vorkommen von Knochen- und Gelenktuberkulose: In Stammbaum 4 bei Großmutter und 2 Enkeln, 2 weitere Enkel starben an tuberkulöser Hirnhautentzündung; in Stammbaum 47 bei Onkel und Neffen. — Im ganzen fanden sie in ihren Stammbäumen 23mal eine Knochen- und Gelenktuberkulose. 6mal war die betreffende Beobachtung isoliert in der Familie. Die restlichen 17 Kranken lebten entweder in Familien, in denen nochmals Knochentuberkulose in Erscheinung trat oder aber auffallenderweise andere hämatogene Virusabsiedlungen, wie Pleuritis exsudativa, große hämatogene Aussaat in den Lungen, Meningitis tuberculosa, usw.

BERGHAUS fand, ausgehend von 182 Trägern von Knochen- und Gelenktuberkulose, 19mal noch ein anderweitiges, zum Teil mehr als doppeltes Vorkommen dieser Herdbildung in der betreffenden Familie. Von seinen in seiner *ersten* Arbeit veröffentlichten Stammbäumen seien folgende beiden (etwas gekürzt) hier wiedergegeben (Abb. 27 und 28). Inzwischen hat BERGHAUS ausführlich 44 seiner Tafeln mit gehäuftem Vorkommen von Knochen- und Gelenktuberkulose mitgeteilt. In diesen Tafeln ist ein bis 5faches Vorkommen einer Knochentuberkulose vermerkt. In den erwähnten 44 Sippen sind 1402 Personen mit 160 Lungen-, 96 Knochen- und 4 Hauttuberkulosen enthalten.

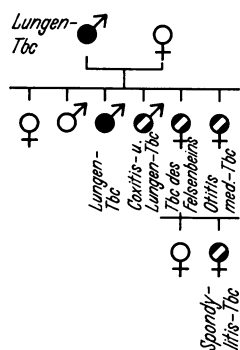


Abb. 27.

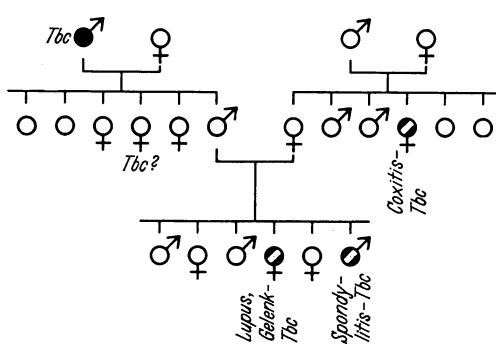


Abb. 28.

Abb. 27 u. 28. Stammbaum mit mehrfachem Vorkommen von Knochentuberkulose. (Modifiziert nach BERGHAUS.)

NAEGELI teilt folgende Beobachtung mit: Ein 37 Jahre alter Mann mit tuberkulösem Morbus Addison und Genitaltuberkulose hat eine Schwester, die 23jährig an Knochen- und Peritonealtuberkulose gestorben ist; die Großmutter der beiden Geschwister starb im Alter von 43 Jahren an Tuberkulose mit kalten Abscessen.

RÖSSLE teilt folgendes über eine Familie W. in Basel mit: Der Vater starb 1883 mit 43 Jahren an multipler Knochen- und chronischer indurierender Lungentuberkulose, sein ältester Sohn mit 20 Jahren im gleichen Jahr mit Wirbeltuberkulose, Amyloidose und schiefrig-indurierender Lungentuberkulose; eine 40 Jahre später an Fettherz und chronischer Endokarditis verstorbene 54jährige Tochter hatte Narben von Knie- und Fußgelenktuberkulose und einen früher wegen Ellenbogengelenktuberkulose amputierten rechten Arm. Ein zweiter Sohn starb 6 Jahre vor dieser Schwester an chronischer Lungentuberkulose und hatte keine Skelettuberkulose.

DIEHL und v. VERSCHUER berichten über ein erbgleiches, am 12. 4. 13 geborenes, männliches Zwillingpaar (E. 465), von dem bei Paarling I im Mai 1925 (s. Abb. 29), bei Paarling II (Abb. 30) im April 1929 eine Calcaneustuberkulose festgestellt wurde. Bei Paarling I erkrankte der linkseitige, bei Paarling II der rechtseitige Calcaneus. UEHLINGER und KÜNSCH haben das Zwillingpaar bis ins Jahr 1936 verfolgen können. Bei Paarling II ist die Knochentuberkulose völlig, fast ohne Residuen ausgeheilt, bei Paarling I besteht noch eine gering sezernierende Fistel, die Ausheilung ist in vollem Gang.

2. Lupus. SIMON und SYRKIN berichten über 44 Fälle von familiärer Hauttuberkulose mit im ganzen 91 Kranken dieser Art: 3mal waren je 3 Familienmitglieder, 41mal je 2 Familienmitglieder Träger einer lupösen Hauterkrankung. 25mal handelte es sich um Geschwister, 14mal um Eltern und Kinder, 5mal nur um entferntere Verwandte. Alle erkrankten (2—3) Familienmitglieder hatten 27mal Lupus, 9mal 1 Familienmitglied Lupus, das andere Scrophuloderm, 6mal alle Scrophuloderma, 1mal beide Familienangehörige eine papulonekrotische Tuberkulose, 1mal bei dem einen Kranken eine Kombination Scrophuloderma und Lupus, beim anderen eine verruköse Hauttuberkulose. — Unter 25 im Luposorium beobachteten Fällen handelte es sich in 13 Fällen um ulceröse Lupusform bei allen Familienmitgliedern, in 5 Fällen um Lupus planus bei allen Familienmitgliedern, in

6 Fällen um eine Kombination des Lupus und in 1 Fall bei beiden Familienmitgliedern am Scrophuloderma. In 10 Fällen war nicht nur eine gleichartige Erkrankungsform, sondern auch eine gleichartige Lokalisation (9 Fälle Gesicht, 1 Fall Extremitäten) festzustellen. Die Tatsache, daß am Material der Verfasser eine gleichartige Erkrankungsform (20 Fälle



Abb. 29. E 465. Paarling I. Mai 1925. Linkseitige Calcaneustuberkulose.

unter 25), gleichartiger Verlauf, Lokalisation, Extensität, gleichartige Reaktion auf Tuberkulin, gleichartiges morphologisches Blutbild usw. nachgewiesen werden konnte, spricht zugunsten einer konstitutionellen biologischen Besonderheit als eines wichtigen Faktors in der Entstehung der familiären Hauttuberkulose.

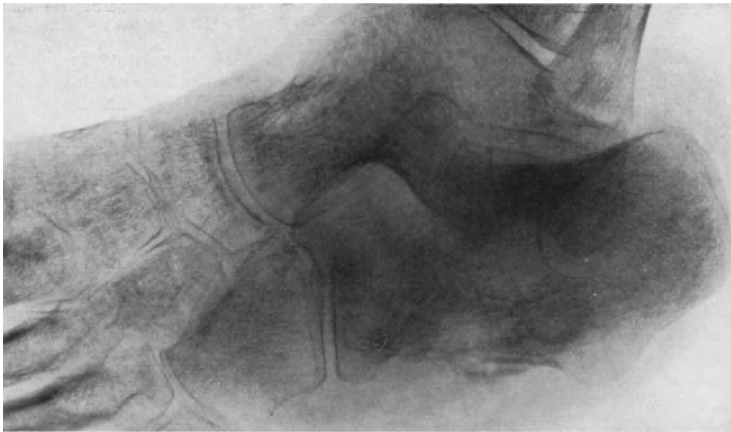


Abb. 30. E 465. Paarling II. April 1929. Rechtseitige Calcaneustuberkulose.

BRÉHMER berichtet über eine lupuskranke Mutter mit 5 Kindern, von denen 4 ebenfalls an Lupus litten, das 5. Kind an Lungentuberkulose zugrunde ging. Bei 2 dieser Lupuskinder befand sich der Krankheitsherd auf derselben Wange wie bei der Mutter.

BERGHAUS konnte, ausgehend von 227 Lupuskranken, bei 19 von ihnen in ihrer Familie ein weiteres oder mehrfaches Lupusvorkommen feststellen. Von seinen in seiner ersten Arbeit mitgeteilten Stammbäumen seien Stammbaum 4 (Abb. 31) und Stammbaum 121 (Abb. 32) hier wiedergegeben. BERGHAUS hielt sich auf Grund seiner noch nicht ganz abgeschlossenen Untersuchungen für berechtigt, auszusprechen, daß in etwa 10% der Sippen mit Lupusvorkommen mehr als eine solche Erkrankung nachgewiesen werden kann.

In der abschließenden großen Veröffentlichung von BERGHAUS kommt nicht direkt zum Ausdruck, ob diese Annahme von 10% sich wirklich als berechtigt erwiesen hat oder nicht. Man kann aber aus verschiedenen Zahlen berechnen, daß der Prozentsatz etwa derselbe geblieben ist. In seiner abschließenden Arbeit führt BERGHAUS 23 Sippen auf, mit insgesamt 460 Personen mit 63 Lungentuberkulose-, 67 Lupuserkrankungen oder Todesfällen, 2 Knochentuberkulosen und 8 Fällen sonstiger extrapulmonaler Tuberkulose. Die

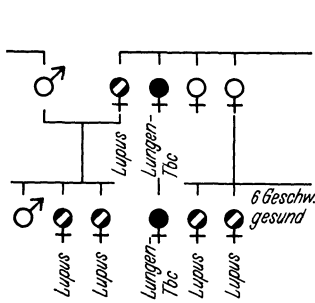


Abb. 31.

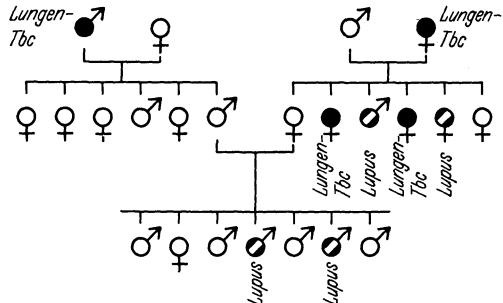


Abb. 32.

Abb. 31 und 32. Stammbaum mit mehrfachem Lupusvorkommen. (Modifiziert nach BERGHAUS.)

Häufung von Lupus in diesen Familien, wo doch das Lupusvorkommen noch seltener als dasjenige von Knochen- und Gelenktuberkulose ist, muß nach BERGHAUS auf eine erbliche Disposition zurückgeführt werden.

3. Erythema nodosum. LÖFFLER hat kürzlich über eine Familie berichtet, bei der er eine gleichartige Reaktionslage des Hautorgans bei 7 Familienmitgliedern feststellen konnte. Mitte März 1933 erkrankt ein etwa 8 Jahre altes Kind (Nr. 1 des Stammbaums) (Abb. 33) dieser Familie hochfieberhaft, bei dem im Januar 1933 ein Erythema nodosum (E. n.) festgestellt worden war. Unter den Erscheinungen einer Miliartuberkulose, die auch autoptisch erhärtet wurde, ging das Kind ein. — Die deshalb nun durchgeführte Umgebungsuntersuchung ergibt, daß ein 9 Jahre altes Geschwister (Nr. 2 des Stammbaums) des verstorbenen Kindes ebenfalls im Januar 1933 ein E. n. ausgebildet hatte, klinisch besteht eine ausgedehnte perihiläre Infiltrierung links; die Tuberkulinhautprüfung ergibt leicht bullöse Papel. — Ein weiteres 6 Jahre altes Geschwister (Nr. 3 im Stammbaum) hatte ebenfalls ein E. n. im Januar 1933 und weist klinisch gleichfalls eine perihiläre Sekundärinfiltrierung links auf. Die Tuberkulinpapel ist stark bullös. — Ein weiteres, nicht ganz 6 Monate altes Geschwister (Nr. 4 im Stammbaum) leidet an einem mächtigen bipolaren Primärkomplex im rechten Unterfeld der Lunge. Ein E. n. besteht nicht; die PIRQUET-Papel ist stark positiv. — Die Mutter der Kinder (Nr. 5), 30 Jahre alt, hatte im Januar 1933 ebenfalls ein E. n. und weist nun eine Infiltrierung im linken Mittelfeld auf. Pirquet bullös. — Eine Schwester der Mutter (Nr. 6 im Stammbaum) erkrankte im März 1933 an einem E. n. und die Untersuchung ergibt ein kleines, frisches, perihiläres Infiltrat links. — Eine weitere Schwester der Mutter (Nr. 9 im Stammbaum) weist bei der Erstuntersuchung ebenfalls ein E. n. auf. Sie hatte schon 1930 anlässlich eines Gelenkrheumatismus ein E. n. ausgebildet und 10 Jahre früher schon einmal an einem E. n. gelitten. — Ein Bruder der Mutter (Nr. 7 des Stammbaums) hatte im Alter von 8 Jahren erstmalig eine Pleuritis exsudativa; im März 1933 steht er wieder wegen einer Pleuritis exsudativa in Behandlung. Ein E. n. ist nicht nachweisbar. — Die Großmutter der Kinder mütterlicherseits (Nr. 10) hatte ebenfalls 1930 ein E. n. und ist jetzt gesund. — Der Vater der Kinder, 29 Jahre alt (Nr. 8 des Stammbaums) zeigt bei der Erstuntersuchung keinen krankhaften Befund, erkrankt aber im April 1934 an einer feuchten Rippenfellentzündung.

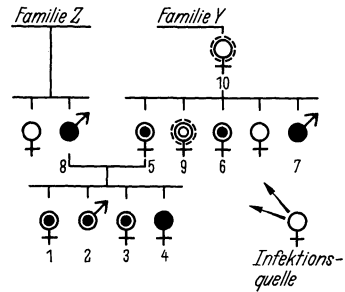


Abb. 33. Stammbaum mit gehäuftem Vorkommen von Erythema nodosum. (Nach LÖFFLER.)

- Keine Tuberkulose
- Tuberkulose
- ⊙ Erythema nodosum gegenwärtig
- ⊗ Erythema nodosum früher

Es ergibt sich also, daß nicht weniger als 7 Personen dieser Familie, davon 6 Anfang 1933, an einem E. n. erkrankten, während bei einem dieser 6 Personen und bei der Großmutter der Kinder mütterlicherseits ein E. n. schon in früheren Jahren bestanden hatte.

Die weitere Umgebungsuntersuchung ergab, daß am 17. 11. 32 ein Hausmädchen in die Familie eingetreten war, das eine doppelseitige offene schwere Lungentuberkulose hatte. 45 Tage nach dem Eintritt dieses Mädchens waren 5 Glieder der Familie, darunter 4 an E. n. — unter dem Einfluß der tuberkulösen Infektion — erkrankt. Die Neigung zur Ausbildung von E. n. in dieser Familie wird durch das Auftreten dieser Hauterscheinung schon mehrere Jahre vorher bei einer Schwester der Mutter unter dem Einfluß eines Gelenkrheumatismus und bei der Mutter der Kinder aus nicht bekannter Ursache heraus belegt.

H. KOCH berichtet über gleichzeitiges Auftreten von E. n. bei nach allem erbgleichen 3 Jahre alten Drillingen mit positiver Tuberkulinhautprobe. Die Infektionsquelle ist in dieser Beobachtung nicht ganz klar.

UEHLINGER und KÜNSCH teilen unter ihrem Zwillingsgut folgende Beobachtung mit: Von einem erbgleichen weiblichen Zwillingspaar erkrankt Paarling I im Herbst 1933, 8½-jährig, unter Fieber an einem Erythema nodosum an den Beinen. Pirquet stark positiv. Paarling II erkrankt 1934, 9½-jährig, ebenfalls an einem Erythema nodosum an den Beinen. Das Erythema nodosum war bei Paarling II schwächer als bei Paarling I ausgeprägt.

STAMM konnte bei einem erbverschiedenen 15 Monate alten Zwillingspaar (bei gleicher Umwelt: Infektion durch Kinderfräulein) bei dem einen Paarling ein E. n., bei dem anderen einen Lichen scrofulosorum beobachten.

4. Lupus erythematoses. LEGOBBE teilt folgende Beobachtung mit: 3 miteinander verwandte Frauen aus einem Stamm, 23jährig, 23jährig und 70jährig, leiden an Lupus erythematoses. Die beiden jüngeren Frauen starben nach in mehrerer Hinsicht ähnlichem Krankheitsverlauf. Bei der einen von ihnen fand sich eine käsige Bronchialdrüsentuberkulose, während bei der anderen die histologische Untersuchung eine tuberkulöse Erkrankung nicht sicher stellen konnte. (Die Sektion ergab aber eine totale Obliteration der rechten Pleurahöhle.) Bei beiden waren aber Veränderungen nachweisbar, die mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit ein Ausdruck abgelaufener tuberkulöser Prozesse waren. Auch der Vater und ein Bruder der Verstorbenen zeigen verdächtige Erscheinungen hinsichtlich eines Lupus erythematoses auf.

ABRAMOWITZ: Ein 18 Jahre altes Mädchen war bis vor 2 Jahren gesund. Es entwickelte sich dann eine pennystückgroße, scharf umschriebene, erhabene, rötlichbraune Veränderung in der Mitte der linken Wange: ein Lupus erythematoses. Ein Bruder dieses Mädchens, 35 Jahre alt, entwickelte an gleicher Stelle vor einem Jahr einen Lupus erythematoses. Der Bruder wurde mit Gold behandelt, darnach Verschlechterung des Befundes. Da die Schwester mit Wismuth sehr erfolgreich behandelt worden war, nun auch Behandlung des Bruders mit Wismuth. Hierauf die gleiche Besserung wie bei der Schwester.

HIRSCHBERGER berichtet ebenfalls über ein familiäres Vorkommen von Lupus erythematoses, und zwar bei 2 Schwestern, deren Mutter und deren Tante väterlicherseits. Auch bei einer verstorbenen Schwester der Mutter bestand nach den anamnestischen Angaben mit großer Wahrscheinlichkeit ein Erythematodes. Nach Ansicht des Verf. ist familiäres Vorkommen des Erythematoses durch die Annahme einer konstitutionsmäßig bedingten, vererbaren, besonderen Reaktionsfähigkeit der Haut gegen eine Schädigung (Infektion mit Tuberkulose?) zu erklären.

MASCHKILLEISSON und NERADOW: Bei 1500 Kranken mit Lupus erythematoses 8mal ein familiäres Vorkommen (17 Kranke). Sie haben also ein familiäres Vorkommen in etwa 1% der Fälle beobachten können. Nach ihrer Auffassung kann man nur in vereinzelten Fällen, wenn der Lupus erythematoses völlig gleich lokalisiert ist oder wenn er bei mehr als drei Familienmitgliedern vorkommt, von einer familiären Anlage sprechen. Sie konnten bei Bruder und Schwester einen Lupus erythematoses dissoides mit fast geometrisch übereinstimmender Lokalisation an der Nasenspitze beobachten. Ferner einen Lupus erythematoses bei 3 Brüdern.

An weiteren Beobachtungen über familiäres Vorkommen von Lupus erythematoses ist anzuführen: RONA (2 Schwestern), COHN (Bruder und Schwester), VEEL (2 Schwestern; Vater und Tochter), TRUFFI (3 Schwestern), GRÜTZ (2 Brüder), LORTAT-JAKOB (2 Brüder), SIDLIK (2 Schwestern), BEEK (2 Brüder), PAUTRIER und ZORN (2 Brüder), JORDAN (2 Schwestern) und MICHELSON (Bruder und Schwester).

5. Morbus Addison. B. LANGE zitiert eine Beobachtung von FLEMING und MILLER, nach der eine Mutter an Addison litt, deren 4 Töchter ebenfalls an Morbus Addison erkrankten.

6. Augenkrankheiten. VOGT führt in seinen Gedanken zur organgebundenen hereditären Resistenzminderwertigkeit aus, daß er wiederholt Iridocyclitis vom gleichen skrofulösen Typus bei Geschwistern sah, ferner aber auch in 2 Generationen in ähnlichem Alter je an beiden Augen. In gleicher Weise Keratitis skrofulosa und Choroiditis, ebenfalls beiderseits. *Beispiele*: 1. Schleichende Iridocyclitis mit Präcipitaten und Knötchen bei Mutter

und Tochter: bei der Mutter im Alter von 30, bei der Tochter im Alter von 19 Jahren. 2. Dasselbe Leiden beiderseits bei Frau Gu., Mutter mit 40 Jahren, Tochter mit 30 Jahren. In beiden Fällen folgte Sekundärglaukom und Cataracta complicata. 3. Die Schwestern, Frau Ko. und Frau Scha., beiderseits im Klimakterium chronische Iridocyclitis mit Ps.-Knötchen und Präcipitaten über 10 Jahre lang verfolgt. 4. Dasselbe Leiden bei weiteren 2 Schwestern, die eine vor, die andere während des Klimakteriums erkrankend. 5. Bei zwei 55- und 60-jährigen Schwestern Präcipitate, Ps.-Knötchen, Exsudat durch über 10 Jahre. Bei beiden hat VOGT beiderseits seit 10 und 18 Jahren Complicata intrakapsulär extrahiert. 6. Bei Vater und Sohn (Vater 50 Jahre, Sohn 20 Jahre alt) dasselbe Leiden, noch einseitig. 7. Bei Mutter und Tochter beiderseits eine Iridocyclitis chronica, zum Teil proliferierend, zum Teil exsudativ kombiniert mit Phlebitis retinae, die im Laufe von Jahren zu Glaskörperblutungen, Netzhautablösungen mit beiderseitiger Erblindung bei Mutter und Tochter führten; bei beiden, Mutter und Tochter, Beginn mit 25—30 Jahren; die Tochter ist das einzige Kind der Mutter. — „Noch klarer sah ich solchen Erbgang bei eineigen Zwillingen in 2 Paaren. In ähnlichem Alter erkrankten alle 4 Paarlinge an schwerer skrofulöser Keratitis, die auf allen 4 Augen typische Narben hinterließen. Dasselbe bei 2 nicht eineiigen Zwillingsschwestern. Bei einem dieser Zwillinge nur einseitig.“ — Nach VOGT liegt hier offenbar eine hereditäre, organisch gebundene Resistenzminderwertigkeit vor. „Gerade nur die Iris ist es, und zwar die beiderseitige Iris, die erkrankt, oder gerade nur die Hornhaut, und zwar die beiderseitige Hornhaut, oder im Falle von Iridocyclitis mit Periphlebitis retinae bei Mutter und Tochter sind es gerade nur Uvea und Retina, und zwar beide Seiten, die in gleicher Art erkranken. Offenbar besteht eine streng organgebundene Resistenzminderwertigkeit.“ Ausdrücklich betont VOGT am Schluß, daß gegen zufälliges Zusammentreffen der Veränderungen bei Blutsverwandten spricht: 1. die Seltenheit der betreffenden Leiden, 2. die Übereinstimmung sowohl in der Art des Organteiles als auch im Typus der Erkrankung, 3. die Übereinstimmung nach dem zeitlichen Auftreten und 4. die Beidseitigkeit.

7. Urogenitaltuberkulose. J. BAUER führt eine Beobachtung KRETSCHMERS an, bei der bei einem Zwillingsspaar bei beiden Paarlingen im 14. Lebensjahr eine Nierentuberkulose auftrat (siehe unter hämatogenen Streuungsfamilien, hier besonders BERGHAUS).

8. Meningitis und Miliartuberkulose. ELIASBERG sah in einer Familie beide Kinder an Meningitis tuberculosa sterben. In einer anderen Familie gingen nacheinander bei Infektion durch den Vater 2 Kinder an Miliartuberkulose zugrunde, das eine als Säugling, das andere im Alter von 2 Jahren.

RÖSSLE erwähnt anlässlich einer Diskussionsbemerkung ein verschiedengeschlechtliches Zwillingsspaar, von dem der weibliche Paarling im Alter von 10 Wochen, der männliche 16 Wochen alt, an tuberkulöser Basalmeningitis starben.

BERGHAUS fand in gewissen Familien eine besondere Häufung von tuberkulöser Hirnhautentzündung.

ICKERT und BENZE verzeichnen in ihren Stammbäumen 19 Fälle von Meningitis tuberculosa. Wenn man als „belastet“ nicht nur die Fälle bezeichnet, bei denen Eltern oder

Tabelle 4. Meningitis tuberculosa (der Arbeit von ICKERT und BENZE entnommen).

Stammbaum Nr.	Probanden Nr.	Alter	Andere Beobachtungen von hämatogener Aussaat in der blutsverwandten Sippe
1	6	4 Jahre	} 3 Fälle von Knochen- und Gelenktuberkulose in verschiedenen Generationen
4	10	5 „	
	11	11 „	
12	13	5 „	
16	Kind v. b	3 „	Poncet
18	7	14 Mon.	Beim Bruder Knochentuberkulose
19	7	6 „	Bei Großvater Coxitis
	10	1½ Jahre	} Knochentuberkulose
20	Kind v. 12	1½ „	
	„ „ 9	4 „	
23	„ „ 13	4 „	Pleuritis exsudativa
24	„ „ 17	17 „	
	11	6 Mon.	
25a	Kind v. 22	5 Jahre	} In der Sippe zahlreiche Fälle mit größeren hämatogenen Streuungen
	7	5 „	
33	7	7 Mon.	
40	13	10 Jahre	Knochentuberkulose
44	7	3 Mon.	
79	4c	1½ Jahre	

Geschwister an Tuberkulose erkrankt sind, sondern die Belastung auf die ganze blutsverwandte Sippe ausdehnt, so sind alle 19 Meningitiskranken belastet, keiner unbelastet. In den Stammbäumen 19, 20, 24 und 25a finden sich je 2 Meningitisbeobachtungen in blutsverwandter Sippschaft. Mit Ausnahme von 4 isolierten Meningitisbeobachtungen,

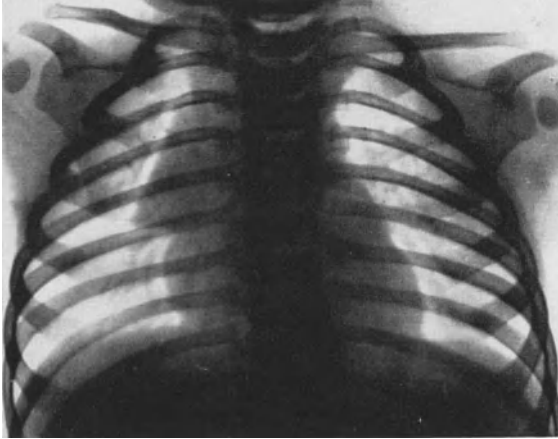


Abb. 34. Pleuritis mediastinalis bei dem älteren der beiden Geschwister (Abb. 35). (Nach BIRK.)

Pleuritis bei Geschwistern, 3 mal bei Verwandten, also 25 mal mehrfaches Pleuritisvorkommen in der Familie = 16,6%. Bei seinen 150 Pleuritiskranken war 7 mal eine Meningitis tuberculosa bei Geschwistern = 4,66%, 1 mal Knochentuberkulose bei einem Geschwister = 0,66% beobachtet worden. Ferner bestand bei den näheren oder weiteren Verwandten der Pleuritiskranken 19 mal Lungentuberkulose. Er weist auf die Bedeutung konstitutioneller Faktoren bei der Pleuritisentstehung hin.

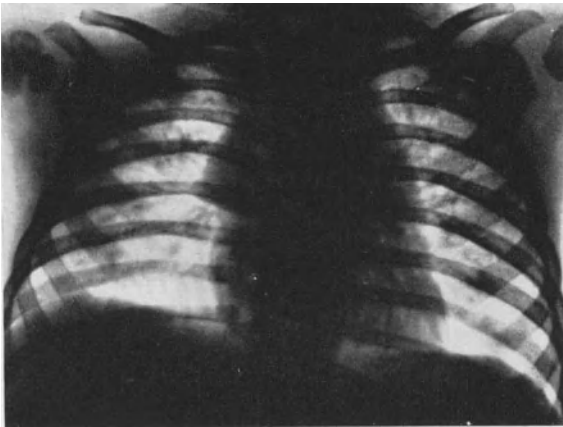


Abb. 35. Pleuritis mediastinalis bei dem jüngeren der beiden Geschwister (Abb. 34). (Nach BIRK.)

Eine eigenartige Beobachtung hat BIRK mitgeteilt. Bei einem 8 Monate alten Kind, das wegen Diphtheriegefährdung in die Klinik aufgenommen wurde, wird anlässlich einer leichten Temperaturerhöhung eine Pleuritis exsudativa mediastinalis röntgenologisch erhoben, die sich innerhalb von 20 Tagen resorbiert. 3 Jahre später wird bei einem später geborenen Geschwister im Alter von 9 Monaten anlässlich einer „Grippe“ der gleiche Befund einer Pleuritis mediastinalis superior erhoben (s. Abb. 34 und 35).

DIEHL und v. VERSCHUER konnten bei ihren erbgleichen kindlichen Zwillingspaaren bei einem Zwillingpaar eine linksseitige, röntgenologisch völlig gleich erscheinende Pleuritis exsudativa bei beiden Paarlingen beobachten. Eine dieser Beobachtung völlig entsprechende weitere Beobachtung ist ihnen inzwischen bekannt geworden: erbgleiche Knaben mit einer Pleuritis exsudativa rechts bei beiden Paarlingen.

10. Peritonitis tuberculosa. SCHOKKING berichtet über ein erbgleiches Zwillingpaar, bei dem bei beiden Paarlingen im Alter von 9 Jahren eine Peritonitis tuberculosa gefunden wurde.

finden sich in dem betreffenden Stammbaum bei der blutsverwandten Sippschaft des Betroffenen mehrfach Meningitis oder Meningitis mit anderen Streuungsformen (Knochen- und Gelenktuberkulose, Poncet, Augentuberkulose, Pleuritis exsudativa [s. Tabelle 4]). Es ist ferner bemerkenswert, daß sich die 19 Meningitisbeobachtungen auf nur 14 Stammbäume beschränken, während 65 weitere Stammbäume mit Tuberkulosen keine solche Beobachtung aufweisen.

9. Pleuritis exsudativa. ALLESSANDRI berichtet über Familienuntersuchungen auf Grundlage anamnestischer Erhebungen bei 150 Kranken mit primärer Pleuritis exsudativa. Er fand bei 14 von ihnen ebenfalls eine Pleuritis exsudativa bei Vater oder Mutter, 8 mal bei Verwandten, also 25 mal mehrfaches Pleuritisvorkommen in der Familie = 16,6%. Bei seinen 150 Pleuritiskranken war 7 mal eine Meningitis tuberculosa bei Geschwistern = 4,66%, 1 mal Knochentuberkulose bei einem Geschwister = 0,66% beobachtet worden. Ferner bestand bei den näheren oder weiteren Verwandten der Pleuritiskranken 19 mal Lungentuberkulose. Er weist auf die Bedeutung konstitutioneller Faktoren bei der Pleuritisentstehung hin.

Eine eigenartige Beobachtung hat BIRK mitgeteilt. Bei einem 8 Monate alten Kind, das wegen Diphtheriegefährdung in die Klinik aufgenommen wurde, wird anlässlich einer leichten Temperaturerhöhung eine Pleuritis exsudativa mediastinalis röntgenologisch erhoben, die sich innerhalb von 20 Tagen resorbiert. 3 Jahre später wird bei einem später geborenen Geschwister im Alter von 9 Monaten anlässlich einer „Grippe“ der gleiche Befund einer Pleuritis mediastinalis superior erhoben (s. Abb. 34 und 35).

DIEHL und v. VERSCHUER konnten bei ihren erbgleichen

11. Hämatogene Streuungsfamilien. ICKERT und BENZE weisen darauf hin, daß die hämatogene Ausbreitungsart der Tuberkulose sich nur in verhältnismäßig wenigen ihrer Familien manifestiert. In den anderen Stammbäumen ist es natürlich auch hin und wieder zu den üblichen, fast banal zu nennenden diskreten Streuherden gekommen, die sie unberücksichtigt lassen konnten. Sie sind geneigt, für die erstgenannten Sippschaften eine familiäre Disposition für das ungewöhnliche Haften hämatogener Streuungen anzunehmen. Diese Meinung wird erhärtet durch die Tatsache, daß größere und große hämatogene Streuungen im kleinen Kreislauf einige der blutsverwandten Sippen besonders auszeichnen; solche Stammbäume konnten sie 7 mal beobachten. In Stammbaum 25 a z. B. (Abb. 36) haben sie auf der Röntgenplatte ausgesprochene hämatogene Streuungen bei Nr. 2, 3, 5, 6 und 16, also bei Großmutter, Tochter und Enkeln nachgewiesen. Außerdem ist ein Kind von Nr. 22 und das Kind Nr. 7 an Meningitis tuberculosa verstorben.

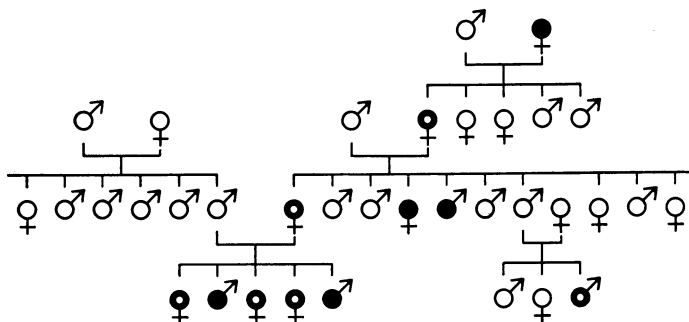


Abb. 36. Stammbaum mit mehrfachem Vorkommen hämatogener Streuungen. (Modifiziert nach ICKERT und BENZE. Stammbaum 25a.)

○ Keine Tuberkulose ● Tuberkulose ● Tuberkulose mit hämatogenen Streuherden.

In dieser Hinsicht beansprucht eine Familie, die REHBERG mitteilte, besonderes Interesse: Bei dem Vater besteht eine disseminierte fibröse Streuung in beide Lungen, bei einer Tochter eine Lungenstreuung und zugleich eine Bauchfelltuberkulose, bei einem Sohn eine Kniegelenktuberkulose, bei einem andern Sohn eine produktive Lungenstreuung, dasselbe bei einer weiteren Tochter; eine andere Tochter hat eine zarte Streuung in beide Spitzen und Oberlappen; ein weiterer Sohn eine linksseitige cirrhotische Spitzentuberkulose.

GSELL und UEHLINGER haben folgende Beobachtungen mitgeteilt: Großmutter mütterlicherseits tuberkulöse kalte Abscesse; Großvater väterlicherseits, 37 jährig, an Lungentuberkulose gestorben; eine 23 jährige Enkelin an Schädel-, Wirbel- und Peritoneal-Tuberkulose, ein 37 jähriger Enkel an Morbus Addison mit Tuberkulose beider Nebennieren, Samenblasen und Nebenhoden gestorben. Mutter leidet an doppelseitiger Adnex-Tuberkulose.

UEHLINGER und KÜNSCH erhoben anlässlich ihrer Zwillingsuntersuchungen folgende Befunde: Vater und seine 2 Brüder sind alle an tertiärer Lungentuberkulose gestorben. 2 der 3 Kinder erkrankten an hämatogener Tuberkulose: das 1. stirbt mit $1\frac{1}{2}$ Jahren an tuberkulöser Meningitis, das 2. Kind, Paarling I von P 45, erkrankt mit 7 Jahren an tuberkulöser Coxitis.

BERGHAUS hat seinen Stammbäumen mit mehrfachem Vorkommen von Knochen- und Gelenktuberkulose einerseits und Lupus andererseits — in diesen Stammbäumen kommen *anderweitige* hämatogene periphere Virusabsiedlungen wie Knochentuberkulose und Lupus auch vor — noch 23 Stammbäume mit mehrfachem Vorkommen anderer Formen extrapulmonaler Tuberkulose und zwar sowohl derselben als auch verschiedenartiger Form hinzugefügt. Wir finden mit spezifischer Diagnose versehen in *Tafel 68*: Bruder und Schwester, 54 und 53 jährig, Nierentuberkulose, Neffe, 42 jährig, Kniegelenktuberkulose. In *Tafel 69*: Vater, 64 jährig, Nierentuberkulose, Sohn 66 jährig, ebenfalls Nierentuberkulose. In *Tafel 70*: Mutter und Sohn Nierentuberkulose. In *Tafel 73*: Vater, 70 jährig, Sohn, 77 jährig, Halsdrüsentuberkulose. In *Tafel 74*: Dasselbe bei Mutter und Sohn. In *Tafel 87*: Bei 3 Geschwistern im Alter von 28, 26 und 15 Jahren Drüsentuberkulose, Drüsentuberkulose, Kniegelenktuberkulose. In *Tafel 83*: Von 8 Geschwistern leidet 1 an Lupus seit seinem 13. Lebensjahr, 1 an Knochentuberkulose (16 jährig), 1 stirbt an Meningitis (4 jährig). In *Tafel 86*: Onkel, 56 jährig, Wirbelsäulentuberkulose, eine Nichte, 66 jährig, Lupus, eine Nichte und ein Neffe an Meningitis, 15- bzw. 9 jährig, gestorben. In *Tafel 88*: Arztfamilie in bester wirtschaftlicher Lage: in 2 Generationen Coxitis, Lupus und Leistendrüsentuberkulose im vorgeschrittenen Alter.

β) **Bemerkungen zu dem unter 1—11 angeführten Beobachtungsgut.** Ehe an eine Wertung des im Vorhergehenden angeführten Beobachtungsgutes herangetreten wird, noch einige *Vorbemerkungen*.

Zum Lupus. Über die Stellung des Lupus im allgemeinen Tuberkulosegeschehen gibt eine Durchprüfung der auch heute noch lesenswerten Arbeit von GROUVEN aus dem Jahre 1903 gute Aufschlüsse. In dieser Arbeit hat GROUVEN, teils aus klinischer, teils aus poliklinischer Beobachtung heraus, 762 Kranke mit Lupus und Scrofuloderma (letzteres zahlenmäßig weit in der Minderheit) bearbeitet. Ohne Wertung einfacher Lymphdrüsen-schwellungen, die 242mal vermerkt werden, ergeben sich folgende Zahlen: 116 dieser Kranken hatten selbst eine Knochentuberkulose oder eine Urogenitaltuberkulose (2mal), oder eine Pleuritis exsudativa (2mal), oder eine fistelnde oder schon abgeheilte fistelnde Halsdrüsen-tuberkulose (20mal), oder ein zentrales tuberkulöses Augenleiden (3mal) (nicht Maculae corneae usw.), oder sind an Meningitis tuberculosa (1mal) oder an Miliartuberkulose (2mal) verstorben. Also 15% der Kranken hatten eine *anderweitige hämatogene Virusabsiedlung* außer ihrem Lupus. Bei 11% ist das Bestehen oder die spätere Ausbildung einer Lungen-tuberkulose, bei weiteren 11% das Bestehen einer Lungenspitzenaffektion oder einer be-ginnenden Phthisis pulmonum vermerkt, bei weiteren 2% bestanden verdächtige Lungen-erscheinungen. 36 dieser Kranken mit Hauttuberkulose hatten in ihrer Familie ein Vor-kommen von Knochentuberkulose (29mal) oder von Meningitis tuberculosa (7mal). Also 4,7% von den 762 Lupus- und Scrofulodermakranken entstammten *Familien mit hämato-genen Virusabsiedlungen* bei anderen Familienangehörigen. 21 dieser 762 Kranken mit Hauttuberkulose zeigten ein weiteres, zum Teil mehrfaches Lupusvorkommen bei ihren Angehörigen = in 2,8%. Auf Grund dieser Zahlen ist der Lupus als mit dem Ausstreuungs-stadium der Tuberkulose irgendwie verknüpft gekennzeichnet, eine Auffassung, die auch PLEININGER vertritt.

Zur Ergänzung der weiter oben wiedergegebenen Zahlen hinsichtlich der Beziehung des Lupus zur Lungentuberkulose seien hier noch die Angaben von BRUNER und WASOWICZ wiedergegeben: 120 Kranke mit Lupus vulgaris wiesen in 58% keine oder nur zweifelhafte, in 36% vernarbte und in 6% aktive tuberkulöse Lungenveränderungen auf. Von BOTT wurden 427 Lupöse röntgenologisch untersucht: Es ergaben sich in 3,74% exsudativ kavernöse offene Lungentuberkulosen, in 7,75% prod. cirrhotische aktive Lungentuberkulosen, in 22,9% inaktiv cirrhotische Lungenveränderungen. Weitere 26,02% der Untersuchten boten Primäraffekte, Kalk und Streifen am Hilus. Pleuraveränderungen, Interlobär-schwarten. 168 Kranke = etwa 40% wiesen keinerlei Lungenveränderung auf. BOTT fand ferner bei 525 Lupösen 36mal Knochentuberkulose, 127mal Drüsentuberkulose, 5mal tuberkulöse Augenerkrankungen. MAYR fand bei 818 Lupösen in 75,62% Lungenveränderungen, davon in 5,95% aktive Lungentuberkulosen. Weit über 50% der Lupusmanifestationen sind nach ihm hämatogen entstanden. Im übrigen ist nach ZIELER und HÄMEL die Beteiligung der Haut an der allgemeinen Tuberkulose des Körpers verhältnismäßig selten. Nach NÄGELI liegt das Wesen der Disposition für Hautkrankheiten in erster Linie in „strukturellen, physikalischen und chemischen Eigentümlichkeiten des Terrains, mit dem das krankmachende Agens in Beziehung tritt.“

Zum Erythema nodosum. Das Erythema nodosum (E. n.) wird in den nordischen Ländern bei Tuberkulose weit häufiger beobachtet als in Deutschland. REDEKER hat in seinem Lissaboner Referat ausgeführt, daß in Deutschland das E. n. bei der primären Erwachsenentuberkulose kaum jemals gesehen wird, daß es aber auch bei den primären Kindertuberkulosen relativ selten ist. Das E. n. ist aber trotzdem als eine häufig mit dem Tuberkulosegeschehen verknüpfte Erscheinung anzusehen. UVSTEDT und JOHANNSEN sahen bei 288 Fällen von E. n. in 9,5% pleuritische Erscheinungen und in 10,3% andere tuberkulöse Veränderungen während des ersten Jahres nach dem Ausbruch des E. n. entstehen. ECKERSTRÖM schätzt die Zahl der E. n.-Fälle, die eine tödliche Tuberkulose nach sich ziehen, auf 14%; die Zahl ist zwischen 21—30 Jahren noch höher. Nach OPITZ finden sich bei Trägern von E. n. in 42% Tuberkelbacillen in der Magenspülflüssigkeit, Zahlen, die bei Berücksichtigung der Untersuchungen von ARMAND-DELILLE und KERAMBRUN eine deutliche Sprache reden. Diese beiden Autoren fanden bei 586 Kindern, die keine tuberkulösen Lungenveränderungen aufwiesen, nur 3mal ein positives Ergebnis bei Untersuchung des Mageninhaltes. Nach GOEBEL und SCHUHARDT ist das E. n. nicht einfach als das „Exanthem der Tuberkulose“, welches bei jedem Tuberkulosefall in Erscheinung tritt, anzusehen. Es muß außer der tuberkulösen Infektion noch ein begünstigendes Moment gegeben sein, wenn das E. n. entstehen soll. Die Autoren führen hier an: 1. eine konstitutionelle Abwehrschwäche, 2. eine endogene Störung der Abwehrkräfte (hormonaler Zyklus, jahreszeitliche Erhöhung der Reaktionsbereitschaft) und 3. exogene Störung der Abwehrkräfte (Infektionskrankheiten, Tuberkulingaben usw.).

Zum Lupus erythematodes. Für den Lupus erythematodes hat man vielfach ursächliche Beziehungen zur Tuberkulose angenommen. Das ist vor allem deshalb geschehen, weil

sehr häufig ein gleichzeitiges Vorkommen mit Tuberkulose innerer Organe beobachtet wurde. Nach den Forschungen der letzten Jahre kommen nur für vereinzelte Krankheitsfälle von Lupus erythematodes vielleicht Tuberkelbacillen als Erreger in Betracht. Bei seiner Entstehung spielen verschiedene Infektionen eine Rolle (ZIELER und HÄMEL).

Zum Morbus Addison. Nach WEITZ hat man die ADDISONSCHE Krankheit in familiärer Häufung beobachtet. TSCHIRKOFF sah sie bei Schwester und Bruder. FAHR und REICHE beschrieben sie bei 3 Brüdern unter 23 Geschwistern, MEDREI bei Schwester und Bruder. Wo eine Autopsie gemacht worden war, fand man stets eine hochgradige Atrophie der Nebennieren (bei 2 Brüdern von FAHR und REICHE und einem Fall von MEDREI). Es scheint darnach so, als ob jene recht seltene Form des Addison, dem nicht eine tuberkulöse oder carcinomatöse Zerstörung der Nebennieren zugrunde liegt, erblich sei. Diese Tatsachen lassen es als unwahrscheinlich erscheinen, daß es sich bei der von B. LANGE zitierten Beobachtung von FLEMING und MILLER um einen tuberkulösen Addison gehandelt hat. Nach WEITZ haben FLEMING und MILLER eine 28jährige Frau mit typischem Addison beschrieben, deren 4 Kinder, 3 Töchter und 1 Sohn, im Alter von 2—4 Jahren eine für Addison sprechende Hautverfärbung bekamen und die zur Zeit auch verdächtige Allgemeinsymptome hatten.

Zur Pleuritis exsudativa. Die primäre isolierte Pleuritis exsudativa wird häufig in der Anamnese von an extrapulmonalen Tuberkulosen Erkrankten gefunden. Sie ist zur Gruppe der auf dem Blutwege erfolgten Virusabsiedlungen zu rechnen.

γ) Besprechung des angeführten Beobachtungsgutes. Das Beobachtungsgut, das Verfasser im Vorhergehenden zusammenstellen konnte, ist, im ganzen gesehen, recht groß, für die einzelnen Untergruppen zweifellos aber zum Teil noch ergänzungsbedürftig. Die kürzlich erschienenen mühevollen Arbeiten von BERGHAUS haben aber, insbesondere für die Knochen- und Gelenktuberkulose und Lupus, eine beträchtliche Ausweitung des bisherigen Materials gebracht. Bei der Erörterung der vorliegenden Frage, wieweit auf Grund des gesammelten Materials erbliche organ-lokaldispositionelle und pathogenetische Momente bei der Gestaltung der Tuberkulose außerhalb der Lunge heute angenommen werden können, geben die BERGHAUSSCHEN Untersuchungen am besten den Ausgangspunkt.

Während BERGHAUS in seiner vorläufigen Mitteilung äußerte, daß er, ausgehend von 182 Trägern einer Knochen- bzw. Gelenktuberkulose, 19mal noch ein anderweitiges, zum Teil mehr als 2faches Vorkommen dieser Herdbildung in der dem Knochentuberkulösen zugehörigen Familie fand, geht aus seiner eben erst erschienenen endgültigen Arbeit hervor, daß er, ausgehend von 217 Knochen- und Gelenktuberkulösen, 34 Sippen mit mehrfachem Vorkommen von Skeletherden mitteilen kann. Während also ein familiär gehäuftes Vorkommen von Knochen- und Gelenktuberkulose bisher nur in etwa 10% zu bestehen schien, ist bei weiterer Bearbeitung des Materials fast eine Verdoppelung des Prozentsatzes ihm möglich gewesen: 16%. — Beim Lupus fand BERGHAUS den anfänglich angegebenen Prozentsatz von 10 bestätigt: Ausgehend von 228 Lupösen fand er 23mal ein mehrfaches Lupusvorkommen in der betreffenden Sippe. Mit 10% hat aber BERGHAUS den aus der Arbeit von GROUVEN zu errechnenden Hundertsatz von 2,8% beträchtlich überschritten.

Angesichts der Tatsache, daß Knochen- und Gelenktuberkulose, und insbesondere Lupus verhältnismäßig seltene Manifestierungen der Tuberkulose sind, ist ihr so häufiges mehrfaches Vorkommen in den betreffenden Familien sehr bemerkenswert. Es liegt nahe, und BERGHAUS zieht diesen Schluß, eine besondere Disposition auf erblicher Grundlage für diese Häufung verantwortlich zu machen. BERGHAUS geht noch weiter. Die solange umstrittene Frage der Existenz einer erblichen Disposition bei der Tuberkulose überhaupt ist nach ihm damit entschieden.

Ergänzende Zwillingsbeobachtungen fehlen nicht völlig, aber ihre Zahl ist noch gering. So konnten DIEHL und v. VERSCHUER einen Fall von Calcaneus-Tuberkulose bei den beiden Paarlingen eines erbgleichen Zwillingspaares mitteilen (s. Abb. 29 u. 30). KRETSCHMER berichtete über Nierentuberkulose,

SCHOKKING über Peritonitis tuberculosa und DIEHL und v. VERSCHUER über Pleuritis exsudativa bei den beiden Paarlingen erbgleicher Zwillingspaare. Das konkordante Auftreten einer Pleuritis exsudativa auf derselben Brustseite bei erbgleichen Paarlingen wurde von DIEHL und v. VERSCHUER bisher 2mal gesehen.

Diesen Beobachtungen kann von den erbverschiedenen Zwillingspaaren nur das Zwillingsspaar P 54 von DIEHL und v. VERSCHUER mit einer Metakarpaltuberkulose bzw. Talustuberkulose bei den Paarlingen an die Seite gestellt werden. Diese Herdbildungen traten aber im frühen Kindesalter auf. Bei erbverschiedenen Zwillingspaaren mit älteren Individuen liegen bisher nur diskordante Beobachtungen vor.

Es ist trotzdem fraglich, ob man heute schon mit BERGHAUS annehmen muß, daß in den von ihm mitgeteilten Familien ein besonderes dispositionelles Moment zur Ausbildung von Skeletherden bzw. Lupus gegeben ist. Ist es doch auffallend, daß eine Sippe mit ausschließlicher Ausbildung von Skeletherden sich in den Tafeln von BERGHAUS nicht findet, daß vielmehr meist eine gleich große, oft aber noch eine größere Anzahl von Sippengliedern an Lungentuberkulose leiden bzw. verstorben sind, aber auch andere periphere Virusabsiedlungen sich hier und da finden. Dasselbe gilt auch für den Lupus, wenn auch hier die Verhältnisse klarer liegen. In einer ganzen Reihe von Familien herrscht der Lupus vor.

Trotz dieser Tatsachen kommt BERGHAUS zu einer, wie uns scheint, sehr wesentlichen Feststellung. BERGHAUS hat nämlich von Anfang an sich bemüht, nicht allein den Knochen- und Gelenktuberkulosen bzw. dem Lupus sein Augenmerk zuzuwenden, sondern auch den übrigen Manifestationen der Tuberkulose gerecht zu werden. Er hat nämlich nicht allein 217 Knochen- und Gelenktuberkulosen und 228 Lupusfälle zum Ausgang seiner Sippenforschung gemacht, sondern auch 117 sonstige extrapulmonale Tuberkulosen, und vor allem aber 227 Lungentuberkulose zu Probanden genommen. Aber gerade der Vergleich zu den Lungentuberkulose-Familien hat ihn zu folgenden Ausführungen veranlaßt: „Es ist eine auffallende Erscheinung, daß so außerordentlich selten ein häufigeres Vorkommen der Knochentuberkulose in den Sippen der Lungentuberkulose angetroffen wird, ganz besonders ist dies beim Lupus zu verzeichnen. Aber auch bei allen anderen Formen der extrapulmonalen Tuberkulose ist dies nicht zu verkennen. Es scheint zwischen Lupus und Knochentuberkulose einerseits und der Lungentuberkulose andererseits ein gewisser Antagonismus zu bestehen derart, daß Familien mit viel Lungentuberkulose weniger unter anderen Formen zu leiden haben, wengleich in der Regel eine Lungentuberkulose oder eine Meningitis den Schlußstrich unter die extrapulmonale Tuberkulose zu setzen pflegt.“ Wenn BERGHAUS dann aber fortfährt: „Solche Fälle, die gewöhnlich erst nach längerer Krankheit und Zermürbung jeder Widerstandskraft aufzutreten pflegen, scheinen mir wohl am besten zu beweisen, daß die Lungentuberkulose hierbei nicht noch auf eine Disposition zurückzuführen sei, hingegen die der Knochendisposition durchaus als gegeben möglich ist“, so ist ihm hier schwieriger zu folgen. Liegt es nicht näher, das Auftreten von Lungentuberkulosen — es gibt ja auch hämatogene Lungentuberkulosen — oder Meningitis in Einklang mit der Tatsache der Ausbildung metastatischer Knochenherde, als einem übergeordneten Prinzip folgend, zu bringen, als unbeirrt an der Existenz einer besonderen isoliert dem Knochensystem eigenen Disposition hängen zu bleiben. Gerade die von BERGHAUS mitgeteilten Sippen mit mehrfachem Vorkommen anderer Formen extrapulmonaler Tuberkulose und zwar derselben als auch verschiedenartiger Form reden eine besonders eindringliche Sprache. Es will uns scheinen, als wenn die Sippen der Knochentuberkulose und die Lupussippen nur eine besondere Variante im Rahmen des übergeord-

neten Begriffs eines *ungewöhnlichen Haftens hämatogener Streuungen* in bestimmten Familien, wie ICKERT und BENZE andeuteten, darstellen.

Es ist bekannt, daß, im Gegensatz zu ICKERT und BENZE, RÖSSLE sich nicht davon überzeugen kann, daß es eine familiäre Neigung zur Häufung hämatogener Streuungen der Tuberkulose gibt. RÖSSLE gründet seine Auffassung darauf, daß er nur *ausnahmsweise* eine Übereinstimmung des Sitzes der chronischen Tuberkulose in Organen (außerhalb der Lunge) bei Blutsverwandten gesehen habe. Wesentlich erscheint aber, daß er sie ebenso wie NAEGELI, ALESSANDRI, REHBERG, GROUVEN, SIMON und SYRKING, BREHMER, GSELL und UEHLINGER und nun in so großer Zahl BERGHAUS gesehen hat.

Es ist auch bekannt, daß UEHLINGER und KÜNSCH auf Grund der interessanten Arbeiten von GSELL und UEHLINGER die Auffassung vertreten, daß sowohl die hämatogene Weiterentwicklung der Tuberkulose im menschlichen Körper, als auch die Metastasenlokalisation vorwiegend altersbedingt ist. Die Untersuchungen von GSELL und UEHLINGER haben das schöne Ergebnis gezeigt, daß das Lebensalter als solches nicht allein auf die isolierte bronchogene Lungentuberkulose, sondern auch auf das hämatogene Geschehen bei der Tuberkulose einen Einfluß insofern ausübt, als in gewissen Lebensaltern gewisse Organe oder Organsysteme für tuberkulöse Virusabsiedlungen nicht oder bevorzugt in Frage kommen. Die Feststellung aber, daß Erstinfekte, ganz unabhängig von der genotypischen Konstitution, bei Kindern und Jugendlichen besonders zur hämatogenen Metastasierung neigen und somit eine gewisse Übereinstimmung zu erwarten ist, berührt diese Frage doch nur sehr locker. Wir kennen in diesen Altersperioden die Ausbildung isolierter Phthisen keineswegs so selten, daß diese Tatsache übergangen werden könnte. Des weiteren aber gehören zahlreiche der von BERGHAUS angeführten Personen nicht diesem Lebensalter an, noch lassen sich ihre peripheren Herdbildungen im späteren Alter stets als Residuen aus diesen frühen Lebensperioden kennzeichnen. Wir kennen, GSELL und UEHLINGER übrigens auch, sehr wohl die im späteren Leben sich entwickelnden hämatogenen Virusabsiedlungen.

Die Annahme, daß es in der Tat Familien mit einem ungewöhnlichen Haften hämatogener Metastasen gibt, erfährt eine wesentliche Stütze durch die Zwillingforschung. Wir denken hier weniger an die Tatsache, daß bei erbgleichen Paarlingen, wie weiter oben angeführt wurde, sich gleiche hämatogene Absiedlungen in gleichen Organen oder Organsystemen entwickeln können, sondern vielmehr an die Entwicklungstendenz des Tuberkulosegeschehens, an die Pathogenese überhaupt.

Man mag über die RANKESCHE Lehre denken wie man will, eins hat sie uns eindringlich vermittelt: 1. das Bild der isolierten, sich nur intracanalicular ausbreitenden Phthise, der also die Ausbreitung auf dem Blutwege versagt ist, und 2. das Bild jenes Tuberkulosegeschehen, dem der hämatogene und lymphogene Ausbreitungsweg mehr oder weniger hemmungslos offen steht. Daß diese beiden Typen in schärfster Ausprägung, wenn auch in einer Minderzahl, tatsächlich zur Beobachtung kommen, das haben die Untersuchungen von SCHÜRMANN gezeigt. Wenn wir von einer pathogenetischen Wertung des Tuberkulosegeschehens sprechen, meinen wir also letztlich eine Wertung nach diesen beiden Gesichtspunkten.

DIEHL und v. VERSCHUER haben sowohl in ihrer ersten als auch besonders in ihrer zweiten Monographie über Zwillingstuberkulose eindringlich darauf hingewiesen, daß sich bei *erbgleichen* Zwillingspaaren eine Beobachtung, die ein nicht gleiches pathogenetisches Erscheinungsbild der Tuberkulose aufzeigte, *nicht* nachweisen ließ. Diese These läßt sich, soweit die mitgeteilten Unterlagen hier einen Vergleich zulassen, auch auf die von anderen Autoren mitgeteilten Zwillingbeobachtungen ausdehnen.

Von den Zwillingbeobachtungen von UEHLINGER und KÜNSCH kämen hier die Paare EZ 6, EZ 27 und EZ 2 in Betracht. Alle Paarlinge dieser Zwillingspaare sind Träger postprimärer ausgeprägter tuberkulöser Veränderungen. — Bei EZ 6 besteht bei beiden Paarlingen eine Calcaneustuberkulose, die Pathogenese ist also bei den Paarlingen als gleich zu setzen. (Dieses Paar war schon DIEHL und v. VERSCHUER bekannt.) — Bei EZ 27 wird eine pathogenetische Wertung insofern erschwert, als nur bei Paarling I eine aktive Phase des tuberkulösen Geschehens erfaßt worden ist, während bei Paarling II nur ein Endzustandsbild vorliegt: zahlreiche kalkdichte Herdschatten in beiden Lungen, rechts mehr als links. Aus welchem Geschehen heraus sich diese Kalkherde entwickelt haben, ist mit Sicherheit nicht zu sagen. Bei Paarling I sind, nach Rückbildung der Kaverne im rechten Oberlappen, Kalkherde auf der von UEHLINGER und KÜNSCH wiedergegebenen Abbildung mit Sicherheit nicht zu sehen, es bestehen aber ausgedehnte Narbenfelder; die Endzustandsbilder der Paarlinge sind einander sehr ähnlich. — Bei EZ 2 ist die Pathogenese des tuberkulösen Geschehens bei den Paarlingen gleichzusetzen. Hieran ändert die Tatsache nichts, daß die Akuität der Tuberkulose bei den Paarlingen nicht übereinstimmt. Mit Recht haben UEHLINGER und KÜNSCH zur Erklärung dieses Unterschiedes das verschiedene Alter der Paarlinge herangezogen: Paarling I erkrankte als Jugendlicher mit 17 Jahren, Paarling II als Erwachsener mit 28 Jahren.

GRAUBNER hat eine Zwillingbeobachtung mitgeteilt, die auf den ersten Blick der weiter oben aufgestellten These zu widersprechen scheint.

Bei als wahrscheinlich erbgleich bezeichneten erwachsenen Paarlingen (die Ähnlichkeit der Paarlinge ist, wie die beigegebenen guten Photographien zeigen, sehr auffallend) entwickelt sich im Abstand von 5 Monaten bei beiden ein rechtseitiger Oberlappenprozeß mit Kavernenbildung. Während bei dem ersten Paarling eine spontane Heilung des kavernösen Prozesses erfolgte, wurde bei dem später erkrankten Paarling eine Pneumothoraxbehandlung rechts eingeleitet. Die Pneumothoraxtherapie wurde durch eine generalisierte Miliartuberkulose unterbrochen, der der Kranke erlag.

Es entwickelt sich also bei den Paarlingen dieses Zwillingspaars in einem Abstand von 5 Monaten ein rechtseitiger kavernöser Oberlappenprozeß, die Befunde sind einander ähnlich. Während nun aber bei dem ersten der Paarlinge die Kaverne spontan sich zurückbildet und damit das tuberkulöse Geschehen zur Ruhe kommt, wird bei dem zweiten Paarling ein Pneumothorax angelegt, und während dieser Behandlung erfolgt die miliare Ausschüttung, die den Tod des Kranken herbeiführt. Die anfängliche Übereinstimmung im Tuberkulosegeschehen wird durch diesen verschiedenen Ausgang und Verlauf des Krankheitsgeschehens anscheinend praktisch aufgehoben. Es liegt aber, wie DIEHL schon vor Jahren zeigen konnte, der Tatsache einer Kavernenheilung und dem Auftreten einer Miliartuberkulose oder eines sonstigen peripheren Herdes oder einer Sekundärfiltrierung usw. ein gemeinsamer Faktor zugrunde, jener Faktor nämlich, den RANKE mit dem Begriff der sekundär-allergischen Reaktionsweise umfaßte. Während für RANKE aber dieser Begriff ein ausschließlich immunbiologischer war, ist er für DIEHL und andere vorwiegend ein konstitutioneller. Diese von GRAUBNER mitgeteilte Beobachtung an erbgleichen Zwillingen unterstreicht die letztere Auffassung. So gilt auch für dieses Zwillingspaar die obige These, daß sich bei erbgleichen Zwillingspaaren eine Beobachtung, die ein nicht gleiches pathogenetisches Erscheinungsbild der Tuberkulose aufzeigt, nicht nachweisen läßt.

Es ist ein wesentlicher Befund, daß sich, im Gegensatz zu den erbgleichen Zwillingspaaren, bei erbverschiedenen Zwillingspaaren mit postprimären tuberkulösen Veränderungen bei beiden Paarlingen — die Zahl dieser Zwillingspaare ist, wie oben schon angeführt wurde, nicht groß — sich ein pathogenetisch verschiedenes Verhalten der Paarlinge nachweisen läßt. DIEHL und v. VERSCHUER konnten bei ihrem Zwillingsgut sogar mehrfach einen solchen Unterschied in der Pathogenese feststellen. Einige Beispiele:

P. 71. Der eine Paarling erkrankt an einem rechtseitigen eingeschmolzenen Frühfiltrat, der andere an einer Caries einer Rippe.

Z. 200. Der eine Paarling geht an einer schweren Lungen- und Darmtuberkulose zugrunde, bei dem andern Paarling besteht eine abgeheilte hämatogene Streuung im rechten Oberlappen, ferner mußte eine Niere wegen Tuberkulose entfernt werden.

P. 40. Der eine Paarling geht an einer nach allem hämatogen entstandenen kavernösen Lungentuberkulose ein, bei dem andern Paarling besteht eine schwere kavernöse, doppelseitige, bronchogene Phthise.

Besonders sinnfällig ist folgende Beobachtung: Z. 33 F. Am 19. 3. 13 geborene, gleichgeschlechtliche, erbverschiedene Paarlinge, von denen der eine im Spätsommer 1933 an Lungenbluten erkrankt. Im Frühjahr 1934 besteht eine offene produktive Tuberkulose des rechten Oberlappens mit in der Spitze gelegener kleinapfelgroßer Kaverne und produktiven Herden im rechten Mittel- und Unterlappen; Zustand nach metapneumonischem Empyem

mit Rippenresektion rechts (Abb. 37). Im Juni 1935 wird bei dem anderen Paarling eine tumorige Bronchialdrüsentuberkulose rechts, kalkdichte Drüsenherde am linken Hilus erhoben (Abb. 38).

Aus dem Zwillingsbeobachtungsgut von UEHLINGER und KÜNSCH ist hier das erbverschiedene erwachsene Zwillingpaar ZZ 21 anzuführen: Bei Paarling I ein infraclaviculäres rechtseitiges Frühinfiltrat, bei Paarling II SIMONSche Gruppenmetastasen mit Kuppenschwielen in beiden Lungenspitzen.

Es kann somit auf Grund der vorliegenden Zwillingsbeobachtungen festgestellt werden, daß auf die Art der Weiterentwicklung der Tuberkulose im

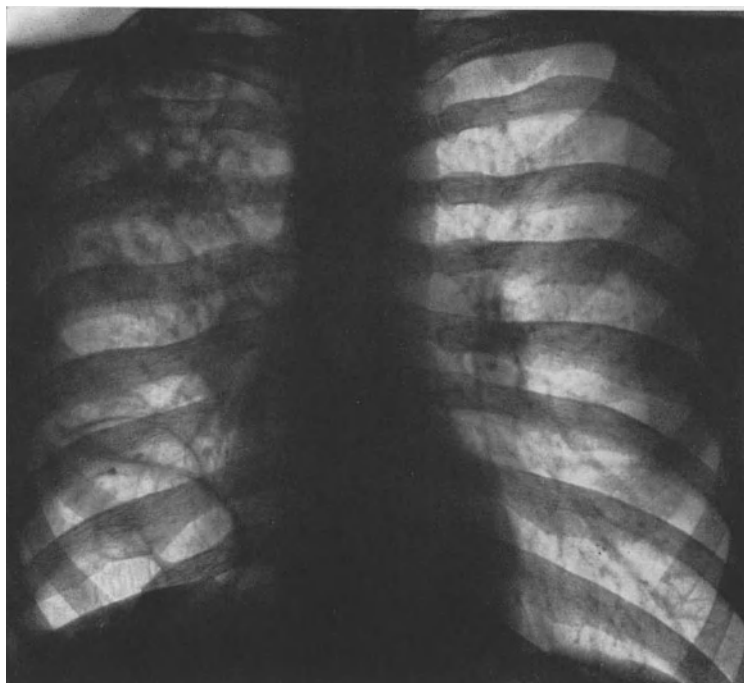


Abb. 37. Z 33 F. Paarling I. 25. Juni 1935. Kavernöse Phthise des rechten Oberlappens mit produktiver Streuung im rechten Unterlappen. Zustand nach metapneumonischem Empyem rechts.

menschlichen Körper im Rahmen der postprimären Phase irgendwelche erbliche Faktoren einen Einfluß ausüben müssen. Dieses Ergebnis unterstreicht aber zweifellos die These von dem ungewöhnlichen Haften hämatogener Metastasen in bestimmten Familien, wie sie von ICKERT und BENZE aufgestellt worden ist und die durch die Untersuchungen von BERGHAUS eine so wesentliche Stütze erfahren hat. Ob allerdings die Auffassung von BERGHAUS richtig ist, daß in den Familien mit mehrfachem Vorkommen von Knochen- und Gelenktuberkulose oder Lupus eine besondere erbliche Disposition dieser Organe bzw. Organsysteme vorliegt, muß die weitere Forschung ergeben (vgl. auch hier die Ausführungen auf S. 142). Es wurde schon weiter vorne darauf hingewiesen, daß weniger für die Knochen- und Gelenktuberkulose als gerade für den Lupus die familiäre Häufung und das hier und da fast ausschließliche Vorkommen dieser Tuberkuloseform überraschend ist. BERGHAUS hebt in seinen Schlußfolgerungen ausdrücklich hervor, daß in den Familien der Knochen- und Gelenktuberkulose und des Lupus, aber auch anderweitiger peripherer Herdbildungen, nicht allein das Moment des mehrfachen Vorkommens dieser Herdbildungen das Eindrucksvolle ist, sondern daß in diesen Sippen nicht selten

sogar der Sitz des Erkrankungsherdes im Rahmen des jeweiligen Organsystems bei mehreren Sippengliedern derselbe war. Man vergleiche hier die Beobachtungen von BREHMER (S. 134) und VOGT (S. 136). Man wird diesen Tatsachen weitere Aufmerksamkeit schenken müssen. Erbbiologisch gesehen, erscheint es aber zweckmäßig, gegenüber einer zu großen Aufteilung des erblichen Dispositionsbegriffes der Tuberkulose Zurückhaltung zu wahren.

Mit unseren bisherigen Vorstellungen, die uns besonders KLARE vermittelt hat, ist die von verschiedenen Autoren geschilderte Gleichartigkeit der

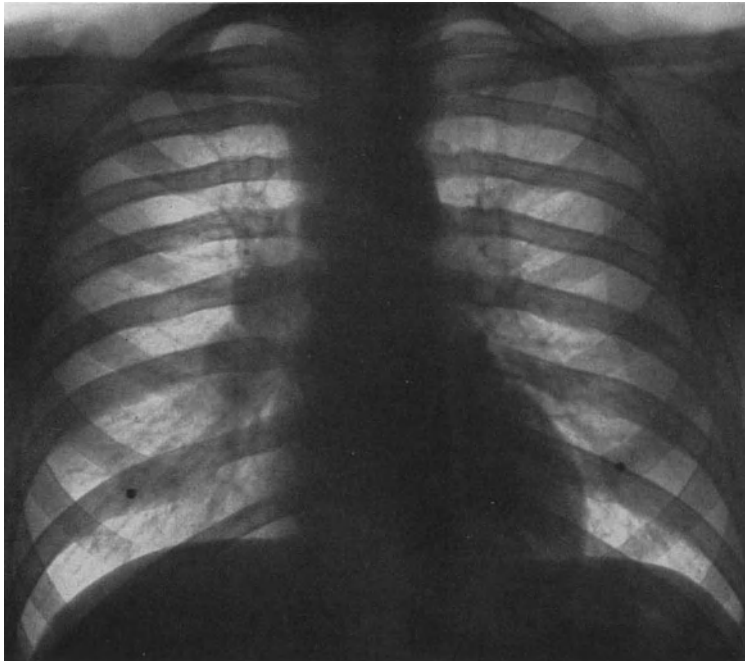


Abb. 38. Z 33 F. Paarling II. 25. Juni 1935. Tumorige Bronchialdrüsentuberkulose rechts, kalkdichte Drüsenherde am linken Hilus.

Reaktionsweise auf das tuberkulöse Virus bei mehreren Gliedern einer Familie besser in Einklang zu bringen, als gerade die Annahme so extrem lokal-dispositioneller Gegebenheiten.

Hier sind vor allem die Untersuchungen von SIMON und SYRKIN zu nennen: Unter 25 im Luposorium beobachteten Fällen von mehrfachem Lupusvorkommen in einer Familie handelte es sich 13mal um eine ulceröse Lupusform bei allen Familiengliedern, 5mal um Lupus planus bei allen lupösen Familiengliedern, 6mal um eine Kombination des Lupus und 1mal um Scrofuloderma bei den beiden hauttuberkulösen Familienmitgliedern. Verfasser geben für 20 dieser 25 Familien eine Gleichartigkeit der lupösen Veränderungen an. Auch hinsichtlich Verlauf, Extensität und Gleichartigkeit der Reaktion auf Tuberkulin wurden auffallende Übereinstimmungen bei den lupösen Familienmitgliedern gefunden. Auch die Beobachtung von LÖFFLER ist ungemein instruktiv: In einer Familie, in welcher bei der Großmutter mütterlicherseits und bei einer Schwester der Mutter schon früher ein Erythema nodosum aufgetreten war (bei der Schwester der Mutter sogar 2mal, 1mal anlässlich eines Gelenkrheumatismus), entstand unter der Wirkung einer massiven tuberkulösen Infektion

durch ein tuberkulöses Hausmädchen bei 6 Familiengliedern (3 Kindern, Enkel der Großmutter, und der Mutter der Kinder und 2 Geschwister der Mutter der Kinder) ein Erythema nodosum. Unterstrichen wird diese Beobachtung durch das konkordante Auftreten eines Erythema nodosum mit positiver Tuberkulinreaktion bei nach allem erbgleichen Drillingen (Koch), bei erbgleichen Zwillingen (UEHLINGER und KÜNSCH) und durch das Auftreten eines Erythema nodosum und eines Lichen scrofulosorum bei den Paarlingen eines erbverschiedenen Zwillingspaars (STAMM). Trotz der ätiologischen Unsicherheit beim Lupus erythematodes sind auch die Beobachtungen bei dieser Hauterkrankung recht eindrucksvoll. Drei- bis fünffaches familiäres Vorkommen ist doch recht auffallend.

Bei diesen eben angeführten Krankheiten handelt es sich um Hauterkrankungen, die der ärztlichen Beurteilung besonders gut zugänglich sind. Hierin liegt ihr besonderer Wert. Aber auch die bemerkenswerten Familienbeobachtungen von VOGT am Auge (s. S. 136) gehören hierher. Aber auch die Untersuchungen an tuberkulösen Zwillingen mit vorwiegend Lungenbefunden sind in dieser Richtung aufschlußreich. Es sei hier auf die weiter oben wiedergegebenen Zwillingsbeobachtungen *erbgleicher* Paare verwiesen. Die Art der tuberkulösen Veränderungen ist stets ungemein ähnlich (E 428, E 274, E 11 F, E 2 F, E 423, E 8 F), wesentlich ähnlicher, als die Lokalisation der Veränderungen. Es handelt sich aber bei diesen Paaren nur um Paarlinge, die dem Erwachsenenalter angehören. Es ist aber durchaus möglich, daß die in den Röntgenbildern zutage tretende Reaktionsweise der tuberkulösen Veränderungen bei den Paarlingen erbgleicher Zwillingspaare verschieden sein kann, wenn sich die tuberkulösen Veränderungen bei den Paarlingen in verschiedenen Lebensaltern manifestieren. UEHLINGER und KÜNSCH haben ein solches Paar mitgeteilt:

EZ 2: Paarling I erkrankt mit 17 Jahren an einer Lungentuberkulose, die in Form einer doppelseitigen lobär-käsigen Pneumonie mit kavernösem Zerfall innerhalb weniger Monate zum Tode führte. Es handelt sich um eine typische Pubertätsphthise. Paarling II ist wahrscheinlich schon in der Jugend tuberkuloseinfiziert und macht ebenfalls eine aktive Lungentuberkulose durch, die allerdings nur einseitig ist, langsam verläuft und den Charakter einer chronischen indurierenden, zeitweise offenen Oberlappentuberkulose besitzt. Der Krankheitsbeginn liegt viel später als bei Paarling I und fällt ins Erwachsenenalter (28jährig).

Es ist bemerkenswert, daß bei *erbverschiedenen* Zwillingspaaren neben pathogenetischen Unterschieden sich auch solche in der *Reaktionsweise* finden.

So fanden DIEHL und v. VERSCHUER bei P 242 (26 Jahre alte verschiedengeschlechtliche Paarlinge) bei einem der Paarlinge ein erweichtes Frühinfiltrat im rechten Oberlappen, bei dem anderen eine schrumpfende inaktive Tuberkulose im rechten Oberlappen.

Besonders eindrucksvoll ist folgende Beobachtung: Z. 161. Von den am 24. 12. 10 geborenen gleichgeschlechtlichen Paarlingen erkrankte Paarling II im Januar 1929 an einer exsudativen Tuberkulose im rechten Unterlappen mit Kavernenbildung (Abb. 39) und

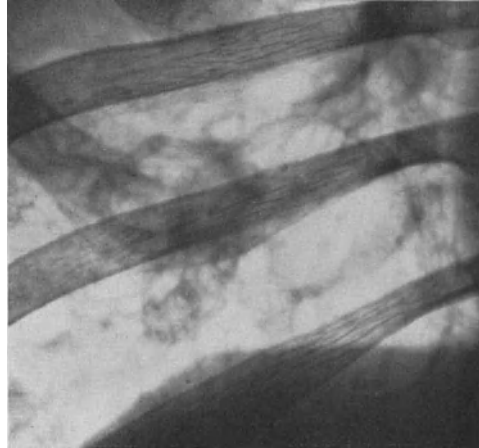


Abb. 39. Z 161. Paarling II. 23. März 1929. Kaverne im rechten Unterfeld.

Streuung in der Nachbarschaft und im linken Oberlappen; Paarling I zeigte im Dezember 1929 eine produktive Tuberkulose im linken Oberlappen mit vielleicht in produktiver Umwandlung begriffenem Frühinfiltrat (Abb. 40). Pathogenetisch ist das Tuberkulosegeschehen bei den Paarlingen als gleich anzusehen, die Reaktionsweise der Paarlinge auf die tuberkulöse Infektion ist aber durchaus verschieden.

Es lassen sich somit gewisse Beziehungen zwischen der Reaktionsweise gegenüber dem tuberkulösen Virus und dem Erbgut nachweisen. Die Zwillingsobservationen bestätigen die Forschungen von KLARE und seinen Schülern. Nach



Abb. 40. Z 161. Paarling I. 7. Dezember 1929. Produktive Tuberkulose im linken Oberlappen.

KLARE ist z. B. die Entwicklung von Sekundärinfiltrierungen nur auf dem Boden einer exsudativ-lymphatischen Diathese möglich. Es ist aber vorstellbar, daß gerade die Reaktionsweise des Körpers dem Zugriff peristatischer Gegebenheiten ausgesetzt ist, und daß so mit gewissen Modifizierungen gerechnet werden muß. Trotzdem heben sich aber diese Beziehungen deutlich hervor, so daß der modifizierende Einfluß der Peristase wohl nicht allzu hoch eingeschätzt werden braucht, eine Auffassung, die NAEGELI so klar vertreten hat.

c) Zusammenfassung zu Ia und b.

Als Ergebnis unserer Untersuchungen über organ- und lokaldispositionelle Besonderheiten und pathogenetische Gegebenheiten bei der Tuberkulose, die als Ausdruck des Wirkens von Erbfaktoren oft zur Erörterung standen und heute noch stehen, kann folgendes vermerkt werden:

1. Die Existenz eines *Locus minoris resistentiae im Bereich der Lungen* ist immer noch nicht als gesichert anzusehen. Um hier zu eindeutigen Ergebnissen zu kommen, sind tomographische (also dreidimensionale) Röntgenuntersuchungen an Familien und Zwillingen zu fordern.

2. Das Beobachtungsgut über *gehäuftes Vorkommen peripherer tuberkulöser Herdbildungen* in bestimmten Familien ist schon recht beträchtlich. Insbesondere für die Knochen- und Gelenktuberkulose und den Lupus liegen zahlreiche Beobachtungen vor. Bei der Knochen- und Gelenktuberkulose konnte BERGHAUS in 20% ein mehrfaches familiäres Vorkommen einer solchen Herdbildung, beim Lupus in 10% feststellen. Nach BERGHAUS scheint ein gewisser Antagonismus zwischen Knochentuberkulose, Lupus und anderweitigen peripheren Herdbildungen einerseits und Lungentuberkulose andererseits zu bestehen, und zwar derart, daß Familien mit viel Lungentuberkulose weniger unter anderen Formen der Tuberkulose zu leiden haben. Diese familiäre Häufung von Virusabsiedlungen in Organen, die nur auf dem Blutweg erreichbar sind, scheint weniger die Folge einer besonderen Organ- bzw. Organsystemdisposition, sondern der Ausdruck einer *erblichen familiären Disposition zum ungewöhnlichen Haften hämatogener Streuungen* überhaupt zu sein. Es sei hier ausdrücklich vermerkt, daß ICKERT und BENZE gerade die familiäre Häufung hämatogen entstandener Lungentuberkulose zur Aufstellung dieses Dispositionsbegriffes führte. Für die Existenz einer solchen Disposition spricht, daß bei erbgleichen Zwillingspaaren mit postprimären tuberkulösen Veränderungen bei beiden Paarlingen sich stets ein *gleiches* pathogenetisches Erscheinungsbild der Tuberkulose nachweisen läßt, während bei erbverschiedenen Zwillingspaaren eindeutige Unterschiede in einer ganzen Anzahl von Beobachtungen bestehen. Es ist aber unverkennbar, daß in gewissen Familien besondere Formen der peripheren Herdbildungen, wie Knochen- und Gelenktuberkulose und Lupus, sich immer wiederholen, während periphere Herdbildungen in anderen Organen kaum oder überhaupt nicht zur Ausbildung gelangen. Diese Verhältnisse bedürfen noch weiterer Klärung.

3. Die Reaktionsweise gegenüber dem tuberkulösen Virus ist von erblichen Gegebenheiten abhängig. Es besteht aber eine gewisse Wahrscheinlichkeit dafür, daß gerade diese Eigenschaft peristatischen Einflüssen besonders zugänglich ist.

d) Die Stellung der Tuberkulosefrühformen des Kindesalters.

Ein wesentliches Ergebnis der Zwillingsuntersuchungen von DIEHL und v. VERSCHUER, das die eben aufgestellten Thesen grundsätzlich nicht berührt, ist die Tatsache, daß das Erscheinungsbild der Tuberkulosefrühformen bei erbgleichen Zwillingspaaren wesentlich vielgestaltiger ist als bei erbgleichen Paaren mit Tuberkulosespätformen. Dieses gilt nicht nur hinsichtlich der Intensität, sondern auch hinsichtlich der Lokalisation der tuberkulösen Veränderungen.

Neben einfachen quantitativen Unterschieden, die bei erwachsenen erbgleichen Paaren ebenfalls eine gewisse Rolle spielen (auf sie wird weiter unten noch einzugehen sein), ist für diese Tatsache besonders maßgeblich, daß das Tuberkulosegeschehen bei den Paaren mit Tuberkulosefrühformen dem Primär-, vor allem aber dem Sekundärstadium im Sinne RANKE'S angehört. Die mannigfaltige Ausdrucksform im Krankheitsgeschehen ist aber gerade ein wesentliches Kennzeichen der Sekundärperiode bei der Tuberkulose. Nicht ein einzelnes Organ oder Organsystem ist der Ort des Krankheitsgeschehens, sondern der ganze Organismus. Quantitative Unterschiede müssen sich in dieser Phase des Tuberkulosegeschehens grundsätzlich anders auswirken als bei Tuberkulosespätformen. Im ersten Falle bestehen nur geringe Bindungen an bestimmte Organe und Organsysteme, da der ganze Körper zur Ausprägung des Tuberkulosegeschehens zur Verfügung

steht und rücksichtslos in den mannigfaltigsten Variationen herangezogen wird. Im zweiten Falle, bei den Tuberkulosespätformen, tritt dagegen der quantitative Unterschied nur immer im jeweils befallenen Organ oder Organsystem in Erscheinung. Sowohl bei den Tuberkulosefrühformen wie bei den Tuberkulosespätformen kann der Quantitätsunterschied für das Leben des Trägers der schwereren und ausgebreiteteren Veränderungen ausschlaggebend werden.

Neben diesen beiden Faktoren tritt aber als wesentliche Gegebenheit für die Tatsache der größeren Vielgestaltigkeit der Tuberkulosefrühformen gegenüber den Tuberkulosespätformen bei erbgleichen Zwillingspaaren noch der Faktor des Lebensalters hinzu. DIEHL und v. VERSCHUER haben schon in ihrer ersten Monographie über Zwillingstuberkulose darauf hingewiesen, daß mit zunehmendem Lebensalter der Erbeinfluß deutlicher hervortritt. Die Träger der Tuberkulosefrühformen gehören in dem angezogenen Beobachtungsgut ausnahmslos dem Kindesalter an. Der kindliche Organismus unterscheidet sich aber gegenüber dem erwachsenen ganz allgemein durch eine leichtere Reaktivität, die weniger spezifisch und weniger auf bestimmte Organe, Gewebe usw. beschränkt ist, sondern mehr den Organismus in seiner Gesamtheit betrifft. Es könnte aber auch möglich sein, daß die spezifische erbliche Tuberkulosedisposition (s. weiter unten) im Kindesalter noch nicht zur vollen Manifestierung gelangt ist.

Daß durch diese Ergebnisse bei Tuberkulosefrühformen die oben angeführten Thesen nicht berührt werden, geht schon daraus hervor, daß fast ausnahmslos das Familien- und Zwillingbeobachtungsgut, das weiter oben angeführt wurde, Angehörige des Erwachsenenalters betrifft.

Die Ergebnisse von DIEHL und v. VERSCHUER bei *Tuberkulosefrühformen* haben durch BOSIK eine Bestätigung erfahren. An einem großen Zwillingsgut (363 Paare), das ausnahmslos nur Kinder berücksichtigt, fand BOSIK ein relativ häufiges diskordantes Verhalten der Paarlinge erbgleicher Zwillingspaare. Leider sind ausgeprägtere tuberkulöse Veränderungen nur bei einem verschwindend kleinen Teil der Zwillingspaare zu erheben gewesen. Bei 246 Paaren waren beide Paarlinge völlig gesund, bei weiteren 60 Paaren wurde eine „tuberkulöse Intoxikation“ ohne nachweisbare tuberkulöse Veränderungen bei beiden Paarlingen angenommen, bei weiteren 28 Paaren bestand eine Broncho-Adenitis bei beiden Paarlingen. Von den restlichen 29 Zwillingspaaren haben nur 9 Paare (2 EZ, 5 ZZ, 2 PZ) tuberkulöse Veränderungen ausgeprägter Form bei einem oder beiden Paarlingen. Bei diesen 9 Paaren wird stets ein diskordantes Verhalten der Paarlinge angegeben. Bei beiden erbgleichen Zwillingspaaren ist je einer der Paarlinge einer tuberkulösen Hirnhautentzündung erlegen. Ähnliche Beobachtungen konnten auch DIEHL und v. VERSCHUER mehrfach bei ihrem erbgleichen Zwillingsgut mit Tuberkulosefrühformen machen und diese gerade führten sie zur getrennten Untersuchung der Tuberkulosefrühformen und zu ihren Überlegungen.

2. Weitere Besonderheiten, die für das Wirken von Erbfaktoren bei der Tuberkulose sprechen.

a) Bei der Entstehung postprimärer Tuberkuloseveränderungen.

Die klinische Manifestierung phthisischer Veränderungen in Familien mit mehrfachem Tuberkulosevorkommen in einem bestimmten Lebensalter bei allen oder bei der Mehrzahl der tuberkulösen Familienglieder ist verschiedentlich mit dem Wirken von Erbfaktoren in Verbindung gebracht worden. BREHMER hat wohl als erster über solche Beobachtungen berichtet. Auch TURBAN weist am Ende seiner Arbeit über die Vererbung des Locus minoris resistentiae bei der Lungentuberkulose auf solche Beobachtungen hin. Er führt hier aus, daß bei der einen Familie der Ausbruch der Krankheit sich bald nach der Pubertät, bei der anderen im reiferen Alter vollziehe. HUBER fand bei 52 Familien einen Altersunterschied bei Erkrankungsbeginn von 1 Jahr, d. h. bei 13,8% seiner Familien; für die Familien, in denen nur Geschwister Träger der tuberkulösen Veränderungen waren, fand er einen Prozentsatz von 20. Mit einem Altersunterschied von 5 Jahren erkrankten die Glieder von 174 Familien, d. i. 46,1%

seiner bearbeiteten Familien. Bei Familien mit Tuberkulosevorkommen bei mehreren Geschwistern beträgt der Prozentsatz unter Zugrundelegung eines Altersunterschiedes bei Erkrankungsbeginn von bis 5 Jahren, sogar 61,9%. EDEL fand bei Zugrundelegung eines Altersunterschiedes von 4 Jahren bei 34,3% seiner Familien eine klinische Manifestierung der Tuberkulose in etwa gleichem Lebensalter. CARDIS und JOANNETTE berichten über 3 Geschwister, bei denen sich die Tuberkulose bei allen dreien im 21. Lebensjahre manifestierte. Über ähnliche Verhältnisse bei zwei Schwestern berichtet OFFENBERG.

SCHREMPF hat nun darauf hingewiesen, daß bei dem etwa gleichzeitigen Auftreten von Erkrankungen in Familien zweifellos der Ansteckung und ihren Folgen innerhalb dieser Familien Rechnung zu tragen ist. Besonders zwei Möglichkeiten erscheinen ihm hierbei zu berücksichtigen: Einmal können etwa gleichaltrige Geschwister infolge gleichzeitig einsetzender Ansteckung zugleich erkranken, andererseits kann infolge einer frischen Erkrankung des einen Geschwisters mit jetzt einsetzender Gefährdung eine baldige Erkrankung des oder der ziemlich gleichaltrigen anderen Geschwister auftreten. Unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte teilt er folgende (hier etwas abgeändert wiedergegebene) Tabelle mit.

Tabelle 5. Verhalten des Erkrankungsbeginnes in 145 Familien. In etwa gleichem Alter (Unterschied nicht über 5 Jahre) erkrankten von allen tuberkulösen Familiengliedern:

	Zahl der Familien	Erkrankung aller oder der Mehrzahl der Familienglieder in etwa gleichem Alter	Erkrankung nur der Hälfte oder weniger der Familienglieder in etwa gleichem Alter
Bei gleichzeitiger Tuberkulosegefährdung	22	12 = 54,5%	10 = 45,5%
Bei Gefährdung der etwa gleich alten durch den Kranken .	87	42 = 48,3%	45 = 51,7%
Ohne erkennbare Expositionseinflüsse	36	11 = 30,5%	25 = 69,5%

Diese Tabelle zeigt nach SCHREMPF, daß tatsächlich in einem großen Teil der Fälle der Ansteckungszeitpunkt bei der familiären Manifestierung postprimärer Veränderungen in bestimmten Lebensaltern erheblich mitspielt, daß aber andererseits bei den Familien, in denen sich ein derartiger Einfluß nicht nachweisen läßt, immer noch in 30,5% alle oder die Mehrzahl der erkrankten Familienglieder einen Erkrankungsbeginn in etwa gleichem Lebensalter aufweisen. Dieses Ergebnis macht nach SCHREMPF die Annahme von erblichen Einflüssen bei der Manifestierung solcher tuberkulöser Veränderungen in den einzelnen Lebensaltern wahrscheinlich.

Diese Ergebnisse der genealogischen Forschung erfahren durch die Zwillingsuntersuchungen von DIEHL und v. VERSCHUER eine gewisse Bestätigung und Vertiefung. Einige Beispiele:

E. 316. Von im Jahre 1904 geborenen weiblichen erbgleichen Paarlingen erkrankt Paarling II im Herbst 1929 an einem erweichten Frühinfiltrat im rechten Oberlappen (s. Abb. 41). Bei Paarling I wird im April 1930 ein kaverneröser linkseitiger Oberlappenprozeß mit Nachbarschafts- und Fernstreuung (s. Abb. 42) festgestellt. Im Mai 1929 hatte eine ärztliche Untersuchung dieses Paarlings noch Gesundheit ergeben, im September 1929 „Grippe“, darnach keine Erholung, Husten und Auswurf mit Ausbildung des phthisischen Prozesses.

E. 274 (s. auch weiter oben). Von im Jahre 1904 geborenen männlichen erbgleichen Paarlingen erkrankt Paarling II im Anschluß an eine „Grippe“ mit Bronchialkatarrh im Dezember 1928 an einem einschmelzenden Prozeß im rechten Oberlappen auf dem Boden alter tuberkulöser Veränderungen (s. Abb. 17, S. 124). Bei Paarling I wird anlässlich der Zwillingsuntersuchung im November 1929 eine exacerbierende Tuberkulose festgestellt

(Abb. 43): Linkseitige Oberlappentuberkulose mit Rundherdbildung im rechten Mittelfeld; die Herde im linken Oberfeld sind teils weichfleckig, teils kalkdicht.

E. 423 (s. weiter oben S. 127 und die Abb. 23 und 24).

Diese hier herausgegriffenen Zwillingsbeobachtungen erhalten durch die jeweiligen Umweltverhältnisse erst ihre besondere Note. Die Ausbildung primär phthisischer Veränderungen (ältere tuberkulöse Prozesse sind auf den Filmen

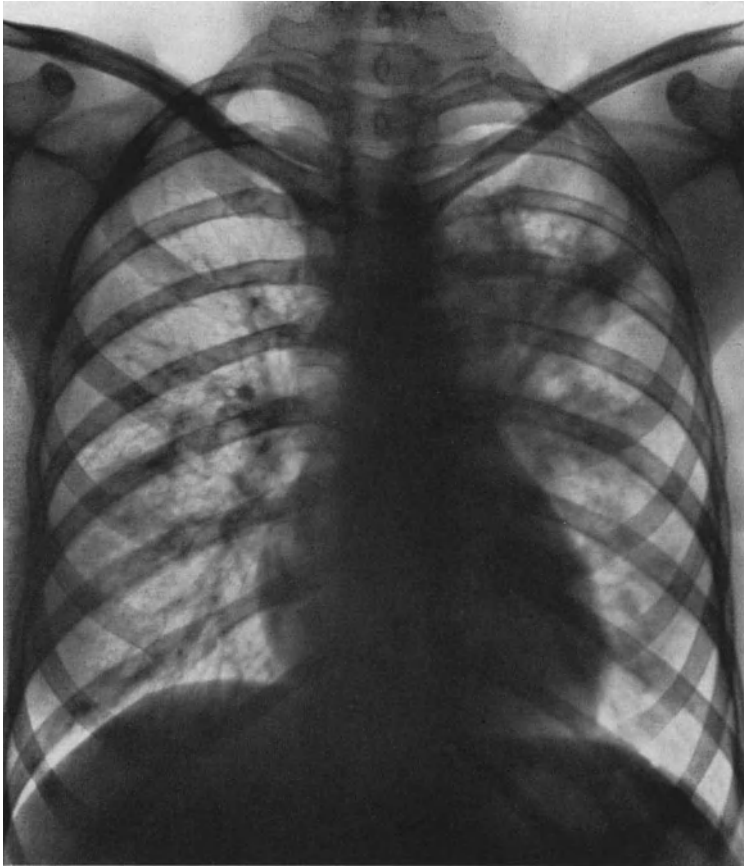


Abb. 41. E 316. Paarling II. 2. Januar 1930. Erweichendes Frühinfiltrat im linken Oberfeld mit Streuherden in seiner Umgebung und im rechten Mittelfeld.

nicht nachweisbar) bei den Paarlingen von E. 316 im Alter von 25 Jahren erfolgte nach einer 9 Jahre langen völligen Trennung der Paarlinge. Eine gemeinsame oder gegenseitige tuberkulöse Gefährdung kann somit mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Trotzdem erfolgte die Erkrankung der Paarlinge im Herbst desselben Jahres.

Die Paarlinge von E. 274 sind beide Träger tuberkulöser Residuen in Form von verkalkten zerstreuten Herden, bei Paarling II im rechten Oberlappen, bei Paarling I im linken Lungenobergeschoß. Es scheint, daß diese Veränderungen auf die gemeinsame Berührung der Paarlinge im Schulkindesalter mit einem tuberkulösen Schulkameraden zurückzuführen sind. Seit ihrem 16. Lebensjahre, nach Abschluß ihrer Lehrzeit, leben die Paarlinge voneinander getrennt, beide sind verheiratet. Bei Paarling II kommt es um die Jahreswende 1928/29 zu einer

Exacerbation der alten kalkdichten tuberkulösen Veränderungen, bei Paarling I wird im Herbst 1929 anlässlich der Zwillingsuntersuchung ebenfalls eine Exacerbation der alten tuberkulösen Veränderungen festgestellt. In welchem Ausmaß bei beiden Paarlingen das tuberkulöse Geschehen ins Rollen gekommen ist, zeigt, daß sich im Anschluß an diese Exacerbation eine doppelseitige Lungentuberkulose entwickelte, die inzwischen den Tod ihrer beiden Träger herbeigeführt hat.

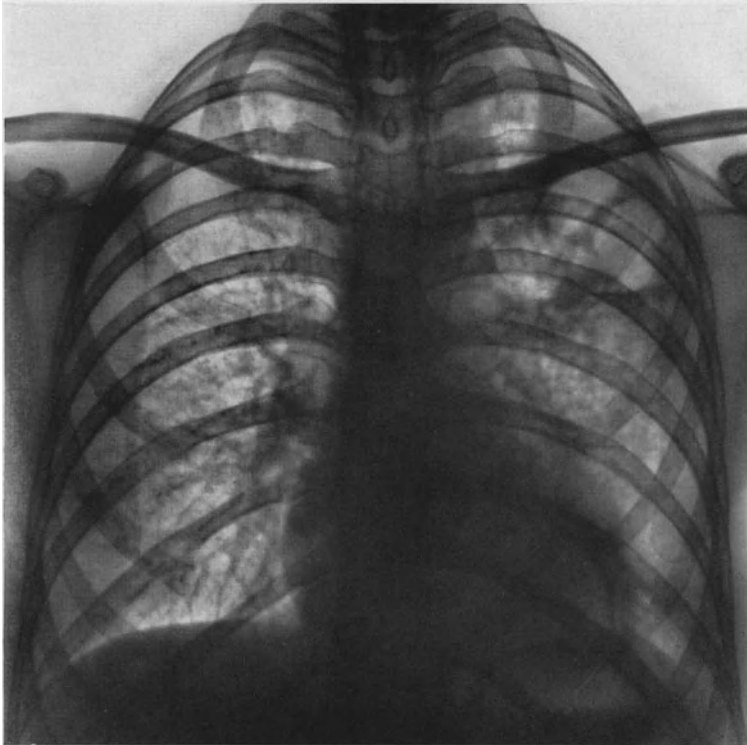


Abb. 42. E 316. Paarling I. 15. April 1930. Kavernöser Prozeß im linken Oberfeld mit Nachbarschaftsstreuung und Fernstreuung in der rechten Lunge.

Ganz besonders aufschlußreich ist die Zwillingsbeobachtung E. 423. Diese erbgleichen Paarlinge gehören einer Familie an, in der Tuberkulose schon öfter vorgekommen ist.

So ist ihr Großvater mütterlicherseits lange vor ihrer Geburt an Tuberkulose verstorben. Als die Paarlinge 14 Jahre alt waren, erkrankte ihre älteste Schwester an offener Lungentuberkulose, der sie nach 2jähriger Krankheitsdauer erlag. Kurz nach ihrem Tode erkrankte die Zwillingmutter und erlag ebenfalls 5 Jahre später ihrem Leiden. Inzwischen war eine andere Schwester an Tuberkulose der Lungen erkrankt, der sie nach 3 Jahren zum Opfer fiel. Bald darauf erkrankte eine weitere Schwester an Tuberkulose. Die intrafamiliäre Ansteckung erstreckte sich also für die Paarlinge von 1919 bis 1927.

Während Paarling I bis zu ihrer Erkrankung im Juni 1928, die kranken Familienglieder über Jahre pflegend, zu Hause war, war Paarling II seit 1923 außerhalb beruflich tätig und nur gelegentlich der Ansteckung ausgesetzt. Aber auch bei ihm trat im April 1929 eine Lungentuberkulose auf. Das wesentliche in dieser Beobachtung liegt darin, daß trotz stärkster familiärer Exposition, die für Paarling II weniger intensiv war, beide Paarlinge erst nach Abschluß der Exposition erkrankten, dann aber in etwa dem gleichen Lebensalter. Beide Paarlinge

sind Träger älterer tuberkulöser Veränderungen vor Auftreten ihrer Lungentuberkulose gewesen. Hier ist der Ausbruch der Tuberkulose sicher nicht vom Expositionsfaktor gesteuert worden, sondern irgendwelche erbliche Gegebenheiten haben den Zeitpunkt der Tuberkulosemanifestierung bestimmt.

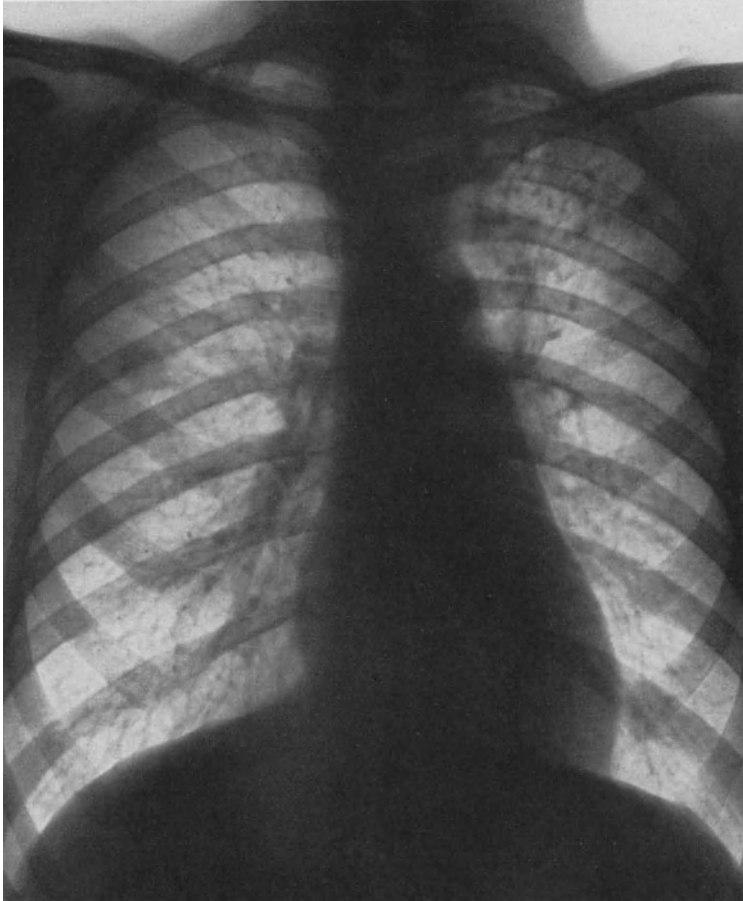


Abb. 43. E 274. Paarling I. 24. November 1929. Linkseitige Oberlappentuberkulose mit Rundinfiltrat im rechten Mittelfeld. Die Herde im linken Oberfeld sind teils weichfleckig, teils kalkdicht.

Die Zahl dieser Beispiele könnte noch wesentlich vermehrt werden, zum Teil mit Beobachtungen, die DIEHL und v. VERSCHUER erst in letzter Zeit bekanntgeworden sind.

Durch diese Ergebnisse der Zwillingforschung werden somit die weiter oben angeführten Ergebnisse der genealogischen Forschung unterlegt. Zweifellos ist die Manifestierung postprimärer tuberkulöser Prozesse in gewissen Lebensaltern bei diesen Zwillingbeobachtungen an erbliche Gegebenheiten gebunden. Nicht bei allen ihren Zwillingspaaren konnten DIEHL und v. VERSCHUER solche Verhältnisse feststellen. Bei einer Minderzahl der tuberkulösen erbgleichen Zwillingspaare fanden sie Abstände der klinischen Tuberkulosemanifestierung bei den Paarlingen von mehreren Jahren (2—4 Jahre), einmal sogar von über 10 Jahren, Abstände in der klinischen Manifestierung der Tuberkulose, die bis auf die letzte

Beobachtung sich durchaus im Rahmen des von den im vorhergehenden angeführten Autoren gewählten Abstandes bewegen. Es ist bemerkenswert, daß es sich bei diesen Beobachtungen, soweit die klinischen Unterlagen für eine solche Beurteilung ausreichen, fast ausnahmslos um die Ausbildung primär phthisischer Prozesse bei den Paarlingen handelt. Im Gegensatz hierzu werden die sich im späteren Lebensalter der Paarlinge korrespondierend manifestierenden Lungentuberkulosen ganz vorwiegend von Zwillingspaaren gestellt, bei denen infolge einer mehr oder weniger intensiven Kindheitsinfektion ältere Tuberkuloseveränderungen bestehen. Hier handelt es sich sehr oft nur um ein Aufflammen dieser in der Kindheit erworbenen tuberkulösen Veränderungen auf dem Boden irgendwelcher erblich fixierten Gegebenheiten. Die Anlage „erbliche Tuberkulose-disposition“ ist in dem entscheidenden Lebensalter ausgebildet und führt zur etwa gleichzeitigen Manifestierung des Tuberkulosegeschehens bei den Paarlingen.

b) Im klinischen Bild der Tuberkulose.

Nach TURBAN ist der *Ablauf* der Tuberkulose und ferner die *Ausbildung* besonderer *Komplikationen* im Verlauf der Lungentuberkulose öfters familiär besonders geprägt. Während STRANDGAARD bei seinen Familien diese Angabe nicht bestätigen konnte, fand HUBER hinsichtlich der Ausbildung von Lungenkavernen eine Abhängigkeit von der Zugehörigkeit zu gewissen Familien. Er fand bei 241 Familien mit mehrfachem Tuberkulosevorkommen in 64,2% seiner Familien überhaupt eine Übereinstimmung im Auftreten von Kavernen. Auf Grund der Berechnung des Wahrscheinlichkeitskoeffizienten kommt er zu dem Schluß, daß die Frage, ob es im Laufe einer Lungentuberkulose zur Kavernenbildung kommt oder nicht, zweifellos von familiären Eigentümlichkeiten abhängig ist.

Weiter oben wurde bei der Abhandlung der Reaktionsweise des Organismus auf das tuberkulöse Virus darauf hingewiesen, daß bei erbgleichen tuberkulösen Zwillingspaaren sich in dieser Richtung bei den Paarlingen der einzelnen Zwillingspaare große Übereinstimmungen feststellen lassen. Als Beleg wurden mehrere Zwillingspaare mit Kavernenbildung von ungemein großer Ähnlichkeit bei den Paarlingen angeführt. Diese Ergebnisse der Zwillingforschung finden durch die Angaben von HUBER ihre Bestätigung. Um Wiederholungen zu vermeiden, möge dieser Hinweis hier genügen (vgl. S. 146).

OFFENBERG hat ein weibliches Geschwisterpaar beschrieben, bei dem beide Schwestern zuerst an einer Tuberkulose desselben Oberlappens erkrankten und sich im weiteren Verlauf der Krankheit bei beiden Schwestern eine Kehlkopf- und Darmtuberkulose entwickelte.

DIEHL und v. VERSCHUER konnten bei einem erbgleichen Zwillingspaar (E. 764) die Ausbildung einer schweren Kehlkopftuberkulose im Laufe einer Lungentuberkulose beobachten, die einzige derartige Beobachtung bisher.

Nach allem muß somit auf Grund des vorliegenden Beobachtungsmaterials festgestellt werden, daß auch im *klinischen Bild* bei der Tuberkulose sich Züge finden, die für das Wirken von Erbfaktoren sprechen. Eine Vermehrung des Beobachtungsgutes, vor allem in genealogischer Hinsicht wäre zur Vertiefung unseres Wissens hier allerdings noch wünschenswert.

c) Im Ablauf der Tuberkulose.

Aus naheliegenden Gründen hat das Interesse derjenigen Autoren, die sich mit der Frage einer möglichen Verknüpfung des Tuberkuloseablaufs mit erblichen Gegebenheiten beschäftigten, praktisch ausnahmslos den *ungünstigen* Tuberkuloseabläufen gegolten. Erst in den letzten Jahren ist auch den gutartigen Abläufen ein Interesse zugewandt worden. Es wird im folgenden auf beide

Ablaufarten eingegangen. Wie bisher werden genealogische und Zwillingsergebnisse nebeneinandergestellt werden.

c) **Ungünstig ablaufende Tuberkulosen.** 1. Ergebnisse genealogischer Untersuchungen. Von SCHUBERTH stammen folgende 2 Beobachtungen: 1. Josef P., im 47. Lebensjahre an Tuberkulose verstorben, verheiratet mit Maria N., im 30. Lebensjahre an Tuberkulose verstorben. 4 Kinder, von denen 3 an Tuberkulose starben, eines mit einer Phthisis fibrocavosa incipiens in Behandlung steht. Der Vater heiratete ein zweites Mal und wieder eine Tuberkulose, die nach wenigen Jahren ihrem Leiden erlag. Aus dieser Ehe stammen 2 Kinder, davon das eine an Tuberkulose bereits gestorben, das andere in aussichtsloser Behandlung. Die Kinder haben ihre Eltern durchweg im 12.—14. Lebensjahre verlassen; sie erreichten Altersstufen zwischen 25 und 45 Jahren.

2. Paul D., vor 15 Jahren tuberkulosekrank, derzeit „ausgeheilt“, verheiratet mit einer aus gesunder Familie stammenden Frau E. G. Aus dieser Verbindung stammen 5 Kinder, von denen 2 an akuten Tuberkuloseformen gestorben sind, eins ist schwerst lungenkrank. 2 Kinder sind gesund, beide über 50 Jahre alt, und haben gesunde Kinder.

SCHÖNBORN verdanken wir folgende Beobachtung: Alle 8 Kinder eines an Tuberkulose verstorbenen, gut situierten Vaters fallen gleichfalls der Tuberkulose zum Opfer. Die wiedergegebenen Lebensalter, in denen der Tod eintrat, lassen erkennen, daß alle Kinder in weit auseinander liegenden Zeiträumen an Tuberkulose zugrunde gingen. Bemerkenswerterweise waren 5 Pflegekinder denselben Gefahren ausgesetzt, aber nur eines von ihnen ist phthisisch geworden.

CARDIS und JOANNETTE berichten über eine 23 Jahre alte Kranke mit schlechter Prognose, deren übrige 4 Geschwister schon einer Tuberkulose erlegen waren. Ein Bruder und die Kranke selbst zeigen erstaunlich ähnliche Lungenbefunde, während bei zwei der übrigen Geschwister die Tuberkulose von den ersten verschieden war. Aber bei diesen beiden ähnelte sich die Tuberkuloseform sehr.

Nach NÄGELI ergeben Familienforschungen, daß in gewissen Familien die Tuberkulose sehr häufig auftritt. Im allgemeinen ist dies die Folge der Exposition und die Häufung kann daher nicht wundernehmen. Aber man erlebt es doch ab und zu, daß alle Glieder derselben Familie nach jahrelangen Intervallen in auffälliger Weise, ohne jede ersichtliche Infektionsquelle der Tuberkulose erliegen. „Mir ist die Familie eines Züricher Arztes bekannt, in der in großen Zeitintervallen alle Geschwister an Tuberkulose gestorben sind, obwohl sie nicht beieinander gelebt haben, und wo z. B. die letzte Schwester 20 Jahre nach ihren Geschwistern erkrankt und einer Miliartuberkulose erlegen ist. Sie hat in früherer Zeit niemals etwas sicher Tuberkulöses geboten und bei der Autopsie außer einem Bronchialdrüsenherd keine älteren tuberkulösen Veränderungen aufgewiesen. — Noch auffälliger ist folgende mir in vielen Einzelheiten sehr genau bekannte Beobachtung: Vater und Mutter waren niemals in ihrem Leben nachweisbar krank gewesen, erreichten beide mehr als 80 Lebensjahre und boten bei eingehender Prüfung keine Lungenveränderungen. Von den 13 Kindern sind im Laufe vieler Jahre 12 gestorben, alle an Lungentuberkulose, zuerst die jüngeren Geschwister, meist mit 20 Jahren, dann erst lange nach der Verheiratung und nach dem Wegzug aus dem Elternhaus in weite Ferne und ebenfalls erst lange Jahre nach dem Hinsterben der jüngeren Geschwister sind auch die älteren Schwestern der Tuberkulose doch noch erlegen, nachdem sie früher nie krank gewesen waren. Einzig der älteste Sohn ist verschont geblieben und nie nachweislich erkrankt. Er blieb im Elternhaus. Alle Untersuchungen über eine Infektionsquelle in der Familie haben mir kein greifbares Ergebnis gebracht. Dagegen zeigte es sich, daß beide Eltern in der Aszendenz schwer mit Tuberkulose belastet waren. Nach dem Hinsterben der ersten Kinder ist bei der ausgezeichneten sozialen Lage der Familie alles geschehen, um die noch lebenden zu retten. Es war völlig ergebnislos.“

Ausgehend von der tuberkulosebegünstigenden Wirkung der Pubertät macht KUTSCHERA folgende Ausführungen: „Geradezu tragisch wird es, wenn in dem Pubertätsalter zur Infektion die Familiendisposition kommt, welche das Schicksal der Deszendenz ganz unaufhaltsam bestimmt. Mir sind in den Jahren 1870—78 alle Geschwister im Alter von 18—24 Jahren an Tuberkulose erkrankt, drei davon gestorben und die letzte Schwester nach schwerer Erkrankung genesen, nachdem sie aus dem verseuchten Haushalt entfernt worden war. Drei jugendliche Verwandte eines anderen Familienzweiges haben in diesen Jahren in demselben Haushalt gewohnt, sind aber trotz der täglichen schweren Infektion und trotz der Pubertät während 9 Jahren nicht einmal an einer geringfügigen Krankheit erkrankt. Ich selbst bin dem Schicksal meiner Geschwister entgangen, weil ich rechtzeitig aus dem verseuchten Haushalt entfernt und an einem anderen Orte untergebracht worden war. Ich bin erst 12 Jahre später erkrankt und genesen.“

TURBAN berichtet über die persönliche Mitteilung eines Dr. DLUSKI aus Paris: Derselbe wurde zu einer an Lungentuberkulose leidenden, 28 Jahre alten Frau gerufen; die Patientin war in Agone und die Mutter gab an, das sei das letzte von ihren 14 Kindern, die anderen

seien alle im Alter von 27—28 Jahren an Lungentuberkulose verstorben, bis zu diesem Alter aber gesund und arbeitsfähig gewesen. — Derselben Arbeit ist folgende Beobachtung BREHMERS entnommen: Dieser Autor führt eine Familie an, in der der Vater und zwei Kinder im Alter von 36 Jahren, und eine zweite, in der alle 6 Geschwister im Alter von 42 Jahren an Lungentuberkulose starben.

STRANDGAARD berichtet über Tod im gleichen Alter bei 5 Geschwisterpaaren: Der Tod trat bei der einen Familie im 17. und 20. Lebensjahr, bei der zweiten im 18. und 21., bei der dritten im 16. und 17., bei der vierten im 21. und 22. und bei der fünften im 51. und 52. Lebensjahr ein. — Derselbe Autor berichtet über 49 Familien mit mehrfachem Tuberkulosevorkommen, bei denen über den günstigen oder ungünstigen Verlauf der Krankheit bei den Familiengliedern ausreichende Unterlagen vorliegen. Es zeigt sich, daß der Verlauf der Krankheit bei 16 Familien verschieden ist, dagegen gleichartig bei 33, und zwar günstig bei 15 und ungünstig bei 18 Familien. Es findet sich also eine Übereinstimmung des Krankheitsverlaufes in $\frac{2}{3}$ der Fälle.

Von den 12 von KRUTZSCH mitgeteilten Sippen sei folgende hier angeführt (Nr. 7): Ein Vater starb an Tuberkulose, die Mutter war vorübergehend „offen“ tuberkulös. Von den 6 Kindern blieb keines ohne eine Tuberkuloseerkrankung, nur bei der jüngsten Tochter blieb es bisher bei einer geschlossenen Tuberkulose. Zwei Söhne und eine Tochter starben an Tuberkulose. Eine Tochter und ein Sohn sind „offen“ tuberkulös. Das einzige Kind des zuletzt angeführten Sohnes ist an Tuberkulose gestorben.

BERGHAUS hat 10 von seinen über 200 Sippen mit Lungentuberkulose mitgeteilt. Wir entnehmen: Von 8 Kindern einer an Kehlkopftuberkulose verstorbenen Mutter erreicht nur 1 Sohn gesund das 48. Lebensjahr, die anderen 7 starben in einem Zeitraum von 13 Jahren. Eins dieser Kinder bekam aus einer Ehe mit einer gesunden Frau 7 Kinder, von denen bis jetzt 4 an Tuberkulose erkrankten, 3 aber bis jetzt gesund blieben. — Ein 1930 im Alter von 67 Jahren an Bäckerbronchitis gestorbener Mann (eine Pleuritis ist auch verzeichnet) hatte mit einer gesunden Frau 9 Kinder, von denen 8 in den Jahren 1916—1935, im Alter von 16—35 Jahren an Lungentuberkulose gestorben sind.

Aus den Stammbaumuntersuchungen von RIFFEL, DOYER, ALONS, MÜNTER, ICKERT und BENZE lassen sich leicht noch mehr Beispiele gewinnen.

2. Die Ergebnisse der Zwillingsforschung. GRAUBNER berichtet über folgende Beobachtung bei erbgleichen männlichen Zwillingen: H. erkrankte im März 1933 an einer Grippe, die den Anfang der Tuberkulose larvierte. Die tuberkulöse Erkrankung wurde erstmalig im Oktober 1933 festgestellt. Trotz sanatoriieller und fachärztlicher Behandlung starb der Kranke im Jahre 1934. Sein Zwillingsbruder R. erkrankte Ende Januar 1934, im Februar war die Diagnose Tuberkulose gesichert. Auch dieser Paarling starb, trotzdem ein doppelseitiger Pneumothorax sofort angelegt wurde, im August 1934. Bei beiden Paarlingen bestand eine Frühinfiltratsphthase. Derselbe Autor berichtet noch über ein weiteres erbgleiches Zwillingspaar, dessen beide Paarlinge gleichfalls an Tuberkulose verstarben.

ICKERT und BENZE teilen folgende 2 Zwillingsbeobachtungen mit, bei denen es sich höchstwahrscheinlich um EZ-Paare handelte: Der eine Paarling, Apotheker, starb im Juli 1928 an Lungentuberkulose, der andere Paarling, landwirtschaftlicher Inspektor, starb an derselben Krankheit im September 1929. Die Brüder waren die letzten 5—6 Jahre vor ihrer Erkrankung nicht zusammengekommen. Die Krankheit dauerte bei beiden nur 2—2 $\frac{1}{2}$ Jahre. Die tuberkulösen Veränderungen waren sich ähnlich. — Zwei Zwillingsgeschwestern, welche beide im Alter von 30 Jahren an Tuberkulose gestorben sind.

VALDÉS-LAMBEA führt eine Beobachtung erbgleicher Zwillinge an, die im folgenden wörtlich hier wiedergegeben sei: „Ich behandelte in einem asturischen zwischen Bergen gelegenen Dorf 3 tuberkulöse Brüder, die in einem Hause wohnten. Das Leiden des einen nahm einen günstigen Verlauf; nach einer genügend langen Ruhetur konnte jenes stabile Gleichgewicht erreicht werden, das den Tuberkulösen eine ziemlich freie Lebensweise erlaubt, ohne daß sich das Leiden verschlimmert. Die beiden anderen Brüder waren Zwillinge und ähnelten sich so sehr, daß sie oft verwechselt wurden. Sie waren von asthenischem Typ, und obwohl beide die gleiche Vorgeschichte hatten, widerstanden sie kräftig und verrichteten ihre Feldarbeit. Beide wurden von der Grippe ergriffen, einer typischen Grippe, die plötzlich unter heftigen Allgemeinsymptomen begann, begleitet von Kopfschmerzen, Schnupfen, intensiver Tracheobronchitis. Nach den getreuen Berichten nahm die Krankheit bei beiden einen gleich günstigen Verlauf; sie standen am selben Tage auf und begaben sich fast zur gleichen Zeit wieder an ihre Feldarbeit. So verging einige Zeit unter relativem Wohlbefinden. Nach 2 Monaten, mit einem Intervall von 2 Tagen stellten sich bei beiden Lungenblutungen, hohes Fieber, Husten, reichlicher Auswurf, Schweißausbrüche mit schneller Abmagerung ein. Ich untersuchte beide Kranke 4 Monate nach dem Blutsturz und fand bei beiden eine generalisierende, bronchopneumonische Tuberkulose mit äußerst intensiver Toxämie und die natürliche defensive Energie vollkommen darniederliegend. Meine Prognose bestätigte sich; ich unterschrieb den Totenschein des einen nach 7 Monaten, den des zweiten eine Woche später.“

DIEHL und v. VERSCHUER verfügen über 6 erbgleiche Zwillingspaare, bei denen beide Paarlinge einer Tuberkulose erlegen sind. Es sei hier eines dieser Paare näher angeführt: E. 316 (s. S. 151). Die Ausgangsröntgenfilme sind weiter oben (s. Abb. 41 und 42) wiedergegeben. Während Paarling II mit Pneumothorax behandelt wurde, blieb Paarling I unbehandelt. Beide Paarlinge sind mit einem Zeitunterschied von noch nicht 6 Monaten ihrer Tuberkulose erlegen. Bei Paarling I ist dieses in anbetracht der ausgedehnten Tuberkulose mit den starken Zerstörungen des Lungengewebes an sich nicht so erstaunlich, erstaunlich ist es aber für Paarling II. Bei ihm hatte der Pneumothorax und die später angeschlossene Phrenicusexhairese links zu einem guten selektiven Kollaps geführt (s. Abb. 44). Die Tuberkelbacillen

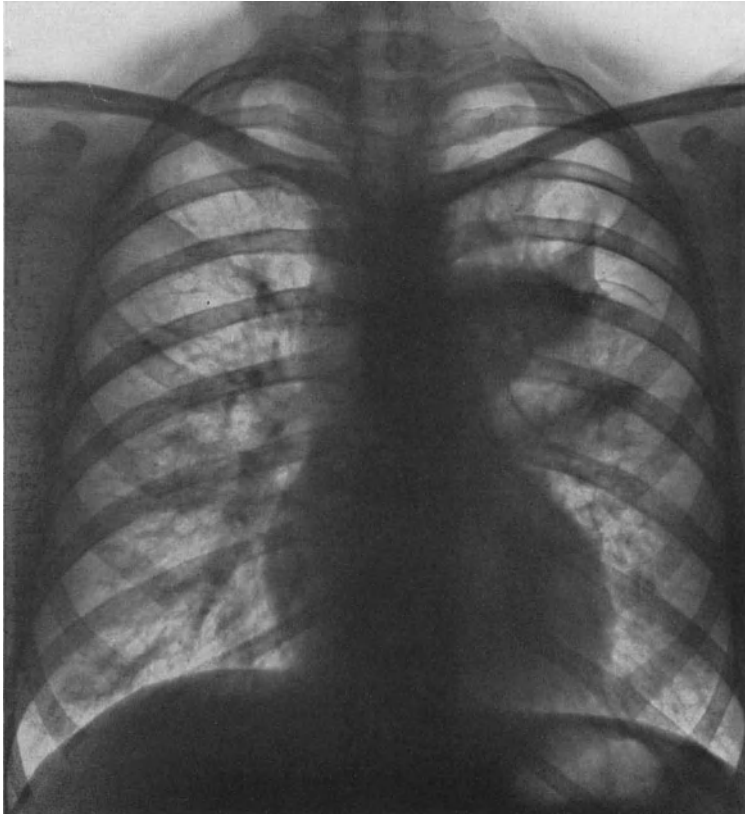


Abb. 44. E 316. Paarling II, 20. Februar 1930. Zustand nach Pneumothorax links. Selektivkollaps. Rechterseits haben sich die Mittelfelderherde beträchtlich zurückgebildet.

waren über ein Jahr in dem Auswurf nicht mehr nachzuweisen. Trotzdem erlag auch dieser Paarling der Tuberkulose. Auffallend ist bei ihm stets gewesen, daß trotz des guten röntgenologischen Effektes die Blutsenkung immer hoch lag, und zwar zwischen 40 und 60 mm in der ersten Stunde schwankte.

Zusammenfassung zu 1 und 2. Die Häufung ungünstig ablaufender Tuberkulosen in gewissen Familien ist nach allem ein nicht so seltenes Ereignis, wie es von gewissen Seiten angenommen wird. Aus einigen der oben angeführten Schilderungen geht zwingend hervor, daß das Expositionsmoment *allein* zur Erklärung solch katastrophaler Auswirkungen der Tuberkulose nicht ausreicht. Daß besondere erbliche Gegebenheiten mitwirken müssen, erweisen die von verschiedenen Autoren mitgeteilten Beobachtungen an erbgleichen Paarlingen. Unter ihnen befinden sich Beobachtungen, die zeigen, daß das Expositionsmoment *allein* zur Erklärung des Absterbens beider Paarlinge an Tuberkulose

nicht herangezogen werden kann. Man vergleiche hier das oft so grundverschiedene Verhalten erbverschiedener Paarlinge, wie es in so großer Zahl von DIEHL und v. VERSCHUER mitgeteilt worden ist. Der Schluß, daß es in gewissen Familien und bei einer ganzen Reihe von Zwillingspaaren eine nur durch erbliche Gegebenheiten erklärbare Hinfälligkeit gibt, kann somit nicht angezweifelt werden. Eine andere Frage ist es allerdings, ob es sich hier um eine generelle, das Wirken von Erbfaktoren *allein* kennzeichnende Erscheinung handelt. Zu dieser Frage ist im folgenden Stellung zu nehmen. Wenn bei der Darlegung dieser Verhältnisse vorerst nur auf die Ergebnisse der Zwillingforschung zurückgegriffen wird, so geschieht dieses aus dem Grund, daß gerade dieser Zweig der Erblichkeitsforschung bei der Tuberkulose geeignet erscheint, hier Klarheit zu bringen.

β) Der Einfluß der Umwelt auf den Ablauf der Tuberkulose. Im vorhergehenden ist schon oft darauf hingewiesen worden, daß bei erbgleichen Zwillingspaaren mit postprimären tuberkulösen Veränderungen bei ihrer überwiegenden Mehrzahl eine große Ähnlichkeit der krankhaften Prozesse sich nachweisen läßt. An einschlägigen Beobachtungen ist weiter oben diese These belegt worden. Diese Erscheinung ist so generell, daß es sich hier nur um ein Naturgesetz handeln kann.

Den Abweichungen von dieser Regel haben DIEHL und v. VERSCHUER besonderes Augenmerk zugewandt. Diese bewegen sich in zwei Richtungen: Einmal treten sie in mehr oder weniger ausgeprägten quantitativen Unterschieden in der Ausbildung der phthisischen Veränderungen bei erbgleichen Zwillingspaaringen mit tuberkulösen Veränderungen gleicher oder ähnlicher Intensität, andererseits in der Manifestierung tuberkulöser Veränderungen bei nur einem der erbgleichen Paarlinge zutage. Ausdrücklich sei hier hervorgehoben, daß das weiter oben fixierte Ergebnis, daß bei erbgleichen Paaren mit Tuberkulose-spätformen kein Paar mit einer pathogenetischen Verschiedenheit oder verschiedener Ausdrucksform gefunden wurde, durch diese quantitativen Unterschiede nicht berührt wird.

Die quantitativen Unterschiede bei erbgleichen erwachsenen Zwillingspaaren — die Tuberkulosefrühformen des Kindesalters nehmen hier eine besondere Stellung ein — drücken sich bei der überwiegenden Mehrzahl der hier in Betracht kommenden Paare teils in einer stärkeren Zerstörung des Lungengewebes bei einem der Paarlinge aus, teils aber ist es bei einem der Paarlinge schon zur Doppelseitigkeit des Prozesses gekommen, während bei dem anderen Paarling der Prozeß noch auf eine Lungenhälfte beschränkt ist. Das krankhafte Geschehen bei den Paarlingen dieser Zwillingspaare ist trotz alledem noch als ähnlich zu bezeichnen.

Es befinden sich aber auch einige wenige unter dem Beobachtungsgut von DIEHL und v. VERSCHUER, bei denen diese Intensitätsunterschiede den Tod des einen Paarlings zur Folge hatten, während der andere Paarling nach Rückbildung seiner phthisischen Veränderungen heute noch lebt. Bei diesen Paarlingen tritt eine Hinfälligkeit gegenüber dem tuberkulösen Virus somit durch das Sterben des einen Paarlings und durch das Auftreten phthisischer Prozesse beim anderen Paarling deutlich zutage. Die Fähigkeit zur Rückbildung vorgeschrittener Tuberkulosen, wenn auch unter dem Wirken der Kollapstherapie, weist aber darauf hin, daß die bei diesen Paarlingen bestehende Hinfälligkeit sich noch in mittleren Grenzen bewegt. DIEHL und v. VERSCHUER sehen das Versterben des einen Paarlings dieser Zwillingspaare als durch Umwelteinflüsse irgendwie begünstigt an, während sie die Gesundung des anderen Paarlings ebenfalls durch Umwelteinflüsse im günstigen Sinne beeinflußt auffassen. Zu den letzteren Umwelteinflüssen ist zweifellos die in den vier von den fünf hier in Erörterung stehenden Paaren zur Anwendung gelangende Kollapstherapie im Rahmen länger

dauernder Kuren anzusehen. Die den Tod der ersten Paarlinge fördernden Umweltverhältnisse liegen sicher zum Teil in der bei jedem der Paarlinge festzustellenden langen Nichtbeachtung ihrer Krankheit. Ergibt doch die nähere Analyse dieser Zwillingspaare, daß bei vier dieser verstorbenen Paarlinge erst wenige Monate vor ihrem Tod ihre Tuberkulose festgestellt worden war, also zu einem Zeitpunkt, zu welchem das phthisische Geschehen einen Intensitäts- und Ausbreitungsgrad erreicht hatte, der mit dem Leben schlechterdings unvereinbar war. Die heute noch lebenden Paarlinge sind alle später als die verstorbenen erkrankt und bei allen läßt sich eine Exposition des heute noch lebenden

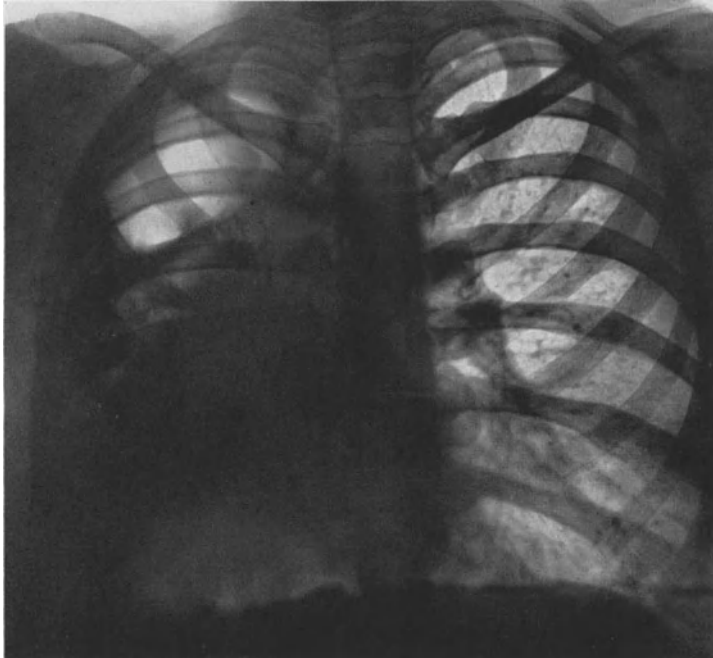


Abb. 45. E 735. Paarling M. 13. Dezember 1935. Große Kaverne im rechten Oberlappen, dichte Verschattung des rechten Mittel- und Unterfeldes. Pleuraschwarte rechts. Dextrocardie.

durch den verstorbenen feststellen. Diese Exposition führte regelmäßig zur Ausbildung schwerer phthisischer Veränderungen, die jedoch bald nach dem Erkennen der Tuberkulose bei dem zuerst erkrankten Paarling frühzeitig diagnostiziert wurden. Bei einem dieser Zwillingspaare kommt zweifellos noch als den Tod des einen Paarlings fördernder Umwelteinfluß eine Schwangerschaft hinzu.

Umwelteinflüsse verschiedener Genese können somit zweifellos bei solchen Graden der Hinfälligkeit die Intensität des krankhaften Geschehens maßgebend beeinflussen. Keineswegs aber kommt diese Fähigkeit Umwelteinflüssen *generell* zu. Verfügen doch DIEHL und v. VERSCHUER über nicht weniger als 13 erbgleiche Zwillingspaare, bei denen trotz ausgesprochen verschiedener Umwelt ein völlig gleichgerichtet ablaufendes Tuberkulosegeschehen sich bei den Paarlingen entwickelte. Eine Umweltlabilität wie bei den oben besprochenen Paaren fehlt hier.

Sehr aufschlußreich über die Wechselbeziehungen zwischen Umwelt und Erbe ist die folgende Beobachtung:

E. 735: Im Jahre 1910 geborene erbgleiche weibliche Zwillinge, bei denen bei einem der Paarlinge 1925 erstmalig eine Tuberkulose des rechten Oberlappens mit Tuberkelbacillen

im Auswurf festgestellt wurde. Im Dezember 1935, also 10 Jahre später, besteht bei diesem Paarling der in Abb. 45 wiedergegebene Befund: Faustgroße Kaverne im rechten Oberlappen, dichte Verschattung des rechten Mittel- und Unterfeldes mit fraglichen Aufhellungen, starke Verziehung des Herzens nach rechts, Pleuraschwarte rechts; linke Lunge im wesentlichen frei. — Der andere Paarling erkrankte 1931 an Blutspucken. Es bestand bei ihm eine leichte Verschattung der rechten Lungenspitze. Im Oktober 1931 besteht bei ihm ein Indurationsfeld rechts unterhalb Schlüsselbein mit mehreren eingelagerten größeren Herden, das Spitzenfeld ist nicht ganz frei. Die linke Lunge ist zu dieser Zeit noch völlig frei von krankhaften Veränderungen. Dieser Befund ist in den folgenden Jahren immer derselbe, nur daß im Januar 1935 noch eine vermehrte Zeichnung im Sinne eines Indurationsfeldes im linken Oberfeld hinzutrat, ein Befund, der sich auch im Dezember 1935 wieder nachweisen

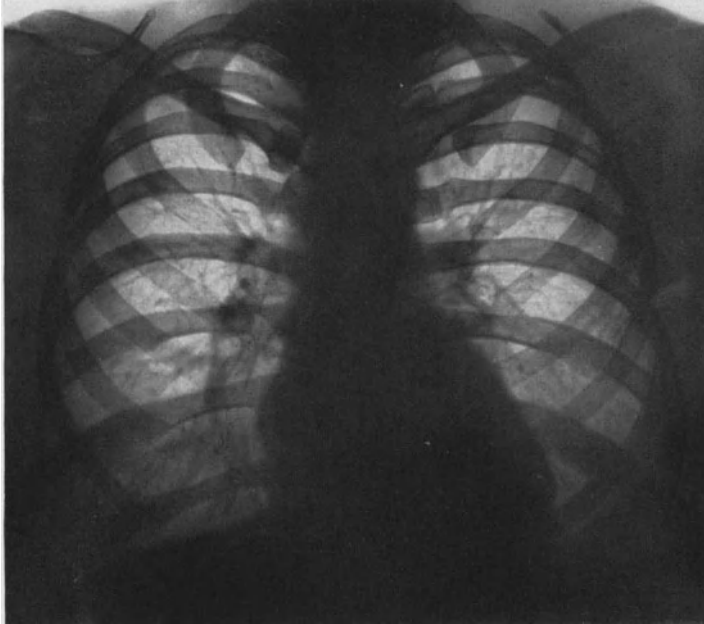


Abb. 46. E 735. Paarling H. 25. Januar 1935. Indurationsfeld links unterhalb des Schlüsselbeins. (Im Original deutlicher.)

läßt (Abb. 46). Der schwerkranke Paarling hat ein Körpergewicht von 61,5 kg, der Paarling mit den wesentlich geringfügigeren Veränderungen von 63,0 kg.

Es handelt sich somit um ein erbgleiches Zwillingsspaar mit schwersten Zerstörungen des Lungengewebes bei einem der Paarlinge, während bei dem anderen Paarling nur geringfügige Veränderungen in beiden Oberlappen bestehen. Die Beachtung der Umwelt gibt für diese Verhältnisse eine eindeutige Erklärung: Ein Großvater und eine Schwester der Paarlinge sind an einer Tuberkulose verstorben. Der heute so schwer kranke Paarling teilte mit der verstorbenen Schwester, deren Tuberkulose erst kurz vor dem Tode erkannt worden war, das Bett. Auf dem Boden dieser schweren Ansteckung entwickelte sich später die Tuberkulose bei diesem Paarling. Der dieser massiven Ansteckung nicht ausgesetzt gewesene Paarling mit den geringfügigen Oberlappenveränderungen lebte während der ganzen 10 Jahre der Erkrankung seiner Zwillingsschwester mit dieser in enger Gemeinschaft, ist also als fortlaufend exponiert anzusehen. Man geht kaum fehl, wenn man die zunehmenden schwierigen Veränderungen in beiden Oberlappen als Folge dieser Exposition ansieht. Zu klinischen Erscheinungen ist es bei diesem Paarling bis auf das Blutspucken im Jahre 1931 nicht gekommen.

Es besteht aber trotzdem die Tatsache, daß es bei diesem Paarling zur Ausbildung spezifischer Veränderungen gekommen ist, daß er also keine Immunität gegenüber dem tuberkulösen Virus besitzt. Doch ist er bisher in der Lage gewesen, die Ausbildung größerer tuberkulöser Veränderungen hintanzuhalten. Eine gleiche Tendenz läßt sich aber auch bei dem schwerkranken Paarling feststellen: Wohl bildet er unter der Wirkung der massiven Exposition, die unglücklicherweise gerade in seine Pubertätszeit fällt (15 Jahre) einen kavernösen Oberlappenprozeß aus, aber trotz der Schwere der Veränderungen widersteht er seit nunmehr 10 Jahren der Tuberkulose. Bemerkenswerterweise sind beide Paarlinge trotz der langen Erkrankung des einen auch heute äußerlich nicht voneinander zu unterscheiden (Abb. 47).



Der kranke Paarling.



Der „gesunde“ Paarling.

Abb. 47. E 735.

DIEHL und v. VERSCHUER verfügen über mehrere, zum Teil noch unveröffentlichte solcher erbgleichen Zwillingspaare. Aus diesen Beobachtungen geht hervor, wie tiefgreifend das Wirken der Umwelt auf das Tuberkulosegeschehen bei erbgleichen Paarlingen sein kann. Andererseits ist aber die gleiche ablaufsbestimmende Grundtendenz der erbgleichen Organismen unverkennbar. Das Wirken von erblichen Gegebenheiten bei erbgleichen Zwillingspaaren mit groben Unterschieden in den tuberkulösen Veränderungen ist deutlich erkennbar.

Auch UEHLINGER und KÜNSCH haben ähnliche Beobachtungen mitgeteilt. So konnten sie bei ihrem erbgleichen, 1908 geborenen männlichen Zwillingsspaar EZ 7 mitteilen, daß der eine Paarling 1931 erstmalig an einer trocknen Brustfellentzündung, 1934 an einer Pericarditis exsudativa erkrankte, während bei dem anderen Paarling im Thoraxröntgenbild nur ein verkalkter Primärkomplex nachzuweisen war. Paarling I erholte sich von den Entzündungen der serösen Häute immer schnell. — Hierher ist auch das Zwillingsspaar EZ 27 zu rechnen, das schon weiter vorne (S. 144) angeführt worden ist.

Eine solche gleichgerichtete Tendenz tritt auch bei erbgleichen Zwillingspaaren mit tuberkulösen Veränderungen bei nur einem Paarling gelegentlich ungemein deutlich zutage.

E. 4 F.: Im Jahre 1921 geborene erbgleiche, weibliche Zwillinge, von denen Paarling II im August 1932 an einer Nephritis erkrankte. Seitdem fühlte er sich nicht mehr wohl, war matt, die Temperaturen waren erhöht. Weihnachten 1932 trat Husten auf, in der zweiten Hälfte des Januar 1933 Auswurf, in dem Tuberkelbacillen nachgewiesen wurden. Anfang

Februar 1933 wurde der in Abb. 48 wiedergegebene Filmbefund erhoben: Erweichtes Frühinfiltrat im linken Oberlappen mit dichter Nachbarschaftsstreuung und Fernstreuung in die rechte Lunge. Lappenrandinfiltrat rechts (Anomalie der 1. und 2. Rippe rechts). Die Kranke entfieberte bald und bildete bei allgemeiner hygienisch-diätätischer Behandlung in einem Krankenhaus ihre krankhaften Veränderungen im Laufe von 6 Wochen gut zurück (Abb. 49): Kaverne im linken Oberlappen beträchtlich kleiner geworden, Streuherde in beiden Lungen umschriebener, Lappenrandinfiltrat im rechten Oberlappen resorbiert. Später wurde bei der Kranken ein doppelseitiger Pneumothorax angelegt. Die Tuberkelbacillen schwanden aus dem Auswurf. Im Juli 1935 bestehen zerstreute kalkdichte Herde

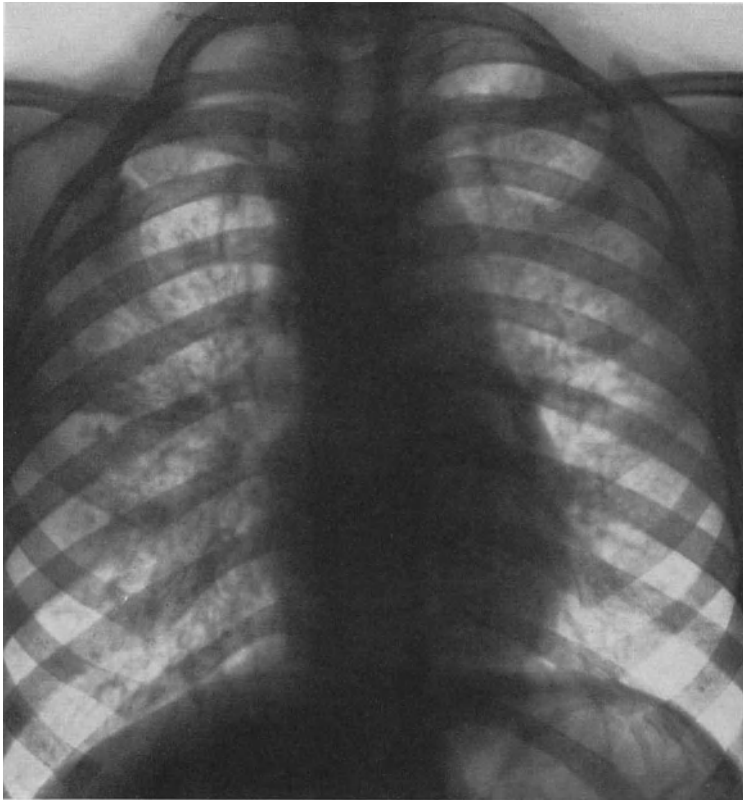


Abb. 48. E 4 F. Paarling II. 7. Februar 1933. Erweichtes Frühinfiltrat im linken Oberlappen mit dichter Nachbarschaftsstreuung und Fernstreuung in die rechte Lunge; Lappenrandinfiltrat rechts; Anomalie der 1. und 2. Rippe rechts.

in beiden Lungen (Abb. 50), Wohlbefinden. — Bei Paarling I sind krankhafte Veränderungen im Bereich der Lungen nicht beobachtet worden.

Es handelt sich also um ein erbgleiches Zwillingsspaar, bei dem bei einem Paarling im Alter von 12 Jahren eine schwere doppelseitige Lungentuberkulose auftrat, während der andere Paarling stets gesund blieb. Beide Paarlinge waren gemeinsam extrafamiliär exponiert. Trotzdem entwickelte sich nur bei einem der Paarlinge eine Tuberkulose. DIEHL und v. VERSCHUER sind geneigt, als schwächendes Moment der Widerstandskraft des tuberkulösen Paarlings die kurz vorher aufgetretene Nephritis anzusehen. Das Wesentliche dieser Beobachtung ist aber die gleiche Tendenz im Verhalten der Paarlinge gegenüber dem tuberkulösen Virus: Beide Paarlinge sind exponiert, der eine Paarling erweist sich dieser Ansteckung gegenüber als widerstandsfähig, der andere Paarling, vorübergehend geschwächt, bildet eine Tuberkulose aus, der er wieder völlig Herr wird. Man

kann sich bei der sofort nach Einsetzen systematischer allgemeiner Behandlung erfolgten Besserung des Befundes des Eindrucks nicht erwehren, daß die doppel-seitige Pneumothoraxbehandlung für die Überwindung der Tuberkulose nicht notwendig gewesen wäre. Nach allem verfügen beide Paarlinge über eine ganz beträchtliche Widerstandsfähigkeit.

Es ist somit festzustellen, daß der Einfluß der Umwelt auf den Ablauf der Tuberkulose tiefgreifender Natur sein kann. Bei Hinfälligkeitsgraden, die sich

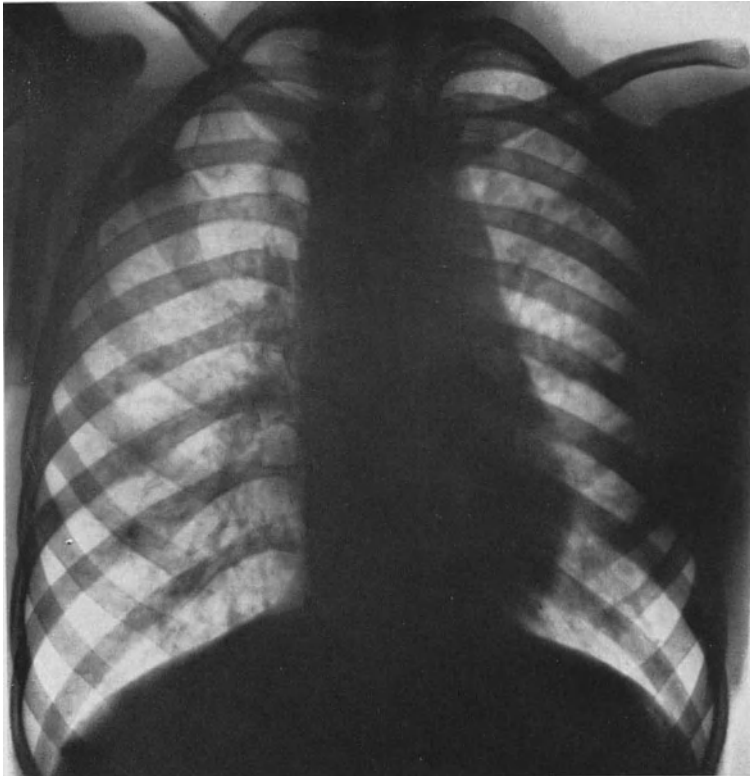


Abb. 49. E 4 F. Paarling II. 20. März 1933. Kaverne im linken Oberlappen beträchtlich kleiner geworden, Streuherde in beiden Lungen umschriebener, Lappenrandinfiltrat im rechten Oberlappen resorbiert.

in mittleren Grenzen bewegen, kommt ihm im günstigen und ungünstigen Sinne eine beträchtliche Bedeutung zu. In dem Beobachtungsgut von DIEHL und v. VERSCHUER ist aber die Zahl der Beobachtungen, in denen sich ein solch maßgebender Umwelteinfluß erkennen läßt, sicher nicht größer als die Zahl der Beobachtungen, bei denen solche Einflüsse nicht feststellbar sind. Wesentlich ist aber, daß auch bei den Beobachtungen, bei denen das Wirken von Umwelteinflüssen deutlich zutage tritt, sich das Wirken erblicher Gegebenheiten, sei es in der Ausbildung pathogenetisch gleicher Tuberkuloseformen, sei es im Ablauf des Tuberkulosegeschehens, deutlich dokumentiert.

γ) **Gutartig ablaufende Tuberkulosen.** Die Beobachtung ihrer erbgleichen Zwillingspaare über eine größere Reihe von Jahren haben DIEHL und v. VERSCHUER gezeigt, daß bei einer ganzen Reihe ihrer Zwillingspaare bei beiden Paarlingen auffällig günstige Ablaufsformen der Tuberkulose bestehen. Sie fanden solche ausgesprochen chronisch ablaufenden Tuberkulosen auch bei erb-

gleichen Zwillingspaaren mit ausgesprochen verschiedenen Umweltverhältnissen für die Paarlinge. Sie konnten so in ihrer letzten Monographie über Zwillingstuberkulose die Tatsache vermerken, daß auch gutartige tuberkulöse Prozesse vorwiegend erbbedingt sein können.

Dieses Ergebnis erfährt durch einige in der Literatur niedergelegte genealogische Beobachtungen eine Stütze. So haben **CARDIS** und **JOANNETTE** folgende Beobachtungen mitgeteilt:

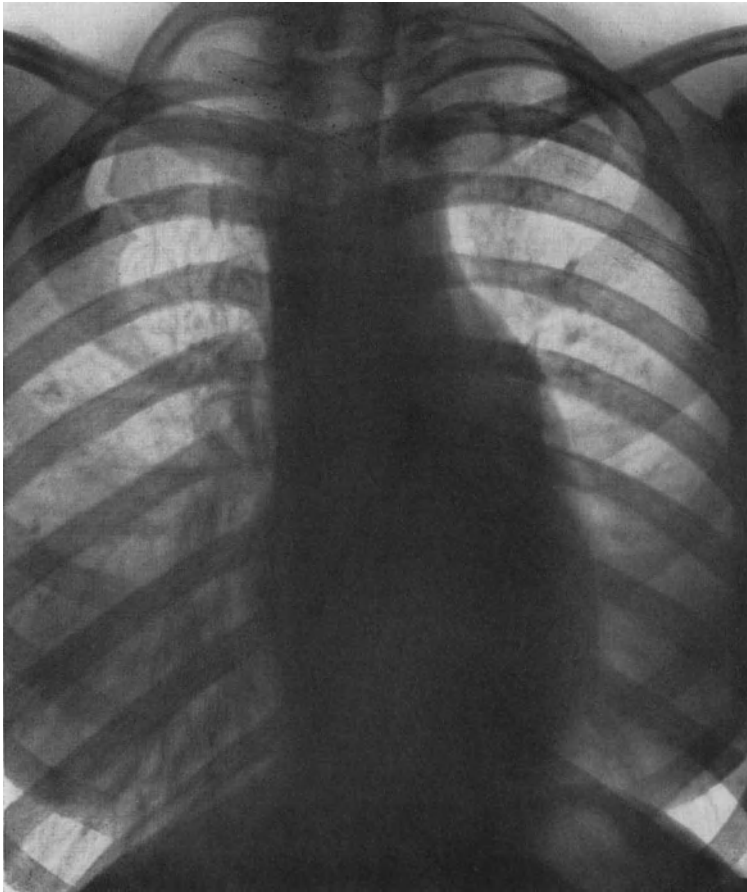


Abb. 50. E 4 F. Paarling II. 30. Juli 1935. Zerstreute kalkdichte Herde in beiden Lungen; linkes Spitzenfeld aufgeheilt.

Ein 30 Jahre alter Architekt wird im September 1930 wegen einer linkseitigen Lungentuberkulose mit Kavernenbildung aufgenommen. Eine Schwester von ihm wurde 4 Jahre früher wegen einer völlig gleich lokalisierten Lungentuberkulose behandelt. Da sich bei ihr allein durch die Allgemeinbehandlung die Tuberkulose völlig zurückgebildet hatte, wurde auch bei ihrem Bruder nur Allgemeinbehandlung angewandt mit dem Erfolg, daß sich tatsächlich auch bei ihm die schweren tuberkulösen Veränderungen weitgehend zurückbildeten.

Auch die weiter oben angeführte Familienbeobachtung von **REHBERG** (S. 139) dürfte hierher gehören. Bei keinem der 8 Familienangehörigen (beide Eltern und 6 Kinder) ist über einen ungünstigen Tuberkuloseablauf etwas vermerkt, dagegen bei mehreren ausdrücklich berichtet, daß eine Heilung der Tuberkulose erfolgt ist.

Ohne Beispiele im einzelnen anzuführen, weist RÖSSLE in seiner Arbeit über das Verhalten von Syphilis und Tuberkulose in Familien darauf hin, daß es zweifellos Beispiele von offener familiärer Resistenz bei Tuberkulose gibt; er sagt hierzu wörtlich: „Ich verstehe darunter nicht etwa das Vermissten von Tuberkulose in gewissen Familien — denn das kann Gunst der Verhältnisse durch Mangel an Ansteckungsmöglichkeiten sein — sondern die Häufung von geheilten Fällen, trotz ausgesprochener Gefährdung.“

Am eingehendsten hat sich genealogisch SCHREMPF mit dieser Frage beschäftigt. Er hat zur Prüfung dieser Frage nur solche Familien herangezogen, bei denen alle Tuberkulösen beobachtet werden konnten. Er fand bei 69% dieser Familien (145) einen gleichartigen Ablauf bei allen oder der Mehrzahl der Familienmitglieder. Es liegt nahe, für die Gleichheit des Tuberkuloseablaufs in diesen Familien eine gleiche intrafamiliäre Exposition verantwortlich zu machen. Um diesem Einwand zu entgehen, hat SCHREMPF diejenigen Familien ausgesondert, bei denen eine solche gleiche Exposition anzunehmen war. Nach Aussonderung dieser Familien erhielt er bei den übrigbleibenden Familien (58) doch noch in 63,8% einen gleichen Tuberkuloseablauf bei allen oder mehr als der Hälfte der Kranken innerhalb der Familien. Von den 381 Tuberkulosekranken der 145 Familien hatten einen gutartigen Tuberkuloseablauf 210 = in 55,2%, 171 = 44,8% einen bösartigen. SCHREMPF zieht aus seinen Untersuchungen den Schluß, „daß es eine „erbliche Disposition“ in dem Sinne, daß alle Erkrankten aus tuberkulösen Familien — oder ihre überwiegende Mehrzahl — zu besonders schweren Tuberkuloseformen neigen, *nicht* gibt. Sie machen es aber im Zusammenhang mit den Stammbaum- und Zwillingenuntersuchungen sehr wahrscheinlich, daß erbliche Faktoren sowohl in einer Familie einmal vorwiegend gutartige, als auch in anderen Familien bösartige Verlaufsformen der Tuberkuloseerkrankung bewirken können.“ In seiner Zusammenfassung formuliert er noch schärfer: „Eine erbliche Disposition in dem Sinne, daß alle ihre Träger, alle Abkömmlinge tuberkulöser Familien, eine Neigung zu besonders schwerem Krankheitsablauf besäßen, existiert nicht. Dagegen ist ein erblicher Einfluß nachzuweisen, der den Verlauf einer Erkrankung in bösartigem Sinne, aber in anderen Familien ebenso auch in gutartigem Sinne mitbestimmen kann.“

Somit kann auf Grund der Zwillingenbeobachtungen und der genealogischen Untersuchungen *zusammenfassend* festgestellt werden, daß günstige Tuberkuloseablaufsformen auf erblicher Grundlage erwiesen sind. Es geht somit nicht an, nur dann das Wirken erblicher Gegebenheiten bei der Tuberkulose in Erwägung zu ziehen, wenn der Ablauf der Tuberkulose ungünstig ist. Noch weniger ist es möglich, als einzig beweisenden Ausdruck für das Wirken des Erbgutes nur eine ausgesprochene Hinfälligkeit gegenüber dem tuberkulösen Virus gelten lassen zu wollen. Die Verhältnisse sind nach allem weit komplizierter als sie dieser Auffassung zugrunde liegen.

3. Zusammenfassung.

Überblickt man das ganze im vorhergehenden besprochene Beobachtungsgut, so ist festzustellen:

Die Existenz eines erblichen *Locus minoris resistentiae* bei der Lungentuberkulose kann immer noch nicht als hinreichend gesichert angesehen werden.

Die Krankheitsentwicklung, sei sie vorwiegend hämatogen oder intrakanalikulär, wird entscheidend von erblichen Gegebenheiten bestimmt.

Die Reaktion des befallenen Individuums auf das tuberkulöse Virus ist von der genotypischen Struktur abhängig.

Mit steigendem *Lebensalter* tritt der Erbeinfluß der Tuberkulose stärker hervor.

Bei der *Entstehung postprimärer* Tuberkuloseveränderungen ist das Wirken von Erbfaktoren als gesichert anzusehen.

Es ist ein erblicher Einfluß nachzuweisen, der in gewissen Familien den *Verlauf* gehäuft vorkommender Tuberkuloseerkrankungen im *bösartigen*, in anderen Familien ebenso auch in *gutartigem* Sinne bestimmt.

Das Wirken der *Umwelt* bei der Tuberkulose, besonders der Exposition, wird niemand leugnen. Ihre Bedeutung wird aber zweifellos oft überschätzt. Vor allem darf das Wirkungsausmaß des Umwelteinflusses verschiedener Genese nicht für jedes Individuum gleichgesetzt werden. Es gibt genotypische Strukturen, die für Umwelteinflüsse zugänglicher sind, als andere, die gleichen Umweltbedingungen ein weit größeres Beharrungsvermögen entgegenzusetzen vermögen.

An dieser Stelle sei zu zwei gegen das Wirken erblicher Gegebenheiten angeführten Argumenten Stellung genommen: Immer wieder wird, um die dominierende Stellung der Exposition im Tuberkulosegeschehen darzutun, die Tatsache angeführt, daß die Kinder geschlossentuberkulöser Eltern wesentlich seltener an Tuberkulose erkranken als die Kinder offentuberkulöser Eltern. Man fragt sich, da die Annahme einer Ubiquität des Tuberkelbacillus für unsere heutigen Verhältnisse von allen Seiten abgelehnt wird, woher denn die Kinder der geschlossentuberkulösen Eltern die Tuberkelbacillen zur Ausbildung einer Tuberkulose hernehmen sollen. Wenn überhaupt bei einer Erkrankung, so ist doch das Wirken der Umwelt, eben die Aufnahme von Tuberkelbacillen, für die Ausbildung der Tuberkulose unerläßlich. Die wesentlich seltenere Erkrankung der Kinder geschlossentuberkulöser beweist nur eines, daß die Manifestierung der erblichen Tuberkulosedisposition durch eine systematische extrem durchgeführte Expositionsprophylaxe entscheidend bekämpft werden kann, sie sagt aber nichts gegen die Existenz einer erblichen Tuberkulosedisposition.

Es geht auch nicht an, die an sich bemerkenswerte und oft ungeheuer eindrucksvolle Tatsache der Erkrankung von Abkömmlingen Tuberkulöser erst viele Jahre nach dem Erlöschen der Exposition im Hinblick „auf die bekannte lange klinische Latenz der Tuberkulose so gut wie bedeutungslos“ abtun zu wollen (B. LANGE). Wenn diese Tatsache der Erkrankung lange Zeit nach dem Erlöschen der Exposition von RIFFEL und anderen als ein Hinweis für das Wirken erblicher Gegebenheiten empfunden wurde, so haben sie, wie die Erfahrungen an erbgleichen Zwillingspaaren zeigen, völlig recht gehabt. Diesen Menschen wird eben diese „bekannte lange klinische Latenz“ zum Verhängnis, den zahllosen anderen Auchinfizierten eben nicht¹.

¹ Die Zahl tierexperimenteller Untersuchungen über den Einfluß des Genotyps auf den Tuberkuloseablauf war bisher gering. Es lagen nur die Untersuchungen von WRIGHT und LEWIS vor, die eine Nachprüfung nicht erfahren hatten. Um so dankenswerter ist die kürzlich erfolgte Veröffentlichung der Ergebnisse von KÜSTER und KRÖNING. Die Fragestellung der Autoren lautete: Ist die Widerstandsfähigkeit der Meerschweinchen gegen einmalige künstliche Tuberkuloseinfektion, gemessen an Überlebenszeit, vom Genotypus abhängig oder nicht? Als Material wurden Inzuchtsstämme des Zoologischen Instituts in Göttingen, die seit mehr als 10 Jahren durch Geschwisterpaarungen erhalten worden waren, verwendet. In 14 Versuchsreihen wurden 225 Meerschweinchen geprüft. Die Infektion erfolgte mit einem seit Jahren in seinen Eigenschaften bekannten Tuberkelbacillenstamm, teils subcutan, teils durch Inhalation. Als Ergebnis ergab sich, daß die Überlebenszeit der Tiere nach der Infektion beträchtlich innerhalb der einzelnen Stämme schwankt. Die Ursache hierfür wird in Dosenschwankungen vermutet. Trotzdem ließen sich Stämme mit geringer, mittlerer und hoher Resistenz unterscheiden. Spezifische Gene, die die Ursache hierfür sein könnten, wurden nicht festgestellt. Nach der Ansicht von KÜSTER und KRÖNING lassen ihre und die Untersuchungen von WRIGHT und LEWIS keinen Zweifel mehr darüber bestehen, „daß beim Meerschweinchen die Erbkonstitution erstens die Überlebenszeit nach der Impfung, zweitens die Gewichtsveränderung während der Krankheit und drittens die besondere Lokalisation der Infektion beeinflußt. Damit in guter Übereinstimmung stehen die Zwillingsuntersuchungen von DIEHL und v. VERSCHUER (1933 und 1936) beim Menschen, sowie die Stammbaumuntersuchungen von BERGHAUS (1936) über Lungen-, Knochen- und Gelenktuberkulose beim Menschen.“

Trotz dieser Untersuchungen von KÜSTER und KRÖNING sind weitere tierexperimentelle Untersuchungen über die erbliche Tuberkulosedisposition dringend zu fordern. Vielleicht wäre es gut, eine andere Tiergattung als gerade das Meerschweinchen, mit seiner an sich schon so großen natürlichen Hinfälligkeit, heranzuziehen. Wichtig wäre wohl auch, daß Selektionsversuche, sowohl nach der Seite der Anfälligkeit und Hinfälligkeit, als auch nach der Seite der Resistenz vorgenommen würden. Wie schwer die Deutung solcher Tierversuche generell aber ist, zeigt die Zusammenstellung von BRADFORD HILL über die bisherigen derartigen Tierversuche, also nicht allein über die Tuberkulose.

4. Ausdrucksausmaß des Erbeeinflusses bei der Tuberkulose in größeren zusammenfassenden Zwillings- und genealogischen Untersuchungsreihen.

Das im vorhergehenden vorgelegte Beobachtungsgut ist durch eine hinreichende gegenseitige Abgrenzung der beiden Faktoren „Erbe“ und „Umwelt“ gekennzeichnet, sei es, daß lokalisatorische oder pathogenetische Gegebenheiten eine Erörterung fanden, bei denen das Wirken von Umwelteinflüssen nicht maßgebend ist, sei es, daß ausdrücklich auf das Tuberkulosegeschehen beeinflussende Umwelteinflüsse eingegangen wurde. Das Wirken erblicher Gegebenheiten trat stets klar zutage. In den im folgenden anzuführenden größeren oder großen zusammenfassenden Untersuchungsreihen handelt es sich weniger um den Nachweis eines Erbeeinflusses bei der Tuberkulose überhaupt, sondern vielmehr um eine Darlegung des Wirkungsmaßes dieses Einflusses.

a) Ergebnisse der Zwillingsforschung.

DIEHL und v. VERSCHUER haben 1936 in ihrer zweiten Monographie über Zwillings tuberkulose folgende, ihre Ergebnisse über das Tuberkuloseverhalten der erbgleichen und erbverschiedenen Zwillingspaare zusammenfassende Tabelle veröffentlicht:

Tabelle 6. 205 Zwillingspaare mit tuberkulösen Veränderungen erster und zweiter Ordnung¹.

	Gleiches Tuberkuloseverhalten der Paarlinge	Verschiedenes Tuberkuloseverhalten der Paarlinge
Bei 80 erbgleichen Paaren	52 mal = 65 %	28 mal = 35 %
Bei 125 erbverschiedenen Paaren . . .	31 mal = 25 %	94 mal = 75 %

Werden nur Zwillingspaare mit tuberkulösen Veränderungen erster Ordnung verwertet, so erfährt das obige Ergebnis keine wesentliche Änderung:

Tabelle 7. 185 Zwillingspaare mit tuberkulösen Veränderungen erster Ordnung.

	Gleiches Tuberkuloseverhalten der Paarlinge	Verschiedenes Tuberkuloseverhalten der Paarlinge
Bei 69 erbgleichen Paaren	42 mal = 61 %	27 mal = 39 %
Bei 116 erbverschiedenen Paaren . . .	25 mal = 22 %	91 mal = 78 %

Wichtig dagegen ist die Berücksichtigung nur auslesefreier Serien, d. h. die Berücksichtigung nur solcher Paare, die ohne Rücksicht auf ihre Zugehörigkeit zur erbgleichen oder erbverschiedenen Zwillingsgruppe und ohne Rücksicht auf ein tuberkulosekonkordantes bzw. -diskordantes Verhalten der Paarlinge in bestimmten Fürsorgestellen, Heilstätten oder Krankenhäusern durch systematisches Suchen nach Zwillingen ermittelt worden sind. Das Ergebnis ist folgendes:

Tabelle 8. 153 auslesefreie Zwillingspaare mit tuberkulösen Veränderungen erster und zweiter Ordnung.

	Gleiches Tuberkuloseverhalten der Paarlinge	Verschiedenes Tuberkuloseverhalten der Paarlinge
Bei 45 erbgleichen Paaren	31 mal = 69 %	14 mal = 31 %
Nur Fälle erster Ordnung 35	21 mal = 60 %	14 mal = 40 %
Bei 108 erbverschiedenen Paaren . . .	27 mal = 25 %	81 mal = 75 %
Nur Fälle erster Ordnung 99	21 mal = 21 %	78 mal = 79 %

¹ Als Beobachtungen erster Ordnung sind alle diejenigen bezeichnet, bei denen ein fortschreitender spezifischer Prozeß zur Beobachtung gelangte, oder bei denen nicht zur Primärperiode gehörige Herde ruhenden Charakters nachzuweisen sind. Beobachtungen zweiter Ordnung sind mithin solche, bei denen sich ein abgeheilter Primärkomplex oder isolierte Drüsenkalkherde im Bereich der Bronchialdrüsen usw. nachweisen lassen.

Der Unterschied zwischen ein- und zweieiigen Zwillingen zeigt sich besonders deutlich, wenn man nur die Paare mit ausgesprochen konkordantem und ausgesprochen diskordantem Tuberkuloseverhalten (C bzw. D) miteinander vergleicht. Die Zahl dieser Paare — nur Beobachtungen erster Ordnung gezählt — ist:

	C:D	
bei den erbgleichen Zwillingen	15: 5 = 3: 1	
bei den gleichgeschlechtlich erbverschiedenen Zwillingen	1:23	} = 1:46
bei den verschiedengeschlechtlich erbverschiedenen Zwillingen	0:23	

Unter alleiniger Berücksichtigung der Beobachtungen erster Ordnung in den auslesefreien Serien erhalten DIEHL und v. VERSCHUER:

	C:D	
bei den erbgleichen Zwillingen	9: 1 = 9: 1	
bei den gleichgeschlechtlich erbverschiedenen Zwillingen	1:21	} = 1:41
bei den verschiedengeschlechtlich erbverschiedenen Zwillingspaaren	0:20	

Auf ein Zwillingsspaar mit ausgesprochen diskordantem Tuberkuloseverhalten kommen also bei den *erbgleichen* Zwillingen 9 Paare mit ausgesprochen konkordantem Tuberkuloseverhalten. Umgekehrt kommen bei den *erbverschiedenen* Zwillingen auf ein Paar mit ausgesprochen konkordantem Tuberkuloseverhalten 41 Paare mit ausgesprochen diskordantem Tuberkuloseverhalten.

Das Wirken von erblichen Gegebenheiten bei der Tuberkulose wird durch die eben angeführten Tabellen nur in großen Zügen erfaßt. An sich macht sich der Erbeeinfluß noch in weit stärkerem Ausmaße geltend. Nach den diesen Tabellen zugrundeliegenden Gesichtspunkten mußten die Paare E 735 (s. S. 160), E 4 F. (s. S. 162), ferner die auf S. 159 besprochenen fünf erbgleichen Paare, die in mancher Hinsicht gemeinsame Züge im Tuberkuloseverhalten der Paarlinge aufweisen und noch mehrere, den Paaren E 735 und E 4 F. ähnliche Paare als diskordant, wenn auch nur minderen Grades, bewertet werden. Die oben mitgeteilten Tabellen sprechen eine deutliche und eindringliche Sprache, die Berücksichtigung der eben angeführten Tatsache verleiht ihnen zwingende Beweiskraft.

In den letzten Jahren sind von verschiedenen Seiten Zwillingssbeobachtungen mitgeteilt worden, die im folgenden angeführt seien. Sie sind in der ersten Monographie von DIEHL und v. VERSCHUER über Zwillingstuberkulose, in der alle bis 1932 erschienenen Zwillingssbeobachtungen aufgeführt worden sind, nicht aufgeführt. Es sei aber ergänzend zu den nun folgenden Beobachtungen besonders auf die dort angeführten Beobachtungen von D'ALMEIDA, W. SCHÄFER, VALDÉS-LAMBEA, SCHOKKING und CZARNECKI hingewiesen. Einige neuere Zwillingssbeobachtungen sind weiter vorne angegeben.

ELIASBERG: „Sehr lehrreich ist mit Rücksicht auf die von manchen Autoren geübte Überschätzung der Exposition gegenüber der Disposition eine Familie, in der es sich um ein Zwillingsspaar, einen Knaben und ein Mädchen im Alter von 3 Monaten handelte. Der Vater und der in der Familie lebende Onkel der beiden Kinder litten an einer schweren Phthise. Der Zwillingssknabe erkrankte im 4. Monat an einer Bronchialdrüsentuberkulose und ging im Alter von 7 Monaten an Miliartuberkulose zugrunde. Das Mädchen, das im gleichen Milieu bis zum 4. Monat aufwuchs, konnten wir ebenfalls vom 4. bis zum 8. Monat in der Klinik beobachten, bis dahin war es frei von nachweisbaren tuberkulösen Herden und reagierte weder auf wiederholte cutane noch intracutane Tuberkulinimpfungen. Vom 8. Monat an lebte das Kind wieder zu Hause mit dem schwer phthisischen Vater zusammen. Bei einer Nachuntersuchung im 12. Lebensmonat erwies sich das Kind klinisch noch immer frei von Tuberkulose. Nur eine Tuberkulinempfindlichkeit hatte das Kind inzwischen erworben.“

SCHUBERTH berichtet über 3 Zwillingsspaare (2 PZ, 1 ZZ) mit diskordantem Tuberkuloseverhalten der Paarlinge.

CAMMERER und SCHLEICHER wurden 16 tuberkulöse Zwillingsspaare bei ihrer Fragebogenenquete bekannt. Von den Zwillingsspaaren wurde 12mal diskordantes Tuberkuloseverhalten (9 ZZ, 3 EZ) angegeben, 4 EZ-Paare gaben ein konkordantes Tuberkuloseverhalten an. Die Zwillingsspaare sind von den Autoren nicht auf Tuberkulose untersucht worden.

GRAUBNER berichtet über 5 Zwillingspaare (zum Teil weiter oben schon angeführt): 3 erbgleiche Paare: 2mal konkordantes, 1mal schwach diskordantes Tuberkuloseverhalten. Letzteres Paar wurde weiter oben eingehender besprochen (S. 144), die tödliche Miliartuberkulose wurde als durch die Anlage eines künstlichen Pneumothorax verursacht angesehen, der heute noch lebende Paarling heilte seine Kaverne spontan aus. Die Umwelt bei diesem Fall wurde als verschieden, bei einem der obigen 2 Paare ebenfalls als verschieden ermittelt. Ferner wurden zwei erbverschiedene Paare mit verschiedener Peristase mitgeteilt, das eine Paar zeigte ausgesprochen diskordantes, das andere anfangs konkordantes, im weiteren Verlauf aber diskordantes Tuberkuloseverhalten.

ICKERT und BENZE haben 5 Paare mit tuberkulösen Veränderungen mitgeteilt. Bei zwei als erbgleich bezeichneten Paaren bestand bei verschiedener Umwelt ein konkordantes Tuberkuloseverhalten. Ein gleichgeschlechtliches Zwillingsspaar ist nicht verwertbar, da der eine Paarling im Alter von 9 Monaten an Brechdurchfall gestorben ist, der andere im Alter von 25 Jahren eine geschlossene Tuberkulose hat. Ein weiteres Zwillingsspaar (PZ) scheidet ebenfalls aus, da der Knabe im Alter von 4 Jahren ertrunken ist, der andere Paarling, jetzt 58 Jahre alt, eine geschlossene Lungentuberkulose hat. Bei dem 5. Zwillingsspaar (PZ) starb der weibliche Paarling im Alter von 4 Jahren an Meningitis tuberculosa, bei dem männlichen Paarling, jetzt 11 Jahre alt, besteht inaktive Bronchialdrüsentuberkulose. Die Umwelt ist als konkordant angegeben.

SCHREMPF hat über 16 Zwillingspaare mit tuberkulösen Veränderungen berichtet: 8 ZZ- bzw. PZ-Paare und 8 EZ-Paare:

Vier der ZZ-Paare gehören dem Kindesalter an: bei drei dieser Paare ist nur ein Paarling infiziert, bei allen dreien ist die Umwelt als verschieden geschildert. Ein Paar mit gleichgerichteter Umwelt: ein Paarling Knochentuberkulose, der andere gesund.

Vier erbverschiedene Paare, dem Erwachsenenalter angehörig: Bei jedem Paare ist nur ein Paarling Träger postprimärer Tuberkuloseveränderungen; bei 3 Paaren ist die Umwelt als gleichgerichtet, bei einem Paar als diskordant geschildert.

Von den 8 erbgleichen Paaren gehören wieder 4 Paare dem Kindesalter an. Bei 2 von diesen Paaren ist nur ein Paarling infiziert, einmal wird die Umwelt als verschieden, einmal als gleichgerichtet geschildert. Bei einem weiteren Paar sind beide Paarlinge bei gleicher Umwelt infiziert. Bei dem letzten dieser Paare hat ein Paarling eine Drüsentuberkulose ausgebildet und sie im Laufe von 2 Jahren ausgeheilt. Die Umwelt wird als diskordant geschildert.

Von den 4 erbgleichen Zwillingspaaren, dem Erwachsenenalter angehörig, sind bei 3 dieser Paare postprimäre tuberkulöse Veränderungen nachweisbar. Bei 2 dieser Paare ist ein Paarling verstorben, der andere lebt mit gutartigen Lungenveränderungen. Bei diesen Paaren wird die Umwelt als verschieden geschildert. Bei dem dritten dieser Paare sind beide Paarlinge infiziert, einer der Paarlinge bildete ein flüchtiges Lungeninfiltrat aus. Die Umwelt wird als gleichgerichtet geschildert. Bei dem vierten erwachsenen erbgleichen Zwillingsspaar besteht bei einem Paarling eine Spondylitis, der andere ist gesund. Der knochentuberkulöse Paarling hat seine Spondylitis ausgeheilt. Die Umwelt wird als gleichgerichtet geschildert, eine Tuberkulose wurde in dieser Familie nicht beobachtet.

Das Beobachtungsgut der eben angeführten Autoren ist nicht ganz nach einheitlichen Gesichtspunkten mitgeteilt. Immerhin bedeutet es eine in vieler Hinsicht zutage tretende Bestätigung der Ergebnisse von DIEHL und v. VERSCHUER.

Eine Nachprüfung der Ergebnisse von DIEHL und v. VERSCHUER an einem großen Zwillingssgut haben UEHLINGER und KÜNSCH Ende 1938 mitgeteilt. Ihnen standen 46 Zwillingspaare mit tuberkulösen Veränderungen bei einem oder beiden Paarlingen zur Verfügung: 12 EZ, 26 ZZ und 8 PZ-Paare. Die Ergebnisse waren folgende:

bei 12 <i>erbgleichen</i> Zwillingspaaren	
gleiches Tuberkuloseverhalten	7mal
verschiedenes Tuberkuloseverhalten.	5mal
bei 34 <i>erbverschiedenen</i> Zwillingspaaren	
gleiches Tuberkuloseverhalten	2mal
verschiedenes Tuberkuloseverhalten.	32mal

Das Verhältnis zwischen Konkordanz und Diskordanz im Tuberkuloseverhalten zeigt nach UEHLINGER und KÜNSCH zwischen den Untersuchungen in der Schweiz und im Deutschen Reich (DIEHL und v. VERSCHUER) eine auffallende Übereinstimmung:

	UEHLINGER u. KÜNSCH	DIEHL u. v. VERSCHUER
	C:D	C:D
erbgleiche Zwillinge.	1,4:1	2:1
erbverschiedene Zwillinge	1:16	1:14

Die Nachprüfung der Ergebnisse von DIEHL und v. VERSCHUER durch UEHLINGER und KÜNSCH an 46 tuberkulösen Zwillingspaaren hat somit eine völlige Übereinstimmung der Ergebnisse ergeben.

b) Genealogische Ergebnisse.

An den verschiedensten Stellen sind die Ergebnisse von WEINBERG und die massenstatistischen Erhebungen der Lebensversicherungsmedizin, die vor allem von GOTTSSTEIN (in letzter Zeit von LYON und REID) Verwendung fanden, immer wieder angeführt worden. Es sei so hier auf sie nur kurz verwiesen. Die WEINBERGSchen Untersuchungen gipfelten in der Feststellung, daß die Tuberkulosesterblichkeit der Geschwister Tuberkulöser im Erwachsenenalter 168—180% derjenigen ihrer Schwäger und Schwägerinnen beträgt.

Kürzlich hat PEARL beachtenswerte, breit fundamentierte Untersuchungen über das Vorkommen von Tuberkulose bei den Nachkommen tuberkulöser Eltern veröffentlicht. In diesen Untersuchungen berücksichtigt er 564 Familien: 27 Familien mit einem Tuberkulosevorkommen bei beiden Eltern, 88 Familien mit einem Tuberkulosevorkommen nur beim Vater, 122 Familien nur bei der Mutter und 327 Familien ohne ein Tuberkulosevorkommen bei den Eltern. Der bearbeitete Personenkreis beträgt 3608 Individuen, eine Zahl, die groß genug erscheint, um gesicherte Werte zu ergeben. Wesentlich ist, daß PEARL bei jeder Familie die gesamte Nachkommenschaft ermittelte, bei dieser wieder die Zahl der tuberkulösen und nichttuberkulösen Nachkommen durch eingehende Zusammenarbeit mit den Gesundheitsämtern, Sanatorien und Ärzten vollständig feststellte. 11,3% der Nachkommen sind Tuberkulöse, eine Zahl, die gut mit dem allgemeinen Tuberkulosevorkommen in Baltimore zur Zeit der Erhebungen übereinstimmt. Diese Übereinstimmung erweist, daß ein irgendeiner Auslese unterworfenen Beobachtungsgut vermieden worden ist.

Folgende Tabelle gibt die ermittelten Zahlenwerte wieder:

Tabelle 9.

Belastungstypus	Zahl der Familien	Zahl der Nachkommen				Mittleres Alter der tuberkulösen Nachkommen in Jahren	Mittleres Alter der nichttuberkulösen Nachkommen in Jahren	Mittlere Zahl der Nachkommen pro Familie
		Tuberkulose	keine Tuberkulose	insgesamt	Prozentsatz der Tuberkulösen			
I ♂ × ♀ beide Eltern tuberkulös .	27	41	74	115	35,7 ± 3,0	25,5	22,9	4,26
II ♂ × ♀ nur Vater tuberkulös .	88	52	320	372	14,0 ± 1,2	24,3	21,2	4,23
III ♂ × ♀ nur Mutter tuberkulös .	122	64	428	492	13,0 ± 1,0	27,6	24,9	4,03
IV ♂ × ♀ kein Elter tuberkulös .	327	124	1377	1501	8,3 ± 0,5	28,9	26,2	4,59
	564	281	2199	2480	11,3 ± 0,4	27,3	25,1	4,40

Aus der Tabelle geht hervor, daß die Größe der Familien im Rahmen der 4 Gruppen keine wesentlich verschiedene ist. Durchschnittlich ergibt sich für

jede Gruppe eine Nachkommenschaftsgröße von 4—4,6 Kinder pro Familie. Es kann somit die verschieden große Häufigkeit des Tuberkulosevorkommens in den einzelnen Gruppen nicht als Folge verschieden starker Fruchtbarkeit erklärt werden.

Auch daß das mittlere Alter der Kinder von tuberkulösen Vätern (Gruppe II) niedriger ist als das der Gruppe III und IV vermag die Ergebnisse nicht zu berühren. Vielmehr müßten gerade bei III und IV, da hier das mittlere Alter höher liegt, mehr Tuberkulose zu erwarten sein. Aber gerade das Gegenteil ist der Fall.

Die Unterschiede in der Häufigkeit des Tuberkulosevorkommens bei den Nachkommen der 4 Gruppen ist beträchtlich. Die Gleichmäßigkeit der Resultate ist bemerkenswert. Bei den Nachkommen nichttuberkulöser Eltern wurde in 8,3% ein Tuberkulosevorkommen ermittelt. In den Familien mit *einem* tuberkulösen Elternteil wurde die etwa doppelt so hohe Zahl von Tuberkulösen bei den Nachkommen gefunden. Die Unabhängigkeit der Tuberkulosehäufigkeit bei den Nachkommen dieser Familien von der Tatsache, ob der Vater oder die Mutter eine Tuberkulose hat, zeigt, daß die Tuberkulose kein geschlechtsgebundenes Phänomen ist. Um das Vierfache von der Zahl der Tuberkulösen, die von gesunden Eltern stammen, steigt die Zahl der tuberkulösen Nachkommen, wenn sie von Eltern abstammen, die beide tuberkulös sind.

PEARL hat dieses Ergebnis mit Untersuchungen, die GOVAERTS 1922 mitteilte, verglichen. Ein Vergleich ist nur bedingt möglich, da den Untersuchungen dieses Autors in mancher Hinsicht nicht gleiche Richtlinien zugrunde liegen.

Tabelle 10. (Nach dem Material von GOVAERTS von PEARL entworfen.)

Belastungstypen	Zahl der Nachkommen	Prozentsatz der tuberkulösen Nachkommen
♂ × ●	203	57,1
♂ × ♀	214	38,8
♂ × ●	211	28,4
♂ × ♀	510	14,3

Mit gewissen Einschränkungen kann aber doch von PEARL nebenstehende Tabelle zusammengestellt werden

Die aus GOVAERTS' Arbeit ermittelten Zahlen liegen höher als diejenigen von PEARL. Da GOVAERTS unter 1138 Personen 332 Tuberkulöse = 29,1% mitteilt, und der Prozentsatz von 29,1 höher liegt als das all-

gemeine Tuberkulosevorkommen in der Landschaft, in der GOVAERTS seine Zahlen ermittelte, so ist klar, daß GOVAERTS ein nach der Tuberkulose hin ausgelesenes Beobachtungsgut verwandte. GOVAERTS hat auch keine Untersuchungen über die Fruchtbarkeit der in den einzelnen Gruppen verwendeten Familien angestellt. Trotzdem ist interessant, daß PEARL gleiche Verhältnisse erhält, wenn er die Zahl des Tuberkulosevorkommens bei gesunden Eltern gleich 1 setzt. Er erhält so folgende Tabelle:

Tabelle 11.

Relatives Tuberkulosevorkommen	Vater und Mutter tuberkulosekrank	Nur Vater tuberkulosekrank	Nur Mutter tuberkulosekrank	Beide Eltern gesund
GOVAERTS	4,0	2,7	2,0	1,0
PEARL	4,3	1,7	1,6	1,0

Die Übereinstimmung der Ergebnisse beider Autoren ist evident.

PEARL hat noch, um hinsichtlich seiner Ergebnisse ganz sicher zu gehen, das proportionelle Tuberkulosevorkommen in Familien mit verschieden großer Nachkommenschaft unter Zusammenfassung aller Belastungsgruppen berechnet.

Diese Berechnungen zeigten, daß die Zahlen in der zuerst angegebenen Tabelle methodisch zu Recht bestehen.

Er kommt somit zu dem Ergebnis, daß eine Person (im Mittel) um das Vierfache mehr gefährdet ist an Tuberkulose zu erkranken, wenn beide Eltern eine Tuberkulose haben als wenn kein Elter eine Tuberkulose hat.

Es ist lehrreich, zu diesem Ergebnis Zahlen deutscher Autoren in Beziehung zu setzen. Die Arbeiten von ICKERT und BENZE und GEISSLER erscheinen hierfür besonders geeignet. In beiden Arbeiten ist in subtilster Weise die gesamte Nachkommenschaft ermittelt.

ICKERT und BENZE fanden in ihren Stammbäumen mit Tuberkulösen unter 2862 Kindern *ohne* elterliche Belastung 228 Tuberkulöse = in 7,9%, unter 554 Kindern mit Tuberkulose bei *einem* Elternteil 188 Tuberkulöse = in 34%, unter 63 Kindern mit Tuberkulose bei *beiden* Eltern 37 Tuberkulöse = 59%. Wird der Prozentsatz, dem Vorgehen von PEARL entsprechend, von 7,9 gleich 1 gesetzt, so ergibt sich für die 3 Belastungsgrade folgendes Verhältnis: 1:4,3:7,4.

GEISSLER gibt in seiner Tabelle 15, erste Rubrik, folgende Zahlen an: Wenn *beide* Eltern tuberkulosehinfällig waren, waren 55,5% der Nachkommenschaft, wenn *ein* Elter hinfällig war, waren im Mittel 28,5%, wenn *kein* Elter hinfällig war, waren 4,2% der Nachkommen hinfällig. Hieraus läßt sich ein Verhältnis von 1:7:14 berechnen.

Es ergibt sich also folgende Zusammenstellung:

Tabelle 12.

	Beide Eltern gesund	Vater <i>oder</i> Mutter tuberkulös	Vater <i>und</i> Mutter tuberkulös
GOVAERTS	1,0	2,3	4,0
PEARL	1,0	1,6	4,3
ICKERT und BENZE	1,0	4,3	7,4
GEISSLER	1,0	7	14

Für die beiden amerikanischen Autoren ergeben sich etwa gleiche Verhältniszahlen, diejenigen der deutschen Autoren liegen beträchtlich höher. *Dasjenige aber, das allen Verhältniszahlen gemeinsam ist, ist die Verdoppelung der Erkrankungshäufigkeit der Nachkommen bei doppelter elterlicher gegenüber einfach elterlicher Belastung.* Die Exposition der Nachkommen allein kann diese Verhältnisse nicht erklären.

In dieser Hinsicht ist die von ICKERT und BENZE in ihren Stammbaumuntersuchungen zusammengestellte Tabelle 9 sehr aufschlußreich.

Es ist trotzdem zu erwarten, daß zur Erklärung dieser in Tabelle 12 wiedergegebenen Zahlen von dieser oder jener Seite ausschließlich das Expositionsmoment herangezogen werden wird. Es ist so wesentlich, jetzt schon darauf hinzuweisen, daß diese Ergebnisse der Autoren ja nicht allein stehen, daß sie vielmehr durch das inzwischen doch sehr beträchtliche Familien- und Zwillingsgut, das weiter vorne angeführt wurde, eine ganz wesentliche Stütze erfahren haben. Ja diese genealogischen und Zwillingsbefunde vermitteln uns erst die Erkenntnis davon, wie diese Zahlen zustande kommen, daß nämlich neben dem Expositionsmoment hier noch ein wesentlicher anderer Faktor wirksam ist, nämlich das Erbgut.

Ausdrücklich sei vermerkt, daß die obigen Werte als Mittelwerte gefunden wurden, sie somit nur allgemeine Anhaltspunkte geben.

5. Einfluß der erblichen Gegebenheiten auf die Tuberkuloseepidemiologie.

Die Forschungen der letzten Zeit, vor allem von HOFBAUER-FLATZEK, über den Ablauf der Tuberkuloseepidemien in den verschiedensten Teilen der Erde, haben einen grundlegenden Wandel in den bisherigen Anschauungen über die Epidemiologie der Tuberkulose herbeigeführt. Während bisher die Vorstellung bestand, daß die Tuberkulose seit undenklichen Zeiten überall endemisch geherrscht habe, und erst in den letzten Jahrzehnten infolge verschiedenster künstlicher Maßnahmen teilweise zurückgedämmt worden sei, ist heute anzunehmen, daß die Tuberkulose den gleichen Gesetzen unterliegt wie die übrigen Seuchen.

„Sie wird aus Ländern oder Gegenden eingeschleppt, wo sie endemisch ist, in andere, vorher unberührte Länder und Gegenden, kommt dort nur vereinzelt vor, greift dann allmählich, wenn auch zunächst noch weniger stark um sich, wird schließlich durch das Zunehmen des Verkehrs, das Zusammenströmen von großen Menschenmassen in Städten zur Epidemie entfacht mit ansteigender Kurve, Erreichung eines Höhepunktes und dann allmählichem Wiederabsteigen, bis endlich ein Zeitpunkt kommt, wo sie wieder zur verhältnismäßig wenig umfangreichen Endemie wird.“ — „Die wesentliche Ursache des *von selbst* (*Schrägdruck* von K. DIEHL) einsetzenden Rückganges der Tuberkuloseepidemie ist die Verknappung der Zahl tuberkuloseempfindlicher Menschen, die im Laufe einiger Geschlechterfolgen auf dem Wege der Auslese eintritt. Dadurch hebt sich die durchschnittliche Widerstandsfähigkeit einer Bevölkerung.“ — Die Umstände, welche den Epidemieablauf zusätzlich fördernd oder hemmend beeinflussen, sind die größere und geringere *Dichte* der Bevölkerung eines Landes und der *Stand der Gesundheitspflege* bei der Bevölkerung. Große Dichte der Bevölkerung und geringer Hygienestand wirken tuberkulosefördernd, geringe Dichte und hoher Hygienestand tuberkulosehemmend (GEISSLER).

Nach diesen Anschauungen wird der bekannte Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit in den Kulturländern als eine Folge der natürlichen Auslese und der Gesundheitspflege angesehen. Der Ablauf der Tuberkulosewellen geht dabei in den verschiedenen Ländern zu verschiedenen Zeiten und in mannigfacher Abwandlung vor sich.

In einer besonderen Studie hat GEISSLER den Verlauf der Tuberkuloseepidemie in Mittelbaden aus den Jahren 1852—1932 untersucht. Er konnte zeigen, daß von 166 Gemeinden und Gemeindegruppen Mittelbadens bei 55 Gemeinden der Höhepunkt der Tuberkulosesterblichkeit vor 1852, bei 73 Gemeinden zwischen 1852 und 1870 liegt; die Kurven von 38 Gemeinden haben 2 Höhepunkte, der erste liegt vor, bzw. um 1852, der zweite zwischen 1870 und 1880. GEISSLER hat somit den Nachweis erbracht, daß in noch nicht sehr weit zurückliegender Zeit, in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts, auch in Deutschland in gewissen vorwiegend ländlichen Gegenden die Tuberkuloseepidemie noch im Zunehmen begriffen war. In den untersuchten Bezirken hat die Tuberkulosesterblichkeit in diesen Jahren einen Wert von 7:1000 erreicht, eine Zahl, wie sie bisher nur aus Großstädten für gewisse Jahre des letzten und vorletzten Jahrhunderts bekannt war. Die Untersuchung von GEISSLER zeigt aber auch, daß im Rahmen eines solch umschriebenen Bezirkes, wie es Mittelbaden ist, sich ganz verschiedene Epidemieverläufe für die einzelnen Gemeinden ergeben.

Mit dem Wissen um diese Gegebenheiten und unter ihrer Berücksichtigung hat GEISSLER eben über eine Sippe berichtet, die aus einer der oben angeführten 166 Gemeinden Mittelbadens entstammt.

Die von ihm bearbeitete Sippe wurde von RIFFEL um 1900 erstmalig veröffentlicht. Auf den Befunden von RIFFEL aufbauend, der als Arzt in dieser Gemeinde tätig war, ist es GEISSLER gelungen, ein bisher einzigartiges Beobachtungsgut zusammenzustellen. Die Sippe A ist in männlicher Linie bis 1779, in weiblicher bis 1746 zurückverfolgt worden. 362 Nachkommen der Sippe und 150 Eingehetete wurden eingehend bearbeitet.

GEISSLER konnte nun zeigen, daß in dieser Sippe, in der Tuberkulose bei etwa 50 Sippenangehörigen vorgekommen ist, augenfällige Unterschiede zwischen der prozentualen Häufigkeit der Erkrankungen von Kindern, Enkeln,

Geschwistern, Neffen und Nichten tuberkulosehinfälliger Personen bestehen, je nachdem diese in den ersten zwei Dritteln des vorigen Jahrhunderts oder aber nach 1867 geboren sind. Der Rückgang der Zahl der Tuberkuloseerkrankungen und insbesondere der Tuberkulosehinfälligkeit ist sehr stark. Um 1860 sind z. B. unter 35 Nachkommen 17 und von 12 Eingehairateten weitere 3 Personen, also fast 50% der Nachkommen tuberkulosehinfällig. Um 1920 aber ist die Zahl der Hinfälligen gleich Null, 1935 sind von 216 Nachkommen nur noch 4 Personen anfällig, d. h. tuberkulosekrank, oder tuberkulosekrank gewesen.

Dieses Absinken der Tuberkulosehäufigkeit ist nun nicht eine Eigentümlichkeit dieser ausführlich bearbeiteten Sippe, sondern, wie die weiter oben angeführten Untersuchungen über den Epidemieverlauf der Tuberkulose in Mittelbaden zeigen, eine Eigentümlichkeit Mittelbadens überhaupt. Als Folge dieser Erscheinung ergibt sich die ungemein interessante Tatsache, daß eine Sippe wie die von GEISSLER bearbeitete, in der Tuberkulose häufig vorgekommen ist, trotz zahlreicher Verluste infolge der Tuberkulose sich nicht nur erhält, sondern zu einer umfangreichen Sippe heranwächst, so daß sie zuletzt aus 216 Nachkommen und 91 eingehairateten Personen besteht (s. Abb. 51).

GEISSLER hat nun, entsprechend der weiter oben zitierten Auffassung über die Ursachen des Kommens und Gehens der Tuberkulose, versucht, den Umfang der Auslese bei der Tuberkulose und damit ihren Anteil an dem Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit bei diesem einzigartigen Beobachtungsgut zu ermitteln. Das Ergebnis dieser Untersuchung gipfelt in der Feststellung, daß nur etwa ein Drittel des Rückgangs der Sterbefälle auf Auslesevorgänge zurückgeführt werden kann. Die völlige Ausmerzungen einer Erblinie durch Tuberkulose war nur einmal unter 30 Ehen, bei denen mindestens ein Ehepartner tuberkulosehinfällig war, zu verzeichnen. Das Bestehen von Auslesevorgängen ist zweifellos hiermit bewiesen, ihr Ausmaß ist aber nicht so groß, wie auf Grund der Arbeiten von B. LANGE, vor allem aber von LYDTIN angenommen worden ist. Bei der Aufzählung der Ursachen für den Rückgang der Tuberkulosesterblichkeit kann die Auslese somit nicht an erster Stelle angeführt werden.

GEISSLER hat nun nach weiteren Möglichkeiten zur Erklärung des Rückganges der Sterbefälle gesucht. Sein besonderes Augenmerk richtete er auf die Einkreuzung tuberkulose-resistenter Stämme in seine tuberkulosehinfällige Sippe. Er glaubt als Ergebnis der Kreuzung Tuberkulosehinfälliger oder -belasteter mit Tuberkulose-resistenten letzten Endes immer ein Resistentwerden der Nachkommenschaft gegenüber der Tuberkulose erkennen zu können. Nur bei einer seiner eingehend bearbeiteten Kreuzungen ergab sich das Bild eines scheinbar dominanten Erbganges der Tuberkulosedisposition. In diesem Fall ist durch 130 Jahre hindurch in den verschiedensten Generationen Tuberkulosehinfälligkeit in ununterbrochener Kette aufgetreten.

In dieser Erblinie ist in der F_1 -Generation eine Ehe zwischen einer tuberkulosehinfälligen Frau und einem tuberkulosehinfälligen Mann erfolgt. „Wir können zwar mit Rücksicht auf die Tatsache, daß die Tuberkulose eine Infektionskrankheit ist, in diesem Falle nicht ohne weiteres ausschließliche Auswirkung von Vererbungsvorgängen annehmen und müssen auch die fortlaufende Infektionsgefährdung jeder neuen Generation in Rechnung stellen. Angesichts des Verhaltens der übrigen Fälle jedoch, bei denen vielfach ebenfalls Infektionsgefahr wenigstens durch den einen tuberkulösen Ehepartner gegeben war, und der Tatsache, daß in dem vorliegenden Falle der tuberkulosehinfällige Kindesvater gar nicht um das Kind herum war, sondern, da uneheliches Verhältnis, in einer anderen Stadt wohnte, ferner mit Rücksicht darauf, daß das Kind derselben (hinfälligen) Mutter von einem anderen, nicht hinfälligen Kindesvater (uneheliches Halbgeschwister) ganz gesund ist, *kommt man um die Annahme einer Bedeutung der Doppelbelastung nicht herum.* — Daraus möchte ich den Schluß ableiten, daß der Rückkreuzung der Tuberkulosebelasteten mit Gesunden, Widerstandsfähigen, als Ursache an dem Verschwinden der Tuberkulosehinfälligkeit eine wesentliche Bedeutung zuzuschreiben ist.“

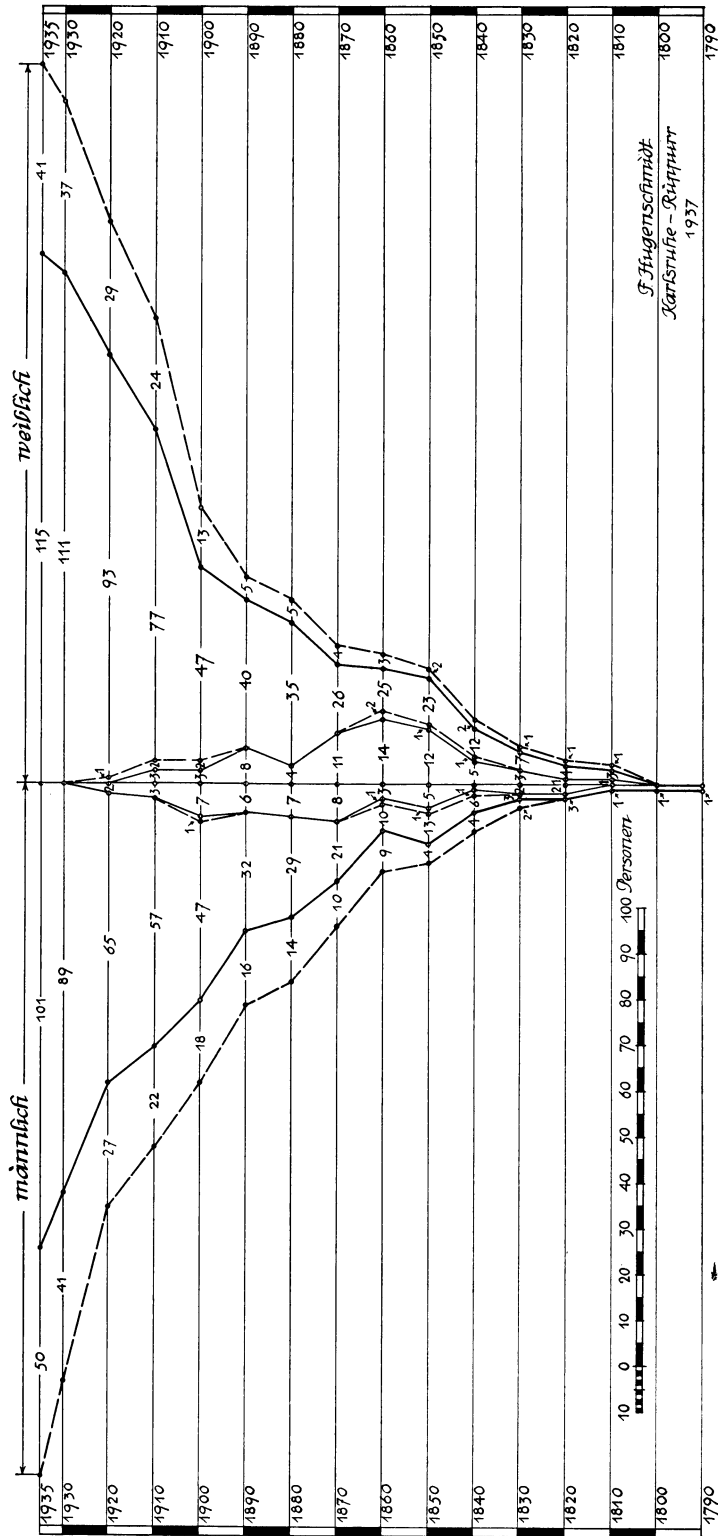


Abb. 51. Die Lebenskraft der Familie A und deren Verhalten zur Tuberkulose. (Nach GEISLER.)

Die Zahlen, welche für die Darstellung verwendet sind, werden jeweils in der Zeichnung wiedergegeben. Von der Mittellinie nach außen folgen jeweils aufeinander 1. die Zahl der hinfalligen A-Nachkommen; 2. die Zahl der hinfalligen Eingeheterten; 3. die Zahl am Stichtage lebenden A-Nachkommen, von der Mittellinie aus zu messen; 4. die Zahl der Eingeheterten, zu letzterer Zahl hinzuzuzählen. Die Fläche, welche durch die 4 inneren Kurven der Zeichnung gebildet wird, stellt somit die Tuberkulosehinfalligen dar, die durch die 4 äußeren Kurven begrenzten Flächen, von der Mittellinie aus gemessen, die A-Nachkommen und Eingeheterten überhaut, rechts und links nach dem Geschlecht getrennt.

Финдупельсблатт
Карстине - Рининг
1937

Die Herausstellung der Tatsache, daß nur in einer sehr geringen Minderzahl von Erblinien ein Tuberkulosevorkommen über *mehrere* Generationen in der Sippe von GEISSLER sich nachweisen ließ, erinnert an ähnliche weniger breit basierte, aber doch bemerkenswerte Untersuchungen von REDEKER und HEINMÜLLER. Sie fanden in einem Emslanddorf bei 73 Familien in 46,6% (34 Familien) das Vorkommen von Tuberkulose Todesfällen „bei den jetzigen Erwachsenen oder ihren Eltern oder ihren Kindern“. In diesen 34 von Tuberkulose Todesfällen betroffenen Familien sind jedoch Sterbefälle nur bei 12 Familien, also bei einem guten Drittel der Familien, in *mehreren* Generationen aufgetreten und nur bei 2 Familien in allen 3 Generationen:

Tabelle 13. Folge der Tuberkulose Todesfälle in 3 Generationen von 73 Familien (REDEKER-HEINMÜLLER).

	Nur Großeltern generation beteiligt	Großeltern- und Elterngeneration beteiligt	Großeltern-, Eltern- und Kinder generation beteiligt	Großeltern und Kinder generation beteiligt	Elterngeneration allein beteiligt	Eltern- und Kinder generation beteiligt	Kinder generation allein beteiligt	Kein tuberkulöser Todesfall
Großeltern generat.	11	8	2	2	—	—	—	39
Elterngeneration .	—	8	2	2	10	—	—	39
Kinder generation .	—	—	2	2	—	—	1	39
Summe der beteiligten Familien .	11	8	2	2	10	—	1	39

REDEKER und HEINMÜLLER stellen sich bewußt auf den Boden der weiter oben angeführten, von HOFBAUER-FLATZEK vor allem vertretenen Anschauung über die säkulare Epidemiologie der Tuberkulose. In dem vom allgemeinen Verkehr sehr abseits gelegenen Emslanddorf lagen noch um die Jahrhundertwende die Tuberkulose Todeszahlen sehr hoch. Ab 1919 setzte jedoch ein sehr schneller Abfall dieser Zahlen ein. Die Schnelligkeit des Absinkens wird nach REDEKER dadurch erklärt, daß gleichzeitig oder bald nach der Verkehrserschließung eine wirkungsvolle Hygienisierung in die Dörfer gelangt. REDEKER läßt nach allem die Einflüsse der Auslese gelten, schätzt aber den Stand der Hygiene als senkenden Faktor höher ein. Kreuzungsvorgänge, wie sie von GEISSLER erwogen worden sind, finden bei ihm keine Erwägung.

Die Ergebnisse der beiden eben angeführten Arbeiten sind auffällig gleich. Nur in einer Minderzahl tritt die Tuberkulose in mehreren aufeinanderfolgenden Generationen in Erscheinung. Neben Auslesevorgängen ist hier nach GEISSLER die Einkreuzung tuberkulose resistenten Stämme in die hingefälligen Familien von Bedeutung. „Sie wäre geeignet alle Erscheinungen, die verschiedenen Arten des Verhaltens der untersuchten Erblinien der Tuberkulose zu erklären, wenn der Vererbungsmodus nicht einfach sondern kompliziert ist, weil wir gelegentlich bei doppelseitiger unmittelbarer Belastung durch zwei Elternteile in der Deszendenz lauter gesunde Nachkommen auftreten sehen“ (GEISSLER).

In dem folgenden Abschnitt dieser Arbeit wird auf die hier von GEISSLER angeschnittene Frage des Erbganges der spezifischen erblichen Tuberkulose disposition näher einzugehen sein. Es sei aber hier ausdrücklich hervorgehoben, daß GEISSLER weit davon entfernt ist, sollte er wahrscheinlich machen, daß ein komplizierterer Vererbungsmodus vorliegt, nun das ganze Tuberkulose geschehen auf erbliche Gegebenheiten zurückzuführen:

„Die Tatsache aber, daß bei gleicher erblicher Belastung bei verschiedenen Generationen ganz wesentliche Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens des Merkmals sich zeigen, und schließlich aus einer schwerst belasteten Sippe fast durchweg gesunde Individuen hervorgehen, ohne daß Auslese und Kreuzungsverhältnisse zur Erklärung der Erscheinung hinreichen, läßt ein für allemal ausschließen, daß Vererbungsvorgänge allein ausschlaggebend sind. Umgekehrt reichen alle infektionistischen Erklärungsmöglichkeiten nicht aus, um alle die anderen Erscheinungen insbesondere das so sehr verschiedene Verhalten der einzelnen Erblinien und die gefundenen Proportionen zwischen Gesunden und Kranken zu erklären.“

6. Untersuchungen über den Erbgang der spezifischen erblichen Tuberkulosedisposition.

Von verschiedener Seite ist versucht worden, Klarheit über den bei der Tuberkulose in Frage kommenden Erbgang der Disposition zu erlangen. Die große Arbeit von MÜNTER ist hier zuerst zu nennen. Nach MÜNTER ist eine unspezifische erbliche Schwäche der Lunge (s. weiter hinten) die dem Tuberkulosegeschehen zugrunde liegende Eigentümlichkeit, die sich nach dem recessiven Erbgang durch die Generationen bewegt. Gegen die MÜNTERSche Arbeit sind jedoch zahlreiche Einwände erhoben (vgl. die Arbeiten von DIEHL und v. VERSCHUER), so daß der MÜNTERSchen Stellungnahme nur bedingte Bedeutung zukommt. ALONS, der auf eine spezifische erbliche Tuberkulosedisposition schließen zu müssen glaubt, hält ebenfalls den recessiven Erbgang für das Gegebene.

ICKERT und BENZE haben sich gleichfalls um die Klärung dieses Problems bemüht. Ihren Bemühungen standen ja besonders sorgfältig ausgearbeitete und zahlreiche Stammbäume zur Verfügung. Bei ihren Berechnungen haben sie die Methode von F. BERNSTEIN verwendet. Der von BERNSTEIN angegebenen Formel liegt die Prämisse zugrunde, daß keine Auslese des Materials vorliegt und daß RR-Individuen sämtlich Merkmalsträger sind. Die Berechnungen ergaben eine so weitgehende Übereinstimmung zwischen den für einen recessiven Erbgang zu erwartenden empirischen und theoretischen Ziffern, daß ICKERT und BENZE einen recessiven Erbgang der spezifischen Tuberkulosedisposition für wahrscheinlich halten.

Durchmustert man aber im einzelnen das von ICKERT und BENZE mitgeteilte Beobachtungsgut, so steigen doch einige Bedenken gegenüber dieser Annahme auf. In den Stammbäumen 3,44 und 50 (um nur einige zu nennen) sind je einmal zwei Ehegatten an Tuberkulose verstorben. Der Grad der Hinfälligkeit dieser Personen gegenüber der Tuberkulose wird durch die Tatsache ihres Todes an Tuberkulose scharf gekennzeichnet. Im Stammbaum 3 wird über 8 Nachkommen, im Stammbaum 44 über 4 und im Stammbaum 50 über 3 Nachkommen dieser Ehepaare berichtet. Bei dem Ehepaar mit 4 Nachkommen (Stammbaum 44) sind alle 4 Nachkommen gleichfalls einer Tuberkulose zum Opfer gefallen, bei dem Ehepaar mit 3 Nachkommen (Stammbaum 50) ist 1 Kind an Tuberkulose gestorben, 1 Kind tuberkulosekrank, 1 Kind zwar tuberkuloseinfiziert, aber klinisch gesund. Bei dem Ehepaar mit 8 Kindern bestehen folgende Verhältnisse: 2 Kinder an Tuberkulose gestorben, 3 Kinder tuberkulosekrank, 3 Kinder gesund. Hieraus sind doch gewisse Bedenken gegen die Annahme eines einfach recessiven Erbganges abzuleiten, es sei denn man berücksichtigt gleichzeitig einen unvollkommenen Durchschlag der Erbanlage.

VON SCHUBERTH, der sich auch mit diesem Problem beschäftigt hat, werden zwei für das Tuberkulosegeschehen wesentliche Erbeigenschaften angenommen: eine Widerstandsfähigkeit gegen Krankheiten überhaupt und eine Tuberkuloseanfälligkeit. Beide Eigenschaften werden bald als dominant, bald als recessiv angenommen. Den Überlegungen SCHUBERTHS liegen keine größeren Untersuchungsreihen zugrunde, seine Auffassung ist aber interessant.

GEISSLER unterscheidet bei seinen Überlegungen über den Erbgang der Tuberkulosedisposition scharf zwischen Tuberkuloseanfälligkeit und -hinfälligkeit. Ebenso wie DIEHL und v. VERSCHUER sieht er in den an Tuberkulose Sterbenden die ausgesprochensten Träger der erblichen Tuberkulosedisposition. GEISSLER kann sich auf Grund seines Beobachtungsgutes nicht zur Annahme eines recessiven Erbganges entschließen. Gegen diese Annahme sprechen nach ihm folgende Beobachtungen:

1. Ein tuberkulosehinfälliger Mann war in erster Ehe mit einer gesunden, in zweiter Ehe mit einer tuberkulosehinfälligen Frau verheiratet. Aus erster Ehe entsprangen neben drei klein gestorbenen Kindern 3 Söhne, welche die Gefährdungsperiode voll durchlebt haben, ohne an Tuberkulose zu erkranken. Von den 8 Kindern aus zweiter Ehe sind 6, d. i. 75% an Tuberkulose verstorben, 2 Kinder waren nicht tuberkulosehinfällig. Von den 17 Enkeln starben einer klein an Meningitis tuberculosa, einer hat eine verdächtige Krankheit überstanden. Von 24 Urenkeln und 15 Ururenkeln ist bei keinem Tuberkulose festgestellt worden. Nichttuberkulosehinfällig waren aus zweiter Ehe der älteste und der jüngste Sohn; diese waren beim Tode der Mutter 20, bzw. 10 Jahre alt.

2. Zwei tuberkulosehinfällige Eltern haben 9 Kinder, von denen 1 Kind klein (nicht an Tuberkulose) verstorben ist, mindestens 2 weitere Kinder sind nicht tuberkulosehinfällig.

Da beide Beobachtungen in die Zeit zwischen 1820 und 1865 fallen, in der die Tuberkuloseepidemie in der betreffenden Gegend (s. weiter oben) ihren höchsten Stand erreichte, ist die Wahrscheinlichkeit für eine Manifestationshemmung der Anlage auf Grund exogener Gegebenheiten sehr gering. Es ist also nach GEISSLER höchst unwahrscheinlich, daß die erbliche Tuberkulosedisposition bzw. Tuberkulosehinfälligkeit sich einfach dominant, oder einfach recessiv vererbt. Diese Auffassung von GEISSLER trifft dann jedoch nicht zu, wenn man einen unvollständigen Durchschlag des Genotypus — wie er ja auch aus den Zwillingsforschungen von DIEHL und v. VERSCHUER zu folgern ist — annimmt. Bei dieser Annahme sind auch von zwei tuberkulosehinfälligen Eltern, wenn auch selten, nichttuberkulöse Kinder zu erwarten.

Gegen einen recessiven Erbgang spricht nach GEISSLER auch die Tatsache, daß der Hundertsatz der tuberkulosehinfälligen Geschwister von tuberkulosehinfälligen Personen, deren Eltern beide tuberkulosefrei waren, zwischen 20 und 44,4% schwankt, im Durchschnitt also bei 32,35%, und nicht, wie bei recessivem Erbgang zu erwarten wäre, bei 25% liegt. Allerdings sind die dieser Berechnung zugrunde liegenden Zahlen klein. Auch gegen diese Ausdeutung GEISSLERs lassen sich Einwände erheben. Haben wir es doch bei der Tuberkulose nicht mit einem Erbmerkmal zu tun, das einfach festzustellen ist oder nicht.

GEISSLER kommt somit zum Schluß, daß die Dinge bei der Tuberkulose komplizierter liegen. Für ihn ist es auch fraglich, daß es nur einen einzigen einheitlich mendelnden Erbfaktor „Tuberkulosedisposition“ gibt. Zu dieser Auffassung führt ihn die schon weiter vorne ausführlich besprochene Tatsache der größeren Häufigkeit tuberkulosehinfälliger Personen in seiner Sippe vor und nach 1860, für die die natürliche Auslese allein nicht ausschlaggebend sein kann. Will man diese auffällige Tatsache erklären, so ist man gezwungen anzunehmen, daß entweder vor 1860 die Abwehrkräfte der Menschen durchschnittlich geringer gewesen sein müssen als jetzt, oder aber, daß die krankmachende Kraft des Tuberkulosevirus damals viel größer war als sie heute ist. Die Abwehrkraft des Menschen, irgendwie genotypisch verankert, kann aber wohl kaum durch Umwelteinflüsse und Auslesevorgänge in dieser an sich doch relativ kurzen Zeitspanne so entscheidend geändert worden sein, daß solche Differenzen zustande kommen. Es kann aber auch nicht angenommen werden,

daß die einzige einheitliche Erbanlage „Tuberkulosedisposition“ gegenüber dem Erreger eine schwankende Wertigkeit hat. Auch die In-Rechnung-Stellung sehr starker Manifestationsschwankungen durch erbliche und nichterbliche, insbesondere umweltbedingte Modifikationsfaktoren kann nicht hinreichen, um den großen Unterschied der absoluten und relativen Häufigkeit innerhalb derselben Sippe in der Zeit um die Mitte des vorigen Jahrhunderts und jetzt zu erklären. Nach GEISSLER zwingen diese Überlegungen zur Annahme, daß es einen einzigen einheitlich mendelnden Erbfaktor „Tuberkulosedisposition“ nicht gibt. Nach ihm sind an die Seite der allgemeinen artmäßigen Tuberkuloseempfindlichkeit (T) zwei verschiedene Genotypen zu stellen, deren Kombinationen in den einzelnen Phänotypen die verschiedenen Formen des Tuberkuloseverlaufs bedingen: 1. eine Zusatzempfindlichkeit für Tuberkulose (Z) und 2. ein Abwehrfaktor (H).

Er kommt so zur Aufstellung folgender 3 Gruppen möglicher Konstellationen des Phänotyps:

Gruppe a: absolute Tuberkulosehinfälligkeit:

ThhZZ	}	Abwehrfaktoren fehlen, Zusatzempfindlichkeit ist in homo- bzw. heterozygoter Form vorhanden.
ThhZz		

Gruppe b: Tuberkuloseempfindlichkeit bei teilweiser Resistenz:

ThhZZ
 THhZz
 THHZZ
 THHzz

Gruppe c: Völlige Tuberkuloseresistenz:

THHzz
 THhzz
 Thhzz

GEISSLER unterbaut seine Erbformel, die er ausdrücklich nur als eine Arbeitshypothese bezeichnet, mit einer Reihe beachtenswerter Argumente.

1. Durch die Annahme eines dimeren Vererbungsmodus wird erklärlich, daß zwei tuberkulosehinfällige Eltern nicht hin- und nicht anfällige Kinder zeugen können. Diese Tatsache fand GEISSLER in seiner Sippe zweimal.

2. Der dimere Vererbungsmodus würde weiter erklären, daß sich in einer Familie Tuberkulosehinfälligkeit mit dominanter Prägung gehäuft und in direkter Übertragung fortpflanzen kann, ohne daß bei dem anderen Ehegatten eine Belastung oder Anfälligkeit für Tuberkulose nachweisbar ist.

3. Der Erbfaktor „Abwehrkraft“ braucht keineswegs als tuberkulosespezifisch angenommen werden, sondern kann als ein nichtspezifischer Faktor gewertet werden. Diese letztere Annahme würde verständlich machen, warum Umwelteinflüsse wie Hunger und dergleichen auf das Tuberkulosegeschehen einen so fühlbaren Einfluß ausüben.

4. Auch für den Intensitätsgrad der Epidemiewellen würde dieser Vererbungsmodus eine Erklärung zu geben vermögen. Die zu errechnende Höchstzahl Tuberkulosehinfälliger bei Zugrundelegung eines dimeren Vererbungsmodus entspricht etwa der Verhältniszahl der an Tuberkulose Gestorbenen zur Gesamtsterblichkeit in der Zeit des Höchststandes der Tuberkulosekurve.

Ob die Annahme eines dimeren Vererbungsmodus bei der spezifischen erblichen Tuberkulosedisposition zurecht besteht, wird die weitere Forschung zu erweisen haben. GEISSLER gebührt zweifellos das Verdienst, den Besonderheiten bei der Tuberkulose, die nur schwer mit einem einfach recessiven Erbgang in Einklang zu bringen sind und die doch gerade im einzelnen so scharf und auch häufig hervortreten, Rechnung getragen zu haben.

Manche von DIEHL und v. VERSCHUER herausgestellte Erkenntnis deckt sich weitgehend mit den von GEISSLER auf andere Art gefundenen Ergebnissen.

Auch DIEHL und v. VERSCHUER schlossen auf die Existenz eines zusätzlichen, von der allgemeinen Empfänglichkeit aller Menschen für das tuberkulöse Virus als Ausdruck ihres Artcharakters zu trennenden besonderen Faktors. DIEHL und v. VERSCHUER haben die Existenz gradueller Unterschiede in der Tuberkulosedisposition eingehend erörtert. Sie haben die Existenz umweltlabiler und umweltstabiler erblicher Anlagen herausgestellt. Sie erwogen ebenfalls die Möglichkeit des Wirkens mehrerer Erbfaktoren bei der Tuberkulose. Die Auffassung von GEISSLER findet somit auch eine gewisse Stütze durch Ergebnisse der Zwillingsforschung.

7. Über das Wesen der spezifischen erblichen Tuberkulosedisposition.

Trotzdem wir bisher keinerlei Anhaltspunkte darüber haben, in welcher Richtung und auf der Grundlage welcher Gegebenheiten das Wesen der spezifischen erblichen Tuberkulosedisposition gesucht werden muß, so sei doch kurz auf dieses Problem hier eingegangen. DIEHL und v. VERSCHUER haben nach ihrer Feststellung an Zwillingen, daß eine erbliche Veranlagung für Entstehung und Ablauf der Tuberkulose von maßgebender Bedeutung ist, die Frage nach dem Wesen der erblichen Tuberkulosedisposition aufgeworfen. Sie haben folgende 3 Fälle als möglich angesehen und im einzelnen erörtert:

Fall 1. Eine oder mehrere Erbanlagen sind die Ursache für eine *spezifische Disposition* zur Tuberkulose.

Fall 2. Die erbliche Disposition zur Tuberkulose ist eine *unspezifische* in der Art, daß bestimmte, erbbedingte Körperzustände, die auch bei Nicht-tuberkulösen vorkommen, mit häufiger Erkrankung an Tuberkulose einhergehen. Die Forschungen um den Problemkreis „Konstitution und Tuberkulose“ haben eine Reihe derartiger Beziehungen ergeben, ohne daß wir aber bis heute wissen, ob die für die Tuberkulose wichtigen konstitutionellen Besonderheiten selbst die erbliche Disposition darstellen, oder ob sie nur manifestationsfördernde Faktoren für eine spezifische Erbdisposition sind.

Fall 3. Es gibt weder eine spezifische noch eine unspezifische erbliche Tuberkulosedisposition; trotzdem können erbgleiche Zwillingspaare in ihrem Tuberkuloseverhalten ähnlicher sein als erbverschiedene, weil sie infolge ihrer ähnlichen körperlichen und psychischen Verfassung häufiger in gleicher Weise der Infektion ausgesetzt werden.

DIEHL und v. VERSCHUER nehmen zuerst zum *3. Fall* Stellung. Neben anderem weisen sie besonders darauf hin, daß gegen eine solche Annahme die größere Verschiedenheit im Tuberkuloseverhalten der Paarlinge der *älteren* erbverschiedenen Zwillingspaare spricht, während bei den erbgleichen Zwillingspaaren Diskordanzen gerade bei den *jüngeren* Paaren zu beobachten sind. Darüber hinaus ist bei den erbverschiedenen Zwillingspaaren in zahlreichen Beobachtungen eine schwerste Exposition beider Paarlinge nachgewiesen (siehe auch die Beobachtungen von ELIASBERG, UEHLINGER und KÜNSCH u. a.), trotzdem erkrankt nicht selten nur *ein* Paarling; daß dies vorwiegend bei erbverschiedenen Zwillingspaaren vorkommt, kann nicht aus Gründen des Infektionsvorgangs erklärt werden. Die Möglichkeit 3 wird so von DIEHL und v. VERSCHUER abgelehnt.

Um zu einer Klärung der zweiten Möglichkeit, wie sie oben als *Fall 2* angeführt ist, zu kommen, haben DIEHL und v. VERSCHUER in mühevoller Kleinarbeit ihr anthropologisches Material zusammengestellt und überprüft. Sie haben die Korrelationen zwischen den Tuberkulosekonkordanz- bzw. -diskordanzwerten (bei erbgleichen und erbverschiedenen Zwillingspaaren getrennt) zu Körpergewicht, Körpergröße, Länge der vorderen Rumpfwand usw. unter Berechnung der Mittelwerte der prozentualen Abweichung geprüft. Sie haben

weiter Indexberechnungen, unter Zugrundelegung der Befunde bei gesunden Zwillingspaaren im Vergleich zu den tuberkulösen vorgenommen. Es war aber nicht möglich, zu diesen Gegebenheiten oder zu sonstigen besonderen körperlichen Erscheinungsformen irgendwelche Beziehungen zu finden.

DIEHL und v. VERSCHUER sind somit zu einer Ablehnung auch des Falles 2 gekommen. Da Fall 2 und 3 abzulehnen war, blieb nur die Möglichkeit des Falles 1, nämlich das Bestehen einer spezifischen erblichen Tuberkulose-disposition: „Eine oder mehrere Erbanlagen bewirken, daß ihr Träger mit überdurchschnittlicher Wahrscheinlichkeit an Tuberkulose erkrankt und eine größere Hinfälligkeit gegenüber der tuberkulösen Infektion zeigt; Fehlen des betreffenden Genotyps verleiht eine erhöhte ‚natürliche‘ Resistenz gegen tuberkulöse Infektion.“

Die Frage, ob es verschiedene Genotypen „Tuberkulosedisposition“ gibt, mußte von DIEHL und v. VERSCHUER offen gelassen werden. Eine solche Annahme wurde von ihnen als möglich, wenn auch nicht als sehr wahrscheinlich bezeichnet. Klar wurde aber ausgedrückt, daß auf Grund ihrer Beobachtungen an erblichen Zwillingen als feststehend anzunehmen ist, daß die *phänotypische Manifestierung der Anlage beträchtlichen Schwankungen unterworfen* ist. Als Ursachen hierfür erkannten sie erbliche und nichterbliche Modifikationsfaktoren.

Im Rahmen der *erblichen Modifikationsfaktoren* liegt die Bedeutung konstitutioneller Eigentümlichkeiten, so auch vom Habitus asthenicus, von innersekretorischen Störungen, von lokalen und Organdispositionen usw.; im Rahmen der *nichterblichen Modifikationsfaktoren* liegt die umweltbedingte Dispositionssteigerung und vor allem der modifizierende Einfluß von seiten der Infektion.

Diese Auffassung von DIEHL und v. VERSCHUER hat im allgemeinen Zustimmung erfahren. Es ist ja an sich gleichgültig, ob mit DIEHL und v. VERSCHUER von erblichen und nichterblichen Modifikationsfaktoren, oder, wie ICKERT und BENZE es tun, von Hilfsfaktoren oder wie von anderer Seite es geschieht, von Gestaltungsfaktoren gesprochen wird. Im einzelnen aber ergeben sich bei den Autoren doch bemerkenswerte Unterschiede.

So konnten DIEHL und v. VERSCHUER, ausgehend von der Tatsache, daß sie keine Anhaltspunkte dafür gewinnen konnten, daß die erbliche Tuberkulosedisposition mit besonderen Zuständen der Körperverfassung verknüpft ist, dem Faktor „Körpertyp“, hierunter selbstverständlich auch dem asthenischen Typus, lediglich die Bedeutung einer, die Manifestation der Anlage etwas modifizierenden Gegebenheit zuweisen. ICKERT und BENZE kommen im Laufe ihrer Stammbaumuntersuchungen zwar auch zu dem Ergebnis, „daß Körpertyp und Tuberkulose bzw. Anlage zur Tuberkulose keinesfalls als stets miteinander gekoppelt angesehen werden können“, sehen aber doch im leptosomen Habitus einen Hilfsfaktor von solchem Ausmaß, daß sie eine Gefahrenskala für den Einfluß des leptosomen Körpertyps auf die Häufigkeit der Tuberkulose aufgestellt haben und ihre Verwendung für die Eheberatung empfehlen. Auch SCHREMPF sieht sehr enge Koppelungen zwischen der erblichen Tuberkulosedisposition und dem asthenischen Habitus als gegeben an. Es ist so sehr dankenswert, daß GEISSLER in seiner Sippe auch diesem Problem nachgegangen ist. Zum ersten Male ist an Stelle einer summarischen Betrachtung einer größeren Anzahl von Einzelindividuen diese Frage bei verschiedenen Erblinien geprüft worden. GEISSLER untersuchte, ob in Erblinien mit häufig auftretendem leptosomen Körperbautyp die Tuberkuloseempfindlichkeit höher liegt als bei anderen Erblinien. Dieser Weg war besonders deshalb aussichtsreich, weil sich ergab, daß die einzelnen Körperbautypen weitgehend von Erbeinflüssen abhängig sind. Er kommt zu dem Ergebnis, daß ein innerer kausaler Zusammenhang zwischen der Häufigkeit des leptosomen Typus und der Tuberkulosehinfälligkeit der einzelnen Erblinien nicht

angenommen werden kann. Wenn die Anfälligkeit einschließlich Tuberkuloseverdacht berücksichtigt wird, so verschiebt sich das Ergebnis nur unwesentlich. Er fand dagegen, daß bei Angehörigen von Erblinien mit stärkerer Tuberkulosehinfälligkeit meist gleichzeitig auch eine erhöhte durchschnittliche Anfälligkeit für anderweitige Erkrankungen besteht, ein Ergebnis, das dafür spricht, daß der allgemeinen Körperverfassung eine gewisse begünstigende Rolle bei der Tuberkulosehinfälligkeit zukommt. Diese allgemein wenig widerstandsfähige Körperverfassung drückt sich aber nicht in einem bestimmten Körpertyp aus.

Die Stellungnahme von UEHLINGER und KÜNSCH entspricht im wesentlichen derjenigen von DIEHL und v. VERSCHUER. Sie schlagen vor, mehr von einem *genischen Milieu*, das zur Tuberkuloseerkrankung disponiert, zu sprechen, in dem sowohl die spezifische Disposition wie die erblichen Modifikationsfaktoren eingeschlossen sind. „Das genische Milieu bestimmt die allgemeine Entwicklungstendenz des Tuberkuloseinfektes im Sinne eines letalen oder nichtletalen Ablaufes, in seltenen Fällen auch die Lokalisation postprimärer Herde.“ UEHLINGER und KÜNSCH lösen aber aus dem Ausdrucksbereich der erblichen Tuberkulosedisposition den postprimären Ausbreitungsmodus, die Zahl und Lokalisation der Metastasen heraus und sehen diese Gegebenheiten vor allem von der konditionalen Konstellation, insbesondere vom Lebensalter abhängig. Auf die hohe Wertung des Lebensalters für die Formgestaltung der Tuberkulose durch GSELL und UEHLINGER wurde schon weiter vorne hingewiesen. Es wurde aber weiter vorne auch ausgesprochen, daß zweifellos nicht allein die Verlaufsrichtung, sondern auch das pathogenetische Erscheinungsbild des tuberkulösen Geschehens von erblichen Gegebenheiten abhängig ist. Die endgültige Entscheidung in dieser Frage wird durch das Tierexperiment fallen.

Während BERGHAUS in seiner vorläufigen Mitteilung, DIEHL und v. VERSCHUER folgend, eine Spezifität der Erbanlagen für wahrscheinlich hielt, tritt er nun, der Ansicht MÜNTERS beipflichtend, mehr für ihre Unspezifität ein. Seines Erachtens „kommt es der Tuberkulose weniger auf die Spezifität der Disposition an als vielmehr auf eine Schwäche, Minderwertigkeit des betreffenden Gewebes, mag sie nun ererbt oder erworben sein. Dieser Minderwertigkeit bedarf sie zu ihrer Ansiedlung; ein ungeschwächtes Gewebe läßt ihre Entwicklung nicht zu. Die Disposition stellt somit ein Negativum in der Widerstandskraft des menschlichen Körpers dar. — Ein weiterer Grund für die Annahme einer unspezifischen Disposition ist für mich das auffallend häufige Vorkommen konstitutioneller Erkrankungen in den Sippen der extrapulmonalen Tuberkulose. Nur wenig dieser lassen die Merkmale einer körperlichen Minderwertigkeit vermissen“ (BERGHAUS).

So schön und wertvoll die Untersuchungen von BERGHAUS sind, so ist es gerade dieses Moment der Aufzählung unzähliger krankhafter Zustände heterogener Art, die sicher nichts mit Tuberkulose zu tun haben (sie sollen wohl nach BERGHAUS das Moment der Minderwertigkeit bestimmter Organe bzw. Organsysteme darlegen), die den Leser stutzig machen und ihm die reine Freude an der Arbeit nehmen. Berührt die *grundsätzliche Auswertung* des Vorkommens einer Tuberkulose des Darmbeines bei einem Jungen und des Vorkommens einer kongenitalen Hüftgelenkluxation ohne Tuberkulose bei seiner Schwester schon eigenartig, so ist aber erschütternd die Verleihung des Knochentuberkulosekennzeichens (Tafel I) einer Person, die mit den Worten: „lebt ledig, seit einem Jahr offener Fuß“ gekennzeichnet ist. Anscheinend erhält diese Person dies Zeichen nur deshalb, weil zwei weitere Personen der Sippe eine eindeutige Knochentuberkulose haben. Dieses ist nicht der einzige Fall dieser Art, sondern nur einer von vielen. Wenn diese Feststellung auch wohl nichts an den genealogischen Ergebnissen ändert, so ergibt sich hieraus doch ein Moment der Unsicherheit. BERGHAUS scheint alles unter seinen Händen zu verschwimmen

und es darf so nicht wundernehmen, daß er zum Begriff der Unspezifität der Tuberkulosedisposition gelangt.

Dieser Annahme steht neben den von DIEHL und v. VERSCHUER durchgeführten Konstitutionsuntersuchungen sicher aber die zwingende Tatsache gegenüber, daß bisher nicht eine einzige Zwillingbeobachtung bekannt geworden ist, wo die Tuberkulose irgendeines besonderen Organs oder Organsystems bei einem Paarling mit einer anderen Krankheit dieses Organs oder Organsystems bei dem anderen Paarling zusammengetroffen wäre. Es ist hier gleichgültig, ob es sich hier um die Lungen, Haut oder Knochen handelt. Die GEISSLERsche Feststellung, daß bei Angehörigen von Erblinien mit stärkerer Tuberkulosehinneigung meist gleichzeitig auch eine erhöhte durchschnittliche Anfälligkeit für anderweitige Erkrankungen besteht, wird hierdurch nicht berührt. Gerade GEISSLER hat in einer eben erst erschienenen Arbeit, die die Untersuchungen von KLARE und seiner Schule zu seinen Auffassungen in Einklang zu bringen sucht, die Spezifität der erblichen Tuberkulosedisposition hervorgehoben. Für ihn sind alle übrigen erblichen Modifikationsfaktoren der Konstitution unspezifische Gegebenheiten.

VII. Die Staublungenkrankheit.

Es mag überraschen, daß im Kreis der in diesem Handbuch anzuführenden Krankheiten sich auch die Staublungenkrankheit findet. Es liegen jedoch in der Literatur Mitteilungen vor, die das Wirken erblicher Gegebenheiten bei der Entstehung von Staublungen, vor allem schweren Grades, sehr nahe legen.

Die Staublungenkrankheit hat in den letzten 1½ Jahrzehnten eine beträchtliche Bearbeitung erfahren, die Anschauungen über das Wesen dieser Krankheit haben als Folge zahlreicher Untersuchungen über die Verbreitung und Entstehung der Staublungen bei staubgefährdeten Personen eine wesentliche Wandlung erfahren. Während 1919 KÖLSCH, ein guter Kenner dieser Krankheit noch äußern konnte: „Wer in ein Staubgewerbe geht, weiß, was er zu erwarten hat“ und THIELE 1921 noch die Ansicht vertrat: „Wohl hat jeder Porzellaner mit zunehmendem Berufsalter die Aussicht, an seiner Lunge geschädigt zu werden“, faßt wenige Jahre später MAVROGORDATO seine Ansicht dahin zusammen, „daß unter gleichen Verhältnissen nicht bei jedem Menschen eine Staublunge entsteht“. Diese Ansicht wird heute von zahlreichen Autoren geteilt und hat inzwischen verschiedentlich zur meist rein spekulativen Erörterung der Frage geführt, ob es eine individuelle Disposition zur Staublunge gibt. Diese Frage wird von ICKERT und anderen bejaht.

In letzter Zeit sind von verschiedenen Seiten Familienbeobachtungen mitgeteilt worden, die geeignet erscheinen, den Begriff der „*individuellen Disposition*“ bei der Staublungenkrankheit zu spezifizieren.

LOCHTKEMPER fand bei Sichtung seines Beobachtungsmaterials in der Anamnese nicht selten die Angabe, daß Vater, Sohn und Bruder in demselben Beruf tätig waren und vielfach unter den gleichen äußeren Verhältnissen arbeiteten. Auffällig war nun, daß in manchen Familien keine schwere Silicose, in anderen aber schon frühzeitig eine schwere Silicose auftrat. Das von LOCHTKEMPER mitgeteilte Beobachtungsgut sei im folgenden wiedergegeben.

Ein Schleifer hatte nach 51 Jahren nur eine leichte Silicose, sein Sohn zeigte nach 10 Jahren fragliche Silicose. Ein Vetter und dessen Sohn waren ebenfalls wenig geschädigt.

In einer anderen Schleiferfamilie E. fand sich nach 10, 26 und 47 Jahren silicotische Veränderung geringen Grades, bei einer verwandten Familie nach 59 und 42 Jahren mittlere Silicose.

Im Gegensatz hierzu bei Familie Ch. bei einem Schleifer am Sandstein nach 8¾ Jahren Silicose III, bei einem Bruder nach 8 Jahren Silicose II.

Familie G. zeigte bei 5 Familienangehörigen die mittelschwere bis schwere Staublungenform.

In einer Schleiferfamilie N. starben 3 Brüder an Schleiferlunge im Alter von 39, 41 und 50 Jahren, ein noch lebender Bruder hat nach 27 Jahren eine Silicose III. Anamnestisch kein Anhalt für Tuberkulose.

In der Familie A. B. starb der Vater im Alter von 55 Jahren an Silicose; 6 Söhne wurden ebenfalls Schleifer, davon starben 3 Söhne im Alter von 38, 39 und 41 Jahren an Silicose, ein Sohn im Alter von 44 Jahren hat nach 25 Jahren eine Silicose III, 2 Söhne fühlen sich gesund (sie konnten bisher noch nicht erfaßt werden).

In einer Steinklopferfamilie N. erkrankten 3 Brüder nach 38, 34 und 36 Jahren nur an einer leichten bis mittelschweren Form der Silicose. In einer Seitenlinie dieser Familie N. erkrankte ein Steinklopfer auf Grauwacke nach 23 Jahren an Silicose III, dessen Bruder, ebenfalls ein Steinklopfer, mit 42 Jahren an Staublunge gestorben war.

Bei Quarzmühlendarbeitern waren diese Beobachtungen noch auffälliger:

Zum Beispiel: W. St. erkrankt nach 3jähriger Tätigkeit an einer leichten Silicose und hat schon nach *einem* weiteren Jahr eine Silicose III. Er ist an schwerer Silicose gestorben. Ein Bruder hatte bei der ersten Kontrolluntersuchung nur eine ganz beginnende Staublunge (0—1), bei der zweiten Kontrolluntersuchung nach einem Jahr schon eine Silicose II. Die Eltern leben, sind gesund. Ein Verwandter zeigte nach 5 Jahren eine Silicose II. Grades.

Die Gebrüder M. erkrankten nach $1\frac{3}{4}$ Jahren, bzw. 7 Jahren (davon 3 Jahre als Vorarbeiter) an Silicose II bzw. III.

Nach LOCHTKEMPER können diese Beobachtungen eine gewisse vererbte Disposition vermuten lassen, sind aber noch zu gering, um zu überzeugen. LOCHTKEMPER glaubt zu ersehen, daß die Schwere und der weitere Verlauf der Silicose mit von der Empfänglichkeit des Bodens, auf den die Kieselsäure einwirkt, abhängig ist.

Inzwischen sind Beobachtungen von SCHILLING mitgeteilt worden, die denen von LOCHTKEMPER sehr ähneln, und die SCHILLING zur Annahme einer gewissen familiären Disposition zur Pneumokoniose führten. SCHILLING sah bei Familien, von denen 3 oder 4 Söhne im Schauinslandbergwerk beschäftigt waren, nach 6, 8 und 10 Jahren Arbeitszeit nur eine Silicose I. oder II. Grades auftreten, während in anderen Familien sämtliche Mitglieder unter genau denselben Arbeitsbedingungen schon nach $2\frac{1}{2}$ —5 Jahren die schwersten Lungenveränderungen aufwiesen.

Systematisch ist dieses Problem erstmalig von E. GEISLER an der Mansfelder Bergwerksbevölkerung bearbeitet worden. Die Untersuchungen bestätigen einmal die schon von anderer Seite hervorgehobenen großen individuellen Schwankungen bei der Ausbildung von Staublungenveränderungen. Sie zeigen weiter, daß die individuellen Schwankungen nicht nur das Entwicklungstempo der schweren Staublungen, sondern auch die fein- und mittelknotigen Staublungen betreffen.

Die Untersuchungen von E. GEISLER bestätigen weiter die Ergebnisse von LOCHTKEMPER und SCHILLING. Es ergab sich ein familienweise recht deutlich verschiedenes Verhalten dem kieselsäurehaltigen Staub gegenüber, das sich auf der einen Seite in einer gleichmäßigen Anfälligkeit, auf der anderen Seite in einer übereinstimmenden Widerstandsfähigkeit äußerte. Abweichende Beobachtungen sind vorhanden, aber verhältnismäßig selten. Sie betreffen vor allem Familien, in denen die Bereitschaft zur Staublungerkrankung um eine mittlere Linie schwankt. Auffallenderweise stimmt in vielen Familien die Zeit, die zur Ausbildung des, der jeweiligen Familie eigentümlichen Staublungengrades notwendig ist, bei den einzelnen Familienmitgliedern weitgehend überein. Dieses zeigt sich besonders auffällig bei 2 Zwillingspaaren.

Leider ist die Eiligkeit der gleichgeschlechtlichen Zwillinge nicht bestimmt worden. Bei dem einen Paar hatten die Zwilling Brüder bei weitgehend gleicher Umweltgefährdung nach 47 bzw. 48 Jahren eine schwere Staublunge, bei dem anderen Zwillingpaar nach 37 bzw. 38jährigem Untertagearbeiten beide Brüder das Stadium II—III erlangt.

Die Tatsache der individuell wechselnden Entstehungszeit der Staublungen, die familiäre Häufung der Staublungen und endlich die Übereinstimmung in zeitlicher Hinsicht zur Ausbildung bestimmter Staublungengrade bei den Gliedern der einzelnen Familien legt nach GEISLER eine Abhängigkeit der Erkrankung an schwerer Staublunge vom Anlagegefüge nahe.

Bei der Erörterung über das Wesen der Staublungendisposition stellt E. GEISLER fest, daß nach allem ein einheitlicher Faktor für diese Disposition nicht angenommen werden kann. Der *Staubfilterung durch die Nase*, für die LEHMANN in seinen wertvollen Untersuchungen eine große Individualität festgestellt hatte, möchte E. GEISLER nicht eine so entscheidend große Bedeutung für das verschiedene Verhalten der Staubgefährdeten beimessen, wie es LEHMANN getan hat, doch wird dieser Faktor durchaus anerkannt. Als weiteren, hier in Betracht zu ziehenden Faktor, erörtert E. GEISLER die *Selbstreinigung* der Lunge: Sekretion der Schleimhäute, Flimmerepithelstrom, Phagocytose in den Alveolen, Abtransport des Staubes in den Lymphbahnen des Lungengewebes (BÖHME und LUCANUS). Hierzu kommt, daß nach den Untersuchungen von GERSTEL auf große individuelle Unterschiede in der *Reaktionsgröße gegenüber Kieselsäure* geschlossen werden muß. Auf die verschiedene Intensität der Selbstreinigung der Lunge von Staub und auf die individuell graduellen Unterschiede in der Reaktionsfähigkeit gegenüber Kieselsäure gründet sich letztlich die Bereitschaft zur Erkrankung an Staublunge.

Welcher unter den angeführten Gegebenheiten die entscheidende Rolle für die Staublungendisposition zuerkannt werden muß, ist nicht klar. Da die Übereinstimmung in zeitlicher Hinsicht im Rahmen der einzelnen Familien so groß ist, ist nach E. GEISLER damit zu rechnen, daß entweder einem dieser Faktoren ein Vorrang zukommt, oder aber es besteht zwischen diesen Faktoren ein enger innerer Zusammenhang.

Diese letzten Ausführungen von E. GEISLER erinnern daran, daß von ICKERT vor Jahren auf Grund auch von Erhebungen bei der Mansfelder Bergwerksbevölkerung mitgeteilt wurde, daß Leptosome den größten Anteil unter den Staublungenkranken des dritten Stadiums stellen. Nach SCHWARZ bestehen aber eindeutige Beziehungen zwischen dem Körperbautyp und dem Charakter und damit der Funktion der Schleimhaut. Man könnte also versucht sein, die Ergebnisse von ICKERT mit den Ausführungen von E. GEISLER hinsichtlich der Selbstreinigung der Lunge in Beziehung zu setzen. Leider hat aber E. GEISLER die Ergebnisse von ICKERT nicht bestätigen können. Sie fand bei der Mansfelder Bergwerksbevölkerung keine klaren Beziehungen zwischen Körperbautyp und einer anderen körperbaulichen Besonderheit und schwerer Staublunge, abgesehen von einer möglichen Bevorzugung der besonders schwächlichen und besonders fettleibigen Typen.

E. GEISLER hält es für möglich, daß die letzte Ursache für die Ausbildung einer schweren Staublunge in einer gewissen familiären Organschwäche besteht. Sie kommt zu dieser Auffassung, weil sie in den Familien, in denen schwere Staublungenerkrankungen auftreten, oft auch eine Häufung anderer Lungenkrankheiten (Tuberkulose, Pneumonie) beobachten konnte. Ob nur in einer solchen allgemeinen und nicht in einer spezifischen Ursächlichkeit das Wesen der Staublungendisposition besteht, das wird die weitere Forschung zu ergeben haben. Die Feststellung von E. GEISLER, daß zwar nur ein kleiner Teil der Bergleute an *schwerer* Staublunge erkrankt, die Zahl der Arbeiter aber andererseits, die unter den gleichen Bedingungen nicht wenigstens eine mittlere Staublunge erwerben, noch viel geringer ist, spricht nicht gegen die Möglichkeit des Vorliegens spezifischer Vorgänge. Mit aller Reserve sei hier auf die Verhältnisse bei der Tuberkulose hingewiesen. Wie bei ihr besteht anscheinend auch gegenüber kieselsäure-

haltigem Staub eine allgemeine Empfänglichkeit, zu der aber eine Zusatzempfänglichkeit hinzutreten kann, für die die bekannten natürlichen und auch erworbenen Dispositionen zur Staublunge keine hinreichende Erklärung zu geben vermögen, die vielmehr zur Annahme spezifischer Hinfälligkeit auf erblicher Grundlage zwingt.

Schrifttum.

Physiologie.

SPAICH, D. u. M. OSTERTAG: Die Vitalkapazität bei eineiigen und zweieiigen Zwillingen. *Erbarzt* 1936, Nr 5.

VERSCHUER, v.: Ergebnisse der Zwillingsforschung. *Verh. Ges. phys. Anthropol.* 6.

WEITZ, WILH.: Studien an eineiigen Zwillingen. *Z. klin. Med.* 101 (1925). — WERNER, M.: Erb- und Umweltunterschiede in der Vitalkapazität der Lungen. *Dtsch. Ges. Vererbgswiss.* 1937. — Die Erb- und Umweltbedingtheit der Unterschiede bei der vitalen Lungkapazität und einigen zugehörigen Körpermaßen und Indices. *Z. menschl. Vererbgslehre* 21, H. 3 (1937).

Lungenlappung.

BACANU, C.: Zum Studium des überzähligen Lungenlappens (Lobus azygos). *Z. Tbk.* 80 (1938). — BLASI, BENEDETTO e ALESSANDRO GORGONE: Ulteriore contributo allo studio della lobazione polmonare specialmente in rapporto ai tipi costituzionali. *Arch. ital. Anat.* 31 (1933). — BLUNTSCHLI, H.: Bemerkungen über einen abnormen Verlauf der Vena azygos in einer den Oberlappen der rechten Lunge durchsetzenden Pleurafalte. *Gegenbauers Jb.* 33 (1905). — BOEHNHARDT, HERBERT: Das röntgenologische Bild des Azygoslappens. *Dtsch. Tuberkulosebl.* 12 (1938).

CAIRNEY, J.: Der Vena azygos-Lappen. *J. of Anat.* 58 (1923). — CERVIA, TOMAS: Neuer kasuistischer Beitrag zum Studium der rechtseitigen Azygoslappen und -einschnitte. *Rev. argent. Tbc.* 3 (1937).

DAAN, ALBERT: Der Lobus venae azygos im Röntgenbilde. *Acta radiol. (Stockh.)* 14 (1933). — DEHERRIPON, D'HOOR et CALLENS: Lobe azygos et malformations scissurales. *Revue de la Tbc., III.* s. 13 (1932).

FANANO, V.: Über einige pathologische Fälle von akzessorischem Lappen der rechten Lunge. *Lotta contra Tbc.* 8 (1937). — FLEISCHNER, FELIX: Der Lob. inf. acc. der Lunge und seine Bedeutung für die Röntgendiagnostik. *Fortschr. Röntgenstr.* 47 (1933).

GENNADIEW, A. N.: Zur Frage der Morphologie des Lungenlappchens der Vena azygos. *Z. Anat.* 92 (1930).

KERLEY, PETER: Congenital diseases of the lung. *Brit. J. Radiol.* 5 (1932).

LAMARQUE, P. et P. BÉTOULIÈRES: Quelques nouveaux cas de lobe azygos découverts par les rayons X. *Arch. Electr. méd.* 39 (1931). — LOBEN, FRANZ: Neuere Beobachtungen über den Lobus venae azygos. *Fortschr. Röntgenstr.* 43 (1931).

MÜLLER, HEINRICH: Lungen und Pleura. HENKE-LUBARSCHE Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. III, Teil 1. Berlin: Julius Springer 1928. — MÜLLER, RICHARD: Über den Lobus venae azygos und sein Vorkommen im Kindesalter. *Diss. Frankfurt a. M.* 1930.

RÖSSLE: Die innere (oder anatomische) Ähnlichkeit blutsverwandter Personen. *Verh. dtsh. path. Ges., 29. Tagg* 1936.

SCHNEIDER, P.: Die Mißbildungen der Atmungsorgane. SCHWALBE'S Handbuch der Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere, Teil III, 1. Lief., 2. Abt., Kap. VIII. Jena: Gustav Fischer 1909. — STIBBE, PHILIP: The accessory pulmonary lobe of the vena azygos. *J. of Anat.* 53 (1919).

TALIA, FERNANDO: Lungenabsceß im Lob. cardiacus. *Radiol. med.* 23 Nr 11 (1936).

Underwood, E. Ashworth and NORMAN TATTERSALL: The accessory lobe of the azygos vein. *Tubercle* 15 (1933).

VELDE, GUSTAV: Ein eigentümlicher Schattenstreifen in der rechten Lungenspitze. *Fortschr. Röntgenstr.* 36 (1927). — VITA, J.: Contributo anatomo-patologico e radiologico allo studio del lobo della vena azygos e del lobo cardiaco. *Arch. di Radiol.* 9 (1934).

Bronchiektasen, gutartiger Spontanpneumothorax.

Zusammenfassende Arbeiten.

BRAUER, LUDOLPH: Pathologie und Therapie der Bronchiektasen. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 1925.

DUKEN u. VON DEN STEINEN: Das Krankheitsbild der Bronchiektasie im Kindesalter. *Erg. inn. Med.* 34 (1928).

KARTAGENER, M.: Das Problem der Kongenitalität und Heredität der Bronchiektasien. *Erg. inn. Med.* **49** (1935). — KJAERGAARD, HANS: Spontaneous pneumothorax in the apparently healthy. Kopenhagen 1932.

SAUERBRUCH, FERD.: Zur Frage der Entstehung und chirurgischen Behandlung von Bronchiektasien. *Arch. klin. Chir.* **148** (1927). — Die operative Behandlung der kongenitalen Bronchiektasien. *Arch. klin. Chir.* **180** (1934).

WEITZ, W.: Die Vererbung innerer Krankheiten. Stuttgart: Ferdinand Enke 1936. — WIESE, O.: Die Bronchiektasien im Kindesalter. Berlin: Julius Springer 1927.

Einzelarbeiten.

ACKERMANN, V.: Über einen Fall eines doppelseitigen Spontanpneumothorax nicht-tuberkulösen Ursprungs. *Klin. Med. (russ.)* **1931**, Nr 5. — ADAMS, RALPH and E. CHURCHILL: Situs inversus, Sinusitis, Bronchiektasis. *J. thorac. Surg.* **7**, H. 2 (1937). — AEBY: Der Bronchialbaum der Säugetiere und der Menschen. Leipzig: Wilhelm Engelmann 1880. — Der Bronchialbaum des Menschen bei Situs inversus. *Arch. Anat. u. Entw.gesch.* **1882**. — AQUILAR, NIJENSOHN u. GUAGLIANONE: An. del centro de invest. Fisiol. Buenos Aires **1936**. — ARCE, JOSÉ: Total pneumonectomy for congenital bronchiectasis. *J. thorac. Surg.* **6** (1937).

BALLON, SINGER and GRAHAM: Bronchiectasis. *J. thorac. Surg.* **1**. — BARD: Les dilatations idiopathiques des organes tubulés ou cavitaires. *J. Méd. Lyon* **1922**. — BEHRMANN, A.: Über die Symptomtrias Situs inversus, Bronchiektasien und Polyposis nasi. *Beitr. Klin. Tbk.* **86** (1935). — BENDER, WILHELM: Über die Entwicklung der Lungen. *Z. Anat. u. Entw.gesch.* **75** (1925). — BJÖRKLUND, ÅKE: Röntgenogrammet och thorakoskopibilden vid ett fall av alternerande spontanpneumothorax. *Förhandlingar vid Nordiska Tuberkulosläkarföreningens Tionde Nöte* 1937. S. 99—105. Helsingfors 1938. — BROCK, B. W. and J. C. BELL: Disease of accessory nasal sinuses. *Amer. Rev. Tbc.* **38** (1938). — BÜHLER, KARL: Kongenitales bullöses Emphysem und Spontanpneumothorax. *Z. Tbk.* **79** (1938).

CAMERER, J. W. u. R. SCHLEICHER: Die Bedeutung der Erbveranlagung für die Entstehung einiger häufig vorkommenden Krankheiten nach Anamnesen von 1500 Zwillingpaaren. *Erbarzt* **1935**, Nr 5. — CASTEX, M., EGIDIO MAZZEI u. O. VACCAREZZA: Pneumothorax espontaneo benigno com visibilidade radiologica de borbulhas subpleurales e com-provação thoracoscopica. *Rev. brasil. Tbc.* **6**, No 39 (1937). — CASTEX, M. y F. MAZZEI: Nuevos estudios sobre los neumothorax espontaneos. Buenos Aires: El Ateneo 1937. — Anatomia, Radiologia y Pleuroscopia de las Burbujas subpleurales. *Arch. argent. Enferm. Apar. respir. Tbc.* **5**, No 3—6 (1937). — CHODKOWSKA, S.: Kasuistische Beiträge zur Kenntnis der Wabenlunge. *Virchows Arch.* **301** (1938).

DEBRÉ, ROBERT, JULIEN MARIE et M. MIGNON: Kystes congénitales du poumon. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris III.* s. **53** (1937). — DIEHL, K.: Vererbung von Lungenkrankheiten. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1934**. — DORENDORF, H.: Über die meist gutartige Form des Spontan-Pneumothorax. *Beitr. Klin. Tbk.* **79** (1932).

EBBS, J. H.: The Relation of upper Respiratory Tract Infection to early Bronchiectasis in Children. *Proc. roy. Soc. Med.* **30**, Nr 11 (1937). — EDEL, GESINE: Beitrag zur Bedeutung der kongenitalen Anlage und der erworbenen Pneumonien für die Entstehung der kindlichen Bronchiektasien. *Arch. Kinderheilk.* **108 II** (1936). — ENGEL: Erkrankungen der Respirationsorgane. *Handbuch der Kinderheilkunde*, 4. Aufl., Bd. 3. 1931.

FISCHER, B.: Der gutartige Spontanpneumothorax durch Ruptur von Spitzennarbenblasen — ein typisches Krankheitsbild. *Z. klin. Med.* **95** (1922). — FLICK, JOHN B.: Diskussionsbemerkung. *J. thorac. Surg.* **1937**, Nr. 2. — FRANK: Häufigkeit und Genese der Bronchiektasien. *Inaug.-Diss. Hamburg* 1929.

GLAUM, KLAUS: Bronchiektasien bei Situs viscerum inversus totalis. *Beitr. Klin. Tbk.* **91**, H. 4 (1938). — GOODALE, ROBERT W.: An analysis of 75 cases of bronchiectasis from the viewpoint of sinus infection. *Ann. of Otol.* **47** (1938). — GOUGH, J.: Fatal pneumothorax due to rupture of a solitary bulla of the lung. *Lancet* **1937 II**.

HODGE, G. E.: Relation of bronchiectasis to infection of the paranasal sinuses. *Arch. of Otolaryng.* **22** (1935). — *Canad. med. Assoc. J.* **34** (1936). — *J. Laryng. a. Otol.* **53** (1938). — HOHENNER, KARL: Untersuchungen zur Entstehung des gutartigen Spontanpneumothorax. *Beitr. Klin. Tbk.* **84** (1934). — HORLACHER, A.: Bronchiektasien bei Situs viscerum inversus. *Inaug.-Diss. Zürich* 1935.

JACCHIA, P.: Kongenitale linke Cystenlunge mit Aplasie des Unterlappens. *Röntgenprax.* **4** (1932). — JERMAN, J.: Beitrag zum Problem der Pathogenese der Bronchiektasie (tschech.). *Studia Tuberkulosea Pragensis*, Bd. II. 1937.

KARTAGENER u. ULRICH: Bronchiektasien und Veränderungen der Nebenhöhlen der Nase. *Beitr. Klin. Tbk.* **86** (1935). — KAUTZKY, A.: Neuere bronchographische Ergebnisse bei Ektasien der Bronchien. *Fortschr. Röntgenstr.* **54** (1936). — KJAERGAARD, HANS:

Pneumothorax simplex. Two cases with autopsy findings. Acta med. scand. (Stockh.) 80 (1933).

LARSEN, HOLST: Om spontanpneumotoraks hos tilsynelatende friske. Norsk. Mag. Laegevidensk. 94. — LENZ, F.: Die krankhaften Erbanlagen. BAUER-FISCHER-LENZ' Menschliche Erblehre. München: J. F. Lehmann 1936. — LILIENTHAL, HOWARD: Diskussionsbemerkung. J. thorac. Surg. 1937, Nr 2. — LJUNGDAHL: Zur Ätiologie und Pathogenese des sogenannten spontanen Pneumothorax. Dtsch. Arch. klin. Med. 126 (1918). — LOSSOW, D. v.: Angeborene Bronchiektasenbildung bei Geschwistern und einiigen Zwillingen. Dtsch. Z. Chir. 212 (1928).

MEYER, H. E.: Über Bronchiektasen bei einiigen Zwillingen. Zbl. inn. Med. 1938. — MORAWITZ, P.: Familiärer Spontanpneumothorax als Ausdruck konstitutioneller „Lungenschwäche“. Münch. med. Wschr. 1933 II. — MÜLLER, H.: HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie Bd. 3, Teil 1. 1928. — MÜLLER, PIUS: Über gutartigen familiären Spontanpneumothorax. Klin. Wschr. 1934 I.

NEUMANN, W.: Klinische Beobachtungen zur Ätiologie der chronischen Bronchiektasen. Med. Klin. 1938 I. — NÜSSEL, KURT u. H. HELBACH: Bronchiektasen bei Situs viscerum inversus totalis. Beitr. Klin. Tbk. 84 (1934).

OECHSLI, WALDO and S. H. MILES: Simultaneous bilateral spontaneous pneumothorax. A review of the literatur and report of a recurrent case due to congenital cysts of the lung. Amer. Rev. Tbc. 30 (1934).

PEARSON, E. F.: Nonparasitic cystic disease of the lung. J. thorac. Surg. 4 (1934). PRUVOST, P., ANDRÉ MEYER, ROY et DEPIÈRE: La suppuration des formations kystiques aériennes du poumon. Presse méd. 1938, No 93.

ROMHÁNYI, G. u. V. MACCONE: Zur Pathogenese der polycystischen Lungenveränderungen. Frankf. Z. Path. 50 (1937).

SANDOZ, E.: Über zwei Fälle von „fetalen Bronchiektasie“. Beitr. path. Anat. 41 (1907). — SATTLER, ANTON: Rasche Heilung eines bilateralen Spontan-(Ventil-)pneumothorax durch Dauerdrainage und Pleurolyse. Mitt. Ges. inn. Med. Wien 35 (1936). — SCHMINCKE, A.: Zur Genese des doppelseitigen Spontanpneumothorax. (Zugleich ein Beitrag zu den Mißbildungen des Lungengewebes.) Beitr. path. Anat. 80 (1928). — SCHWARZ: Siehe Staublungen. — SEGRE, R.: Le broncoectasie viste da un laringologo osservazioni et esperienz su 120 casi. Atti clin. otol. ecc. Univ. Torino 1938. — SERGENT, EMILE et RAOUL KOURILSKY: Les kystes congénitaux isolés et suppurés du poumon. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris III. s. 53 (1937). — STEMS, H.: Umschriebene Blasenbildung in der Lunge als Ursache von Spontanpneumothorax. Beitr. Klin. Tbk. 77 (1931). — SUNDER-PLASSMANN: Über pathologische Veränderungen des intramuralen Ganglienapparates bei Bronchiektasen. Arch. klin. Chir. 183 (1935).

UEHLINGER, ERWIN u. M. KÜNSCH: Siehe Tuberkulose.

VOGL, ALFRED: Über die konstitutionelle Disposition zum sog. idiopathischen Spontanpneumothorax. Med. Klin. 1934 II.

WALSH, THOMAS and OVID O. MEYER: Coexistence of bronchiektasis and sinusitis. Arch. int. Med. 61 (1938). — WERNLI-HAESSIG, A.: Situs inversus und Bronchiektasien. Z. Tbk. 77, H. 2 (1937). — WETZEL, G. u. PETER, KARL: Charakteristik der wichtigsten Entwicklungsstadien des Kindes. Handbuch der Anatomie des Kindes. Bd. II. München: J. F. Bergmann 1938. — WIESE, O.: Die Bronchiektasenkrankheit beim Kinde. Kinderärztl. Prax. 6, H. 2 — Die Bronchiektasenkrankheit. Zbl. Tbkforsch. 46 (1937).

Tuberkulose.

Zusammenfassende Arbeiten.

ALONS, C. L.: De erfelijke faktor in de Aetiologie van de Tuberculose. Groningen: Wolters 1928.

CLAUSEN, F.: Über Erblichkeit innerer Krankheiten. Zbl. inn. Med. 1937, Nr 46.

DIEHL, K.: Die Bedeutung von Vererbung und Konstitution für die Tuberkulose. Erg. Tbk.forsch. 3 (1931). — DIEHL, K. u. O. v. VERSCHUER: Zwillingtuberkulose. Jena: Gustav Fischer 1933. — Der Erbeinfluß bei der Tuberkulose. Jena: Gustav Fischer 1936. DOYER, J. TH.: Tuberkulose en erfelijkheid. Groningen: Wolters 1920.

GEISSLER, O.: Der Erbgang der Tuberkulosehinfälligkeit in einer geschlossenen Sippe. Beitr. Klin. Tbk. 91, H. 1 (1938). — Zur Frage des Erbgangs der Tuberkulosehinfälligkeit, eine Auswertung der Ergebnisse klinischer Konstitutionsforschung. Leipzig: Georg Thieme 1939.

ICKERT, FR. u. HANS BENZE: Stammbäume mit Tuberkulösen. Tbk.bibl. Bd. 55 (1933).

KÜSTER, EMIL u. FRIED. KRÖNING: Der Einfluß des Genotyps und der Einfluß äußerer Faktoren auf die Tuberkuloseresistenz beim Meerschweinchen. Arb. Staatsinst. exper. Ther. Frankf. 1938, H. 35.

REDEKER, F. u. A. HEINMÜLLER: Tuberkulose-Untersuchungen in einem Emslanddorf. Z. Tbk. 70 (1934). — RIFFEL, A.: Weitere pathogenetische Studien über Schwindsucht, Krebs. Frankfurt: Joh. Alt 1901.

SCHREMPF, KURT: Tuberkulosedisposition und Erblichkeit. Beitr. Klin. Tbk. 84 (1934).
WEITZ, WILHELM: Die Vererbung innerer Krankheiten. Stuttgart: Ferdinand Enke 1936.

Einzelarbeiten.

ABRAMOWITZ, WILLIAM: Lupus erythematosus of the face (in brother and sister) treated with colloidal bismuth ointment. Arch. of Dermat. 26 (1932). — ALESSANDRI, CARLO: Sull' esistenza di una disposizione familiare alla pleurite essudativa primitiva tubercolare. Riv. Clin. med. 1929, No 21. — ARMAND-DELILLE et KERAMBRUN: Eine Statistik über 1298 Kinder mit bakteriologischer Diagnose bei Lungentuberkulose durch Untersuchung des Mageninhalt. Revue de la Tbc. 1937, No 6.

BALDWIN: Zit. nach DUFAULT u. ROBINSON. Amer. Rev. Tbc. 29 (1934). — BAUER, JULIUS: Die Erbanlagen der Kinder in bezug auf Tuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. 59, H. 3 (1924). — BEEK, C. H.: Zbl. Hautkrkh. 53 (1936). — BERGHAUS, WILHELM: Gibt es eine erbliche Tuberkulosedisposition? Z. Hyg. 117 (1936). — Beitrag zur Frage Tuberkulose und Vererbung. Arb. Staatsinst. exper. Ther. Frankf. 1938, H. 36. — Beitrag zur Zwillingtuberkulose. Arb. Staatsinst. exper. Ther. Frankf. 1938, H. 36. — BIRK, W.: Über familiäre Erkrankungen. Mschr. Kinderheilk. 62 (1934). — BOSIK, L.: Zur Frage über den Einfluß der Erblichkeit und der Umwelt in der Physiologie und Pathologie des Kindesalters. Arb. med.-biol. wiss. Forsch.inst. Maxim Gorki 3 (1934). — BOTT, HANS PAUL: Die Hauttuberkulose im Rahmen der allgemeinen Tuberkulose. Z. Tbk. 80, H. 4 (1938). — BREHMER: Ätiologie der chronischen Lungentuberkulose, 1885. — BRUNER, E. et ST. WASOWICZ: Ann. de Dermat. 1935, No 5.

CAMMERER u. SCHLEICHER: Erbarzt 1935, Siehe unter Bronchiektasen! — CARDIS, F. et A. JOANNETTE: Notes sur l'identité des localisations radiologiques des tuberculoses familiales. J. méd. Leysin 1931, No 23. — COHN, P.: Verh. dtsch. dermat. Ges., A. Kongreß, 1907.

DIEHL, K.: Beitrag zum Ablauf der Tuberkulose innerhalb der progressiven Durchseuchungsperiode. Beitr. Klin. Tbk. 65 (1926). — DIEHL, K. u. A. BREITBACH: Über die Nachkommenschaft Schwertuberkulöser. Erbarzt 1936, Nr 10. — DUFAULT, P. and D. ROBINSON: Observations on pulmonary tuberculosis among members of the same families. Amer. Rev. Tbc. 29 (1934).

ECKERSTRÖM: Zit. von SCHEEL. Z. Tbk. 79 (1937). — EDEL, WILH.: Über den Loc. min. resist. hereditarius der Lunge bei chronischer Tuberkulose. Beitr. klin. Tbk. 50 (1922). — ELLASBERG, HELENE: Die Abhängigkeit des Tuberkuloseverlaufes beim Kinde von den Infektionsbedingungen, der hereditären Belastung und der Lokalisation der Tuberkulose. Jb. Kinderheilk. 89 (III. F. 39) (1919).

FAHR u. REICHE: Zit. nach W. WEITZ. — FINKHEINER, ERNST: Die ersten 1010 Fälle der Basler Heilstätte, Davos. Inaug.-Diss. Basel 1907. — FISHBERG: Zit. bei DUFAULT u. ROBINSON: Amer. Rev. Tbc. 29 (1934). — FLEMING u. MILLER: Zit. nach B. LANGE u. W. WEITZ.

GEISSLER, O.: Der Verlauf der Tuberkuloseepidemie in Mittelbaden in den Jahren 1852—1932. Z. Tbk. 75 (1936). — Umfang der Naturaulesse bei der Tuberkulose. Dtsch. Tbkbl. 1937, H. 9. — GOEBEL, W. u. E. SCHUHARDT: Beitrag zur Frage des Erythema nodosum. Z. Tbk. 69 (1934). — GOLDSTEIN, M.: Tuberkulose 1933. — GOTTSSTEIN, A.: Allgemeine Epidemiologie der Tuberkulose. Berlin: Julius Springer 1931. — GOVAERTS, A.: The hereditary factor in the etiology of tuberculosis. Amer. Rev. Tbk. 6 (1922). — GRAUBNER, EMIL: Über den Erbeinfluß auf Entstehung und Verlauf der Tuberkulose. Stud. tbk. Pragensia 2 (1937). — GROUVEN, CARL: Anderweite Tuberkulose bei Lupus und Scrophuloderma. Beitr. Klin. Tbk. 1 (1903). — GRÜTZ, O.: Arch. f. Dermat. 147 (1924). — GSELL, OTTO u. ERWIN UEHLINGER: Gehirntuberkulose und ihre Stellung im Ablauf der hämatogenen Tuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. 87 (1935). — Tuberkulöser Addison. Beitr. Klin. Tbk. 83 (1933).

HILL, BRADFORD: The inheritance of resistance to bacterial infection in animal species. Medical research council. London 1934. — HIRSCHBERGER, A.: Über familiäres Auftreten von fünf Erythemadodesfällen. Dermat. Wschr. 1936 II. — HOFBAUER, FLATZEK, A.: Der säkulare Epidemieverlauf der Tuberkulose. Z. Tbk. 70 (1934). — HUBER, WALTER: Zur Disposition für Erkrankung an Tuberkulose; nebst Beitrag zur Häufigkeit der tuberkulösen Belastung und der Lungenblutungen. Beitr. Klin. Tbk. 72 (1929). — HÜBSCHMANN: Pathologische Anatomie der Tuberkulose. Berlin: Julius Springer 1928.

JORDAN: Zit. nach MASCHKILLEISON u. VERADOW.

KLARE, KURT: Über konstitutionelle Zusammenhänge bei der kindlichen Tuberkulose. Klin. Wschr. 1933 I. — Konstitution und Tuberkulose im Kindesalter. Leipzig: Georg

Thieme 1935. — KLEIN, ELISABETH: Über Zwillingstuberkulose. Z. menschl. Vererbgslehre **20**, H. 5 (1937). — KOCH, HERBERT: Gleichartiges Auftreten eines Erythema nodosum bei Drillingen. Klin. Wschr. **1934 II**. — KRETSCHMER: Zit. von J. BAUER. — KRUTZSCH, GÜNTHER: Sippschaftstafeln Tuberkulöser. Erbarzt **1936**, Nr 8. — KUTHY: Z. Tbk. **10**, H. 1 (1913). — KUTSCHERA, A.: Tuberkulosebereitschaft und Tuberkuloseabwehr. Prakt. Tbkbücherei **1932**, H. 8.

LANGE, B.: Die individuelle natürliche Widerstandsfähigkeit als Gestaltungsfaktor der Tuberkulose unter besonderer Berücksichtigung ihrer erblichen Grundlagen. Erg. Hyg. **18** (1936). — LANGE, MAX: Knochen- und Gelenktuberkulose. I. Allgemeiner Teil. Erg. Tbk.forsch. **7** (1935). — LEGOBBE, E. BERN.: Familiärer Erythematodes. Dermat. Wschr. **1937 II**. — LÖFFLER, W.: Exogene und endogene Faktoren in der Genese der Tuberkulosekrankheit. (Familiäre tuberkulöse Endemie mit gehäuften Auftreten von Erythema nodosum). Schweiz. med. Wschr. **1935 II**. — LORTAT-JAKOB: Zit. nach GOUGEROT (Congrès de Lyon 1934). — LYDTIN, K.: Die Frage der Auslese bei der Tuberkulose. Erbarzt **1934**, Nr. 5. — LYON, D. MURRAY and W. C. REID: The importance of a family history of tuberculosis, with special reference to life assurance. Edinburgh med. J. **1938**, Nr 45.

MARTIUS: Disposition und Konstitution. BRAUER, SCHRÖDER, BLUMENFELDS Handbuch der Tuberkulose, 3. Aufl., Bd. I. 1923. — MASCHKILLEISSON, L. N. u. L. A. NERADOW: Über Lupus erythematodes familiaris. Dermat. Z. **73**, H. 1 (1936). — MAYER, A. E.: Beiträge zur Lehre von der Vererbung eines Loc. min. resist. bei der Lungentuberkulose. Z. Tbk. **29**, H. 5 (1918). — MAYR, JULIUS: Lupusprobleme. Dermat. Wschr. **1937 I**. — MEDREI: Zit. nach W. WEITZ. — MICHELSON: Arch. of Dermat. **19** (1929). — MÜLLER, ERICH: Familiäre Belastung und Darmtuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **90**, H. 5 (1937). — MÜNTER, H.: Lungentuberkulose und Erblichkeit. Beitr. Klin. Tbk. **76** (1930).

NAEGELI, O.: Allgemeine Konstitutionslehre, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1934. — NAUMANN: Z. Tbk. **3**, H. 2 (1902).

OFFENBERG, JAN: Beitrag zur Pathogenese der Tuberkulose. Polska Gaz. lek. **1928 II**. — OPITZ: Zit. von HADVOGL. Beitr. Klin. Tbk. **90** (1937).

PAUTRIER et ZORN: Bull. Soc. franç. Dermat. **1931**. — PEARL, R.: On the incidence of tuberculosis in the offspring of tuberculous parents. Z. Rassenkde **3**, H. 3 (1936). — PLEININGER, TH.: Zur Frage der disseminierten Tuberkulose beim Kinde. Z. Tbk. **63** (1932).

RANKE, K. E.: Primäraffekt, sekundäre und tertiäre Stadien der Lungentuberkulose. Dtsch. Arch. klin. Med. **119**; **129**. — REDEKER, F.: X. internat. Tuberkulosekongress 1937. Z. Tbk. **79** (1938). — REHBERG: Lungentuberkulose und Lungenentzündung. Beitr. Klin. Tbk. **71** (1929). — RIFFEL, A.: Die Erblichkeit der Schwindsucht und tuberkulösen Prozesse usw. Karlsruhe 1890. — Mitteilungen über die Erblichkeit und Infektiosität der Schwindsucht. Braunschweig 1892. — RÖSSLE: Diskussionsbemerkung in der Berl. med. Ges. Med. Klin. **1930 II**. — Das Verhalten von Syphilis und Tuberkulose in Familien. Schweiz. med. Wschr. **1938 I**. — RONA, S.: Arch. f. Dermat. **56** (1901).

SCHOENBORN, S.: Aussterbende Familien. Beitr. Klin. Tbk. **2** (1904). — SCHOKKING, C. PH.: Uitbreiding van det Tweelingondersoek in Nederland. Leiden: Mulder & Sohn 1931. — SCHUBERTH, KARL: Über den Einfluß der erblichen Belastung auf die Pathogenese der Tuberkulose. Z. Tbk. **68** (1933). — Einige Zahlen und Bemerkungen zur Frage der erblichen Belastung und Tuberkulose. Wien. klin. Wschr. **1935 II**. — SCHÜRSMANN, P.: Ablauf und anatomische Erscheinungsformen der Tuberkulose des Menschen. Beitr. Klin. Tbk. **57** (1923). — Zur Frage der Gesetzmäßigkeiten im Ablauf der Tuberkulose. Beitr. path. Anat. **81** (1929); **83** (1930). — SCHULTZ, W.: Konstitution und Vererbung in ihren Beziehungen zur Tuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **56** (1923). — SIDLIK: Arch. of Dermat. **20** (1929). — SIMON, L. i S. SYRKIN: Über die familiäre Hauttuberkulose. Bor'ba Tbk. **1934**, Nr 3. Ref. Zbl. Tbk.-forsch. **42**. — STAMM, CARL: Gleichzeitiges Auftreten verschiedener Tuberkuloseformen bei Zwillingen. Mschr. Kinderheilk. **48** (1930). — STRANDGAARD, N. S.: Vererbung der Disposition zur Lungentuberkulose. Z. Tbk. **17**, H. 1 (1911).

TRUFFI, M.: Giorn. ital. Mal. vener. e pelle **65** (1924). — TSCHIRKOFF: Zit. nach W. WEITZ. — TURBAN, K.: Die Vererbung des Locus minoris resistentiae bei der Lungentuberkulose. Z. Tbk. **1**, H. 1/2 (1900).

UEHLINGER, ERWIN u. M. KÜNSCH: Über Zwillingstuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **92** (1938). — UVSTEDT u. JOHANNSEN: Zit. von SCHEEL. Z. Tbk. **79** (1937).

VALDÉS-LAMBEEA: Tuberkulose und Konstitution. Beitr. Klin. Tbk. **77** (1931). — VEIEL: Handbuch für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 10/1. — VOGT, A.: Gedanken zur organgebundenen hereditären Resistenzminderwertigkeit. Klin. Mbl. Augenheilk. **97** (1936). — Weitere Augenstudien an eineigen Zwillingen. Klin. Mbl. Augenheilk. **100** (1938).

WACKERBAUER, A.: Mitteilung eines seltenen Falles familiärer Lungentuberkulose. Dtsch. med. Wschr. **1936 I**. — WEINBERG, W.: Die Kinder der Tuberkulösen. Leipzig: S. Hirzel 1913. — Die familiäre Belastung der Tuberkulösen und ihre Beziehungen zur

Infektion und Vererbung. Beitr. Klin. Tbk. 7 (1907). — WOLFF: Die hämatogene Verbreitung der Tuberkulose und die Disposition bei Tuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. 25 (1912). — WRIGHT, S. and P. A. LEWIS: Factors in resistance of guinea pigs to tuberculosis with special regard to inbreeding and heredity. Amer. Naturalist 55 (1921). — Effects of age parents on characteristics of the guinea pig. Amer. Naturalist 60 (1926).

ZIELER, KARL u. JOSEF HÄMEL: Hauttuberkulosen in ihren Beziehungen zur Tuberkulose innerer Organe. Erg. Tbk.forsch. 6 (1934).

Staublungen.

BÖHME, A. u. C. LUCANUS: Schr. Gewerbehyg. N. F. 1930, H. 33.

GEISLER, E.: Die Bedeutung der konstitutionellen Disposition für die Erlangung einer schweren Staublungenerkrankung und die Auswirkung dieses Faktors auch in sozialer Beziehung. Jena: Gustav Fischer 1937. — GERSTEL, G.: Arch. Gewerbepath. 5 (1934); 6 (1935).

ICKERT, FRANZ: Über die Disposition zur Staublung mit Tuberkulose und zur Staublungentuberkulose. Z. Tbk. 60 (1931).

KÖLSCH: Beitr. Klin. Tbk. 42 (1919).

LEHMANN, G.: Die Filterung der Atemluft und deren Bedeutung für Staubkrankheiten. Erg. Hyg. 19 (1937). — LOCHTKEMPER, J.: Familiäre Disposition zur Silikose. Ärztl. Sachverst.ztg 41 (1935).

MAVROGORDATO, A.: Gazz. Osp. 1929 I.

SCHILLING, C.: Untersuchungen über Staublungenerkrankungen bei Arbeitern des Schauinsland-Bergwerkes. Kongreßh. zu Fortschr. Röntgenstr. 52 (1935). — SCHWARZ, M.: Körperbau und Schleimhautcharakter. Z. menschl. Vererbgslehre 21, H. 1 (1937).

THIELE: Z. Tbk. 34 (1921).

Erbbiologie und Erbpathologie des Kreislaufapparates.

Von **M. GÄNSSLEN, K. LAMBRECHT** und **M. WERNER**, Frankfurt a. M.

Mit 36 Abbildungen.

Das vorliegende Kapitel über den Kreislaufapparat haben wir eingeteilt in die „normalen morphologischen und physiologischen Eigenschaften“, „die kongenitalen Mißbildungen des Herzens“, „die übrigen Erkrankungen des Herzens“ und schließlich „die Erkrankungen des Gefäßsystems“. Die normalen Eigenschaften hätte man auch jeweils im Zusammenhang mit den entsprechenden pathologischen Veränderungen bringen können. Es erschien uns aber zweckmäßig, die Erbbiologie des Kreislaufapparates getrennt von der Erbpathologie in einem besonderen Abschnitt zu behandeln. Den „kongenitalen Mißbildungen des Herzens“ wurde deswegen ein eigener Abschnitt gewidmet, weil gerade über die Vererbung der Mißbildungen ein gut durchgearbeitetes Beobachtungsgut vorliegt. Wenn ferner „die übrigen Erkrankungen des Herzens“ von den „Erkrankungen des Gefäßsystems“ getrennt dargestellt werden, so sei dabei betont, daß diese Trennung in erster Linie aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit getroffen wurde, obwohl Herz und Gefäßsystem eine funktionelle Einheit darstellen.

I. Normale morphologische und physiologische Eigenschaften.

Über die Vererbung der normalen Eigenschaften des Kreislaufapparates geben uns vor allem eine Reihe von Zwillingsuntersuchungen Auskunft. Als erster hat sich WEITZ 1924 mit der Vererbung normaler Eigenschaften des Herzens auf Grund von Zwillingsuntersuchungen befaßt, dem sehr bald v. VERSCHUER und andere mit weiteren derartigen Untersuchungen folgten. Die vorliegenden Arbeiten beziehen sich teils auf morphologische, teils auf physiologische Eigenschaften. Wenn auch in verschiedener Richtung verwertbare Ergebnisse vorliegen, so sind doch im Ganzen unsere Kenntnisse auf diesem Gebiet noch recht lückenhaft.

1. Morphologische Eigenschaften.

Von den morphologischen Eigenschaften des Kreislaufapparates liegen insbesondere über die Herzgröße und Herzform sowie über den Verlauf von Gefäßen und über die Form und Anordnung von Capillaren eine Anzahl verwertbarer Untersuchungen vor.

Größe und Form des Herzens wurde erstmals von WEITZ im Jahre 1924 bei 45 EZ beurteilt. Er konnte orthodiagraphisch nachweisen, daß Größe und Gestalt im allgemeinen eine geradezu verblüffende Ähnlichkeit zeigten und z. B. die Transversaldurchmesser sich meist bis auf den Millimeter entsprachen. Gewisse Unterschiede bei EZ ließen sich zum Teil auf verschieden schwere körperliche Arbeit zurückführen. CURTIUS und KORKHAUS untersuchten 35 EZ und 22 ZZ und stellten die Herzmaße an Hand von Röntgenbildern fest. Es zeigte sich, daß das Herz — ebenso wie die Lunge — bei EZ in rund zwei Drittel

bei ZZ in nur ein Viertel der Fälle hochgradig ähnlich waren. Nach v. VERSCHUER und ZIPPERLEN ergaben Röntgenfernaufnahmen bei 28 EZ und 27 gleichgeschlechtlichen ZZ bezüglich der Form des Herzens und auch des Zwerchfells und Brustkorbs eine deutlich feststellbare größere Ähnlichkeit zwischen eineiigen als zwischen zweieiigen Zwillingen. Verschiedene Umweltverhältnisse, z. B. schwere körperliche Arbeit des einen Zwilling, hatten bei EZ, wenn auch nicht regelmäßig, Unterschiede von Herz- und Brustkorbentwicklung zur Folge. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen DOXIADES und UHSE auf Grund von Röntgenfernaufnahmen bei 26 EZ und 26 ZZ. Auch WERNER konnte bei 20 EZ und 20 ZZ orthodiagraphisch eine größere Ähnlichkeit bezüglich der Herzmaße bei den EZ feststellen. Ferner beobachtete RIGLER an einigen Zwillingen und Drillingen eine gewisse Ähnlichkeit der eineiigen Partner. Demgegenüber konnte sich GUREWITSCH nicht von der vorwiegenden Bedeutung erblicher Einflüsse auf die Gestaltung der Herzform überzeugen. Nach Röntgenaufnahmen und Orthodiagrammen, die er bei 107 EZ und 86 ZZ vornahm, spielen die paratypischen Faktoren in der Variabilität des Herzdurchmessers eine vorherrschende Rolle. Wachstum, Gewicht, Brustumfang üben einen fast gleichmäßigen Einfluß auf den Durchmesser des Herzens aus. Im ganzen ist aber auch hier eine größere Ähnlichkeit bei den EZ festzustellen, so daß die Untersuchungen von GUREWITSCH nicht nennenswert von den Ergebnissen der übrigen Autoren abweichen.

Im ganzen läßt sich sagen, daß für die Herzform und die Herzgröße sowie die Entwicklung individueller Unterschiede nicht nur die Umwelt, sondern auch Erbanlagen von wesentlicher Bedeutung sind.

Feinere Unterschiede im anatomischen Bau des Herzens können lediglich durch Sektion festgestellt werden. Über einige interessante Befunde bei Zwillingenfeten berichtet ROESSLE. Er fand bei EZ im Gegensatz zu ZZ eine besondere Übereinstimmung in der Fettverteilung und Form des Herzens, eine weitgehende Ähnlichkeit in der Ausgestaltung der Herzspitze, der Kranzgefäße, der Sehnenfäden und des Reizleitungssystems, während sich Unterschiede bei ZZ in der Verzweigung der Sehnenfäden und der Coronararterien zeigten. Nur in einem Falle wurde bei einem Partner eines EZ-Paares ein abweichendes Verhalten in Form eines abnormen Sehnenfadens festgestellt.

Über Unterschiede im *Verlauf der Gefäße* und über besondere *Gefäßanomalien* bei Zwillingen berichten KADANOFF und BECHER. KADANOFF fand eine größere Ähnlichkeit im Verhalten der Armvenen bei EZ und BECHER stellte bei seinen anatomischen Untersuchungen an eineiigen Zwillingenfeten Variationen im Gefäßbild der Hautvenen der Ellenbeuge fest. E. FISCHER weist auf eine Arbeit von GÖPPERT (1911) über die Entwicklung von Varietäten im Arteriensystem der weißen Maus hin und vertritt die Ansicht, daß sich die dort mitgeteilten Ergebnisse prinzipiell auch auf den Menschen übertragen ließen. Nach seinen Ausführungen sind alle diese Varietäten einzeln zwar nicht erblich, es ist aber ein Grundplan der Gefäßarchitektur erblich gegeben. Im übrigen bedingen intrauterin wirksame kleinste Lageverschiedenheiten, Druckunterschiede, verschieden starke Wachstumsreize, also mehr oder weniger geringfügige peristatische Einflüsse die Einzelausgestaltung der Gefäßvarietäten.

Die Erbllichkeit der *Capillarform* haben erstmals MAYER-LIST und HÜBENER auf Grund von capillarmikroskopischen Untersuchungen bei 27 EZ und 23 ZZ nachgewiesen. LOTTIG, DOXIADES und UHSE sowie SCHILLER konnten die Ergebnisse im wesentlichen bestätigen. In letzter Zeit haben LEHMANN und HARTLIEB die Befunde capillarmikroskopischer Untersuchungen bei 100 Zwillingspaaren (50 EZ, 50 ZZ und PZ) vorgelegt. Auch sie stellten fest, daß die Ausprägung der Capillaren vorwiegend erbbedingt ist, während sie sich gegenüber Umwelteinflüssen, von einigen diskordanten EZ-Paaren abgesehen, weitgehend

stabil verhalten. Im Abschnitt über die Gefäßkrankheiten sind wir bei Besprechung der vasoneurotischen Diathese noch einmal auf das Verhalten der Capillaren eingegangen.

2. Physiologische Eigenschaften.

Untersuchungen über die Vererbung physiologischer Eigenschaften sind naturgemäß besonders schwierig und in erheblichem Maße Fehlerquellen ausgesetzt. Dementsprechend liegen bisher auch lediglich Untersuchungen über leicht meßbare Funktionen des Kreislaufs vor, und zwar über den Puls, den Blutdruck und das Elektrokardiogramm.

Die normale Pulszahl bei Zwillingen bestimmten vor allem v. VERSCHUER, ZIPPERLEN, CURTIUS und KORKHAUS, STOCKS und BARRINGTON, WEITZ sowie WERNER. Eine Zusammenstellung der von CURTIUS, v. VERSCHUER und ZIPPERLEN gefundenen Werte ergibt bei 116 EZ eine durchschnittliche Differenz von 7,3 und bei 86 ZZ eine solche von 8,0. WEITZ fand bei 34 EZ eine durchschnittliche Differenz von 6,5 und bei 27 ZZ von 6,8. Die Unterschiede zwischen EZ und ZZ sind nicht groß und daher auch nicht sicher beweisend. Eine größere Ähnlichkeit bei den EZ gegenüber den ZZ konnten STOCKS und BARRINGTON durch Berechnung des Korrelationskoeffizienten bei 56 EZ von 0,86, bei 52 ZZ von 0,72 und bei 59 PZ von 0,36 feststellen. Zu gleichsinnigen Ergebnissen kam MALKOVA bei 245 Zwillingspaaren; hier betrug der Korrelationskoeffizient nach IGNATIEV bei den männlichen EZ 0,42, bei den weiblichen EZ 0,66, bei den männlichen ZZ 0,31 und bei den weiblichen ZZ 0,40.

WERNER hat in seiner experimentellen Zwillingsarbeit über „Erbunterschiede bei einigen Funktionen des vegetativen Systems“ unter anderem auch die Pulsfrequenz und den Blutdruck an 15 EZ und 15 ZZ geprüft und diese Untersuchungen später auf 22 EZ und 23 ZZ erweitert. An vier aufeinander folgenden Tagen wurde jeweils bei den stationär aufgenommenen Zwillingen Atropin, Pilocarpin, Adrenalin und Histamin subcutan injiziert und in Abständen von 2—20 Min. über 2—3 Stunden hindurch unter anderem Pulsfrequenz und Blutdruck gemessen. Zur statistischen Auswertung wurden nicht nur die zahlenmäßigen Ergebnisse, sondern auch der gesamte Verlauf der Puls- und Blutdruckkurve eindrucksmäßig und durch Ausmessung der von den Kurven beschriebenen Flächen verglichen; außerdem wurden bei der Beurteilung die höchsten und niedrigsten Kurvenpunkte berücksichtigt. Hierbei zeigte sich fast ausnahmslos bei den EZ eine größere Ähnlichkeit in der Reaktionsweise als bei den ZZ. Die durchschnittlichen Unterschiede bei den ZZ beliefen sich in mehreren Fällen auf das zweifache der Unterschiede bei den EZ. Das würde nach der von LENZ angegebenen Formel $\left(\frac{u_2}{u_1}\right)^2 - 1$ zur Berechnung des Erbeeinflusses bedeuten, daß hier der Erbeeinfluß den Umwelteinfluß mindestens um das dreifache übertrifft. Auch außerhalb des Versuches konnte während der viertägigen Beobachtungszeit eine größere Ähnlichkeit in der Reaktionsweise bei EZ und ZZ in der Funktion des vegetativen Systems und speziell in der Regulation von Pulsfrequenz und Blutdruck nachgewiesen werden. Auf Grund der Ergebnisse läßt sich zusammenfassend sagen, daß die durchschnittliche Variabilität in der Reaktionsweise des vegetativen Systems auf Atropin, Pilocarpin, Adrenalin und Histamin nicht nur durch Unterschiede der Umweltfaktoren bedingt ist, sondern in eindeutiger Weise auch durch Unterschiede in den Erbanlagen. Aus dieser experimentell gesicherten Feststellung dürfen wir den weiteren Schluß ziehen, daß in einer gemischten Bevölkerung mindestens ebenso große Erbunterschiede in der Funktion des vegetativen Systems und speziell in der Regulation von Pulsfrequenz und Blutdruck vorkommen wie bei zweieiigen Zwillingen.

Einige Autoren haben auch *Herzfunktionsprüfungen* bei Zwillingen durchgeführt, teilweise unter Heranziehung des Elektrokardiogramms (CURTIUS und KORKHAUS, DOXIADES und UHSE, WERNER, HECHT und GUPTA, BRAND und WERNER u. a.). Auch hier ergab sich wieder eine größere Ähnlichkeit bei den EZ. Aus arbeitsphysiologischen Untersuchungen von SCHOCHRIN geht hervor, daß „im funktionellen Zustand des Herz-Gefäßsystems, soweit dieser durch die Pulsfrequenz und den Blutdruck charakterisiert werden kann, kein deutlicher Unterschied zwischen Männern und körperlich arbeitenden Frauen besteht“. Es wurden lediglich bei Frauen im Vergleich zu Männern häufiger eine Senkung des Pulses unter die Ausgangswerte am Ende der Wiederherstellungsphase und unmittelbar nach der Arbeit ein stärkerer Anstieg des Pulsdruckes beobachtet.

Gewisse Unterschiede in der normalen *Pulsfrequenz* sind auch bei verschiedenen *Rassen* insbesondere von GOULD festgestellt worden. Er fand bei Mulatten im militärdienstpflichtigen Alter eine durchschnittliche Pulszahl von 77, bei Indianern von 76, bei Weißen von 75 und bei Negern von 74. Auch bei anderen Rassen sind gelegentlich derartige Untersuchungen vorgenommen worden. Wie FLÖSSNER (nach RANKE und DENIKER) mitteilt, wurden bei Kirgisen 77,7, Fellachen 76, Tarantschi in Chinesisch-Turkestan 72,9, Feuerländern 72 und Europäern 71—72 Pulsschläge in der Minute gezählt. Die Unterschiede sind bei diesen Rassen so gering, daß man sie kaum in irgendeinem Sinne verwerten kann. Dagegen beobachtete F. G. BENEDICT bei Majaindianern eine Bradykardie von 35—40 Schlägen in der Minute und CHARKOW bei den Mongolen der Inneren Mongolei eine mäßige Pulsverlangsamung von 65 pro Minute.

Beim *Blutdruck* beträgt die durchschnittliche Differenz unter Zusammenfassung der Ergebnisse von v. VERSCHUER, CURTIUS und ZIPPERLEN bei 112 EZ 5,1 und bei 82 ZZ 8,4 mm Hg. Eine auffallende Ähnlichkeit im Verhalten des Blutdrucks bei EZ stellte WEITZ fest. STOCKS und BARRINGTON erhielten bei 46 EZ einen Korrelationskoeffizienten von 0,46, bei 42 ZZ von 0,44 und bei 50 PZ von 0,34. Sie konnten ferner die interessante Feststellung machen, daß bei den 3—6jährigen die Unterschiede zwischen EZ und ZZ am geringsten sind und erst mit zunehmendem Alter die erblich bedingten Unterschiede stärker in Erscheinung treten. Der von MALKOVA ermittelte Korrelationskoeffizient beträgt für EZ 0,76 und für ZZ 0,37. DOXIADES und UHSE fanden bei EZ geringere Unterschiede im Maximum, Minimum und in der Amplitude als bei ZZ. Die Ergebnisse von WERNER bei seinen experimentellen Zwillingsuntersuchungen stimmen im wesentlichen mit den Befunden der übrigen Autoren überein.

Schließlich soll im Rahmen der physiologischen Eigenschaften des Herzens noch die im *Elektrokardiogramm zum Ausdruck kommende Herzstromkurve* behandelt werden. Wenn auch für das normale Elektrokardiogramm ein genauer definierbarer Normaltyp besteht, so ergeben sich doch innerhalb dieser Norm bei verschiedenen Menschen gewisse feinere Unterschiede, die die Frage nach ihrer Erb- und Umweltbedingtheit nahelegen. Dementsprechend liegen eine Reihe von elektrokardiographischen Untersuchungen an Zwillingen vor, und zwar von WEITZ, D'ALMEIDA, DOXIADES und UHSE, KABAKOFF und RYVKIN, PARADE, HECHT und GUPTA, PARADE und LEHMANN, GRAF sowie von BRAND und WERNER.

1924 machte WEITZ in seinen Studien an eineiigen Zwillingen auf die große Ähnlichkeit der Elektrokardiogramme von EZ-Partnern aufmerksam. Einen völlig gleichartigen Verlauf beobachtete D'ALMEIDA an einem EZ-Paar. PARADE fand bei 10 EZ in 5 Fällen eine auffallende Ähnlichkeit der Kurven, während sich in den übrigen Fällen peristatische Einflüsse mehr oder weniger stark bemerkbar machten. KABAKOFF und RYVKIN konnten in einem großen Beobachtungsgut von 150 Zwillingspaaren bei 81 EZ in 87,6% völlige Gleichheit und bei

69 ZZ in 76,8% weitgehende Verschiedenheit im Verlauf des Herzaktionsstromes feststellen. Da uns diese Arbeit nur in einem kurzen Referat zugänglich war, können weitere Einzelheiten nicht gebracht werden. Nach Untersuchungen von HECHT und GUPTA an 51 Zwillingspaaren besteht bei EZ eine hochgradige Ähnlichkeit des Kurvenablaufes, während bei ZZ eine solche nur in etwa einem Drittel der Fälle vorliegt. Nach körperlicher Belastung kommt der Erbeinfluß nicht mehr so deutlich zum Ausdruck. Im einzelnen konnte eine größere Ähnlichkeit der EZ für Ruhefrequenz, P-Schwankung, P-Q-Intervall und Kammerkomplexform festgestellt werden, während sich hinsichtlich der elektrischen Hauptachse des Herzens keine deutlichen Unterschiede zwischen EZ und ZZ ergaben. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen PARADE und LEHMANN in einer größeren Untersuchung an 106 Zwillingspaaren. Von 53 EZ waren bei einer vergleichenden Betrachtung 41,5% sehr ähnlich, 47,2% ähnlich und nur 11,6% verschieden; von 53 ZZ einschließlich 14 PZ waren nur 1,9% sehr ähnlich, 35,8% ähnlich und 62,3% verschieden. Im einzelnen wurden Vorhofschwankung, Vorhofkammerintervall, die Form des Kammerkomplexes und die Richtung der Hauptschwankung miteinander verglichen. Auch hier verhielten sich die EZ vorwiegend sehr ähnlich oder ähnlich, während bei den ZZ bzw. den PZ diese Merkmale des Elektrokardiogramms stärkere Verschiedenheit aufwiesen. Lediglich in der Ausschlaghöhe von R ergaben sich keine Unterschiede zwischen EZ und ZZ. An einem Beobachtungsgut von 24 EZ und 14 ZZ konnte GRAF „durch Ausmessung der Elektrokardiogramme nach Zackenhöhe und Phasenzeiten beweisen, daß die Herzstromkurven eineiüger Zwillinge eine erheblich größere Übereinstimmung in allen zwei Ableitungen aufweisen als die der zweieiügen“. Bei einigen sehr ähnlichen Elektrokardiogrammen von EZ wurden spiegelbildliche QRS-Zacken beobachtet. Schließlich haben BRAND und WERNER die Elektrokardiogramme von 22 EZ und 23 ZZ miteinander verglichen und konnten auch an diesem kleineren Beobachtungsgut ähnliche Feststellungen machen.

Demgegenüber konnten DOXIADIS und UHSE an 28 EZ und 33 ZZ keine wesentlichen Unterschiede zwischen EZ und ZZ nachweisen. In Anbetracht der Befunde bei den übrigen Untersuchern, die deutliche Unterschiede zwischen EZ und ZZ feststellen konnten, ist diesen Befunden wohl keine ausschlaggebende Bedeutung beizumessen, zumal nicht ersichtlich ist, welcher Maßstab für die Beurteilung des Ähnlichkeitsgrades angewandt worden ist.

Fassen wir die Ergebnisse dieser verschiedenen Untersuchungen zusammen, so läßt sich sagen, daß die im Elektrokardiogramm zum Ausdruck kommenden Funktionsabläufe des Herzens, nämlich die Art der Reizbildung und Reizleitung sowie der Erregung im Herzmuskel durch Erbanlagen mitbedingt werden. Daneben machen sich aber auch deutliche Umwelteinflüsse geltend, die im einzelnen teils nachgewiesen werden konnten, teils aber einer genaueren Analyse nicht zugänglich waren.

Damit haben wir die wesentlichen Kenntnisse über die Vererbung normaler morphologischer und physiologischer Eigenschaften des Kreislaufapparates besprochen. Wenn wir uns nun den *Erkrankungen des Herz- und Gefäßsystems* zuwenden, so sei an dieser Stelle vorweggenommen, daß wir theoretisch ganz allgemein und auch speziell beim Kreislaufapparat von dem Vorhandensein krankhafter Erbanlagen auf entsprechende normale Erbanlagen schließen dürfen. Es sei aber ausdrücklich betont, daß dieser Weg nur in ganz bestimmten Fällen besritten werden kann, in anderen dagegen unsere pathogenetischen Kenntnisse noch zu gering sind, als daß man ohne weiteres derartige Rückschlüsse machen dürfte.

II. Die kongenitalen Mißbildungen des Herzens.

Unter den kongenitalen Mißbildungen des Herzens werden im allgemeinen Anomalien in der Entwicklung des Herzens und der großen Gefäße verstanden. Im Rahmen dieser Abhandlung sollen auch der Situs inversus totalis und die isolierte Dextrokardie als kongenitale Anomalien mitberücksichtigt werden.

1. Die eigentlichen kongenitalen Mißbildungen.

Eine wirklich sinnvolle *Einteilung* der zahlreichen verschiedenen Formen von kongenitalen Mißbildungen des Herzens ist kaum möglich. Obwohl sich die Pathologen seit jeher eingehend mit ihnen befaßt haben, ist es bisher nicht gelungen, eine befriedigende Erklärung ihrer Entstehung und damit eine brauchbare Einteilung zu geben. Das ist zum Teil bedingt durch den komplizierten Mechanismus der embryonalen Herzentwicklung, der eine Deutung der Entstehungsweise von Mißbildungen besonders erschwert. Eine sehr gute Übersicht über die Fülle der vorkommenden Mißbildungen findet sich bei MOENCKEBERG im Handbuch der speziellen Pathologie (1924), in dem er auch auf die Bedeutung der inneren, im Keim gelegenen Ursachen hinweist. In letzter Zeit hat H. BREDT (1936) vom Standpunkt des pathologischen Anatomen eine bemerkenswerte Darstellung der Mißbildungen des menschlichen Herzens gegeben. Wenn wir ihr hinsichtlich der Einteilung und auch sonst in einigen grundlegenden Punkten folgen, so geschieht das deswegen, weil die Erbbiologie der angeborenen Herzfehler neben der klinischen vor allem auch durch eine pathologisch-anatomische und entwicklungsgeschichtliche Betrachtungsweise gefördert werden kann.

BREDT teilt ein in die umschriebenen örtlichen Fehlbildungen der einzelnen Herzteile und in die gekoppelten Fehlbildungen des Herzens. „Unter Anlehnung an die Darstellung der normalen Entwicklungsgeschichte wird mit der Sinuatrialregion begonnen und mit dem Blutstrom fortschreitend ein Herzteil nach dem anderen behandelt.“ Für die Gliederung im einzelnen sind allgemeine pathologische Vorgänge, z. B. Wachstumshemmung, Überschußbildung, Verlagerung maßgebend. Um einen Einblick in die Vielgestaltigkeit der vorkommenden Mißbildungen zu vermitteln, sollen im folgenden die verschiedenen umschriebenen örtlichen Fehlbildungen der einzelnen Herzteile aufgezählt werden.

Zu den Mißbildungen der Sinuatrialregion gehören Defekte in der Vorhofscheidewand und Fehlbildungen im Bereich des foramen ovale, Fehlbildungen des rechten und linken Vorhofs, Mündungsatresie des Sinus coronarius. Zu den Mißbildungen der Ventrikelregion gehören Defekte der Kammerscheidewand, Fehlbildungen im Bereich des Tricuspidalostiums und des Mitralostiums, z. B. Atresie des Tricuspidalostiums oder Verbildung und Verlagerung einzelner Segel, sowie Stenosen und Atresien der linken Herzhälfte, z. B. der Mitralis, des linken Ventrikels oder der Aorta. Schließlich sind als Mißbildung der Bulbus-Truncusregion zu nennen: Defekte des Bulbus-Truncusseptums, Ventrikel-Septumdefekt, Fehlbildungen der Taschenklappen der großen Gefäße, Fehlbildungen der Kranzgefäße, Stenose, Atresie und Agenesie der Pulmonalis, Transposition der großen Gefäße. Hierher gehört auch das Offenbleiben des Ductus arteriosus Botalli, obwohl es streng genommen nicht mehr zu den „angeborenen“ Fehlbildungen gerechnet werden kann.

Auf die zahlreichen feineren Unterschiede, die den pathologischen Anatomen aus Hunderten von Sektionen bekannt sind, kann hier nicht näher eingegangen werden. Alle diese verschiedenen Fehlbildungen kommen in ihrer Mehrzahl offenbar isoliert vor. Es finden sich hier auch Übergänge zu völlig harmlosen Abweichungen von der Norm. Daneben aber werden bestimmte Fehlbildungen auch kombiniert mit anderen beobachtet, besonders solche der Septen. Meistens

handelt es sich um mehr oder weniger zufällige Kombinationen, die BREDT als bedingte Koppelungen bezeichnet. Nur in ganz wenigen Ausnahmen kommen unbedingte Koppelungen vor, bei denen die gleichen Entwicklungsstörungen zusammentreten. Ein von HERXHEIMER durchgeführter Versuch, die Beziehungen der verschiedenen Koppelungen statistisch zu erfassen, hat nach BREDT bei der relativen Kleinheit des Beobachtungsgutes kein verwertbares Ergebnis gezeitigt.

Über die *Entstehung der Herzmißbildungen* sind verschiedene Theorien aufgestellt worden. BENEKE hat z. B. den Versuch gemacht, in der rein mechanisch wirksamen Blutströmung die wesentlichen Kräfte für die Entwicklung des normalen Herzens und seiner Mißbildungen zu suchen, während SPITZER in den Kräften der Phylogenese das wesentliche Entwicklungsprinzip zu sehen glaubte. Nach BREDT dagegen hat jeder Herzanteil seine eigenen Entwicklungsgesetze in sich, unabhängig, ja oft gegen die Kräfte des Blutstroms. Nur gelegentlich können hämodynamische Kräfte an einer bestimmten Entwicklung mitwirken. Demnach ist die eigentliche übergeordnete Ursache für die Entstehung der Herzmißbildungen in einer erblichen Veranlagung zu suchen. Wie sich die krankhaften Erbanlagen im Laufe der Embryonalentwicklung im einzelnen manifestieren, ist vorerst noch unklar. Es liegen die Ergebnisse embryonaler Transplantationsversuche am Herzen vor (SPEMANN, STÖHR), die sich aber auf die komplizierten Verhältnisse beim Menschen nicht ohne weiteres übertragen lassen. Mehr Aussicht auf Erfolg verspricht ein entwicklungsgeschichtliches Studium von angeborenen erblichen Herzmißbildungen bei höheren Tieren.

Gegenüber der Bedeutung krankhafter Erbanlagen, die im einzelnen später noch behandelt werden, spielen *exogene Ursachen* offenbar nur in wenigen Fällen eine Rolle. Als solche exogenen Momente können eine fetale Endokarditis, kongenitale Lues und vielleicht mechanische Einwirkungen infolge von anderen Mißbildungen des Herzens und seiner Umgebung (Thorax, Wirbelsäule) in Betracht kommen. Natürlich kann in manchen Fällen auch eine Kombination von erblich bedingten Störungen mit derartigen exogenen Einflüssen vorliegen.

Um uns von der Bedeutung dieser exogenen Faktoren für die Entstehung von Herzmißbildungen ein Bild zu machen, wollen wir im folgenden noch etwas näher darauf eingehen. Über fetale Endokarditis liegen einige entsprechende Beobachtungen vor (GARROD, v. HANSEMANN, DE LA CAMP, THOREL, B. FISCHER, ABRAHAM und vor allem R. FELDMANN mit weiteren Literaturangaben). Auch BREDT weist auf das gelegentliche Vorkommen von entzündlichen Veränderungen an den Klappen infolge einer Infektion durch die Mutter hin. Durch ein derartiges Zusammentreffen von Endokarditis bei Mutter und Kind kann unter Umständen eine Vererbung vorgetäuscht werden.

Während früher der kongenitalen Lues ein wichtiger Einfluß vor allem von französischen und italienischen Autoren zugesprochen wurde, hat sie in Wirklichkeit nur eine sehr untergeordnete Bedeutung. Nach HOCHSINGER und von ihm zitierten anderen Autoren ist die Lues zwar in der Lage, zu faßbaren klinischen Erscheinungen des Herzens im Säuglingsalter zu führen. So sind Veränderungen an den Herzganglien beobachtet worden, die den Tod luisch infizierter Säuglinge zur Folge hatten; ferner wurden letal endende luische Säuglingsmyokarditiden und schließlich Angina pectorisartige Bilder bei lueskranken Säuglingen beschrieben. Aber solche Fälle sind äußerst selten und spielen praktisch keine Rolle. In einer von BABONNEIX (1913) mitgeteilten Familie hatten ein Junge und seine Tante einen kongenitalen Herzfehler mit Cyanose. Er selbst sowie seine Mutter und die beiden Großväter waren luisch. Wahrscheinlich handelt es sich hier um eine intrauterine Übertragung der Lues, die zu einem kongenitalen Herzfehler geführt hat. Auch hier dürfte es sich ähnlich wie bei der Endokarditis nur scheinbar um eine Vererbung handeln.

Es liegen auch einige statistische Untersuchungen an einem größeren Beobachtungsgut vor. HOCHSINGER (1927) findet unter 500 Kindern mit kongenitaler Lues sieben mit angeborenem Herzfehler, IRVINE JONES (1927) umgekehrt unter 100 Fällen von kongenitalem Herzfehler vier mit Lues. RÖSLER, der unter 60 Fällen mit kongenitalen Herzfehlern viermal Lues feststellen konnte, kommt zu dem Schluß, daß auf Grund der statistischen Unterlagen ein Zusammenhang zwischen Lues und kongenitalen Herzfehlern aus seinem Material nicht in beweisendem Maße ersichtlich ist.

Ob *mechanische Einflüsse* eine Rolle spielen können, bleibt ungewiß. Beobachtungen von BARIÉ, LAUBRY et de LAMOTHE und von LOMMEL scheinen dafür zu sprechen. Auch sollen nach BREDT bei angeborener Mitralstenose infolge Drucksteigerung im linken Vorhof intra- oder extrauterin entstandene Defekte des Vorhofseptums möglich sein.

RÖSLER (1928) hat auf Grund seines Beobachtungsgutes auch noch die etwaige ätiologische Bedeutung anderer Faktoren zu klären versucht. Nach seiner Ansicht könnte allenfalls dem Alkoholismus eine gewisse Bedeutung zukommen, nicht aber den übrigen Faktoren (Herzkrankheiten, Traumen, Geisteskrankheiten).

Die angeborenen Herzfehler sind verhältnismäßig selten und spielen daher praktisch keine allzu große Rolle. Die schweren Mißbildungen des Herzens sind überhaupt nicht mit dem Leben vereinbar. Ein Teil der Lebendgeborenen stirbt in den ersten Wochen oder Lebensjahren; ein Teil kann aber auch ein höheres Alter erreichen und an einer anderen Krankheit sterben, wenn es sich um verhältnismäßig harmlose Mißbildungen handelt.

Die genaue Diagnose der verschiedenen Formen eines angeborenen Herzfehlers ist oft recht schwierig und in manchen Fällen, vor allem bei kleineren Kindern, unmöglich. Ein besonders wichtiges und auffallendes Symptom ist die schon gleich nach der Geburt in Erscheinung tretende Blausucht (Morbus coeruleus), die im Gegensatz zu der rein peripheren Cyanose der erworbenen Herzinsuffizienz mehr oder weniger zentral bedingt ist. Es kommt ferner häufig auch zu einer Polyglobulie und zur Ausbildung von Trommelschlegelfingern. Diagnostisch wichtig sind weiter laut schwirrende Geräusche am Herzen, Anfälle von Dyspnoe und Erstickung mit Krämpfen und Ohnmachten, und das gleichzeitige Vorkommen von anderen Mißbildungen und allgemeinen Entwicklungshemmungen (Infantilismus). Schließlich können das Röntgenbild und das Elektrokardiogramm wichtige diagnostische Hinweise geben.

Von den in Betracht kommenden Herzmißbildungen, mit deren diagnostischen Merkmalen wir uns im einzelnen hier nicht befassen wollen, ist das *Offenbleiben des Ductus arteriosus Botalli* eine verhältnismäßig harmlose Störung. *Ein offenes Foramen ovale*, das bei 20—30% aller Herzen gefunden wird, gewinnt praktisch dadurch gelegentlich eine Bedeutung, daß es eine sog. gekreuzte oder paradoxe Embolie im arteriellen Kreislauf ermöglicht. Wesentlich schwerere Erscheinungen machen die *Septumdefekte*, die im allgemeinen mit einer längeren Lebensdauer nicht vereinbar sind. Praktisch wichtig ist ferner auch die angeborene *Pulmonalstenose*, die durch eine unvollständige Ausbildung des Conus pulmonalis bedingt wird und häufig mit einem Ventrikel-Septumdefekt kombiniert ist. Im Zusammenhang mit der Obliteration des Ductus arteriosus kommt es gelegentlich zu einer *Isthmusstenose der Aorta*, die durch typische klinische und röntgenologische Zeichen charakterisiert ist. Eine *Transposition der großen Gefäße*, derart, daß z. B. die Aorta aus dem rechten, die Pulmonalis aus dem linken Herzen entspringt, ist meist mit anderen Mißbildungen, z. B. Ventrikel-Septumdefekt, verbunden und kommt in den verschiedensten Formen vor. Ein extrauterines Leben ist

in vielen Fällen nicht möglich, es sei denn, daß durch einen offenen Ductus Botalli oder durch einen Septumdefekt ein gewisser Ausgleich der Blutströmungsverhältnisse geschaffen wird.

Nach den einleitenden Ausführungen über die Pathogenese, Ätiologie und Klinik der Herzmißbildungen wenden wir uns nunmehr unserem eigentlichen Problem, der *Vererbung* zu. Im Verhältnis zum Vorkommen angeborener Herzfehler sind familiäre Beobachtungen ziemlich selten. Im folgenden sollen zunächst sämtliche im Schrifttum gefundenen familiären Beobachtungen zusammengestellt und soweit möglich ausgewertet werden. Im ganzen haben wir 68 Fälle in der Literatur sammeln können, eine im Verhältnis zum Vorkommen angeborener Herzfehler ziemlich kleine Zahl. In 23 Familien liegen Sektionsbefunde vor, während in den übrigen 45 Familien die Diagnose durch den klinischen Befund gestützt wird. In einem Viertel der Fälle liegen Beobachtungen über mehrere Generationen vor. Die Einzelheiten sind aus den Stammbäumen und Tabellen zu entnehmen.

Eine sichere Diagnose eines kongenitalen Herzfehlers beim Lebenden ist, wie schon erwähnt, oft recht schwierig. Eine restlose Sicherheit kann in den meisten Fällen nur durch die Sektion verbürgt werden. Es sollen daher Familien mit Sektionsbefunden an erster Stelle und ausführlicher behandelt werden.

Familien mit *zwei Sektionen* sind im ganzen sieben bekannt. Zuerst werden vier Familien aufgeführt, in denen die Sektionsbefunde völlig übereinstimmen, dann folgen die drei übrigen.

COOPER und ENGLENOT (1818): Unter 12 Geschwistern zeigen mehrere bei der Geburt Störungen von seiten des Herzens. Bei 2 Geschwistern ergibt die Sektion: Isthmusstenose der Aorta, Offenbleiben des Ductus arteriosus, offenes Foramen ovale, Ventrikel-Septumdefekt und eine weite Aorta.

SMITH (1929): Von einem männlichen EZ-Paar starben beide Partner, der eine mit 25, der andere mit 33 Tagen, unter Anfällen von Cyanose. Bei der Sektion wurde bei beiden ein für eine Sonde bequem durchgängiger Ductus arteriosus Botalli gefunden.

MEDVEI und RÖSLER (2. Familie 1932): 2 Brüder, die seit Geburt cyanotisch waren, starben in der 3. und 5. Lebenswoche. Die Sektion ergab bei beiden Herzverbreiterung, offenes Foramen ovale, offener Ductus Botalli. Der Vater hatte eine Atherosklerose und eine Myodegeneratio cordis. 6 männliche Geschwister der Großmutter mütterlicherseits sollen in den ersten zwei Lebensjahren gestorben sein.

ULLRICH (1938): Siehe Sippentafel und Legende Abb. 1.

FRIEDBERG (1844): Siehe Sippentafel und Legende Abb. 2.

KELLY (1871): Von 12 Geschwistern starben das erste und das zwölfte Kind mit 5 bzw. 2 Monaten unter Krampfanfällen und Cyanose. Die Sektion ergab bei dem einen abnorme Stellung der Arterien des Herzens, beim anderen Transposition der großen Gefäße (die linke Arteria carotis entspringt von der Arteria anonyma), beide Ventrikelwände waren gleich dick. Es bestand ferner ein weit offenes Foramen ovale.

BROEMSER (1898): 2 Brüder starben mit 10 bzw. 11 Jahren an kongenitalem Herzfehler. Die Sektion ergab bei dem einen: Hypertrophie des Herzens, verrucöse Endokarditis der Mitralis und Tricuspidalis, großer Defekt im Septum ventriculorum, Transposition der großen Gefäße, Hypoplasie der Arteria

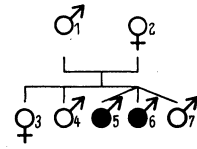


Abb. 1. Kongenitale Herzhypertrophie in einer Familie mit zwei Sektionen. (Nach ULLRICH.)

1: 37 J. Klagt über Herzbeschwerden. Herz nicht vergrößert. 2: Gesund, 35 J. 3: Gesund, 8 J. 4: Mit 3 Monaten an einer Erkrankung, die mit Husten und Atemnot verbunden war, gestorben. Röntgenologisch und bei der Sektion keine kongenitale Herzhypertrophie nachweisbar. 5: 7 Monate. Früher schon einmal blau und fast leblos gewesen. Jetzt extreme Blässe, Lippen-cyanose, stärkste Dyspnoe mit stöhnendem Exspirium. Herzdämpfung rechts und links verbreitert. Herztöne rein und laut. *Diagnose:* Kongenitale Herzhypertrophie. *Sektion:* Sehr großes Herz, beiderseits Kammerwanddicke verstärkt, Endokardfibrose. Gewicht des Herzens viermal so groß wie normal. Histologisch reine Hypertrophie der Herzmuskulatur. 6: Hautblässe, Herzdämpfung nach rechts und links verbreitert, Herztöne rein. *Diagnose und Sektionsbefund* wie bei Nr. 5. 7: Herz physikalisch und im Ekg normal. Röntgenologisch keine als sicher pathologisch zu wertenden Abweichungen.

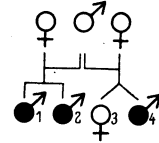


Abb. 2. Offener Ductus Botalli, Stenose der Pulmonalarterie und Erweiterung des rechten Ventrikels in einer Familie mit zwei Sektionen und zwei Ehen. (Nach FRIEDBERG.)

1: Blausüchtig, mit 10 Wochen gestorben. 2: Blausüchtig, mit 7 Monaten gestorben. *Sektion:* Herz liegt weit rechts, rechter Ventrikel erweitert, Stenose der Pulmonalarterie und offener Ductus Botalli. 3: Totgeburt. *Sektion:* Kein pathologischer Befund. 4: Mit 7 Tagen gestorben. *Sektion:* Herz liegt weit rechts, Stenose der Pulmonalarterie, rechter Ventrikel erweitert und konzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels.

großer Defekt im Septum ventriculorum, Transposition der großen Gefäße, Hypoplasie der Arteria

pulmonalis, offenes Foramen ovale; bei dem anderen: bleistiftdicke, runde Öffnung im Septum ventriculorum, recurrierende verrucöse und ulceröse Endokarditis der Pulmonalis und Tricuspidalis.

Im Falle FRIEDBERG findet sich bei sonst weitgehender Übereinstimmung bei dem einen Halbbruder außerdem noch ein offener Ductus Botalli. Bemerkenswert ist hier auch noch die Tatsache, daß der Vater mit zwei verschiedenen Frauen kranke Kinder gezeugt hat, was für Dominanz sprechen würde. Der Fall KELLY zeigt weitgehende Ähnlichkeit vor allem auch im klinischen Bild, sofern wir annehmen dürfen, daß mit der abnormen Stellung bzw. der Transposition der großen Gefäße im wesentlichen gleichartige Befunde bezeichnet werden sollten. Außerdem kommt bei dem einen Bruder noch ein offenes Foramen ovale vor. Im Fall BROEMSER findet sich ähnlich wie im Fall KELLY bei dem einen Bruder außer den gemeinsamen Veränderungen am Ventrikelseptum und an den Klappen noch ein offenes Foramen ovale. Vermutlich ist aber hier die Endokarditis erst eine Folge der angeborenen Mißbildung, eine Erscheinung, auf die wir an späterer Stelle noch eingehender zurückkommen werden.

Wir können aus diesen 7 Fällen den wichtigen Schluß ziehen, daß sich eine ganz bestimmte Art oder eine bestimmte Kombination von Mißbildungen vererben können. Auffallend ist das mehrfache gemeinsame Vorkommen von Offenbleiben des Ductus Botalli. Es scheinen also unter anderem bestimmte krankhafte Erbanlagen vorhanden zu sein, die den rechtzeitigen Verschuß des Ductus arteriosus verhindern. Bei den Fällen von FRIEDBERG, KELLY und BROEMSER kommen bestimmte Mißbildungen gemeinsam vor, während sich eine weitere Mißbildung, z. B. Offenbleiben des Ductus arteriosus oder offenes Foramen ovale nur bei einem der Geschwister findet. Man kann vermuten, daß hier also nur ein Teil der krankhaften Erbanlagen bei den Geschwistern gemeinsam war, oder bei einem der Geschwister eine teilweise Manifestationshemmung vorlag.

Bei den im folgenden aufgeführten weiteren 16 Familien wurde jeweils nur *eine Sektion* ausgeführt, während im übrigen lediglich klinische Befunde vorlagen. Immerhin ist durch die Sektion die Diagnose einer angeborenen Mißbildung des Herzens soweit gesichert, daß sich eine Einzeldarstellung der entsprechenden Sippen lohnt. Sie werden nach bestimmten Gesichtspunkten und in der zeitlichen Reihenfolge ihrer Mitteilung in der Literatur zum Teil in Form von Sippentafeln genauer dargestellt. Über gleichzeitiges Auftreten von Herzmißbildungen lediglich bei *Geschwistern* berichten KAPELLER, POTOCKI, FEDERICO, CAREY, HELLMER, LUCKSCH und STOHR, MILDENBERGER und SCHÖNE. Die Einzelheiten finden sich in Tabelle 1.

Tabelle 1. Familien mit einer Sektion (Geschwister).

Autor	Familienmitglieder	Diagnose	Bemerkungen
KAPELLER (1863)	1. Bruder, 30 J.	1. Septumdefekt, reitende Aorta, Pulmonalstenose, offenes Foramen ov.	1. Klinisch Zeichen für kongenitales Vitium. <i>Sektion</i> : Septumdefekt, reitende Aorta, Pulmonalstenose, offenes Foramen ov.
	2. Schwester, 9 J.	2. Kongenitaler Herzfehler (?)	2. Klinisch Zeichen für kongenitales Vitium. Gestorben
POTOCKI (1886)	1. Mutter	1. Kongenitaler Herzfehler	1. —
	2. Tochter, 29 J.	2. Pulmonalstenose, Defekt der Vorhofscheidewand	2. <i>Sektion</i> : Pulmonalstenose bei geschlossenem Septum, aber Defekt der Vorhofscheidewand

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Autor	Familienmitglieder	Diagnose	Bemerkungen
FEDERICO (1902)	1. Schwester, 40 J.	1. Pulmonalstenose, offenes Foramen ov. Veränderungen an beiden Ventrikeln und an der Pulmonalarterie	1. Unterentwicklung, Cyanose, über der Pulmonalis schwirrendes Geräusch. <i>Sektion</i> : Rechter Ventrikel sehr groß, bildet die Herzspitze. Linker Ventrikel Anhängsel des rechten. Hochgradige Pulmonalstenose, offenes Foramen ov., Dilatation der Pulmonalarterie, Aortenhypoplasie
CAREY (1922)	2. Schwester	2. Aortenstenose	2. —
	1. Schwester, 23 J. 2. Bruder, 7 J.	1. Pulmonalstenose, Ventrikel-Septumdefekt, Endokarditis der Aortenklappen 2. Kongenitaler Herzfehler (?)	1. <i>Sektion</i> : Pulmonalstenose, Ventrikel-Septumdefekt, Endokarditis der Aortenklappen 2. Cyanose. Im 1. Lebensjahr wurde eine „Herzkrankheit“ festgestellt. Gestorben
HELLMER (1935)	1. Bruder, 3 Tage 2. Bruder, 7 J. 3. Bruder, 45 J.	1. Angeb. Herzfehler 2. Angeb. Herzfehler (?) 3. Transposition der großen Gefäße, Dextrokardie	1. Keine näheren Angaben 2. Keine näheren Angaben 3. Dyspnoe, Cyanose, Herz beiderseits groß, systolisches Geräusch über dem Herzen. <i>Sektion</i> : Herz sehr groß, liegt zum Teil rechts von der Mittellinie. Herzspitze zeigt schräg nach rechts unten. Linkes Herzohr erweitert, Verlagerung der großen Gefäße, Dilatation beider Vorhöfe und Kammern, Verlagerung des Reizleitungssystems
LUCKSCH u. STOHR (1936)	1. Tochter, 3 Tage	1. Angeb. Herzfehler	1. Frühgeburt. Bei der Geburt stark cyanotisch. An der Herzspitze systolisches Geräusch. außerdem gespaltener 2. P.T., Tod
	2. Sohn, 4 $\frac{1}{2}$ J.	2. —	2. Röntgenologisch und elektrokardiographisch o. B.
	3. Tochter, 2 Tage	3. Defekt der Vorhofscheidewand, Transposition der großen Gefäße, Atresie des linken Ventrikels	3. Bei der Geburt stark cyanotisch. Cyanose wurde am 2. Lebensstage immer stärker, Nahrungsaufnahme war nicht möglich. Das Kind schlief fortwährend. Am Herzen keine path. Geräusche. Tod am 2. Tg. <i>Sektion</i> : Gemeinschaftl. Abgang von Aorta und Pulmonalis aus dem rechten Ventrikel. Defekt der Vorhofscheidewand. Dilatation und Hypertrophie des rechten Ventrikels. Appendixartiger linker Ventrikel ohne Ausgang
LUCKSCH u. STOHR (1936)	4. Vater	4. Herzfehler	4. Gelenkrheumatismus, Herzfehler. Klinisch Herz gesund
	5. 3 Geschwister von 4	5. Gesund	5. —
	6. Mutter und 3 Geschwister	6. Gesund	6. —
	7. Großvater väterl.	7. Aortenstenose (?)	7. Soll Aortenstenose haben
	8. Großmutter mütterl.	8. Mitralinsuffizienz	8. Mitralinsuffizienz

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Autor	Familienmitglieder	Diagnose	Bemerkungen
MILDEN- BERGER (1937/38)	1. Sohn, 11 J.	1. Mitralstenose ?	1. Pulsation im 3., 4. und 5. Inter- costalraum, Spitzenstoß an- klopfend, präsysolisches Ge- räusch an der Spitze. Rönt- genologisch Herz mitralkonfi- guriert. Im Ekg Ableitung 1 und 2 gespaltenes P. In der Anamnese keinen Gelenkrheu- matismus
	2. Sohn, 8 J.	2. Pulmonalstenose, subaortaler Septum- defekt ?	2. Schon als Kind cyanotisch. Jetzt blaue Lippen, blasse, cya- notische Haut. Herz nach links verbreitert, systolisches Schwir- ren über dem Herzen. Im II. Intercostalraum links und rechts am Sternalrand lautes systolisches Geräusch, am lau- testen rechts. Röntgenologisch schuhförmiges, nach links und rechts verbreitertes Herz. Außer- dem Trommelschlegelfinger und -zehen
	3. Sohn, 3 Monate	3. Offener Ductus Bo- talli, offenes For- amen ovale, Hyper- trophie des rechten Herzens, abnorme Einmündung der rechten Lungen- venen in den rechten Vorhof	3. Seit Geburt „Bronchialkatarrh“. Jetzt Herz nach links ver- breitert, Stauungsbronchitis, angeborener Herzfehler? <i>Sek- tion</i> : Offener Ductus Botalli, offenes Foramen ovale, Hyper- trophie des rechten Herzens, abnorme Einmündung der rechten Lungenvenen in den rechten Vorhof
SCHÖNE (1939)	4. Vater, 32 J.	4. } gesund, nicht	4. —
	5. Mutter, 31 J.	5. } blutsverwandt	5. —
	1. Bruder, 5 J.	1. Aortenstenose	1. Mit 5 J. an Bronchopneumonie gestorben. Sektion: Geringe angeborene Aortenstenose.
	2. Bruder, 13 J.	2. Aortenstenose (?)	2. Beschwerden bei körperlichen Anstrengungen. Systolisches Geräusch über allen Ostien, Blutdruck 100/60 mm Hg. Röntgenologisch gewisse Links- verbreiterung. Ekg o. B.
	3. Bruder	3. —	3. Nicht untersucht
	4. } Brüder 5. } 6. Eltern	4. } 5. } 6. } Gesund	—

Aus dieser ersten Gruppe von Familien, in der nur jeweils eine Sektion durchgeführt wurde, ergeben sich keine weiteren Gesichtspunkte, die uns mit Sicherheit einen tieferen Einblick in die Art der Vererbung der angeborenen Mißbildungen des Herzens geben könnten.

Bei den folgenden 4 Familien (Abb. 3, 4, 5, 2) hat eines der *Eltern mehrmals geheiratet*, so daß die Befunde bei Halbgeschwistern miteinander verglichen werden können. Es handelt sich um die Familien von STREHLER (2 Ehen), DUCKWORTH (3 Ehen), SPRAQUE, BLAND und WHITE und FRIEDBERG (je 2 Ehen). Letztere wurde schon bei den Familien mit 2 Sektionen besprochen (Sippen-
tafel, Abb. 2).

In der Familie von DUCKWORTH, in der eine Frau dreimal verheiratet war und Kinder hatte, werden in direkter Folge nur in der dritten Ehe kranke Kinder geboren. In der ersten Ehe ist eine Enkeltochter erkrankt, in der zweiten Ehe sind die Kinder und Kindeskin- der sämtlich gesund. Diese Befunde sprechen mehr für einen dominanten Erbgang, denn es ist unwahrscheinlich, daß zwei von den drei Männern heterozygote

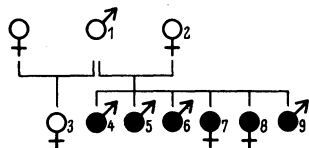


Abb. 3. Offenes Foramen ovale, offener Ductus Botalli und Cyanose in einer Familie mit einer Sektion und zwei Ehen.

(Nach STREHLER.)
1: An Tuberkulose gestorben. 2: Zeichen einer durchgemachten Rachitis. 3: Gesund. 4—8: Alle teils gleich, teils bald nach der Geburt in Anfällen von Cyanose gestorben. Sehr wahrscheinlich kongenitaler Herzfehler. 9: Mit 6 Wochen Cyanose. Tod. Sektion: Offenes Foramen ovale, offener Ductus Botalli, Dilatation des rechten Vorhofes.

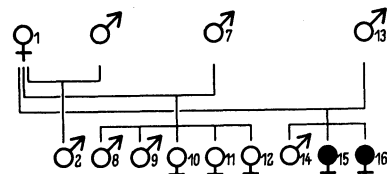


Abb. 4. Ventrikel-Septumdefekt, offener Ductus Botalli und Pulmonalstenose in einer Familie mit einer Sektion und drei Ehen. (Nach DUCKWORTH.)

1: 30 J. Hat noch mehrere Geschwister. 2: Neigt zu Gicht. 3: Herzmißbildung. 4: Tochter eines Gichtikers. 5: Im Wachstum zurückgeblieben, Cyanose, Dyspnoe. Herzgeräusch rechts vom Sternum und Dilatation des rechten Ventrikels. Mit 13 Jahren gestorben. 6: Gesund. 7: Gesund, 47 J. An Herzerweiterung und Hemiplegie gestorben. 8—12: Gesund, ebenso die Enkelkinder. 13: Gesund, 30 J. Eltern beide Gichtiker. Er heiratete später die Tochter eines Gichtikers und hatte aus dieser Ehe 2 gesunde Kinder. 14: Gesund. 15: Im 2. Lebensjahr Dyspnoe, Cyanose, Trommelschlegelfinger, systolisches Geräusch über der Pulmonalis. Mit 13 J. an Scharlach gestorben. 16: Hochgradig cyanotisch geboren und stirbt nach 14 Stunden. Sektion: Kleiner Ventrikel-Septumdefekt, extrem schmale Pulmonalvenen, offener Ductus Botalli.

Träger der Erbanlagen gewesen wären. In der Familie von SPRAQUE, BLAND und WHITE stammen wiederum aus beiden Ehen kranke Kinder, was wie im Falle DUCKWORTH für Dominanz sprechen würde. Die übrigen Angaben über die Seitenlinie sind nicht so hinreichend gesichert, als daß aus ihnen besondere Schlüsse gezogen werden könnten. Wie schon oben erwähnt, gibt auch die Familie von FRIEDBERG einen Hinweis auf Dominanz.

In der Familie von STREHLER ist bemerkenswert, daß der Vater aus der einen Ehe nur kranke Kinder hatte, die sämtlich bald nach der Geburt in Anfällen von Cyanose starben, während aus einer anderen Ehe eine völlig gesunde Tochter stammt. Aus dieser Beobachtung können keine sicheren Schlüsse auf das Vorliegen von Dominanz oder Recessivität gezogen werden.

In der folgenden Gruppe sind Familien, die auch in Seitenlinien kranke Angehörige aufzuweisen haben, besonders zusammengestellt. Das Vorkommen eines Herzfehlers in den Seitenlinien spricht im allgemeinen für dominantes Verhalten der Erbanlagen. Es handelt sich um die Familien von BAUMGARTH, SCHRADER und CRAWFORD und WEISS.

BAUMGARTH beschreibt ein Kind, das mit 11 Monaten gestorben ist. Die Sektion ergab: Isolierte Rechtslage des Herzens, sehr großer Ventrikel-Septumdefekt, nur ein Vorhof, korrigierte Transposition der großen Gefäße, Atresie der Pulmonalarterie, offener Ductus Botalli, abnorme Vena cava superior sinistra. Zwei Geschwister der Mutter sind in jugendlichem Alter an Blausucht gestorben, während die Eltern gesund waren.

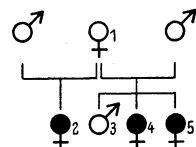


Abb. 5. Offener Ductus Botalli und kongenitale idiopathische Herzhypertrophie in einer Familie mit einer Sektion und zwei Ehen. (Nach SPRAQUE, BLAND und WHITE.)

1: Gesund, 31 J. 2: 10 J. Herz seit Geburt nicht normal. Blässe, keine Cyanose. Über der Pulmonalis ein systolisches und teilweise diastolisches Geräusch. Röntgenologisch vorspringender Pulmonalbogen und pulsierende Hilusgefäße. Diagnose: Offener Ductus Botalli. 3: Gesund, 4 J. 4: 5 Monate. Tachypnoe, keine Cyanose. An der Herzspitze systolisches Geräusch. Röntgenologisch Herz stark vergrößert. Tod. Diagnose: Kongenitaler Herzfehler, vielleicht kongenitale idiopathische Herzhypertrophie. 5: Mit 7 Monaten gestorben. Sektion: Typische kongenitale idiopathische Herzhypertrophie.

Die Familien von SCHRADER und von CRAWFORD und WEISS sind in Sippen- tafeln mit Legenden dargestellt (Abb. 6, 7). In den Familien von CRAWFORD und WEISS (1929) sind die beiden Väter Brüder und die beiden Mütter Basen. Hier treffen also je zwei Ehepartner zusammen, die möglicherweise aus ihren beiden Familien krankhafte rezessive Erbfaktoren an ihre Kinder weitergegeben

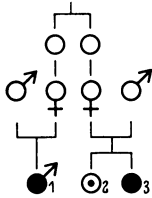


Abb. 6. Verschiedene Mißbildungen des Herzens und Oesophagusstenose in einer Familie mit einer Sektion und Seitenlinie. (Nach SCHRADER.)

1: Mit 5 Tagen unter den Zeichen schwerster Atemnot gestorben. Sektion: Stenose und Atresie der Aorta ascendens, Defekte in der Vorhof- und Kammer-scheidewand, Persistenz des stark ausgeprägten fetalen Isthmus aortae. 2: Oesophagusstenose, kurz nach der Geburt gestorben. 3: Herzmißbildung (nicht näher diagnostiziert), kurz nach der Geburt gestorben.

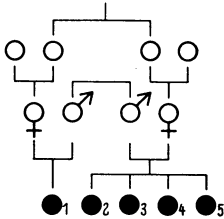


Abb. 7. Myokard- und Endokardfibrose in einer Familie mit einer Sektion und Seitenlinie. (Nach CRAWFORD und WEISS.) 1: Mit 14 Wochen gestorben. Sektion: Herzhypertrophie mit Myokard- und Endokardfibrose ohne Zellfiltration sowie Wandverdickung der Coronargefäße. 2—5: Starben als Säuglinge unter ähnlichen klinischen Erscheinungen wie Nr. 1.

haben. Es ist natürlich ebenso auch eine dominante Vererbung von seiten der Väter möglich.

In der nun folgenden letzten Gruppe finden sich 2 Familien, die aus Verwandtenehen stammen. Eine von FOSTER veröffentlichte Familie ist in der Sippen- tafel Abb. 8 dargestellt. In einer von MEDVEI und RÖSLER beschriebenen Familie handelt es sich um 2 Brüder mit kongenitalen Herzfehlern. Der eine starb mit 6 Jahren und die Sektion ergab isolierte

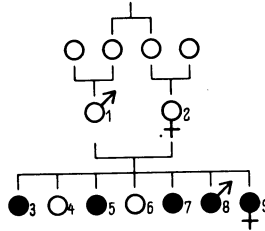


Abb. 8. Offenes Foramen ovale und kongenitale Cyanose in einer Familie mit einer Sektion und Verwandtenehe. (Nach FOSTER.) 1 und 2: Vetter und Base. 3: Bei der Geburt stark cyanotisch, mit 8 Monaten gestorben. 4: Gesund. 5: Bei der Geburt stark cyanotisch, mit 21 Monaten gestorben. 6: Gesund. 7: Konnte niemals gehen. Zunehmende Cyanose während des Lebens. Mit 7 J. gestorben. 8: Konnte weder gehen noch sprechen. Starke Cyanose, Herzbuckel. Herz nach rechts groß, Spitzenstoß im 6. Interostalraum, systolisches Geräusch über dem Herzen. 9: 2 J. Stark cyanotisch, konnte ein wenig gehen und sprechen. Systolisches Geräusch am Ansatz der 3. Rippe links. Sektion: Offenes Foramen ovale, große Eustachische Klappe, rechte Vorhofswand mäßig verdickt, Lungenstauung.

Dextrokardie, rechtsläufige Aorta, offenen Ductus Botalli, Atresie der Pulmonalarterie, Ventrikel-Septumdefekt, Transposition der Aorta in dem rechten Ventrikel, isolierte Inversion der Ventrikelregion und des Truncusgebietes. Bei dem 3 $\frac{1}{4}$ Jahre alten anderen Bruder fanden sich zahlreiche für ein kongenitales Vitium sprechende Symptome wie mäßige Cyanose, Trommelschlegelfinger, lautes systolisches Geräusch über der Pulmonalis, röntgenologisch Vergrößerung des rechten Ventrikels, typische Veränderungen im Elektrokardiogramm. Die Eltern waren gesund.

In beiden Familien liegt eine Verwandtenehe ersten Grades vor, aus der 5 bzw.

2 kranke Kinder hervorgegangen sind. Hier dürfen wir Recessivität annehmen.

Wir kommen nun zu dem zweiten Teil des von uns zusammengestellten Beobachtungsgutes, zu den 45 Familien, in denen keine Sektion vorliegt und die Diagnose lediglich mit klinischen Mitteln gestellt werden konnte.

Die einzelnen Veröffentlichungen sind in zeitlicher Reihenfolge zusammengestellt. Es folgen zunächst Familien, in denen nur Geschwister beobachtet wurden, dann solche, in denen Beobachtungen über mehrere Generationen vorliegen und schließlich solche mit Seitenlinien und mit mehreren Ehen seitens der Eltern. Verwandtenehen konnten in diesen Beobachtungen nicht gefunden werden. Wenn diese Arbeiten auch keine wesentlich neuen Feststellungen ergaben, so behalten sie doch für die Frage der Vererbung ihren kasuistischen Wert und werden deshalb hier berücksichtigt.

Familien mit kongenitalen Mißbildungen des Herzens bei Geschwistern sind im ganzen noch 26mal beobachtet worden und zwar von KAPPELLER; HUILLET;

Tabelle 2. Familien ohne Sektion in 2 Generationen und eine Familie (FERRANNINI) in 3 Generationen.

Autor	Familienmitglieder	Diagnose
NAUNYN (1899) (zit. nach POSSELT 1909)	1. Mutter, 35 Jahre 2. Tochter, 5 Jahre	1. Pulmonalstenose 2. Pulmonalstenose
INADA (1901) (zit. von KOMAI)	1. Mutter, 36 Jahre 2. Sohn, 14 Jahre 3. Tochter, 9 Jahre 4. Tochter, 2 Jahre 5. Vater, 43 Jahre 6. 1 Geschwister der Mutter 7. Großvater väterl. 8. Großmutter väterl. 9. Großvater mütterl. 10. Großmutter mütterl.	1. } 2. } Unvollständiger Schluß 3. } der Herzklappe 4. } 5. } 6. } 7. } Anamnestisch gesund 8. } 9. } 10. }
FERRANNINI (1903)	III. Familie: 1. Vater 2. Mutter 3. Schwester des Vaters 4. 3 Söhne 5. Sohn 6. Sohn 7. 3 Enkelkinder	1. Mitralstenose 2. „Organische Herzkrankheit“ 3. Mitralstenose, Aortendilatation 4. Mitralstenose 5. „Herzangst“ 6. Nicht untersucht 7. Kongenitaler Herzfehler (?)
FERRANNINI (1903)	I. Familie: 1. Mutter 2. Tochter 3. Sohn 4. 2 weitere Söhne 5. Vater 6. Sohn	1. Mitralstenose 2. Mitralstenose 3. Multiple Klappenerkrankung und differenzierte Aortendilatation 4. Gesund 5. Nicht untersucht 6. Nicht untersucht
BABONNEIX (1913)	1. Schwester der Mutter 2. Mutter 3. Sohn 4. Sohn 5. Tochter 6. Sohn 7. Großvater mütterl. 8. Großvater väterl.	1. Cyanose, 12jährig gestorben 2. Lues 3. Gesund 4. An Magenleiden gestorben 5. Gesund 6. Cyanose, kong. Lues cong. Herzfehler (?) 7. Lues 8. Lues
GERHARDT (1913)	1. Sohn, 33 Jahre 2. Mutter 3. Sohn, 18 Jahre 4. Sohn, 38 Jahre 5. Sohn, 40 Jahre	1. Mitralstenose 2. „Herzkrank“ 3. An „Herzleiden“ gestorben 4. „Herzkrank“ 5. „Herzkrank“
BUSCO (1915)	1. Schwester, 14 Jahre 2. Schwester, 6 Jahre 3. Nichte, 5 Jahre	1. Pulmonalstenose (?) 2. Ventrikel-Septumdefekt 3. Kong. Herzfehler (?)
BAUMEISTER (1917)	1. Mutter, 54 Jahre 2. Tochter, 23 Jahre	1. Offener Duct. Botalli 2. Offener Ductus Botalli
CASSEL (1917)	1. Vater 2. Tochter, 18 Jahre 3. Sohn 11 Monate	1. Herzfehler 2. Herzfehler 3. Kong. Herzfehler (mongoloid)
JANZEN (1918)	1. Mutter 2. Sohn, 43 Jahre 3. 3 weitere Kinder 4. 4 weitere Kinder	1. Cyanose 2. Morbus 3. coeruleus 4. Gesund
DEBRÉ, CORDEY u. OLIVIER (1923)	1. Mutter, 30 Jahre 2. Sohn, 20 Monate 3. 2 weitere Kinder	1. Dyspnoe, Ventrikel-Septumdefekt 2. Ventrikel-Septumdefekt? 3. Gesund

Tabelle 2 (Fortsetzung).

Autor	Familienmitglieder	Diagnose
MEDVEI u. RÖSLER (1932)	III. Familie: 1. Mutter, 33 Jahre 2. Tochter, 7 Jahre	1. Offener Ductus Botalli (?) 2. Offener Ductus Botalli (?)
SEITZ (1935)	1. Vater 2. Tochter 3. 3 weitere Söhne	1. } 2. } Scheidewanddefekt 3. }
MÜLLER, H. (1937)	1. Mutter 2. Vater, 67 Jahre 3. Sohn, 42 Jahre 4. Tochter, 29 Jahre 5. Sohn, 28 Jahre	1. Gesund 2. Mitralinsuffizienz, absolute Arythmie, Schenkelblock 3. Mitralinsuffizienz und -stenose, absolute Arythmie, rechtsseitiger Schenkelblock 4. Mitralinsuffizienz 5. Vorhofflimmern und rechtsseitiger Schenkelblock
SCHÖNE (1939)	1. Vater 2. Tochter, 23 Jahre 3. Tochter 4. Sohn	1. An Herzwassersucht gestorben 2. Ventrikelseptumdefekt 3. Herzklappenentzündung 4. Ventrikelseptumdefekt (?).
FERRANNINI (1903)	II. Familie: 1. Vater (2 Frauen) 2. erste Frau 3. 2 Töchter 4. Tochter 5. Tochter 6. Tochter 7. Sohn von Nr. 5 8. Tochter von Nr. 5 9. Tochter von Nr. 5 10. 4 weitere Kinder von Nr. 5 11. 8 Kinder von Nr. 4 u. 6 12. zweite Frau 13. Sohn 14. Tochter 15. Sohn 16. 3 Kinder von Nr. 13 17. 1 Kind von Nr. 13 18. 3 Kinder von Nr. 13 19. 2 Töchter von Nr. 14 20. 2 Kinder von Nr. 14	1. An Cholera gestorben 2. An Lungentuberkulose gestorben 3. Klein gestorben 4. Herzleidend, an Apoplexie gestorben 5. Herzleidend 6. Gesund 7. Mitralstenose, Aorteninsuffizienz 8. Mitralstenose 9. Mitral- und Pulmonalstenose 10. Kein Herzleiden angegeben 11. Kein Herzleiden angegeben 12. Herzleidend (5 Aborte) 13. Herzkrämpfe 14. Herzkrämpfe 15. Klein gestorben 16. Mitralstenose 17. „Herzangst“ 18. Kein Herzleiden angegeben 19. Mitralstenose 20. Kein Herzleiden angegeben

EICHHORST; DABNEY; DE LA CAMP; FERRANNINI; MOHR; HESS und PEARCE; SACHS; SEHAM; IRVINE JONES; SPRAQUE, BLAND und WHITE; PADILLA; RABIOSSI; POSSELT; WEITZ; ATTINGER und SCHÖNE.

Es fanden sich bei 2 und gelegentlich auch 3 Geschwistern offener Ductus Botalli, Ventrikel-Septumdefekt, Pulmonalstenose, Aorteninsuffizienz, Mitralstenose und die Sammeldiagnose „angeborener Herzfehler“. Die für die Frage der Vererbung wertvollen Familien mit 2 Generationen — im ganzen noch 15 — und eine Familie mit 3 Generationen (FERRANNINI, zweite Familie 1903) finden sich in Tabelle 2 (Seite 207). Ferner sind noch eine weitere Familie mit 2 bzw. 3 Generationen von REZEK und 2 Familien mit 4 Generationen von BURWINKEL und von YAMADA beschrieben worden, die als Sippentafeln gebracht werden (Abb. 9, 10, 11).

Das Vorkommen durch mehrere Generationen hindurch spricht eindeutig für Dominanz. Bei einigen Familien fällt wieder auf, daß die gleiche Art eines Herzfehlers bei mehreren Mitgliedern vorzukommen scheint, wie aus unseren

Tabellen deutlich hervorgeht. Insbesondere wird mehrmals in 2 Generationen und auch bei Geschwistern außer Blausucht ein offener Ductus Botalli, Ventrikel-Septumdefekt, Mitralstenose und Pulmonalstenose diagnostiziert.

Von besonderem Interesse sind die Sippen von REZEK (Sippentafel, Abb. 9), FERRANNINI (dritte Familie), BURWINKEL (Sippentafel, Abb. 10), BABONNEIX, BUSKO und YAMADA (Abb. 11), weil bei ihnen ein Herzfehler auch in Seitenlinien beobachtet wurde. Diese Tatsache würde ebenfalls wieder für Dominanz sprechen.

Ferner berichtet FERRANNINI von einem Mann, der zweimal geheiratet hat; er selbst und seine erste Frau hatten angeblich keinen kongenitalen Herzfehler. Auch bei der zweiten Frau hat anscheinend nur ein erworbenes Herzleiden vorgelegen. Aus beiden Ehen gehen in den folgenden 2 Generationen mehrere Kranke mit Herzleiden hervor, von denen wenigstens bei einem Teil angenommen werden darf, daß es sich um kongenitale Vitien gehandelt hat. Auch dieses würde wiederum für dominantes Verhalten der Erbanlagen sprechen.

Auch in der Tierwelt ist gelegentlich Vererbung von angeborenen Herzfehlern beobachtet worden. Eine besonders interessante Mitteilung dieser Art über Vererbung eines kongenitalen Herzfehlers durch mehrere Taubengenerationen verdanken wir BORGHERINI (Sippentafel, Abb. 12). Das Taubenpaar (Nr. 1 und 2) ist sehr nahe blutsverwandt. Die Nachkommen in der ersten Generation sind bis auf 2 Junge (Nr. 3 und 4) nicht lebensfähig. Vermutlich ist die Ursache hierfür in homozygoten recessiven Letalfaktoren zu suchen. Der Täuber (Nr. 4) ist sehr wahrscheinlich erbkrank; ob er auch phänotypisch erbkrank ist, bleibt

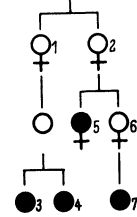


Abb. 9. Kongenitale Herzfehler in einer Familie mit Seitenlinie. (Nach REZEK.)

1: Herzkrank. 2: Vorhofflimmern (?). 3-5: Kongenitaler Herzfehler. 6: Gesund. 7: Kongenitaler Herzfehler.

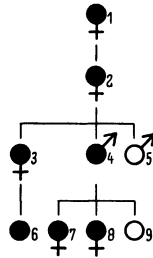


Abb. 10. Familie mit kongenitaler Cyanose in vier Generationen und Seitenlinie. (Nach BURWINKEL.)

1: Seit Kindheit Cyanose, mit 76 J. gestorben. 2: Seit Kindheit Cyanose, mit 44 J. gestorben. 3: Starke Cyanose. 4: Morbus coeruleus, 54 J. Systolisches Geräusch links am Ansatz der 3. Rippe. 5: Normal aussehend, an Ulcus ventriculi gestorben. 6: Starke Cyanose. 7: Starke Cyanose, 18 J. 8: Starke Cyanose, 10 J. 9: Keine näheren Angaben.

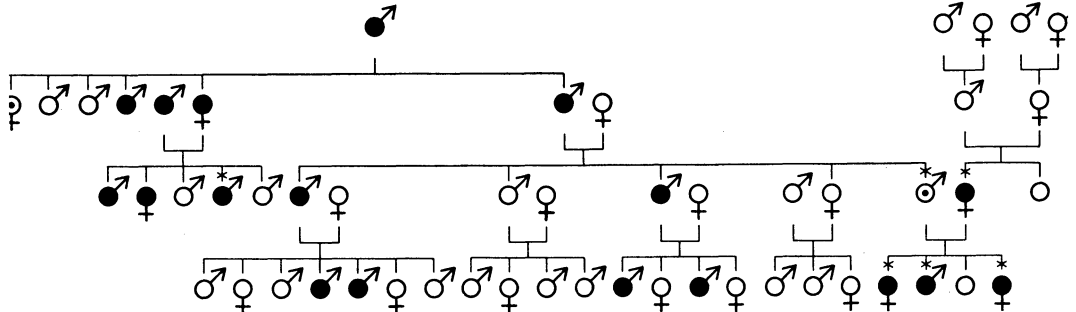


Abb. 11. Kongenitale Cyanose und persistierender Ductus Botalli in vier Generationen und Seitenlinie. (Nach YAMADA.)

● Cyanose und persistierender Ductus Botalli. ○ Anamnestisch gesund. ⊙ Wahrscheinlich krank. * Ärztlich geprüft.

leider ungewiß, weil keine Sektion vorliegt. Die F₁-Generation von Nr. 4 und 5 ist bis auf eine Ausnahme (Nr. 7) auch phänotypisch erbkrank. Die Sektion ergab bei allen neun, auch bei der lebensfähigen Taube Nr. 7 unter anderem

einen offenen Ductus Botalli. Das würde für Recessivität sprechen, wenn die phänotypisch gesunde Taube (Nr. 5), die besonders alt geworden ist, heterozygot erkrankt wäre. Andernfalls müßte Dominanz vorliegen. Die Taube Nr. 6 ist besonders jung gewesen; ihre Nachkommenschaft (Nr. 8), über deren Anzahl nichts angegeben wird, war gesund. Inwieweit das Alter der beiden Tauben 5 und 6 für die kranke bzw. gesunde Nachkommenschaft eine Rolle spielt, ist schwer zu sagen. Die Nachkommenschaft von Nr. 3 ist früh gestorben. Eine genauere Untersuchung wurde aber nicht vorgenommen. Bedauerlicherweise wurde Nr. 7 nicht weiter gezüchtet. So können uns diese an sich sehr interessanten Beobachtungen, die noch aus den letzten Jahren der vormendelistischen Zeit stammen, keine wesentlichen neuen Erkenntnisse vermitteln.

Einen weiteren Aufschluß über die Frage der erblichen Bedingtheit können wir auch von den vorliegenden *Zwillingsuntersuchungen* erwarten. Kongenitale Herzfehler bei Zwillingen sind allerdings nur selten beobachtet worden. Leider

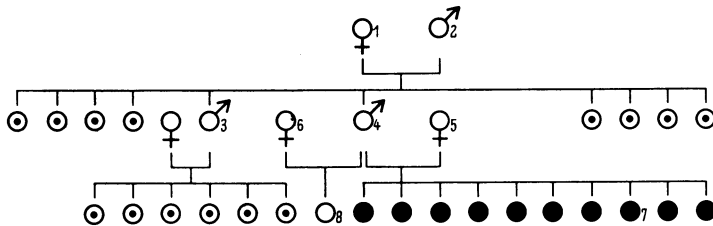


Abb. 12. Offener Ductus Botalli in einer Taubenfamilie. (Nach BORGHIERINI.)

ist in mehreren Fällen auch nicht angegeben, ob es sich um EZ oder ZZ gehandelt hat. Wir müssen daher die sicheren Fälle von den unsicheren unterscheiden.

Von Zwillingsbeobachtungen sind folgende eineiige Paare bekannt:

SMITH (1929): EZ, ♂, konkordant, beide seziert. Der erste Partner mit 25, der zweite mit 33 Tagen gestorben. Bei beiden Anfälle von Cyanose. Sektion: Bei beiden ein für eine Sonde bequem durchgängiger Ductus arteriosus Botalli.

CLAUSSEN (1938): EZ, ♂ konkordant, 28 Jahre. Bei beiden Partnern mit größter Wahrscheinlichkeit ein Ventrikel-Septumdefekt, bei dem einen in stärkerem Maße. Bei dem einen Partner findet sich ferner eine ausgesprochene Lippen-Gaumenspalte, bei dem anderen nur eine Mikromanifestierung in Form einer Reduktion des linken seitlichen oberen Schneidezahnes. Bei beiden Partnern Unterentwicklung der Hoden mit Impotenz, bei dem Partner mit der Lippen-Gaumenspalte stärker als bei dem anderen.

ULLRICH (1938): EZ, ♂, konkordant, 7 Monate. Beide seziert. Drillinge, von denen zwei EZ-Partner eine angeborene Herzhypertrophie mit Endokardfibrose hatten, während der dritte gesund war. Näheres siehe Sippentafel Abb. 1.

LIEBENAM (1935): EZ, ♀, diskordant. Partner 1 im 1. Lebensjahr ohne pathologischen Befund. Partner 2 mit multiplen Mißbildungen am 4. Lebenstage asphyktisch gestorben. Sektion: Offenes Foramen ovale, außerdem unter anderem Fehlen der Lendenwirbelsäule, Mißbildung der Brustwirbelsäule, Rippendefekte, Fehlen der Bauchmuskulatur links, Beckeniere rechts, Kuchenniere beiderseits, Klumpfuß beiderseits.

WEITZ (1936): EZ, ♀, diskordant, 13 Jahre. Partner 1: Völlig gesund. — Partner 2: Bei der Geburt blau. In den ersten Lebensjahren zunehmende Verbiegung der Wirbelsäule. Klagt über Atemnot, Cyanose der Lippen, Wangen und Hände. Keine deutlichen Trommelschlegelfinger, aber Verkrümmung der Nägel, sowohl in der Längs- als auch in der Quer- richtung. Über allen Ostien systolisches Geräusch. Röntgenologisch: Starke Vergrößerung des Herzens nach rechts und links. Diagnose: Wahrscheinlich offener Ductus Botalli.

GEBBING (1936): EZ, ♂, diskordant, 12 Jahre. Partner 1: Herz klinisch und röntgenologisch o. B. Partner 2: Kurz nach der Geburt wurde ein kongenitaler Herzfehler festgestellt. Atemnot, Cyanose, Trommelschlegelfinger. Vergrößerte Leber. Herz nach links verbreitert, lautes systolisches und diastolisches Geräusch an der Aorta. Röntgenologisch: Linksverbreiterung des Herzens mit Aortenform. Diagnose: Angeborenes kombiniertes Aortenvitium, vorwiegend Insuffizienz. Mitralklappe o. B. Also: Hyperplasie und Exzeßbildung, diffuse Schwielenbildung des Endokards. Histologisch fehlen die Zeichen von Entzündung.

GEBBING (1936): ZZ, ♂ diskordant, 10 Jahre. Partner 1: Klinisch, röntgenologisch und elektrokardiographisch o. B. Partner 2: Gleich nach der Geburt Herzfehler festgestellt. Auf Grund eingehender klinischer, röntgenologischer und elektrokardiographischer Untersuchungen wurde ein komplizierter kongenitaler Herzfehler angenommen.

Bei den restlichen folgenden Zwillingsobservationen ist die Ähnlichkeitsdiagnose nicht gesichert:

D'ALLOCCO (1890): Konkordant. Angeborener Herzfehler bei beiden Partnern. Nähere Angaben waren nicht zu erhalten.

SCHMILINSKY (1900): ♀, diskordant, 9 Jahre. Partner 1: Gesund. Partner 2: Asphyktisch geboren. Herz liegt rechts. Leicht cyanotisches Aussehen, Trommelschlegelfinger. Nach den klinischen Erscheinungen wurde die Diagnose: Dextrokardie und Persistenz des Ductus Botalli gestellt.

SACHS (1921): Konkordant, wahrscheinlich EZ. Zwei 19jährige Zwillingsschwestern mit anscheinend kongenitaler Mitralstenose. Ein 24jähriger Bruder ebenfalls mit Mitralstenose. Eltern und eine Schwester gesund.

JONES (1927): 3 Paare, diskordant. Verfasser findet bei seinen Untersuchungen über kongenitale Herzkrankheiten in der Kindheit dreimal Zwillinge, von denen jedesmal der eine Partner krank, der andere völlig gesund war.

Bei der *Auswertung der Zwillingbefunde* ergibt sich folgendes: Von den sicher eineiigen Zwillingspaaren sind nur zwei konkordant, die übrigen fünf völlig diskordant. Ob hier eine Manifestationshemmung vorliegt, oder lediglich Umwelteinflüsse wirksam waren, läßt sich nicht entscheiden. Bei dem Paar von LIEBENAM, bei dem der eine Partner völlig gesund war, während der andere multiple schwerste Mißbildungen aufwies, wird angenommen, daß lediglich exogene Faktoren für die Entstehung in Frage kommen, z. B. intrauterine Druckwirkung, Raumbengung durch Zwillingsschwangerschaft, Fruchtwassermangel.

Bei den 4 weiteren Zwillingfällen mit sicherer Ähnlichkeitsdiagnose handelt es sich um zweieiige, diskordante Paare, die für unsere Überlegungen keine neuen Anhaltspunkte bieten. Ebenso lassen sich die 5 Zwillingspaare mit unklarer Ähnlichkeitsdiagnose nicht weiter für unsere Fragestellung verwerten. Es ist wahrscheinlich, daß sich darunter auch EZ befinden, die dann zum Teil ebenfalls diskordant wären. Bei der Seltenheit und der verhältnismäßig hohen Mortalität angeborener Herzfehler ist es verständlich, daß bisher nicht mehr Zwillinge beobachtet worden sind.

Wenn wir uns nunmehr mit der *Art der Vererbung* befassen, so müssen wir feststellen, daß eine ganze Reihe von Beobachtungen vorliegen, die sehr stark für *Dominanz*, zum mindesten für unregelmäßige Dominanz sprechen, nämlich der Nachweis eines angeborenen Herzfehlers durch mehrere Generationen und in Seitenlinien, sowie die mehrfachen Beobachtungen eines angeborenen Herzfehlers bei Stiefgeschwistern. Wie schon an früherer Stelle ausgeführt wurde, scheinen in manchen Fällen bestimmte krankhafte Erbanlagen bei Geschwistern gemeinsam vorzukommen, in anderen sich dagegen unabhängig voneinander oder nur teilweise zu manifestieren.

Auf der anderen Seite müssen wir aber wegen einer gewissen Häufung von Verwandtenehen auch die Frage der Recessivität erörtern. Wie schon bei unseren familiären Fällen wiederholt Verwandtenehen festgestellt werden konnten, so sind auch bei größeren Sammeluntersuchungen von Einzelfällen verwandtschaftliche Beziehungen der Eltern überdurchschnittlich gehäuft beobachtet worden. Schon GERHARDT (1874) hat auf diese auffällige Erscheinung hingewiesen. EGER (1893) stellte unter 12 Fällen dreimal, RÖSLER (1928) unter seinen 60 Fällen sechsmal Verwandtenehen fest. Von den RÖSLERSchen Fällen sind aber nur 3 für das vorliegende Problem verwertbar, weil in den 3 anderen Fällen lediglich einer der Eltern des Kranken aus einer Verwandtenehe stammt. Bei den von uns aufgeführten 53 Familien wurde zweimal Blutsverwandtschaft der Eltern (FOSTER und MEDVEI und RÖSLER), also etwa in 4% festgestellt.

Demgegenüber muß erwähnt werden, daß CASSEL (1903) unter 25 Fällen irgendwelche verwandtschaftlichen Beziehungen der Eltern nicht aufdecken konnte.

Zählen wir die Beobachtungen von EGER, RÖSLER und CASSEL zusammen, so erhalten wir unter 97 Einzelfällen sechsmal Verwandtenehen, das wäre etwa 6%. Diese Zahl liegt etwas höher als der von uns oben ermittelte Wert von 4%. LENZ schätzte früher im Durchschnitt für Vetternehen ersten Grades in Deutschland 1%, bei Einbeschließung entfernterer verwandtschaftlicher Beziehungen 2,3%, und kommt neuerdings bei Zugrundelegung der preußischen Großstadtbevölkerung nur auf rund 0,1%. Unsere Zahlen gehen also deutlich über den Durchschnitt hinaus und würden daher für *Recessivität* sprechen. Bei der Annahme recessiver Erbanlagen ließe sich auch das Vorkommen von sporadisch auftretenden kongenitalen Herzfehlern am ehesten erklären.

Nach unseren bisherigen Beobachtungen gewinnen wir demnach den Eindruck, daß angeborene Herzfehler sich sowohl dominant als auch recessiv vererben können. Anhaltspunkte dafür, daß etwa schwere Formen recessiv und leichte Formen dominant vererbt werden, konnten nicht gefunden werden.

Verschiedene Autoren führen nun noch Stammbäume von Kranken mit kongenitalen Vitien an, in denen in der Aszendenz oder bei Geschwistern *erworbene Herzfehler* vorkommen. Solche Familien sind von IRVINE JONES, ATTINGER, FERRANNINI u. a. beschrieben worden. Auch bei den von uns zusammengestellten Sippen finden sich häufig Angaben über „Herzerkrankung“ in der Aszendenz. Es handelt sich hier um ein besonders schwer zu klärendes Problem. Verschiedentlich wird von einer kongenitalen kardialen Minderwertigkeit gesprochen, die sich in der Form angeborener und erworbener Herzfehler äußern könne. Derartige Schlüsse aus einzelnen Familien zu ziehen, erscheint uns zu weitgehend, zumal erworbene Herzkrankheiten zu den häufigsten Erkrankungen gehören. Erst an einem großen, statistisch einwandfreien Beobachtungsgut ließen sich derartige Fragen mit genügender Sicherheit klären.

Es gibt allerdings eine recht interessante Beobachtung, die im obigen Sinne verwertet werden könnte. Nach LEWIS kommen in nicht ganz 1% aller Autopsien statt der normalerweise vorhandenen drei Segel nur zwei an den Aortenklappen vor. Ein Fünftel aller Menschen, die diese Anomalie aufweisen, erkrankt an einer infektiösen Endokarditis (*Endokarditis lenta*). Wir haben hier ein sehr interessantes Beispiel für die Bedeutung einer wohl erblich bedingten Konstitutionsanomalie als Angriffspunkt für eine Infektionskrankheit.

Bei den kongenitalen Mißbildungen des Herzens findet sich nicht selten noch eine *Kombination mit anderen Entwicklungsstörungen*.

Als erster hat STENSON (1671) auf die Kombination eines angeborenen Herzfehlers mit sonstigen Mißbildungen hingewiesen. Er fand bei einer Mißgeburt mit Ventrikel-Septumdefekt, Fehlen des Ductus arteriosus Botalli und Pulmonalstenose, eine Hasenscharte und Bauchspalte. Die vielen Einzelarbeiten, die sich seitdem mit derartigen Beobachtungen befassen, können aber im übrigen an dieser Stelle nicht gebracht werden. Eine gute Zusammenstellung dieser Anomalien findet sich bei VIERORDT, BLUMENFELDT und IRVINE JONES. Es kommen unter anderem an den inneren Organen Situs inversus der Brust- und Bauchorgane, Bronchiektasen, Bauchspalte, Zwerchfeldefekte, Spina bifida, Fehlen einer Niere, Cystennieren, Hufeisennieren, große Nebenniere, Kryptorchismus, Hypospadie, Uterus bicornis, Atresia ani vor. An den Extremitäten finden sich Polydaktylie, Arachnodaktylie, Klumpfuß, Fehlen eines großen Röhrenknochens; ferner wurden Mongolismus, Myxödem, hämolytischer Ikterus, angeborene Taubstummheit, Hasenscharte, Gaumenspalte, Zahnanomalien, angeborene Ptosis beschrieben. Nach VIERORDT treten mindestens 10% der angeborenen Herzkrankheiten mit anderen Mißbildungen zusammen auf.

Besonders erwähnenswert ist das Vorkommen von angeborenen Herzfehlern bei Mongolismus. Bei 60 Kindern mit mongoloider Idiotie fand CASSEL angeborene Herzfehler achtmal, GARROD in 10% seines Krankengutes, v. HOFÉ bei 15 von 150 Fällen und DOXIADÉS und PORTIUS bei 17 von 121 kranken Kindern. IRVINE JONES berichtet über 100 Kinder mit angeborenen Herzfehlern, von denen sieben gleichzeitig an mongoloider Idiotie litten. Die in vielen Fällen vorgenommene Sektion ergab unter anderem Transposition der großen Gefäße, Septumdefekte mit fehlender Vorhofscheidewand und Aortenstenose.

In letzter Zeit hat SCHWARZWELLER (1937) unter 60 aus der Literatur gesammelten Fällen von Arachnodaktylie 22 mit kongenitalen Herzfehlern gefunden.

Die mit angeborenen Herzfehlern kombiniert vorkommenden Anomalien betreffen in ihrer Mehrzahl Organe des *Mesoderms und Mesenchyms*, aus denen auch das Herz und die Gefäße sowie der blutbildende Apparat hervorgehen. Bei einem Teil dieser Störungen hat sich eine Erbllichkeit nachweisen lassen, was die Annahme einer erblichen Bedingtheit der angeborenen Herzfehler bis zu einem gewissen Grad stützen würde. Man kann auch daran denken, daß sich hier bestimmte krankhafte Erbanlagen auf einer frühembryonalen Stufe manifestieren und dann zu Störungen in verschiedenen Organen und Organsystemen führen. Darin läge dann eine auffallende Ähnlichkeit mit der konstitutionspathologisch gut durchgearbeiteten hämolytischen Konstitution, die ja auch ein Sammelbecken der verschiedensten kombinierten Anomalien und Erbkrankheiten darstellt (GÄNSSLEN).

Für die Erbpflege spielen die schweren angeborenen Herzfehler keine Rolle, weil ihre Träger das Fortpflanzungsalter nicht erreichen. Deswegen kommt eine Sterilisierung wegen einer „schweren erblichen körperlichen Mißbildung“ auch nicht in Frage. Dagegen müssen in bestimmten Fällen Bedenken gegen das Eingehen einer Ehe oder gegen die Fortpflanzung erhoben werden, besonders dann, wenn in der Familie des Probanden noch weitere Fälle nachgewiesen werden. Im einzelnen Falle ist unbedingt abzuraten von dem Eingehen einer Verwandtenehe, wenn einer der beiden fraglichen Partner an einem kongenitalen Herzfehler leidet. Aber auch wenn die Ehepartner nicht miteinander verwandt sind, besteht die Gefahr einer kranken Nachkommenschaft. Es sollte dann zum mindesten die Kinderzahl beschränkt werden, vor allem dann, wenn 1 oder 2 gesunde Kinder schon vorhanden sind. RÖSLER berichtet von 2 Familien, in denen schon jeweils 1—2 kranke Kinder mit kongenitalen Vitien geboren waren. Er riet den Eltern auf ihre Frage nicht von der weiteren Zeugung ab, weil es unwahrscheinlich sei, daß wieder ein krankes Kind geboren werden könnte, nachdem schon 1—2 kranke Kinder vorhanden seien. Tatsächlich mußten die betreffenden Eltern es dann doch erleben, daß sie noch ein drittes angeboren herzkrankes Kind bekamen.

Auch bei einer Kombination eines angeborenen Herzfehlers mit irgendwelchen anderen Mißbildungen sollte man in der Eheberatung besonders vorsichtig und zurückhaltend sein. Im übrigen kann natürlich jeweils nur im Einzelfall die zweckmäßigste Entscheidung getroffen werden.

2. Situs inversus und Dextrokardie.

Im Anschluß an die eigentlichen Mißbildungen des Herzens sollen auch der Situs inversus und die kongenitale Dextrokardie behandelt werden. Sie gehören zwar streng genommen nicht mehr dazu, haben aber in ihrem vorerst noch wenig geklärten Entwicklungsablauf manches gemeinsam mit bestimmten Herzmißbildungen. Außerdem ist die Dextrokardie häufig kombiniert mit eigentlichen Mißbildungen des Herzens.

a) Situs inversus.

Das Wesen des Situs inversus hat unter anderem SPITZER ausführlich behandelt. Man unterscheidet eine partielle und eine totale Inversion. Eine partielle Inversion der Brustorgane ist fast immer mit Mißbildungen am Herzen und am Ursprung der großen Gefäße verbunden. Der Situs inversus viscerum totalis kommt nach LE WALD in etwa 0,033% der Bevölkerung vor, nach GÜNTHER in etwa 0,014%. Über den Entstehungsmechanismus besteht keine völlige Klarheit. Interessant ist die Tatsache, daß es im Tierexperiment gelungen ist, Situs inversus bei Embryonen von Hühnern (DARESTE) und einigen Amphibien zu erzeugen (SPEMANN und Mitarbeiter), worauf hier nur kurz hingewiesen sei.

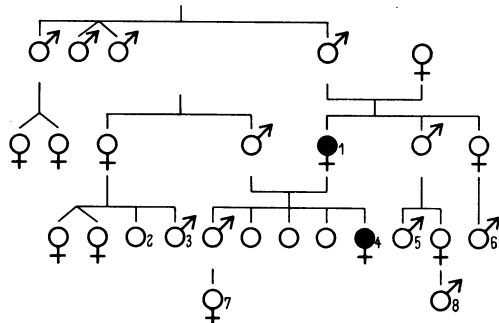


Abb. 13. Situs inversus in zwei Generationen. (Nach MATTISON.)

1: Röntgenologisch bestätigter Situs inversus, 77 J., Rechtshänder. 2: Mehrere Fälle von Linkshändigkeit. 3: Positives Scrotalsymptom. 4: Röntgenologisch bestätigter Situs inversus, 45 J., Rechtshänder. 5-7: Linkshänder. 8: Positives Scrotalsymptom.

Die Frage der Entstehung des Situs inversus hängt eng zusammen mit der Frage der Asymmetrie. Auf dieses schwierige Problem kann aber an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden. Einzelheiten darüber finden sich unter anderem im allgemeinen Teil der „Zwillingstuberkulose“ von DIEHL und v. VERSCHUER und im Referat von EUGEN FISCHER auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Vererbungswissenschaft (1938).

Im Zusammenhang hiermit ist von verschiedenen Autoren vermutet worden, daß Beziehungen zwischen Situs inversus einerseits und Zwillingbildung, Linkshändigkeit und Tiefstand des rechten Hodens andererseits bestehen, worauf wir gleich noch näher zu sprechen kommen.

Eine gute Zusammenstellung unserer Kenntnisse über die Heredität des Situs inversus bringt unter anderem MATTISON; ebenso hat LICHTMAN unter Berücksichtigung einer großen Literatur in seiner Arbeit über isolierte Dextrokardie auch zu dem Problem des Situs inversus Stellung genommen.

Familiäre Fälle von Situs inversus sind in der Literatur insgesamt 19 beschrieben worden. Darunter befinden sich 4 Familien, in denen er durch mehr als eine Generation beobachtet wurde. Die Familien sind in den folgenden Tabellen 3, 4 und Sippentafeln (Abb. 13, 14, 15, 16) zusammengestellt. Wir haben auch den partiellen Situs inversus einbezogen.

Tabelle 3. Familien mit Situs inversus in 2 und 4 Generationen.

Autor	Familienmitglieder	Diagnose
<i>2 Generationen.</i>		
MEYER-HÜRLIMANN (1916)	1. Vater, 66 Jahre 2. Sohn, 1 1/2 Jahre	1. Situs inversus 2. Situs inversus
MATTISON (1933)	1. Mutter, 77 Jahre 2. Tochter, 45 Jahre	1. Situs inversus 2. Situs inversus (Näheres Sippentafel Abb. 13.)
MATSUEDA (1929) (zit. von KOMAI)	1. Vater 2. 2 Söhne	1. } Partieller Situs inversus 2. }
<i>4 Generationen.</i>		
LANCISI (zit. LICHTMAN, 1931)	4 Generationen	Situs inversus

Tabelle 4. Familien mit Situs inversus bei Geschwistern.

Autor	Familienmitglieder	Diagnose. Klinische Befunde
ROGI (1880)	1. Bruder, 34 Jahre 2. Schwester, 20 Jahre	1. Situs inversus 2. Situs inversus
LÖWENTHAL (1909)	1. Bruder, 21 Jahre 2. Bruder, 19 Jahre	1. Situs inversus 2. Situs inversus
MACKINLAY, REID (1909)	1. Bruder 2. Bruder	1. Situs inversus 2. Situs inversus
LEROUX, LABBÉ, BARRET (1912)	1. Bruder, 13 Jahre 2. Bruder, 7 Jahre	1. Situs inversus 2. Situs inversus
NEUHOF (1913)	1. Bruder 2. Schwester	1. Situs inversus 2. Situs inversus
CURSCHMANN (1919)	1. Vater 2. Mutter 3. Sohn, 22 Jahre 4. Sohn, 21 Jahre 5. Sohn, 20 Jahre 6. Sohn, 18 Jahre 7. Tochter, 17 Jahre	1. Rechtshänder 2. Rechtshänder 3. Rechtshänder 4. Rechtshänder 5. Situs inversus, Linkshänder 6. Rechtshänder 7. Situs inversus, Linkshänder
OCHSENIUS (1920)	1. Bruder, 12 Jahre 2. Bruder, 7 Jahre 3. Eltern	1. Situs inversus, Rechtshänder 2. Situs inversus, Rechtshänder 3. Gesund
GÜNTHER (1923)	1. Schwester, 22 Jahre 2. Schwester, 19 Jahre	1. Situs inversus 2. Situs inversus
HOFMANN (1926)	1. Bruder 2. Schwester 3. 4 weitere Schwestern	1. Situs inversus, positives Scrotal-symptom 2. Situs inversus 3. Gesund
FRÖLICH (1926)	1. Tochter, 4 Jahre 2. Sohn, 3 Jahre 3. Sohn, 2 Jahre 4. 2 weitere Söhne 5. Vater 6. Mutter	1. } 2. } Situs inversus 3. } 4. } 5. } Gesund 6. }
OSHIMA (1929) (zit. nach TAKU KOMAI)	3 Brüder (s. Sippentafel, Abb. 14)	Situs inversus
FELDMANN (1935)	1. Kind 2. Kind 3. 2 Söhne 4. 2 Töchter 5. Vater } bluts- 6. Mutter } verwandt	1. } Situs inversus, Rechtshänder 2. } 3. Gesund 4. Gesund 5. Gesund 6. Mitralinsuffizienz
MAEKAWA (1927) (zit. nach TAKU KOMAI)	1. Vater 2. Mutter 3. Tochter, 13 Jahre 4. Tochter, 6 Jahre	1. Anscheinend gesund 2. Gesund 3. Situs inversus 4. Dextrokardie
KÖRNER (1937)	1. Bruder 2. Bruder 3. 4 weitere Geschwister 4. 9 Kinder von 1. und 2.	1. } Situs inversus 2. } 3. Alle gesund 4. Alle gesund

In der von LANCISI beschriebenen Familie soll Situs inversus sogar in 4 Generationen vorkommen. In den Familien von FRÖLICH und von OSHIMA kommt ein Situs inversus bei 3 Geschwistern vor. In der von MAEKAWA beschriebenen Familie findet sich bei einer Schwester ein totaler Situs inversus, bei der anderen nur eine Dextrokardie, offenbar ein Beweis dafür, daß beide Anomalien genetisch eng zusammen gehören.

Auffallend ist in einigen Familien die bereits erwähnte Häufung von Zwillingen-geburten, Linkshändigkeit und Tiefstand des rechten Hodens. Daneben finden sich aber auch mehrere Familien, in denen diese Beobachtungen nicht gemacht wurden. MATTISON findet in seinen Inversionsfamilien, in denen also lediglich der Proband einen Situs inversus hatte, doppelt soviel eineiige Zwillinge als normalerweise mit 20—25% vorkommen. Seine Zahlen sind aber noch viel zu klein, als daß daraus weitere Schlüsse gezogen werden könnten.

Auch die *Linkshändigkeit* scheint in drei von MATTISON angeführten weiteren Familien von Situs inversus-Probanden, in denen sonst kein weiterer Fall von Situs inversus beobachtet wurde, neben Häufung von Zwillingen-geburten und positivem Scrotalsymptom gehäuft vorzukommen. Ohne damit an dieser Stelle auf die Ursache und Bedeutung der Linkshändigkeit näher eingehen zu wollen, liegt demnach die Vermutung nahe, daß bei Personen mit Situs inversus

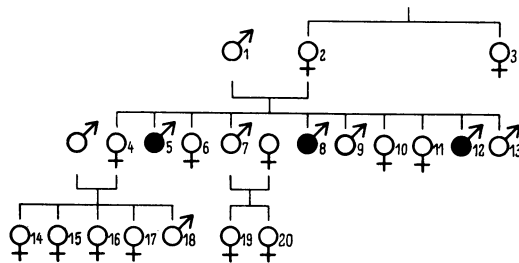


Abb. 14. Situs inversus bei drei Geschwistern. (Nach OSHIMA.)
 1: Ärztlich geprüft, gesund, 73 J. 2 und 3: Nicht untersucht, anamnestisch kein Anhalt für Situs inversus. 4: Ärztlich geprüft, gesund, 46 J. 5: Situs inversus, 44 J. 6: Mit 3 J. gestorben. 7: Ärztlich geprüft, gesund, 39 J. 8: Situs inversus, 37 J. 9—11: Sehr früh gestorben. 12: Situs inversus, 34 J. 13—20: Ärztlich geprüft, gesund.

und in deren Familien die Linkshändigkeit gehäuft auftritt. Umfangreiche statistische Untersuchungen MATTISONs bei 84 Familienmitgliedern von Personen mit Situs inversus haben aber im Vergleich mit 1351 sonstigen Personen (Wehrpflichtige und Schüler) keine verwertbaren Unterschiede ergeben, selbst wenn man die Möglichkeit berücksichtigt, daß eine „maskierte“ Linkshändigkeit vorliegt.

Dagegen konnte die Bedeutung eines *positiven Scrotalsymptoms* sichergestellt werden. EBSTEIN fand unter 36 Fällen von Situs inversus aus der Literatur 28mal Tiefstand des rechten Hodens. Auch LICHTMAN und andere weisen auf die Bedeutung des Scrotalsymptoms hin. Ein von TECCE beschriebener Mann mit Situs inversus hatte 3 Hoden, eine in diesem Zusammenhang vielleicht ganz interessante Beobachtung; sieben seiner Geschwister waren normal.

Bei den von MATTISON untersuchten Mitgliedern der Situs inversus-Familien kommen *Tiefstand des rechten Hodens und Gleichstand beider Hoden* deutlich häufiger vor als bei Kontrollpersonen. Die Unterschiede sind statistisch gesichert. Die genauen Zahlen sind einer Tabelle von MATTISON zu entnehmen:

Tabelle 5. Vorkommen des Scrotalsymptoms in Situs inversus-Familien und bei Wehrpflichtigen. (Nach MATTISON.)

	Anzahl	Tiefstand des rechten Hodens		Beide Hoden gleich		Summe	
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Mitglieder der Situs inversus-Familien	146	22	21,9	23	15,8	55	37,7
Wehrpflichtige	456	55	12,1	54	11,8	109	23,9
Differenz in Prozent. . .			9,8 ± 3,75				13,8 ± 4,48

Auch bei *Zwillingen* ist Situs inversus beobachtet worden. Es handelt sich um folgende 4 Fälle:

REINHARDT (1912): EZ, ♂, konkordant, 20 Jahre. Beide Rechtshänder und bei beiden positives Scrotalsymptom. Bei beiden röntgenologisch bestätigter Situs inversus totalis. Näheres siehe Sippentafel (Abb. 15).

PEZZI und CARUGATI (1924): EZ, konkordant, erwachsen. Bei beiden Dextrokardie (röntgenologisch bestätigt) und wahrscheinlich kompletter Situs inversus. Im Elektrokardiogramm Richtung der Zacken in Ableitung I und III vertauscht.

DUBREUIL-CHAMBARDEL (1927): Anscheinend EZ, diskordant. Partner 1: Röntgenologisch bestätigter Situs inversus. Partner 2: Herz normal. Hasenscharte bei beiden, bei dem einen rechts, bei dem anderen links.

BARON (1825): EZ, diskordant. Partner 1: Gesund. Partner 2: Situs inversus.

Die beiden ersten Fälle sind eindeutig konkordant. Die Konkordanz eines Situs inversus bei EZ spricht sehr stark gegen die Hypothese, daß seine Entstehung auf eine Zwillingsbildung zurückzuführen sei, bei der der eine spiegelbildliche Partner ohne einen Situs inversus nicht zur Entwicklung gekommen sei. Der dritte Fall ist nur teilweise konkordant. Die Ausbildung einer Hasenscharte weist darauf hin, daß auch noch andere Mißbildungen bei einem Situs inversus vorkommen können, worauf wir an späterer Stelle noch des näheren eingehen werden. Der Fall von BARON ist aus historischem Interesse mit angeführt; die Angaben sind zu ungenau, als daß wir sie mit Sicherheit verwenden können.

Zur Frage nach der *Art der Vererbung* läßt sich sagen, daß mehrere von den vorhin beschriebenen Familien, in denen der Situs inversus durch 2 und 4 Generationen hindurch beobachtet wurde, eindeutig für Dominanz sprechen. *Verwandtenehen* kommen in den von REINHARDT (1912) und von FELDMANN (1935) beschriebenen Familien vor (Abb. 15, 16). Zwei von F. LANGE als Beispiel für Verwandtenehen mitgeteilte isolierte Fälle von Situs inversus, deren Mütter Basen waren, können in diesem Falle nicht verwertet werden, weil ja lediglich die Mütter blutsverwandt waren. Allenfalls könnte diese Beobachtung für unregelmäßige Dominanz sprechen. Leider liegen keine weiteren verwertbaren Beobachtungen über die Häufigkeit von Verwandtenehen vor, so daß eine Entscheidung, ob eventuell auch ein rezessiver Erbgang in Frage kommt, nicht möglich ist.

Die Häufung eines *positiven Scrotalsymptoms* bei Menschen mit Situs inversus und in deren Familien läßt daran denken, daß es sich bei der Ausbildung dieses Symptoms um eine Teilmanifestation der Erbanlagen oder nach WEITZ um eine Manifestation in heterozygotem Zustand handelt. Auch hier bedarf es aber weiterer eingehender Familien- und Zwillingsbeobachtungen.

Die Kombination des Situs inversus mit anderen Mißbildungen wird bei der Dextrokardie im nächsten Abschnitt behandelt.

b) Dextrokardie.

Von der normalen Sinistrokardie über die Mesokardie bis zur regelrechten Dextrokardie gibt es alle Übergänge. Sie kann als Symptom eines Situs inversus viscerum totalis und als isolierte kongenitale Dextrokardie vorkommen. In einigen Fällen liegt lediglich eine Rechtsverlagerung des Herzens mit Beibehaltung seiner Achse vor, so daß die Spitze wie auch normalerweise nach links, die Basis nach rechts gerichtet ist. Bei den übrigen Formen handelt es sich um eine gegenüber der Norm mehr oder weniger spiegelbildliche Anordnung des

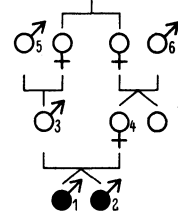


Abb. 15. Situs inversus bei Zwillingen und Verwandtenehe. (Nach REINHARDT.) 1 und 2: EZ, 20 J., mit röntgenologisch bestätigtem Situs inversus. Beide sind Rechtshänder und zeigen positives Scrotalsymptom. 3: Trinker. 4: Alkoholikerin, an Lungentuberkulose gestorben. 5 und 6: Blutsverwandt.

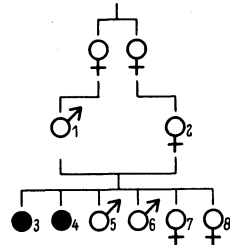


Abb. 16. Situs inversus in einer Generation und Verwandtenehe.

(Nach FELDMANN.) 1: Gesund. 2: Mitralsuffizienz (rheumatischer Genese). 3: Situs inversus, rechtshändig. 4: Situs inversus, rechtshändig. 5—8: Gesund.

ganzen Herzens oder einzelner Teile. Schließlich entsteht nach SPITZER in manchen Fällen eine Rechtsverlagerung des Herzens (Dextroversio), die durch eine entwicklungsgeschichtlich bedingte Drehung oder Pendelung des Herzens verursacht wird.

Eine Dextrokardie kann auch erworben sein durch bestimmte Prozesse innerhalb des Brustraums, z. B. durch Lungenschrumpfung infolge Pneumonie, Pleuritis und Tuberkulose, ferner durch Pleuraexsudate oder Tumoren. Diese erworbene Form, die uns in diesem Rahmen natürlich nicht beschäftigt, bezeichnet man auch als Dextropositio; hier liegt lediglich eine annähernd parallele Verschiebung des Herzens nach links vor.

Die letzte zusammenfassende Arbeit über die *Erblichkeit der isolierten kongenitalen Dextrokardie* stammt von OSTERTAG und SPAICH (1936). Eine sehr ausführliche Darstellung des gesamten Gebietes mit einer guten Literaturübersicht bringen außerdem noch SPITZER, RÖSLER, LICHTMAN, SCHLESINGER und FONTANA u. a.

Familiäres Vorkommen von isolierter kongenitaler Dextrokardie ist nur in einem sicheren Fall durch 2 Generationen von DOOLITTLE (1907) beschrieben worden, der als Sippentafel in Abb. 17 gezeigt wird. Eine Veröffentlichung über gleichzeitiges Auftreten bei Geschwistern konnte in der Literatur nicht gefunden werden. Soweit auf Grund dieser einen familiären Beobachtung ein Urteil erlaubt ist, scheint sich die isolierte kongenitale Dextrokardie *dominant* zu vererben.

Auffallend ist in der Familie von DOOLITTLE die Häufung von Zwillingsgewebungen. Auch in sonstigen Dextrokardiefamilien, in denen außer den Probanden kein weiterer Angehöriger eine Dextrokardie zu haben scheint, kommen Zwillingsgewebungen gehäuft vor. Wahrscheinlich täuschen diese Beobachtungen aber nur eine Häufung vor und sind ebensowenig von Bedeutung, wie die entsprechenden Beobachtungen beim Situs inversus.

Eine *Verwandtenehe* konnte nur in einer einzigen von RÖSLER beschriebenen Familie festgestellt werden, die schon bei den kongenitalen Herzfehlern erwähnt wurde (RÖSLER, Familie 1, 1930 und 1932). Offenbar ist aber in der Literatur auf das Vorkommen von Verwandtenehen auch nicht besonders geachtet worden, so daß dieses negative Ergebnis zunächst noch nicht als bedeutungsvoll gewertet werden darf.

Verschiedene Autoren, unter anderem MOSLER, GRUSS, BAUMGARTH, NEUMANN und LICHTMAN fanden in Familien von Personen mit Dextrokardie häufig *Herzkrankheiten*. Die Angaben sind aber im allgemeinen so ungenau, daß bei der Häufigkeit von Herzkrankheiten derartige Beobachtungen, ähnlich wie bei den Familien mit kongenitalen Herzmißbildungen, nicht verwertet werden können.

Im Gegensatz zu der Seltenheit familiären Vorkommens gibt es 8 *Zwillingspaare* mit Dextrokardie, darunter 2 Doppelbildungen, 3 getrennte EZ, 2 PZ und ein unbestimmter Fall. Eine Spezialdiagnose für die besondere Art der Dextrokardie ist leider nur bei einem Teil der Paare angegeben. Interessanterweise sind sämtliche 8 Paare diskordant. Diese Tatsache ist im Hinblick auf den Entstehungsmechanismus der isolierten kongenitalen Dextrokardie vielleicht bedeutungsvoll. Weitere Schlüsse über die Art der Vererbung lassen sich aus diesen Ergebnissen vorerst noch nicht ziehen. Im einzelnen handelt es sich um folgende Fälle:

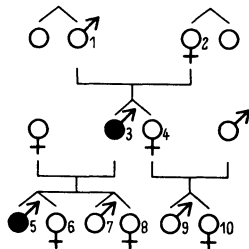


Abb. 17. Kongenitale Dextrokardie in zwei Generationen. (Nach DOOLITTLE.) 1 und 2: Gesund. 3: Isolierte kongenitale Dextrokardie, 41 J. Als Kind linkshändig, später beidhändig. 4: Gesund. 5: Dextrokardie. 6: Gesund. 7 und 8: Fehlgeburt im 7. Monat. 9 und 10: Sollen gesund sein.

ALLEN und PANKOAST (1875): Doppelbildung, diskordant (die sog. „Siamesischen Zwillinge“): Der eine Partner hatte eine Dextrokardie. Da nur eine teilweise Obduktion vorgenommen wurde, konnte nicht mit Sicherheit festgestellt werden, ob außer der Dextrokardie auch ein Situs inversus vorlag.

CHAPOT und PRÉVOST (1901): Doppelbildung, diskordant. Die 8jährigen Thorakopagen Maria und Rosalina. Bei einer Trennungsoperation starb Maria. Sektion: Normaler Situs, bei Rosalina röntgenologisch Dextrokardie, anscheinend kein Situs inversus.

SCHOTT (1891): EZ, diskordant, 45 Jahre. Partner 1: Auf Grund des physikalischen Befundes Dextrokardie, Herzspitze nach rechts außen verlagert. Kein Anhalt für Situs inversus viscerum totalis oder für sonstige kongenitale Herzveränderungen. Partner 2: Völlig normale Verhältnisse.

PALTAUF (1901): EZ, diskordant, 7 Monate. Bei einer 7 Monate alten Zwillingenfrucht mit allgemeinem Hydrops bestand eine Rechtswendung des Herzens bei sonst völlig normal gebildetem Herzen ohne Gefäßanomalie. Es handelte sich um einen „homologen“, also vermutlich eineiigen Zwilling. Offenbar war die Rechtswendung des Herzens durch den allgemeinen Hydrops hervorgerufen.

OSTERTAG und SPÄTCH (1936): EZ, ♀, diskordant, 28 Jahre. Partner 1: Völlig normale Verhältnisse. Röntgenologisch o. B. Partner 2: Schon mit 7 Jahren Rechtslage des Herzens festgestellt. Abgesehen von der Rechtslage kein pathologischer Befund, auch völlig normales Elektrokardiogramm. Röntgenologisch: Die Herzspitze ist nach rechts gerichtet, der Aortenknopf scheint dabei nach links vorzuspringen. Unter dem Aortenknopf befindet sich ein stark vorspringender Bogen, der wohl dem linken Vorhof entsprechen dürfte. Nach Kontrastdarstellung des Magens und Darms kein Situs inversus.

DOOLITTLE (1907): Fall 1: PZ, diskordant, 41 Jahre. Bruder mit isolierter kongenitaler Dextrokardie. Schwester gesund. Fall 2: PZ, diskordant, 4 Jahre. Bruder mit isolierter kongenitaler Dextrokardie. Schwester gesund.

SCHMILINSKY (1900): EZ oder ZZ, ♀, diskordant, 9 Jahre. Partner 1: gesund. Partner 2: Dextrokardie, Persistenz des Ductus Botalli. (Einzelheiten auf S. 211.)

Fassen wir das *Ergebnis* unserer Untersuchungen *über die Erblichkeit* der isolierten kongenitalen Dextrokardie zusammen, so kommen wir zu dem Schluß, daß in manchen Fällen ein *dominanter Erbgang vorzuliegen scheint*. Im übrigen aber ist es vorerst noch nicht möglich, etwas Näheres über die Art der Vererbung auszusagen.

Zum Schluß sei noch auf die *Kombinationen mit anderen Mißbildungen* der verschiedensten Art hingewiesen, die ähnlich wie bei den kongenitalen Herzmißbildungen auch bei der Dextrokardie bzw. dem Situs inversus totalis in großer Anzahl gefunden werden. Eine Zusammenstellung der vorhandenen einschlägigen Literatur bringt LICHTMAN (1931). Es wurden Mißbildungen der Lunge, Vorfall des Zwerchfells, Hemihypertrophie der rechten Gesichtshälfte, verschiedene Skeletanomalien und andere beobachtet. Interessant in diesem Zusammenhang sind von KARTAGENER beschriebene und von NÜSSEL und HELBACH sowie von BEHRMANN bestätigte Beobachtungen über eine Symptomtrias Situs inversus, Bronchiektasen und Polyposis nasi.

Im großen und ganzen handelt es sich hier um ähnliche Mißbildungen wie bei den kongenitalen Herzfehlern. Auch die pathogenetische und erbbiologische Bedeutung dieser Kombinationen dürfte der entsprechen, die wir bereits bei Behandlung der kongenitalen Herzfehler erwogen haben.

Beide Anomalien, der Situs inversus sowohl wie die kongenitale isolierte Dextrokardie, bedeuten für ihre Träger in keiner Weise eine Beeinträchtigung ihrer Gesundheit. Sie sind daher für *rassenhygienische* Erörterungen gegenstandslos.

III. Die übrigen Erkrankungen des Herzens.

Eine systematische Darstellung der Erblichkeit der übrigen Erkrankungen des Herzens stößt auf besondere Schwierigkeiten, weil es ein einigermaßen befriedigendes *Einteilungsprinzip* nicht gibt. Die übliche klinische Einteilung beruht teils auf ätiologischen, teils auf charakteristischen klinischen Gesichtspunkten. Bei einer erbpathologischen Betrachtungsweise müßten wir nach

allgemeinen ätiologischen Faktoren und ihrer speziellen Auswirkung in bestimmten Organsystemen, Einzelorganen oder auch Teilen von Organen (z. B. Nervensystem der Coronargefäße des Herzens) vorgehen können. Das ist aber bei dem heutigen Stand unseres pathogenetischen Wissens und der Unvollkommenheit des vorhandenen erbpathologischen Beobachtungsgutes nur in großen Zügen und vorwiegend theoretisch möglich. Wenn wir versuchen, unter diesen Umständen unserer Aufgabe gerecht zu werden, dann ergibt sich folgende Behandlungsweise des in Frage kommenden Stoffes.

Im einzelnen gehören in den Kreis unserer Betrachtungen *die erworbenen Herzklappenfehler* mit ihren häufigsten Ausgangskrankheiten Angina, Gelenkrheumatismus und Endokarditis, ferner die *Myokardschädigungen* insbesondere die Myokarditis und die Myodegeneratio cordis, weiter die *Coronarerkrankungen*, Coronarsklerose, Coronarthrombose und Angina pectoris, dann die *Störungen des Rhythmus und der Frequenz*, die Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen sowie die paroxysmale Tachykardie und die Herzneurose, und schließlich die *Erkrankungen des Perikards*.

Allgemeine ätiologische Vorbemerkungen. Ehe wir an die klinische und erbiologische Besprechung dieser Krankheitsbilder herangehen, soll noch auf die vier wesentlichen ätiologischen Krankheitsvorgänge, nämlich auf die degenerativen, insbesondere atherosklerotischen Prozesse, die bakteriell toxischen Schädigungen, insbesondere die rheumatische Infektion, die „nervösen“ Einflüsse und auf die teils noch unter die normale Variationsbreite fallenden Störungen der nachgeburtlichen Entwicklung, insbesondere das Tropfenherz und das hypoplastische Herz, sowie das Wachstums- und das Altersherz hingewiesen werden, weil sie für unsere Fragestellung von Bedeutung sind.

Neben den rheumatischen und sonstigen Infektionen sind *degenerative, insbesondere atherosklerotische Prozesse* die häufigste Ursache für die Entstehung von Herzleiden. Schon in den mittleren Lebensjahren kommt es an verschiedenen Stellen zu derartigen Veränderungen. Mit besonderer Vorliebe werden die Aorta und die Kranzgefäße des Herzens befallen. Am Herzmuskel beobachten wir eine zunehmende Ablagerung des braunen Abnutzungspigmentes. Auch fallen infolge ischämischer Störungen mehr und mehr Muskelfasern degenerativen Veränderungen anheim. Im Zusammenhang damit kommt es zu einem Nachlassen in der Elastizität der Muskulatur, die sich in einer Überdehnung äußern kann. Als Ausgleichsvorgang entwickelt sich in der Regel eine Hypertrophie, die aber schließlich nicht mehr ausreicht, die Kompensation aufrecht zu erhalten.

Zu den hier in Betracht kommenden Schädigungen des Herz- und Kreislaufapparates gehören die Aortensklerose, die sklerotischen Veränderungen des Endokards und die Coronarsklerose mit nachfolgender Myodegeneratio cordis. Da die sklerotischen Vorgänge des Endokards sich im wesentlichen im Bereich des Klappenapparates abspielen, spricht man auch von einer valvulären Sklerose, die ähnlich wie die Endokarditis zu Herzklappenfehlern führen kann. Im Einzelfall lassen sich diese verschiedenen Störungen nicht immer scharf voneinander trennen, weil sie oft miteinander kombiniert sind; das ist auch aus entwicklungsgeschichtlichen Gründen wohl verständlich.

Das *erbbiologische* Problem ist hier darin zu suchen, inwieweit eine allgemeine erbliche Bereitschaft, bzw. eine besondere lokale erbliche Disposition bestimmter Teile des Herzens (Coronargefäße, Klappen) zur Entstehung einer Atherosklerose in Frage kommt. Die an späterer Stelle aufgeführten Ergebnisse der Familien- und Zwillingsforschung können uns wenigstens in geringem Maße darüber Aufschluß geben.

Wenn wir uns nun den *bakteriell toxischen Schädigungen* zu, so kann die Mehrzahl der Infektionskrankheiten wie Diphtherie, Scharlach, Typhus und

Lues zu Erkrankungen am Herz- und Gefäßapparat führen. Soweit bei diesen Infektionskrankheiten eine unter anderem durch umfangreiche Zwillingsuntersuchungen nachgewiesene und in einem besonderen Kapitel dieses Handbuchs (DEGKWITZ und KIRCHMAIER) behandelte erbliche Bereitschaft vorhanden ist, spielt diese indirekt auch bei der Vererbung der nachfolgenden Herzerkrankungen eine gewisse Rolle.

Zu den wichtigsten Entstehungsursachen auf bakteriell toxischer Grundlage gehört der *rheumatische Infekt*. Die Frage nach der Natur und der Genese der rheumatischen Erkrankungen ist heute noch keineswegs geklärt. Ein Teil der Autoren faßt den Rheumatismus als eine spezifische Infektionskrankheit mit vorläufig noch unbekanntem Erreger auf (FAHR). Bei anderen Autoren gilt der Erreger (Streptokokken, Tuberkelbacillen) als bekannt, kann aber nach ihrer Ansicht nur bei einer bestimmten Reaktionslage des Körpers rheumatische Erkrankungen hervorrufen. Eine besondere Förderung hat dieses Problem durch die Hyperergielehre von RÖSSLE und HUECK, die dann von KLINGE weiter ausgebaut wurde, erfahren. Soweit wir uns bei den weiteren Ausführungen diese Auffassung zu eigen machen, müssen wir uns klar darüber sein, daß es sich hier vorerst noch nicht um gesicherte Tatsachen handelt und daher auch unsere eropathologischen Schlußfolgerungen noch hypothetischer Natur sein müssen.

Nach RÖSSLE, HUECK und KLINGE ist der Rheumatismus als eine besondere allergische Reaktion im Sinne einer Hyperergie gegenüber bestimmten Antigenen (artfremdes Eiweiß von Bakterien und ihren Toxinen) aufzufassen. Die Abwehrvorgänge des Organismus spielen sich nicht nur wie gewöhnlich bei Infekten am reticuloendothelialen System, sondern am gesamten Mesenchym ab. Dementsprechend kommt es auch beim Gefäß- und Bindegewebsapparat, unter anderem an Herz und Gelenken zu bestimmten charakteristischen Reaktionserscheinungen, z. B. zu dem bekannten subendokardialen Granulom ASCHOFFS (ASCHOFFSches Knötchen). Der Ausgangspunkt für die Entstehung von Antigenen ist hier mit überwiegender Mehrheit in Infektionsherden im Bereich der Mundhöhle und des Rachens (Fokalinfektion) zu suchen.

Im einzelnen kann sich nun unter anderem das Bild des Gelenkrheumatismus sowie der rheumatischen Endokarditis, der Myokarditis mit Beteiligung des Reizleitungssystems und der Perikarditis entwickeln. Natürlich treten diese Erkrankungen nicht immer isoliert auf, häufig geht eine Endokarditis mit einer Myokarditis einher oder auch eine Myokarditis mit einer Perikarditis, oder sind in Form einer Pankarditis alle drei Herzteile befallen. Nach BRUGSCH ist ungefähr ein Drittel der Herzkrankheiten rheumatischer Natur. Unter ihnen steht der akute Gelenkrheumatismus mit seinen Folgeerscheinungen an erster Stelle. Klinisch wichtig ist die Unterscheidung in akute, subakute und chronische Formen.

Erbbiologisch gesehen handelt es sich nun um das Problem, warum nur ein Teil der großen Zahl von Menschen mit einer Fokalinfektion von einer derartigen rheumatischen Erkrankung befallen wird. Sicher sind dabei Umweltschäden der verschiedensten Art, Erkältungen, Durchnässungen, Erschöpfungen und dergleichen von entscheidender Bedeutung. Daneben ist aber vermutlich ein nicht unwichtiger Faktor die besondere konstitutionelle Bereitschaft, auf den auslösenden Infekt „hyperergisch“ oder unverbindlicher gesagt „rheumatisch“ zu reagieren.

Wie wir später noch näher ausführen, spielt bei dieser konstitutionellen Bereitschaft eine erbliche Veranlagung eine nicht unwesentliche Rolle. Fraglich bleibt aber bisher, wie diese erbliche Veranlagung sich im einzelnen auswirkt. Aus Familien- und Zwillingsuntersuchungen, insbesondere von HANHART, geht hervor, daß bei den sog. allergischen Krankheiten, die im wesentlichen auf einer

hyperergischen Reaktion der Vasomotoren der Haut und der Schleimhäute beruhen, eine erbliche Disposition ganz deutlich beteiligt ist. Ob irgendwelche Beziehungen zwischen der erblichen Disposition zu den sog. allergischen Krankheiten und derjenigen zu der rheumatischen Hyperergie bestehen, bleibt vorerst noch ungewiß. Nach den klinischen Beobachtungen wird außer der allgemeinen Bereitschaft die Annahme einer besonderen lokalen erblich bedingten Disposition nahegelegt, die an der Entwicklung einer bestimmten rheumatischen Herzkrankung beteiligt ist. Dafür würde z. B. das familiäre Befallensein ganz bestimmter Klappen sprechen.

Als drittes ätiologisches Moment spielen „*nervöse Einflüsse*“ eine nicht unwesentliche Rolle bei vielen krankhaften Störungen des Herzens. Hierzu gehören abnorme Zustände im vegetativen Nervensystem in seiner Gesamtheit und speziell im Bereich der das Herz und den Kreislauf selbst versorgenden Anteile des Vagus und Sympathicus. Da das vegetative Nervensystem in engster Wechselbeziehung zu den endokrinen Drüsen steht, können diese ihrerseits die Funktion des Herzens weitgehend beeinflussen (Basedow, Klimakterium usw.). Neben der konstitutionellen Anlage können Umwelteinflüsse (Genußgifte, wie Nicotin, Art der Ernährung, Klima, Beruf usw.) zu wichtigen ursächlichen Faktoren werden. Schließlich führen rein psychische Vorgänge, wie z. B. Angstzustände und Depressionen zu subjektiv sehr unangenehm empfundenen Störungen der Herztätigkeit. Differentialdiagnostisch besteht in solchen Fällen die Möglichkeit, daß geringfügige organische Veränderungen der verschiedensten Art (Gumma, Myokardschwiele usw.) Teile des Reizleitungssystems in Mitleidenschaft ziehen und zu Störungen der Herztätigkeit führen. Wir sehen also, daß die sog. „*nervösen*“ Herzstörungen ihrem Wesen nach sehr verschiedenartiger Natur sind und sich im Einzelfall die ätiologischen Ursachen oft nur schwer auseinander halten lassen.

Die *erblichen* Grundlagen dieser Störungen dürften demnach in einer abnormen Reaktionsbereitschaft des vegetativen Systems und einer besonderen seelischen Struktur zu suchen sein.

Schließlich wollen wir noch auf die Störungen der *nachgeburtlichen Entwicklung* des Herzens eingehen. Auch sie sind in mehr oder weniger starkem Maße an der Ausbildung bestimmter Krankheitsbilder beteiligt und daher für eine erbpathologische Betrachtungsweise ebenfalls von Bedeutung. Bekanntlich vollzieht sich das Wachstum in bestimmten Perioden, innerhalb deren sich bald das eine, bald das andere Organsystem stärker entwickelt. Von diesen unterschiedlichen Wachstumsvorgängen werden auch das Herz und der gesamte Kreislauf, insbesondere Größe, Form und Lage des Herzens betroffen (vgl. BRUGSCH, EDENS, FREY u. a.). Soweit es sich hier um physiologische Unterschiede handelt, wurden sie schon bei der Vererbung der normalen Eigenschaften besprochen.

Zu den mehr in das Abnorme hinüberreichenden Störungen der Herzentwicklung gehören das Tropfenherz (Cor pendulum) und das hypoplastische Herz sowie das Wachstumshertz (Cor adulescentium). Das *Tropfenherz* findet sich fast ausschließlich bei Menschen mit asthenischem Habitus und stellt weniger eine auf das Herz beschränkte Entwicklungsstörung, als vielmehr ein besonderes Symptom in dem gesamten Komplex des asthenischen Habitus dar, dessen Erblichkeit an anderer Stelle behandelt wird (HANHART). Hierher gehörig ist auch das sog. „*hypoplastische Herz*“, das häufig mit einer etwas engen Aorta (Aorta angusta) kombiniert ist. Das *Wachstumshertz* (Cor adulescentium) beruht wahrscheinlich auf einer relativen Entwicklungshemmung der Kreislauforgane gegenüber dem besonders schnell sich entwickelnden jugendlichen Organismus während der Pubertätszeit, die sich im allgemeinen nach einigen Jahren wieder ausgleicht.

Das *Altersherz*, wie überhaupt die Altersveränderungen des Kreislaufs, sind eng gebunden an die mehr oder weniger pathologischen Vorgänge der Arteriosklerose. Klinisch ist es oft kaum möglich, normale „physiologische“ Altersveränderungen von pathologischen zu trennen.

Im Einzelfalle gibt es sicher Kombinationen und Übergänge dieser verschiedenen Störungen, die eine Trennung unmöglich machen. Dazu kommt, daß sicherlich oft rein funktionelle und „nervöse“ Störungen als beeinträchtigende Faktoren mitspielen. Daß an der Entstehung dieser nachgeburtlichen Entwicklungsstörungen auch *Erbanlagen* beteiligt sind, kann als sicher angenommen werden und muß daher bei erbpathologischen Untersuchungen und ihrer Auswertung mit berücksichtigt werden.

Wir gehen jetzt zur Besprechung der einzelnen klinischen Krankheitsbilder und der Ergebnisse über ihre Erblichkeit auf Grund von Familien- und Zwillingsuntersuchungen über.

1. Die erworbenen Herzklappenfehler.

Ein erworbener Herzklappenfehler besteht entweder in einer Schlußunfähigkeit (Insuffizienz) oder in einer Verengerung (Stenose) der Klappen oder auch in einer Kombination von beiden. Die Ursache eines erworbenen Klappenfehlers ist in erster Linie eine Endokarditis. Daneben können auch die Arteriosklerose und die Lues, ganz selten auch einmal ein Trauma zur Ausbildung eines Klappenfehlers führen.

Die Endokarditis tritt meist im Verlauf eines akuten Gelenkrheumatismus oder einer Chorea minor als rheumatische Endokarditis auf. Beim Zustandekommen dieser Erkrankungen spielt die Fokalinfection in der Regel eine wichtige Rolle. Neben dem Gelenkrheumatismus und der Chorea minor können auch zahlreiche andere Infektionskrankheiten in etwa 1—3% der Fälle zu einer Endokarditis führen. Es handelt sich also hier um eine gleichartige Reaktion des Endokards, speziell des Klappenapparates auf die verschiedensten Infekte. Neben der Endocarditis verrucosa gibt es eine Endocarditis ulcerosa, die vor allem bei septischen Erkrankungen vorkommt. Eine besondere, chronisch verlaufende septische Form ist die Endocarditis lenta mit dem *Streptococcus viridans* als Erreger, deren Prognose fast immer infaust ist.

Die *Häufigkeit* der Klappenfehler beträgt schätzungsweise 1—2% der Aufnahmen in den Krankenhäusern. Nach MORAWITZ sterben etwa 10% der Menschen unmittelbar oder mittelbar an Klappenfehlern. Bei Sektionen ist die Häufigkeit wesentlich größer, weil Klappenfehler sehr oft keine deutlichen klinischen Erscheinungen machen und deshalb der Diagnose entgehen können.

Ihrer Häufigkeit im einzelnen nach aufgezählt haben wir nach KÜLBS an erster Stelle die Mitralfehler (37—65%), dann die Aortenfehler (18—25%), kombinierte Aorten- und Mitralfehler (7—24%) und die übrigen Klappenfehler mit 9—25%.

Während früher die *Mitralinsuffizienz* als der häufigste Herzfehler angesehen wurde, scheint sie nach neueren Erkenntnissen in Wirklichkeit kaum häufiger zu sein als die *Mitralstenose*. Ätiologisch spielt die Endokarditis bei beiden Herzfehlern in erster Linie eine Rolle. Für die *Aorteninsuffizienz* ist bei jüngeren Leuten vorwiegend eine Endokarditis die Ursache, bei älteren eine Lues oder eine Arteriosklerose der Aorta. Auch die *Aortenstenose* kann durch eine Endokarditis, Lues oder Arteriosklerose bedingt sein.

Die *Tricuspidalinsuffizienz* ist ein recht seltener Herzfehler, der meist durch Überdehnung des rechten Herzens bei Stauung entsteht und nur ausnahmsweise durch eine Endokarditis bedingt ist. Die *Tricuspidalstenose*, *Pulmonalinsuffizienz* und *Pulmonalstenose* spielen als erworbene Klappenfehler praktisch kaum eine Rolle.

Als Herzklappenfehler besonderer Art ist von DUROZIEZ im Jahre 1862 eine reine, d. h. ohne Insuffizienz einhergehende Form der Mitralstenose abgegrenzt worden. Da für solche Fälle immer wieder die konstitutionelle Natur betont wurde, müssen wir in diesem Rahmen näher darauf eingehen. Klinisch sind sie dadurch gekennzeichnet, daß der Klappenfehler fast ausschließlich bei Mädchen in den Entwicklungsjahren und bei jungen Frauen gefunden wird. Zumeist weisen die Patienten bei asthenischem Habitus mehr oder weniger ausgeprägte infantilistische Züge auf. In den Klagen treten eigentliche subjektive Zeichen der Kreislaufdekompensation in den Hintergrund, oft werden neben allgemeiner Abgeschlagenheit dyspeptische Beschwerden angegeben. Von besonderer Bedeutung für die von manchen Autoren angestrebte Sonderstellung des Krankheitsbildes ist der Umstand, daß in der Anamnese rheumatische Erkrankungen völlig vermißt werden. Tatsächlich bekommt man nicht selten derartige Kranke zu Gesicht; es sind aber inzwischen Zweifel an den früher geäußerten pathogenetischen Erklärungsversuchen aufgetaucht.

Um die Jahrhundertwende haben insbesondere französische Autoren dieser Form der Mitralstenose eine erhöhte Aufmerksamkeit gewidmet. DUROZIEZ, FERRANNINI („infantilismo mitralico“), PAWLINOW („kongenitale Mitralstenose“) und andere waren der Ansicht, daß hier eine vielleicht sogar erbliche Anlage zugrunde läge, und die sonstigen ätiologischen Faktoren bei der Entstehung von Klappenfehlern keine Rolle spielten. KÜLBS meint, daß es berechtigt sei, diesen Klappenfehler als Hemmungsmißbildung anzusehen. Hierfür schienen nicht nur die gleichzeitig bestehende allgemeine körperliche Entwicklungshemmung und das völlige Fehlen rheumatischer Leiden in der Vorgeschichte zu sprechen, sondern vor allem auch die pathologisch-anatomischen Veränderungen an den Klappen. Man findet verdickte, oft verwachsene aber glatte Mitralklappen mit verdickten und retrahierten Sehnenfäden, die zu einer trichterförmigen Stenose des Mitralostiums führen (FREY). Gegen die Annahme einer angeborenen und vielleicht erblich bedingten Hemmungsmißbildung macht FREY den Einwand, daß es dann aus entwicklungsgeschichtlichen Gründen zu einer Insuffizienz der Mitralklappe kommen müßte. Manche Autoren halten eine ätiologische Aufklärung der DUROZIEZschen Krankheit wegen mangelnder zuverlässiger Unterlagen vorläufig für unmöglich. Von POTAIN, CHAUFFARD u. a. ist eine tuberkulöse oder luische Endokarditis im frühesten Kindesalter und von BRUGSCH eine früh einsetzende Arteriosklerose des Mitralklappenrings, z. T. also eine erworbene Entstehungsursache in Betracht gezogen worden. FREY weist ferner darauf hin, daß das Fehlen deutlicher endokarditischer Zeichen nicht gegen entzündliche Vorgänge an den Klappen in früheren Stadien spräche. Auch ist das Fehlen rheumatischer Erkrankungen in der Anamnese von Kranken, die autoptisch sichere rheumatische Veränderungen an den Klappen aufweisen keine Seltenheit; und schließlich könnte nach FREY die allgemeine körperliche Entwicklungshemmung auch als Folge der langdauernden schlechten Blutversorgung der Organe bei früh einsetzender Mitralstenose angesehen werden.

Bisher liegt nur eine Beobachtung von SACHS über familiäres Vorkommen von „angeborener Mitralstenose“ bei zwei nicht näher bestimmten Zwillingsschwestern und deren Bruder mit der Feststellung der Herzfehler im Alter von 3, 8 und 16 Jahren vor. SACHS betont, daß seine Fälle gegen die endokarditische Genese und für die Auffassung der DUROZIEZschen Krankheit als einer Hemmungsmißbildung sprächen. Da aber in diesen Fällen die Diagnose bereits in frühester Jugend gestellt wurde, haben wir Bedenken hier auf die Beobachtung Bezug zu nehmen und möchten sie eher als angeborene Mitralstenosen auffassen. Was die Deutung der DUROZIEZschen Krankheit anlangt, so erscheint es nach den bisherigen

Ausführungen noch nicht berechtigt, eine besondere Form der Mitralstenose als DUROZIEZsche Krankheit von den übrigen erworbenen Herzklappenfehlern abzutrennen und deren erbliche Bedingtheit gesondert zu behandeln. Auch WEITZ konnte sich von der Sonderstellung und der erblichen Bedingtheit der DUROZIEZschen Mitralstenose nicht überzeugen und möchte sie den erworbenen Klappenfehlern zurechnen. Eine endgültige Klärung der Natur dieser Form der Mitralstenose dürfte aber erst an Hand klinischer, autoptischer und eingehender erbbiologischer Untersuchungen möglich sein.

Wir setzen nun die Besprechung der erworbenen Herzklappenfehler mit allgemein statistischen Angaben fort.

Die beiden Geschlechter sind, wenn man die verschiedenen Zusammenstellungen der Handbücher zugrunde legt, ungefähr gleich häufig vertreten. Im ganzen kommen Mitralfehler, insbesondere die Mitralstenose, häufiger bei Frauen, Aortenfehler öfter bei Männern vor. Speziellere statistische Untersuchungen über diese Verhältnisse stammen unter anderem von GÜNTHER. Die häufigere Erkrankung der Männer an Lues könnte zum Teil ihren größeren Anteil an den Aortenfehlern erklären. Im übrigen liegt für die sonstige unterschiedliche Beteiligung der Geschlechter eine Erklärung bisher nicht vor.

Über ein bevorzugtes Auftreten der rheumatischen Endokarditis bei bestimmten *Rassen* ist nicht viel bekannt. Nach statistischen Untersuchungen von DAVIS und WEISS kommen rheumatische Herzerkrankungen bei Weißen doppelt und nach C. LAWS sowie nach STANLEY sogar dreimal so häufig wie bei Negern vor. Ähnliche Feststellungen machte FLAXMAN. Nach STONE und FEIL findet sich die Mitralstenose bei Weißen öfter als bei Negern. Wie HAUBOLD berichtet, ist der Rheumatismus in Amerika in der weißen Bevölkerung stärker verbreitet als in der schwarzen. Nach Untersuchungen von MELENEY und KELLERS scheint in Nordchina die Mitralstenose der häufigste Herzklappenfehler zu sein, obwohl ein akuter Gelenkrheumatismus selten beobachtet wird. Die Beteiligung der Geschlechter und verschiedenen Altersstufen war ähnlich wie in Europa und Amerika.

Nach DIETRICH spielen geographisch klimatische Momente eine große Rolle. Im einzelnen bereitet es demnach Schwierigkeiten, klimatische Einflüsse von einem etwa rassistisch bedingten Unterschied zu trennen. In den Tropen sind rheumatische Erkrankungen fast unbekannt, in Indien etwas häufiger, während sie in dem gemäßigten Klima Europas zu den täglichen Erscheinungen zählen. Auffallenderweise traten in arktischen Gebieten rheumatische Erkrankungen erst dann in Erscheinung, als die dortigen Eingeborenen teilweise europäische Lebensgewohnheiten annahmen. Es müssen also die Lebensbedingungen im weitesten Sinne in Betracht gezogen werden.

Wir gehen nun zur Besprechung der in der Literatur vorliegenden *Familien- und Zwillingsuntersuchungen* über. Es liegt in der Natur der Sache, daß bei der Mehrzahl der Familien von rheumatischen Herzfehlerkranken nicht nur Herzfehler allein gefunden werden, sondern auch Gelenkrheumatismus, Chorea, und andere rheumatische Infekte. Aus derartigen Familien stammen zum Teil recht umfangreiche Untersuchungen von LAWRENCE, PYE SMITH und HAMMER-SCHLAG u. a.

LAWRENCE hat die Eltern und Geschwister von 100 jugendlichen Herzfehlerkranken, insgesamt 480 Personen, genau auf Herzfehler, akuten Gelenkrheumatismus, rheumatische Infekte und Chorea untersucht. Seine Ergebnisse lassen sich am besten durch eine zusammenfassende Darstellung seiner Tabelle mitteilen (Tabelle 6).

Tabelle 6.

Zusammenfassende Darstellung der Tabellen von LAWRENCE über das familiäre Vorkommen von rheumatischen Infekten, Gelenkrheumatismus und Herzfehlern in den Familien von 100 herzkklappenkranken Ausgangsprobanden.

Anzahl der erkrankten Personen in einer Familie	Anzahl der Familien, in denen zwei oder mehr Personen erkrankt sind an		
	„Rheumatic infection“ (Herzerkrankung, Gelenkrheumatismus oder Chorea)	Herzerkrankung allein	Akuter Gelenkrheumatismus („Rheumatic fever“)
2	33	22	17
3	14	5	6
4	2	2	—
5	1	—	1
Zusammen	50	29	24

Aus der Tabelle geht hervor, daß in 29% der Familien zwei und mehr Mitglieder (Eltern oder Geschwister) an einer Herzerkrankung leiden. Umgerechnet auf die Gesamtzahl der 480 Familienangehörigen ergibt sich eine Erkrankung bei 38 von 480 Angehörigen, das sind 8%. Die für die Ätiologie der Herzfehler in Betracht kommenden Erkrankungen finden sich bei zwei und mehr Mitgliedern sogar in insgesamt 50, also der Hälfte aller Familien. Der Gelenkrheumatismus allein kommt bei zwei und mehr Personen in 24 Familien vor. Die Zahlen sind wahrscheinlich deswegen so klein, weil es sich hier vorwiegend um anamnestiche Angaben handelt. Von den 480 Angehörigen hatten 49 einen Gelenkrheumatismus durchgemacht, das sind rund 10%. Nach Schätzung des Autors finden sich in der Durchschnittsbevölkerung Herzfehler nur in 1—2%. Die Häufung von belasteten Mitgliedern einer großen Anzahl von Familien und das Vorkommen von Herzfehlern bei 8% der 480 Familienangehörigen spricht sehr stark für eine erbliche Bedingtheit.

PYE SMITH hat unter 400 Fällen von akutem Gelenkrheumatismus in 23% Heredität festgestellt. In 45 Fällen fand sich ein akuter Gelenkrheumatismus bei einem oder beiden Eltern, darunter in 4 Fällen auch ein Herzfehler. In 28 Fällen kam ein akuter Gelenkrheumatismus auch bei den Geschwistern vor.

HAMMERSCHLAG konnte unter 45 Fällen mit akutem Gelenkrheumatismus in 29% bei der Mutter, in 24% bei den Geschwistern, in 4% beim Vater und in 4% in der weiteren Aszendenz rheumatische Gelenkerkrankungen oder Herzfehler oder eine Kombination von beiden feststellen. In 10 von den 45 Familien trat die Belastung mit Herzfehlern besonders stark in Erscheinung. Insgesamt war eine Belastung in 50% nachweisbar. Die Vererbung soll über die Mutter besonders auf männliche Nachkommen erfolgen, was aber angesichts der kleinen Zahl nicht sicher ist und auch den sonstigen Erfahrungen nicht entspricht.

Ferner wurden von GOODHART (zit. nach HEADLE), PRIBRAM, CASSEL, WIESEL, BARLEN, ZELLNER und HOLSTI und HUUSKONEN mehrere Einzelfamilien beschrieben, in denen in 1—3 Generationen ähnliche Beobachtungen gemacht wurden.

Außer diesen eben angeführten Familienuntersuchungen liegen nun noch eine ganze Reihe von ähnlichen Untersuchungen vor, die von einem akuten Gelenkrheumatismus ausgehen und lediglich Angaben über das weitere Vorkommen von Gelenkrheumatismus in der Verwandtschaft machen und eine Häufung von Endokarditis und Vitien nur gelegentlich vermerken. Diese Beobachtungen sind für unsere Fragestellung wichtig, weil sie ja mittelbar auch über die erbliche Veranlagung zur Entstehung eines Herzfehlers etwas aussagen. Besonders umfangreiche Untersuchungen dieser Art stammen in erster Linie von englischen Autoren aus der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts und aus den letzten

Jahren, über die PRIBRAM in einer größeren Arbeit ausführlicher berichtet. Es sind hier zu nennen die Veröffentlichungen von FULLER, SYERS, CHEADLE, GOODHART, GARROD gemeinsam mit COOKE, I. JONES, ROBERTS und THOMSON, DAWSON und TYSON, LÖWY und STEIN, ROLLY, HOLSTI und RANTASALO, WILSON und SCHWEITZER, sowie READ, CIOCCO und TAUSSIG, HANGARTER, ferner ein Bericht des Committee of the clinical Society mit 1300 Fällen.

Bei allen diesen Untersuchungen konnte in einem mehr oder weniger großen Prozentsatz familiäres Vorkommen des akuten Gelenkrheumatismus und sonstiger rheumatischer Erkrankungen festgestellt werden. Besonders erwähnenswert ist die Arbeit von I. JONES mit 1077 Fällen in 666 Familien. Bei einem Drittel seiner Familien waren mehrere Familienmitglieder befallen. Bei den Familienmitgliedern der Rheumatismuspatienten kamen rheumatische Erkrankungen doppelt so häufig vor wie bei einer größeren Anzahl von Kontrollpersonen.

Da der chronische Gelenkrheumatismus sich häufig aus dem akuten entwickelt, so ist nicht überraschend, daß sich auch für die chronische Form nach Untersuchungen von SKALA, KRONER, MAYER, PAPP und TEPPERBERG, CLAUSSEN und PFAFF, PFAFF und HANGARTER eine gewisse Erblichkeit nachweisen läßt. Aus letzter Zeit liegen Familien- und Zwillingsuntersuchungen über die rheumatischen Erkrankungen, insbesondere den Gelenkrheumatismus von CLAUSSEN und CLAUSSEN und STEINER vor. In den Familien von 71 Zwillingspaaren mit Gelenkrheumatismus finden sich bei 42% weitere Erkrankungen an Gelenkrheumatismus, daneben auffallend häufig auch Anginen sowie Knick-, Flach- und Plattfüße als Ausdruck einer Schwäche im mesenchymalen System. Besonders erwähnenswert in diesem Zusammenhang sind die umfangreichen Sippenuntersuchungen von HANGARTER über das Erbbild der rheumatischen und chronischen Gelenkerkrankungen. Danach gibt es eine spezifisch arthritische Erbanlage, die ihrem Wesen nach rheumatischer Natur ist und sich unregelmäßig dominant vererbt.

Für ein Mitwirken erblicher Anlagen beim Zustandekommen des akuten Gelenkrheumatismus sprechen auch die Ergebnisse von *Zwillingsuntersuchungen* mit einigen konkordanten Paaren bei den EZ, während die ZZ fast ausnahmslos diskordant waren. Zu erwähnen sind hier Beobachtungen von CURTIUS und KORKHAUS (1 EZ d.), GLATZEL (1 EZ d., 1 PZ d.), I. JONES (2 EZ k., 5 ZZ d.), LANGBEIN (1 EZ k.), JENTSCH (1 EZ d.), WILSON und SCHWEITZER (2 EZ k., 2 EZ d.), MORGAN und WEBSTER (1 EZ k.), KAUFMANN und SCHEERER (27 EZ, davon 4 sicher k. und 22 sicher d., 26 gleichgeschlechtliche ZZ, 17 PZ, 2 Drillingspaare, bis auf eine Ausnahme sämtlich d.), CLAUSSEN und STEINER (43 EZ, davon 13 k., 30 d., 28 ZZ, davon 2 k., 26 d.).

Auch für das Auftreten von *Anginen*, die ja, wie bereits erwähnt, als fokale Herde eine ätiologische Rolle spielen, kann eine gewisse *erbliche Bereitschaft* angenommen werden. Familiäre Neigung zu Infektionen der Tonsillen bzw. des lymphatischen Rachenringes ist wiederholt festgestellt worden. So teilt z. B. WEITZ mit, daß er viele Familien mit offenbar dominantem Erbgang gesehen habe. In einer von CLOSS aufgestellten Sippentafel finden sich Anginen mit gelegentlich nachfolgender Polyarthrit, Endokarditis und Nephritis gehäuft in 3 Generationen. Vor allem aber spricht auch die größere Konkordanzhäufigkeit der EZ bei einer Reihe von Zwillingsuntersuchungen für die Abhängigkeit von erblichen Faktoren. Entsprechende Beobachtungen liegen vor von: CURTIUS und KORKHAUS (8 EZ davon 6 k., 2 d.), GLATZEL (27 EZ, davon 19 k., 8 d., 31 ZZ, davon 11 k., 20 d.), WEITZ (6 EZ, alle k.), CAMERER und SCHLEICHER (38 EZ, davon 30 k., 8 d., 33 ZZ, davon 9 k., 24 d., 20 PZ, davon 8 k., 12 d.), GEBBING (138 EZ, davon 102 k., 36 d., 138 ZZ, davon 66 k., 72 d., 99 PZ, davon 39 k., 60 d.), CLAUSSEN (25 EZ, davon 18 k., 7 d., 13 ZZ, davon 5 k., 8 d.).

Außer den bisher erwähnten Familien, in denen sich Herzfehler und die verschiedenen Ausgangskrankheiten nebeneinander finden, sind noch einige Familien beschrieben worden, in denen eine *Häufung von Herzfehlern* ganz im Vordergrund steht.

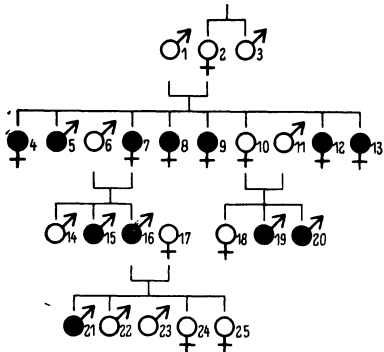


Abb. 18. Erworbene Herzfehler in drei Generationen. (Nach STREBEL.)

1: Gesund. 2 und 3: Ektopia lentis et pupillae, Myopie. 4: Herzfehler. Mit 16 J. an Herzschlag gestorben, Myopie? 5: Herzfehler. Mit 25 J. an Herzschlag gestorben, Myopie? 6: Gesund. In zwei weiteren Ehen durch zwei Generationen nur gesunde Kinder. 7: Herzfehler. Mit 42 J. an Herzschlag gestorben. Ektopia lentis et pupillae, Myopie. 8: Mitralinsuffizienz und -stenose, mit 45 J. an Herzschlag gestorben. Ektopia lentis et pupillae, Myopie. 9: Herzfehler. Mit 50 J. an Herzschlag gestorben, Ektopia lentis et pupillae, Myopie. 10 und 11: Gesund. 12 und 13: Herzfehler, früh an Herzleiden gestorben, Ektopia lentis et pupillae. 14: Gesund? 15: Mitralinsuffizienz, Ektopia lentis et pupillae, Myopie. 16: Mitralinsuffizienz, Aorteninsuffizienz und -stenose, Ektopia lentis et pupillae, Myopie. 17 und 18: Gesund. 19 und 20: Herzfehler, Ektopia lentis et pupillae. 21 Mitralinsuffizienz und -stenose. Ektopia lentis et pupillae. 22—25: Gesund.

Besonders erwähnenswert ist hier eine Sippe von STREBEL, in der Herzfehler der verschiedensten Art und mit ihnen kombiniert eine Linsenektopie und Myopie durch 3 Generationen gehäuft vorkommen. Die Einzelheiten sind aus der Sippentafel und Legende (Abb. 18) zu entnehmen. Eine auffallende Häufung von Herzklappenfehlern nach Gelenkrheumatismus und Endokarditis durch 3 Generationen findet sich ferner in einer von HANHART mitgeteilten Familie, die ebenfalls als Sippentafel abgebildet ist (Abb. 19). Ferner berichtet PLETNEW, daß er in einer Fürstenfamilie zahlreiche Herzfehler und auch „Gelenkerkrankungen“ gesehen habe.

Für eine besondere *spezifische Disposition des gesamten Klappenapparates* spricht eine Familienbeobachtung von HOFFMANN. Er sah im Verlauf einer schweren Influenzaepidemie, die ja im allgemeinen nur selten zu einer Endokarditis führt, bei 3 Geschwistern eine Endokarditis mit nachfolgendem Klappenfehler auftreten.

und dieselbe Art eines Herzfehlers bei mehreren Angehörigen festgestellt werden konnte. So beobachtete GERHARDT bei 2 Brüdern von 18 und 23 Jahren eine Aorteninsuffizienz nach rezidivierendem Gelenkrheumatismus; bei beiden

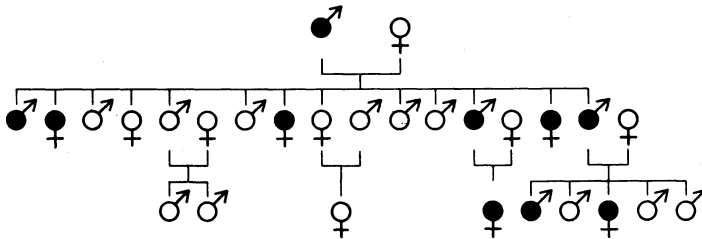


Abb. 19. Herzklappenfehler nach Gelenkrheumatismus und Herzklappenentzündung. (Nach HANHART.)

fand sich außerdem als Komplikation eine Pleuritis und bei dem jüngeren noch eine Perikarditis. Ferner berichtet HOPMANN von einer Mutter, die im 27. Lebensjahr an Gelenkrheumatismus mit nachfolgender Mitralstenose erkrankte und mit 37 Jahren starb; ein Sohn von ihr hatte ebenfalls eine Mitralstenose nach einer Chorea minor im 11. Lebensjahr und starb mit 16 Jahren. Interessanterweise ergab die Sektion eine weitgehende Übereinstimmung des pathologisch-anatomischen Befundes bei Mutter und Sohn. In diesen beiden Familien hat sich also offenbar die Neigung ganz bestimmter Klappen zur

Erkrankung vererbt. Bei der geringen Anzahl derartiger Beobachtungen kann allerdings ein zufälliges Zusammentreffen nicht ganz ausgeschlossen werden.

Nach JEGEROW ist daran zu denken, daß eine erbliche Disposition der Klappen vielleicht in einer abnormen Vascularisation zu suchen ist. In diesem Zusammenhang sei auch an die schon bei den kongenitalen Herzfehlern erwähnte Mitteilung von LEWIS erinnert, wonach die als Anomalie der Aortenklappen vorkommende Ausbildung von nur zwei Segeln statt der normalerweise vorhandenen drei Segeln zum Auftreten einer Endocarditis lenta disponiert.

Über *Herzfehler bei Zwillingen* liegen insgesamt 32 Beobachtungen (18 EZ und 14 ZZ) von folgenden Autoren vor: CURTIUS und KORKHAUS (2 EZ, 1 k., 1 d.), GOTTSTEIN (1 EZ, d.), GLATZEL (1 EZ d., 2 PZ d.), HAERING (zit. nach WEITZ) (9 EZ und 10 ZZ, darunter 3 PZ, sämtlich d.), GEBBING (2 EZ 1 k., 1 d., 2 ZZ d.), JENTSCH (1 ZZ d.), ATTINGER (1 EZ [?] k.), MORGAN und WEBSTER (1 EZ k.).

Unter den 18 EZ ist bei dem Paar von ATTINGER nicht angegeben, ob die Zwillinge ein- oder zweieiig waren. Offenbar hat es sich aber um EZ gehandelt. Wir hätten dann bei den EZ nur höchstens 4mal konkordantes und 14mal diskordantes Verhalten.

Konkordant sind folgende 4 EZ-Paare:

CURTIUS und KORKHAUS: Frauen, 44 Jahre. (EZ 24). Partner 1: Mit 24 und 38 Jahren Gelenkrheumatismus; Mitralinsuffizienz und Stenose, wechselnde Dekompensation, anginöse Beschwerden. Partner 2: Mit 20 Jahren Diphtherie, kein Gelenkrheumatismus; Mitralinsuffizienz und geringe Dekompensation, anginöse Beschwerden.

GEBBING: Mädchen, 11 Jahre. Partner 1: Mit 7 Jahren Polyarthrits rheumatica und Endokarditis. Oft Angina. Partner 2: Mit 4 Jahren Scharlach, oft Angina. Bei beiden anscheinend Mitralinsuffizienz mit fast vollkommen gleicher Herzform.

ATTINGER: Frauen. Partner 1: Seit dem 25. Lebensjahr Aortenstenose und Insuffizienz und schwere Coronarverengung mit häufigen Angina pectoris-Anfällen. Mit 45 Jahren Exitus. *Sektion*: Endokarditis chronica fibrosa et calculosa der Aortenklappen. Partner 2: Im Anschluß an eine Polyarthrits nach Angina mit 18 Jahren hochgradige Mitralinsuffizienz und Stenose. Exitus mit 47 Jahren.

MORGAN und WEBSTER: Frauen, 23 Jahre. Beide Partner erkrankten mit 15 Jahren gleichzeitig an Gelenkrheumatismus; anschließend bei beiden eine Mitralstenose, an der die eine starb.

Diskordant verhielten sich insgesamt 14 EZ-Paare, die von CURTIUS und KORKHAUS, GOTTSTEIN, GLATZEL, GEBBING, JENTSCH, HAERING beschrieben wurden. Die 14 von GLATZEL, GEBBING und HAERING veröffentlichten ZZ-Paare waren sämtlich diskordant.

Außerdem wird auch bei den 72 anamnestisch erfaßten Zwillingspaaren mit akutem Gelenkrheumatismus von KAUFMANN und SCHEERER mehrmals diskordantes Vorkommen von Endokarditis und Herzfehler angegeben.

Bei all diesen Zwillingsuntersuchungen ist zu berücksichtigen, daß es sich nicht um ein ganz auslesefreies Beobachtungsgut handelt. Ferner dürften auch noch Verschiebungen in dem Konkordanz-Diskordanzverhältnis eintreten, weil viele Paare sich noch in einem jugendlichen Alter befinden. Immerhin ist beachtenswert, daß den 4 konkordanten EZ-Paaren kein einziges konkordantes ZZ-Paar gegenübersteht.

Fassen wir die bisherigen Ergebnisse über die *Erblichkeit der erworbenen Herzklappenfehler* zusammen, so ergibt sich auf Grund der Familienbeobachtungen eine *eindeutige erbliche Grundlage* für die auf dem Boden einer rheumatischen Endokarditis entstandenen Herzklappenfehler. Diese Grundlage ist zunächst identisch mit derjenigen für die Ausgangskrankheiten, insbesondere den akuten Gelenkrheumatismus und die Angina, und äußert sich in der Bereitschaft, auf entsprechende Infekte mit einer rheumatischen Erkrankung zu reagieren. Dabei spielt sehr wahrscheinlich eine besondere erbliche Disposition des gesamten

Klappenapparates oder auch ganz bestimmter Klappen in manchen Fällen wenigstens eine Rolle. Soweit es überhaupt heute schon einen Sinn hat, über den Erbgang dieser ihrem Wesen nach ja noch wenig geklärten Erbgrundlagen etwas auszusagen, scheint er *dominant* zu sein.

Über Herzklappenfehler infolge von arteriosklerotischen Prozessen liegen keine sicheren Familien- und Zwillingsbeobachtungen vor. Da sich aber für das Auftreten der Arteriosklerose zumindest für die präsenile Form eine erbliche Grundlage nachweisen läßt, worauf an späterer Stelle noch näher eingegangen wird, ist theoretisch auch für die Herzklappenfehler infolge atherosklerotischer Veränderungen das Vorhandensein einer erblichen Komponente als sicher anzunehmen.

Auf der anderen Seite aber zeigen die bisherigen Ergebnisse der Zwillingsuntersuchungen, daß die Bedeutung der *Umweltschäden* stark im Vordergrund steht. Hier müssen indessen noch umfangreichere und vor allem eingehendere Untersuchungen abgewartet werden, ehe über den Anteil von Erbanlage und Umwelt etwas Näheres ausgesagt werden kann.

2. Die Myokardschädigungen.

Für Myokardschädigungen kommen die verschiedensten ätiologischen Momente in Betracht. Infektiös-toxische Einwirkungen und arteriosklerotische Veränderungen stehen im Vordergrund. Der primäre Sitz der Schädigung kann der Herzmuskel selbst sein; in anderen Fällen wird die Ernährung des Herzens durch Erkrankung der Coronargefäße gestört. Die klinischen Erscheinungen sind weitgehend abhängig vom Ort der Erkrankung.

Wir unterscheiden bei den Myokardschädigungen die akute und chronische Myokarditis, die Myodegeneratio cordis und das Fettherz; ferner sonstige Herzmuskelerkrankungen z. B. durch Lues, Tuberkulose, endokrine Störungen, Blutkrankheiten, Tumoren und Parasiten. Über die erblichen Grundlagen dieser Erkrankungen lassen sich nicht viel mehr als ganz allgemeine Aussagen machen, die sich im wesentlichen auf die eingangs besprochenen allgemeinen ätiologischen Grundlagen der Atherosklerose und des Rheumatismus beziehen.

Die *Myokarditis* kann durch verschiedene Infektionen hervorgerufen werden, von denen in erster Linie der Rheumatismus zu nennen ist. Man unterscheidet eine akute und chronische Myokarditis. Nach Abklingen der entzündlichen Erscheinungen kommt es zur Ausbildung eines Narbengewebes (Herzschwiele), das die Ursache von Rhythmusstörungen sein kann, wenn Bezirke des Reizsystems einbezogen sind.

Spezielle Untersuchungen über die *Erblichkeit* von Myokarditis liegen nicht vor. Wie eingangs schon erwähnt, sind die erblichen Grundlagen für die Entstehung einer Myokarditis in erster Linie wohl bei den Ausgangsleiden, insbesondere bei der rheumatischen Infektion zu suchen. Ob außerdem noch eine lokale auch erblich bedingte Disposition in Frage kommt, bleibt vorerst ungewiß.

Bei der zweiten praktisch wichtigen Myokardschädigung, der *Myodegeneratio cordis*, handelt es sich um degenerative Veränderungen des Herzmuskels auf nichtentzündlicher Basis. Pathogenetisch steht eine Durchblutungsstörung der Kranzgefäße des Herzens im Vordergrund. Ferner können auch luische Veränderungen an der Aorta, die eine Stenosierung und Verziehung der Abgangstellen der Kranzarterien verursachen, ätiologisch eine Rolle spielen. Daneben sind wahrscheinlich Umweltschäden der verschiedensten Art von wesentlicher Bedeutung. Der gestörte Coronarkreislauf führt zunächst zu einer Ischämie der Herzmuskulatur mit nachfolgenden Degenerationsherden und schließlich zur Ausbildung eines Narbengewebes in Form von Herzschwielen, ähnlich wie

bei der Myokarditis. Durch einen völligen Verschuß (Thrombose) von sklerotischen Kranzarterien kommt es zu einem Herzinfarkt. Das klinisch wichtige Krankheitsbild der Angina pectoris sowie die paroxysmale Tachykardie, die auf dem Boden coronarer Durchblutungsstörungen bzw. einer Myodegeneratio cordis entstehen können, stellen für sich allein so charakteristische Krankheitsbilder dar, daß sie in besonderen Abschnitten besprochen werden müssen. Diese Notwendigkeit ergibt sich um so mehr, als gerade über die Erbllichkeit der Angina pectoris und der paroxysmalen Tachykardie einige verwertbare Beobachtungen vorliegen.

Über die *Erbllichkeit* der Myodegeneratio cordis als besonderes Krankheitsbild konnten keine speziellen Untersuchungen in der Literatur gefunden werden. Sicher ist aber eine erbliche Grundlage vorhanden und zwar in der Neigung zur Arteriosklerose, speziell der Kranzgefäße, auf die wir an späterer Stelle noch ausführlicher zu sprechen kommen.

Als dritte zu den Myokardschädigungen gehörige Erkrankung sei das „*Fettherz*“ der Fettleibigen kurz besprochen. Wir finden hier das Herz mit Fett umwachsen und das Interstitium mit Fettgewebe durchsetzt, während die einzelne Muskelfaser erhalten bleibt.

Entsprechend seiner Pathogenese gehört das Fettherz auch vom Standpunkt der *Vererbung* in das Gebiet der Fettsucht. Wenn bei ihrer Entstehung auch exogene Momente (Mastfettsucht) nicht unwesentlich mitspielen können, so handelt es sich hier doch im wesentlichen um endogene Störungen. Die Einzelheiten hierüber, insbesondere auch über ihre Erbllichkeit, finden sich in dem Kapitel über „*Erbbiologie und Erbpathologie des Stoffwechsels*“ (HANHART).

Von den *sonstigen Myokardschädigungen* ist besonders eine von PAULI bei 2 Brüdern beobachtete *Geschwulstbildung* des Herzens und zwar eine angeborene diffuse Rhabdomyomatose zu nennen. Die Rhabdomyome sind Muskelgeschwülste, die in Gestalt multipler Knoten bis zu Walnußgröße oder diffuser Wucherungen die Wand durchsetzen und aus Zellen bestehen, deren Aussehen an Ganglienzellen erinnert. Da sie als Geschwülste des Myokards in Erscheinung treten, sollen sie an dieser Stelle behandelt werden, obwohl sie eigentlich embryonale Gewebsmißbildungen darstellen. Rhabdomyome werden oft mit anderen Entwicklungsstörungen z. B. Nierengeschwülsten, Cystennieren und tuberöser Hirnsklerose kombiniert gefunden. Die von PAULI beschriebenen beiden Brüder starben nach wenigen Tagen bzw. Monaten unter den Erscheinungen einer Herzinsuffizienz. Die Sektion ergab bei beiden eine diffuse Rhabdomyomatose, ferner bei dem einen unter anderem eine Hydrocele, bei dem anderen ein faustgroßes Riesenherz von kugeliger Form mit starker Verdickung des Myokards und des Septums interventriculare und einem Aneurysma der Aorta ascendens. Die Eltern hatten noch 2 gesunde Söhne und stammten aus Familien, in denen anamnestisch bis zu den Urgroßeltern keine ähnlichen Erkrankungen festgestellt werden konnten. Trotzdem dürfte eine erbliche Genese dieser Störung bei den beiden Brüdern sehr wahrscheinlich sein.

Schließlich sei noch auf die übrigen eingangs schon erwähnten *sonstigen Myokardschädigungen* kurz eingegangen. Bei einem Teil von ihnen, insbesondere beim Basedowherzen, darf mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß bei ihrer Entstehung auch eine erbliche Komponente zumindest mittelbar wirksam ist. Einzelheiten darüber sind aber nicht bekannt, es sei denn, sie beziehen sich wie beim Fettherz auf die Ausgangsleiden selbst, vor allem auf die Hypertonie, die Thyreotoxikose bzw. BASEDOWsche Krankheit und die Tuberkulose.

3. Die Coronarerkrankungen.

Die Veränderungen bei den Coronarerkrankungen, die ihren Sitz nicht nur in den Coronararterien selbst, sondern auch in den ihren Abgangsstellen benachbarten Anteilen der Aorta haben können, sind im allgemeinen durch eine Arteriosklerose oder Lues, in seltenen Fällen auch durch eine Thrombangitis obliterans oder durch eine Periarteriitis nodosa bedingt. Durch diese verschiedenen Prozesse kommt es zu einer allmählichen Verengung der Coronargefäße, insbesondere zur *Coronarsklerose*, oder zu einer Verlagerung ihrer Abgangsstellen, die zu einer verminderten Blutversorgung der Herzmuskulatur mit allen ihren im wesentlichen schon bei den Myokardschädigungen besprochenen Folgeerscheinungen führt (Coronarinsuffizienz). Als wichtiges Krankheitsbild ist die Coronarsklerose zu nennen. Wird durch Thrombosierung oder seltener Embolie ein Kranzgefäß plötzlich verschlossen, so entsteht ein *Herzinfarkt*. Die *Coronarthrombose* entwickelt sich fast ausschließlich nur in Gefäßen, die schon durch arteriosklerotische oder luische Veränderungen, vielleicht auch durch Giftwirkung (Nicotin) geschädigt sind.

Die anatomisch bedingten Verengungen werden häufig noch durch spastische Zustände der Gefäßmuskulatur verstärkt. Es entsteht dann unter anderem das durch charakteristische subjektive und objektive Symptome gekennzeichnete Zustandsbild der *Angina pectoris*. Nach MORAWITZ führen nur etwa 25% der Coronarsklerosen zu einer Angina pectoris. Die Schwere der anatomischen Veränderungen an den Kranzarterien und den befallenen Herzpartien allein ist also offenbar, wie man vielleicht annehmen könnte, nicht maßgebend für die Schwere und Häufigkeit der Anfälle sowie die Intensität der Schmerzen. Die nervöse Komponente spielt demnach bei der Entstehung der Anfälle eine nicht unwesentliche Rolle. Bei der *Angina pectoris vasomotoria* kommt es zu derartigen spastischen Zuständen, ohne daß sich irgendwelche organische Veränderungen an den Coronararterien nachweisen lassen. Kranke mit einer Angina pectoris vasomotoria neigen wahrscheinlich besonders leicht und schon in jüngeren Lebensjahren zu einer echten Angina pectoris mit Coronarsklerose.

Die *Coronarsklerose* befällt vorwiegend *Männer*. Nach größeren Statistiken, von denen unter anderem Untersuchungen von NATHANSON, MORTENSEN, BRUENN und KURTZ, STEPHAN und LEVY und BOAS erwähnt seien, findet sie sich bei Männern drei- bis viermal häufiger als bei Frauen. Vermutlich spielt die berufliche Inanspruchnahme der Männer besonders in verantwortlichen Stellungen mit starker seelischer Beanspruchung eine entscheidende Rolle als auslösender Faktor. Vielleicht macht sich hier auch der größere Nicotinverbrauch geltend. Die *Coronarthrombose* kommt ebenfalls etwa viermal häufiger bei Männern als bei Frauen vor, wie größere statistische Untersuchungen zum Teil auf Grund von Sektionen von PARKINSON, PEZZI, CONNER und HOLT, LANDES, HOCHREIN, HOLST, WILLIUS, KISCH u. a. erwiesen haben. Schließlich wird auch die *Angina pectoris* bei Männern häufiger beobachtet als bei Frauen, und zwar nach umfangreichen Statistiken von GALLAVARDIN ungefähr viermal so häufig, während nach Untersuchungen von COWAN, WEED und SMITH, LANDES u. a. der Unterschied zwischen Männern und Frauen nicht so erheblich ist.

Über die Beteiligung der verschiedenen *Rassen* an Coronarsklerose, Coronarthrombose und Angina pectoris liegen nur ganz vereinzelte Beobachtungen vor, aus denen ganz allgemein der Schluß gezogen werden kann, daß Coronarerkrankungen sicher bei der gelben und bei der schwarzen Rasse vorkommen. Nach SEKI sind Japaner und nach JOHNSTON, FLAXMANN u. a. Neger weniger empfänglich für *Coronarsklerose* als Weiße. ASHMAM, DE LAUREAL und Mitarbeiter untersuchten elektrokardiographisch 5960 herzkranken Weiße und Neger in Amerika. Sie stellten bei Weißen doppelt so oft wie bei Negern eine große

Q-Zacke in Ableitung III fest, die von ihnen als Zeichen einer coronaren Durchblutungsstörung angesehen wurde.

Die *Angina pectoris* ist nach WOOD jr., STONE und VANZANT und JAMISON bei Negern in Amerika sehr selten, obwohl Neger häufig an sklerotischen und luischen Herz- und Gefäßleiden erkranken. Auch von anderen Autoren, so von JAFFÉ, LAWS, FLAXMANN u. a. wird darauf hingewiesen, daß luische Herz- und Gefäßkrankheiten (unter anderem Aortenlues [Aneurysma]) bei Negern in Amerika verhältnismäßig viel häufiger gefunden werden als bei der weißen Bevölkerung. Dabei sollen die Neger nicht in größerer Zahl mit Syphilis infiziert sein als die Weißen (CASON u. a.). Hieraus geht hervor, daß bei der schwarzen Rasse eine gewisse Disposition zu solchen Gefäßleiden besteht, während eine solche zu *Angina pectoris* nicht vorzuliegen scheint. Demgegenüber sollen nach HÄRTEL Japaner wegen einer, wie er vermutet, geringeren Widerstandsfähigkeit des sympathischen Nervensystems relativ häufig an *Angina pectoris* erkranken.

Recht interessante Beobachtungen machte DE LANGEN in Batavia. Obwohl autoptisch an den Coronargefäßen keine wesentlichen Unterschiede in der Häufigkeit zwischen Javanern, Chinesen und Europäern festgestellt werden konnten, kam in einer größeren Klinik bei sonst gleich häufiger Belegung der Betten innerhalb von 5 Jahren *Angina pectoris* nur einmal bei einem Javaner, 6mal bei Chinesen und 19mal bei Europäern vor. In der Privatpraxis, die von Patienten mit vorwiegend europäischen Lebensgewohnheiten aufgesucht wurde, fanden sich dagegen wesentlich mehr Javaner mit *Angina pectoris*. DE LANGEN vermutet, daß die vorwiegend vegetarische Ernährung eine geringere Empfindlichkeit des vegetativen Systems bedingt. Auch nach WENCKEBACH findet sich bei Malaien nur sehr selten eine *Angina pectoris*. Dasselbe berichtet REZEK von den Hindus.

Erwähnenswert ist weiter eine Beobachtung von BURWINKEL, nach der besonders Juden von *Angina pectoris* befallen werden. Ferner konnte BARKER feststellen, daß die Iren im Gegensatz zur englischen Bevölkerung relativ frei von *Angina pectoris* sind.

Aus diesen Beobachtungen scheint hervorzugehen, daß offenbar vorwiegend Umwelteinflüsse, insbesondere die Ernährung und stärkere seelische Inanspruchnahme, wie sie die Lebensbedingungen der Zivilisation mit sich bringen, die Unterschiede bei den verschiedenen Rassen bewirken. Jedenfalls lassen sie sich nicht klar von den erblich bedingten Rasseeigenschaften abgrenzen.

Über die *Erblichkeit* der Coronarerkrankungen liegen einige Familienuntersuchungen vor, die unter anderem vor allem von MUSSER und BARTON mitgeteilt werden. Wenn wir im folgenden die familiären Fälle von *Angina pectoris* getrennt von denen der Coronarthrombose besprechen, dann geschieht das lediglich im Hinblick auf den Titel der entsprechenden Arbeiten. Bemerkenswerterweise werden bei allen Familien mit Ausnahme derjenigen von COOMBS und von RIESMAN immer auch für eine *Angina pectoris* sprechende Symptome wenigstens bei einem Familienangehörigen angegeben. Man kann also die klinischen Diagnosen nicht streng auseinanderhalten. Die einzelnen Familien sind in den Tabellen 7 und 8 zusammengestellt.

Familien mit *Coronarthrombose* finden sich dreimal in einer Generation (RIESMAN, GORDINIER, LEVINE und BROWN) und siebenmal in 2 Generationen (FROTHINGHAM, COOMBS [2 Familien], LEVINE und BROWN [4 Familien]).

Familien mit *Angina pectoris* sind zweimal in einer Generation (VAQUEZ, MORAWITZ), sechsmal in 2 Generationen (LEVINE und TRANTER, GRUBER, COOMBS, VAQUEZ, HEREPATH und PERRY und FERNANDO), zweimal in 3 Generationen (BURWINKEL, MUSSER und BARTON) und einmal in 4 Generationen (BOISSEVAIN) beschrieben worden.

Tabelle 7. Familien mit Coronarthrombose.

Autor	Familienmitglieder	Diagnose	Bemerkungen
<i>Geschwister.</i>			
RIESMAN (1923)	1. Bruder, 45 J.	1. Coronarthrombose	1. Starker Raucher. Plötzlich Brustschmerzen. Der Blutdruck sank von 200 auf 80/50 mm Hg
	2. Bruder, 49 J.	2. Coronarthrombose(?)	2. Starker Raucher. Schmerzen im linken Bein. Plötzlicher Tod
GORDINIER (1924)	1. Bruder, 68 J.	1. Coronarthrombose	1. Blässe Schweiß vernichtender Schmerz unter dem Sternum, der nach dem linken Arm zu ausstrahlte. Nach wiederholten Attacken Exitus
	2. Bruder	2. Coronarthrombose	2. Starb nach schwerem substernalem Anfall
	3. Bruder	3. Coronarthrombose (Angina pectoris)	3. Wiederholte Anfälle von Angina pectoris. Exitus 2 Wochen später an Coronarthrombose
	4. 2 weitere Brüder	4. Coronarthrombose(?) Angina pectoris	4. Litten an Angina pectoris und starben plötzlich
LEVINE u. BROWN (1929)	1. Bruder, 56 J.	1. Coronarthrombose	1. Seit Tagen starke Brustschmerzen. Herz nicht vergrößert, keine Geräusche. Puls 100 bis 110 pro Min. Plötzlicher Tod
	2. Bruder, 55 J.	2. Coronarthrombose	2. An Coronarthrombose gest.
	3. Bruder, 62 J.	3. Coronarthrombose (Angina pectoris)	3. An Coronarthrombose gestorben, 4 Jahre vorher anginöse Attacken
<i>2 Generationen.</i>			
FROTHINGHAM (1927)	1. Vater	1. Coronarthrombose	1. Mit 64 Jahren an Coronarthrombose gestorben
	2. Sohn, 45 J.	2. Coronarthrombose	2. Oppressionsgefühl am Sternum. In beide Arme ausstrahlende Schmerzen
COOMBS (1929)	I. Familie:		
	1. Vater	1. Coronarthrombose(?)	1. Litt an Coronarerkrankung
	2. 4 Kinder	2. Coronarthrombose(?)	2. Litten an Coronarerkrankung. Einer starb plötzlich in jungem Alter, ein anderer zeigte Symptome wie bei einem Herzinfarkt einige Monate vor seinem plötzlich eintretenden Tode
	II. Familie:		
1. Vater	1. Coronarthrombose	1. An Coronarthrombose gest.	
2. Sohn	2. Coronarthrombose(?)	2. Hatte Herzattacken und zeigt im Ekg Veränderungen wie bei Coronarverschluß	
LEVINE u. BROWN (1929)	1. Vater	1. } 2. } Coronar- 3. } thrombose (?) 4. Angina pectoris (?)	1. } An Herzschlag gestorben (having died of „shock“). Anscheinend Coronarthrombose
	2. Mutter		2. } Anginöse Attacken. Herz leicht vergrößert. Ventrikelextrasystolen
	3. 3 Söhne		3. }
	4. Tochter, 52 J.		4. }
	1. Vater	1. } 2. } Coronar- 3. } thrombose (?)	1. Mit 54 Jahren plötzlich an einer Herzerkrankung gest.
	2. Tochter		2. Mit 51 Jahren plötzlich an „Shock“ gestorben
3. Sohn, 58 J.	3. Hatte Schmerzen unter dem Sternum. Starb plötzlich		

Tabelle 7 (Fortsetzung).

Autor	Familienmitglieder	Diagnose	Bemerkungen
	1. Vater 2. Sohn 3. Sohn, 47 J.	1. } Angina pectoris 2. } 3. Coronarthrombose	1. An Angina pectoris gestorben 2. An Angina pectoris gestorben 3. Plötzlich Brustschmerzen, die nach Rücken und Hals ausstrahlten. Herz vergrößert, Aktion regelmäßig. 1. Ton leise. Ekg: T ₂ und T ₃ im Sinne einer Coronarthrombose verändert
	1. Vater 2. Sohn 3. Sohn, 46 J.	1. } Angina pectoris, Coronar- 2. } thrombose (?) 3. Angina pectoris	1. Starb plötzlich mit 42 Jahren an Angina pectoris 2. Starb plötzlich mit 42 Jahren an Angina pectoris 3. Hat anginöse Beschwerden, Herz vergrößert, systolisches Geräusch an der Basis

Tabelle 8. Familien mit Angina pectoris.

Autor	Familienmitglieder	Diagnose	Bemerkungen
<i>Geschwister.</i>			
VAQUEZ (1928)	1. Bruder 2. Bruder 3. Bruder, 48 J.	1. } 2. } Angina pectoris 3. }	1. } Beide hatten anginöse Be- 2. } schwerden und starben im 3. } gleichen Alter und mit den- selben Erscheinungen 3. Bekam eines Tages einen anginösen Anfall und starb am folgenden Tage
MORAWITZ (1934)	Mehrere Brüder	Coronarsklerose, (Angina pectoris?)	Alle an Coronarsklerose um das 60. Lebensjahr gestorben, obwohl die äußeren Lebensverhältnisse sehr verschieden waren
<i>2 Generationen.</i>			
LEVINE u. TRANter (1918)	1. Vater 2. Sohn, 39 J.	1. Angina pectoris 2. Angina pectoris (?)	1. An Angina pectoris gestorben 2. Seit einem Jahr Krampf in der Herzgegend und Atembeschwerden. <i>Sektion:</i> Sklerose der Coronararterien, frischer Herzmuskelfarkt
GRUBER (1924)	Sippentafel, Abb. 20	Angina pectoris, Coronarsklerose	Sippentafel, Abb. 20
COOMBS (1926)	1. Vater 2. Sohn, 39 J. 3. 2 weitere Söhne	1. Angina pectoris (?) 2. Angina pectoris 3. Angina pectoris (?) Coronarsklerose	1. Mit 47 Jahren plötzlich gest. 2. Hat anginöse Beschwerden 3. Mit 32 Jahren plötzlich gest. <i>Sektion:</i> (bei dem einen) Atheromatose des Aortenursprungs
VAQUEZ (1928)	1. Vater 2. Sohn	1. Angina pectoris 2. Angina pectoris	1. Starb plötzlich mit 50 Jahren in einem anginösen Anfall 2. Hat Angina pectoris
HEREPATH u. PERRY (1930)	1. Vater 2. Sohn 3. Sohn 4. Sohn	1. Angina pectoris (?) 2. } Angina pectoris 3. } Coronarsklerose 4. Angina pectoris	1. Plötzlich gestorben 2. Mit 30 Jahren plötzlich gest. 3. Mit 31 Jahren plötzlich gest. <i>2. und 3. Sektion:</i> bei einem Sohn Atherom der Coronararterie 4. Anginöse Beschwerden. Herz klinisch und röntgenologisch normal. Ekg im Sinne einer Coronarerkrankung verändert. Plötzlich gestorben

Tabelle 8 (Fortsetzung).

Autor	Familienmitglieder	Diagnose	Klinische Befunde
FERNANDO (1935)	1. Mutter, 45 J. 2. Sohn, 24 J.	1. Angina pectoris (?) 2. Angina pectoris	1. Mit 45 Jahren plötzlich an Herzschlag gestorben 2. Plötzlich Anfall von Atemnot; starker Schmerz in der Herzgegend, der nach der Innenseite des linken Armes ausstrahlte
<i>3 Generationen.</i>			
BURWINKEL (1924)	1. Tante der Mutter 2. Onkel der Mutter 3. Mutter, 60 J. 4. Tochter 53 J. 5. Sohn, 53 J.	1. } 2. } Angina pectoris (?) 3. } 4. } 5. Angina pectoris	1. } 2. } Alle an Herzschlag plötzlich gestorben 3. } 4. } 5. Hat Angina pectoris
MUSSER u. BARTON (1931)	1. Großvater 2. Großonkel 3. Vater, 55 J. 4. Sohn 5. 1 Vetter des Vaters 6. 3 Vettern des Sohnes	1. } 2. } Angina pectoris (?) 3. } 4. Angina pectoris, Herzinfarkt 5. Angina pectoris 6. Angina pectoris (?)	1. } Sollen plötzlich gestorben sein 2. } 3. Tod infolge eines plötzlich aufgetretenen „Herzfehlers“ 4. Mit etwa 50 Jahren in einem anginösen Anfall gestorben. <i>Sektion:</i> Frischer Herzmuskelinfarkt 5. Mit 50 Jahren plötzlich an Angina pectoris gestorben 6. Plötzlich gestorben, vorher anginöse Attacken
<i>4 Generationen.</i>			
BOISSEVAIN (1931)	Siehe Sippen- tafel (Abb. 21)	Angina pectoris	Siehe Sippentafel (Abb. 21)

Wie aus den in den Tabellen 7 und 8 aufgeführten Familienbeobachtungen hervorgeht, ist eine Vererbung von jedem der beiden Eltern auf die Kinder möglich. Die plötzlichen Todesfälle an „Herzschlag“ in oft verhältnismäßig jungen Jahren sprechen fast eindeutig für einen Coronarverschluß durch Coronarthrombose oder Angina pectoris.

Besonders bemerkenswert ist die von GRUBER beschriebene Familie, weil hier in 4 Fällen innerhalb von 2 Generationen Coronarsklerose durch Sektion sichergestellt werden konnte (Sippentafel, Abb. 20).

Ferner ist die Familie von BOISSEVAIN (Sippentafel, Abb. 21) besonders zu erwähnen, weil hier Angina pectoris durch 4 Generationen beobachtet wurde und in der zweiten Generation sämtliche 6 Mitglieder an Angina pectoris gestorben sind. In den beiden Familien von BURWINKEL und MUSSER und BARTON kommt eine Angina pectoris auch in Seitenlinien vor.

In diesem Zusammenhang sei auch auf eine Beobachtung von DEBRÉ, JULIEN, SOULIÉ und DE FONT-REAU LX aufmerksam gemacht, derzufolge bei Vater und Sohn mit FRIEDREICHscher Ataxie im Elektrokardiogramm Veränderungen wie bei einer coronaren Durchblutungsstörung festgestellt wurden, obwohl die Herzen klinisch und röntgenologisch normal waren.

Außer diesen genauer untersuchten Einzelfamilien finden sich in der Literatur noch einige allgemeinere Angaben über familiäres Vorkommen von Coronar-erkrankungen. So erwähnt HERZOG eine Familie, in der er Tod an Coronar-sklerose in 3 Generationen beobachtete. HOCHREIN fand in 40% seiner Fälle mit Herzinfarkt (Coronarverschluß) eine familiäre Belastung durch Kreislauf-

erkrankungen bei den Eltern. Auch weist er mit Nachdruck auf das konstitutionelle erbliche Moment bei der Angina pectoris hin. LEWIS erwähnt, daß die Coronarthrombose nicht selten bei Vater und Sohn oder bei 2 Brüdern vorkomme. GOLDSMITH und WILLIUS fanden auf Grund von Familienanamnesen bei 165 Kranken mit Coronarthrombose eine erhebliche Belastung innerhalb der nächsten Verwandtschaft mit Herzerkrankungen, unter anderem auch mit Apoplexie und Coronarthrombose (14 Fälle). Weiter wurde nach SEMERAU-SIEMIANOWSKI bei 48,7% der Kranken mit Angina pectoris ein Herzleiden bei den Eltern festgestellt.

Eine sehr interessante *Zwillingsbeobachtung* über ein konkordantes EZ-Paar mit Angina pectoris und Coronarthrombose teilen PARADE und LEHMANN mit. Beide Partner litten an Anfällen von Angina pectoris und starben daran plötzlich im Alter von 55 Jahren. Bei dem einen Partner fand sich bei der Sektion ein Herzinfarkt infolge einer Thrombose des Ramus descendens der linken Kranzarterie mit arteriosklerotischen Veränderungen der Kranzgefäße und Nekroseherden sowie Schwielbildungen im Bereich der linken Herzkammer. Auch ein größerer Ast des Ramus circumflexus der linken Kranzarterie zeigte einen thrombotischen Verschuß. Bei dem anderen Partner, der nicht obduziert wurde, bestand eine schwere Myokardschädigung. Die elektrokardiographischen Veränderungen und der Verlauf sprachen für das Vorliegen eines Infarktes im Ausbreitungsgebiet des Ramus descendens der linken Kranzarterie. Bei dem plötzlichen Tod handelt es sich offenbar um einen „Sekundenherztod“. Danach zeigen beide Paarlinge einen außerordentlich ähnlichen Verlauf, vor allem war auch bei beiden im Ramus descendens der linken Kranzarterie die Durchblutungsstörung besonders stark ausgeprägt.

Bei der Behandlung der erworbenen Herzklappenfehler wurde schon ein von ATTINGER beschriebenes, wahrscheinlich eineiüiges weibliches Zwillingspaar mit Herzfehlern angeführt, von dem nur die eine Partnerin außer einer Aortenstenose und -insuffizienz eine schwere Coronarverengung (Sektion) mit Angina pectoris hatte, während bei der anderen keine Angina pectoris-Anfälle beobachtet werden konnten. Das hier zutage tretende diskordante Verhalten kann allerdings im Hinblick auf den schweren Aortenfehler bei der einen Schwester nicht verwertet werden.

Aus den vorliegenden Beobachtungen geht hervor, daß ganz allgemein die Coronarerkrankungen, Coronarsklerose, Coronarthrombose und Angina pectoris, auf einer *erblichen Grundlage* entstehen, die zunächst in der Neigung zur Coronarsklerose zu suchen ist. Die darüber hinaus für das Zustandekommen der Angina pectoris wesentliche, in einer abnormen Reaktionsbereitschaft des vegetativen Nervensystems bestehende nervöse Komponente dürfte ebenfalls zum Teil auf

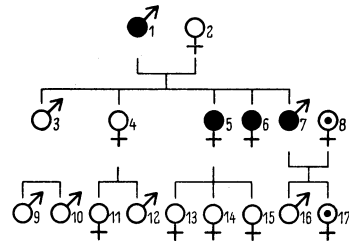


Abb. 20. Coronarsklerose in zwei Generationen. (Nach GRUBER.)
1: Sektion: Kranzgefäße des Herzens hart und stark verengt. Chronische Myokarditis. 2: Mit 36 J. gestorben. Sektion: Aorta innen stark mit Atheromen besetzt. 3: Mit 57 J. an Erysipel gestorben. 4: Mit 79 J. an Magencarcinom gestorben. 5: Mit 73 J. gestorben. Sektion: Starke Verkalkung der Herz-, Nieren- und Hirngefäße. 6: Mit 62 J. gestorben. Sektion: Starke Sklerose und teilweise auch Atheromatose der Coronargefäße. Aorta descendens verkalkt. Mitral- und Aortenklappen starr und gelb gefleckt. 7: Mit 73 J. plötzlich gestorben. Mit 70 J. schwere Myodegeneratio cordis mit Anfällen von Angina pectoris. Sektion: Coronargefäße sehr eng und verkalkt. Schwiel im Herzmuskel. Starke Atherosklerose der Aorta. 8: Mit 54 J. gestorben. Sektion: Aorta und große Halsgefäße gelblich. 9: Mit 38 J. gestorben. Sektion: Kranzgefäße fleckenlos. 10—17: Leben und sind gesund.

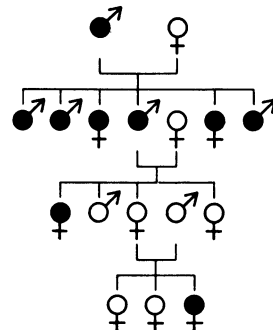


Abb. 21. Angina pectoris in vier Generationen. (Nach BOISSEVAIN.)

einer erblichen Anlage beruhen. Auch über die erbliche Neigung zur Thrombose und Embolie liegen Untersuchungen vor, die in einem späteren Kapitel noch eingehender behandelt werden.

Vom *rassehygienischen* Standpunkt aus müßte man gegebenenfalls von einer Heirat zwischen 2 Ehepartnern abraten, die beide aus Familien mit offensichtlicher Häufung von Coronarerkrankungen stammen. Das wird besonders bei Coronarerkrankungen infolge arteriosklerotischer Veränderungen in Frage kommen.

4. Die Störungen des Rhythmus und Frequenz.

In diesem Abschnitt soll eine Reihe von pathologischen Zuständen des Herzens zusammengefaßt werden, die alle durch Störungen von Rhythmus und Frequenz charakterisiert sind, sich im übrigen aber klinisch und ätiologisch zum Teil recht erheblich voneinander unterscheiden und häufig Teilsymptome anderer Erkrankungen des Herzens, besonders des Myokards, darstellen.

Im einzelnen gehören hierzu die Störungen der Reizbildung, nämlich die Sinustachykardie, die Sinusbradykardie und die respiratorische Arrhythmie als Störungen der nomotopen Reizbildung, sowie die Extrasystolien und die absolute Arrhythmie als heterotope Reizbildungsstörungen. Ferner fallen darunter die verschiedenen Formen des Herzblocks, die durch eine Störung der Reizleitung (Überleitungsstörungen) bedingt sind. Und schließlich sind hier die seltenen Störungen der Kontraktilität des Herzmuskels bei Myokarderkrankungen (Pulsus alternans) zu erwähnen, bei denen sich aber eine eingehende Besprechung erübrigt, weil Anhaltspunkte für eine erbliche Bedingtheit nicht gefunden werden konnten. Außerdem können wir hier die paroxysmale Tachykardie und die Herzneurose als besondere Krankheitsbilder mit einer starken nervösen Komponente hinzurechnen.

Nur bei einem Teil dieser verschiedenen Störungen lassen sich organische Veränderungen, die eine ursächliche Bedeutung haben könnten, am Herzen nachweisen. Häufig steht ein nervöser, organisch noch nicht faßbarer Faktor im Vordergrund, der wahrscheinlich auch bedingt, daß im Einzelfall oft mehrere der genannten Störungen gleichzeitig gefunden werden.

a) Störungen der Reizbildung.

Bei den nomotopen Störungen der Reizbildung entsteht der Reiz zur Herzmuskelkontraktion zwar an normaler Stelle im Sinusknoten, wirkt sich aber normalerweise in einer Beschleunigung oder Verlangsamung der Frequenz aus. Zu diesen Störungen gehört die noch als physiologisch zu betrachtende *Sinustachykardie* bei körperlichen Anstrengungen und seelischen Erregungen und die Sinustachykardie bei Fieber und der Basedowschen Krankheit; außerdem gibt es eine konstitutionelle dauernde leichte Sinustachykardie ohne bekannte Ursache. Diese konstitutionelle Form wird wahrscheinlich auf dem Boden einer abnormen Veranlagung im vegetativen Nervensystem vererbt. Doch sind spezielle Beobachtungen hierüber nicht bekannt. Hierher gehört auch die konstitutionelle *Sinusbradykardie*, die ohne wesentliche Beschwerden bei sonst herzgesunden Menschen vorkommt. Die Pulsfrequenz kann bis auf 40 Schläge in der Minute und weniger heruntergehen.

Eine ebenfalls harmlose Störung ist die *respiratorische Arrhythmie*, die mit Schwankungen im Herzvagusonus bei der Atmung zusammenhängt und bei Jugendlichen wie auch bei nervösen Erwachsenen mit einem labilen vegetativen Nervensystem häufig beobachtet wird.

Zur *Erblichkeit* der Sinusbradykardie und der respiratorischen Arrhythmie liegen vereinzelt Beobachtungen vor. So konnte Sinusbradykardie von GALLAVARDIN, WENCKEBACH und WINTERBERG und v. VAQUEZ in je einer Familie durch 2 bzw. 3 Generationen hindurch beobachtet werden. Einzelheiten sind aus der Tabelle 9 zu ersehen.

Tabelle 9. Familien mit Sinusbradykardie.

Autor	Familienmitglieder	Diagnose	Klinische Befunde
<i>2 Generationen.</i>			
GALLAVARDIN (1911)	1. Mutter, 58 J.	1. } Sinusbradykardie	1. Ruhepuls 50/Minute. Herz ohne Befund 2. Ruhepuls 50/Minute. Puls bei Anstrengung 60/Minute 3. Puls zwischen 58 und 65 pro Minute 4. Ruhepuls 45—50 pro Minute. Puls bei Anstrengung bis 75 pro Minute 5. Puls normal, gesund
	2. Sohn, 36 J.	2. }	
	3. Tochter, 33 J.	3. }	
	4. Sohn, 29 J.	4. }	
	5. Enkelin, 3 J. (Tochter v. 3.)		
WENCKEBACH (1927)	1. Vater	1. } Sinusbradykardie	1. { Bei allen Bradykardie. Pulsfrequenz in der Jugend bisweilen sogar unter 40 pro Minute. Alle im übrigen gesund 2. { 3. { 4. Puls normal
	2. Mutter		
	3. 3 Kinder		
	4. Kind		
<i>3 Generationen.</i>			
VAQUEZ (1928)	Mehrere Familienmitglieder	Sinusbradykardie	Pulszahl nicht über 50 pro Minute

CURTUS und v. VERSCHUER haben bei ihren Zwillingsuntersuchungen unter anderem auch auf die respiratorische Arrhythmie geachtet. Bei einer Zusammenfassung ihrer Feststellungen ergibt sich, daß von 94 EZ 14 konkordant und kein Paar ausgesprochen diskordant waren, während von 14 ZZ sich nur 5 Paare konkordant und 4 Paare diskordant verhielten.

Ferner sei in diesem Zusammenhange ein von CURTIUS und KORKHAUS beschriebenes, aber als Einzelbeobachtung nicht weiter verwertbares männliches EZ-Paar von 21 Jahren erwähnt, von dem der eine Partner eine Bradykardie und respiratorische Arrhythmie hatte, während sich bei dem anderen Partner nur eine Extrasystolie fand.

Aus diesen Beobachtungen darf der Schluß gezogen werden, daß ein abnormer Vagustonus des Herzens auch von erblichen Faktoren abhängig ist.

Die *heterotopen* Reizbildungsstörungen sind dadurch gekennzeichnet, daß zwar die normale Reizbildung im Sinusknoten noch vorhanden ist, daneben aber an anderen Stellen Reize entstehen, die die normale Herzaktion stören. Hierzu gehören die Extrasystolen und die absolute Arrhythmie.

Die *Extrasystolien* kommen ziemlich häufig vor, sind im allgemeinen aber harmloser Natur, zumal sie meistens auf nervöser bzw. toxischer Basis entstehen (Nicotin, Coffein, bakterielle Toxine, psychische Erregung usw.). Im mittleren und höheren Alter treten sie auch als Begleitsymptome bei organischen Herzerkrankungen auf. Eine gewisse Sonderstellung nehmen die in Form eines Bigeminus oder Trigeminus angeordneten Extrasystolien ein. Auf das anfallsweise Vorkommen von *Rhythmuswechsel* des Herzens bei Jugendlichen, das zu subjektiven Erscheinungen und objektiven Störungen bis zur Ohnmacht führen kann, wiesen kürzlich SCHOEN und WÜNSCHE hin. Hier kommt es, wie

elektrokardiographische Untersuchungen zeigten, vorübergehend zu einem Atrioventrikularrhythmus anstelle des normalen Sinusrhythmus.

Bei der *Arhythmia absoluta*, die auch *Arhythmia perpetua* oder *totalis* genannt wird, schlägt das Herz, wie der Name schon andeutet, völlig unregelmäßig und ungleichmäßig. Das Wesen dieser Rhythmusstörung besteht zumeist in außerordentlich rasch aufeinanderfolgenden Reizen in den Vorhöfen, die zu einer entsprechenden Beschleunigung in der Frequenz der Vorhofkontraktionen bis zu etwa 350/Min. (Vorhofflattern) und sogar bis über 600/Min. (Vorhofflimmern) führen. Nur ein Teil der in den Vorhöfen entstehenden Reize wird völlig regellos auf die Ventrikel fortgeleitet, so daß das Bild einer absoluten Arhythmie zustande kommt. Die absolute Arhythmie ist ein häufiges Symptom der Mitralstenose mit Überdehnung des linken Vorhofs und der Myodegeneratio cordis auf dem Boden coronarer Durchblutungsstörungen.

Über die *Vererbung* von Extrasystolien und absoluter Arhythmie geben uns einige Familienuntersuchungen Auskunft. HOFFMANN beobachtete eine *Extrasystolenarhythmie* bei einer Familie innerhalb von 4 Generationen, was für die Möglichkeit eines dominanten Erbganges dieser Rhythmusstörung sprechen würde. Ferner sah CLOSS bei Geschwistern und Kindern eines Kranken mit paroxysmaler Tachykardie eine Neigung zu Extrasystolie. WEITZ denkt deswegen an die Möglichkeit, daß die paroxysmale Tachykardie und die Neigung zu Extrasystolie gelegentlich auf den gleichen Erbfaktoren beruhen können.

Eine *absolute Arhythmie* mit Vorhofflimmern beobachtete SEBASTIANI bei 3 Brüdern im Alter von 44, 41 und 34 Jahren, deren Eltern an einem Herzleiden gestorben waren. Beim ersten Bruder war eine Lues sichergestellt, bei einem anderen sehr wahrscheinlich; der dritte hatte mit 16 Jahren einen akuten Gelenkrheumatismus durchgemacht. Bei den beiden Brüdern mit Lues konnte das Vorhofflimmern elektrokardiographisch nachgewiesen werden, bei dem dritten handelte es sich klinisch einwandfrei um eine absolute Arhythmie. Anscheinend haben hier die Lues und der Gelenkrheumatismus eine bei allen 3 Brüdern vorhandene familiäre Neigung zum Auftreten von Vorhofflimmern ausgelöst. — Eine zweite Familie mit Vorhofflimmern, Schenkelblock und Mitralfehler bei einem Vater und 3 seiner Kinder wurde von H. MÜLLER beschrieben. Die Familie wird auch bei den kongenitalen Herzfehlern und beim Herzblock erwähnt. Danach kann man annehmen, daß der Erscheinung des Vorhofflimmerns neben den verschiedenen Umwelteinflüssen auch eine *erbliche Anlage* zugrunde liegen kann.

b) Störungen der Reizleitung.

Leichtere Störungen der Reizleitung führen zunächst lediglich zu einer Verlängerung der Überleitungszeit; in den schweren Fällen kann die Überleitung nach einigen Herzschlägen regelmäßig unterbrochen werden (partieller Herzblock) oder auch vorübergehend ganz blockiert sein (totaler Herzblock). Beim totalen Herzblock schlagen Vorhöfe und Kammern in ihrem eigenen Rhythmus, der bei den Kammern etwa 30—35 Schläge in der Minute beträgt. Einen besonders bedrohlichen Zustand, in dem es zu Ohnmachtsanfällen und gegebenenfalls zum Tode wahrscheinlich infolge von Hirnanämie kommt, stellt der sog. ADAMS-STOKESSche Symptomenkomplex dar. Die *Reizleitungsstörungen* sind meistens durch organische Schädigungen im Bereich des Reizleitungssystems infolge von arteriosklerotischen, rheumatischen, luischen und anderen infektiösen Prozessen des Myokards bedingt. Auch durch eine Digitalisüberdosierung können Verzögerungen und schließlich Blockierung der Überleitung entstehen. Es wird aber nicht immer eine organisch nachweisbare

Ursache gefunden. Gewisse Formen von Überleitungsverzögerungen und Herzblock sind konstitutionell bedingt und treten kongenital auf. Bei Männern kommt ein Herzblock häufiger vor als bei Frauen.

Inwieweit die *Vererbung* eine Rolle spielen kann, geht aus einigen Familienuntersuchungen hervor. Gehäuftes Vorkommen eines Herzblocks konnte siebenmal familiär beobachtet werden, und zwar dreimal bei Geschwistern von MORQUIO und von DLUGACZ (2 Familien) und fünfmal in 3 Generationen von OSLER (2 Familien), TAUSSIG sowie von FULTON, JUDSON und NORRIS und von MÜLLER. Die Familien sind in der Tabelle 10 zusammengestellt. In den beiden Familien von DLUGACZ und OSLER wurde ein ADAMS-STOKESScher Symptomenkomplex mehrmals beobachtet. Die familiär gehäuften Erkrankungen und Todesfälle infolge von Herzblock sind außerordentlich eindrucksvoll und sprechen für das Vorhandensein einer *erblichen Grundlage*, die offenbar dem *dominanten* Erbgang folgt.

Tabelle 10. Familien mit Herzblock.

Autor	Familienmitglieder	Diagnose	Bemerkungen
<i>Geschwister.</i>			
MORQUIO (1901)	1. 4 Kinder	1. Herzblock (ADAMS-STOKESScher Symptomenkomplex)	1. Bradykardie seit 4. Lebensjahr mit synkopalen Krisen, teilweise plötzlich gestorben
	2. 2 Kinder	2. Herzblock	2. Haben Bradykardie seit dem 4. Lebensjahr, leben noch
	3. Tochter		3. Mit 15 Jahren an Typhus gest.
	4. Sohn, 2 J.		4. Bis jetzt gesund
	5. Vater, 42 J.		5. Gesund
	6. Mutter, 41 J.		6. Gesund
DLUGACZ (1933)	I. Familie:		
	1. Sohn, 61 J.	1. } Herzblock (ADAMS-STOKESScher Symptomenkomplex)	1. } Bei beiden anfallsweise Bradykardie (Puls 26—30/Minute)
	2. Sohn, 59 J.	2. }	2. } mit ADAMS-STOKESSchem Symptomenkomplex. Im Ekg bei beiden komplette Dissoziation. Wa.R. bei beiden negativ
	3. 8 weitere Geschwister		3. Gesund
	4. Vater		4. } Starben in hohem Alter und
	5. Mutter		5. } waren nie herzkrank
	II. Familie:		
	1. Bruder, 69 J.	1. Partieller Herzblock (luische Gefäß-erkrankung?)	1. Puls 24—30/Minute, Wa.R. im Blut positiv
	2. Bruder	2. Herzblock	2. Starb vor 10 Jahren in einem Ohnmachtsanfall und hatte jahrelang einen Puls von 30 bis 40 pro Minute
	<i>2 Generationen.</i>		
OSLER (1903)	I. Familie:		
	1. Mutter	1. „Herzstörungen“ (Herzblock?)	1. Mit 63 Jahren an „Herzstörungen“ gestorben
	2. Sohn, 57 J.	2. Herzblock	2. Puls um 38 und noch niedriger
	3. 2 Söhne	3. „Herzstörungen“ (Herzblock?)	3. Mit 30 bzw. 40 Jahren an „Herzstörungen“ gestorben
	II. Familie:		
	1. Mann, 61 J.	1. Herzblock (?) ADAMS-STOKESScher Symptomenkomplex (?)	1. Puls zwischen 30 und 40 pro Minute. Plötzlicher Tod
2. Weitere Familienmitglieder	2. Bradykardie (?)	2. Bei vielen Familienmitgliedern Puls um 60/Minute	

Tabelle 10 (Fortsetzung).

Autor	Familienmitglieder	Diagnose	Bemerkungen
TAUSSIG (1910)	1. Vater	1. }	1. Auffallend langsamer Puls 2. Seit Geburt auffallend langsamer Puls 3. Auffallend langsamer Puls 4. Cyanose, mit 7 Monaten gestorben
	2. Tochter, 70 J.	2. }	
	3. Vetter der Tochter	3. }	
	4. Sohn der Tochter	4. Offenes Foramen ovale	
FULTON JUDSON u. NORRIS (1910)	1. Vater	1. Partieller Block	1. Synkopale Attacken und Angina pectoris. Inkompletter Block mit 3:1 Rhythmus
	2. Tochter, 20 J.	2. Partieller Block	2. Extrasystolen, inkompletter Block mit 2:1 Rhythmus
	3. Sohn, 18 J.		3. Gesund
	4. Tochter, 14 J.	4. Partieller Block (?)	4. Früher synkopale Attacken und Konvulsionen. Jetzt gesund
	5. Ein weiteres Kind	5. Kompletter Block	5. Schon in der ersten Lebenswoche Puls von 40—50/Minute. Mit 22 Monaten Ekg: kompletter Block
MÜLLER (1937)	1. Mutter		1. Klinisch Herz gesund
	2. Vater, 67 J.	2. }	2. } Alle haben seit frühester Jugend Mitralinsuffizienz und zeigen jetzt im Ekg Vorhofflimmern und rechtsseitigen Schenkelblock
	3. Sohn, 42 J.	3. } kongenitale Mitral-	
	4. Tochter, 29 J.	4. } insuffizienz (?),	
	5. Sohn, 28 J.	5. } Vorhofflimmern	

c) Die paroxysmale Tachykardie.

Unter der paroxysmalen Tachykardie versteht man das anfallsweise Auftreten einer überaus starken Herzbeschleunigung bis zu 300 Schlägen in der Minute. Bei elektrokardiographischen Untersuchungen hat sich ergeben, daß die abnorm frequenten Reize meist nicht nur vom Sinusknoten, sondern auch von anderen Ursprungsorten ausgehen.

Die Entstehungsursachen sind anscheinend recht verschieden. Neben organischen Herzleiden gibt es Fälle ohne nachweisbare anatomische Veränderungen, wie z. B. CAMPBELL in über der Hälfte der von ihm untersuchten Fälle nachweisen konnte. Psychische Einflüsse können als auslösende Ursache auch bei den auf organischer Grundlage entstandenen Tachykardien eine Rolle spielen. Ferner bestehen anscheinend pathogenetische Zusammenhänge mit Störungen im vegetativen Nervensystem und der inneren Sekretion sowie mit allergischen Zuständen. Theoretisch wäre es denkbar, daß die scheinbar durch verschiedenartige Faktoren bedingte paroxysmale Tachykardie letzten Endes doch auf einer mehr oder weniger einheitlichen krankhaften Anlage beruht, die vielleicht in einer besonderen Erregbarkeit bestimmter Teile des vegetativen Nervensystems, speziell des Herznervensystems zu suchen ist. Hierbei spielt eine besondere *erbliche Disposition*, auf die kürzlich auch LAUTER hinwies, eine wesentliche Rolle.

Es liegen zum Teil recht eindrucksvolle *Familienbeobachtungen* vor, und zwar einmal in 1 Generation, sechsmal in 2, dreimal in 3 und einmal in 4 Generationen. In 1 Generation haben BERBLINGER und DUKEN paroxysmale Tachykardie bei 2 Brüdern gesehen. Als interessanter Nebenbefund fand sich bei beiden eine progressive Muskelatrophie mit Pseudohypertrophie. In 2 Generationen wurde eine paroxysmale Tachykardie von WATSON, FAISAN, FALCONER, WITTGENSEIN, WEILL und RYWKIN beobachtet, ferner in 3 Generationen von LEUSSER, VAQUEZ, RYWKIN und schließlich in 4 Generationen von ÖTTINGER. Die

betreffenden Familien sind in der Tabelle 11 und in den beiden Stammbäumen Abb. 22 und 23 im einzelnen aufgeführt. — Die in den meisten Fällen nachgewiesene direkte Vererbung durch mehrere Generationen spricht für *Dominanz*.

Tabelle 11. Familien mit paroxysmaler Tachykardie.

Autor	Familienmitglieder	Diagnose	Bemerkungen
<i>Geschwister.</i>			
BERBLINGER u. DUKEN (1929)	2 Brüder	Paroxysmale Tachykardie	Bei beiden eigentümliche, regellos auftretende tachykardische Anfälle von minuten- bis tagelanger Dauer; bei dem einen dabei schwere abdominale Erscheinungen. Beide mit ausgesprochener progressiver Muskelatrophie mit Pseudohypertrophie
<i>2 Generationen.</i>			
WATSON, WILLIAMS (1897)	1. Mutter 2. Sohn, 81 J.	1. Paroxysmale Tachykardie? 2. Paroxysmale Tachykardie	1. } 2. } Keine näheren Angaben
FAISAN (1900) (zit. HOFFMANN)	1. Mutter, 50 J. 2. Ältestes Kind 3. Kind 4. 4 Kinder	1. Paroxysmale Tachykardie 2. Paroxysmale Tachykardie? 3. Paroxysmale Tachykardie	1. Alle 8—14 Tage tachykardische Anfälle von minuten- bis stundenlanger Dauer 2. Mit 26 Jahren plötzlich gestorben 3. Klinischer Befund wie bei der Mutter 4. Gesund
FALCONER (1909)	1. Mutter, 43 J. 2. Tochter, 16 J. 3. 4 weitere Kinder	1. Paroxysmale Tachykardie 2. Paroxysmale Tachykardie	1. Tachykardische Anfälle. Im Anfall Puls 200—240 pro Min. 2. Mit 14 Jahren erstmals tachykardische Anfälle. Puls im Anfall 240 pro Minute 3. Gesund
WITTGENSTEIN (1925)	1. Vater 2. Sohn 3. Sohn 4. Sohn	1. Paroxysmale Tachykardie (Ekzem, Asthma bronchiale) 2. Paroxysmale Tachykardie (Ekzem) 3. Paroxysmale Tachykardie (Ekzem, Asthma bronchiale) 4. (Ekzem)	1. In den ersten Lebenswochen Ekzem, später dazu Asthma bronchiale und erstmals mit 18 Jahren tachykardische Anfälle von stundenlanger Dauer 2. Leidet an Ekzem und paroxysmaler Tachykardie seit dem 16. Lebensjahr 3. Ekzemkind. Im 8. Lebensmonat wie der Vater Anfälle von Asthma bronchiale 4. Leichtes Ekzem. Sonst gesund
WEILL (1932)	1. Vater 2. Sohn	1. Paroxysmale Tachykardie 2. Paroxysmale Tachykardie	1. Erster Anfall mit 20 Jahren 2. Erster Anfall mit 25 Jahren
RYWKIN (1936)	1. Onkel 2. Neffe (Bruders Sohn), 12 J.	1. Paroxysmale Tachykardie 2. Paroxysmale Tachykardie	1. Seit dem 7. Lebensjahr Anfälle von Herzklopfen. Dauer einige Minuten, dabei Pulsfrequenz 180—200 pro Minute. Mit 16 Jahren ertrunken 2. Seit 1½ Jahren tachykardische Anfälle mit einer Pulsfrequenz von 180 bis 200 pro Minute

Tabelle 11 (Fortsetzung).

Autor	Familienmitglieder	Diagnose	Bemerkungen
<i>3 Generationen.</i>			
LEUSSER (1917)	Siehe Sippen- tafel (Abb. 22)	Paroxysmale Tachykardie	Siehe Sippentafel (Abb. 22)
VAQUEZ (1928)	Familien- mitglieder (3 Generationen)	Paroxysmale Tachykardie	Sonst keine näheren Angaben
RYWKIN (1936)	Siehe Sippen- tafel (Abb. 23)	Paroxysmale Tachykardie	Siehe Sippentafel (Abb. 23)
<i>4 Generationen.</i>			
ÖTTINGER (1894)	1. Großmutter mütterlicher- seits 2. Mutter 3. Sohn, 53 J. 4. Enkel, 29 J.	1.) 2.) 3. } Paroxysmale Tachykardie 4.)	1. Anfälle von Herzjagen, mit 96 Jahren gestorben 2. Anfälle von Herzjagen, starb früh im Wochenbett 3. Seit Kindheit Anfälle von Herz- jagen, die 2—3 Stunden an- hielten. Puls im Anfall 180 pro Minute 4. Seit Jahren Anfälle von Herz- jagen

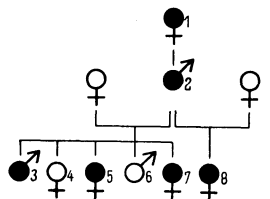


Abb. 22. Paroxysmale Tachykardie (nach LEUSSER).

1: Litt Jahrzehnte an tachykardischen Anfällen, mit 76 J. gestorben. 2: 71 J. Hatte seit der Pubertät Herzklopfen und zwar fortdauernd bis zum 3. Jahrzehnt. Dann traten gehäufte tachykardische Anfälle mit 45 J. auf. 3: Tachykardische Anfälle, 43 J. 4: Gesund. 5: Tachykardische Anfälle, 40 J. 6: Gesund. 7: Tachykardische Anfälle, 37 J. 8: Tachykardische Anfälle, 29 J.

Besonders erwähnenswert sind die Familien von RYWKIN und von LEUSSER (Abb. 22 und 23). In der einen Familie von RYWKIN kommt eine paroxysmale Tachykardie in 3 Generationen bei der erstaunlich hohen Anzahl von 12 Mitgliedern vor. — In der Familie von LEUSSER hat der kranke Vater mit 2 verschiedenen Frauen jeweils auch kranke Kinder gezeugt, eine Beobachtung, die die Annahme eines dominanten Erbgangs besonders stützt. In den beiden Familien von RYWKIN kommt ferner die paroxysmale Tachykardie auch in einer Seitenlinie vor, obwohl die Eltern der erkrankten Mitglieder zur Zeit der Untersuchung phänotypisch gesund waren. Ferner wird bemerkenswerterweise in der größeren Familie von RYWKIN mit 3 Generationen einmal eine Generation phänotypisch übersprungen (Nr. 42). Auch diese Tatsache spricht für einen

dominanten Erbgang, und zwar für eine unregelmäßige Dominanz. Die Erklärung für dieses Verhalten dürfte in Manifestationshemmungen zu suchen

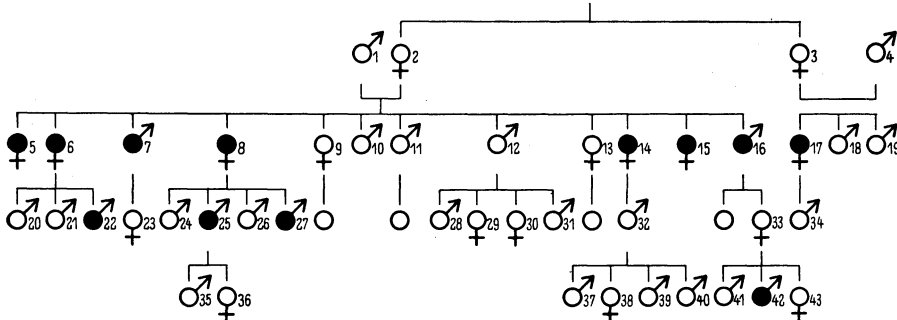


Abb. 23. Paroxysmale Tachykardie in drei Generationen und Seitenlinie. (Nach RYWKIN.)

● Tachykardische Anfälle. ○ Gesund bzw. Gesundheitszustand unbekannt.

sein, wie wir das auch bei anderen Erkrankungen des Kreislaufapparates gesehen haben.

Außerdem ist noch je eine Familie von FREYHAHN und von CLOSS, die nicht in den Tabellen gebracht werden, besonders hervorzuheben. In der von FREYHAHN beschriebenen Familie mit einer Frau von 42 Jahren, die seit etwa 25 Jahren an gelegentlichen Anfällen von paroxysmaler Tachykardie litt, wurde Herzklopfen bei mehreren Mitgliedern angegeben. In der Familie von CLOSS, einer Arztfamilie, konnte bei mehreren Geschwistern und Kindern eines Kranken mit paroxysmaler Tachykardie Neigung zu Extrasystolie festgestellt werden.

Man muß hier mit WEITZ daran denken, daß bei der Neigung zur paroxysmalen Tachykardie und zu dieser bestimmten Form der Extrasystolie vielleicht die gleichen Erbfaktoren wirksam sind, worauf schon bei der Besprechung der Extrasystolien hingewiesen wurde. Ein ähnlicher genetischer Zusammenhang zwischen paroxysmaler Tachykardie und „Herzklopfen“ läßt sich in der Familie von FREYHAHN vermuten.

d) Die Herzneurose.

Die Herzneurose gehört zu denjenigen Störungen des Herzens, bei denen nach unseren heutigen Kenntnissen organische Veränderungen auch bei der Sektion nicht nachweisbar sind. Die subjektiven Beschwerden können unter anderem in oft außerordentlich störendem Herzklopfen, gelegentlichem Aussetzen des Herzschlages (Extrasystolen), Druckgefühl und Schmerzen in der Herzgegend oder über dem Sternum bestehen. Diese Beschwerden können sich anfallsweise bis zu Angina pectoris-artigen Zuständen (Angina pectoris vasomotoria) steigern. Häufig finden sich bei Kranken mit Herzneurose auch sonstige Anzeichen einer allgemeinen Vasoneurose, wie z. B. Dermographismus, Neigung zu Erröten, Acrocyanose und labiler Blutdruck. Offenbar bestehen auch engere Beziehungen zu allergischen und neurasthenischen Zuständen und zum asthenischen Habitus. Bis zu einem gewissen Grade kann man auch die paroxysmale Tachykardie als eine Herzneurose auffassen.

Es scheint so, daß Herzneurotiker häufig auch psychisch besonders labil sind. WERNER konnte z. B. in Untersuchungen an jüngeren Menschen mit labilem Blutdruck nachweisen, daß die Labilität des vegetativen Nervensystems auch mit einer solchen des psychischen Verhaltens einhergeht. Diese Beobachtungen entsprechen dem allgemeinen klinischen Eindruck. Umfangreichere Untersuchungen dieser Art liegen aber nicht vor. Die gegenseitigen Wechselbeziehungen sind sicher sehr komplizierter Natur und im Einzelnen oft gar nicht voneinander zu trennen. Kranke mit herzneurotischen Beschwerden finden sich in der ärztlichen Sprechstunde sehr zahlreich, vorwiegend in jüngeren und mittleren Lebensjahren. Im vorgerückteren Alter, aber auch schon vorher, ist es oft recht schwierig, den organisch bedingten Anteil der Beschwerden von dem rein nervösen und psychischen zu unterscheiden.

Spezielle Untersuchungen über die *Erblichkeit* von Herzneurosen sind nicht bekannt, was sich zum Teil daraus erklären mag, daß es sich ja bei der Herzneurose meist um eine Kombination heterogener Störungen handelt, wie schon bei den allgemeinen ätiologischen Vorbemerkungen ausgeführt wurde. Die erblichen Grundlagen bestehen wahrscheinlich in einer besonderen Bereitschaft des vegetativen Nervensystems und sonstigen konstitutionellen Abweichungen allgemeiner Art (Neurasthenie, Psychopathie). Daß Unterschiede in der Reaktionsweise des vegetativen Nervensystems auch erbbedingt sind, wurde bereits im ersten Abschnitt über die Vererbung der normalen Eigenschaften besprochen. Wir dürfen auf Grund dieser Ergebnisse annehmen, daß auch für abnorme Zustände im vegetativen Nervensystem eine erbliche Komponente mitbestimmend ist.

Neurasthenische und psychopathische Veranlagung ist für die Entwicklung einer Herzneurose oft von wesentlicher Bedeutung. Einzelheiten, die in dieses Gebiet fallen, werden in dem Kapitel über „Erbpathologie der Psychopathien“ (PANSE) behandelt. Nach WEITZ (1936) findet man im Verwandtenkreis der Neurastheniker und Psychopathen so häufig neurotische Herzstörungen, daß man an *dominante* Erbfaktoren denken muß.

5. Die Erkrankungen des Perikards.

Zu den Erkrankungen des Perikards gehören die verschiedenen Formen der Perikarditis sowie einige symptomatische Zustandsbilder und angeborene Mißbildungen. Eine *Perikarditis* tritt am häufigsten infolge einer rheumatischen oder tuberkulösen Infektion auf.

Über die *Erblichkeit* von Erkrankungen des Perikards sind uns keine speziellen Untersuchungen bekannt geworden. Auf die ätiologische Bedeutung der rheumatischen Infektion und ihre erblichen Grundlagen wurde bereits mehrfach hingewiesen. Sie dürften auch für die Entstehung einer Pericarditis rheumatica maßgebend sein. Soweit für die Tuberkulose ein Erbfaktor wesentlich ist, wird er sich mittelbar auch bei den tuberkulösen Perikardentzündungen auswirken.

Über die Vererbung der Disposition zu tuberkulösen Erkrankungen finden sich weitere Einzelheiten in dem Kapitel über den Lungenapparat (DIEHL).

Bei *Männern* scheint eine Perikarditis häufiger vorzukommen als bei *Frauen*, insbesondere in ihrer chronischen adhäsiven Form (H. L. SMITH und Mitarbeiter u. a.) und speziell als tuberkulöse Perikarditis (KELLER, DE RENZI, HARVEY und WHITEHILL u. a.).

Zur Frage einer besonderen *rassischen* Bedingtheit teilten HARVEY und WHITEHILL mit, daß die tuberkulöse Herzbeutelentzündung in Amerika mit auffallender Häufigkeit den Farbigen, insbesondere den Neger betrifft, was wahrscheinlich mit einer stärkeren Verbreitung der Tuberkulose in dieser Bevölkerung zusammenhängt.

Schließlich sei noch auf die angeborenen *Mißbildungen* des Perikards hingewiesen. Hier werden gelegentlich unter anderem kongenitale Teildefekte des Herzbeutels beobachtet, wie sie kürzlich BEYER sowie SOUTHWORTH und STEVENSON unter weitgehender Berücksichtigung der Literatur beschrieben haben. Über kongenitales völliges Fehlen des Herzbeutels berichtet unter anderem LADD. Es darf angenommen werden, daß diesen Fehlbildungen ähnlich wie den kongenitalen Mißbildungen des Herzens zum Teil wenigstens krankhafte Erbanlagen zugrunde liegen. Entsprechende Beobachtungen, aus denen dies mit Sicherheit hervorgeht, sind aber bisher nicht veröffentlicht worden.

IV. Die Erkrankungen des Gefäßsystems.

1. Arteriosklerose.

(Atherosklerose.)

Der Ausdruck Arteriosklerose, d. h. Verhärtung der Arterien, bezeichnet einen Sammelbegriff, von dem MARCHAND mit Einführung des Begriffs *Atherosklerose* einen vor allen Dingen pathologisch-anatomisch enger umschriebenen Krankheitsprozeß abtrennte, von dem hier in erster Linie die Rede sein soll; wir behalten aber in den folgenden Ausführungen den in der Klinik gebräuchlichen Namen „Arteriosklerose“ bei. Die Beschäftigung mit diesem Thema vom erbbiologischen Standpunkt aus stößt vorläufig noch auf erhebliche Schwierigkeiten, so daß eine eindeutige Stellungnahme erschwert wird. Vor allen Dingen ist die Erforschung der Ätiologie und der Pathogenese des komplizierten

Krankheitsprozesses noch nicht zu einem Abschluß gekommen. Eine besondere Schwierigkeit liegt in der Tatsache, daß die im höheren Alter auftretende Arteriosklerose als eine mehr oder weniger gesetzmäßig sich einstellende Erscheinung des alternden Organismus betrachtet werden muß, die sich fast bei jedem Menschen, also auch ohne erbliche Anlage, einstellt. Da aber ausgeprägte Fälle von Arteriosklerose auch schon in jüngeren Jahren beobachtet werden, kann man das Alter nicht als den allein entscheidenden Faktor betrachten. In der hier besonders interessierenden Frage nach der kausalen Genese herrscht nur weitgehende Einigkeit darüber, daß für das Zustandekommen der typischen Gefäßveränderungen nicht eine Einzelursache, sondern ein Ursachenkomplex angeschuldigt werden muß, in dem auch erbliche Anlagefaktoren eine wichtige Rolle spielen.

Als Grundlage für den klinischen Begriff der Arteriosklerose scheint am ehesten eine Formulierung geeignet, die besagt, daß diese Krankheit eine chronische Erkrankung der größeren Arterien darstellt, als deren morphologische Hauptmerkmale wir herdförmige, bindegewebige Verdickungen (Platten) der Innenhaut mit mehr oder weniger reichlicher Lipoidanhäufung, häufig auch mit Verkalkung und Geschwürsbildung anzusehen haben (Internat. Kongreß für geographische Medizin. Utrecht 1934).

Während der Pathologe für den Nachweis der Arteriosklerose immer einen deutlichen Befund beibringen kann, ist der Kliniker, abgesehen von dem röntgenologischen Nachweis der Kalkeinlagerungen in der Media der Extremitätengefäße gelegentlich auch in der Aorteninnenwand, auf die Deutung von Symptomen angewiesen, die mehr oder weniger sicher auf arteriosklerotische Veränderungen schließen lassen. Die Klinik ist also auf die Beurteilung der im Verlauf des Krankheitsprozesses oft verhältnismäßig spät auftretenden Funktionsstörungen des Mitleidenschaft gezogenen Organs oder Organsystems angewiesen. Da die Lokalisation der Arteriosklerose in den verschiedensten Gefäßgebieten des menschlichen Körpers erfolgen kann, so sind die klinischen Erscheinungsformen dieser Krankheit außerordentlich vielgestaltig.

Statistische Angaben allgemeiner Art wie Verbreitung, Geschlechtsverteilung, geographische Unterschiede usw. sind in zahlreichen Arbeiten aus pathologischen Instituten niedergelegt. Ein besonders umfangreiches, aus 20 Ländern stammendes pathologisch-anatomisches Beobachtungsgut ist von ANITSCHKOW bearbeitet worden. Als Ergebnis dieser Sammelforschung wird zunächst einmal das Auftreten arteriosklerotischer Veränderungen in frühester Jugend bestätigt, wie das bereits von anderen Autoren festgestellt wurde. Allerdings gehen die entsprechenden Zahlenangaben der einzelnen Länder und Institute in diesem Punkt oft erheblich auseinander, was in erster Linie auf die unterschiedliche subjektive Einstellung in der Diagnosestellung zurückzuführen ist. Geringgradige Unterschiede im Befallensein beider Geschlechter treten nach ANITSCHKOW bei der Arteriosklerose und besonders bei der Coronarsklerose insofern zutage, als sie bei Männern um etwa 15—20% häufiger als bei Frauen gefunden wird. Frühere Arbeiten (ROMBERG, CRAMER, GÜNTHER u. a.) wiesen darauf hin, daß bis zum 50. Lebensjahr die Zahl der männlichen Arteriosklerotiker den Anteil des weiblichen Geschlechts stark überwiegt, daß sich aber mit zunehmendem Alter die Geschlechtsdifferenzen wieder weitgehend ausgleichen; diese Beobachtung wird auch von ANITSCHKOW im wesentlichen bestätigt. Für die Annahme einer geschlechtsbegrenzten Vererbung der Anlage zur vorwiegend cardiorenalen Form der Arteriosklerose von der Mutter auf die Tochter und der vorwiegend coronaren Form vom Vater auf den Sohn, wie das von manchen Autoren vermutet wurde, sind wohl exakte Unterlagen nicht vorhanden.

Unterschiede im Auftreten und Ausbreitungsgrad der Arteriosklerose bei den einzelnen *Rassen* konnten, abgesehen von dem erhöhten Befallensein der Juden (MARESCH), nicht festgestellt werden; nur scheint in Chile und auf Java ebenso wie bei den Negern Amerikas die Coronarsklerose seltener zu sein. Im Gegensatz dazu stehen allerdings die von MÜLLER und FOSSEN sowie DE LANGEN auf Java angestellten Untersuchungen. Nach ihnen lassen sich wesentliche Unterschiede im Auftreten der Arteriosklerose einschließlich der Coronarsklerose gegenüber den europäischen Verhältnissen nicht nachweisen, sofern man die kürzere durchschnittliche Lebensdauer der Eingeborenen berücksichtigt. Was die schwarze Rasse anlangt, so erhob KAMPMEIER bei 239 Negern unter 40 Jahren in 41,8% die für Arteriosklerose typischen Befunde; ANITSCHKOW errechnete in 72,1% der Fälle ohne Altersbegrenzung arteriosklerotische Veränderungen aus den ihm zur Verfügung gestellten Berichten. Wenn man sich ausschließlich auf Sektionsbefunde stützen will, reichen also die bisher vorliegenden Angaben für die Feststellung einer unterschiedlichen Disposition der einzelnen Rassen zu Arteriosklerose nicht aus. Demgegenüber wird von klinischer Seite angenommen: „Arteriosklerose, Hochdruck und davon abhängige Krankheiten kommen bei der breiten Masse der Einwohner Afrikas, Chinas, Niederländisch-Indiens viel seltener vor als bei den Europäern und Amerikanern und den wenigen Afrikanern, Negern und Indern, die sich wie Europäer ernähren“ (WEITZ). Dies wird vor allem mit dem reichen Genuß Cholesterin- und Vitamin-D-haltiger Nahrung, Eiern, Butter, tierischem Fett, Fisch und Fleisch in Verbindung gebracht. Die von der Arteriosklerose angeblich weniger betroffenen Japaner, Chinesen und Inder pflegen im allgemeinen diese Nahrungsmittel weniger für die Ernährung zu verwenden als die an Arteriosklerose häufiger erkrankenden Europäer und Amerikaner.

Der Einfluß von *Beruf und sozialer Stellung* wird verschieden beurteilt; bei Zusammenfassung des gesamten Untersuchungsgutes zahlreicher Autoren wird von ANITSCHKOW ein überwiegendes Befallensein der Angehörigen geistiger Berufe und höherer sozialer Schichten sehr wahrscheinlich gemacht. Nach ATTINGER sollen russische Autoren die Beobachtung gemacht haben, daß in denjenigen Kreisen, die körperlich kaum arbeiteten und die infolge der Revolution Zwangsarbeit verrichten mußten, die Arteriosklerose gegenüber früher weniger in Erscheinung trat. MÖNCKEBERG konnte an Hand von Kriegssektionen einen Unterschied in der Schwere der arteriosklerotischen Veränderungen zwischen körperlich leicht und schwer arbeitenden Menschen nicht nachweisen, während GAÁL, GÖRÖG und HEIM deutlich geringere Befunde bei Landarbeitern im Gegensatz zu den Angehörigen geistiger Berufe erheben konnte, was wiederum den Feststellungen ANITSCHKOWs entsprechen würde.

Das der Konferenz für geographische Pathologie im Jahre 1934 vorliegende Beobachtungsgut bestätigt die auch schon von anderen Autoren (THIERSCH, GAÁL und Mitarbeitern, BJÖRNWALL u. a.) gemachte Feststellung, daß die Arteriosklerose in mittleren Städten und Großstädten etwas häufiger und in schwereren Formen zur Beobachtung kommt, als das auf dem flachen Lande der Fall ist.

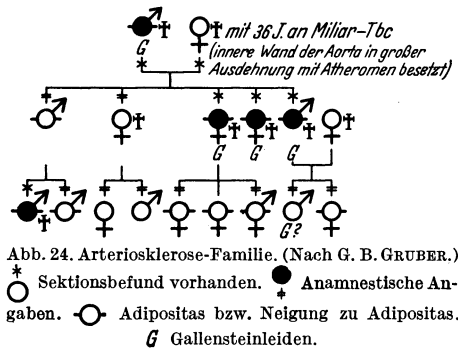
Bei der Diskussion der zur Arteriosklerose führenden Ursachen ist neben mechanisch-physikalischen, entzündlichen, chemotoxischen und innersekretorischen Einflüssen sowie Anomalien des Stoffwechsels bereits in den älteren Arbeiten dem erblichen Anlagefaktor ein wichtiger Platz eingeräumt worden (MARCHAND, OSLER, ROMBERG, WIESEL, FLORSCHÜTZ, STRÜMPELL, LÖHLEIN, HUECK, J. BAUER, FREY u. a.). Auf die erbliche Bedingtheit des Leidens haben mit besonderem Nachdruck DONNER und die von ihm zitierten Autoren, sowie MUNCK, WEBER, WEITZ, CURTIUS, WEGELIN, RÖSSLE, v. BERGMANN u. a.

hingewiesen. BURWINKEL schreibt 1920: „Arteriosklerose ist, wie Gicht, eine Familienkrankheit, bestimmend für die Lebensdauer ganzer Generationen. In ein und derselben Familie erkranken gar nicht selten viele Mitglieder im gleichen Alter an Sklerose ein und desselben Gefäßgebietes.“ Auch von anderer Seite wurde frühzeitig auf das bevorzugte Befallensein eines bestimmten Gefäßabschnittes bei einem Kranken und einem Teil seiner Blutsverwandten aufmerksam gemacht, so daß das klinische Krankheitsbild entsprechend der verschiedenen starken Empfindlichkeit der einzelnen Organe gegenüber Durchblutungsstörungen entweder von den Folgeerscheinungen der Arteriosklerose des Gehirns, des Herzens, der Nieren oder der Extremitäten beherrscht wird. Es ist deshalb auch von einer erblichen Disposition bestimmter Gefäßbezirke bzw. einer regionalen Disposition des Gefäßsystems zur Erkrankung an Arteriosklerose gesprochen worden (UMBER, GRUBER, MEGGENDORFER, SCHULTZ, LENZ, WEITZ, RÖSSLE, CURTIUS u. a.).

Auf Grund klinischer Beobachtungen und pathologisch-anatomischer Befunde ist auch immer wieder der Versuch gemacht worden, die Zusammenhänge zwischen der Arteriosklerose einerseits und dem Diabetes mellitus und der essentiellen Hypertonie andererseits zu klären. Zu befriedigenden Ergebnissen haben diese Bemühungen aber nicht geführt, wenn auch daran festgehalten werden darf, daß Wechselbeziehungen besonders im Sinne einer gegenseitigen Förderung der einzelnen Krankheitsprozesse bestehen. Bei erbanalytischer Betrachtung der Befunde in Arteriosklerotikerfamilien müssen jedenfalls diese Beziehungen berücksichtigt werden. Allerdings läßt sich schwer entscheiden, ob z. B. eine im Alter auftretende Zuckerharnruhr als Spätmanifestation der Diabetesanlage oder als Folge einer arteriosklerotischen Durchblutungsstörung des Pankreas aufgefaßt werden soll. UMBER ist der Meinung, daß die arteriosklerotische Gefäßschädigung mit einer bis dahin latent gebliebenen Minusvariante des Inselsystems zum Diabetes zusammentrifft. Noch stärkere Wechselbeziehungen bestehen zwischen der Arteriosklerose und der essentiellen Hypertonie, deren Anlage einem einfach dominanten Erbgang folgt.

Die Kombination mit solchen erbbedingten Krankheiten wie Diabetes und Hypertonie, die selbständig oder als Folge der Arteriosklerose entstanden sein können, erschwert also die erbanalytische Beurteilung.

Im Gegensatz zu der großen Zahl der Autoren, die auf Grund ihrer klinischen Erfahrung die Wirksamkeit eines erblichen Faktors bei der Arteriosklerose annehmen, ist die Zahl der Arbeiten, die exakte Familienuntersuchungen enthalten, außerordentlich gering, so daß es heute noch nicht möglich ist, die durch die tägliche Erfahrung zwar außerordentlich nahegelegte erbliche Bedingtheit der Arteriosklerose an Hand von Sippenbefunden mit Sicherheit zu erweisen. Einen besonders wertvollen Beitrag in Form der so selten zu erlangenden pathologisch-anatomischen Familienuntersuchung hat GRUBER geliefert. Er konnte über 7 Sektionen in 3 Generationen einer Arztfamilie berichten und die Feststellungen durch genauere anamnestische und ärztliche Befunde von fast allen Familienmitgliedern ergänzen. GRUBER erhielt die in Abb. 24 wiedergegebene Familientafel, aus der hervorgeht, daß der Vater und in geringerem Grade auch die Mutter und 3 von deren 5 Kindern an den Folgeerscheinungen der Arteriosklerose litten



bzw. starben. Von Wichtigkeit erscheint außerdem die Tatsache, daß die befallenen Mitglieder der Familie eine ausgesprochene Adipositas aufwiesen. In bezug auf den Körperbau wird von zahlreichen Autoren die Ansicht vertreten, daß engere Beziehungen zwischen Arteriosklerose und dem pyknischen Habitus bestehen, während RÖSSLE eine Relation zu einem bestimmten Habitus nicht entdecken kann. Nach dem Bericht des Wiener Pathologischen Instituts (MARESCH) leiden Pykniker deutlich mehr an Arteriosklerose als die Vertreter anderer Konstitutionstypen. Diese Beziehungen können aber angesichts des Fehlens umfangreicher anthropologischer Untersuchungen und der Berücksichtigung der somatischen Stammesunterschiede nicht genauer festgelegt werden; ihr Bestehen könnte aber als ein weiterer Hinweis auf den erblichen Charakter der Arteriosklerose gedeutet werden.

1922 zeigte EHRMANN bei 2 Brüdern an Hand von Röntgenbildern des Thorax eine besonders schwere und frühzeitige Erweiterung der Aorta, die als

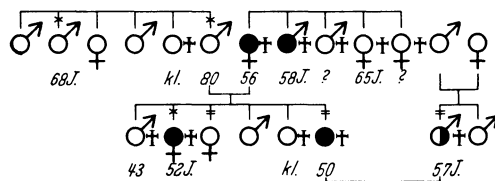


Abb. 25. Arteriosklerose-Sippe.
(Nach CURTIUS.)

- Schwere frühzeitige Arterio- und Arteriosklerose speziell des Gehirns.
- Schwere Coronarsklerose. * Selbst untersucht. † Krankengeschichte, ‡ Arztbericht.

Arteriosklerose der Aorta gedeutet werden muß. Besonders aufschlußreich für die Beurteilung des Einflusses exogener Momente ist die Tatsache, daß der 50jährige Patient, der sehr zurückgezogen lebte und körperlich nicht arbeitete, stärkere arteriosklerotische Veränderungen zeigte als der 3 Jahre ältere Bruder, der sehr üppig lebte und sich körperlich in hohem Maße betätigt hatte.

Der Vater dieser beiden Kranken war mit 40 Jahren an unbekannter Ursache verstorben, während 2 Brüder des Vaters ebenfalls in der Mitte der vierziger Jahre an Herzinsuffizienz bzw. Schrumpfniere zugrunde gegangen waren.

Im Rahmen einer größeren Arbeit über die Bedeutung des Schlaganfalls und der Arteriosklerose in der Aszendenz von Paralytikern und anderen Geisteskranken teilt DONNER genauere Erhebungen bei 199 Eltern von 112 arteriosklerotischen Geisteskranken mit. DONNER fand bei diesem Vorgehen eine gegenüber der Elternschaft anderer Geisteskranken und der Durchschnittsbevölkerung deutlich gesteigerte Häufung von Arteriosklerose und Apoplexie zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr bei den Eltern dieser Kranken. Er kommt nach einschränkendem Hinweis auf die relative Kleinheit des Krankengutes zu dem Schluß, daß seine Ergebnisse „entschieden für die Annahme einer direkten Vererbung der Anlage zu Arteriosklerose“ sprechen. Es ist auffällig, daß DONNER auch bei Paralytikern eine außerordentliche Belastung mit Arteriosklerose und Apoplexie in der Aszendenz gefunden hat, was die Annahme nahelegt, daß Wechselbeziehungen zwischen der Arteriosklerose und dem Ablauf der Lues bestehen.

Eine wertvolle Ergänzung der DONNERSchen Ergebnisse stellt die Arbeit von SCHULTZ dar, der bei Geschwistern von 100 Hirnarteriosklerotikern doppelt so häufig Arteriosklerose und Schlaganfall nachweisen konnte als in der Durchschnittsbevölkerung. MORTENSON, der bei 300 Fällen von Arteriosklerose genauere Familienanamnesen erhob, fand in 67,5% des Krankengutes Arteriosklerose in der Aszendenz.

In neuerer Zeit hat CURTIUS in 3 Generationen einer Familie durch sorgfältige Nachforschungen die erbliche Bedingtheit der schweren und frühzeitigen Arteriosklerose bzw. Arteriosklerose besonders des Gehirns sicherstellen können. Der entsprechende Stammbaum kommt in Abb. 25 zum Abdruck.

Eine abschließende Stellungnahme zur Frage der Erbllichkeit der Arteriosklerose ist vorläufig noch erschwert durch den Mangel an systematischen Familienuntersuchungen. Das zahlenmäßig geringe und verwertbare Beobachtungsgut und die tägliche ärztliche Erfahrung lassen aber wenig Zweifel an der Wirksamkeit einer angeborenen und erblichen Anlage, die mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit einem dominanten Erbgang folgt. Wir können uns diese Anlage vorstellen wie CURTIUS, der in Anlehnung an RÖSSLE annimmt, daß der Arteriosklerose eine ererbte krankhafte Reaktionbereitschaft zugrunde liegt, die zusammen mit den zahlreichen schädlichen Einwirkungen, die im Laufe des Lebens eintreten, zur Krankheitsmanifestation führt. STAHELIN meint etwas Ähnliches, wenn er sagt, „daß die Arteriosklerose eine endogene Krankheit ist, deren Entwicklung durch äußere Faktoren befördert wird“. Zu den äußeren Krankheitsbedingungen dürfen wir außer dem Alter, schwere psychische Belastungen und schwere körperliche Anstrengungen, üppige Nahrung und übermäßigen Verbrauch von Genußmitteln zählen. Für die Beurteilung des einzelnen Krankheitsfalles werden wir uns also vor Augen halten müssen, daß die Arteriosklerose ein kompliziertes klinisches Gebilde ist, an dessen Entstehung in besonderem Maße ein erblicher Faktor, aber auch die verschiedenartigsten endogenen und exogenen Momente beteiligt sind. Bei der Familienforschung wird also in manchen Sippen der erbliche Faktor stärker in Erscheinung treten und zur Aufstellung recht aufschlußreicher Stammbäume führen, während in anderen Sippen äußere Faktoren überwiegen, so daß der erbliche Charakter nicht so auffällig zutage tritt.

2. Essentielle Hypertonie.

(Roter Hochdruck.)

Seit Einführung der Blutdruckmessung haben die mit einer Blutdrucksteigerung einhergehenden Krankheiten eine zunehmende klinische Bedeutung erlangt. Die Beurteilung und Abgrenzung der einzelnen Hypertonieformen hat eine umfangreiche wissenschaftliche Diskussion hervorgerufen, die bis heute noch nicht abgeschlossen ist. Fast alle Autoren sind sich aber darüber einig, daß im wesentlichen zwei mit Hochdruck einhergehende Krankheitsgruppen unterschieden werden können, nämlich die *essentielle, genuine* oder *konstitutionelle Hypertonie* und die in der Regel mit einer Nierenerkrankung einhergehende *toxische* oder *sekundäre Hypertonie*. Nach dem äußeren Erscheinungsbild ist von VOLHARD die kurze und vielfach zutreffende Bezeichnung „roter“ und „blasser“ Hochdruck eingeführt worden. Auf die in diesen beiden Gruppen zusammengefaßten Formen und die Mischformen, sowie auf deren Ätiologie und Pathogenese können wir in diesem Rahmen nicht näher eingehen. Wir wollen uns hier nur mit der essentiellen Hypertonie befassen.

Für erbbiologische Studien ist es wichtig, die wesentlichen klinischen Symptome zu kennen. In den meisten Fällen macht der Hochdruck lange Zeit keinerlei subjektive Beschwerden, im Gegenteil zeigen die Kranken vielfach eine große Leistungsfähigkeit und Vitalität. Erst allmählich stellen sich Zirkulationsstörungen, mehr oder weniger ausgesprochene Zeichen von Herzinsuffizienz, anginöse Zustände oder ausgesprochene Angina pectoris-Anfälle ein. Vielfach kommt es dann zu lebensbedrohenden Schlaganfällen, mitunter auch zu gefährlichen Insuffizienzerscheinungen der Niere. Bei familienanamnestischen Erhebungen muß man daher auf die wichtigsten bei dieser Krankheit vorkommenden Todesursachen achten, nämlich den Schlaganfall, den Herztod infolge von Wassersucht oder Angina pectoris und schließlich die Urämie infolge von Schrumpfnieren.

Die Blutdruckkrankheit ist außerordentlich häufig und sehr verbreitet. Vielfach ist behauptet worden, daß sie in den letzten Jahrzehnten eine absolute Zunahme erfahren habe, was besonders mit dem gesteigerten Lebenstempo in Verbindung gebracht wurde. Angesichts der Zunahme der durchschnittlichen Lebensdauer und der Bevölkerungszahl sowie der häufigeren Anwendung der Blutdruckmessung ist es heute nicht möglich ein eindeutiges Urteil zu gewinnen. Über die Beziehungen zwischen Hochdruckkrankheit und Beruf oder wirtschaftliche Lage kann ebenfalls nichts Sicheres ausgesagt werden. Mehrfach ist ausgesprochen worden, daß besser situierte Kreise und Menschen, die in verantwortungsvollem Beruf oder in Drang und Hetze stehen, häufiger erkranken. Auch gewinnt man den Eindruck, daß die Hypertoniiekranken mehr aus der Großstadt und in geringerer Zahl aus der ausgesprochen bäuerlichen Bevölkerung stammen. Das Manifestationsalter der Krankheit liegt für die meisten Fälle im 4. und 5. Lebensjahrzehnt. Bei den Frauen tritt die Krankheit häufig mit dem Klimakterium in Erscheinung. Die Verteilung auf die Geschlechter scheint ziemlich gleichmäßig zu sein.

Bezüglich der Verbreitung der essentiellen Hypertonie in den einzelnen *Rassen und Völkern* besteht eine gewisse Übereinstimmung in den Angaben insofern, als sie bei der breiten Masse der Naturvölker nur selten angetroffen wird. Außer den Arbeiten, die zu dieser Frage Stellung nehmen (MAJORS, FROST, FISK, KOFF und DUBLIN, FOSTER, CASTEX, ISMAIL, DONNISON, SCHWAB und SCHULZ, CADBURY, CRUICKSHANK und KILBORN u. a.) hat vor allem RAAB durch schriftliche Anfragen bei Kollegen in den verschiedensten außereuropäischen Ländern wertvolle Angaben gemacht. Danach fehlt der arterielle Hochdruck fast gänzlich bei der ärmeren Bevölkerung Ägyptens (ISMAIL); ausgesprochen selten ist die Blutdruckkrankheit bei den afrikanischen Negern, deren durchschnittlicher systolischer Blutdruck von DONNISON mit 105 mm Hg angegeben wird; dagegen ist nach SCHWAB und SCHULZ bei den in Amerika lebenden Negern die Hochdruckkrankheit außerordentlich verbreitet und liegt sogar über der Morbidität der weißen Amerikaner. Bei den niedrigen sozialen Schichten der gelben Rasse gehört die Hypertonie ebenfalls zu den seltenen Erkrankungen, das gleiche gilt für die Eingeborenen Indiens und der Südseeinseln. Viele Autoren stimmen auch darin überein, daß bei den meisten der oben genannten Völker in den wohlhabenden Schichten die Blutdruckkrankheit häufiger angetroffen wird. Für die Erklärung dieser auffallenden Tatsache werden in erster Linie Ernährungseinflüsse in Betracht gezogen; und zwar wird die erhöhte Hypertoniemorbidity in den wohlhabenden und unter europäischem Einfluß stehenden Kreisen dem erhöhten Bedarf an Fleisch, Eiern und tierischen Fetten zugeschrieben, während die ärmeren Bevölkerungskreise dieser Länder vorwiegend vegetarisch leben. Im Widerspruch zu dieser Erklärung steht allerdings die interessante Angabe von THOMAS, RAAB u. a., daß die Eskimos von Grönland und Alaska trotz hohen Verbrauches von rohem Fleisch und tierischem Fett nur selten an Hypertonie zu erkranken scheinen. Die übrigen geographisch-medizinischen Angaben sind aber geeignet, die Bedeutung des alimentären Faktors — Cholesterin- und Vitamin-D-reiche Kost — in der Hypertoniogenese zu stützen.

Schon frühzeitig ist eine familiäre Häufung von Krankheitszuständen und Todesursachen aufgefallen, die wir heute wohl als Folgeerscheinungen einer Hochdruckkrankheit betrachten dürfen. So haben bereits PETER FORESTUS (1529—1597) und MORGAGNI (1759) (zit. nach GEORGE DEE WILLIAMS) und später DIEULAFOY (1876), SELLIER (1877), GOWERS (1893), BROADBENT (1898), VLANTASSOPOULO, RAYMOND und ALBUTT familiäre Häufung des Schlaganfalls beobachtet. Auch von einer Reihe neuerer Autoren wie VOLHARD, ALVAREZ,

GOLDSCHIEDER, KYLIN, PAL, VAQUEZ u. a. ist auf das hereditäre Moment hingewiesen worden. Es ist aber das Verdienst von WEITZ, durch ausgedehnte Familienuntersuchungen die erbliche Bedingtheit der Blutdruckkrankheit festgestellt zu haben.

WEITZ hat nach seinem Bericht bei 82 Patienten mit Hypertonie neben genauen anamnestischen Erhebungen ausgedehnte Familienuntersuchungen durchgeführt. Es ließ sich 63mal (in 76,8%) feststellen, daß mindestens eins der Eltern an Herzleiden, Herzschlag, Wassersucht, Schlaganfall und gelegentlich auch an Nierenleiden gestorben war. Bei den übrigen 19 Fällen ließ sich dreimal das Leiden bei 2 Geschwistern und zehnmal bei einem Geschwister nachweisen oder wahrscheinlich machen. Nur sechsmal ergaben die familiären Nachforschungen ein negatives Resultat. Wenn von den Eltern keins an einer auf Hypertension verdächtigen Krankheit gestorben war, so war der Tod eines von ihnen gewöhnlich in relativ jungem Alter erfolgt. Nur 4 der 82 Probanden hatten ihre beiden Eltern an einem nicht auf Hypertension verdächtigen Leiden im Alter von über 60 und ein einziges im Alter von über 70 Jahren verloren. Ferner konnte WEITZ durch umfangreiche Erhebungen bei den Geschwistern der Probanden nachweisen, daß die Hälfte derselben von dem Leiden befallen war, sofern es sich um ältere Hypertoniker handelte. Nach den WEITZschen Untersuchungen ist festzustellen, daß wahrscheinlich stets ein Elter der Probanden und die Hälfte der Probandengeschwister an dem Leiden erkrankten, was für einen dominanten Erbgang der Hypertonie spricht. Nur NUNZAM und ELLIOT sowie ALLAN halten diese Schlußfolgerung nicht für erwiesen, während zahlreiche andere Untersucher in Bestätigung der WEITZschen Ergebnisse die große Bedeutung eines erblichen Faktors für die Hypertonie hervorheben. Die Ergebnisse der wichtigsten Arbeiten möchten wir im folgenden kurz wiedergeben.

ROSENBLUM berichtet über eine Familie, in der die beiden Eltern im Alter von 45 Jahren an Schlaganfall gestorben waren und von ihren 10 Kindern 8 Hypertoniker waren. Die Kinder standen erst im Alter von 40—49 Jahren und 4 von ihnen waren bereits vor dem 47. Lebensjahr ihrer Krankheit erlegen.

O'HARE, WALKER und VICKERS fanden auf Grund anamnestischer Erhebungen in den Familien von 300 Hypertonikern bei 204 Fällen Arteriosklerose, Apoplexie, Herzkrankheiten, Nephritis oder Diabetes mellitus. Das entspricht einem Hundertsatz von 68, während bei 436 Fällen mit normalem Blutdruck dieser Prozentsatz nur 37,6% betrug.

NADOR-NIKITTS erhob unter 206 Fällen von Hypertonie und 93 Fällen von Nierensklerose bei 179 bzw. 78 Fällen, d. h. in 86%, eine positive Familienanamnese. Demgegenüber konnte bei 387 gesunden Menschen und hochdruckfreien Kranken nur in 12 Fällen, d. h. in 3,1%, der Hochdruck in der Familie nachgewiesen werden.

WIECHMANN und PAL konnten unter 500 Hypertonikern in 38,4% der Fälle nachweisen, daß eines der Eltern oder beide an Herzleiden, Herzschlag, Wassersucht oder Schlaganfall gestorben waren, während bei 100 beliebigen hochdruckfreien Vergleichspersonen nur in 19% der Fälle die entsprechende Angabe gemacht wurde.

O. MÜLLER und PARRISIUS kamen auf Grund sorgfältiger klinischer Durcharbeitung einer größeren Anzahl von Blutdruckkranken zu einer wertvollen Bestätigung der WEITZschen Feststellungen. In dem gleichen Krankengut konnte ZIPPERLEN etwa in 65% der Fälle familiäres Auftreten und bei strengem Maßstab in 55% dominanten Erbgang nachweisen. Es ist bemerkenswert, daß die genannten Autoren auch für die anderen Hypertonieformen (sekundäre und

arteriosklerotische Schrumpfnieren) einen ähnlichen Prozentsatz erblicher Belastung festgestellt haben; auf diesen interessanten Befund werden wir in dem Kapitel über Nierenkrankheiten zurückkommen.

Außer den genannten Autoren haben noch WIESEMANN, DAWSON, BARACH, PAL, POPPER u. a. Beiträge zur Frage der Erbllichkeit der Hypertonie geliefert. Eindrucksvolle Stammbäume, die einen besonderen Wert für die Erforschung des Erbganges der Blutdruckkrankheit besitzen, wurden außer von WEITZ durch ZIPPERLEN, WALBOTT, BADIA-BRANDIA, VOLHARD, AYMAN, KYLIN u. a. aufgestellt. Im folgenden geben wir den umfangreichen Stammbaum eines eigenen Patienten wieder, dessen Sippe von ZIPPERLEN untersucht wurde (Abb. 26).

Besondere Bedeutung für die erbliche Bedingtheit einer Krankheit hat von jeher die Zwillingsforschung gehabt. Ausgedehnte Untersuchungen von WEITZ sowie von CURTIUS, v. VERSCHUER, ZIPPERLEN u. a. an hochdruckfreien eineiigen und zweieiigen Zwillingen haben einwandfrei die Abhängigkeit des Blutdrucks von erblichen Einflüssen gezeigt. Nach WEITZ haben die genannten Autoren 145 Fälle von eineiigen Zwillingen untersucht, dabei hat sich eine durchschnittliche Blutdruckdifferenz von 5,04 mm Hg ergeben. Demgegenüber wurde unter 109 zweieiigen Zwillingspaaren eine durchschnittliche Blutdruckdifferenz von 9,36 mm Hg festgestellt.

Noch wertvoller für unsere Fragestellung sind die wenigen Zwillingsbeobachtungen von essentieller Hypertonie. Schon frühzeitig beobachtete MICHAELIS außerordentlich ähnliche 60jährige Zwillinge, die unter ganz verschiedenen Verhältnissen lebten. Sie erkrankten zu gleicher Zeit an Parästhesien der Beine mit großer psychischer Erregbarkeit, Ulcus perforans einer Zehe, Diabetes mellitus, gleicher Sehstörung durch Retinitis albuminurica und starben an Urämie in einem Zeitraum von wenigen Wochen. Obwohl damals (1904) eine Blutdruckmessung noch nicht ausgeführt werden konnte, gehen wir sicherlich nicht fehl, wenn wir hier einen gesteigerten Blutdruck annehmen. Dann ist vor allem das von WEITZ beobachtete 64jährige Zwillingspaar mit einem systolischen Blutdruckwert von 175 mm Hg hervorzuheben. Die beiden Schwestern, die über typische Herzbeschwerden klagten, hatten 40 Jahre unter ganz verschiedenen Verhältnissen gelebt. 2 $\frac{1}{4}$ Jahre nach der ersten Untersuchung waren die Herzbeschwerden verschwunden und der Blutdruck war bei beiden normal geworden. Diese Beobachtung spricht für eine gewisse genetische Abhängigkeit nicht nur des Beginns, sondern auch des Verlaufs der Blutdruckkrankheit. Ferner hat NADOR-NIKITITS ein an Hypertonie erkranktes männliches Zwillingspaar beschrieben, von dem der eine an Apoplexie der andere an Urämie zugrunde ging. Die Eineiigkeit dieses Paares ist sehr wahrscheinlich, wenn auch vom Autor nicht sichergestellt.

In jüngster Zeit hat FRÖHLICH über 12jährige männliche, wahrscheinlich eineiige Zwillinge berichtet, die eine etwa gleichschwere essentielle Hypertonie von labilem Charakter aufwiesen. Wir selbst verfügen über ein 57 Jahre altes männliches eineiiges Zwillingspaar mit Hochdruckwerten von 185/90 bzw. 165/90 mm Hg und schließlich haben HINES und PIPER konkordantes Vorkommen der Hypertonie bei eineiigen Zwillingen beobachtet.

Nachdem wir die wichtigsten Ergebnisse der Familien- und Zwillingsforschung kennen gelernt haben, müssen wir uns noch mit der *allgemeinen Konstitution der Hochdruckkranken* befassen. Der äußere Eindruck und alte ärztliche Erfahrung haben bekanntlich schon lange in dem Ausdruck Habitus apoplecticus ihren Niederschlag gefunden. O. MÜLLER und PARRISIUS kommen auf Grund reicher eigener Erfahrung und gestützt auf die exakten anthropologischen Messungen von ZIPPERLEN zu dem Resultat, daß die Kranken mit essentialem Hochdruck vorwiegend der pyknischen Körperbauform mit spastisch-atonischem

Gefäßtyp angehören, während diejenigen mit renalem Hochdruck mehr der leptosomen bzw. asthenischen Körperbauform mit rein spastischem Gefäßtyp zuneigen. Dieser beim schwäbischen Volksstamm gewonnene Unterschied bleibt eindrucksvoll, ob man nun die Körperbauformen nach KRETSCHMER oder den Konstitutionsindex nach BRUGSCH oder PIGNET zugrunde legt. Allerdings muß man zugeben, daß die Beurteilung der Konstitution durch die körperbaulichen Unterschiede der einzelnen Volksstämme beeinträchtigt wird. In Süddeutschland sind z. B. die kurzen dicken Pykniker mit ihren tiefen Körperhöhlen viel häufiger als in Norddeutschland. Zum Teil dürfte dieser Umstand die verschiedenen Ansichten über den Konstitutionstypus beim roten Hochdruck erklären; KAHLER sowie POPPER in Wien finden unter ihrem Beobachtungsgut einen beträchtlichen Hundertsatz von Leptosomen und VOLHARD kommt sogar zu dem Schluß, daß ein bestimmter somatischer und psychischer Konstitutionstyp bei Hochdruckkranken wenig charakteristisch sei. Trotz dieser verschiedenen Ansichten im Schrifttum und bei Anerkennung vieler Ausnahmen ist ein gewisser Zusammenhang zwischen dem pyknischen Habitus und der essentiellen Hypertonie nicht von der Hand zu weisen. Noch deutlicher wird dieser Zusammenhang, wenn wir die dem pyknischen Habitus nahestehenden dysplastischen Typen mit einbeziehen. Es ist ja schon vielen Autoren aufgefallen, daß die Hypertoniker oft zu Fettsucht neigen, daß sie manchmal an Diabetes mellitus erkrankt sind, oder daß der Hochdruck sich im Laufe des Klimakteriums oder nach einer Röntgenkastration einstellt. Auch die Kombination von Hochdruck mit einer Reihe anderer innersekretorischer Störungen ist beschrieben worden (O. MÜLLER und BOCK, KAHLER, WEISS, KYLIN, FISCHBERG, SECHER u. a.). O. MÜLLER und PARRISIUS kommt das Verdienst zu, dieses konstitutionell-endokrine Moment in der Genese der essentiellen Hypertonie besonders herausgestellt zu haben.

Bei der Erörterung der konstitutionellen Merkmale wird man auch nicht die Beziehungen zur Vasoneurose übersehen dürfen, denn die Häufigkeit solcher Störungen beim roten Hochdruck ist ganz offensichtlich (O. MÜLLER und PARRISIUS 43%, O'HARE, WALKER und VICKERS 42%). Welchen Anteil die Vasoneurose beim Zustandekommen des Hochdrucks hat, soll hier nicht entschieden werden; daß aber eine vorhandene ausgedehnte Vasoneurose die Entstehung der Hypertension begünstigt, ist wohl sicher.

Wenn wir die *Frage der Vererbung* bei der essentiellen Hypertonie hier abschließend betrachten, so fassen wir noch einmal die Ergebnisse der Familien- und Zwillingsforschung kurz und kritisch zusammen. Durch zahlreiche Stammbäume ist belegt worden, daß sich die Blutdruckkrankheit über mehrere aufeinanderfolgende Generationen vererbt, und daß sie bei etwa 50% der im Manifestationsalter stehenden Sippenangehörigen vorkommt. Wenn die Stammbäume nicht immer mit derselben Exaktheit wie bei anderen Erbkrankheiten aufzustellen sind, so liegt das einerseits an dem späten Manifestationsalter und andererseits daran, daß die Angehörigen der ältesten Generation vielfach bereits an den Folgen ihrer Hochdruckkrankheit gestorben sind. Auch muß berücksichtigt werden, daß nach den Untersuchungen von WETZ und SIEBEN u. a. in einem gewissen Prozentsatz die früher vorhandene Blutdrucksteigerung auf normale oder annähernd normale Druckwerte zurückgehen kann. Auf solche Perioden gesteigerten Drucks muß ja vielfach auch aus der Herzkonfiguration hochdruckfreier Kranker geschlossen werden. Eine weitere Schwierigkeit liegt darin, daß die Anlageträger im jugendlichen Alter im allgemeinen nicht zu erkennen sind. Wie der in Abb. 26 wiedergegebene Stammbaum zeigt, ist allerdings bei manchen Sippenangehörigen auch schon in der Jugend die Neigung zu Blutdrucksteigerung deutlich erkennbar. Der bestehende Verdacht kann nach unseren Erfahrungen

verstärkt werden, wenn der Blutdruck bei Belastungen wie etwa einer Herz-funktionsprüfung ungewöhnlich ansteigt.

Die Sippenforschung gibt uns weiterhin einen interessanten Einblick in die verschiedenen Verlaufsarten der Krankheit. Der Stammbaum (Abb. 26) zeigt, daß die Kranken auf verschiedene Weise durch Schlaganfälle, infolge Herzschwäche

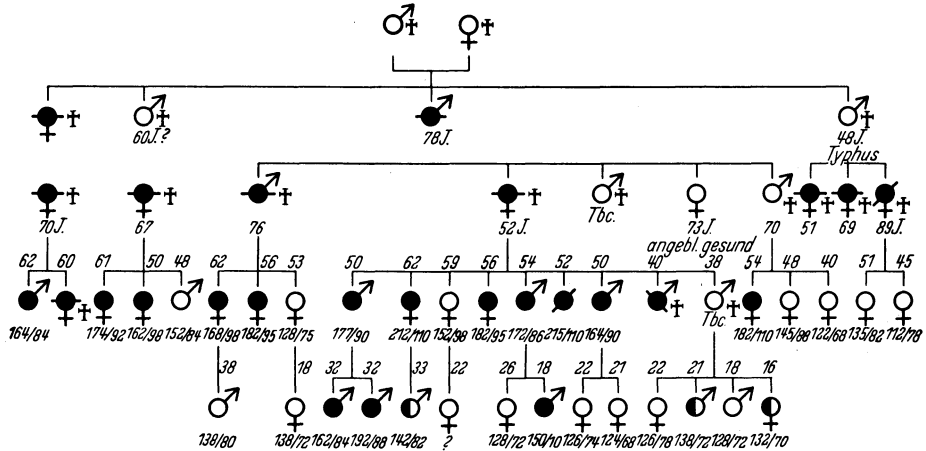


Abb. 26. Essentielle Hypertonie. (Nach ZIPPERLEN.)

- Hypertonie. ●+ Tod an Schlaganfall. ●- Tod an Urämie. ●- Tod an Wassereuchtheit.
- Für das Alter relativ hoher Blutdruck.

oder durch Harnvergiftung ihrem Leiden erlegen sind. Die Krankheit kann sich demnach innerhalb einer Familie an den verschiedenen mit Endarterien versorgten Organen verhängnisvoll auswirken. Dieser intrafamiliären Variabilität steht aber auch eine interfamiliäre gegenüber, insofern als es wiederum Familien gibt, in denen etwa vorzugsweise die Endarterien des Gehirns befallen sind und

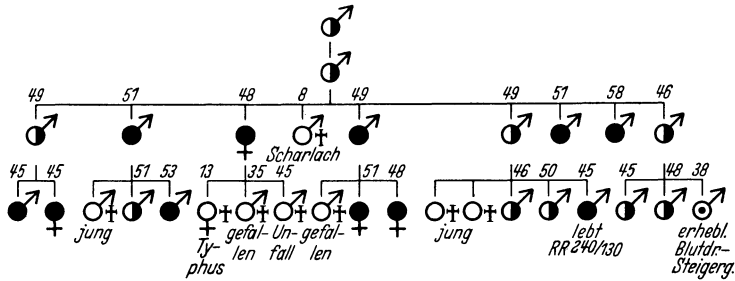


Abb. 27. Essentielle Hypertonie. (Nach ÉTIENNE, G. und G. RICHARD.)

- An Apoplexie gestorben. ● Plötzlich im 5. oder 6. Lebensjahrzehnt gestorben. ○ Proband.

die kranken Familienmitglieder fast alle an Schlaganfall sterben; in anderen Familien wird infolge Coronarsklerose die Durchblutung des Herzens verschlechtert, und eine Herzinsuffizienz oder ein Angina pectoris-Anfall setzt vielfach dem Leben ein Ende. Als Beispiel eine Apoplektikerfamilie sei der von ÉTIENNE und RICHARD aufgestellte Stammbaum hier wiedergegeben (Abb. 27).

Die Familienforschung hat auch gezeigt, daß neben der Verlaufsart das Manifestationsalter, Schwere und Dauer der Krankheit familienweise verschieden sein können, was dann dafür sprechen würde, daß auch hier erbliche Einflüsse wirksam sind. Wir erinnern hier nur an die von O. MÜLLER beschriebene Familie, in der die Befallenen frühzeitig erkrankten und zwischen dem 40. und

50. Lebensjahr starben. In anderen Familien erreichen die Kranken trotz großer Drucksteigerung ein hohes Alter.

Nach den Ergebnissen der Zwillingsforschung ist an einer beachtlichen Zahl von eineiigen Zwillingen *konkordantes* Verhalten der essentiellen Hypertonie erwiesen worden. Danach ist an der erblichen Bedingtheit dieses Leidens kein Zweifel.

Wir kommen also zu dem Schluß, daß es sich bei der essentiellen Hypertonie um ein *einfach-dominantes Erbleiden* handelt. Was vererbt wird, kann heute noch nicht sicher entschieden werden, da man annehmen muß, daß die Krankheitsgruppe der essentiellen Hypertonie aus verschiedenen Formen zusammengesetzt ist. Entsprechend den bekannten pathogenetischen Vorstellungen von der Hypertension ist an die Vererbung einer hypertonischen Reaktionsbereitschaft oder einer Neigung zu Elastizitätsverlust des Gefäßsystems oder an eine der Vasoneurose nahestehende vegetativ-endokrine Regulationsstörung gedacht worden, während bei der von KÄHLER aufgestellten bulbären Hypertonie eine im Zentralnervensystem gelegene vererbare Anomalie in Betracht gezogen werden müßte.

Die Besprechung der Erbpathologie können wir nicht abschließen, ohne auch auf die große Zahl von *äußeren Faktoren* hinzuweisen, denen von jeher für die Entstehung des Hochdrucks eine besondere Bedeutung zugeschrieben worden ist. So sind Genußgifte, vor allem Alkohol und Nicotin, körperliche und geistige Anstrengungen und seelische Erregungen, erworbene Krankheiten und anderes angeschuldigt worden. Bei näherer Nachprüfung hat sich aber bisher eine deutliche Einflußnahme nicht erweisen lassen. Nur der Genuß von tierischem Eiweiß scheint blutdrucksteigernd zu wirken, wie das die bekannten Untersuchungen von WEITZ und SAILE in verschiedenen Mönchsorden ergeben haben. Belastungsversuche mit Fleischkost, die GÄNSSLEN an gesunden Studenten und BOCK bei Hypertonikern durchführten, weisen in die gleiche Richtung. Auch die bisherigen Ergebnisse der geographisch-medizinischen Forschung, über die wir eingangs berichtet haben, sprechen für die Bedeutung des alimentären Faktors. Nachdem der erbliche Charakter der essentiellen Hypertonie sichergestellt ist, müssen wir uns im Klaren sein, daß die angeschuldigten äußeren Momente nur insofern eine ursächliche Rolle spielen, als sie die Manifestation der Erbanlage begünstigen und den Verlauf der Krankheit verschlimmern können.

Eine vorausschauende Gesundheitspflege wird vor allem die Frühdiagnose und die prophylaktische Anwendung bewährter therapeutischer Maßnahmen anstreben.

3. Essentielle Hypotonie.

Im Gegensatz zu den praktisch wichtigeren Problemen der Hochdruckkrankheit haben die Zustände mit andauernder Erniedrigung des Blutdruckes nur zeitweise eine stärkere wissenschaftliche Beachtung gefunden. Die erste klinische Beschreibung des hypotonischen Symptomenbildes stammt von FERRANNINI (1903), der zur Bezeichnung des neuen Krankheitsbildes den Namen „chronische arterielle Hypotension“ vorschlug, den er später durch den Ausdruck „konstitutionelle Angiohypotonie“ ersetzte. Von den weiteren Autoren, die sich in größeren Arbeiten mit dem gleichen Thema beschäftigt haben, sind unter anderem FR. v. MÜLLER, CURSCHMANN, MARTINI und PIERACH, MUNK, GARIN, WEISS, STRASSER und LÖWENSTEIN, KISCH und schließlich SCHELLONG zu nennen.

Die weitaus größte Zahl der Autoren befaßt sich neben der Herausarbeitung des klinischen Symptomenbildes mit der ätiologischen Abgrenzung und pathogenetischen Differenzierung der vielen mit Hypotension einhergehenden

Zustandsbilder. Die Bemühungen führten schon frühzeitig zu einer Gruppierung der Hypotonieformen in solche, bei denen ein krankhafter organischer Prozeß mit der Blutdrucksenkung in Zusammenhang gebracht werden konnte, wie endokrine Störungen, Kreislaufkrankheiten und Krankheiten mit abnormem Zellzerfall usw. und solche, bei denen sich ein ätiologisch wirksamer krankhafter Prozeß nicht nachweisen läßt. Im Rahmen unserer erbpathologischen Betrachtungen müssen wir uns auf die Besprechung der letzten Gruppe, der Hypotonie als „primärer Tonuskrankheit“ (PAL) beschränken.

Die Grenzziehung zwischen normalem Blutdruck und Hypotonie muß mit einer gewissen Willkür erfolgen; die meisten Autoren haben sich dahin geeinigt, daß unter 35 Jahren Blutdruckwerte bis 100 mm Hg als hypotonisch gelten; jenseits dieser Altersgrenze wird für die Diagnose Hypotonie gefordert, daß der Blutdruck beim Mann 115 mm Hg und bei der Frau 105 mm Hg nicht überschreitet.

Menschen mit dem ausgeprägten Symptomenbild des arteriellen Tiefdrucks klagen über Mattigkeit, leichte Ermüdbarkeit, großes Schlafbedürfnis ohne Erfrischung nach langem Schlaf, Empfindlichkeit gegen Kälte. Sie zeigen auch charakteristische psychische Abweichungen mit Überwiegen schizoider Züge; Hypotoniker sind meist depressiv gestimmt, wenig mitteilbar, neigen zu Hypochondrie, im beruflichen Leben fehlt ihnen oft die notwendige Entschlossenheit und Initiative. Zu den Beschwerden der Hypotoniker gehören weiterhin dumpfe Kopfschmerzen, Leeregefühl im Kopf, Neigung zu Ohnmachten und von Seiten des Magen-Darmkanals Appetitmangel, Druck- und Völlegefühl im Magen, Verstopfung wechselnd mit Durchfällen. Objektiv zeigen solche Menschen mit ziemlicher Regelmäßigkeit die Stigmata des Asthenikers mit den Zügen verminderter vitaler Funktion. Ihr Gesichtsausdruck ist müde und abgeschlagen, die Haut ist blaß und kühl, die Skelettmuskulatur ist schlaff. Das Herz ist meist klein und schlaff (Tropfen- oder Pendelherz). Die Herztätigkeit ist nicht selten verlangsamte; im Magensaft finden sich häufig hyperacide Säurewerte. Damit sei der Kreis der wichtigsten Zeichen des hypotonischen Symptomenkomplexes umrissen, in dessen Mittelpunkt die Erniedrigung des Blutdruckes auf Werte um 100 mm Hg und darunter steht.

Es soll besonders hervorgehoben werden, daß arterieller Tiefdruck auch ohne die angeführten subjektiven und objektiven Zeichen vorhanden sein kann, während umgekehrt Symptome aus dem hypotonischen Beschwerdekomples auch bei Menschen mit normalen Blutdruckwerten auftreten können. Hypotonie ist keineswegs immer gleichbedeutend mit Krankheit.

Über die Häufigkeit der essentiellen Hypotonie innerhalb einer größeren auslesefreien gesunden Bevölkerung liegen nur wenige Untersuchungen vor. So fanden BARACH in 3,5%, FRIEDLANDER in 2,5—3,5% und ALVAREZ in 2,2% ihres Untersuchungsgutes Hypotonien bei organisch sonst gesunden Menschen. Zur Verteilung auf die Geschlechter können sichere Angaben nicht gemacht werden, deutliche Unterschiede scheinen aber nicht vorzuliegen. Ebenso ist eine Bevorzugung bestimmter Altersklassen nicht zu erkennen.

Angesichts der gesicherten erblichen Bedingtheit der Hypertonie ist auch die Frage nach der Abhängigkeit der essentiellen Hypotonie von *erblichen Faktoren* berechtigt. Die bisher beigebrachten Untersuchungsergebnisse zur Beantwortung dieser Frage sind zahlenmäßig noch sehr gering. GARIN, STRASSER und LÖWENSTEIN, KISCH sowie WEITZ haben bisher die einzigen verwertbaren Angaben gemacht. Von besonderem Wert ist die Beobachtung von WEITZ über koncordantes Vorkommen der Hypotonie bei weiblichen eineiigen Zwillingen, die im Alter von 45 Jahren Blutdruckwerte von 105/75 bzw. 95/65 mm Hg aufwiesen. Eine weitere Beobachtung bei einem männlichen eineiigen Zwillingpaar

teilt KISCH mit; es handelte sich um 35jährige männliche Hypotoniker, die beide einen Blutdruck von 105 mm Hg hatten. Damit ließe sich die Annahme der erblichen Bedingtheit der arteriellen Hypotonie stützen.

Über familiäres Vorkommen der Hypotonie berichtet WEITZ, der sie „häufig bei Elter und Kind“ gefunden hat. Auch wir verfügen über einige solcher Beobachtungen. Weiterhin haben STRASSER und LÖWENSTEIN sechsmal Hypotonie bei Mutter und Tochter, einmal bei Mutter und Sohn, zweimal bei Vater und Tochter und viermal bei Geschwistern festgestellt. KISCH sah außer dem bereits erwähnten konkordanten eineiigen Zwillingspaar, deren Mutter mit 63 Jahren einen Blutdruck von 120 mm Hg hatte, einen 22jährigen Patienten mit einem arteriellen Druck von 98 mm Hg, bei dessen Vater 100—106 mm Hg gemessen wurden. Über die größte Zahl von familiären Hypotoniefällen berichtet, soweit wir sehen, bisher als einziger GARIN, der 6 Hypotoniker in einer Familie feststellen konnte.

Nach den wenigen bisher vorliegenden Angaben kann mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß der essentiellen Hypotonie eine erbliche Anlage zugrunde liegt, die sich einfach-dominant zu verhalten scheint. Die Hypotonie würde damit demselben Erbmodus folgen wie die essentielle Hypertonie. Zur Sicherung unserer Kenntnisse über die Erblichkeitsverhältnisse wären allerdings in größerem Umfang systematische Sippenuntersuchungen erforderlich.

4. Thrombose-Embolie.

Nach der Formulierung von DIETRICH ist die Thrombose „die Entwicklung eines festen Pfropfes aus den Bestandteilen des Blutes innerhalb der Gefäßbahn“. Als allgemein anerkannte unmittelbare Voraussetzungen für die Entstehung dieses Pfropfes gelten heute nach dem Vorgehen von VIRCHOW, LUBARSCH, ASCHOFF u. a. Veränderungen der Gefäßwand, Veränderungen in der Zusammensetzung des Blutes und Verlangsamung bzw. Änderung des Blutstroms. Die meisten Theorien über die Entstehung der Thrombose stützen sich auf diese drei Vorbedingungen, unterscheiden sich allerdings dadurch, daß sie das eine oder andere Moment stärker in den Vordergrund rücken. Auf Einzelheiten des unentschiedenen Meinungsstreites soll hier nicht eingegangen werden, wir verweisen auf die monographischen Darstellungen und auf das darin enthaltene Schrifttum (DIETRICH, SULGER, FREY, GEISSENDÖRFER u. a.). Wenn wir bei vorwiegend klinischer Betrachtungsweise eine lokale Wundthrombose, eine septische Thrombose und eine fortschreitende Fernthrombose in den großen Venen unterscheiden (FISCHER-WASELS), so können wir die beiden erstgenannten Thromboseformen, die sowohl ursächlich als auch örtlich in unmittelbarem Zusammenhang mit einem Krankheitsprozeß stehen, im Rahmen unserer erbbiologischen Erörterungen in den Hintergrund treten lassen. Hier soll in erster Linie die fortschreitende Fernthrombose — von ASCHOFF als statische Thrombose bezeichnet — berücksichtigt werden. Unter der Fernthrombose verstehen wir die gefürchtete und unberechenbare Komplikation nach chirurgischen Eingriffen und bei inneren Leiden, die in einem nicht geringen Teil der Fälle (nach DIETRICH in über 35%) zu massiver und tödlicher Lungenembolie führt. Die Pfropfbildung kommt dabei in einem von dem Krankheitsprozeß mehr oder weniger entfernt liegenden Gefäßgebiet zustande. Da es sich um die klinisch wichtigste und gefährlichste Form der Thrombose handelt, hat man sich um die Klärung ihrer Genese sowohl von pathologischer als auch von klinischer Seite immer wieder bemüht. Einen neuen Anstoß erhielt die Thromboseforschung durch die Feststellung von HEGLER, daß etwa seit 1923 eine erschreckende Zunahme der Thrombose und Embolie sowohl nach Operationen als auch bei inneren Erkrankungen zu beobachten sei.

Diese erste alarmierende Nachricht rief dann eine große Zahl von statistischen Bearbeitungen der Thrombose- und Emboliefälle aus pathologischen Instituten, chirurgischen, inneren und anderen Kliniken hervor, die fast ausnahmslos die Häufung der Thrombose in den Nachkriegsjahren bestätigten. Bei Auswertung des Krankengutes unter genauer Berücksichtigung der mathematisch-statistischen Methoden konnten allerdings NÜRNBERGER, SULGER, SCHULTE, KÜCKENS und REICHENMÜLLER, GRUBER, GEISSENDÖRFER u. a. nur eine geringe Zunahme feststellen.

Die Untersuchungen zur Thrombose- und Emboliehäufung warfen naturgemäß auch die Frage nach der Ursache dieser Zunahme und damit die Frage nach begünstigenden und ursächlichen Momenten der Thromboseentstehung überhaupt auf. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen, bei denen eine große Zahl der verschiedenartigsten Faktoren in Betracht gezogen wurden, sollen hier nur soweit berücksichtigt werden, als sie die Beziehungen der Thrombose und Embolie zu den beiden Geschlechtern, zum Lebensalter und zur Körperbauform betreffen. In bezug auf die *Geschlechtsverteilung* ist zunächst darauf hinzuweisen, daß nach GÜNTHER, KÜHNE, SCHULTE, GEISSENDÖRFER u. a. keines der beiden Geschlechter eine stärkere Belastung eindeutig erkennen läßt. Es ließ sich aber für das weibliche Geschlecht eine *erhöhte Embolienmortalität* nachweisen. Allgemein anerkannt ist die mit dem Alter zunehmende Häufigkeit der Thrombose und Embolie, die zwar in jedem Alter zur Beobachtung gelangen können, am meisten aber die Menschen im 4.—6. Lebensjahrzehnt bedrohen. Während bei den meisten jugendlichen Fällen die Thrombose-Embolie mit einem schweren erschöpfenden Leiden des Kranken in Beziehung gebracht werden kann, muß für den alternden Organismus im Zusammenwirken mit den verschiedensten Aufbrauchs- und Abnutzungserscheinungen eine gewisse Thrombosebereitschaft angenommen werden. Angesichts dieser Sachlage ist mit gutem Grund von SULGER, MELZNER u. a. die Zunahme der Thrombose-Embolie mit der Überalterung wenigstens der deutschen Bevölkerung in Zusammenhang gebracht worden.

Von einzelnen Autoren ist immer wieder die Thromboseneigung mit einer bestimmten *Körperbauform* in Zusammenhang gebracht worden. So prägte REHN den Ausdruck „Typus embolicus“ und meinte damit fettleibige, breitgebaute, etwas untersetzte Menschen von leicht gedunsenem Aussehen, deren Muskulatur bis auf die der Bauchdecken und des Schultergürtels gut entwickelt ist. Die Beine dieses Typus sind etwas schwächer entwickelt als der übrige Körper, die Haut ist auffallend blaß und zart. Nach REHN ist dieser Typus häufiger beim weiblichen Geschlecht anzutreffen. HEGLER bestätigt diese Beobachtung für einen Teil seines Krankengutes. Im gleichen Sinne äußern sich PROCHNOW, DE QUERVAIN und URBAN, DOMANIG, WAHLIG, MELZNER, GEISSENDÖRFER u. a.). Mit Nachdruck weist auch RUEF auf den Habitus der „Emboliker“ hin, der sich in der Beschreibung mit dem REHNSchen Typus embolicus weitgehend deckt. Eine größere Zahl von Autoren befaßt sich mit der Frage der Zusammenhänge zwischen Thrombose-Embolie und Fettsucht. In der Beantwortung dieser Frage gehen aber die Meinungen noch weit auseinander. Während PETREN, HÖRING, KUHN, SCHULZ, WAHLIG u. a. und in neuerer Zeit RÖSSLE, WENDT u. a. in ein Viertel bis ein Drittel ihrer Emboliefälle Fettleibigkeit feststellten, können GIERTZ, MAYER, KÜCKENS und REICHENMÜLLER sowie SITSEN u. a. diese Angaben nicht bestätigen. KUHN glaubt an Hand seines Beobachtungsgutes auch eine deutlich erhöhte Emboliegefahr bei adipösen Thrombosekranken nachweisen zu können.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß nach vielen Autoren ein engerer Zusammenhang zwischen der Thromboseneigung und einer etwa mit dem pyknischen Habitus KRETSCHMERS übereinstimmenden Körperbauform besteht.

Zahlenmäßig können diese Beziehungen aber wegen des Fehlens von Vergleichswerten aus der Normalbevölkerung noch nicht erfaßt werden. Ebenso wenig können sichere Angaben darüber gemacht werden, auf welchem Wege die Fettsucht einen begünstigenden Einfluß auf die Thromboseentstehung nimmt; von einigen Autoren werden die besonderen Kreislaufverhältnisse des Fettsüchtigen für die erhöhte Thromboseneigung verantwortlich gemacht.

Zusammenhänge zwischen Ernährungszustand bzw. Adipositas und Thrombose-Embolie werden auch durch die Berichte über die Thrombosehäufigkeit in anderen Ländern nahegelegt. So ist nach WASSILJEFF in Rußland, dessen Bevölkerung seit dem Krieg unter mangelhaften Ernährungsbedingungen lebt, ein Ansteigen der Thromboseerkrankungen nicht festzustellen. Ebenso fehlen nach ROSENTHAL für Amerika und Kanada mit mehr oder weniger gleichbleibenden sozialen Verhältnissen in den letzten Jahrzehnten Häufigkeitsschwankungen; dasselbe gilt für die Türkei, wo nach BURHANEDDIN bei knapper, vorwiegend vegetarischer Ernährung Fettsucht selten ist. Nach einer Mitteilung von REDDINGIUS kommt auch bei den fast ausschließlich vegetarisch lebenden Sudanesen und Javanern die Thrombose nicht zur Beobachtung. Um das interessante Problem auch von dieser Seite aus zu beleuchten, geben wir hier der Vollständigkeit halber diese Berichte wieder; zu einer eindeutigen Stellungnahme reichen sie aber nicht aus.

Die bisherige Ursachenforschung hat zwar für die Entstehung der fortschreitenden Fernthrombose einige Faktoren sicherstellen können, von einer völligen Aufklärung des krankhaften Geschehens sind wir aber noch recht weit entfernt. Angesichts dieser Mängel ist die Frage berechtigt, ob nicht auch ein anlagebedingter erblicher Faktor für die Entstehung wenigstens eines Teils der Thrombosefälle in Betracht gezogen werden kann. v. PHILIPPSBORN hat in einer Familie Zwillingsschwestern beobachten können, die beide im Anschluß an die erste Entbindung an Embolie ad exitum kamen. Leider fehlen, soweit wir sehen, weitere für unsere Fragestellung so wichtige Befunde der Zwillingforschung, so daß die bisher einzige Beobachtung zu verbindlichen Schlußfolgerungen nicht berechtigt.

Es liegt aber eine größere Zahl von Beobachtungen über *familiäres Vorkommen* von Thrombose und Embolie vor, die hier in kürzerer Fassung mitgeteilt werden sollen, um die weitere Forschung in dieser Richtung anzuregen. SCHNITZLER hat wohl als erster im Jahre 1911 und später immer wieder mit Nachdruck auf familiäres Vorkommen der Thrombose bzw. Embolie hingewiesen und über die Häufung von postoperativer Thrombophlebitis bzw. Thrombose und Embolie in 6 Familien berichtet. Seitdem sind auch von verschiedenen anderen Autoren ähnliche Beobachtungen mitgeteilt worden.

1. SCHNITZLER. 18jähriges Mädchen. Appendektomie wegen chronischer Appendicitis; Thrombose des linken Beins. Heilung. *Mutter*: 2 Jahre vorher operative Lagekorrektur des Uterus und Appendektomie wegen chronischer Appendicitis. Postoperative Thrombose mit Ausgang in Heilung.

2. 40jährige Frau. Postoperative Thrombose nach Appendektomie wegen chronischer Appendicitis. Ausgang in Heilung. *Tochter*: 20 Jahre. Postoperative Thrombose nach Appendektomie wegen chronischer Appendicitis. Ausgang in Heilung.

3. 22jährige Patientin. 2 Wochen nach Appendektomie wegen rezidivierender Appendicitis embolische Lungeninfarkte; danach Thrombophlebitis der unteren Extremitäten. Heilung. *Bruder*: 20 Jahre. $\frac{1}{2}$ Jahr später im Ausland Appendektomie, Thrombophlebitis und zahlreiche Lungeninfarkte. Heilung.

4. 24jähriger Patient. Appendektomie wegen akuter Appendicitis. 10 Tage später post operationem Lungeninfarkt. Ein Tag später Manifestwerden einer Thrombose des linken Beins. Weitere Lungeninfarkte; Heilung. *Mutter*: Befindet sich zur Zeit der Erkrankung des Sohnes bereits 2 Monate lang in klinischer Behandlung wegen multiplen Lungeninfarkten, ausgehend von Thrombosen der Beine, die im Anschluß an eine Myomoperation aufgetreten sind.

5. (Abb. 28) 30-jähriger Mann. Operation wegen Ulcus duodeni. 30 Stunden später Exitus. Autopsie: Embolie des unteren Astes der rechten Arteria pulmonalis. Thrombose tiefer Äste der Femoralvenen. *Vater*: An Lungenembolie nach Thrombophlebitis und Thrombose gestorben. *Großvater* (väterlicherseits): Litt viele Jahre an Venenentzündung. Tod an Apoplexie. *Bruder des Vaters*: Mit 40 Jahren im Anschluß an Leberoperation an Embolie gestorben. *Schwester des Vaters*: Mit 24 Jahren 14 Tage nach normal verlaufener Entbindung an Lungenembolie gestorben. Ein weiterer *Bruder des Vaters* soll an Embolie gestorben sein. Über die weiteren Mitglieder der Familie werden keine Angaben gemacht.

6. 46-jähriger Mann. Behandlung wegen Thrombophlebitis der Beine. *Bruder* mit 50 Jahren, 10 Tage nach einer Hernienoperation, an Lungenembolie gestorben.

7. GRAFE. 54-jährige Frau. Mit 19 Jahren im Anschluß an eine durch Zange beendete Geburt schwere Thrombophlebitis der ganzen unteren Körperhälfte. Nach den weiteren 5 Entbindungen jeweils Wiederholung des gleichen Krankheitsbildes, zum Teil mit Lungenembolie einhergehend. *Mutter*: Thrombophlebitis post partum. Varicen. Tod an Lungentuberkulose. *Schwester*: Nach der 8. Entbindung Tod an Embolie. *Schwester*: Thrombose post partum. Tod an Lungentuberkulose. *Schwester*: Tod an Lungentuberkulose. *Tochter*: Varicen. Thrombose post partum.

8. HEGLER. 20-jährige Patientin. Mit 14 Jahren bereits Thrombose des linken Beins durchgemacht. Im Anschluß an Fehlgeburt Thrombose beider Beine. Thrombophlebitis, Sepsis. Tod an Lungenembolie. Sektion: „Alte Thrombose der Vena femoralis und iliaca sowie der unteren Hälfte der Vena cava bis in den rechten Vorhof; septischer Milztumor.“ *Mutter*: Mit 17 Jahren nach Pneumonie 8 Wochen Venenentzündung links; nach der ersten Entbindung mit 22 Jahren 6 Wochen an Venenentzündung erkrankt. Mit 24 Jahren nach der zweiten Entbindung Venenentzündung rechts. *Älteste Schwester* (der Patientin): Mit 17 Jahren Thrombose des linken Beins. Nach 3 Wochen Tod an Lungenembolie. *Zweit-älteste Schwester*: Mit 2 Jahren wegen linksseitiger und mit 26 Jahren wegen rechtsseitiger Thrombose in klinischer Behandlung. Im Anschluß an erste Entbindung Thrombose beider Beine. *Großmutter* (ob von väterlicher oder mütterlicher Seite ist nicht vermerkt): Wiederholt an Thrombose des linken Beins erkrankt. *Großvater* (mütterlicherseits): Ulcus cruris links.

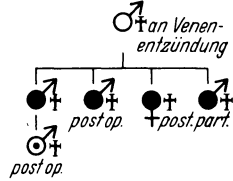


Abb. 28. Familiäre Häufung von Lungenembolie. (Nach SCHNITZLER.)

9. KERMAUNER. Frau, 23 Jahre. 3 Tage nach der ersten Geburt Thrombose am linken Unterschenkel bis zum Oberschenkel fortschreitend; am 4. Tag auf das rechte Bein übergreifend. Am 6. Wochenbettstag Exitus. Klinische Diagnose: Thrombophlebitis der ganzen Körpervenen, Mesenterialvenen, Thrombose, Darmgangrän, Peritonitis. *Mutter*: Im Wochenbett an Lungenembolie gestorben. *Schwester der Mutter*: Im Wochenbett an Lungenembolie gestorben.

10. Patientin. Schwere beiderseitige Schenkelvenenthrombose bis in die Vena cava reichend. Heilung. *Schwester*: Schenkelvenenthrombose post partum. *Mutter*: Schenkelvenenthrombose post partum.

11. CALMANN. Patientin. Thrombophlebitis und mehrere Lungeninfarkte nach Unterschenkelfraktur. *Bruder*: Mit 40 Jahren an Lungenembolie gestorben. *Tochter der Patientin*: Medizinisch indizierte Unterbrechung der zweiten Gravidität; nach 6 Tagen Thrombophlebitis des linken Beins, weitere 3 Tage später Thrombophlebitis des rechten Beins.

12. Patientin, 26 Jahre. Fieberhafte Thrombophlebitis 10 Tage nach komplikationsloser Entbindung und 14-tägigem Wochenbett. *Mutter*: War an doppelseitiger Thrombophlebitis mit mehreren Lungeninfarkten erkrankt.

13. MONCANI. 19-jähriger Patient. 1913 rechtsseitige Herniotomie; nach 8 Tagen Tod an Lungenembolie. 22-jähriger *Bruder* rechtsseitige Leistenbruchoperation. 4 Tage später Erscheinung einer Lungenembolie. Nach einer Woche neuerlicher embolischer Schub und Tod an Lungenembolie. 21-jähriger *Bruder*: 1928 Radikaloperation einer rechtsseitigen Leistenhernie; am 12. Tage post operationem Lungeninfarkt, Lungengangrän, Heilung nach 3 operativen Eingriffen. *Schwester*: Doppelseitige Phlebitis im Anschluß an normale Entbindung. *Vater*: Mit etwa 60 Jahren Pneumonie gut überstanden. *Mutter*: Operation einer eingeklemmten Hernie. Postoperativer Verlauf ohne Komplikationen.

14. COUDRAY. 66-jähriger Patient. Operation wegen Leistenbruch rechts. Nach der Entlassung am 15. Tage „Phlebitis des linken Beins“; später 2—3 Lungenembolien. *Sohn*: 34 Jahre. Arzt. Kleine Lungenembolien 12 Tage nach Appendektomie.

15. LUTAND. Patientin. Lagekorrektur des Uterus und Appendektomie. 10 Tage post operationem Lungeninfarkt. *Bruder*: Tod an Lungenembolie 14 Tage nach Appendektomie.

16. UFFERODUZZI. Postoperative Thrombophlebitis bei 2 Schwestern.

17. RIETTI. Patient 37 Jahre. Thrombophlebitis der Vena cava inferior. Ausgang in Heilung. *Bruder*: 37 Jahre. Tod an Lungenembolie. Beide Brüder entsprechen dem Typus embolicus (REHN).

18. GIAMPALMO. 48jähriger Mann. Tod an Mesenterialvenenthrombose. Sektion: Mesenterialvenenthrombose und Endarteriitis obliterans der Unterschenkel. Vier Geschwister leiden an „Venentzündung“ und Thrombose; eine Schwester ist an Lungenembolie gestorben.

MEYER-RUEGG berichtet, daß bei seinem Krankengut anamnestisch nur dreimal Thrombose bei einem der Eltern angegeben wurde.

Das hier zusammengetragene Beobachtungsgut umfaßt insgesamt 15 Familien, in denen dreimal in einer Generation, neunmal in 2 und dreimal in 3 Generationen Venentzündungen, Thrombose post partum oder operationem und Embolien jeweils bei mehreren Familienmitgliedern vorgekommen sind. Das Material ist in bezug auf die klinische Diagnose nicht ganz einheitlich und wegen des Fehlens der Untersuchung aller erreichbaren Sippenmitglieder unvollständig, so daß auf eine erbanalytische Verwertung und damit auf verbindliche Schlußfolgerungen vorläufig verzichtet werden muß. Wenn heute ein zahlenmäßig größeres und überzeugenderes Beobachtungsgut nicht beigebracht werden kann, so liegt das wohl zum größten Teil an der mangelnden Beachtung, die man seither dieser Seite des Thrombose-Embolieproblems entgegengebracht hat. In diesem Zusammenhang soll auf die Äußerung eines erfahrenen Klinikers wie MAYER hingewiesen werden, der schreibt: „... ein familiäres Vorkommen der Thrombose... haben wir nicht allzu selten gesehen. Wahrscheinlich sind diese Dinge häufiger, entgehen aber der Beobachtung, weil die Kranken Wohnort und Arzt wechseln“. Auch muß man berücksichtigen, daß der behandelnde Arzt das Auftreten einer solchen Erkrankung in der Regel nur in einer Generation erlebt, im übrigen aber meist nur auf unzulängliche Familienangaben angewiesen ist. Nach allem darf wohl soviel gesagt werden, daß sich in einem Teil der Fälle von Thrombose und Embolie die Beteiligung eines erblichen Anlagefaktors nicht von der Hand weisen läßt.

Sollte sich durch weitere sorgfältige Familienforschung das Bestehen eines solchen erblichen Anlagefaktors sicherstellen lassen, so wären aus einer solchen Erkenntnis auch wertvolle prophylaktische Hinweise zu erwarten.

5. Varicen.

Die Varicen stellen in Breite und Länge krankhaft vergrößerte Venenabschnitte dar, die sich am häufigsten an den Unterschenkeln, insbesondere im Wurzelgebiet der Vena saphena finden. Sind mehr die in der Cutis verlaufenden Endverzweigungen der Venen befallen, wie das meist in der Knöchelgegend und an den Fußrändern der Fall ist, so kommt es zur Ausbildung von ausgedehnten, aus dünnwandigen schwarzblau verfärbten Gefäßen bestehenden Netzen. Werden am Unter- und Oberschenkel mehr die gröberen subcutanen Venenverzweigungen varikös, so entstehen die knotenartigen, zylindrischen, spindel- oder sackförmigen oder die stärker geschlängelten und zu Knäueln angeordneten Venenausbuchtungen. Auch die tiefer gelegenen Venen der Muskulatur können varikös umgewandelt sein. Andere in bevorzugtem Maße befallene Venenbezirke sind der Plexus pampiniformis (Varicocele), die Venengeflechte am Beckenboden und besonders am Anus (Hämorrhoiden). Aber auch die Venen innerer Organe wie z. B. des Verdauungskanals oder des Nervensystems gehören in den Kreis unserer Betrachtungen. Auf die verschiedenen Komplikationen und Folgekrankheiten der Varicen kann an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden.

Die variköse Entartung der Venen gehört zu den außerordentlich verbreiteten Leiden, wobei die Beinvaricen die krankhaften Venenerweiterungen der übrigen Körperregionen weit überwiegen. Das Auftreten der Varicen ist nicht an ein bestimmtes Lebensalter gebunden, doch ist eine Häufung des Krankheitsbeginns im dritten Lebensjahrzehnt nicht zu verkennen, wobei die Zeit um das

30. Lebensjahr einen besonders kritischen Zeitpunkt darstellt (CURTIUS). Hervorzuheben ist die bereits früh bekannte und von CURTIUS statistisch erhärtete Tatsache, daß die Phlebektasien mit steigendem Alter an Zahl deutlich zu nehmen.

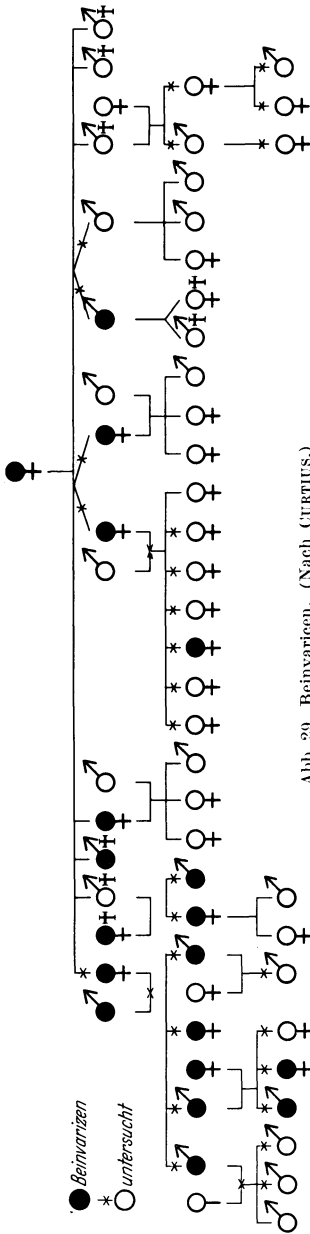


Abb. 29. Beinvarizen. (Nach CURTIUS.)

Hinsichtlich der *Beteiligung der Geschlechter* gehen die Meinungen auseinander. Zum Teil beruhen wohl die unterschiedlichen Ergebnisse auf der altersmäßigen Verschiedenheit des ausgewerteten Krankengutes. So muß berücksichtigt werden, daß beim weiblichen Geschlecht ein deutlicher Zusammenhang zwischen Varicenentstehung und Pubertät besteht, der beim männlichen Geschlecht viel weniger in Erscheinung tritt. Dann spielt natürlich auch die Schwangerschaft bei der Frau eine wichtige Rolle für den Beginn der Varicosis. Auch bei den Hämorrhoiden liegen widersprechende Angaben bezüglich der Geschlechtsverteilung vor. Nach den bisherigen im Schrifttum niedergelegten Beobachtungen besteht kein Grund zu der Annahme, daß bei der Varicenerkrankung wesentliche Geschlechtsunterschiede vorliegen.

Die Varicenentwicklung ist schon seit langem mit der beruflichen Tätigkeit in Beziehung gebracht worden; SCHULTES, BETRANO, DIEZ, SCHWARZ u. a. haben darüber Untersuchungen angestellt. Es herrscht weitgehende Einigkeit darüber, daß Menschen mit stehender beruflicher Tätigkeit wie Straßenbahnschaffner, Lokomotivführer, Schmiede, Verkäuferinnen u. a. auffällig häufiger an Varicen erkranken als Angehörige von Berufen, die dauerndes Gehen oder Sitzen verlangen. Über die Beziehungen zwischen anderen Venektasien insbesondere Hämorrhoiden und beruflicher Tätigkeit scheinen nähere Angaben nicht vorzuliegen, doch ist man geneigt, der sitzenden Arbeitsweise einen begünstigenden Einfluß einzuräumen.

Über die Unterschiede in der Häufigkeit der Varicen bei einzelnen *Rassen* haben SLAVINSKY, OMORI, LEHMANN u. a. Mitteilung gemacht. Bemerkenswert sind die Unterschiede in den Hundertsätzen der Varicenträger bei den zum Militärdienst gemusterten Wehrpflichtigen in Deutschland und Japan. Nach MIYAUCHI befanden sich unter 10000 militärdienstpflichtigen Japanern 0,11%, die wegen Krampfadern als dienstuntauglich erklärt werden mußten, während von 50406 gleichalterigen deutschen Dienstpflichtigen 0,65% wegen ausgeprägten Unterschenkelvaricen ausgemustert werden mußten. Die Unterschiede werden von dem genannten Autor auf die den venösen Blutstrom entlastende Wirkung der hockenden Sitzweise der Japaner zurückgeführt, während KRAEMER, BARDELEBEN, LEHMANN u. a. in erster Linie die Unterschiede in der durchschnittlichen Körpergröße der gelben und weißen Rasse zur Erklärung heranziehen.

Bei der Ursachenforschung der Varicen haben in der älteren Literatur mechanische bzw. hämodynamische Momente eine große, zeitweise eine beherrschende Rolle gespielt. Der mechanischen Behinderung des venösen Rückflusses durch

Abnahme der stromfördernden Kräfte bzw. durch Zunahme der Stromhindernisse wurde ein maßgebender Einfluß zugesprochen. Der vorwiegend mechanisch orientierten Betrachtungsweise wurde aber frühzeitig durch HASSE, ROKITANSKY, BILLROTH u. a. und später durch MAGNUS, SOMMER, NOBL, CLASEN, J. BAUER u. a. entgegengetreten, die mit Nachdruck auf die Wirksamkeit eines erblichen Anlagefaktors bei der Varicenentstehung hinwiesen. In dem gleichen Sinne sprachen die Beobachtungen von Varicen, die seit Geburt oder frühester Kindheit nachweisbar waren (PICKMANN, BIRCHER, BRAU-TAPIE, HASEBROEK, BUSCHWIG u. a.). Genauere Angaben über das familiäre Vorkommen von Varicen allerdings zunächst nur auf Grund anamnestischer Erhebungen haben DELBERT, KRÄMER, BENNET, NASSE, CLASEN, LÖHR, BÜDINGER, NICHOLSON, DE TAKATS und QUINT, JENSEN, DIEHL, PAYNE, SWINTON u. a. gemacht. Danach lassen sich in der Anamnese von 50—70% der Patienten Varicen bei den Blutsverwandten nachweisen. Ein wichtiges Beweisstück für die erbliche Bedingtheit der Varicen lieferten WEITZ, v. VERSCHUER, CURTIUS, TROISIER und LE BAYON u. a., die bei einer Anzahl ein-eiiger Zwillingspaare konkordantes Vorkommen von Varicen beobachten konnten. Ein gelegentlich diskordantes Verhalten, das nur bei weiblichen eineiigen Paarlingen nachzuweisen war, wird auf die Einwirkung der Schwangerschaft bei dem erkrankten Zwilling zurückgeführt.

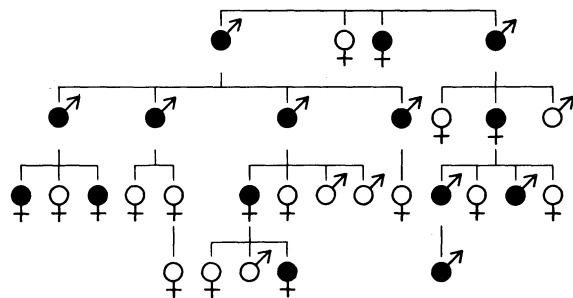


Abb. 30. Hämorrhoiden. (Stammbaum nach GUTMANN.)

Auf eine sichere Grundlage wurden unsere Kenntnisse über das Verhalten der erblichen Anlage der Varicen aber erst durch die Arbeiten von CURTIUS gestellt. Dieser Autor hat an Hand von Sippenuntersuchungen die Bedeutung der erblichen Varicenanlage und deren *einfach-dominantes Verhalten* nachgewiesen. In Abb. 29 ist einer der von CURTIUS aufgestellten Stammbäume wiedergegeben, aus dem hervorgeht, daß das Merkmal in ununterbrochener Generationsfolge weitergegeben wird.

Für die Hämorrhoiden hatte bereits vorher GUTMANN einen größeren Stammbaum auf Grund anamnestischer Erhebungen aufstellen können; der dominante Erbgang der Krankheitsanlage tritt auch in dieser Familie, deren Stammtafel in Abb. 30 dargestellt ist, klar zutage.

Für die Hämorrhoiden hatte bereits vorher GUTMANN einen größeren Stammbaum auf Grund anamnestischer Erhebungen aufstellen können; der dominante Erbgang der Krankheitsanlage tritt auch in dieser Familie, deren Stammtafel in Abb. 30 dargestellt ist, klar zutage.

CURTIUS kam auf Grund seiner umfangreichen Untersuchungen schließlich zu weitgehenden korrelationspathologischen Schlußfolgerungen. Bei der Durchmusterung von insgesamt 6000 unausgelesenen Individuen verschiedener Altersklassen wurde bei den Varicenträgern das gleichzeitige Vorkommen einer Reihe weiterer Phlebektasien festgestellt. So wurde Naevus vasculosus, Lippenangiome, senile Angiome, Teleangiectasia aranea, Teleangiectasia Unna und andere an Gesicht, Nasenseptum, Brust, Rücken und Kreuzbein lokalisierte Teleangiectasien bei Trägern von Varicen, Hämorrhoiden oder Varicocelen gefunden. Von PÄTZOLD wurde ferner durch capillarmikroskopische Beobachtungen das Vorkommen von stark geschlängelten und aneurysmatisch erweiterten Capillaren bei Varicenträgern nachgewiesen. Die Varicen erscheinen also bei einer derartigen Betrachtungsweise nur als das Hauptmerkmal einer von den großen venösen Hauptstämmen bis zu den Capillaren reichenden Systemerkrankung. Diese Ergebnisse veranlaßten CURTIUS zur Aufstellung seines *Status varicosus*, den er auf eine allgemeine und ererbte Erweiterungstendenz des gesamten

Venensystems zurückführt. Auch die OSLERSche Krankheit, der wir unseres Erachtens zu Recht ein eigenes Kapitel gewidmet haben, wird als eine besonders schwere und gefährliche Erscheinungsform des Status varicosus aufgefaßt. Später hat dann CURTIUS Hernien und Fußdeformitäten, insbesondere Pedes plani, mit einbezogen und eine allgemein ererbte Bindegewebsschwäche als gemeinsame genetische Grundlage postuliert. Bei der erbanalytischen Auswertung der Befunde kommt CURTIUS zu dem Schluß, daß für einzelne Merkmale des Status varicosus wie z. B. die Beinvaricen der einfach-dominante Erbgang sicher nachgewiesen ist. Für die Polyphänie des übrigen Krankheitskomplexes mit seinen starken inter- und intrafamiliären Schwankungen wird an das Vorliegen einer multiplen Allelie gedacht, außerdem der Einfluß von Modifikations- bzw. Hemmungsfaktoren in Betracht gezogen. Bei besonders frühzeitiger und schwerer Ausprägung des Status varicosus wird Belastung durch beide Eltern, also homozygote Genkonstitution angenommen und durch entsprechende Beobachtungen belegt (DIEHL).

Die von CURTIUS auf Grund sorgfältiger statistischer Auswertung eines großen Untersuchungsgutes gewonnenen und eben skizzierten Schlußfolgerungen haben vor allen Dingen von dermatologischer Seite durch SIEMENS und BEEK eine ganz entschiedene Ablehnung erfahren. Diese Autoren konnten bei ihren Untersuchungen die herausgestellten genetischen Beziehungen nicht bestätigen und halten sie für Scheinkorrelationen. WEITZ glaubt dem Begriff des Status varicosus keinen besonderen klinischen Wert beimessen zu können, da dieser Status nach den Angaben von CURTIUS in 70% der Normalbevölkerung zwischen dem 35. und 50. Lebensjahr, also außerordentlich stark verbreitet angetroffen wird. Es erscheint uns heute verfrüht, zur Frage der Existenz des Status varicosus endgültig Stellung zu nehmen, es muß aber daran festgehalten werden, daß eine sich auf das gesamte Venengebiet erstreckende und einfach-dominant vererbare Krankheitsanlage die wichtigste Voraussetzung für die Varicenentstehung ist. Dem Alter, Geschlecht, Beruf, sowie mechanischen, hämodynamischen und innersekretorischen Momenten kommt dabei lediglich die Bedeutung von Realisationsfaktoren zu.

Über die Zusammenhänge zwischen Varicosis und einem bestimmten Konstitutionstypus finden sich im Schrifttum nur wenige und nicht übereinstimmende Angaben (BÜDINGER, CURTIUS u. a.); sicher faßbare Korrelationen konnten bisher nicht nachgewiesen werden.

6. Teleangiectasia hereditaria haemorrhagica.

(OSLERSche Krankheit.)

Die erste eingehende klinische Beschreibung dieses Krankheitsbildes, für das noch eine große Zahl anderer, zum Teil recht umständlicher Bezeichnungen vorgeschlagen wurde, stammt von dem amerikanischen Arzt OSLER aus dem Jahre 1901. Lange Zeit vor OSLER wurden von BABINGTON (1865), WICKHAM LEGG (1876) und RENDU (1896) familiär und hereditär auftretende Krankheitsbilder beschrieben, die rückschauend ebenfalls als Fälle von OSLERScher Krankheit angesehen werden dürfen. RENDU kommt dabei das Verdienst zu, die Erkrankung gegen die Hämophilie, mit der sie vielfach in Beziehung gebracht wurde, scharf abgegrenzt zu haben. Die klinische Sonderstellung und Selbständigkeit der Teleangiectasia hereditaria haemorrhagica wurde aber erst durch die OSLERSchen Veröffentlichungen herausgearbeitet.

Das klinische Bild des Leidens ist gekennzeichnet durch die Trias: multiple Teleangiectasien, Neigung zu Haut- und Schleimhautblutungen und Heredität. Zu den konstantesten Zeichen gehören die am Nasenseptum bereits im ersten

Lebensjahrzehnt, an den übrigen Körperstellen meist erst im Erwachsenenalter auftretenden Teleangiektasien mit ausgesprochener Blutungsneigung. Sie sind meist von rundlicher Form, gelegentlich auch netz- oder spinnenförmig und können bis zu etwa 5 mm Durchmesser anwachsen. Die kleineren Gefäßknötchen sind intensiv rot gefärbt, überragen je nach ihrer Größe das Hautniveau und verschwinden auf Glasspateldruck, während sich die dunkelroten größeren durch Druck nicht ganz wegdrücken lassen. Von besonderer klinischer Bedeutung ist die Verteilung der Teleangiektasien, die zwar an allen Körperstellen und allen

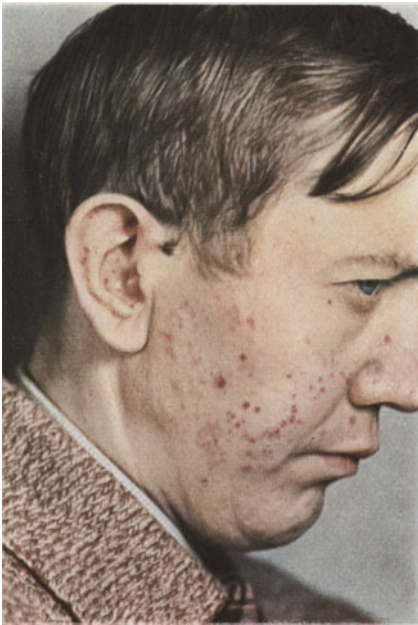


Abb. 31.

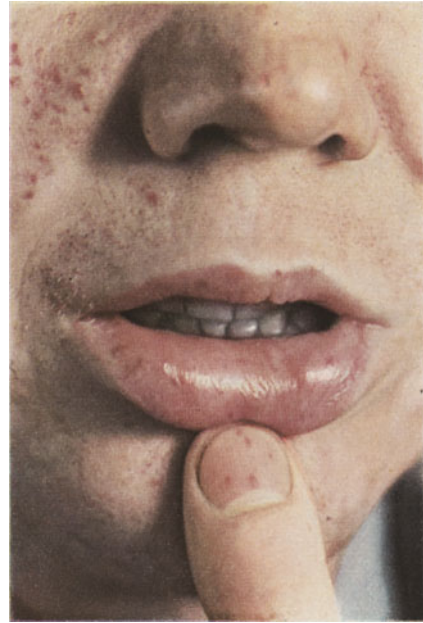


Abb. 32.

Abb. 31 u. 32 geben zwei Farbaufnahmen eines eigenen Falles von OSLERScher Krankheit wieder, der die Verteilung der Teleangiektasien an Wangen, Ohrmuschel, Unterlippe und Finger besonders deutlich erkennen läßt.

mit Schleimhaut ausgekleideten Organen gefunden werden können, aber doch ausgesprochene Prädilektionsstellen haben. Fast regelmäßig lassen sich die typischen Blutgefäßknäuel am Nasenseptum nachweisen. Es gehört deshalb das seit früher Kindheit mehr oder weniger periodisch auftretende und von äußeren Einflüssen nur in geringem Maße abhängige Nasenbluten zu den fast regelmäßig geäußerten Klagen der betroffenen Patienten. Mit absteigender Häufigkeit finden sich Teleangiektasien auf den Wangen, an den Ohren, auf der Kopfhaut, an Hals und Nacken, relativ häufig auch an den Fingern und unter den Fingernägeln, selten jedoch an den übrigen Partien der Extremitäten und am Rumpf. Von den Schleimhäuten sind neben der Nasenschleimhaut vorzugsweise die Lippen- und Wangenschleimhaut, Zunge und Gaumen und die Konjunktiven befallen, während über die Beteiligung der Schleimhäute des Magen-Darmkanals und der Luftwege nur einzelne Beobachtungen vorliegen. Bei entsprechender Lokalisation der Teleangiektasien kann es also auch zu Lungenblutungen (ARRAK, LIBMAN und OTTENBERG), gastro-intestinalen Blutungen (OSLER, BOSTON, HURST und PLUMMER u. a.), Blasen- und Nierenblutungen (FOGGIE, GOTSCH, BLUM u. a.) kommen. Die Hämorrhagien treten spontan oder

nach geringfügigen Traumen auf. Von KELLY, HUTSCHISON und OLIVER, SCHMITT u. a. wurden jahreszeitliche Schwankungen beobachtet, die eine Regelmäßigkeit aber nicht erkennen lassen. Von anderen Autoren wird auf Zusammenhänge zwischen Auftreten der Teleangiectasien und der Blutungen mit Gravidität, Klimakterium oder auch Menstruation hingewiesen (CHIARI, HAWTHORNE, WAGNER u. a.).

Im Gegensatz zur Hämophilie finden sich bei der Teleangiectasia hereditaria haemorrhagica völlig normale gerinnungsphysiologische Verhältnisse. Auch werden abgesehen von der posthämorrhagischen, sekundären Anämie keinerlei charakteristische Abweichungen im übrigen Blutstatus festgestellt. An den inneren Organen wird meist ein normaler Befund erhoben. Nur FITZ-HUGH, CURSCHMANN u. a. beschreiben Milz- und Lebervergrößerung, SCHOEN, ROSENTHAL und UNNA sowie PILLSBURY u. a. berichten bei ihren Fällen über tastbaren

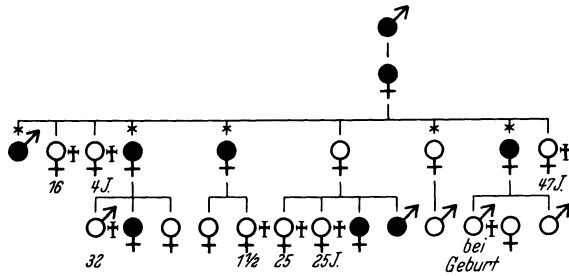


Abb. 33. Teleangiectasia haemorrhagica hereditaria, OSLERSche Krankheit. (Nach A. PROPPE.) ♂ untersucht.

Miltumor. Die histologisch nachgewiesenen Veränderungen im Aufbau des Bindegewebes (ROSENTHAL und UNNA u. a.) und die Kombination von OSLERScher Krankheit mit Phlebektasien, Varicen, Hämorrhoiden und Hernien haben CURTIUS veranlaßt, die Teleangiectasia hereditaria haemorrhagica als einen Zustand angeborener und vererbbarer

Gefäßwand- bzw. Bindegewebsschwäche dem von ihm aufgestellten Status varicosus zuzurechnen. Dieser Deutung ist aber von GOTTRON, SIEMENS u. a. widersprochen worden.

Die OSLERSche Krankheit ist ein ausgesprochen *erbliches Leiden* mit hoher Morbidität in den befallenen Sippen. Beide Geschlechter werden in gleichem Maße betroffen. Bisher liegen Beobachtungen aus über 100 Familien mit Berichten über mehr als 800 Krankheitsfälle vor. Die meisten Arbeiten finden sich im anglo-amerikanischen Schrifttum; eine viel geringere Zahl von Veröffentlichungen stammt aus Deutschland, Frankreich, Holland und den skandinavischen Ländern. Soweit wir die Literatur übersehen, ist die OSLERSche Krankheit bisher nur bei Angehörigen der weißen Rasse beobachtet worden; man darf aber nicht ohne weiteres auf Rassegebundenheit schließen, weil die Kenntnis dieser relativ seltenen Krankheit zu wenig verbreitet ist.

Von erbbiologischer Bedeutung ist das Vorkommen von deutlichen inter- aber auch intrafamiliären Schwankungen in der Schwere des Krankheitsbildes. Im Gegensatz zu den Vollbildern ist bei manchen Kranken die Zahl der Teleangiectasien und die Blutungsneigung gering (EAST). Solche abortiven Krankheitsbilder oder *formes frustes* können in einer Familie neben Vollbildern der Krankheit auftreten, so daß bei der Aufstellung eines Stammbaumes nur die eingehende, besonders auch rhinologische Untersuchung die möglichst vollständige Erfassung der Krankheitsträger sichert und damit Fehldeutungen bei der Erbanalyse verhindert. Familientafeln sind zwar von fast allen Autoren aufgestellt worden, doch stützen sich die meisten Diagnosen nur auf anamnestische Angaben der Probanden. Umfangreiche Sippen wurden von STEINER, FITZ-HUGH, EAST, ANDRY u. a. mitgeteilt. In einer von PROPPE veröffentlichten Familie konnte die Diagnose in einer größeren Zahl der Fälle durch direkte Untersuchung gesichert werden; wir bringen deshalb die Sippentafel dieser Familie zum Abdruck (Abb. 33).

Bei Berücksichtigung dieses Stammbaumes folgt die OSLERSche Krankheit einem *einfach-dominanten Erbgang*; zu diesem Erbmodus führen auch die Untersuchungen fast aller Autoren, die familienanamnestische Angaben machen. Einige Arbeiten berichten über Unterbrechung der Dominanz bzw. Fehlen des erblichen Charakters (STEINER, OSLER, SCHMITT, DUVOIR und Mitarbeiter, EDEL u. a.); das Vorkommen der phänotypisch nur wenig auffälligen Krankheits-träger und der Mangel an systematischer Untersuchung der einzelnen Familienmitglieder legt aber die Vermutung nahe, daß in diesen Familien Anlageträger unentdeckt geblieben sind, so daß die gemachten erbbiologischen Schlüsse als Fehldeutungen angesehen werden müßten.

Vor der Erwägung erbpflegerischer Maßnahmen erscheint es erforderlich, einige Angaben über den Einfluß der Krankheit auf Lebensdauer und allgemeine soziale Lage der betroffenen Menschen zu machen. Die Zahl der Todesfälle, bei denen die Todesursache in engerem Zusammenhang mit dem Leiden steht, ist recht gering. Entsprechende Fälle werden von BOSTON, CHIARI, CURTIUS, PAUL u. a. mitgeteilt. In einzelnen Familien ist aber mit höherer Mortalität zu rechnen; so konnte PAUL allein von 3 Todesfällen in einer Familie berichten. Andererseits weist eine nicht geringe Zahl von Patienten ein recht hohes Lebensalter auf (ANDREY: 93 Jahre, STEINER: 92 Jahre, KENEDY: 80 Jahre, REINIGER: 72 Jahre, POSTMA: 70 Jahre). Von einer wesentlichen Beeinträchtigung der körperlichen oder geistigen Leistungsfähigkeit der Kranken wird in den vorliegenden Arbeiten nur ganz selten berichtet. Angesichts dieser Sachlage werden sich eingreifende gesetzliche Maßnahmen nur schwer vertreten lassen. In manchen Fällen wird man aber von einer Eheschließung abraten müssen (WEITZ).

7. Endarteriitis obliterans (v. WINIWARTER).

(Thrombangiitis obliterans, BUERGER. Endangiitis obliterans.)

Die erste umfassendere Schilderung dieses im letzten Jahrzehnt immer häufiger beschriebenen Krankheitsbildes stammt von v. WINIWARTER, einem Schüler BILLROTHs aus dem Jahre 1878. Rückschauend betrachtet WEISS als erste Veröffentlichung eine von SKEGG aus dem Jahre 1850 stammende Arbeit. In Anlehnung an eine zwei Jahre früher erschienene Arbeit von FRIEDLÄNDER über histologische Befunde an Gefäßen schlug v. WINIWARTER die Bezeichnung *Endarteriitis obliterans* vor. Inzwischen sind mehr als 30 Namen (s. BROWN, ALLEN und MARHORNER) für das gleiche Krankheitsbild geprägt worden, die der verschiedenartigen pathologisch-histologischen Auslegung der mikroskopischen Befunde entsprechen. So wurden die Veränderungen an den Gefäßen als Ausdruck einer atypisch verlaufenden Arteriosklerose mit Thrombose und nachfolgende Organisation des Thrombus (v. ZOEGE-MANTEUFFEL, WEISS u. a.) oder, wie heute von den meisten Autoren als eine von der Intima ausgehende entzündliche Gefäßwunderkrankung besonderer Art aufgefaßt. Über die Nomenklatur herrscht jedenfalls noch keine Einigkeit und in der Vielheit der Namen kommt die mangelnde Klarheit über Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung zum Ausdruck. Es liegt aber bis zur endgültigen Klärung des Krankheitsgeschehens kein Grund vor, den ursprünglich geprägten Ausdruck *Endarteriitis obliterans* durch einen anderen zu ersetzen. Insbesondere ist gegen die von BUERGER geprägte Bezeichnung *Thrombangiitis obliterans* Widerspruch erhoben worden (DIETRICH, GRUBER u. a.). BUERGER, der erstmals an Hand eines großen Krankengutes (500 Fälle) ausführlich über das Krankheitsbild berichtete, war wie auch schon WEISS, BUNGE u. a. der Meinung, daß die Thrombose in den Gefäßen primär entstanden sei und mit der Gefäßwunderkrankung parallel laufe. Eine Thrombosierung der Gefäße wird zwar häufig gefunden, ihre unbedingte Notwendigkeit zur

Entstehung der Funktionsstörung aber abgelehnt. Es wird vielmehr heute angenommen, daß die röhrenförmige oder die mehr isoliert-polsterförmige Intimawucherung der Arterien mit nachfolgender fibrinoider Ausschwätzung der wesentliche pathologische Vorgang ist, der zur Verlegung der Arterienlumina führt. Die Entzündung greift dann auf die übrigen Gefäßschichten und das perivasculäre Gewebe über, führt durch narbige Schrumpfung zur weiteren Lumeneinengung. Dieser Vorgang zieht auch die Venen in Mitleidenschaft und bewirkt außerdem eine Schädigung der benachbarten Nervenfasern. Schließlich muß auch die Beteiligung einer erheblichen vasomotorischen Komponente für das Zustandekommen der krankhaften Veränderungen in Betracht gezogen werden. Auf Grund der inzwischen von JÄGER, DÜRCK u. a. beigebrachten Untersuchungsergebnisse in anderen Gefäßgebieten des Körpers darf heute die Endarteriitis obliterans als eine ausgesprochen chronisch verlaufende, generalisierte Gefäß-erkrankung aufgefaßt werden, von der allerdings die unteren Extremitäten bevorzugt und besonders schwer befallen werden. Daß wir es nicht nur mit einer Erkrankung der Extremitätengefäße zu tun haben, geht weiterhin aus den von neurologischer Seite stammenden Arbeiten über neurologische und psychiatrische Syndrome hervor, die autoptisch auf eine Endarteriitis obliterans der Gehirngefäße zurückgeführt werden konnten (FOERSTER und GUTTMANN, SPATZ, ESSEN, LANGE, BIELSCHOWSKY u. a.). Es fanden sich bei manchen dieser Fälle auch charakteristische Veränderungen an den Extremitätengefäßen, sie traten aber im klinischen Bild zurück. Eine Erweiterung des Krankheitsbildes strebt MARCHESANI auf Grund von Befunden am Auge an, die er bei der Periphlebitis retinae juvenile (juvenile rezidivierende Glaskörperblutung) erhoben hat. Sein Vorgehen ist bisher von SCHMERER, LANGE, MÉSZÁROS u. a. unterstützt worden, stößt aber heute noch bei der Mehrzahl der Ophthalmologen auf Widerspruch.

Auf das klinische Bild der Extremitätenerkrankung soll hier im einzelnen nicht näher eingegangen werden. Meist läßt sich im Krankheitsverlauf das Stadium der vasomotorisch bedingten und vorübergehenden Ischämie von dem Stadium der ernsteren trophischen Störungen abgrenzen. Im Beginn des Leidens klagen die Kranken über Ameisenlaufen, Kribbeln, Kälte- und Schweregefühl in einem der beiden Beine, schließlich über anfallsweise, nach mehr oder weniger langem Gehen auftretende, krampfartige Schmerzen in den Unterschenkeln, die als intermittierende Hinken jahrelang das führende Symptom sein können. Unter außerordentlich langsamem Fortschreiten des Gefäßprozesses kommt es zu Beschwerden auch im anderen Bein, seltener in den Armen. Zu dieser Zeit läßt sich die Pulswelle der größeren Extremitätenarterien an typischer Stelle nicht mehr deutlich fühlen. Es treten zunächst schwer beeinflussbare, lang andauernde Schmerzzustände in den Beinen auf, schließlich kommt es zu einseitiger Gangrän, die die Amputation eines und vielfach weiterer Gliedmaßenabschnitte notwendig macht.

Das Manifestationsalter des Leidens liegt zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr. Der relativ frühe Krankheitsbeginn ist ein differentialdiagnostisch wichtiges Kennzeichen, das auch in der Bezeichnung juvenile Gangrän oder in dem in der japanischen Literatur zu findenden Ausdruck „Gangrän der Jungen“ seinen Niederschlag gefunden hat. Die Endarteriitis obliterans befällt Männer sehr viel häufiger als Frauen. Die Zahl der diagnostisch einwandfreien Erkrankungen bei Frauen wird nach einer Zusammenstellung aus der Weltliteratur von MILLMAN nur mit rund 22 Fällen angegeben.

Das anfangs fast ausschließlich bei Angehörigen der jüdischen Rasse beobachtete und deshalb gelegentlich auch als *Russian-Jewish Disease* bezeichnete Krankheitsbild ist inzwischen in fast allen Rassen und Völkern beschrieben worden; aus den meisten europäischen Ländern liegen Beobachtungen

vor; ferner wird über Erkrankungen bei Türken (WIETING, NECHAT), Javanern (LODDER und MÜLLER), Siamesen und Chinesen (NOBLE, MELENEY und MILLER), Japanern (KOYANO, HÄRTEL u. a.) berichtet. Allerdings wird man bei manchen Beobachtungen syphilitische Gefäßkrankungen differentialdiagnostisch in Erwägung ziehen müssen; das gilt auch für die gründliche Mitteilung von YATER über 5 Fälle bei Negeren, die alle eine positive Komplementreaktion aufwiesen. Von dem bis heute veröffentlichten Krankengut gehört nur etwas mehr als die Hälfte der Kranken der jüdischen Rasse an (MARCHAK), was in Anbetracht des minimalen Anteils an der Gesamtbevölkerung die Annahme einer erhöhten Belastung der jüdischen Rasse bestätigt. Allerdings liegt auch in nicht wenigen Arbeiten, die über ein verhältnismäßig großes Krankengut berichten, die Zahl der jüdischen Patienten weit unter diesem Hundertsatz; auf Grund derartiger Beobachtungen liegt dann der Schluß nahe, daß von einer besonderen Belastung der jüdischen Rasse nicht gesprochen werden könne. In bezug auf die Morbiditätsverhältnisse ist zu sagen, daß das verstärkte ärztliche Interesse und das Anwachsen der Kasuistik zu einer Scheinzunahme führt; es wird aber auch von manchen Autoren seit dem Krieg eine wirkliche Zunahme der Krankheitsfälle angenommen.

In der Ursachenforschung der Endarteriitis obliterans haben schon immer zwei äußere Faktoren eine wichtige Rolle gespielt; und zwar läßt sich bei einem großen Teil der Patienten der Beginn des Leidens mit einem starken Kälte- und Nässeschaden oder mit Tabakabusus in Zusammenhang bringen. So war es z. B. auffallend, daß von den erkrankten Kriegsteilnehmern des Weltkriegs ein großer Teil an der Ostfront gestanden hatte, wo er ungewöhnlichen Kältestrapazen ausgesetzt war. BIER und andere setzten sich in solchen Fällen mit Nachdruck für die Anerkennung des Leidens als Kriegsdienstbeschädigung ein.

Hinsichtlich des Tabaks haben HARKAVY und SILBERT die interessante Feststellung gemacht, daß Endarteriitiskranke bei intracutaner Applikation eines Tabakauszuges eine starke örtliche Hautreaktion zeigen, die bei gesunden Menschen ausbleibt. Neben den Fällen, für die einer der genannten Faktoren ätiologisch in Betracht gezogen werden kann, bleibt aber ein nicht geringer Teil, bei dem sich Kälte- bzw. Nässeschäden oder übermäßiger Tabakverbrauch in der Anamnese nicht nachweisen lassen. Weiterhin haben die Untersuchungen von RATSCHOW gezeigt, daß bei Arbeiterinnen, die in Fischkonservenfabriken langdauernder und erheblicher Kälte- und Nässeinwirkung ausgesetzt waren, erstliche periphere Durchblutungsstörungen im Sinne der Endarteriitis obliterans nicht aufgetreten sind. Ebenso konnte RATSCHOW bei einer Sichtung des veröffentlichten Krankengutes unter besonderer Berücksichtigung des Berufes feststellen, daß von 109 Fällen nur 11 Kranke dauernd bei schwerer körperlicher Arbeit Kälte und Nässe ausgesetzt waren, während 23 Patienten aus Berufen stammten, in denen sie bei körperlich leichter Arbeit groben thermischen Einflüssen nicht unterworfen waren.

Es hat auch nicht an Versuchen gefehlt, in der Störung eines bestimmten Organs bzw. Organsystems die Krankheitsursache zu erblicken. Wegen des bevorzugten Befallenseins des männlichen Geschlechts lag insbesondere die Annahme krankhafter innersekretorischer Störungen nahe. NUSSELT dachte auf Grund seiner Beobachtungen an eine hyperthyreotische Störung, während OPPEL mehr eine Überfunktion der Nebennieren in Erwägung zieht. Auf weitere ätiologische und pathogenetische Vorstellungen soll hier nicht näher eingegangen werden.

Es lag angesichts dieser widersprechenden Beobachtungen nahe, für das Zustandekommen der typischen Gefäßveränderungen noch ein anlagemäßiges Moment verantwortlich zu machen. Diese Vermutung haben insbesondere

Tabelle 12.

Lfd. Nr.	Auter und Jahr	Alter	Geschlecht	Verwandtschaftsgrad	Bemerkungen
<i>I. Diagnostisch ausreichend gesicherte familiäre Fälle.</i>					
1	GOLDFLAM, S. (1895)	35	♂	Patient	Bei beiden Brüdern waren die Unterextremitäten befallen
		44	♂	Bruder	
2	WEISS, E. (1895)	38	♂	Patient	Doppelseitige Amputation nach GRITTI Amputation im unteren Drittel des rechten Oberschenkels
		36	♂	Bruder	
3	IDELSEN, H. (1924)	24	♂	Patient	Gangrän eines Fußes, Amputation Claudicatio intermittens
		jünger	♂	Bruder	
4	RECHTMANN, A. M. (1929)	20	♂	Patient	„Phlebitis migrans“ eines Unterschenkels Amputation eines Unterschenkels
		?	♂	Vater	
5	MÉSZÁROS, K. (1931)	22	♂	Proband	Pulsation der Aa. radial., ulnar., brachial., dorsal. pedes beiderseits nicht zu tasten Diagnose ebenfalls auf „Fehlen bzw. starke Herabminderung der Arterien- pulsation und torpiden Geschwüre gestützt“. „Der capillarmikroskopische Befund spricht gegen vasomotorische Neurose“. Ein Bruder und eine Schwester sind zur Zeit der Untersuchung gesund
		51	♀	Mutter	
		28	♀	Schwester	
		27	♂	Bruder	
		26	♀	Schwester	
		24	♀	Schwester	
		19	♂	Bruder	
6	SAMUELS, S. S. (1932)	34	♂	Proband	Erkrankung des linken Fußes Beide Brüder hatten mit 24 Jahren die ersten Beschwerden Jahrelang wegen Endart. oblit. in Behand- lung. Tod wahrscheinlich an Coronar- verschuß Längere Zeit wegen Endarteriitis obl. be- handelt. Tod an Herzinsuffizienz Gangrän des linken Fußes Gangrän des linken Fußes
		33	♂	Bruder	
		29	♂	Bruder	
		42	♂	Proband	
		35	♂	Bruder	
		40	♂	Bruder	
		48	♂	Patient	
43	♂	Bruder			
7	STRÄUSSLER u. Mitarbeiter (1937)	63	♀	Mutter	Klinisch in beiden Fällen Herderschei- nungen ohne Extremitätengangrän. Dia- gnose Endart. obl. der peripheren Gefäße durch Sektion bestätigt
		47	♂	Sohn	
8	PARKES WEBER, F. (1937) PARKES WEBER, F. u. H. HU- BER (1939)	58	♂	Vater	Amputation des linken Unterschenkels Claudicatio intermittens. Ulcus cruris. Gangrän der kleinen Zehe links
		33	♂	Sohn	
9	WILENSKY, N.D. u. W. S. COL- LENS (1938)	34	♀	Patient	Beide Beine und linker Unterarm befallen Leidet seit 14 Jahren an intermittierendem Hinken
		40	♀	Schwester	
10	FUGAZZOLA, F. (1938)	44	♂	Proband	Intermittierendes Hinken. Beide Unter- schenkel ergriffen. Großzehe links ab- gestoßen Dritte Zehe beiderseits amputiert. Beide Unterschenkel ergriffen Linke Großzehe amputiert. Gangrän an beiden Füßen Intermittierendes Hinken. Rechter Fuß gan- gränös. Amputation wegen Sepsisgefahr Erstes Auftreten am linken Fuß. Jetzt beide Unterschenkel gleichmäßig befallen Nach Aussage der Geschwister gleiche Krankheit. Starb infolge Komplikationen nach Entfernung der rechten Großzehe
		29	♂	Bruder	
		35	♀	Schwester	
		26	♂	Bruder	
		40	♂	Bruder	
		?	♂	Bruder	

Tabelle 12 (Fortsetzung).

Lfd. Nr.	Autor und Jahr	Alter	Geschlecht	Verwandtschaftsgrad	Bemerkungen
<i>II. Wahrscheinliche, familiär aufgetretene Krankheitsfälle.</i>					
11	V. ZOEGE-MAN-TEUFFEL (1893)		♀	Patientin	
			♀	Schwester	
			♀	Schwester	
12	STERNBERG, C. (1895)	31	♂	Patient	Gangrän an der linken Hand. Beide Beine befallen
		16	♂	Bruder	„Zeitweilig auftretendes Kältegefühl in den Waden, Reißen in den Händen und Füßen und Schwäche in den unteren Extremitäten.“
13	HIGIER, H. (1922)	31	♂	Patient	Schmerzen und schnelles Ermüden der Beine
		?	♀	Mutter	Desgl.
14	FRIEDMANN (1931)	40	♂	Patient	Erkrankte an Sprachstörung, Schwindelanfällen, linksseitiger Hemianopsie. Sektion: Enderteriitis obl. der linken A. fossae Sylvii.
			♀	Mutter	Mutter des Pat. litt an einer ähnlichen Erkrankung
15	SILBERT, S. (1935)				Verf. sah achtmal die Erkrankung bei je 2 Brüdern
<i>III. Fragliche, familiär aufgetretene Krankheitsfälle.</i>					
16	NIEMEYER, R. (1921)	30	♂	Patient	„Krankhafte Veränderungen am Gefäßsystem“, die im Anschluß an Typhus aufgetreten sind. (Schwellung des linken Beines nach längerem Gehen und Stehen, Taubheitsgefühl und Schweregefühl in der linken Hand.)
		56	♀	Mutter	
17	PÄSSLER (1938)	26	♂	Patient	Großvater habe die Hand erfroren, sie sei abgestorben und abgefallen
		?	♂	Großvater	

MICHEL, KRAMPF, KAZDA, STAFF, SILBERT, CSERNA, AMINJEW, FARKAS, CELEN, RÖPKE, RIEDER, DÜRCK, ZOLOTOVA u. a. ausgesprochen. Um die Bedeutung eines etwaigen an die Erbmasse gebundenen Faktors zu erkennen, haben wir das erreichbare Schrifttum nach familiären und hereditären Beobachtungen durchgesehen und gemessen an der Gesamtzahl des veröffentlichten Krankengutes verhältnismäßig wenig verwertbare Angaben gefunden. Sie seien hier in einer tabellarischen Übersicht in zeitlicher Folge zusammengestellt. Da in manchen Berichten über familiäres Vorkommen von Enderteriitis obliterans die Diagnose nicht ausreichend gesichert schien, wurden diese als wahrscheinliche familiäre Krankheitsfälle von den durch ausführliche Beschreibung oder Operations- bzw. Sektionsbefunde gesicherten Fällen abgetrennt; der Vollständigkeit halber wurde eine weitere Gruppe angeschlossen, deren Diagnose als fraglich bezeichnet werden muß.

Einen wertvollen Beitrag hat in jüngster Zeit FUGAZZOLA geliefert, der in einer Familie unter 9 Geschwistern das Leiden bei 5 Brüdern und einer Schwester sicher nachweisen konnte. Besonders wichtig ist dabei die Tatsache, daß es sich bei den Eltern der Kranken um Vetter und Base ersten Grades handelt; es wird damit recessives Verhalten der Krankheitsanlage nahegelegt.

In Abb. 34 wird die von MÉSZÁROS aufgestellte Familienstammtafel mit auffälliger familiärer Häufung der Endarteriitis obliterans wiedergegeben; die Diagnose stützt sich jeweils auf eingehendere klinische Untersuchungen. Die einzigen systematischen Familienuntersuchungen stammen von PARKES WEBER und HUBER. Der in Abb. 35 wiedergegebene Stammbaum ist ihrer Arbeit entnommen.

Bei den 12 als diagnostisch sicher angesprochenen familiären Beobachtungen handelt es sich zweimal um das Vorkommen der Endarteriitis obliterans bei Vater und Sohn, zweimal bei Mutter und Sohn, zweimal bei Geschwistern.

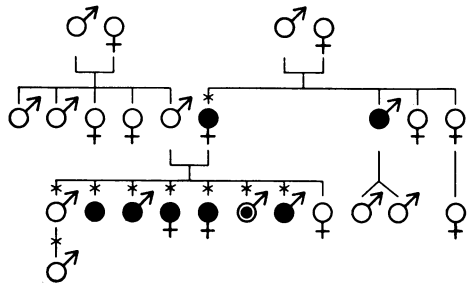


Abb. 34. Endarteriitis obliterans. (Nach MÉSZÁROS.)

Unter den befallenen Geschwistern waren einmal 5 Brüder und 1 Schwester, dreimal 3 Brüder, viermal 2 Brüder, einmal 3 und einmal 2 Schwestern erkrankt. Das bisher also insgesamt zwölfmal beschriebene familiäre Vorkommen der Endarteriitis obliterans dürfte zwar außerhalb des Bereichs des Zufälligen gelegen sein, reicht aber zu weitergehenden Schlußfolgerungen nicht aus.

Die Zwillingsforschung liefert, soweit wir das Schrifttum übersehen, bisher nur eine einzige Beobachtung von MEULENGRACHT und ØLLGAARD. Es handelt sich um ein eineiiges männliches Zwillingspaar im Alter von 44 Jahren mit konkordantem Verhalten; der Beginn der Erkrankung lag bei dem einen Paarling 8, bei dem anderen 10 Jahre zurück. v. HASSELBACH, der kürzlich eine umfassende Darstellung des Krankheitsbildes gegeben hat, fand in seinem

großen Krankengut einmal diskordantes Verhalten bei einem männlichen Zwillingspaar, über dessen Eineiigkeit allerdings nichts ausgesagt wird.

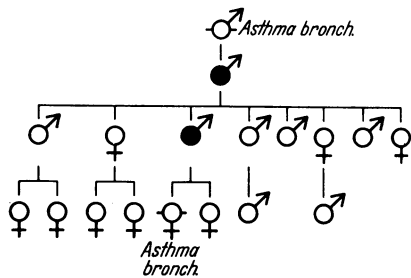


Abb. 35. Endarteriitis obliterans. (Nach PARKES WEBER und HUBER.)

Wenn wir das vorhandene Beobachtungsgut überblicken, so darf wohl die Vermutung ausgesprochen werden, daß bei der Entstehung des Leidens ein Anlagefaktor im Spiele ist, daß aber die Krankheitsmanifestation weitgehend von äußeren Faktoren abhängig ist. Diese Vorstellung könnte auch erklären, daß das Leiden nach der bisher vorliegenden

Kasuistik in der Mehrzahl der Fälle isoliert vorkommt. Mit einem gewissen Recht werden Kälte, Nässe und starker Tabakverbrauch als solche Realisationsfaktoren angesprochen, während für einen beträchtlichen Teil der Fälle die Aufdeckung der von außen einwirkenden Schädlichkeiten nicht gelingt.

Für den endgültigen Nachweis des wohl mit Recht vermuteten Anlagefaktors und die Klärung seines erbpathologischen Verhaltens sind weitere systematische Sippenuntersuchungen dringend erwünscht, bei denen die intern-medizinischen Befunde notwendigerweise durch die Ergebnisse der ophthalmologischen und neurologischen Untersuchung zu ergänzen wären.

Bei gutachtlichen Äußerungen über die Endarteriitis obliterans dürfte es sich wie bisher empfehlen, den äußeren Faktoren eine wesentliche Bedeutung zuzumessen, auch wenn ihre Einwirkung längere Zeit zurückliegen sollte.

8. Capillaren. Vasoneurotische Diathese.

Für den Nachweis der Erbbedingtheit der Capillarform liegen eine Reihe wertvoller Untersuchungen an erbgleichen und erbverschiedenen Zwillingspaaren vor. Zuerst hat die O. MÜLLERSche Schule durch MAYER-LIST und HÜBENER an 27 eineiigen und 23 zweieiigen Paaren capillarmikroskopische Untersuchungen angestellt und dabei den Nachweis führen können, daß die Capillarbilder von 22 der 27 als gleicherbig angesprochenen Zwillingspaare jeweils völlig übereinstimmen, während bei den restlichen 5 Paaren geringe Unterschiede bemerkt wurden. Von den 23 zweieiigen Zwillingspaaren wurde in 20 Fällen deutliche Diskordanz in der Capillarausprägung gefunden. Diese Untersuchungsergebnisse sind inzwischen von LOTTIG, DOXIADES und UHSE, SCHILLER, LEHMANN und HARTLIEB u. a. bestätigt worden. Zur Erklärung der bei einzelnen eineiigen Zwillingspaaren vorkommenden Abweichungen ziehen LEHMANN und HARTLIEB in Anlehnung an E. FISCHER die Einwirkung peristatischer Faktoren im Embryonalleben in Betracht. Nach den heute vorliegenden Ergebnissen der Zwillingsforschung kann also gesagt werden, daß die Capillarstruktur ein erbbedingtes und weitgehend umweltstabiles Merkmal ist. Selbstverständlich sollen damit nicht feinere morphologische Veränderungen ausgeschlossen werden, wie sie etwa durch Erkrankungen, Funktionsstörungen, extrem einseitige Ernährung usw. verursacht werden können.

Die Zwillingsuntersuchungen haben aber auch die Erbbedingtheit des von O. MÜLLER in klassischer Weise herausgearbeiteten Gefäßsyndroms der vasoneurotischen Diathese dargetan. Mit dem Begriff der vasoneurotischen Diathese umspannt O. MÜLLER ein umfangreiches klinisches Gebiet, das vor allem von PARRISIUS capillarmikroskopisch erforscht wurde und durch den Nachweis des spastisch-atonischen Symptomenkomplexes charakterisiert ist. Hierher gehören also klinische Zustandsbilder wie Dermographismus, Erythema pudicitiae, Cutis marmorata, Acrocyanose und andere. Da aber, soweit wir sehen, erbpathologische Studien zu diesen verschiedenen Erscheinungsformen der vasoneurotischen Diathese bisher nicht vorliegen, so muß auf eine ausführliche Behandlung im Rahmen dieses Handbuchs verzichtet werden. Dagegen rechtfertigt das vorhandene Beobachtungsgut und die selbständige Stellung des Morbus Raynaud eine eigene Darstellung. Untersuchungsergebnisse von MAYER-LIST und HÜBENER an vasoneurotischen Zwillingen sprachen bereits im Sinne einer erblichen Bedingtheit der Vasoneurose. Nachuntersuchungen von SCHILLER, LEHMANN und HARTLIEB u. a. hatten das gleiche Ergebnis. Schließlich hat RATSCHOW in einer Familie das Vorkommen der Acrocyanose bei 2 Schwestern und den 5 Kindern (3 Töchter und 2 Söhne) der einen sicherstellen können; diese Beobachtung legt ebenfalls *dominantes* Verhalten der krankhaften Erbanlage nahe. Zur Erhärtung dieser Annahme können heute weitere Stammbäume noch nicht beigebracht werden. Wer aber einmal in einer Gegend gearbeitet hat, wo Vasoneurose häufig vorkommt, wie etwa in Schwaben, dem drängt sich schon in der täglichen Praxis der Gedanke an eine erbliche Gebundenheit der Vasoneurose ohne weiteres auf (O. MÜLLER).

9. RAYNAUDSche Krankheit.

Unter dem Titel „De l'asphyxie locale et de la gangrène symétrique des extrémités“ veröffentlichte M. RAYNAUD im Jahre 1862 den ersten größeren Bericht über ein Krankheitsbild, zu dem bereits vorher ältere Autoren kasuistische Beiträge geliefert hatten. Da sich RAYNAUD um die klinische Darstellung und um die pathogenetische Deutung des Krankheitsbildes in besonderem Maße verdient gemacht hat, ist von CASSIRER die Bezeichnung „RAYNAUDSche

Krankheit“ geprägt worden. Dieser Ausdruck hat dann auch in der Literatur weitgehend Eingang gefunden, zumal keiner der anderen vorgeschlagenen Namen das Wesen der Erkrankung befriedigend kennzeichnet.

Die Schwierigkeiten, die einer ätiologischen und pathogenetischen Deutung der Krankheitserscheinungen entgegenstehen, — besonders da diese auch symptomatisch bei anderen Leiden auftreten können —, und der Mangel an übereinstimmenden pathologisch-anatomischen Befunden haben bisher eine klare klinische Abgrenzung des *Morbus Raynaud* verhindert. Von manchen Autoren wird die Existenz eines einheitlichen Krankheitsbildes überhaupt geleugnet (PEET und RAHN). LEWIS fordert eine straffere begriffliche Begrenzung und unterscheidet zwischen RAYNAUDSchem *Phänomen* und RAYNAUDScher *Krankheit*; mit dem ersten Ausdruck bezeichnet er alle die leichten Zustände, die mit anfallsweise auftretender spastischer Unterbrechung der Fingerdurchblutung und vorübergehender Verfärbung der Haut einhergehen. Unter RAYNAUDScher Krankheit dagegen will LEWIS nur die schwereren Fälle verstanden wissen, die durch „intermittierende Spasmen in den Fingerarterien mit oder ohne lokale Ernährungsstörung“ gekennzeichnet sind. LEWIS nimmt dann noch eine weitere Unterteilung in leichte und schwere, d. h. ohne bzw. mit lokalen Ernährungsstörungen einhergehende Formen der Krankheit vor. RATSCHOW hat in seiner neuesten Studie über die peripheren Durchblutungsstörungen auf die Benutzung des Ausdrucks RAYNAUDSche Krankheit ganz verzichtet und spricht in Anlehnung an LEWIS nur von RAYNAUDSchem Phänomen.

Diese einleitenden Bemerkungen sollten die Schwierigkeiten aufzeigen, die heute noch in bezug auf Klinik und Differentialdiagnose dieser Gefäßerkrankung bestehen, und die naturgemäß eine erbpathologische Stellungnahme erschweren. Da aber andererseits das Schrifttum eine nicht geringe Zahl von verwertbaren Hinweisen auf die erbliche Bedingtheit des Leidens enthält, soll einer solchen Stellungnahme nicht aus dem Weg gegangen werden.

Im klinischen Symptomenbild läßt sich unterscheiden zwischen vasomotorischen, sensiblen und trophischen Störungen. Unter der Einwirkung von Nässe und Kälte, aber auch ohne stärkere Abkühlung sowie nach psychischen Erregungen kommt es anfallsweise zu hochgradiger lokaler Bluteere, die von den Fingerspitzen unter graublauer bis totenblauer Verfärbung der Haut langsam fortschreitet. Im allgemeinen werden ein oder mehrere Finger beider Hände, selten auch einmal Zehen, Nase und Ohren befallen. Bei mangelhafter Lösung der arteriellen Sperre entsteht weiterhin unter geringgradiger Schwellung regionäre Cyanose und schließlich eine lokale Hyperämie. Bei längerer Dauer des Anfalls treten als sensible Zeichen Taubheitsgefühl, Thermoparästhesien und schließlich nicht unbeträchtliche Schmerzen hinzu. Die nach mehrstündiger Blutsperre auftretenden trophischen Störungen bestehen entweder in sklerodermartiger Schwellung und Verdickung der Haut oder aber in Atrophie und schließlich Blasenbildung der Haut mit nachfolgender Nekrose und Gangrän der distalsten Teile der Akra. Bezüglich der einzelnen mit dem Capillarmikroskop zu erhebenden Befunde, die für das Verständnis der vorliegenden Zirkulationsstörung wichtig sind, verweisen wir auf die treffliche Darstellung von O. MÜLLER in seinem Capillarbuch.

Die RAYNAUDSche Krankheit ist in ihrer leichtesten Form eine ziemlich stark verbreitete Gefäßerkrankung; sie kommt nach LEWIS als RAYNAUDSches Phänomen bei etwa 20% aller Studenten und Krankenschwestern ohne Bevorzugung eines der beiden Geschlechter vor. Die schwereren mit lokalen Ernährungsstörungen einhergehenden Formen werden vorzugsweise bei Frauen gefunden; so verhielt sich bei einem größeren Krankengut CASSIRERS die Zahl der Frauen

zu der Zahl der Männer wie 2:1. ALLEN und BROWN zählten unter 150 Raynaudkranken nur 5% bzw. bei Berücksichtigung der weniger sicheren Fälle nur 11% Männer. Die Unterschiede in den Zahlenangaben erklären sich in erster Linie aus der unterschiedlichen subjektiv-diagnostischen Auffassung; über das bevorzugte Befallensein des weiblichen Geschlechts mit der schweren Form der RAYNAUDSchen Krankheit herrscht aber weitgehende Übereinstimmung.

Eine engere Bindung der Krankheitsmanifestation an eine bestimmte Altersklasse ist nicht zu erkennen, die RAYNAUDSche Krankheit ist in nicht geringer Zahl bei Säuglingen von wenigen Wochen oder Monaten (PARKES WEBER, ULLRICH, DE DURAND und BOBILLO u. v. a.) und auch bei Patienten jenseits des 50. Lebensjahres beschrieben worden, wenn auch die Erkrankung nach diesem Zeitpunkt zu den Seltenheiten gehört.

Der Beruf spielt insofern eine Rolle, als die Arbeit in Kälte und Nässe die Auslösung von Raynauდანfällen außerordentlich begünstigt. Von mehreren Autoren wird außerdem auf Zusammenhänge mit chronischer Bleiintoxikation hingewiesen (RAYNAUD, CASSIRER u. a.).

Zu den Morbiditätsverhältnissen der einzelnen Rassen können verbindliche Angaben nicht gemacht werden. Bisher hat nur GEWIN über die Erkrankung bei einem 43jährigen „Farbigen“ berichtet, dessen rassische Zugehörigkeit aber nicht näher gekennzeichnet ist.

In der pathogenetischen Beurteilung des Leidens stehen sich noch die verschiedensten Ansichten gegenüber, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll. Wir wollen uns auf den Hinweis beschränken, daß sich in neuerer Zeit vor allem LEWIS in einer Reihe von Veröffentlichungen dahingehend geäußert hat, daß das Wesen der RAYNAUDSchen Krankheit nicht in einer erhöhten und zentral bedingten vasomotorischen Reizbarkeit sondern in einer gesteigerten lokalen Reaktionsbereitschaft der Arterienwand auf direkte Reize hin zu suchen sei. RATSCHOW faßt seine Ansicht in die folgenden Worte: „Das ‚Primum movens‘ liegt in den Lebensbedingungen des Erkrankten. Eine abnorme Reaktionsbereitschaft des Gewebegefäßnervensystems ist integrierender Bestandteil in der Pathogenese solcher Krankheiten“.

Im Gegensatz zu den Unstimmigkeiten in der pathogenetischen Auffassung herrscht weitgehende Einigkeit über die Bedeutung der *erblichen Krankheitsanlage* als den wichtigsten ätiologischen Faktor. Gestützt wird diese Anschauung durch die zahlreichen Veröffentlichungen über familiäres und hereditäres Vorkommen des Leidens (RAYNAUD, MAKINS, BEALE, BRAMANN, WEST, COLMAN und TAYLOR, SIMPSON, MONRO, ARNING, CASSIRER und HIRSCHFELD, DUPÉRIÉ, CURSCHMANN, ULLRICH, LÜDTKE, LEWIS und PICKERING, RATSCHOW, GROTE u. a.). Die Sichtung der von diesen Autoren veröffentlichten Beobachtungen hat folgendes Ergebnis: In etwa der Hälfte der Fälle des Krankengutes handelt es sich um das familiäre Vorkommen der Krankheit bei Schwestern; in den übrigen Familien kommt die Krankheit in zwei und mehr Generationen ebenfalls unter Bevorzugung des weiblichen Geschlechts zur Manifestation. Soweit wir sehen, ist ein Zwillingsbefund bisher nur von ULLRICH veröffentlicht worden, es handelt sich um ein zweieiiges männliches Zwillingspaar mit einem erkrankten und einem gesunden Paarling.

Zu eindeutigen erbpathologischen Schlußfolgerungen dürfte das bisher vorliegende familiäre und hereditäre Beobachtungsgut nicht genügen; ein erheblicher Mangel besteht z. B. darin, daß die einzelnen Familien durchweg nur anamnestisch und unvollständig erfaßt wurden. Einen wichtigen Beitrag zur Frage der Erbllichkeit haben bisher LEWIS und PICKERING geliefert, die über das Auftreten leichter Formen des Symptomenbildes (RAYNAUDSches Phänomen) in 2 bzw.

3 Generationen zweier Familien berichten konnten. In Abb. 36 ist die Stammtafel einer dieser Familien wiedergegeben. Die Analyse dieser beiden Stammbäume legt einen *einfach-dominanten* Erbgang der Krankheitsanlage nahe. Von manchen Autoren (WEISS, POPELOW, LUSTIG, CASSIRER und HIRSCHFELD u. a.) ist auf das Vorkommen von Raynaud und neuropathischen Zustandsbildern bei blutsverwandten Familienmitgliedern hingewiesen worden. Diese Unterlagen sind aber nicht durch systematische Untersuchungen gesichert und können

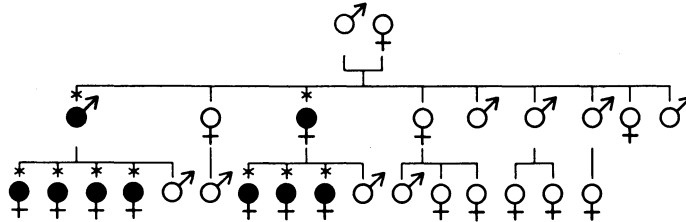


Abb. 36. RAYNAUDSches Phänomen. (Nach LEWIS und PICKERING.)

deshalb auch nicht zu konstitutionspathologischen Schlußfolgerungen herangezogen werden.

Zusammenfassend wird man sagen dürfen, daß beim Morbus Raynaud an der Wirksamkeit einer erblichen Anlage, die sich in den meisten Fällen *einfach-dominant* zu verhalten scheint, kaum zu zweifeln ist.

Schrifttum.

1. Hand- und Lehrbücher.

BAUER, J.: Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten, 3. Aufl. Berlin: Julius Springer 1924. — BAUR-FISCHER-LENZ: Menschliche Erblehre und Rassenhygiene, Bd. 1, 4. Neubearb. Aufl. München: J. F. Lehmann 1936. — BRUGSCH, TH.: Pathologie des Kreislaufs, 2. Aufl. Leipzig: S. Hirzel 1937.

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

FREY, W.: Die Herz- und Gefäßkrankheiten. Berlin: Julius Springer 1936.

Handbuch der inneren Medizin, herausgeg. von BERGMANN u. STAEBELIN: KÜLBS, F.: Erkrankungen der Zirkulationsorgane, Bd. II/1. 1928. — Handbuch der Neurologie, herausgeg. von O. BUMKE u. O. FOERSTER, Bd. 17. 1935 u. Bd. 11. 1936. — Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, herausgeg. von F. HENKE u. O. LUBARSCH, Bd. 12. Berlin: Julius Springer 1924. — Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, herausgeg. von NOTHNAGEL: VIERORDT, H.: Die angeborenen Herzkrankheiten, Bd. 15, 2. 1901.

Lehrbuch der inneren Medizin, herausgeg. von BERGMANN u. Mitarbeiter, Bd. 1. Berlin: Julius Springer 1934. — LEWIS, TH.: Herzkrankheiten. Fachbücher für Ärzte, Bd. 17. Berlin: Julius Springer 1935.

MÜLLER, L. R.: Das vegetative Nervensystem. Berlin: Julius Springer 1920. — MÜLLER, OTFR.: Die Capillaren der menschlichen Körperoberfläche in gesunden und kranken Tagen. Stuttgart: Ferdinand Enke 1922. — Die feinsten Blutgefäße des Menschen, Bd. 1. Stuttgart: Ferdinand Enke 1937.

Neue Deutsche Klinik, herausgeg. von G. KLEMPERER, Bd. 4. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1930.

Pathologie, spezielle und Therapie innerer Krankheiten, herausgeg. von KRAUS u. BRUGSCH: BLUMENFELDT, E.: Die angeborenen Herz- und Gefäßkrankheiten, Bd. IV/1, S. 449. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1925.

ROMBERG, E.: Lehrbuch der Krankheiten des Herzens und der Blutgefäße. Stuttgart: Ferdinand Enke 1925.

STRÜMPPELL-SEYFARTH: Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. Leipzig 1914 u. 1918.

VAQUEZ, H.: Nouveau traité de médecine et de thérapeutique, Vol. 23, 2. Aufl. Paris: Librairie J. B. Baillière et fils. 1928. — VERSCHUER, O. Frhr. v.: Erbpathologie, Bd. 10, 2. Aufl. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1937.

WEITZ, W.: Die Vererbung innerer Krankheiten. Stuttgart: Ferdinand Enke 1936.

2. Zusammenfassende Arbeiten.

ASCHOFF, L.: Konstitution und Erbkrankheiten. Arch. f. Orthop., 11. Kongr. 37, 278 (1937). — Zur normalen und pathologischen Anatomie des Greisenalters. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1938.

BREDT, H.: Die Mißbildungen des menschlichen Herzens. Erg. Path. 30, 77 (1936). — BRUGSCH, TH.: Konstitutionslehre. Z. ärztl. Fortbildg 30, 633, 668 (1934); 31, 61, 89, 125, 154 (1934).

CASTÉRAN, R. et M. POU M AILLOUX: Revue des maladies du coeur et des vaisseaux. Rev. de Méd. 46, 61 (1929) (Lit.). — CLAUSSEN, F.: Über Erblichkeit innerer Krankheiten. Zbl. inn. Med. 1937, 897, 913. — CONDORELLI: Die Ernährung des Herzens und die Folgen ihrer Störungen. Dresden-Leipzig: Theodor Steinkopff 1932. — CONRAD, K.: Zwillingspathologie. Fortschr. Neur. 9, 197.

DAGNINI, G.: Angina pectoris. Patologia delle coronarie. Milano: F. Vallardi 1937. EHRHARDT, W.: Herz- und Gefäßkrankheiten bei Berufstätigen. Z. ärztl. Fortbildg 34, 714 (1937).

FÜNFELD, F.: Gefäßkrankheiten und Nervensystem. Fortschr. Neur. 9, 391 (1937).

GIGON, A.: Über Konstitution und Konstitutionsmerkmale. Z. Konstit.lehre 9, 385 (1923). — GRAYBIEL, A. and P. D. WHITE: Progress in internal medicine. Diseases of the heart. A review of significant contributions made during 1937. Arch. int. Med. 61, 808 (1938). — GÜNTHER, H.: Die Bedeutung der Sexualdisposition in der Pathologie des Blutgefäßsystems. Z. Kreislaufforsch. 21, 217 (1929).

HART, C.: Konstitution und Disposition. Erg. Path. 20 I, 1 (1922). — HECHT, A. F. R.: Herzkrankheiten beim Rinde. Wien. klin. Wschr. 1937 II, 1180. — HEINRICH, H.: Die Geschichte der angeborenen Herzkrankheiten. Düsseldorf: G. H. Nolte 1937. — HOCHREIN: Der Myokardinfarkt. Dresden-Leipzig: Theodor Steinkopff 1937.

JUST, G.: Fragen und Ergebnisse der neueren menschlichen Vererbungswissenschaft. Jkurse ärztl. Fortbildg 26, H. 1, 21 (1935). — Genetische Rundschau: Neues Schrifttum zur Vererbungs- und Konstitutionslehre. Jkurse ärztl. Fortbildg 27, H. 1, 32 (1936).

KATZ, S. u. F. LEHR: Herzklappenfehler; kongenitale Klappenfehler am Herzen und an den großen Arterien. Neue Deutsche Klinik, Bd. 4, S. 633. 1930. — KOLLER, S.: Der jahreszeitliche Gang der Sterblichkeit an Krankheiten des Kreislaufes und der Atmungsorgane. Arch. Kreislaufforsch. 1, 225 (1937).

LEWIS, TH.: Gefäßstörungen der Gliedmaßen. Monographie. Leipzig: Georg Thieme 1938.

MACKLIN, M. TH.: The role of heredity in disease. Medicine 14, 1 (1935). — MÖNCKEBERG: Die Mißbildung des Herzens. In HENKE-LUBARSCHS Handbuch der speziellen Pathologie, Bd. II. 1924. — MÜLLER, E.: Die Angioneurosen. Neue Deutsche Klinik, Bd. 1, S. 421. 1928.

PÄSSLER, H.: Herzklappenfehler (erworbene). Neue Deutsche Klinik, Bd. 4, S. 696. 1930. — PERRY, C. BRUCE: The aetiology of heart disease. Brit. med. J. 1934, Nr 3815, 278. PFISTER, A.: Beobachtungen an eineiligen Zwillingspaaren. Arch. Julius Klaus-Stiftg 12, 587 (1937).

RATSCHOW, M.: Zur Beurteilung und Behandlung konstitutionell bedingter Gefäßkrankheiten. Ther. Gegenw. 79, 110 (1938). — Die peripheren Durchblutungsstörungen. Med. Prax. 27 (1939). — ROESSLE: Die innere (oder anatomische) Ähnlichkeit blutsverwandter Personen. Zbl. Path. 66, 112 (1937), Erg.-H.

SCHUBERT, G. u. A. PICKHAN: Erbschädigungen. Leipzig: Georg Thieme 1938. — SIEMENS, H. W.: Geschlechtsabhängigkeit erblicher Krankheiten. Virchows Arch. 240, H. 3, 537. — STILLER, B.: Die asthenische Konstitutionskrankheit (Monographie). Stuttgart: Ferdinand Enke 1907.

VEIL, W. H.: Herzmuskel- und Herznervenkrankheiten. Neue deutsche Klinik, Bd. 4, S. 738; Bd. 5, S. 1. 1930. — VERSCHUER, O. Frhr. v.: Ergebnisse der Zwillingforschung. Verh. Ges. phys. Anthrop. 6, 1 (1932). — Der Erbeinfluß bei Herz- und Gefäßkrankheiten. 13. Fortbildungslehrgang in Bad Nauheim. Z. Kreislaufforsch. 29, 797 (1937).

WAGENFELD, E.: Zur Diagnose und Therapie der Coronarerkrankungen. Med. Welt 12 I, 370, 409 (1938). — WAGNER-JAUREGG, J.: Über Erblichkeit in der Pathologie. Wien. klin. Wschr. 1928 I, 545, 595. — WARKANY, J. and A. G. MITCHELL: Relation of endocrin disturbances to certain heredodegenerative symptoms. Amer. J. Dis. Childr. 55, 231 (1938). — WEITZ, W.: Über die Bedeutung der Erbmasse für die Ätiologie der Herz- und Gefäßkrankheiten. 3. Fortbildungslehrgang in Bad Nauheim, Bd. 3, S. 38. 1926. — Über die Vererbung von Nervenleiden und inneren Erkrankungen. Med. Welt 8 I, 308 (1934). — Innere Erbkrankheiten und Versicherung. Arch. orthop. Chir. 37, 293 (1937). — Erblichkeitsfragen in der Kreislaufpathologie. Nauheimer Fortbildungslehrgänge, Bd. 14, S. 38. 1938. — WENCKEBACH u. H. WINTERBERG: Unregelmäßige Herztätigkeit. Leipzig: Wilhelm Engelmann 1927. — WHITE, P. D.: Heart disease. (Monogr.). Macmillan Comp. New York 1931.

3. Einzelarbeiten.

I. Normale, morphologische und physiologische Eigenschaften.

ALMEIDA, TH.: Superposition de l'électrocardiogramme chez deux jumelles univitellines. C. r. Soc. Biol. Paris **101**, 399 (1929).

BECHER, H.: Anatomische Untersuchungen an eineiigen Zwillingseteten. Anat. Anz. **81**, Erg.-Bd. (1936). — BENEDICT, F. G.: Amer. J. physic. Anthrop. **16**, 463 (1932). Zit. nach FLÖSSNER. — Biotypologie, Bd. III. 1933. Zit. nach FLÖSSNER. — BRAND, PH. u. M. WERNER: Elektrokardiographische Zwillingstudien. (In Vorbereitung.)

CHARKOW, A. A.: Z. Rassenphysiol. **6**, 82 (1933). — CURTIUS, F. u. G. KORKHAUS: Klinische Zwillingstudien. Z. Konstit.lehre **15**, 229 (1930).

DENIKER, J.: Les races et les peuples de la terre, 2. Aufl. Paris 1926. — DOXIADIS u. UHSE: Neue klinische Befunde an Zwillingen. Mschr. Kinderheilk. **62**, 196 (1934).

FISCHER, E.: Versuch einer Phänogenetik der normalen körperlichen Eigenschaften des Menschen. Z. Abstammgslehre **76**, 47 (1939). — FLÖSSNER, O.: Rassenphysiologie. In: Rasse und Krankheit, S. 22. München: J. F. Lehmann 1937.

GÖPPER, E.: Über die Entwicklung von Varietäten im Arteriensystem. Morph. Jb. **40** (1909). — GOULD: Zit. nach FLÖSSNER. — GRAF, L.: Das Elektrokardiogramm bei ein- und zweieiigen Zwillingen. Z. Kreislaufforsch. **31**, 337 (1939). — GUREWITSCH, I. B.: Rolle der Vererbung und der Umwelt in der Variabilität der Herzgröße. Untersuchungen an 193 Zwillingspaaren. Fortschr. Röntgenther. **54**, 62 (1936).

HECHT u. GUPTA: E.K.G. und Vererbung. Dtsch. Arch. klin. Med. **181**, 160 (1937).

KABAKOFF, J. B. u. J. A. RYVKIN: Proc. Maxim Gorki med. biol. Res. Inst. Moskau **3** (1934). Zit. nach KRANZ, S. 134. — KADANOFF, D.: Clin. bulgara **7**, 425 (1935). (Deutsche Zusammenfassung.) — Untersuchungen über die Unterschiede in der Verästelung der Hautnerven und -venen der oberen Extremität bei ein- und zweieiigen Zwillingen. Z. Morph. u. Anthrop. **1938**.

LEHMANN, W. u. J. HARTLIEB: Capillaren bei Zwillingen. Z. menschl. Vererbgslehre **21**, 271 (1937). — LOTTIG: Beitrag angewandte Psychologie. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1931.

MALKOVA, N. N.: Proc. Maxim Gorki med. biol. Res. Inst. Moskau **3** (1934). Zit. nach KRANZ. — MAYER-LIST, R. u. G. HÜBENER: Die Capillarmikroskopie in ihrer Bedeutung zur Zwillingforschung, zugleich ein Beitrag zur idiotypischen Bedingtheit des vegetativen Gefäßsystems. Münch. med. Wschr. **1925 II**, 2185.

PARADE, G. W.: Herzstromkurven eineiiger Zwillinge. Z. klin. Med. **128**, 114 (1935). — PARADE, G. W. u. W. LEHMANN: Elektrokardiogramme bei Zwillingen. Z. menschl. Vererbgslehre **22**, 96 (1938).

RANKE, J.: Der Mensch, Bd. I/II. Bibliographisches Institut Leipzig-Wien 1887—1890. — RIGLER, L. G.: Roentgen studies of twins and triplets. Radiology **30**, 461 (1938). — RÖSSLE: Die innere (oder anatomische) Ähnlichkeit blutsverwandter Personen. Verh. dtsh. path. Ges., 29. Tagg **1936**, 112.

SCHILLER, M.: Capillaruntersuchungen bei Schulkindern. Z. Neur. **151**, 700 (1934). — SCHOERIN, W.: Funktionelle Unterschiede des Herzgefäßsystems bei Männern und Frauen. Arb.physiol. **8**, 427 (1935). — STIGLER, R.: Z. Rassenphysiol. **7**, 67 (1935). — STROCKS, P. and A. BARRINGTON: A biometric investigation of twins and their brothers. Ann. of Eugen. **4**, 49 (1930).

VERSCHUER, O. Frhr. v.: Die vererbungsbiologische Zwillingforschung. Erg. inn. Med. **31**, 35 (1927). — Ergebnisse der Zwillingforschung. Verh. Ges. phys. Anthrop. **6** (1931/32). Sonderheft. — Erbpathologie. Med. Prax. **18** (1937). — VERSCHUER, O. Frhr. v. u. ZIPPERLEN: Die Erb- und Umwelt bedingte Variabilität der Herzform. Z. klin. Med. **112**, 69 (1929).

WEITZ, W.: Studien an eineiigen Zwillingen. Z. klin. Med. **101**, 115 (1924). — Die Vererbung innerer Krankheiten. Stuttgart: Ferdinand Enke 1936. — WERNER, M.: Erbunterschiede bei einigen Funktionen des vegetativen Systems nach experimentellen Untersuchungen bei 30 Zwillingspaaren. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **47** (Kongreß 1935). — Vegetatives System und Erbanlage. Experimentelle Untersuchungen an 45 Zwillingspaaren. In Vorbereitung.

II. Die angeborenen Mißbildungen des Herzens.

1. Die eigentlichen kongenitalen Mißbildungen.

ABRAHAM, I.: Fetale Endokarditis. Zbl. Gynäk. **63 III**, 2698 (1937). — D'ALLOCCO: Herzklappenfehler. Riv. Clin. e Ter. **12** (1890) (ital.). Ref. v. NOORDEN, in EULENBERGS Real-Enzyklopädie. — ATTINGER, E.: Angeborene Herzfehler. Schweiz. med. Wschr. **1936 II**, 1056.

BABONNEIX, M. L.: Du rôle de la syphilis dans la production des malformations foetales. *Gaz. Hôp.* **86**, 2237 (1913). — BARIÉ, LAUBRY et de LAMOTHE: Sur un cas de cyanose congénitale chez un adulte. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **1913**. — BAUER, J.: Konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten, 3. Aufl. Berlin: Julius Springer 1924. — BAUMEISTER, W.: Der offene Ductus Botalli. Inaug.-Diss. Straßburg 1917. — BAUMGARTH, H.: Cor biloculare mit Dexiocardie. Inaug.-Diss. Halle 1902. — BENEKE, R.: Der Wasserstoß als gewebsformende Kraft im Organismus. *Beitr. path. Anat.* **79**, 166 (1928). — BLUMENFELDT, E.: Die angeborenen Herz- und Gefäßkrankheiten. In *KRAUS-BRUGSCH'S Spezieller Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten*, Bd. IV/1. 1925. — BORGHERINI, A.: Cardiopatie familiari. *Gazz. Osp.* **1900**, 1415. — BREDT, H.: Formdeutung und Entstehung des mißgebildeten menschlichen Herzens. *Virchows Arch.* **296**, 114 (1935). — Die Mißbildungen des menschlichen Herzens. *Erg. Path.* **30**, 77 (1936). — BROEMSER, K.: 2 Fälle von kongenitalem Defekt im Septum ventriculorum des Herzens bei Geschwistern. Inaug.-Diss. München 1898. — BURWINKEL, O.: Morbus coeruleus bei vier Generationen. *Berl. klin. Wschr.* **1900 I**, 968. — BUSCO: *Arch. lat.-amer. Pediatr.* **9**, 243 (1915). Zit. nach MEDVEI u. RÖSLER.

CAMP, DE LA: Familiäres Vorkommen angeborener Herzfehler, zugleich ein Beitrag zur Diagnose der Persistenz des Ductus arteriosus Botalli. *Berl. klin. Wschr.* **1903 I**, 48. — Kongenitale Herzleiden. *Deutsche Klinik*, Bd. 4, S. 185. 1907. — CAREY, H. W.: Two instances of defective interventricular septum of the heart. *Amer. J. med. Sci.* **164**, 684 (1922). — CASSEL, J.: Statistische und ätiologische Beiträge zur Kenntnis der Herzfehler bei Kindern. *Z. klin. Med.* **48**, 389 (1903). — Über Mißbildungen am Herzen und an den Augen beim Mongolismus der Kinder. *Berl. klin. Wschr.* **1917 I**, 159. — CLAUSSEN, F.: Nachuntersuchungen von Zwillingen nach 10 Jahren. *Verh. dtsh. phys. Anthropol. Tübingen. Anthropol. Anz.* **1937**. — Phänogenetik vom Menschen. Ref. auf Grund der pathologischen Erscheinungen. *Z. Abstammungslehre* **1939**. — COOPER and ENGLENOT: Zit. nach LAUBRY u. PEZZI. — CRAWFORD and WEISS: Three specimens of hearts showing congenital lesions. *J. techn. Methods.* **12**, 180 (1929).

DABNEY, T. S.: *Proc. Orléans. Paris méd. Soc.* 1896, p. 124. — DEBRÉ, CORDEY, OLIVIER: Une mère et son enfant atteints de maladie de Roger. Hérédité similaire d'une cardiopathie congénitale. *Bull. Soc. méd. Paris*, III. s. **1923**, 1742. — DISSMANN, E.: Ein Fall von kongenitaler Aortenstenose und Endokardhyperplasie bei einem Neugeborenen. *Frankf. Z. Path.* **43**, 476 (1932). — DOXIADES u. PORTIUS: Zur Ätiologie des Mongolismus unter besonderer Berücksichtigung der Sippenbefunde. *Z. menschl. Vererbgslehre* **21**, 384 (1938). — DUCKWORTH, D.: Three cases of congenital heart disease, with notes of the family history to them. *Lancet* **1911 II**, 876.

EGER: Bemerkungen zur Pathologie und Pathogenese der angeborenen Herzfehler. *Dtsch. med. Wschr.* **1893 I**, 81. — EICHHORST: Demonstration in der 8. Wintersitzung am 23. Febr. 1895. *Korresp.bl. Schweiz. Ärzte* **25**, 210 (1895).

FEDERICO, F.: Stenosi congenita ed aneurisma dell'arteria polmonale. *Clin. med. ital.* **41**, 348 (1902). — FELDMANN, R.: Myokarditis und Endokarditis im Säuglingsalter. *Jb. Kinderheilk.* **150**, 138 (1938). — FERRANNINI, L.: Über hereditäre kongenitale Herzleiden. *Zbl. inn. Med.* **24**, 153 (1903). — FISCHER, B.: Über fetale Infektionskrankheiten und fetale Endokarditis. *Frankf. Z. Path.* **7** (1911). — FOSTER, B. W.: On patency of the foramen ovale, attended with cyanosis and a faint murmur synchronous with the first sound of the heart. *Dublin Quart. J. med. Sci.* **36**, 112 (1863). — FRIEDBERG, H.: Die angeborenen Krankheiten des Herzens und der großen Gefäße des Menschen, nebst Untersuchungen über den Blutverlauf des menschlichen Foetus. Leipzig: Wilhelm Engelmann 1844.

GARROD: On the association of cardiac malformation with other congenital defects. *Bartholom. Hospit. Rep.* **30**, 53 (1894). — Congenital heart disease in a mentally deficient child with a negroid-mongoloid facies. *Brit. J. Childr. Dis.* **14**, 269 (1917). — GEBBING, M.: Interne und neurologische Zwillingsstudien. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **178**, 472 (1936). — GERHARDT: *Lehrbuch der Kinderkrankheiten*, 3. Aufl. Tübingen 1874. — GERHARDT, D.: Herzklappenfehler. In *NOTHNAGEL'S Spezielle Pathologie und Therapie*, Bd. 29. 1913. — GLATZEL, H.: Beiträge zur Zwillingspathologie. *Z. klin. Med.* **116**, 632 (1931).

HANSEMANN, v.: Diskussionsbemerkung. *Verh. dtsh. path. Ges.* **13**, 205 (1909). — HELLMER, H.: Fall von „primärer Dextroversion“ des Herzens (sog. korrig. Transposition nach ROKITANSKY). *Fortschr. Röntgenstr.* **51**, 591 (1935). — HERXHEIMER, G.: Mißbildungen des Herzens und der großen Gefäße. In *SCHWALBE: Die Morphologie der Mißbildungen*. Jena: Gustav Fischer 1910. — HESS, J. H. and R. G. PEARCE: Three cases of congenital cyanosis affecting all children in a family. *Amer. J. Dis. Childr.* **13**, 1 (1917). — HOCHSINGER: Die Besonderheiten der kongenital-syphilitischen Erkrankungen der inneren Organe. *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*, Bd. 19, S. 118. 1927. — HOFE, F. H. VAN: A report of 150 cases of mongolian idiocy. *Arch. of Pediatr.* **39**, 737 (1922). — HUILLET: Persistence des ouvertures foetales chez quatre enfants du même père et de la même mère. *Nice Méd.* **1877 I**, 396.

- INADA, S.: Aichügakko Dosokai Zasshi 1901 (3—4)—20. Zit. nach TAHU KOMAI.
- JAMADA, T.: Tokio Igakkai Zasshi 1919, 2153. Zit. nach TAHU KOMAI. — JANZEN, E.: Über morbus coeruleus. Zbl. Herzkrkh. 10, 67, 73 (1918). — JONES, I.: A clinical study of congenital heart disease in childhood. Amer. Heart J. 2, 121 (1927).
- KAPPELER, O.: Angeborene Herzkrankheiten. Arch. Heilk. 1863, 553. — KELLY, E.: Malformation of the heart; transposition of the great vessels; cyanosis. Trans. path. Soc. Lond. 22, 92 (1871). — KING, J. T. jr.: Stenosis of the isthmus (coarctation) of the aorta and its diagnosis during life. Arch. int. Med. 38, 69 (1926). — KOMAI, TAKU: Pedigrees of hereditary diseases and abnormalities in the Japanese race. Contributions to the genetics of the Japanese race. Kioto, Aug. 1934.
- LAUBRY et PEZZI: Traité des maladies congénitales du coeur., p. 288. Paris 1921. — LENZ, F.: Menschliche Erblehre. In BAUR-FISCHER-LENZ, S. 321. München: J. F. Lehmann 1936. — Die Häufigkeit der Verwandtenehen und ihr Rückgang. Erbarzt 1937, H. 8, 97. — LEWIS, TH.: Herzkrankheiten. Fachbücher für Ärzte, Bd. 17, S. 165. Berlin: Julius Springer 1935. — LIEBENAM, E.: Pathologische Befunde bei eineiigen Zwillingspaaren. Erbarzt 1935, Nr. 10, 150. — LOMMEL: Über Stenose des Aortenisthmus. Med. Klin. 1919 II. — LUCKSCH, F. u. R. STOHR: Über eine Herzfehlerfamilie. Med. Klin. 1936 II, 1631.
- MEDVEI, C. V. u. H. RÖSLER: Zur Erbbiologie angeborener Herzfehler. Z. klin. Med. 119, 527 (1932). — MILDENBERGER, K.: Über abnorme Einmündung der Pulmonalvenen in das Herz und über das familiäre Auftreten angeborener Herzfehler. Frankf. Z. Path. 51, 427 (1937/38). — MÖNCKEBERG: Die Mißbildungen des Herzens. In HENKE-LUBARSCHS Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. II. 1924. — MOHR, L.: Über familiäre Herzfehler. Med. Klin. 1905 I, 563. — MÜLLER, H.: Gehäuftes familiäres Auftreten von Mitralfehlern, Vorhofflimmern und Schenkelblock. Münch. med. Wschr. 1937 II, 1490.
- NAUNYN, POSSELT: Untererlassischer Ärzteverein, Sitzg 4. Febr. 1899. — NOORDEN, C. v.: Herzklappenfehler. In EULENBERG: Real-Enzyklopädie der gesamten Heilkunde, Bd. 10, S. 406. 1896.
- PADILLA, T.: Angeborene und familiäre Pulmonalstenose. Rev. Soc. Med. int. y Soc. Fisiol. 7, 61 (1931) (span.). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. 63, 734. — POSSELT: Zur Pathologie und klinischen Diagnose der Pulmonalstenose mit Septumdefekt. Wien. klin. Wschr. 1909 I, 257. — Über klinische Diagnose und Aneurysmen des membranösen Septums der Vorhofscheidewand bei angeborenen Herzfehlern. Z. klin. Med. 121, 50 (1932). — POROCKI, J.: Vices de conformations multiples chez un foetus etc. Progrès méd. 2, III. s., 776 (1886).
- RABBIOSI, U.: Drei Fälle kongenitaler familiärer Cyanose. Cuore 15, 577 (1931). — REZEK: Hereditäre Herzfehler. Allg. Wien. med. Ztg 12, 338 (1877). — RÖSLER, H.: Beiträge zur Lehre von den angeborenen Herzfehlern. Wien. Arch. inn. Med. 1928, 495. — Internal septal defect. Arch. int. Med. 54, 339 (1934). — ROUX, W.: Zit. nach BREDT: Erg. Path. 30, 182 (1936).
- SACHS, G.: Über familiäre kongenitale Mitralkstenose. Berl. klin. Wschr. 1921 I, 541. — SCHÖNE, G.: Über angeborene Herzfehler. Ein Beitrag zu ihrer Diagnostik, Zirkulationsgröße und ihrem familiären Vorkommen. Dtsch. Arch. klin. Med. 184, 129 (1939). — SCHRADER, G.: Zwei Beiträge zu den Herzmißbildungen. Zbl. Path. 42, 5 (1928). — SCHWARZWELLER, F.: Die konstitutionelle Bedingtheit der sogenannten Arochnodaktylie. Erbarzt 1937, Nr. 7. — SEHAM, M.: Electrocardiography in congenital heart disease. Abt's Pediatrics 4, 282 (1924). — SEITZ, R. u. H. BAUMANN: Familiäres Vorkommen von angeborenen Herzfehlern. Z. Kreislaufforsch. 27, 13 (1935). — SIEBERT, E. O.: Anatomische Untersuchungen über die Ähnlichkeit bei eineiigen und zweieiigen Zwillingen. Z. Anat. 108, 1 (1937). — SMITH, K. S.: Congenital cardiac disease in identical twins. Arch. Dis. Childr. 4, 330 (1929). — SPEMANN: Zit. nach BREDT: Erg. Path. 30, 181 (1936). — SPITZER: Phylogenie der Herzseptierung und ihre Bedeutung für die Erklärung der Herzmißbildungen. Wien. med. Wschr. 1921. — Zur Kritik der phylogenetischen Theorie der normalen und mißgebildeten Herzarchitektur. Zbl. Anat. 84 (1927). — SPRAQUE, H. B., E. F. BLAND and P. D. WHITE: Congenital idiopathic hypertrophy of the heart. Amer. J. Dis. Childr. 41, 877 (1931). — STENSON, N.: Acta Hafniensia, Tome I, Obs. 111, p. 200. 1671/72. — STÖHR, PH.: Experimentelle Studien an embryonalen Amphibienherzen. Roux' Arch. 112, 696 (1927). — STREHLER: III. Bunte Blätter. Med. Korresp.bl. bayr. Ärzte 1849, 311.
- THOREL: Pathologie der Kreislauforgane des Menschen. Erg. Path. 17 (1915).
- ULLRICH, O.: Angeborene Herzhypertrophie mit Endocardfibrose bei zwei eineiigen Partnern von männlichen Drillingen. Z. menschl. Vererbgslehre 21, H. 4 (1938).
- VIERORDT, H.: Die angeborenen Herzkrankheiten. NOTHNAGEL'S Spezielle Pathologie und Therapie, Bd. 15/II. 1901.
- WEITZ, W.: Die Vererbung der Krankheiten der Kreislauforgane und der Nieren. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 1934, 73. — Über die Erbllichkeit der Herz-, Gefäß- und Nierenkrankheiten. Dtsch. med. Wschr. 1934 II, 1280. — Die Vererbung innerer Krankheiten. Stuttgart: Ferdinand Enke 1936.

2. Situs inversus und Dextrokardie.

ALLEN and PANCOAST: Trans. College physic. Philad. **3**, 8 (1875). Zit. nach OSTERTAG u. SPAICH.

BARON: Paris 1825. Zit. nach CURSCHMANN. — BEHRMANN, A.: Über die Symptomentrias Situs inversus, Bronchiektasien und Polyposis nasi. Beitr. Klin. Tbk. **86**, 161 (1935).

CHAPOT et PRÉVOST: De l'inversion du coeur chez un des sujets composants d'un monstre double autositaire vivant, de la famille des pages. C. r. Acad. Sci. Paris **132 II**, 223 (1901). — CURSCHMANN, H.: Zur Kenntnis seltener familiärer Mißbildungen. Anat. H. **57**, 405 (1919).

DARESTE, C.: Recherches sur la production artificielle des monstruosités ou essai de tératogénie expérimentale. Paris 1891. — DIEHL, K. u. Frhr. v. VERSCHUER: Zwillingstuberkulose. Zwillingsforschung und erbliche Tuberkulosedisposition. Jena: F. Fischer 1933. — DOOLITTLE, W. F.: Congenital dextrocardia. Boston med. J. **157**, 662 (1907). — DUBREUIL-CHAMBARDEL: La dextrocardie chez les jumeaux. Presse méd. Paris **35**, 1157 (1927).

EBSTEIN, E.: Über die diagnostische Bedeutung der Hodenstellung und zur Frage der Händigkeit bei Situs inversus. Z. Konstit.lehre **8**, 42 (1922).

FELDMAN, W. M.: Transposition of viscera, behaving as a Mendelian recessive character with congenital absence of the appendix. Proc. roy. Soc. Med. **28**, 753 (1935). — FISCHER, E.: Versuch einer Phänogenetik der normalen körperlichen Eigenschaften des Menschen. Z. Abstammgslehre **76**, 47 (1939). — FLORSCHÜTZ: Ref. Klin. Wschr. **1925 II**, 1800. — FONTANE, A. e G. ZUBIANO: Le dextrocardie congenite ed acquisite. Giorn. Clin. med. **16**, 119 (1935). — FRÖLICH, TH.: Beitrag zur Kenntnis des Situs viscerum inversus. Dtsch. Z. Chir. **199**, 127 (1926).

GRUSS, A.: Ein Fall von Dextrokardie ohne Situs perversus. Wien. med. Bl. **11**, 129 (1888). — GÜNTHER, H.: Die biologische Bedeutung der Inversionen. Zb. Biol. **43**, 175 (1923).

HOFMANN: Familiärer Situs inversus. Zbl. Chir. **1926**, Nr 26, 1633.

KARTAGENER, M.: Zur Pathogenese der Bronchiektasien. I. Mitt.: Bronchiektasien bei Situs viscerum inversus. Beitr. Klin. Tbk. **83**, 489 (1934). — KOMAI, T.: Contributions to the genetics of the japanese race. Pedigrees of hereditary diseases and abnormalities found in the japan. race. Kioto, Aug. 1934. — KÖRNER: Situs inversus bei zwei Brüdern. Röntgenprax. **9**, 197 (1937).

LANCISI: Zit. nach LICHTMAN. — LANGE, F.: Über zwei Fälle von Situs inversus totalis und ihr Verhalten im Elektrokardiogramm. Med. Klin. **1925 I**, 321. — LEROUX, LABBÉ et BARRET: Inversion viscérale totale chez deux frères de 13 et 7 ans. Bull. Soc. Pédiatr. Paris **14**, 297 (1912). — LE WALD, L. TH.: Complete transposition of the viscera. J. amer. med. Assoc. **84**, 261 (1925). — LICHTMAN, S. S.: Isolated congenital dextrocardia. Report of two cases with unusual findings. Arch. int. Med. **48**, 683 (1931) Lit. — LÖWENTHAL, L.: Transposition of the viscera occurring in brothers. Lancet **1909 I**, 461.

MACKINLAY, R.: Transposition of the viscera occurring in brothers. Lancet **1909 I**, 717. — MAEKAWA, T.: Zit. nach TAHU KOMAI. Aichi Igakkai Zasshi **1927**, 34—3—481. — MANDELSTAMM, M. u. S. REINBERG: Die Dextrokardie. Klinische, röntgenologische und elektrokardiographische Untersuchungen über ihre verschiedenen Typen. Erg. inn. Med. **34**, 154 (1928). — MATSUEDA, A.: Okayama Igakkai Zasshi **1929**. Zit. nach TAHU KOMAI. — MATTISSON, K.: Zur Frage der Heredität bei Situs inversus viscerum totalis. Z. Anat. **17**, 325 (1933). — MEYER-HÜRLIMANN: Klinische Demonstrationen: Situs inversus totalis. Med. Klin. **1916 I**, 525. — MOSLER, F.: Über kongenitale Dextrokardie. Berl. klin. Wschr. **1866 I**, 221.

NEUHOF: A case of congenital familial dextrocardia. J. amer. med. Assoc. **60**, 1064 (1913). — NEUMANN, E.: Über einen Fall von Dextrokardie. Ein Beitrag zur Lehre des Situs transversus partialis. Inaug.-Diss. Marburg 1906. — NÜSSEL u. HELBACH: Bronchiektasien bei Situs viscerum inversus totalis. Beitr. Klin. Tbk. **84**, 424 (1934).

OCHSENIUS, K.: Über familiären Situs inversus. Mschr. Kinderheilk. **19**, 27 (1920). — OSHIMA, M.: Grenzgebiet 3—11—1509. 1929. Zit. nach TAHU KOMAI. — OSTERTAG, M. u. D. SPAICH: Diskordantes Auftreten einer isolierten Dextrokardie bei einem eineiigen Zwillingpaar. Z. menschl. Vererbslehre **19**, 577 (1936).

PALTAUF, R.: Dextrokardie und Dextroversio cordis. Wien. klin. Wschr. **1901 I**, 1032. — PEZZI e CARUGATI: Dextrocardia e trasposizione viscerale (situs inversus) in due gemelli. Cuore **8**, 361 (1924).

REINHARDT: Ein Fall von Situs viscerum inversus totalis bei Zwillingen. Dtsch. mil.-ärztl. Z. **41**, 932 (1912). — RÖSLER, H.: Beiträge zur Lehre von den angeborenen Herzfehlern. VI. Über die angeborene Rechtslage des Herzens. Wien. Arch. inn. Med. **19**, 505 (1930). — ROCI, E.: Storia di una trasposizione dei visceri. Sperimentale **45**, 376 (1880).

SCHLESINGER, A.: Ein Fall von angeborener isolierter Dextrocardie mit musikalischem Herzgeräusch. Med. Klin. **1931 II**, 1715. — SCHMILINSKY: Dextrokardie mit Persistenz des Ductus arteriosus Botalli. Dtsch. med. Wschr. **1900 I**, 194. — SCHOTT: Über kongenitale

Dextrokardie. Ther. Mh. 5, 280 (1891). — SPITZER, A.: Über Dextroversion, Transposition und Inversion des Herzens und der gegenseitigen Larvierung der beiden letzteren Anomalien. Virchows Arch. 271, 226 (1929).

TECCE, S.: Klinischer und EKG.-Bericht über einen Fall von Situs viscerum inversus mit Anomalien der Geschlechtsorgane. Fol. med. (Napoli) 17, 752 (1931).

III. Die übrigen Erkrankungen des Herzens.

1. Die erworbenen Herzklappenfehler.

ALBRECHT, W.: Über Konstitutionsprobleme in der Pathogenese der Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten. Z. Hals- usw. Heilk. 29, 18 (1931). — ATTINGER, E.: Angeborene Herzfehler. Schweiz. med. Wschr. 1936 II, 1056.

BARB, L.: Die physikalischen Zeichen der Mitralstenose. Slg klin. Vortr. inn. Med., N. F. Nr 455, 10, 35 (1907). — BARLEN, F.: Familiäre Häufung von Herzklappenfehlern. Diss. Marburg 1924. — BRUGSCH, TH.: Pathologie des Kreislaufs, 2. Aufl., S. 407 u. 433. Leipzig: S. Hirzel 1937.

CAMERER, J. W. u. R. SCHLEICHER: Die Bedeutung der Erbveranlagung für die Entstehung einiger häufig vorkommender Krankheiten nach Anamnesen von 1500 Zwillingspaaren. Erbarzt 2, 75 (1935). — CAMPBELL, M. and J. W. SHACKLE: A note on aortic valvular disease. Brit. med. J. 1932, 328. — CASSEL, J.: Statistik und ätiologische Beiträge zur Kenntnis der Herzfehler bei Kindern. Z. klin. Med. 48, 389 (1903). — CHAUFFARD, A.: Rétrécissement mitral et syphilis héréditaire. Bull. méd. 26, 429 (1912). — CHEADLE: Harveyan lectures on the various manifestations of the rheumatic state as exemplified in childhood and in early life. Lancet 1889. — CLAUSSEN, F.: Erfragen bei rheumatischen Krankheiten. Z. Abstammgslehre 73, 541 (1937). — CLAUSEN, F. u. F. STEINER: Die Bedeutung der Konstitution für die Erkrankung an Gelenkrheumatismus. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 1938, 299. — CLOSS: Zit. nach WEITZ: Die Vererbung innerer Krankheiten, S. 9. — Committee of the clinical Society: Med. Tim. and Gazette, 3. Juni 1882. — CURTIUS u. KORKHAUS: Klinische Zwillingsstudien. Z. Konstit.lehre 15, 229 (1930).

DAVIS, D. and S. WEISS: Rheumatic heart disease. Amer. Heart J. 7, 146 (1931). — DAWSON, M. H. and T. L. TYSON: The relationship between rheumatic fever and rheumatoid arthritis. Proc. amer. Assoc. Study a. Control rheumatic Dis. 1935. — DIETRICH: Die Erbbedingtheit und Klimabedingtheit der rheumatischen Erkrankung. 95. Verslg Ges. dtsh. Ärzte u. Naturforsch. Stuttgart. Ref. Dtsch. med. Wschr. 1938 II, 1562. — DUROZIEZ, P. L.: Du rétrécissement mitral pur. Arch. gén. Méd., VI. s. 30, II 32 (1877). — Du rétrécissement mitral chez le foetus et chez l'enfant. L'Union méd. 1891, 171.

FAHR, TH.: Die rheumatische Granulomatose vom Standpunkt des Morphologen. Erg. inn. Med. 54, 357 (1938). — FULLER: On the nature of rheumatic inflammation and the cause of its migratory character. Brit. med. J. 1868.

GARROD, A. and COOKE: A treatise on rheumatism and rheumatoid arthritis. London 1890. — GEBBING, M.: Interne und neurologische Zwillingsstudien. Dtsch. Arch. klin. Med. 178, 472 (1936). — GERHARDT, D.: Herzklappenfehler. Wien u. Leipzig 1913. — GLATZEL, H.: Beiträge zur Zwillingspathologie. Z. klin. Med. 116, 632 (1931). — GOODHART: Harveyan lectures on the various manifestations of the rheumatic state as exemplified in childhood and in early life. Lancet 1899. — GOTTSTEIN, W.: Wachstum und Herzfehler. Klin. Wschr. 1930 II, 2396. — GÜNTHER, H.: Die Bedeutung der Sexualdisposition in der Pathologie des Blutgefäßsystems. Z. Kreislaufforsch. 21, 217 (1929).

HAERING: Zit. nach WEITZ: Die Vererbung innerer Krankheiten, S. 31. — HAMMERSCHLAG, E.: Über die konstitutionelle Disposition zum akuten Gelenkrheumatismus. Wien. Arch. inn. Med. 13, 361 (1927). — HAMPELN, P.: Über die „reine“ Mitralstenose. Dtsch. Arch. klin. Med. 105, 460 (1912). — HANGARTER, W.: Erbliche Disposition bei chronischer Arthritis. Z. Konstit.lehre 16, 244 (1931). Das Erbbild der rheumatischen und chronischen Gelenkerkrankungen. Der Rheumatismus, Bd. 13. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1939. — HANHART: Zit. nach BAUR-FISCHER-LENZ: Menschliche Erblehre, S. 472. 1936. — HAUBOLD, H.: Rheumaanschauungen und Rheumabekämpfung in England, in den Vereinigten Staaten und in Frankreich. Dtsch. med. Wschr. 1938 I, 649. — HOFFMANN: Lehrbuch der funktionellen Diagnostik und Therapie der Erkrankung des Herzens und der Gefäße. Wiesbaden 1920. — HOLSTI, Ö. and A. J. HUUSKONEN: Heredo-familial arthritis. (A study of four generations of an arthritis-family.) Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. 89, 128 (1938). — HOLSTI, Ö. and V. RANTASALO: On the occurrence of arthritis in Finland. Acta med. scand. (Stockh.) 88 (1936). — HOPMANN, R.: Familiäres Vorkommen seiner Mitralstenose nach Endokarditis. Berl. klin. Wschr. 1921 II, 1322. — HORDER, TH. Sir: Brit. med. J., 3. April 1926. — HUCHARD: Maladies du coeur. Artériosclérose (Monogr.). Paris 1910.

JEGOROW, B.: Beitrag zur Theorie der Endokarditis. Z. klin. Med. 103, 584 (1926). — JENTSCH, F. R.: Über Nierenerkrankungen bei ein- und zweieiigen Zwillingen. Diss.

Hamburg 1936. — JONES, J.: Acute rheumatism as a familial disease. Amer. J. Dis. Childr. **45**, 1184 (1933).

KATZ, G. u. F. LEHR: Angeborene Herzklappenfehler. IV. Anomalien am Ostium venosum sinistrum. Neue Deutsche Klinik, Bd. 4, S. 679. 1930. — KAUFMANN, O. u. E. SCHEERER: Über die Erbllichkeit des akuten Gelenkrheumatismus. Z. menschl. Vererbungslehre **21**, 687 (1938). — KLINGE F.: Die Merkmale der „hyperergischen Entzündung“. Klin. Wschr. **1927 II**, 2265. — Der Rheumatismus. Erg. Path. **27** (1933). — Die rheumatischen Erkrankungen der Knochen usw. In HENKE-LUBARSCHS Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Berlin: Julius Springer 1934. — KRONER, J.: Ursache und Wesen des chronischen Gelenkrheumatismus. Veröff. dtsch. Ges. Rheumabekämpfung **1928**, H. 3; **1929**, H. 4.

LANDOLFI, M.: Mediastinal syndrome of genuine mitral stenosis. J. Amer. med. Assoc. **93 II**; 1420 (1929). — LANGBEIN, A.: Über konkordantes Vorkommen von Lebercirrhose bei eineiigen Zwillingen. Erbarzt **1935**, 82. — LAWRENCE, W. ST.: The family association of cardiac disease, acute rheumatic fever and chorea. J. amer. med. Assoc. **79 II**, 2051 (1922). — LAWS, C. L.: The etiology of heart disease in whites and in negroes in Tennessee. Amer. Heart. J. **8**, 608 (1933). — LEWIS, TH.: Herzkrankheiten. Fachbücher für Ärzte, Bd. 17, S. 165. Berlin: Julius Springer 1935. — LÖWY, R. u. G. STEIN: Zur Ätiologie des akuten Gelenkrheumatismus. Z. Konstit.lehre **8**, 54 (1921). — LUKCZYŃSKI, W.: Zur Diagnostik und Klinik der Mitralstenose. Now. lek. (poln.) **1931**, 15. Ref. Z. Kreislauforsch. **25**, 328 (1933).

MAYER, M.: Heredofamiliäres Auftreten chronischer Gelenkerkrankungen. Wien. Arch. inn. Med. **16**, 97 (1929). — MELENEY, H. E. and I. KELLERS: Mitral stenosis without rheumatic fever in North China. Arch. int. Med. **34**, 455 (1924). — MERCKLEN: Pathogenesis of pure mitral stenosis. Paris méd. **61**, 21 (1926). — MILIAN: Cardiopathies mitrales syphilitiques congénitales. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **6** (1913). — MORGAN, J. E. and S. J. WEBSTER: Rheumatic fever followed by mitral heart disease in each of identical twins. J. amer. med. Assoc. **110 II**, 1744 (1938). — MOUSSOIR, J.: Conception pathogénique et évolution du rétrécissement mitral. Rev. Méd. **46**, 37 (1929). — MÜLLER, H.: Gehäuftes familiäres Auftreten von Mitralfehler, Vorhofflimmern und Schenkelblock. Münch. med. Wschr. **1937 II**, 1490.

NEUSSER, v.: Zur Diagnose des Status thymico-lymphaticus. Monographie **1911**. — NOBÉCOURT, P.: Étiologie du rétrécissement mitral pur des enfants. Bull. méd., 31. Okt. **1928**, H. 46.

PAPP, J. u. K. TEPPERBERG: Chronischer Gelenkrheumatismus und Heredität. Erbarzt **4**, 11 (1937). — PAUL, J. K. and G. L. DIXON: Climate and rheumatic heart disease. J. amer. med. Assoc. **108**, 2096 (1937). — PAWLINOW: Kongenitale Mitralstenose, Chlorose, Lungentuberkulose und ihre Beziehungen zur schwachen Konstitution. Berlin 1909. — PFAFF, M.: Familienuntersuchungen bei Gelenkrheumatismus. Inaug.-Diss. Frankfurt a. M. **1939**. — PLESCH, J.: Die Herzklappenfehler einschließlich der allgemeinen Diagnostik, Symptomatologie und Therapie der Herzkrankheiten. (Mitralstenose, S. 1307.) In KRAUSBRUGSCHS Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, Bd. IV, S. 1001—1474. 1925. (Lit.) — PLETNEW: Zit. nach JEGEROW. — POTAIN: Clin. méd. de la Charité Paris 1894. Zit. nach PLESCH. — PRIBRAM: Der akute Gelenkrheumatismus. In NOTHNAGELS Spezielle Pathologie und Therapie, Bd. 5/1, S. 367. Wien 1899.

READ, F., A. CIOCCO and H. TAUSSIG: The frequency of rheumatic manifestations among the siblings, parents, uncles, aunts and grandparents of rheumatic and control patients. Amer. J. Hyg. **27**, 719 (1938). — ROBERTS, I. A. F. and W. A. R. THOMSON: An inquiry into the family incidence of acute rheumatism. Ann. of Eugen. **6**, 3 (1934). — RÖSSLE, R.: Über das Zusammentreffen und die gegenseitige Beeinflussung von Krankheiten. Dtsch. med. Wschr. **1932 I**, 163. — Die geweblichen Äußerungen der Allergie. Wien. klin. Wschr. **1932 II**, 609, 780. — Zum Formenkreis der rheumatischen Gewebsveränderungen mit besonderer Berücksichtigung der rheumatischen Gefäßentzündungen. Virchows Arch. **288**, 780 (1933). — Die nosologische Stellung des Rheumatismus. Klin. Wschr. **1936 I**, 809. — ROLLY: Der akute Gelenkrheumatismus. Berlin 1922.

SABATINI, G.: Über die Ätiologie der Aorten-Insuffizienz. Cuore **12**, 89 (1928) (ital.). — SACHS, H.: Über familiäre kongenitale Stenose. Berl. klin. Wschr. **1921 I**, 541. — SCHEERER: Zit. nach WEITZ: Die Vererbung innerer Krankheiten. S. 147. — SIMMONDS, ST. T.: Rheumatic heart disease. Amer. J. med. Sci. **187**, 773 (1934). — SKALA: Zit. nach MAYER. — SMITH, P.: Zit. nach PRIBRAM. — STONE, C. S. and H. S. FEIL: Mitral stenosis. A clinical and pathological study of 100 cases. Amer. Heart J. **9**, 53, 113 (1933). — STRAUSS, H.: DUROZIEZSKA Krankheit und Hypogonitalismus. Z. Kreislauforsch. **23**, 350 (1931). — STREBEL: Korrelation der Vererbung von Augenleiden und Herzfehlern in der Nachkommenschaft Schleuß-Winkler Arch. Rassenbiol. **10**, 470 (1913). — SYERS, H. W.: Analysis of 500 consecutive cases of acute rheumatism. Lancet 1888.

TESSIER: Clin. méd. de la Charité. 1894. — TRÉMOLIÈRES, F. et A. R. SALMON: Un cas de rétrécissement mitral silencieux. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 1927, No 24, 1100.

VERSCHUER, Frhr. O. v.: Der Erbeinfluß bei Herz- und Gefäßkrankheiten. XIII. Fortbildungslehrgang Bad Nauheim 1937, S. 15.

WEITZ, W.: Studien an eineiigen Zwillingen. Z. klin. Med. 101, 115 (1925). — Die Vererbung innerer Krankheiten. Stuttgart: Ferdinand Enke 1936. — WIESEL, J.: Die rheumatische Infektion. Med. Klin. 1923 I, 163. — WILSON, M. and M. D. SCHWEITZER: Rheumatic fever as a familial disease. J. clin. Invest. 16, 555 (1937). — WYN, J. E.: Etiology and symptoms of mitral stenosis. Review of 300 cases. Brit. med. J. 1933 I, 307.

ZELLNER, E.: Beobachtungen über familiär auftretende Gelenkerkrankungen. Wien. Arch. inn. Med. 19, 477 (1930).

2. Myokardschädigungen.

PAULI, W.: Zwei Fälle von angeborener diffuser Rhabdomyomatose des Herzens bei Geschwistern. Mschr. Kinderheilk. 66, 22 (1938).

3. Die Coronarerkrankungen.

ASHMAN, R.: B. I. DE LAUREAL a. o.: The large Q wave in lead III of the electrocardiogram. Comparison of the white and negro races. J. Labor. a. clin. Med. 18, 1153 (1933). — ATTINGER: Angeborene Herzfehler. Schweiz. med. Wschr. 1936 II, 1056.

BARKER, L. F.: Coronary thrombosis: incidence, prevention and treatment. Amer. Med., N. s. 12, 753 (1927). — BOISSEVAIN, E.: The inheritance of angina pectoris. Eugenical News 16, 115 (1931). — BURWINKEL, O.: Die Angina pectoris. Halle a. d. S.: Carl Marhold 1924.

CASON: Amer. J. Syph. 15 (1931). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. 66 (1932). — CONNER and HOLT: Coronarthrombose. Amer. Heart J. 5 (1930). — COOMBS: The aetiology of cardiac disease. Bristol med.-chir. J. 43 (1926). — Observations on the aetiological correspondence between anginal pain and cardiac infarction. Quart. J. Med. 23, 233 (1929/30). — COWAN, J.: Observations on angina pectoris. Brit. med. J. 1931, Nr 3672, 879.

DEBRÉ, R., M. JULIER, P. SOULIER et P. DE FONT-RÉAULX: Modifications électrocardiograph. chez un enfant, atteint de maladie de FRIEDREICH et chez son père. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. 1936 I, 749.

FERNANDO, P. B.: Coronary occlusion in a patient aged 24 years. Brit. med. J. 1935, Nr 3879, 976. — FLAXMAN, N.: Heart disease in the middle West. (Incidence and etiology of 1646 cases at the Cook County Hospital.) Amer. J. med. Sci. 188, 639 (1934). — FOSTER: Zit. nach WEITZ: Über Angina pectoris. Med. Klin. 1938 II, 957. — FROTHINGHAM, C.: A case of coronary thrombosis. Med. Clin. N. Amer. 10, 1357 (1927).

GALLAVARDIN, L.: Étologie de l'angine de poitrine. J. méd. Lyon 1938, No 449, 527. — GOLDSMITH, G. A. and F. A. WILLIUS: Bodily build and heredity in coronary thrombosis. Ann. int. Med. 10, 1181 (1937). — GORDINIER, H.: Coronary arterial occlusion: A perfectly definite symptomcomplex; the report of 13 cases with one autopsy. Amer. J. med. Sci. 168, 181 (1924). — GRUBER, B.: Ein Beitrag zur konstitutionellen Seite der Arteriosklerosefrage. Zbl. Herzkrkh. 16, 97, 115 (1924).

HÄRTEL: Rasse und innere Krankheiten. In J. SCHOTZKY: Rasse und Krankheit. München: J. F. Lehmann 1937. — HEREPATH, C. E. K. and C. B. PERRY: The coronary arteries in a case of familial liability to sudden death. Brit. med. J. 1930 I, 685. — HERZOG: Aussprache über den Vortrag von ROESSLE: Über die innere (oder anatomische) Ähnlichkeit blutsverwandter Personen. Verh. dtsh. path. Ges., 29. Tagg, 1937, 125. — HOCHREIN, M.: Können wir die Entstehung des Myokardinfarktes verhüten? Münch. med. Wschr. 1933 II, 1613. — Angina pectoris. Entstehung und Behandlung. Med. Klin. 1937 II, 1385. — HOLST, J. E.: Myokardinfarkt. Z. klin. Med. 128, 130 (1935).

JAFFÉ, R. H.: Virchows Arch. 265 (1927). — Klin. Wschr. 1931 I. — J. Labor. a. clin. Med. 18 (1933). — JAMISON, CH.: Angina pectoris. New Orleans med. J. 79, 900 (1927). — JOHNSTON, CH.: Racial differences in the incidence of coronary sclerosis. Amer. Heart J. 12, 162 (1936).

KISCH, F.: Klinisch-Statistisches zu den Lebensaussichten bei der Coronarthrombose. Klin. Wschr. 1936 I, 440.

LANDES, G.: Über die lokale Häufigkeit der Angina pectoris und Coronarthrombose. Klin. Wschr. 1937 II, 1644. — LANGEN, DE: Clinical arteriosclerosis in Java. Meded. Dienst Volksgezdh. Nederl.-Indië 24, I (1935). — LAWS, C. L.: The etiology of heart disease in whites and negroes in Tennessee. Amer. Heart. J. 8, 608 (1933). — LEVINE, S. A. and CH. M. BROWN: Coronary thrombosis; its various clinical features. Medicine 8, 245 (1929). — LEVINE, S. A. and C. L. TRANTER: Infarction of the heart simulating acute surgical abdominal conditions. Amer. J. med. Sci. 155, 57 (1918). — LEVY, H. and E. P. BOAS: Coronary artery disease in women. J. amer. med. Assoc. 107 I, 97 (1936). — LEVY, R. W. a. o.: Facts on disease of the coronary arteries, based on a survey of the clinical and pathological

records of 762 cases. Amer. J. med. Sci. **187**, 376 (1934). — LEWIS, TH.: Herzkrankheiten. Fachbücher für Ärzte, Bd. 17. Berlin: Julius Springer 1935.

MORAWITZ, P.: Krankheiten des Kreislaufes. In Lehrbuch der inneren Medizin, Bd. I, S. 365. Berlin: Julius Springer 1934. — MORTENSEN, M. A.: Study of 800 abnormal electrocardiograms and associated clinical conditions. Ann. int. Med. **6**, 1308 (1933). — MUSSER, J. H. and J. C. BARTON: The familial tendency of coronary disease. Amer. Heart J. **7**, 45 (1931).

NATHANSON, M. H.: Coronary disease in 100 autopsied diabetics. Amer. J. med. Sci. **183**, 459 (1932).

PARADE, G. W. u. W. LEHMANN: Angina pectoris bei erbgleichen Zwillingen. Klin. Wschr. **1938 II**, 1036. — PARKINSON, J.: Cardiac infarction and coronary thrombosis. Lancet **214**, 4 (1928). — PEZZI, C.: Der Herzinfarkt. Klinische und elektrokardiographische Untersuchungen (ital.). Cuore **13**, 141 (1929).

RECEK: Zit. nach WEITZ: Über Angina pectoris. Med. Klin. **1938 II**, 957. — RIESMAN, D.: Coronary thrombosis. With an account of the disease in two brothers. Med. clin. N. Amer. **6**, 861 (1923).

SEKI, M.: Über die Atherosklerose der Coronararterien des Herzens bei Japanern. Trans. jap. path. Soc. **20**, 603 (1930). — SEMERAU-SIEMIANOWSKI, M.: Die Klinik der Angina pectoris (poln.). Polska Arch. Med. wewn. **11**, 371 (1933). (Franz. Zusammenfassung.) STEPHAN, E.: Über die Coronarsklerose im mittleren Lebensalter. Z. Kreislaufforsch. **26**, 845 (1934). — STONE, CH. T. and F. R. VANZANT: Heart disease as seen in a southern clinic. A clinical and pathological survey. J. amer. med. Assoc. **89**, 1473 (1927).

VAQUEZ, H.: Maladies du coeur. Nouv. traité méd. et thérap. **23**, 460 (1928). — VOIGT: Zur Klinik des Myokardinfarkts. 26. Tagg nordwestdtsh. Ges. inn. Med. Hamburg, 28. u. 29. Jan. 1938. Ref. Zbl. inn. Med. **59 II**, 530 (1938).

WEDD, A. M. and R. SMITH ELOISE: Observations on prognosis in angina pectoris. Amer. J. med. Sci. **189**, 690 (1935). — WEITZ, W.: Über Angina pectoris. Med. Klin. **1938 II**, 957. — WENCKEBACH u. H. WINTERBERG: Unregelmäßige Herzstätigkeit. Leipzig: Wilhelm Engelmann 1927. — WILLIUS, F.: Life expectancy in coronary thrombosis. J. amer. med. Assoc. **106 II**, 1890 (1936). — WOOD, J. E. jr., T. D. JONES and R. D. KIMBROUGH: The etiology of heart disease. Amer. J. med. Sci. **172**, 185 (1926).

4. Die Störungen des Rhythmus und der Frequenz.

BERBLINGER u. DUKEN: Der cardio-intestinale Symptomenkomplex bei der progressiven Muskeldystrophie. Z. Kinderheilk. **47**, 1 (1929). — BRILL, I. C.: Auricular fibrillation; the present status with the review of the literature. Ann. int. Med. **10**, 1487 (1936/37).

CAMPBELL: The Saint Cyres lecture on the etiology of cardiac arrhythmias. Guy's Hosp. Rep. **1935**. — CLOSS: Zit. nach WEITZ: Die Vererbung innerer Krankheiten, S. 35. Stuttgart: Ferdinand Enke 1936. — CURTIUS u. KORKHAUS: Klinische Zwillingstudien. Z. Konstit. lehre **15**, 229 (1930).

DLUGACZ, B.: Über familiäre Disposition zu Herzblock, zugleich ein Beitrag zur Frage des pathogenetischen Zusammenhanges zwischen ADAMS-STOKES und CHEYNE-STOKES-schem Symptomenkomplex. Med. Klin. **1933 II**, 1109.

FAISANS: Cases in a family with malaria. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1890**, 964. — FALCONER, A. W.: Paroxysmal tachycardia with notes of a cases occurring in mother and daughter. Practitioner **82**, 269 (1909). — FREYHAHN: Zit. nach HOFFMANN: Die paroxysmale Tachykardie. Wiesbaden 1900. — FULTON, JUDSON and NORRIS: Congenital heart block occurring in a father and two children and an infant. Amer. J. med. Sci. **140**, 339 (1910).

GALLAVARDIN, L.: Bradycardie physiologique totale familiale. Lyon méd. **1911**, 1298.

HOFFMANN, A.: Die paroxysmale Tachykardie. Wiesbaden 1900. — Lehrbuch der funktionellen Diagnostik und Therapie der Erkrankungen des Herzens und der Gefäße. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1920.

LAUTER, S.: Über die paroxysmale Tachykardie. Münch. med. Wschr. **1938 II**, 1430. — LEUSSER: Über Anfälle von Herzjagen. Münch. med. Wschr. **1917 I**, 739. — LUNDY, C. J.: Paroxysmal ventricular tachycardia: An etiological study with reference to the type. Ann. int. Med. **7**, 812 (1934).

MORQUIO, L.: Sur une maladie infantile et familiale caractérisée par des modifications permanentes du pouls, des attaques syncopales et épileptiformes et de la mort subite. Arch. Méd. Enf. **4**, 467 (1901). — MÜLLER, H.: Gehäuftes familiäres Auftreten von Mitralfehler, Vorhofflimmern und Schenkelblock. Münch. med. Wschr. **1937 II**, 1490.

OSLER, W.: On the so-called STOKES-ADAMS disease. Lancet **1903 I**, 517. — ÖTTINGER: De la tachycardie essentielle paroxystique. Semaine méd. **1894**, 421.

PAYNE-COTTON, R.: Brit. med. J. **1867**, 629.

RYWKIN, J. A.: Beitrag zur Frage der Vererbung des Herzjagens. Z. klin. Med. **129**, 1 (1936).

SCHÖN, R. u. H. W. WÜNSCHE: Über anfallsweise auftretenden Rhythmuswechsel des Herzens bei Jugendlichen. *Dtsch. Mil.arzt* **1937**, 439. — SEBASTIANI, A.: Fibrillazione auricolare nella stessa famiglia. *Cuore* **9**, 195 (1925).

TAUSSIG: A case of complete heart-block possibly congenital. *Weekly Bull. Saint Louis med. Soc.* **4**, 279 (1910).

VAQUEZ, H.: *Maladies du coeur. Nouv. traité méd. thérap.* **23**, 556 (1928).

WATSON, W.: Paroxysmal tachycardia. *Bristol med.-chir. J.* **1897**, 363. — WEILL, O.: Tachycardie paroxystique et anaphylaxie. *Presse méd.* **1932** **1**, 376. — WENCKEBACH u. WINTERBERG: Unregelmäßige Herzstätigkeit. Leipzig: Wilhelm Engelmann 1927. — WITTGENSTEIN: Asthma bronchiale und paroxysmale Tachykardie. *Wien. Arch. inn. Med.* **11**, 417 (1925).

5. Die Erkrankungen des Perikards.

BEYER, R.: Über angeborene Herzbeuteldefekte. *Z. Kreislaufforsch.* **30**, 411 (1938).

HARVEY, A. M. and M. R. WHITEHILL: Tuberculous pericarditis. *Medicine* **16**, 45 (1937).

KELLER, E.: Über Pericarditis tuberculosa unter Berücksichtigung des Infektionsweges. *Beitr. Klin. Tbk.* **82**, 213 (1933).

LADD, W. E.: Congenital absence of the pericardium with report of a case. *New England J. Med.* **214**, 183 (1936).

DE RENZI, S.: La pericardite tuberculare. *Arch. ital. Anat. e Istol. pat.* **5**, 711 (1934).

SMITH, H. a. o.: Pericarditis. I. Chronic adherent pericarditis. *Arch. int. Med.* **50**, 171 (1932). — SOUTHWORTH, H. and CH. S. STEVENSON: Congenital defects of the pericardium. *Arch. int. Med.* **61**, 223 (1938).

IV. Erkrankungen des Gefäßsystems.

1. Arteriosklerose (Atherosklerose).

AMÉLINE, M.: De l'hérédité et en particulier de l'hérédité similaire dans la paralysie générale. *Ann. méd.-physiol.* **1900**, 459. — ANITSCHKOW, N.: Das Wesen und die Entstehung der Atherosklerose. *Erg. inn. Med.* **28**, 1 (1925). — Über die experimentelle Atherosklerose der Arterien und ihre Bedeutung für das Verständnis der Atherosklerose beim Menschen. *Arch. Sci. med.* **50**, 237 (1927). — Pathologie générale et anatomie pathologique de l'artériosclérose. C. r. 2. confér. internat. de Pathol. géographique Utrecht 1934, p. 44. — ÁRNASON, Á.: Apoplexie und ihre Vererbung. *Monogr. Acta psychiatr. (Københ.) Suppl.* **7** (1935). — ASCHOFF, L.: Einleitung in COWDRY: Arteriosclerosis. — Konstitution und Erbkrankheiten. *Arch. f. Orthop., 11. Kongr.* **37**, 278 (1937). — Ref. über Arteriosklerose. *Kongr. inn. Med. Wiesbaden 1939*. — ATTINGER, E.: Skelettmuskeltätigkeit und Arteriosklerose. *Schweiz. med. Wschr.* **1933**, 441.

BAUER, J.: Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten, S. 352. Berlin: Julius Springer 1921. — BENEDETTI, P. e U. DE CASTRO: L'arteriosclerosi piccolo del circolo. *Arch. Pat. e Clin. med.* **7**, 207 (1928). — BERGMANN, G. v.: Pathogenese und Therapie der Arteriosklerose. *Verh. 1. internat. Kongr. ther. Union* **1937**, 30. — BINSWANGER u. SCHACKEL: *Arch. f. Psychiatr.* **58**, 141 (1917). — BOWEN, B. D. and E. C. KOENIG: Arteriosclerosis and diabetes, including a roentgenological study of the lower extremities. *Bull. Buffalo gen. Hosp.* **5**, 31 (1927). — BRITTEN, R. H. and L. R. THOMPSON: A healthy Studie of 10 000 Industrial Workers. *U.S. Publ. Health Bull. Nr 162*. — BÜCHER, M.: Über die Verkalkung der peripheren Arterien des Menschen. *Z. Kreislaufforsch.* **26**, 50 (1934). — BURWINKEL, O.: Über Arteriosklerose und ihre Behandlung. *Sammlung diagnostisch-therapeutischer Abhandlungen für den praktischen Arzt.* München: Verlag Ärztl. Rundschau 1920.

CANDIA, S. DE: L'arteriosclerosi considerata come malattia distrofica cirrogena arteriale. *Policlinico, sez. med.* **43**, 285 (1936). — Comptes rendus de la deuxième conférence internationale de la Pathologie géographique Utrecht, 26.—28. Juli 1934. — COWDRY, E. v.: Arteriosclerosis. A survey of the problem. New York: Macmillan & Co. 1933. Lit. — CRAMER, H.: Beitrag zur Atherosklerosefrage mit besonderer Berücksichtigung der Beziehungen zwischen Tuberkulose und Atherosklerose. *Virchows Arch.* **230**, 46 (1921). (Lit.) — CURSCHMANN, H.: Über Entstehung, Vorbeugung und Behandlung der Arteriosklerose. *Slg. Abh. Verdgskrkh.* **6**, 3 (1920). — CURTIUS: Anamnese und Diagnose der Erkrankungen des arteriellen Systems. *Schriftenreihe zur D.M.W., H. 1.* Leipzig: Georg Thieme 1935.

DLUGACS, B.: Über familiäre Disposition zu Herzblock. *Med. Klin.* **1933** **II**, 1109. — DONNER, S. E.: Über Belastung mit Schlag und Arteriosklerose bei progressiver Paralyse und anderen Geisteskrankheiten. *Z. Konstit.lehre* **12**, 564 (1926). — DORMANN, E. u. E. EMMINGER: Vergleichende Untersuchungen über Ausbreitung und Stärke der Atherosklerose an 1000 Leichen von über 20 Jahre alten Personen mit besonderer Berücksichtigung des Krebses, Tuberkulose und Lues. *Virchows Arch.* **293**, 545 (1934).

EHRMANN, R.: Über familiäre Arteriosklerose speziell der Aorta. *Med. Klin.* **1922 II**, 1431.

FELLER, A.: Statistisches zur Arteriosklerose. *Wien. klin. Wschr.* **1935 I**, 686. — FISCHER-WASELS u. JAFFÉ: Arteriosklerose. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. VII/2, Blutzirkulation, S. 1087. — FLORSCHÜTZ: Sterblichkeit und Todesursachen der ersten 5 Versicherungsjahre unter den seit 1900 Versicherten der Gothaer Lebensversicherung. *Ärztl. Sachverst.ztg* **1912**, Nr 45, 92. — FREY, W.: Über Arteriosklerose und eine wirtschaftliche Behandlung derselben. *Münch. med. Wschr.* **1925 II**, 1367. — Verbrauch und Altern. Arteriosklerose. *Nauheimer Fortbildungslehrgänge*, Bd. 13, S. 51. 1937. — FUKKE: Über Diabetes mellitus als Erbkrankheit und seine konstitutionellen Beziehungen zu anderen Krankheiten. *Z. klin. Med.* **114**, 713 (1930).

GAÁL, A. v., D. GÖRÖG u. V. HEIM: Statistische Untersuchungen über die Arteriosklerose. *Z. Kreislaufforsch.* **26**, 420 (1934). — GRUBER: Ein Beitrag zur konstitutionellen Seite der Arteriosklerose. *Zbl. Herzkrkh.* **16**, 97 (1924). — GÜNTHER: Sexualdisposition des Blutgefäßsystems. *Z. Kreislaufforsch.* **21**, 217.

HERZ, M.: Vorträge über Herzkrankheiten. *Med. Klin.* **1913 II**, 1965. — HESS, L.: Zur Pathologie der syphilitischen Aortaerkrankung. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 898. — HUECK, W.: Anatomisches zur Frage nach Wesen und Ursache der Arteriosklerose. *Münch. med. Wschr.* **1920 I**, 535, 573, 606.

JAFFÉ, R. H.: Häufigkeit der Aortenlues mit besonderer Berücksichtigung ihres Vorkommens bei der weißen und farbigen Rasse. *Klin. Wschr.* **1931 II**, 2081. — JIMÉNEZ-DIAZ, C.: Statistique, prophylaxie et thérapeutique de l'arteriosclérose. *Comptes rendus 2. conf. internat. de Pathol. géographique Utrecht 1934*, p. 263. — JORDAN, W. R. and W. PRESTON: Spontaneous cerebral vascular accidents in diabetes. *Amer. J. med. Sci.* **186**, 488 (1933). — JOSLIN, E.: Arteriosclerosis and diabetes. *Ann. clin. Med.* **5**, 1061 (1927). — Arteriosclerosis in diabetes. *Ann. int. Med.* **4**, 54 (1930). — JUNGSMANN, H.: Entstehungsbedingungen spätluetischer Gefäßerkrankungen. *Klin. Wschr.* **1926 I**, 702.

KAMPMEIER, R. H.: Arteriosclerosis and arcus senilis in young negro male. *J. trop. Med.* **39**, 164 (1936). — KOCH, W.: Über provinzielle Ausbreitung und Charakter der Arteriosklerose mit besonderer Berücksichtigung des röntgenanatomischen Bildes. *Verh. dtsh. path. Ges. Wiesbaden 1928*. — Über die pathologisch-anatomischen Grundlagen und Folgen der Erkrankungen der Coronararterien. VIII. Fortbildungslehrgang Bad Nauheim. Leipzig: Georg Thieme 1932. — KÜRTE: *Arch. Rassenbiol.* **28**, 38 (1934).

LANGÉ, F.: Hypertension in Relation to Arteriosclerosis in Cowdry: Arteriosclerosis. — LANGEN, C. D. DE: Clinical arteriosclerosis in Java. *Meded. Dienst Volksgezdh. Nederl.-Indië* **24**, 1 (1935). — LANGER, E.: Die Häufigkeit der luetischen Organveränderungen, insbesondere der Aortis luetica. *Münch. med. Wschr.* **1926 II**, 1782. — LAZAROVITS, L.: Die Rolle der Konstitution bei der Entwicklung der spätluetischen Veränderungen. *Wien. klin. Wschr.* **1932 II**, 1585. — LEUTENEGGER, F.: Diabetes mellitus und Gefäßsystem. *Z. klin. Med.* **119**, 164 (1931). — LIAN: *Comptes rendus de la 2. conf. internat. de Pathol. géographique Utrecht 1934*, p. 526. — LÖHLEIN, M.: Vasculäre Nierenklerose. *Med. Klin.* **1916 II**, 1046. — LUNDSQAARD, C. u. E. RUD: Röntgenologischer Nachweis der peripheren Arteriosklerose und seine klinische Bedeutung. *Z. klin. Med.* **109**, 502 (1928). — LUNDSQUIST, C. W. u. I. BJÖRNWALL: Beobachtungen über die Arteriosklerose im nördlichen Schweden auf Grund des Obduktionsmaterials des Zentralkrankenhauses in Umeå. *Sv. Läkartidn.* **1936**, 1209 (schwed.). *Ref. Kongrefzbl. inn. Med.* **88**, 65 (1937).

MARCHAND: Arteriosklerose. *Zbl. Path.* **15**, 400 (1904). Über Arteriosklerose. 21. Kongr. inn. Med. 1904. — MARGOLIS, Z.: Calcoseous aortic valvular disease. *Amer. Heart J.* **6**, 349 (1931). — MEGGENDORFER, F.: Ätiologie der Dementia senilis und der Arteriosclerosis cerebri. *Psychiatr.-neur. Wschr.* **1928 II**, 424. — MÖNCKEBERG: Über Atherosklerose der Kombattanten. *Zbl. Herzkrkh.* **7**, 7 (1915). — MORRISON, W. B. and L. K. BOGAN: Calcification of the vessels in diabetes. *J. amer. med. Assoc.* **92 II**, 1424 (1929). — MORTENSEN, M. A.: Is arteriosclerosis a hereditary constitutional disease? *J. amer. med. Assoc.* **85**, 1696 (1925). — MÜLLER, H. u. A. FOSSEN: Die Altersveränderungen der Arterien bei Malaien und auf Java lebenden Chinesen. *Meded. Dienst Volksgezdh. Nederl.-Indië* **24**, 9 (1935). — MÜNZER, E.: Gefäßsklerosen. *Wien. Arch. inn. Med.* **2**, 1 (1920). — MUNK, F.: Gefäßerkrankungen mit besonderer Berücksichtigung der Arteriosklerose. *Erg. Med.* **11 II** (1928). — Neue Gesichtspunkte in der Klinik der Arteriosklerose. *Med. Klin.* **1928 II**, 1731. — Über die sogenannte periphere Arteriosklerose. VII. Fortbildungslehrgang Bad Nauheim, S. 121. Leipzig: Georg Thieme 1931. — Vegetatives System und Arteriosklerose. *Med. Welt* **11 I**, 811 (1937).

OSLER, W.: *The principles and practice of medicine*. New York: D. Appleton & Co. 1892.

PEL, P. K.: Die Erbllichkeit der chronischen Nephritis. *Z. klin. Med.* **38**, 127 (1899). — PLESCH, J.: Die Arteriosklerose. *Jkurse ärztl. Fortbildg* **1931**, H. 22, 18. — POSSELT, A.: Zur Pathologie und Klinik der primären Atherosclerosis pulmonalis. *Wien. Arch. inn. Med.* **11**, 357 (1925).

ROESSELE: Bemerkungen zum Verhandlungsgegenstand „Arteriosklerose“. *Comptes rendus 2. confér. internat. de Pathol. géographique Utrecht 1934*, S. 503. — ROMBERG: Arteriosklerose. *Verh. 21. Kongr. inn. Med. Leipzig 1904*. — ROOT, H. F. and TH. P. SHARKEY: Arteriosclerosis and hypertension in diabetes. *Ann. int. Med.* **9**, 873 (1936).

SAPHIR, O.: Thromboangiitis obliterans of the coronary arteries and its relation to arteriosclerosis. *Amer. Heart J.* **12**, 521 (1936). — SCHUBERT, F.: Über Atherosklerose. *Wien. klin. Wschr.* **1924 I**, 751. — SCHULTZ, B.: Hereditäre Beziehungen der Hirnarteriosklerose. *Z. Neur.* **120**, 35 (1929). — SECKEL: Heredofamiliäre und konstitutionelle Häufung von Stoffwechselkrankheiten beim Diabetes mellitus. *Z. klin. Med.* **102**, 195 (1926). — SIEBECK: Über Erkrankungen des arteriellen Systems. *Schriftenreihe zur Dtsch. med. Wschr.* **1935**, H. 1. — SJÖVALL, H. u. G. WILMANN: Beobachtungen über die Arteriosklerose in Schweden. *Acta path. scand. (Københ.) Suppl.* **20**. — SPILLER, U.: Über Vorkommen, Lokalisation und Ursache der sogenannten peripheren Arteriosklerose. *Z. klin. Med.* **109**, 647 (1929). — STAEHELIN, R.: Klinik der Arteriosklerose. *Comptes rendus 2. confér. internat. de Pathol. géographique Utrecht 1934*, S. 102, 547. — STRÜMPELL: Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. Leipzig 1914, S. 480 u. 1922, S. 542.

THIERSCH: Sitz und Verteilung der Arteriosklerose in Freiburg und Südbaden. (Sektionsprotokolle.) *Z. Kreislaufforsch.* **27**, 609.

UMBER, F.: Richtlinien in der Klinik der Nierenkrankheiten. *Berl. klin. Wschr.* **1916 II**, 1261.

VEAL, J. R.: Factors in the mortality rate of arteriosclerotic gangrene. *J. amer. med. Assoc.* **110 I**, 785 (1938).

WEBER, A.: Arteriosklerose. *Handbuch der ärztlichen Begutachtung*, Bd. II, S. 34. 1931. — WEGELIN: *Comptes rendus 2. confér. internat. de Pathol. géographique Utrecht 1934*, p. 502. — WEITZ, W.: Über die Erblichkeit der Herz-, Gefäß- und Nierenkrankheiten. *Dtsch. med. Wschr.* **1934 II**, 1280. — WIESEL, J.: Der heutige Stand der Lehre von der Arteriosklerose. *Wien. klin. Wschr.* **1909 I**, 401. — WILLIAMS, G. D.: Hereditary aspects of arterial hypertension. In *Cowdry: Arteriosclerosis*, Kap. 19, p. 537. 1933. (Lit.!).

2. Essentielle Hypertonie.

ABD ED AZIZ ISMAÏL: *Congr. internat. du Caire. Déc. 1928*. *Zit. nach RICHARD*. — ALLAN, W.: Heredity in hypertension. A statistical study. *Arch. int. Med.* **52**, 954 (1933). — ALLBUTT, C.: Diseases of the arteries, including angina pectoris, Vol. I, p. 164, 412. New York: Macmillan & Co. 1915. — ALVAREZ, W. C.: Blood pressure in university freshmen and office patients. *Arch. int. Med.* **26**, 381 (1920). — ÁRNASON, Á.: Apoplexie und ihre Vererbung. *Monogr. Acta psychiatr. (Københ.) Suppl.* **7** (1935). — AYMAN, D.: Normal blood pressure in essential hypertension. *J. amer. med. Assoc.* **94**, 1214 (1930). — The hereditary aspect of arteriolar (essential) hypertension. Report of a family. *New England J. Med.* **209**, 194 (1933). — Heredity in arteriolar (essential) hypertension. *Arch. int. Med.* **53**, 792 (1934).

BADÍA-BRANDIA, M.: El factor herencia en la etiología de la hipertonia esencial. *Rev. méd. Barcelona* **133** (1930). — BARACH, J. H.: The constitutional factors in hypertension disease. *J. amer. med. Assoc.* **91**, 1511 (1928). — BARÁTH, E. u. A. V. MIRGAY: Über die Rolle von Umweltfaktoren bei der Entstehung der primären (vasculären) Hypertonie. *Wien. Arch. inn. Med.* **25**, 221 (1934). — BARD, L.: De la pathogénie de l'hypertension artérielle diathésique, dite solitaire. *Arch. Mal. Coeur* **21**, 705 (1928). — BARKER, L. F.: The excuse and treatment of the conditions unduly high blood pressure. *Ohio State med. J.* **1920**. — BELL, E. T. and B. J. CLAWSON: Primary (essential) hypertension. *Arch. of Path.* **5**, 939 (1928). — BERG, J.: Über den Blutdruck in und nach Seebädern und Sonnenbädern. *Z. klin. Med.* **120**, 654 (1932). — BERGMANN, v.: Die Blutdruckkrankheit als Problem. *Jkurse ärztl. Fortbildg* **1924**, H. 2. — BERTELSON: *Zit. nach RAAB*, S. 548. — BLACKFORD, J. M. and BAKER: Follow-up study of hypertension. *J. amer. med. Assoc.* **94 I**, 328 (1930). — BLACKFORD, J. M. and J. N. WILKINSON: Hypertension. 202 cases followed for an average of ten years. *Ann. int. Med.* **6**, 54 (1932). — BOCK, K. A.: Persönliche Mitteilung. — BONVERET: *Wien. med. Jb.* **2**, 279 (1901). — BRAUN, E. u. F. SCHELLONG: Über die konstitutionellen Grundlagen der essentiellen Hypertonie. *Dtsch. med. Wschr.* **1936 I**, 371. — BRETSCHU, A.: Gibt es eine konjugale Hypertension? *Münch. med. Wschr.* **1933 I**, 807. — BRESADOLA, G.: Sui sintomi morbosi dell'ipertensione arteriosa e sulla loro origine remota. *Arch. Pat. e Clin. med.* **13**, 607 (1934). — BROADBENT, W. H.: The pulse. (Monogr.) London: Cassell & Co. 1890. — BRUGSCH, TH. u. F. H. LEWY: Die Biologie der Person. II. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1931.

CADBURY: The blood pressure of Cantonese students. *China med. J.* **37**, 823 (1923). — CASTEX: La hipertension arterial. Andreetta. Buenos Aires 1929. — CELLIER: *Zit. nach G. D. WILLIAMS*. — CHAMBERLAIN: A study of the systolic blood pressure and the pulse rate of healthy adult males in the Philippines. *Philippine J. Sci.* **6**, 467 (1911). — CONCEPCIÓN

- and BULATAO: Blood pressure of the Filipinos. *Philippine J. Sci.* **11**, 135 (1916). — CRUICKSHANK: Physiological standards in North China. *China med. J.* **37**, 1 (1923). — CURTIUS, ENGEL, MARX u. SIEBECK: Über die Erkrankungen des arteriellen Systems. Leipzig: Georg Thieme 1935. — CURTIUS, F. u. G. KORKHAUS: Klinische Zwillingsstudien. *Z. Konstit.lehre* **15**, H. 2, 229. — CZONICZER, G.: Die essentielle Hypertonie. *Orvosképzés (ung.)* **26**, 134 (1936).
- DANIELS: Zit. nach RAAB. — DAWSON: Discussion of hypertension. *Brit. med. J.* **1925 II**, 1161. — DENNIG, H.: Die Blutdruckerhöhung und ihre Behandlung. *Med. Welt* **12 II**, 1659 (1938). — DEWEES, W. P.: *Practice of Physic.* (Mon.) Philadelphia: Carey, Lea and Blanchard 1833. — DIEULAFOY: Du rôle de l'hérédité dans la production de l'hémorragie cérébrale. *Gaz. Sci. méd. Bordeaux* **13**, 594 (1876). — DIETRICH, K.: Die Hypertonie im kleinen Kreislauf. *Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch.* **1932**, 121. — DMITRENKO, L. F.: Angiokardiopathische Vegetosen. (II. u. III. Mitt.) *Z. Kreislaufforsch.* **26**, 659 (1934). — DONNISON, C. P.: Cardiac disease in South African. *Brit. med. J.* **1929**, 478. — Blood pressure in african natives. *Lancet* **1929 I**, 6. — DONZELOT, E.: La part des endocrines dans les hypertension artérielles. *Arch. Mal. Coeur* **31**, 285 (1938). — DOXIADIS, L. u. W. UHSE: Neue klinische Befunde an Zwillingen. *M Schr. Kinderheilk.* **62**, 196 (1934). — DUBLIN, FISK und KOPF: Physical defects as revealed by periodic health examinations. *Amer. J. med. Sci.* **170**, 576 (1925). — DUMAS, A.: La maladie hypertensive. *Considérations étiologiques et thérapeutiques.* *Presse méd.* **1931 I**, 129. — DURIG, A.: Der arterielle Hochdruck. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1923**, 124.
- EDENS, E.: Die Krankheiten des Herzens und der Gefäße, S. 416. Berlin: Julius Springer 1929. — EHRMANN, R.: Über familiäre Arteriosklerose, speziell der Aorta. *Med. Klin.* **1922 II**, 1431. — ENGEL, R.: Katamnese und Prognose der Hypertonie. *Dtsch. med. Wschr.* **1935 I**, 498. — ENOCH: Arznei-, Balneo- und Diättherapie der Hypertonien. *Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch.* **1932**, 105. — ÉTIENNE, G. et G. RICHARD: L'hérédité chez les hypertendus. *Bull. Acad. Méd. Paris*, III. s. **1933**, 648.
- FABER, A.: Ursachen der Blutdrucksteigerung, speziell der dauernden. *Ugeskr. Laeg. (dän.)* **86**, 151 (1924). — FAHR, G. M.: Hypertension heart. *Amer. J. med. Sci.* **175**, 553 (1928). — The heart in hypertension. *J. amer. med. Assoc.* **105**, 1396 (1935). — FEIL, A.: L'influence du milieu souterrain sur le coeur et l'appareil circulatoire du mineur. *Bull. Acad. Méd. Paris*, III. s. **1935**, 863. — FISHBERG, A. M.: The interpretation of increased blood uric acid in hypertension. *Arch. int. Med.* **34**, 503 (1924). — Anatomic findings in essential hypertension. *Arch. int. Med.* **35**, 650 (1925). — FLAXMAN, N.: Heart disease in the middle West. *Amer. J. med. Sci.* **188**, 639 (1934). — FORESTUS, P.: Zit. nach G. D. WILLIAMS. — FOSTER, J. H.: Blood pressure of foreigners in China. *Arch. int. Med.* **40**, 38 (1927). — The practice of medicine in China and New-England with observations on hypertension. *New England J. Med.* **203**, 1073 (1930). — FRÖHLICH, K.: Jugendliche Zwillinge mit arteriellem Hochdruck. *Med. Klin.* **1937 II**, 1196. — FROST H. M.: „Hypertension and Longevity“. *Boston med. J.*, **193**, 241 (1925).
- GAGER, L. T.: The incidence and management of hypertension. *J. amer. med. Assoc.* **90 I**, 82 (1928). — GÄNSSLEN, M.: Der Einfluß veränderter Nahrung auf den periphersten Gefäßabschnitt. *Klin. Wschr.* **1927 I**, 786. — GILKS und ORR: The nutritional condition of the Gast-African native. *Lancet* **212**, 560 (1927). — GLOMSET, P. J.: Hereditary hypertension. *J. Iowa State med. Soc.* **21**, 220 (1931). — GOLDSCHIEDER, A.: Die essentielle Hypertonie und ihre Behandlung. *Z. physik. u. diät. Ther.* **25**, 1 (1921). — GOWERS, W. R.: *Diseases of the nervous system*, Vol. 2, p. 386. London: J. a. A. Churchill 1893. — GRANGER, A. St.: The present conception of essential hypertension. *J. amer. med. Assoc.* **93**, 819 (1929).
- HANSE, A.: Erbbiologie und Konstitution beim arteriellen Hochdruck. *Hippokrates* **1937**, 958. — HANTSCHMANN, L.: Klinische und experimentelle Studien zur Frage der essentiellen Hypertonie. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 378. — HASHIMOTO, HIROTORI u. a.: The incidence of hypertension among urban Japanese. *Ann. int. Med.* **7**, 615 (1933). — HEINEMANN, H.: Die essentielle Hypertonie und ihre Behandlung. *Med. Welt* **1937 I**, 612. — HERRICK, W. W.: Factors, which produce the prognose of high blood pressure. *Ann. int. Med.* **3**, 467 (1929). — HINES, E. A. jr.: A standard test for measuring the variability of blood pressure. *Ann. int. Med.* **7**, 209 (1933). — The hereditary factor in essential hypertension. *Ann. int. Med.* **11**, 593 (1937). — HINES, E. A. and PIPER: *Proc. Mayo-Clin.* **1937**, 815. Zit. nach DENNIG. — HOFMEIER, K.: Die Bedeutung der Erbanlagen für die Kinderheilkunde. *Arch. Kinderheilk., Beih.* **1938**. — HORINE, E. F.: The relation of syphilis to hypertension (statistical study). *Amer. Heart J.* **6**, 121 (1930). — HOST, H. F.: Klinische und statistische Untersuchungen über Blutdruckkrankheiten. *Norsk. Mag. Laegevidensk.* **1931**, 1045. — HURST, A. F.: An address on the constitutional factor in disease. *Brit. med. J.* **1927**, Nr 3461/62, 823, 866.
- ISMAL: Etiology and of hyperpsepsis in Egyptians. *Lancet* **1928 I**, 215, 275.
- JANEWAY, T. C.: The etiology of the diseases of the circulatory system. *Boston med. J.* **174**, 925 (1916). — JOHN, H. J.: Hypertension and diabetes. *Ann. int. Med.* **5**, 1462 (1932).

KAHLER, H.: Die verschiedenen Formen von Blutdrucksteigerung. Wien. klin. Wschr. 1923 I, 265. — Die Blutdrucksteigerung, ihre Entstehung und ihr Mechanismus. Erg. inn. Med. 25, 265 (1924). — Zum Problem der Pathogenese des arteriellen Hochdrucks. Wien. klin. Wschr. 1931 II, 1241. — KATZ, G.: Idiopathische Herzmuskelhypertrophie — eine konstitutionelle Erkrankung. Ther. Gegenw. 70, 554 (1929). — KAUFFMANN, F.: Über die Häufigkeit einzelner wichtiger Klagen und anamnestischer Angaben bei Kranken mit arterieller Hypertonie. Münch. med. Wschr. 1924 II, 1230. — KENNEDY, W.: Morbidity in a family tree. Brit. med. J. 1934, Nr 3848, 630. — KERPPOLA, W.: Beitrag zur Symptomatologie und Pathogenese der sog. essentiellen Hypertonie. Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. 7, 298 (1924). — KILBORN: The blood pressure of hypertension. China med. J. 40 I (1926). — KLEMOLA, E.: Essentielle Hypertonie bei 23 jährigen eineigen Zwillingen. Z. menschl. Vererbgslehre 22, 69 (1938). — KOCH, F.: Der genuine Hochdruck. Handbuch ärztlicher Begutachtung, S. 121. 1931. — KRÖBER: Beobachtungen und Erfahrungen in der ostafrikanischen Praxis. Klin. Wschr. 1933 I, 724. — KUCSYNSKI: Pathologisch-geographische Untersuchungen in der kirgisisch-ungarischen Steppe. Ref. Klin. Wschr. 1925 I, 39. — KÜRTEH, H.: Die Therapie von VOLHARDs rotem Hochdruck vom Standpunkt der Erbgesundheitslehre. Zbl. inn. Med. 1932, 698. — Die Alters- und Frühform der essentiellen Hypertonie im Lichte der menschlichen Erbliehkeitslehre. Zbl. inn. Med. 1933 I, 433. — KYLIN, E.: Hypertonie und Zuckerkrankheit. Vorl. Mitt. Zbl. inn. Med. 42, 873 (1921). — Über die essentielle Hypertonie als Teilsymptom einer funktionellen Krankheit. Klin. Wschr. 1923 II, 2064. — Die Behandlung der Hypertoniekrankheiten. Ther. Gegenw. 68, 289, 342, 392 (1927). — Die Hypertoniekrankheiten, Bd. VIII. Berlin: Julius Springer 1926 u. 2. vollst. umgearb. u. erweiterte Aufl. 1930. — Der Blutdruck des Menschen. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1937. (Lit.!).

LAWES, C. L.: The etiology of heart disease in whites and negroes in Tennessee. Amer. Heart. J. 8, 608 (1933). — LEVINE, V.: Myocardial changes in hypertension. Arch. of Path. 18, 331 (1934).

MAJOR, R. H.: Illinois med. J. April 1928. — Blood chemical studies in arterial hypertension. Amer. J. med. Sci. 177, 188 (1929). — MANNABERG, J.: Über Hochdrucktachykardie. Wien. klin. Wschr. 1922 I, 145. — MARSHALL, R.: Essential hypertension. A review of 100 cases. Brit. med. J. 1932, Nr 3714, 468. — MASTER, A. M. and E. T. OPPENHEIMER: A study of obesity, circulatory, roentgenray and electrocardiogr. investigations. J. amer. med. Assoc. 92 II, 1652 (1929). — McCARRISON: Food. Madras, Bombay, London: McMillan Co. — MCCOLLUM: Zit. nach RAAB, S. 548. — MCLESTER, J. S.: The causes and treatment of high blood pressure. Amer. J. med. Sci. 172, 643 (1926). — MICHAELIS: Arch. Rassenbiol. 1904 I. — MOMMSEN, H.: Zur Pathogenese der dauernden Blutdrucksteigerung. Diss. Freiburg 1923. — MOOG, O. u. K. VORT: Klinische Beobachtungen an jugendlichen Hypertonikern. Münch. med. Wschr. 1927 I, 9. — MORAWITZ, P.: Über Hypertension und ihre Behandlung. Fortschr. Ther. 2, 549 (1926). — MORGAGNI: Zit. nach G. D. WILLIAMS. — MOSCHCOWITZ, E. A. B.: Hypertension: its significance, relation to arteriosclerosis and nephritis and etiology. Amer. J. med. Sci. 158, 668 (1919). — Cause of hypertension of the greater circulation. J. amer. med. Assoc. 93, 347 (1929). — MÜLLER, J. R.: Über die Krankheiten des Orients. Münch. med. Wschr. 1921 I, 905. — MÜLLER, OT.: Die Blutdruckkrankheit in Schwaben. Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. 1932, 9, 158. — MÜLLER, OT. u. K. A. BOCK: Über konstitutionelle Blutdrucksteigerung und die sog. paradoxe Reaktion. Dtsch. med. Wschr. 1929 II, 1291. — MÜLLER, OT. u. G. HÜBENER: Über Hypertonie. Dtsch. Arch. klin. Med. 149, 31 (1925). — MÜLLER, OT. u. W. PARRISIUS: Die Blutdruckkrankheit. Klinische, erbbiologische, anthropometrische, biochemische, histologische, capillarmikroskopische und andere Untersuchungen am Blutumlauf bei Hypertonikern, Bd. IV, S. 142. Stuttgart: Ferdinand Enke 1932. — MUNK, F.: Zur sogenannten Hochdruckkrankheit. Med. Klin. 1937 II, 1192. — MUSGRAVE and SISON: Blood pressure in the Tropics. Philippine J. Sci. 5, 325 (1910). — MUSSLNER, ST.: Beiträge zur sog. idiopathischen Herzmuskelhypertrophie. Z. Kinderheilk. 50, 134 (1930).

NADOR-NIKITITS, E. DE: Über die Ätiologie der arteriellen essentiellen Hypertension und der renalen Sklerose. Arch. Mal. Coeur 18, 582 (1925). — NUNZUM, F. R. and A. H. ELLIOT: An analysis of 500 instances of arterial hypertension. Amer. J. med. Sci. 181, 630 (1931).

O'HARE, J. P., WALKER and VICKERS: Heredity and Hypertension. J. amer. med. Assoc. 83 I, 27 (1924). — OHLER, W. R.: The signs and symptoms of hypertension. Amer. Heart J. 2, 609, 687 (1927). — OPSAHL, R.: Zur Pathogenese der arteriellen Hypertension. Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. 92 (1938) Monogr.

PAL, J.: Hypertonie der Arterien. Dtsch. med. Wschr. 1930 II, 2205. — Die Hypertonien der Jugendlichen. Wien. med. Wschr. 1930 I, 33. — Über die Grundlage der Hypertonie und ihre Behandlung. Wien. med. Wschr. 1931 I, 216. — Die Tonuskrankheiten des Herzens und der Gefäße. Ihre Biologie und Therapie, Bd. VIII, S. 228. Wien: Julius Springer

1934. — PAULIN, J. E.: Ultimate results of essential hypertension. *J. amer. med. Assoc.* **87 I**, 925 (1926). — PERRIN et RICHARD: L'hypertension artérielle. Baillière Paris et Paris méd., 22. März 1930. — PIGNET: Zit. bei BRUGSCH: Die Biologie der Person, Bd. II, S. 48. — POPPER, L.: Studien zur primären Hypertonie an einem zehnjährigen Material. *Wien. Arch. inn. Med.* **22**, 321 (1932). — Hypertonie artérielle primitive et hypertonie toxogène. *Arch. Mal. Coeur* **25**, 513 (1932). — POST, W. E.: Hypertension. Clinical aspects of the etiology and therapy. *Amer. J. med. Sci.* **171**, 648 (1926).

QUINAN, C.: Sinistrality in relation to high blood pressure. *Arch. int. Med.* **27**, 255 (1921).

RAAB, W.: Die zentrogenen Formen des arteriellen Hochdrucks. *Erg. inn. Med.* **46**, 452 (1934) Lit. — RAUTMANN, H.: Klinische Konstitutions- und Vererbungsforschung. *Dtsch. med. Wschr.* **1923 II**, 1552. — RAYMOND, P.: L'hérédité dans l'hémorragie cérébrale. *Le Progrès méd. Paris* **23**, 197 (1907). — RICHARD, G.: Nouvelles recherches sur l'hérédité de l'hypertension artérielle. *Bull. Acad. Méd. Paris*, III. s. **1938**, 411 (Lit.). — Recent studies on the relation of heredity in cases of hypertension. *Ref. J. amer. med. Assoc.* **110 II**, 1847 (1938). — RISEMAN, J. E. F. and S. WEISS: The age and sex incidence of arterial hypertension. *Amer. Heart J.* **5**, 172 (1929). — ROCH, M.: Hypertension artérielle et diabète sucré. *Rev. méd. Suisse rom.* **54**, 82 (1934). — ROSENBLOOM, J.: Familial hypertension with report of one case. *J. Labor. a. clin. Med.* **8**, 681 (1923).

SALLE, F.: Über den Einfluß der vegetarischen Ernährung auf den Blutdruck. *Med. Klin.* **1930 I**, 929. — SCHEERER, R. u. C. ERNST: Hypertension und Augenhintergrund. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **174**, 64 (1932). — SCHELLONG, F.: Hypertonie bei Jugendlichen. Fortbildungslehrgang für Ärzte Bad Nauheim, Bd. 6, S. 124. 1930. — SCHULZE, V. E. and E. H. SCHWAB: Arteriolar hypertension in the american negro. *Amer. Heart J.* **11**, 66 (1936). — SCHWAB, E. H. and V. E. SCHULZE: The incidence of heartdisease and of the etiological types in a southern dispensary. *Amer. Heart. J.* **7**, 223, 710 (1932). — SECHER, K.: Eine Untersuchung über die Ursachen der Hypertension. *Acta med. scand.* (Stockh.) **73** (1930). — SELLIER: Zit. nach G. D. WILLIAMS. — SEYFERT: Ernährung der Naturvölker. *Ref. Ber. Physiol.* **66**, 408 (1932). — SHATTUCK, G. C.: The possible significance of low blood pressures observed in Guatemalans and in Yucatecans. *Amer. J. trop. Med.* **17**, 513 (1937). — SIEBECK, R.: Über die Beurteilung und Behandlung Kranker mit hohem Blutdruck. *Klin. Wschr.* **1925 I**, 193. — Über Erkrankungen des arteriellen Systems. *Dtsch. med. Wschr.* **1935 I**, 489. — SIEMENS, W.: Zwillingspathologie. Berlin: Julius Springer 1924. — SINGER, R.: Über die Ursachen der Zunahme der Herz- und Gefäßerkrankungen im Allgemeinen und der Angina pectoris im Besonderen. *Wien. klin. Wschr.* **1935 I**, 353. — SITSSEN: Über den Einfluß der Rasse in der Pathologie. *Virchows Arch.* **245**, 281 (1923). — SODEMAN, W. A.: Recent concepts in the pathogenesis of diastolic hypertension. *Amer. J. med. Sci.* **195**, 115 (1938). — STEFKO, W. H. u. A. A. CHARKOW: Z. Rassenphysiol. **6**, H. 3 u. 4 (1933). — STEINERT, H.: Hypertonieprobleme. Nimmt die Sterblichkeit an essentieller Hypertonie und deren Folgen zu? *Z. Kreislaufforsch.* **30**, 693 (1938). — STIRPE, G.: Der Harnstickstoff, die Glykämie und ihr Verlauf, sowie die Cholesterinämie bei verschiedenen Formen von arteriellem Hochdruck. *Cuore* **14**, 447 (1930) (ital.). *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **59**, 746. — STOCKS: Zit. nach HOFMEIER. — STONE, C. T. and F. R. VANZANT: Heart disease as seen in a souclinic. *J. amer. med. Assoc.* **89 II**, 1473 (1927). — STRAUSS, H.: Klinisches und Kritisches über Hypertonie. *Med. Klin.* **1930 II**, 1735. — STRÜMPPELL, A. v.: In LEYDEN und KLEMPERER: Die deutsche Klinik, Bd. 4, S. 69. 1901.

THOMAS, W. A.: Health of carnivorous race. *J. amer. med. Assoc.* **88 II**, 1559 (1927). — TSUJI, Kw.: Über die Pathogenese der essentiellen Hypertonie, besonders vom klinischen und pathologischen Standpunkt aus. *Acta Scholae med. Kioto* **20**, 581 (1938). *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **95**, 607 (1938). — TSUTSULOPULOS, G.: Bedeutung der Erbmasse (Familienanamnese) für die Entstehung der Hypertonie, speziell der essentiellen Hypertonie der Schwangeren. *Arch. Gynäk.* **163**, 358 (1937). — TUNG: Relative hypotension of foreigners in China. *Arch. int. Med.* **40**, 153 (1927).

VAQUEZ, H.: Maladie du coeur. Noveau traité de méd. et de théor., Vol. II, p. 23. 1928. — VERSCHUER, O. Frhr. v.: Die vererbungsbiologische Zwillingforschung. *Erg. inn. Med.* **31**, 35 (1927). — VERSCHUER, v. u. ZIPPERLEN: Die erb- und umweltbedingte Variabilität der Herzform. *Z. klin. Med.* **112**, 66 (1929). — VLANTASSOPOULO: Zit. nach G. D. WILLIAMS. — VOLHARD, F.: Der arterielle Hochdruck. *Verh. Dtsch. Ges. inn. Med.* **35**, 134 (1923). — Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen. In BERGMANN-STAEHELIN's Handbuch der inneren Medizin, Bd. VI/1. Berlin: Julius Springer 1931. — VOLTERRA, M.: Über den mittleren arteriellen Druck (POTAIN-VAQUEZ) und seinen klinischen Wert, besonders für die sogenannte essentielle Hypertonie. *Zbl. inn. Med.* **1931**, 1153.

WALDBOTT, G.: Hypertension associated with allergy. *J. amer. med. Assoc.* **94 II**, 1390 (1930). — WALKO, K.: Über die Hypertension Jugendlicher. *Med. Klin.* **1932 II**, 712. — WEISS, R. F.: Über konstitutionelle familiäre Hypertonie. *Med. Klin.* **1925 I**, 1049. —

Über konstitutionelle Hypertonie. *Zbl. Herzkrkh.* **18**, 309 (1926). — Wechselbeziehungen zwischen arterieller Hypertonie und Hypotonie. *Med. Klin.* **1928 I**, 451. — WEISS, S.: The rational treatment of arterial hypertension. *J. amer. med. Assoc.* **95 I**, 846 (1930). — WEITZ, W.: Zur Ätiologie der genuinen und vasculären Hypertension. *Z. klin. Med.* **96**, 151 (1923). — Bedeutung der Erbmasse für die Ätiologie der Herz- und Gefäßkrankheiten. Fortbildungslehrgang Bad Nauheim, Bd. 3, S. 85 u. Bd. 4, S. 38. 1926. — WEITZ, W. u. A. SIEBEN: Beitrag zur Prognose der essentiellen Hypertension. *Münch. med. Wschr.* **1926 II**, 2197. — WESSELOW, O. L. V. DE: Arterial Hypertension. *Lancet* **1934 II**, 687. — WESTPHAL, K. u. CH. SIEVERT: Über den Reizstoff der genuinen Hypertension. *Z. klin. Med.* **133**, 248 (1938). — WESTRIENEN, A. F. A. G. VAN: Ein Fall von Hypertension bei einem Kind. *M Schr. Kinder-Genesk.* **3**, 156 (1934). — WETHERLEY, M.: A comparison of blood pressure in men and women. *Ann. int. Med.* **6**, 754 (1932). — WIECHMANN, E.: Hypertension und Blutzucker. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **161**, 92 (1928). — WIECHMANN, E. u. H. PAL: Über Hypertonie, insbesondere über die Blutgruppen der Hypertoniker. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **154**, 287 (1927). — WILLIAMS, G. D.: Hereditary aspects of arterial hypertension. In COWDRY: *Arteriosclerosis*, Kap. 19. 1933. — WISEMANN, J. P.: Hereditary hypertension and arteriosclerosis. *J. amer. med. Assoc.* **78 I**, 409 (1922). — WOOD, JONES and KIMBROUGH: The etiology of heart disease. *Amer. J. med. Sci.* **172**, 185 (1926). ZIPPERLEN, V. R.: Körperbauliche Untersuchungen an Hypertonikern. *Z. Konstit.lehre* **16**, 93 (1931).

3. Die essentielle arterielle Hypotonie.

ALVAREZ, W. C., R. WULZEN and L. J. MAHONEY: Blood pressures in 15000 university freshmen. *Arch. int. Med.* **32**, 17 (1923). — AUGUSTIN, V.: Statistische Untersuchungen über die Vererbung des systolischen Blutdrucks. *Dtsch. med. Wschr.* **1936 I**, 388.

BARACH, J. H.: Arterial Hypotension. *Arch. int. Med.* **35**, 151 (1925). — BISHOP, L. F.: Aussprache zum Vortrag ROBERTS. *J. amer. med. Assoc.* **79 I**, 267 (1929). — BRUGSCH, TH.: Die arterielle Hypotonie. In *Die Pathologie des Kreislaufs*, S. 674. Leipzig: S. Hirzel 1937. — BUDAY, L. V.: Zur Vererbung des Blutdrucks. *Dtsch. med. Wschr.* **1936 I**, 387. — CURSCHMANN, H.: Zur Frage einer „essentiellen Hypotonie“. *Z. klin. Med.* **103**, 565 (1926). — CURTIUS u. KORKHAUS: Klinische Zwillingsstudien. *Z. Anat.* **15**, 237 (1931).

DA-RIN, O. e E. VIALETTO: Studio clinico sull'angioipotonia costituzionale del Ferrannini. *Clin. med. ital.*, N. s. **64**, 515 (1933). — D'ESTE, ST. e P. VARENNA: Contributi di neurochirurgia. *Riv. Pat. nerv.* **49**, 467—663 (1937) (ausländische Lit.). — DOUMER, E.: Hypotension permanente, acrocyanose et aplasie cardio-artérielle. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, III. s. **1930**, 1865. — Hypotension artérielle aux membres supérieurs avec tension normale au cou-de-pied. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, III. s. **1932**, 831.

FABER, H. and CH. A. JAMES: Grenzen des Blutdrucks beim normalen Kind (engl.). *Amer. J. Dis. Childr.* **22**, 7 (1921). — FERRANNINI, A.: Konstitutionelle Angiohypotonie und chronische idiopathische arterielle Hypotension. *Z. Kreislaufforsch.* **23**, 547 (1931); *Lancet* **1931 I**, 1131. — FOSSIER, A. E.: A cause of essential hypotension. *Amer. J. med. Sci.* **171**, 496 (1926). — FRIEDLANDER, A.: Hypotension. *Monogr. Medicine* **6**, 143—339 (1927).

GARIN: Zit. nach FERRANNINI. — GOODMAN, F. H.: Some cases of hypotension associated with a definite symptomatology. *Amer. J. med. Sci.* **147**, 503 (1914). — GRAUL, G.: Über essentielle Hypoglykämie und Hypotension. *Med. Klin.* **1938 II**, 961. — GREENE, C. L.: Medical diagnosis. *Monogr. P. Blakiston's Son & Co.*, 5. ed. 1923.

HERZ, M.: Über Bradycardie, Hypotonie und bradycardiale Hypotonie. *Wien. klin. Wschr.* **1910 I**, 768.

JOACHIM, G.: Der hypotonische Symptomenkomplex. *Münch. med. Wschr.* **1926 I**, 648. — JUNKER: Über konstitutionelle Hypotonie, insbesondere ihre differentialdiagnostische Bedeutung bei Tuberkulose. *Dtsch. med. Wschr.* **1929 II**, 1589.

KAHLER, H.: Die Blutdrucksteigerung, ihre Entstehung und ihr Mechanismus. *Erg. inn. Med.* **25**, 265 (1924). — KAUFFMANN, F.: Der niedrige arterielle Blutdruck. In BETHEBERGMANN'S *Handbuch der normalen Pathologie und Physiologie*, Bd. VII/2, S. 1407. 1927. — KISCH, F.: Studien über den arteriellen Tiefdruck (Hypotonie). *Klin. Wschr.* **1929 I**, 929. — Der arterielle Tiefdruck (Hypotonie). *Erg. inn. Med.* **38**, 96 (1930). — KLEMPERER, G.: Vom niederen Blutdruck und essentieller Hypotonie. *Neue Deutsche Klinik*, Bd. 12, 2. Erg.-Bd., S. 560. 1934. — KYLIN, E.: Der Blutdruck des Menschen, S. 236. *Monogr. Dresden: Theodor Steinkopff* 1937.

LARIMORE, J. W.: A study of blood pressure in relation to types of bodily habitus. *Arch. int. Med.* **31**, 505 (1923). — LAUBRY, CH. et E. DOUMER: L'hypotension orthostatique. *Presse méd.* **1932 I**, 17. — LAWRENCE, C. H.: Some aspects of hypotension. *Interstate med. J.* **23**, 165 (1916).

MARTINI, P. u. A. PIERACH: Der niedere Blutdruck und der Symptomenkomplex der Hypotonie. *Klin. Wschr.* **1926 II**, 1809, 1857. — MEYER, F. A.: Beitrag zur Kenntnis der arteriellen Gefäßhypotonie. *Med. Klin.* **1932 I**, 827. — MILLS, W. R.: Relation of bodily

habitus to the viscera. Amer. J. Roentgenol. 4, 155 (1917). — MORETTI, E.: Über orthostatische Hypotension. Zbl. inn. Med. 1934 I, 497. — MÜLLER, F. v.: Die Bedeutung des Blutdrucks für den praktischen Arzt. Münch. med. Wschr. 1923 I, 1. — MÜNZER, E.: Zur Lehre von den vasculären Hypotonien. Wien. klin. Wschr. 1910 II, 1341. — MUNK, F.: Der niedere arterielle Blutdruck = arterielle Hypotonie. Med. Klin. 1926 II, 1403, 1444.

PAL, J.: Die Tonuskrankheiten des Herzens und der Gefäße, S. 191. Berlin: Julius Springer 1934.

RIESMAN, D.: Evolution and treatment of abnormalities in blood pressure. Atlantic med. J. 24, 484 (1923/24). — ROBERTS, S. R.: A study of hypotension. J. amer. med. Assoc. 79 I, 262 (1929).

SALLER, K.: Hypotonie. Fortschr. Med. 55, 337 (1937). — SCHELLONG, F.: Weiteres über das Symptom der Blutdrucksenkung nach Körperarbeit. Klin. Wschr. 1932 I, 53. — Arterielle Hypotension. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 45, 143 (1933). — STEIN, F. W.: Hypotonia nervosa, ein konstitutionelles Krankheitsbild. Med. Klin. 1929 I, 180. — STRASSER, A. u. W. LÖWENSTEIN: Über Hypotension. Wien. Arch. inn. Med. 17, 403 (1929).

UBENAUF, K.: Die konstitutionelle pathologische Bedeutung der Capillarhemmung. Arch. f. Psychiatr. 100, 700 (1933).

WEISS, R. F.: Wechselbeziehungen zwischen arterieller Hyper- und Hypotonie. Med. Klin. 1928 I, 451. — WEITZ, W.: Hypotonie. Die Vererbung innerer Krankheiten, S. 46. Stuttgart: Ferdinand Enke 1936.

4. Thrombose — Embolie.

ASCHOFF, L.: Thrombose und Embolie. Verh. Ges. dtsh. Naturforsch. 83, 344 (1911). — Über Thrombose und Embolie. Wien. klin. Wschr. 1938 II, 1277.

BARDIN, P.: L'embolie pulmonaire. Paris: Masson & Cie. 1937. Monogr. — BONNE, C.: Über Thrombose und Embolie in Indien. Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië 1938, 795. — BURHAUEDDIN, A.: Zur Ätiologie der postoperativen Thrombosenbereitschaft. Dtsch. med. Wschr. 1931 II, 1492.

CALMANN, A.: Klinische und therapeutische Erfahrungen bei Thrombosen und Embolie. Zbl. Gynäk. 37, 2346 (1928). — COUDRAY, J.: Zur Embolie nach Thrombose. Ref. Zbl. Chir. 40, 2547 (1929).

DAMBLÉ, K.: Über Thrombose und Embolie. Z. klin. Med. 121, 663 (1932). — DIETRICH, A.: Thrombose, ihre Grundlage und ihre Bedeutung. Berlin u. Wien: Julius Springer 1932. Monogr. — DOMANIG, E.: Die Thrombosebereitschaft. Wien. klin. Wschr. 1931 I, 513.

EPPINGER, H.: Thrombose und Embolie. Wien. klin. Wschr. 1935 I, 68.

FAHR, TH.: Über die neuerdings beobachtete Häufung von Todesfällen an Thrombose und Lungenembolie. Klin. Wschr. 1927 II, 2179. — FARR, CH. E. and R. SPIEGEL: Pulmonary infection and embolism. Ann. Surg. 89 I (1929). — FELLER, A.: Thrombose und Embolie. Wien. klin. Wschr. 1934 II, 1473. — FISCHER-WASELS, B. u. J. TANNENBERG: Endothel, Thrombose, Embolie. Dtsch. med. Wschr. 1929 I, 524. — FREY, S.: Die Embolie. Leipzig: Georg Thieme 1933. — Thrombose und Embolie in der Chirurgie. Erg. Med. 19, 525 (1934). — FRITZSCHE, E.: Witterung, Thrombose und Embolie. Schweiz. med. Wschr. 1930 I, 1055.

GEISSENDÖRFER, R.: Thrombose und Embolie. Monogr. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1935. — GELPKE, L.: Zur Verhütung der Thrombosen. Schweiz. med. Wschr. 1925 I, 518. — GIERTZ, K. H. u. C. CRAFOORD: Arch. klin. Chir. 152, 98 (1928). — GRAFE, E.: Zur Frage der Thromboembolie. Münch. med. Wschr. 1924 I, 643. — GRUBER, G. B.: Embolie und Thrombose. Klin. Wschr. 1930 I, 721. — GÜNTHER, H.: Die Bedeutung der Sexualdisposition in der Pathologie des Blutgefäßsystems. Z. Kreislaufforsch. 21, 217 (1929).

HAVLICEK, H.: Neue Wege der Thromboseforschung. Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. 7, 195, 248 (1934). — HEGLER, C.: Die Häufung von Thrombose und Thrombophlebitis in den letzten Jahren. Zbl. inn. Med. 47 I, 637 (1926). — Die Thrombosekrankheit. Karlsbad. ärztl. Vortr. 10, 235 (1929). — Die Thrombosekrankheit. Z. ärztl. Fortbildg 26, 48 (1929). — HÖRING, F.: Über die Zunahme der tödlichen Lungenembolie und ihre Ursachen. Dtsch. Z. Chir. 207, H. 5/6 (1928). — HUTTER, K. u. K. URBAN: Zur Frage der Embolie und Thrombose bei chirurgischem Material nebst Bemerkungen über konstitutionelle Zusammenhänge. Arch. klin. Chir. 160, 48 (1930).

KAZDA u. STÖHR: Zur Frage der tödlichen Lungenembolie. Dtsch. Z. Chir 231, 187 (1931). — KERMAUNER, F.: Besonderer Verlauf einer Venenentzündung im Wochenbett. Mschr. Geburtsh. 73, 188 (1926). — KILLIAN, H.: Tödliche Lungenemboliefälle der Freiburger Klinik. Klin. Wschr. 1930 I, 730. — KOLLER, S.: Der jahreszeitliche Gang der Sterblichkeit an Krankheiten des Kreislaufes und der Atmungsorgane. Arch. Kreislaufforsch. 1, 240 (1937). — KÜCKENS u. REICHENMÜLLER: Klinische Erfahrungen über Thrombose und Embolie. Würzburg. Abh. 27, H. 13. — KUHN, J. K.: Die Bewegung der Thrombosen und Embolien in den Nachkriegsjahren und ihre Ursachen. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 41, 329 (1929).

LAMPERT, H.: Thrombose und Embolie. Breslau u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1933. — Thrombose. Med. Welt **10 I**, 845 (1936). Lit. — LOMMEL, F.: Gründe der zunehmenden Thrombosegefahr. Dtsch. med. Wschr. **1938 I**, 181. — LUBARSCH, O.: Thrombose und Infektion. Berl. klin. Wschr. **1918 I**, 225. — LUTAND, P.: Embolie und Herzschlag 10 Tage nach einer Laparatomie. Ref. Zbl. Chir. **56 III**, 2547 (1929).

MARTINI, P. u. R. OPPTZ: Untersuchungen über die Zunahme der Thrombosen und Embolien in den letzten Jahren. Münch. med. Wschr. **1928 II**, 1593. — MAYER, A.: Thrombose und Embolie vom Standpunkt des Gynäkologen aus. Münch. med. Wschr. **1931 I**, 175. — MELZNER, E.: Problem Thrombo-Embolie. Klin. Wschr. **1933 II**, 1121. — MEYER-RUEGG: Postoperative und puerperale Venenthrombosen und Lungenembolien. Ref. Schweiz. med. Wschr. **1925 I**, 505. — MONCANI, M. C.: Trios cas d'embolie postopératoire. Bull. Soc. des Chir. de Paris **20**, 793 (1928). — MORAWITZ, P.: Thrombose. Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforsch. **7**, 80 (1934).

NÜNBERGER, F.: Über die Zunahmen der Thrombosen und Embolien. Med. Klin. **1930 I**, 576.

OBERNDORFER, N.: Die Zunahme der Lungenembolie. Münch. med. Wschr. **1928 I**, 683. — ORATOR u. STRAATEN: Zur Klinik der postoperativen Infarkt-pneumonien. Klin. Wschr. **1930 I**, 740.

PETREN, G.: Studien über obturierende Lungenembolie. Beitr. klin. Chir. **84**, 606 (1913). — PHILIPSBORN, E. v.: Zit. nach H. LAMPERT: Thrombose und Embolie, S. 464. Dresden: Theodor Steinkopff 1933. — PRIMA, C.: Zur Frage der postoperativen Thrombo-Embolie und ihrer Prophylaxe. Münch. med. Wschr. **1937 I**, 827. — PROCHNOR, F.: Über die Vermehrung postoperativer Thromboembolien und deren Ursachen. Arch. klin. Chir. **151**, 99 (1928). — Statistische Gesichtspunkte zur Erklärung der Vermehrung postoperativer tödlicher Lungenembolien. Zbl. Chir. **37 III**, 2376 (1930). — PUTNOKY, I. u. K. FARKAS: Vergleichende pathologisch-histologische Untersuchungen des Herzmuskels bei 1009 Obduktionen, unter besonderer Beachtung der Fälle von Thrombosen und Embolien. Virchows Arch. **287**, 400 (1932).

REDINGIUS, T.: Postoperative Thrombose und Embolie in den Tropen. Zbl. Chir. **58 II**, 1953 (1931). — REHN, E.: Die chirurgischen Behandlungen in ihren allgemeinen und besonderen Beziehungen zur Organfunktion. Klin. Wschr. **1926 II**, 1764. — RIETTI, F.: Sulla disposizione individuale e familiare alla trombo-embolia. Arch. ital. Chir. **46**, 502 (1937). — RÖSSLE, R.: Über die Häufung von Thrombose und Embolie nach dem Kriege. Sitzgsber. preuß. Akad. Wiss., Physik.-math. Kl. **1935**, 87. — ROHDEN, W.: Über die Häufigkeit von Thrombosen und Embolien im Göttinger Sektionsgut vor und nach dem Kriege. Z. Kreislaufforsch. **25**, 171 (1933). — ROSENTHAL, R.: Thrombosis and fatal pulmonary embolism. Arch. of Path. **14**, 215 (1932). — RUEF: Zbl. Chir. **4**, 239 (1928).

SARAFOFF, D.: Statistik über das Vorkommen von Thrombosen und Lungenembolien an der Leipziger chirurgischen Universitätsklinik 1920—1929. Arch. klin. Chir. **161**, 493 (1930). — SCHNITZLER, J.: Über konstitutionelle und konditionelle Mitbedingtheit postoperativer Vorkommnisse. Wien. klin. Wschr. **1926 I**, 26. — Zur Frage der Thromboembolie. Chirurg **1**, 949 (1929). — Prophylaxe und Therapie der postoperativen Thrombose und Embolie. Wien. klin. Wschr. **1929 I**, 272. — SCHULTE, H. J.: Thrombose und Embolie. Z. klin. Med. **121**, 380 (1932). — SCHULZ, K.: Zur Häufung der Thrombosen und Lungenembolien in den letzten Jahren. Z. Krankheitsforsch. **7**, 83 (1930). — SITSSEN, A. E. u. G. H. BARTSCH: Zur Frage der Häufigkeit der Thromboembolie. Z. Kreislaufforsch. **25**, 577 (1933). — SNELL, A. M.: The relation of obesity to fatal postoperative pulmonary embolism. Arch. Surg. **15**, 237 (1927). — STORZ, H.: Die konstitutionelle Disposition zur Thrombose und Embolie. Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforsch. **7**, 172 (1934). — Zur Pathogenese der Fernthrombose. Dtsch. med. Wschr. **1935 II**, 1583. — SULGER, E.: Die postoperative Venenthrombose und Lungenembolie. Erg. Chir. **24**, 326 (1931).

TAKAURA, G.: Experimentelle Untersuchung über die Ätiologie der Thrombose. Arch. klin. Chir. **188**, 138 (1937).

UFFREDUZZI, O.: Boll. Soc. Piem. Chir. **1933**, 980. Zit. nach RIETTI.

VOZZA, F.: Vol. pel trentennio di fondaz. della R. Clin. Ostetr.-Ginec. di Milano 1936. Zit. nach RIETTI.

WAHLIG, F.: Über Embolievermehrung und intravenöse Injektion. Klin. Wschr. **1930 II**, 2110. — WEIL, P. E. et M. BLOCH: Thromboses veineuses au cours d'états émorragiques chroniques. Bull. méd. **34**, 1025 (1920). — WENDT, L.: Über die Disposition der Fettleibigen zu Thrombosen und Embolie. Diss. Path. Inst. Berlin 1934.

5. Varicen.

AIEVOLI, E.: Alterazioni delle ossa della gamba in infermi di ulcers varicose. Gazz. internaz. med.-chir. **1924**, 154.

BARDELEBEN, K. v.: Das Klappendistanzgesetz. Jena. Z. Naturwiss., N. F. **14**, 467 (1886). — BAUER, J.: Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten, S. 361.

Berlin: Julius Springer 1921. — BAUER, K. H.: Erbkrankheiten und Versicherung vom Standpunkt der Chirurgie. Arch. orthop. Chir. **37**, 304 (1937). — BEEK, C. H.: Gibt es einen Status varicosus Curtius? Med. Welt **11** II, 961 (1937). — BENNETT, W. H.: Die Ätiologie und Therapie der Varicen. Die Heilkunde, Bd. III, S. 133. 1898. — BERNTSEN, A.: Des varices du membre inférieur, spécialement au point de vue de l'étiologie et du traitement chirurgical. Acta chir. scand. (Stockh.) **62**, 61 (1927). — BELTRANO, A.: Varicen der unteren Extremität als Berufskrankheit der Trambahnführer. Fol. med. (Napoli) **11**, 226 (1925). — BILLROTH u. v. WINIWARTER: Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie, S. 760. Berlin: G. Reimer 1889. — BRUCHER, E.: Genuine Phlebektasie des Armes. Arch. klin. Chir. **97**, 1035 (1912). — BOAS, J.: Das Hämorrhoidalleiden. Slg. Abh. Verdgskrkh. **7**, 1 (1922). — BONNET, M.: Mémoire sur le traitement des varices des membres inférieurs. Arch. gén. Méd. **5**, 30 (1839). — BRAU-TAPIE, J.: Varices congénitales du membre inférieur. Arch. gén. Chir. **8** (1914). — BUDINGER, K.: Varicen und Phlebitis der unteren Extremität. Med. Klin. **1923** I, 333. — BUSCHIRO: Un caso di varici congeniti. Riv. Chir. **2** (1933).

CHAMPENDAL, M.: Des varices congénitales. Thèse de Genève **1900**. — CHODKEVIE, S.: Venenerweiterungen bei Bergwerksarbeitern, Beobachtungen aus den Bergwerken Anzerka-Sudzenka. Ref. Z. org. Chir. **56**, 62 (1932). — CLASEN, E. F.: Varicen-Ulcus cruris und ihre Behandlung. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1918 u. 1925. — CONTRERAS, O. N. et J. A. SALABER: Les varices anéviesmatiques de la saphène. Rev. sud.-amer. Méd. et Chir. (Paris) **1**, 122 (1930). — CURTIUS, F.: Syringomyelie und Status varicosus. Münch. med. Wschr. **1928** I, 548. — Untersuchungen über das menschliche Venensystem. III. Mitt. Klin. Wschr. **1928** II, 2141. — Untersuchungen über das menschliche Venensystem. I. Mitt. Dtsch. Arch. klin. Med. **162**, 194 (1928). — Untersuchungen über das menschliche Venensystem. II. Mitt. Dtsch. Arch. klin. Med. **162**, 330 (1928). — Schlußwort zu der Arbeit von SIEMENS: Das Problem der allgemeinen Venenwandschwäche. Med. Klin. **1937** I, 822. — CURTIUS, F. u. G. KORKHAUS: Klinische Zwillingsstudien. Z. Konstit.lehre **15**, 229 (1930). — CURTIUS, F. u. K. F. PASS: Untersuchungen über das menschliche Venensystem. VI. Mitt. Z. menschl. Vererbgslehre **19**, 175 (1935). — CURTIUS, F. u. E. SCHOLZ: Untersuchungen über das menschliche Venensystem. Med. Welt **1935**, 802.

DELAHARPE: Quelques mots sur les causes probables des varices chez l'homme. Schweiz. Z. **1855**, 16. — DELATER, G.: Les maladies des veines et leur traitement. Paris: Masson & Cie. 1932. — DELBET, P.: Les varices. Progrès méd. **48**, 463 (1921). — DIEHL, O.: Untersuchungen über das menschliche Venensystem. Dtsch. med. Wschr. **1933** II, 1635. — DIETZ, S.: Untersuchungen über den Einfluß des Berufes auf die Krampfaderstehung. Policlinico, sez. chir. **36**, 397 (1929). — Über den ursächlichen Zusammenhang zwischen Varicen und körperlicher Anstrengung. Policlinico, sez. chir. **39**, 20 (1932).

GAUGIER, L.: Quelques remarques cliniques au sujet de l'étiologie des varices, rôle des glandes génito-hypophysaires. Presse méd. **34** II, 1442 (1926). — GERSON, L.: Les varices. Paris: G. Doin et Cie. 1933. — GOLDSCHIEDER: Über die Erkrankungen der peripheren Blutgefäße. Z. ärztl. Fortbildg **25**, 2, 65 (1928). — GOULD, P.: Certain diseases of the blood-vessels. Lancet **1902** I, 576. — GÜNTHER, H.: Die Bedeutung der Sexualdisposition in der Pathologie des Blutgefäßsystems. Z. Kreislaufforsch. **21**, 230 (1929). — GUTMANN, M. J.: Zur Vererbung der Hämorrhoiden. Arch. Rassenbiol. **17**, 321 (1925).

HARTFALL, S. J. and G. ARNCITAGE: Thrombo-phlebitis migrans. A report of two cases. Guy's Hosp. Rep. **82**, 424 (1932). — HASEBROEK, R.: Über die Pathogenese der kongenitalen Varicen. Frankf. Z. Path. **22**, H. 2 (1919). — HAXTHAUSEN, H.: Über die Pathogenese von Ulcus cruris varicosum. Ref. Zbl. Hautkrkh. **56** (1937). — HIRSCH, A.: Krankheiten der Arterien und Venen. Handbuch der historisch-geographischen Pathologie, Bd. II, S. 333. Erlangen: Ferdinand Enke 1862. — HOLZAPFEL, K.: Was muß man zur Krampfaderverödung von der Ätiologie und Pathologie der Varicen wissen? Zbl. Chir. **58** II, 1304 (1931). — HORGAN, E.: Varicose veins, with special reference to treatment by ligation, stripping and injection. Surg. etc. **3**, 528 (1938).

JÄGER, F.: Ätiologie und Therapie der Varicen und des varicösen Symptomenkomplexes. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1936. — Phlebosklerose und Varicen. Arch. klin. Chir. **189**, 713 (1937). — JENSEN, R.: Varicose veins and their treatment. Ann. Surg. **95** I, 738 (1932). — JENTZER, A.: Syndrom dit variqueux. Rev. méd. Suisse rom. **53**, 482 (1933).

KALLENBERGER, W.: Beitrag zur Pathologie der Varicen. Virchows Arch. **180**, 155 (1905). — KASHIMURA, S.: Die Entstehung der Varicen der Vena saphena und ihre Abhängigkeit vom Gefäßnervensystem. Virchows Arch. **179**, 373 (1905). — KAZDA, F.: Zur Lokalisation von Gefäßkrankungen an den unteren Extremitäten. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **38**, 33 (1925). — KIRCHENBERGER, S.: Ätiologie und Histogenese der varicösen Venenwanderkrankungen und ihr Einfluß auf die Diensttauglichkeit. Wien: Josef Saför 1893. — KOCH, O.: Krampfader, Krampfaderbrüche und Unfall. Inaug.-Diss. Bonn 1905. — KORINSKI, CH.: Observations on the superficial venous system of the lower extremity. J. of Anat. **60**, 131 (1926). — KRÄMER: Über die Ätiologie und Therapie der Varicen. Münch. med. Wschr. **1898** II, 1201.

LAČNÝ, P.: Ätiologie der Varicen. Ref. Zbl. Hautkrkh. **25**, 225 (1928). — LARROQUE: Zit. nach VIRCHOW: Die krankhaften Geschwülste, Bd. III, S. 1. 1862. — LEBERT, H.: Krankheiten der Venen. VIRCHOWS Handbuch der speziellen Pathologie, Bd. V/2, S. 54. 1854. — LEHMANN, E.: Über Ätiologie, Pathogenese und histologische Struktur von Varicen. Frankf. Z. Path. **33**, 300 (1925). — LEITNER: Ist für die Beschwerden verursachenden Varicen der Soldaten die Behandlung mit sklerosierenden Injektionen oder die operative Behandlung mit Rücksicht auf die endgültige Erhaltung der Dienstfähigkeit vorzuziehen? Veröff. Heeresanwes. **1934**, 5, 92. — LEREBoullet, F., St. GIROUS et J. J. GOURNAY: Sur un cas de varices congénitales du membre inférieur. Bull. Soc. Pédiatr. Paris **24**, 76 (1926). — LESSER, L. v.: Über Varicen. Virchows Arch. **101**, 528 (1885). — LIEBIG, F.: Kongenitale Varicen. Bruns' Beitr. **154**, 247 (1932). — LÖHR, W.: Ein Beitrag zur Varicenbehandlung. Dtsch. Z. Chir. **165**, 166 (1921). — LONJON, A.: Anatomie et physiologie pathologique des varices. Arch. Soc. Sci. méd. et biol. Montpellier **10**, 275 (1929). — LURJE, A.: Varicöse Venenerweiterungen bei Schwangeren und die Rolle des Berufs bei ihrer Entstehung. Ref. Z.org. Chir. **55**, 447 (1931).

MACLEOD, J. M. H., SICARD, FORESTIER u. a.: Discussion on the treatment of varicose ulcers by intravenous injections. Proc. roy. Soc. Med. **21**, 1823 (1928). — MAGNUS, G.: Über Krampfadern und den varicösen Symptomenkomplex. Klin. Wschr. **1926** II, 1449. — Der varicöse Symptomenkomplex. Med. Klin. **1934** II, 1481. — MENYKÁRD, J.: Rolle der Vererbung bei chronischen Unterschenkelkrankungen. Jverslg. ung. dermat. Ges., 11. Juni 1933. Ref. Zbl. Hautkrkh. **47**, 458 (1934). — MEERZ, F.: Die ambulante Behandlung des Beingeschwüres und der Krampfadern. Arch. f. Dermat. **155**, 315 (1928). — MIYAUCHI, K.: Die Häufigkeit der Varicen am Unterschenkel bei Japanern und der Erfolg einiger operativ behandelte Fälle. Arch. klin. Chir. **100**, 1079 (1913). — MONCORPS, C.: Probleme und Ergebnisse der Dermatologie und Venerologie. Jkurse ärztl. Fortbildg **24**, 7 (1933). — MUCHA, V. u. F. MRAS: Der varicöse Symptomenkomplex. JADASSOWS Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 6/II, S. 366. 1928. Lit.

NASSE, D.: Chirurgische Krankheiten der unteren Extremitäten. Dtsch. Z. Chir. **66** I, 175 (1910). — NEUMANN: Krampfadern als Grund der Unbrauchbarkeit bei Militärpflichtigen und Soldaten. Dtsch. mil. ärztl. Z. **1888**, H. 11, 520. — NEUMANN, R.: Die natürliche Retraction und die Dehnbarkeit der Vena saphena magna. Virchows Arch. **296**, 158 (1936). — Anal-Varicen (Haemorrhoiden) und Rectal-Varicen. Dtsch. Z. Chir. **250**, 263 (1938). — NICHOLSON, B. B.: Varicose veins. Arch. Surg. **15**, 351 (1927). — Varicose veins: physiopathology and etiology. Urologie. Rev. **41**, 38 (1937). — NICOLAI u. SCHWIENING: Über die Körperbeschaffenheit der zum Einjährig-Freiwilligendienst berechtigten Wehrpflichtigen Deutschlands. Veröff. Mil.san.wes., Med.-Abt. Preuß. Kriegsministeriums **1909**, H. 40. — NOBL, G.: Der varicöse Symptomenkomplex, seine Grundlagen und Behandlung, 2. Aufl. Wien: Urban & Schwarzenberg 1918. — Der varicöse Symptomenkomplex. Zbl. Hautkrkh. **18**, 1 (1925). — NOBL, G. u. F. REMENOWSKY: Über die Beziehungen des varicösen Komplexes zum Bewegungsapparat, insbesondere dem Plattfuß. Wien. klin. Wschr. **1925** II, 927, 960. — NOVÁK, E. v. u. ZOLTÁN V. TABÓ: Über die Behandlung des varicösen Symptomenkomplexes. Bruns' Beitr. **167**, 337 (1938).

OCHSNER, A. and H. R. MAHORNER: The modern treatment of varicose veins. With a review of 285 cases. Surg. etc. **2**, 889 (1937). — OFFERGELD: Varicen nach Trauma. Ärztl. Sachverst.ztg. **1904**, 217. — OMORI: Zit. nach MIYAUCHI. — OREL: Beitrag zur Kasuistik der genuinen diffusen Phlebektasie. Z. Kinderheilk. **42**, 668 (1926). — OTTLEY, O.: Heredity and varicose veins. Brit. med. J. **1934** I, 528. — OUDARD, G. J. et SOLGARD: Les indications du traitement dans les varices essentielles de l'adulte. Lyon. chir. **22**, 299 (1923).

PÄTZOLD, A.: Untersuchungen über das menschliche Venensystem. IV. Mitt. Dtsch. Arch. klin. Med. **171**, 89 (1931). — PASTEL, L.: Ein Fall von allgemeiner Venenerweiterung mit ungewöhnlicher Lokalisation der Veränderungen nach den neuesten Ansichten der Konstitutionspathologie. Polska Gaz. lek. **1938**. Ref. Z.org. Chir. **88**, 268 (1938). — PAYNE, R. T.: Treatment of varicose diseases of the lower limbs. Brit. med. J. **1936** I, 877. — PICKMANN, O.: Kongenitale Phlebektasie. Mh. Dermat. **53**, 611 (1911). — PRETTY, H. G.: Varicose veins and their treatment by sclerosis. Canad. med. Assoc. J. **20**, 481 (1929). — PUCHELT, FR.: Das Venensystem in seinen krankhaften Verhältnissen, Teil I. Leipzig: F. A. Brockhaus 1843.

QUINCKE, H.: Krankheiten der Gefäße. ZIEMSENS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 6, S. 451, 458. 1876.

RAMEL, E.: Pathogénese du complexe dit variqueux. Rev. méd. Suisse rom. **53**, 449 (1933). — RATSCHOW, M.: Kausalgenese bei der Varicenkrankheit. Klin. Wschr. **1931** III, 2226. — Zur Blutverteilung und Behandlung konstitutionell bedingter Gefäßkrankheiten. Ther. Gegenw. **79**, 110 (1938). — REINBACH, G.: Hämorrhoiden im Kindesalter. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **12**, 272 (1903). — ROESSELE: Die innere (oder anatomische) Ähnlichkeit blutsverwandter Personen. Zbl. Path. **66**, 112 (1937). — ROKITANSKY, C. v.: Lehrbuch der pathologischen Anatomie, Bd. II, S. 364. Wien: Wilhelm Braumüller 1856.

SASSOWER, D.: Ätiologie, Pathologie und Behandlung der Varicen. Ref. Zbl. Hautkrkh. 28, 727 (1929). — SCHAMBACHER, C.: Über die Ätiologie der kavernenösen Venenerkrankung. Dtsch. Z. Chir. 53, 575 (1899). — SCHERBER: Varicöser Symptomenkomplex. Arch. f. Dermat. 125, 75 (1920). — SCHOLZ, E.: Bemerkungen zu der Arbeit von C. H. BEEK. Med. Welt 1937 II, 963. — SCHULTES: Krampfadern und Beruf. Dtsch. med. Wschr. 1901 I. — SCHULTZ, A.: Pathologie der Blutgefäße. LUBARSCH'S Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie. München: J. F. Bergmann 1930. — SCHWARZ, E.: Die Krampfadern der unteren Extremitäten mit besonderer Berücksichtigung ihrer Entstehung und Behandlung. Erg. Chir. 27, 256 (1934). Lit. — SIEBERT-WRESZYNSKI: Operationslose Krampfadernbehandlung durch künstliche Verödung. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1930. — SIEMENS, H. W.: Die Krisis der Konstitutionspathologie. Münch. med. Wschr. 1934 I, 515. — Das Problem der allgemeinen Venenwandschwäche. Med. Klin. 1937 I, 797. — SLAVINSKY: Pathologische Anatomie der Varicen. Zbl. Path. 1902, 952. — SOMMER, E. F.: Über multiple Phlebektasien. Inaug.-Diss. Zürich 1896. — STAROŠKLOVSKAJA, R.: Venenerweiterungen an den unteren Extremitäten und Beruf. Ref. Zbl. Hautkrkh. 27, 77 (1928). — SWINTON, N. W.: Recent trends in the treatment of varicose veins and varicose ulcer. Surg. Chir. N. Amer. 16 II, 1723 (1936).

TAKATS, G. DE and H. QUINT: The injection treatment of varicose veins. Surg. etc. 50, 545 (1930). — TROISIER, J. et LE BAYON: Etude génétique des varices. Ann. Méd. 41, 30 (1937).

VERSCHUER, O. Frhr. v.: Vererbungsbiologische Zwillingsforschung. Erg. inn. Med. 31, 35 (1927). — VIBERT: Études sur l'évolution de quelques maladies chroniques. Thèse de Paris 1859. — VIRCHOW, R.: Über die Erkrankung kleinerer Gefäße. Virchows Arch. 3, 427 (1851). — Die krankhaften Geschwülste, Bd. III/1. S. 436. 1862/63.

WEBER, O.: Krankheiten der Haut, des Zellgewebes, der lymphatischen und Blutgefäße der Nerven. C. Verletzungen und Krankheiten der Venen. Handbuch der allgemeinen und speziellen Chirurgie, Bd. II/2. 1. Hälfte, S. 123. Stuttgart: Ferdinand Enke 1882. — WEBER, P. F.: A note on cutaneous teleangiectasis and their etiology: Comparison with the etiology of haemorrhoids and ordinary varicose veins. Edinburgh med. J. 57 (1904). — WEITZ, W.: Studien an eineigen Zwillingen. Z. klin. Med. 101, 115 (1925). — WOJCIECHOWSKI, A.: Zur Ätiologie der Varicen. Zbl. Hautkrkh. 38, 530 (1931).

YAMATO, S.: Über pathologisch-anatomische Befunde bei Varicen des Unterschenkels und bei Ulcus cruris. Virchows Arch. 257, 490 (1925).

ZEITZ-KUCKENBERG, F. u. E. BETTMANN: Die Bedeutung des Fußcapillarbildes. Z. klin. Med. 122, 558 (1932). — ZIELER, K.: Lehrbuch und Atlas der Haut- und Geschlechtskrankheiten, 4. Aufl. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1937.

6. Teleangiectasia hereditaria haemorrhagica (OSLERSche Krankheit.)

ADANT: L'angiomatose hémorragique familiale. Rev. belge Sci. méd. 6, 665 (1934). — ALBRECHT, E.: OSLERSche Krankheit und ihre Bedeutung für den Militärarzt. Dtsch. Mil.arzt 2, 325 (1937). — ANGELELLI, C.: L'angiomatosi emorragica familiare (OSLERS disease). Haematologica (Pavia) 15, H. 10 (1934). — ARCHER, B. W. C.: Multiple cavernous angiomata of the sweat duct, associated with hemiplegia. Lancet 1927 II, 595. — ARRAK, A.: Zur Kenntnis der Teleangiectasia hereditaria haemorrhagica. Dtsch. Arch. klin. Med. 147, 287 (1925). — AUBERTIN, CH. et R. LEVY: Angiomatose hémorragique familiale. Presse méd. 1932 II, 1052. — AUDRY: Forme familiale d'épistaxis résidivantes associées à des télangiectasies multiples de la peau et des mugues (OSLER). Rev. Méd. 21, 22 (1911).

BABINGTON: Familial hereditary epistaxis. Lancet 1865 II, 362. — BALLANTYNE: Multiple telangiectases: Three cases in one family. Glasgow med. J., Oct. 1908. — BALPH, J.: Multiple hereditary teleangiectasis. Boston med. J. 197, 1177 (1927). — BARBER, H. W.: Multiple angiomata. Proc. roy. Soc. Med. 25 II, 53, 389 (1931). — BARFORD, L. J.: A case of recurrent melaena, following and associating with recurrent epistaxis. Guy's Hosp. Rep. 76, 97 (1926). — BECKER, S. W.: Further studies on generalized teleangiectasia. Acta Dermato-vener. (Stockh.) 8, 117 (1927). — BLOOM, D.: OSLERS disease (hereditary familial teleangiectasia). Arch. of Dermat. 37, 678 (1938). — BLUM, V.: Familiäre essentielle Hämaturie. Beitrag zur Frage der OSLERSchen Krankheit. Med. Klin. 1936 II, 1254. — BLUMENTHAL, F.: OSLERSche Krankheit. Sitzgsber. Zbl. Hautkrkh. 41, 191 (1932). — BOGAERT, L. VAN: Sur l'angiomatose hémorragique héréditaire avec splénomégalie. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. 1933 II, 1572. — BOGAERT, L. VAN et J. H. SCHERER: Hémangiomatose familiale de Rendu-Osler et cirrhose hépatique. Ann. Méd. 38, 290 (1935). — BOSTON, L. N.: Gastric hemorrhage due to familial teleangiectases. Amer. J. med. Sci. 180, 798 (1930). — BOTTEMA, C. W.: OSLERS disease; case. Nederl. Tijdschr. Geneesk. 74, 5560 (1930).

CHIARI, O.: Erfahrungen auf dem Gebiete der Hals- und Nasenkrankheiten, S. 60. 1887. — CROES, J. P.: Teleangiectasia congenita. Nederl. Arch. v. bin., en buitenl. Geneesk. Zwolle 2, 165 (1847). — CURSCHMANN, H.: Über familiäres Nasenbluten als Ausdruck einer „Pseudohämophilie“. Klin. Wschr. 1930 I, 677. — CURTIUS, F.: Septumvaricen und

OSLERSche Krankheit als Teilerscheinung allgemeiner ererbter Venenwanddysplasie (Status varicosus). *Klin. Wschr.* **1928 II**, 2141.

DREYFUS, G.: OSLERS familiale hémorragique angiomatosis. *Hôpital.* **20**, 85 (1932). — DUVOIR, M., L. POLLET, H. BOULEY et E. ORINSTEIN: A propos d'un cas d'angiomatose hémorragique (maladie de RENDU-OSLER). *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, III. s. **1936**, 156.

EAST, T.: Familial telangiectasia. *Lancet* **1926 I**, 110, 332. — EDEL, K.: OSLERSche Krankheit. *Sitzgsber. Zbl. Hautkrkh.* **27**, 736 (1928). — EDEL, K., P. H. G. VAN GILSE u. C. POSTMA: Einige niederländische Familien mit erblichen Teleangiektasien der Schleimhäute der oberen Luft- und Speisewege und der Haut. *Acta oto-laryng.* (Stockh.) **13**, 525 (1929). — ERDHEIM, S.: Hereditary haemorrhagic telangiectasia: with a note on the age-incidence of the skin-lesions. *Brit. J. Dermat.* **41**, 55 (1929). — ERSENER: Diskussion zur Arbeit H. J. GOLDSTEINS und H. Z. GOLDSTEINS. *Med. Tim.* **58**, 344 (1930).

FITZ-HUGH, TH.: The importance of atavism in the diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Amer. J. med. Sci.* **166**, 884 (1923). — Splenomegaly and hepatic enlargement in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Amer. J. med. Sci.* **181**, 261 (1931). — FLANDIN et SOULIÉ: Un cas d'angiomatose hémorragique héréditaire. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, III. s. **1928**, No 367, 1781. — FÖLDVÁRI, F.: Teleangiectasia haemorrhagica hereditaria. *Sitzgsber. Ref. Zbl. Hautkrkh.* **35**, 338 (1930). — FOGGIE, E.: Haemorrhagic telangiectasia with recurring haematuria. *Edinburgh med. J.* **35**, 281 (1928). — FOX, T. C.: A case of bilateral telangiectasis of the trunk. *Brit. J. Dermat.* **20**, 145 (1908).

GELMANN, J.: Zur angeborenen Teleangiektasie (russ.). *Sovet. Klin. Moskau* **21**, 523 (1935). *Ref. Zbl. Hautkrkh.* **53**, 318 (1936). — GILSE, P. H. G. VAN u. C. POSTMA: Wiederholtes heftiges Nasenbluten als Folge von Teleangiektasien an Haut und Schleimhäuten. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **72 I**, 2648 (1928). — GJESSING, E.: Teleangiectasia hereditaria haemorrhagica (OSLER). *Dermat. Z.* **23**, 193 (1916) (Lit.). — GOLDSTEIN, H. I.: Hereditary hemorrhagic telangiectasia with recurring hereditary epistaxis; 11 cases in 1 family. *Arch. int. Med.* **27**, 102 (1921). — GOLDSTEINS heredofamilial angiomatosis with recurring familial hemorrhages (RENDU-OSLER-WEBERS disease). *Arch. int. Med.* **48**, 836 (1931). — Maladie de RENDU-OSLER-WEBER ou maladie de GOLDSTEIN. *Acta dermato-vener.* (Stockh.) **13**, 661 (1932). Lit. — Heredo-familial angiomatosis with recurring hemorrhages. (RENDU-OSLER-WEBERS disease.) *Verh. 9. internat. Kongr. Dermat.* **1**, 756 (1935). — GORDON, H. W.: Telangiectasia. *Brit. J. Dermat.* **44**, 503 (1932). — GOSSAGE, A. M.: The inheritance of certain human abnormalities. *Quart. J. Med.* **1908**, **1**, 331. — GOTSCH, K.: Morbus OSLER (Teleangiectasia hereditaria haemorrhagica). *Sitzgsber. Med. Klin.* **1932 I**, 533. — GOTTRON, H.: I. Kreislaufstörungen und Hämorrhagien der Haut. *ARZT-ZIEGLERS Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*, Bd. II, S. 1. 1935. — GUSZMAN, J.: OSLERSche Krankheit. *Sitzgsber. Ref. Zbl. Hautkrkh.* **57**, 85 (1938).

HANES, F. M.: Multiple hereditary telangiectases causing hemorrhage. *Bull. Hopkins Hosp.* **20**, 63 (1909). — HARPER, R. A. J.: Multiple hereditary telangiectasis with recurring haemorrhages. *Newcastle med. J.* **9**, 182 (1929). — HAWTHORNE, C. O.: Recurring epistaxis with multiple telangiectases of the skin. *Lancet* **1906 I**, 90. — HENLE, K.: Studien über Vererbung von Hautkrankheiten. III. Gefäßmäler und Teleangiektasien. *Arch. Dermat.* **143**, 461 (1923). — HENNEBERT, P. et J. SCHUERMANS: Maladie de RENDU-OSLER. Angiomatose hémorragique intéressant 20 membres de la même famille. *Presse méd.* **1935 I**, 972. — HICKS and KNOX: Hereditary hemorrhagic telangiectasia. Two cases N. Y. *State J. Med.* **31**, 687 (1931). — HOUSER, K. MUSSER: Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ann. of Otol.* **43**, 731 (1934). — HUIZINGA, E.: Eine weitere niederländische Familie mit der sogenannten OSLERSchen Krankheit. *Acta oto-laryng.* (Stockh.) **25**, 150 (1937). — HURST, A. F., N. S. PLUMMER, A. C. HAMPSON and A. G. YATES: Hereditary telangiectasia with hemorrhagic tendency. *Guy's Hosp. Rep.* **82**, 81 (1932). — HUTCHISON, R. and W. J. OLIVER: Multiple telangiectases with epistaxis of the familial type. *Quart. J. Med.* **9**, 67 (1916).

JOSSERAND: Zit. nach GJESSING.

KELLY, A. BROWN: Multiple telangiectases of the skin and mucous membranes of the nose and mouth. *Glasgow med. J.* **65**, 411 (1906). — Sketches of three patients with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes of the nose and throat. *Proc. roy. Soc. Med.* **1/II**, Laryngol. Sect., **44** (1907/08). — KENEDY: Telangiectasia haemorrhagica hereditaria (OSLER). *Dermat. Wschr.* **92**, 955 (1931). — KOFLER, K.: Ein Fall von Naevus Pringle der Haut mit Teleangiektasien der Schleimhäute und wiederholten Blutungen aus denselben. *Wien. klin. Wschr.* **1908 I**, 570. — KOSINER, R.: Über familiäre Teleangiektasie (ein weiterer Fall von Morbus OSLER). *Klin. Wschr.* **1935 I**, 713.

LAFFONT: Téléangiectasie héréditaire hémorragique. *Presse méd.* **17**, 763 (1909). — LANGMEAD, F.: A case of hereditary multiple telangiectases. *Proc. roy. Soc. Med.* **3/I**, Clin. Sect., **109** (1909/10). — LAVRAND: Familial epistaxis. *J. Sci. méd. Lille*, 5. Okt. **1885**, No 19. — LEGG, W.: A case of hemophilia complicated with multiple naevi. *Lancet* **1876 II**, 856. — LIBMAN, E. and R. OTTENBERG: Hereditary hemoptysis. *J. amer. med. Assoc.* **81 II**, 2030 (1923).

MAKAY and MAC KENTY: Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Canad. med. Assoc. J.* **17**, 65 (1927). — MADDEN, J. F.: Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch. of Dermat.* **36**, 675 (1937). — MEDVEI, C. V. u. ST. BJÖRK: Ungewöhnliche Kombinationen verschiedener Anämien mit Ikterus. *Wiener Arch. klin. Med.* **31**, 287 (1937). — MEKIE, E. C.: Hereditary haemorrhagic teleangiectasia. *Brit. med. J.* **1927 I**, 423.

NEUMARK: *Polska Gaz. lek.* **12**, 789, 809 (1933).

O'KANE, G. H.: Hereditary multiple telangiectasis with epistaxis. *J. amer. med. Assoc.* **111**, 242 (1938). — OLESEN, M.: Angiomatosis hereditaria (OSLERS disease) i to danske Familier. *Hosp.tid. (dän.)* **1934**, 1010. — ORMSBY: Familial telangiectasia, p. 627. *Diseases Skin.* 3. Ed. 1927. — OSLER, W.: On a family form of recurring epistaxis, associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes. *Bull. Hopkins Hosp.* **12**, 333 (1901). — On multiple hereditary telangiectases with recurring hemorrhages. *Quart. J. Med.* **1907 I**, 53.

PAGNIEZ, PH., A. PLICHET et CH. RENDU: Contribution à la connaissance de la maladie de RENDU-OSLER (angiomatose hémorragique) à propos de deux cas anormaux. *Bull. Acad. Méd. Paris*, III. s. **115**, 742 (1936). — PANSINI, A.: Teleangiectasia e angiomatosis ereditaria emorragica. (Morbo di RENDU-OSLER). *Boll. Sez. region Soc. ital. Dermat.* **2**, 104 (1936). — PAUL, N. S.: Hereditary angiomata (telangiectases) with epistaxis. *Brit. J. Dermat.* **30**, 27 (1918). — PHILLIPS, S.: A case of multiple telangiectases. *Proc. roy. Soc. Med.* **1/II**, Laryngol. Sect., 44 (1907/08). — PILLSBURY, D. M.: Multiple hereditary telangiectasia (RENDU-WEBER-OSLER syndrome). *Arch. of Dermat.* **32**, 145 (1935). — POSTMA, C.: OSLERSche Krankheit. *Sitzgsber. Zbl. Hautkrkh.* **27**, 736 (1928). — PROPPE, A.: OSLERSche Teleangiectasia haemorrhagica hereditaria. *Dermat. Wschr.* **106**, 232 (1938). — PUSEY, W. A.: Multiple hereditary telangiectases. *Practice of Dermatol.*, 4. Ed., p. 1042. 1924.

REINIGER, A.: Über die Telangiectasia hereditaria haemorrhagica. *Wien. med. Wschr.* **1931 II**, 1590, 1681. — RENDU, M.: Epistaxis répétées chez un sujet porteur de petits angiomes cutanés et muqueux. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, III. s. **1896**, 731. — ROSENTHAL, F.: OSLERSche Krankheit. Demonstration. *Zbl. Hautkrkh.* **40**, 720 (1932). — ROSENTHAL, F. u. P. UNNA: Über das Wesen der OSLERSchen Krankheit. *Klin. Wschr.* **1933 I**, 865.

SCAL, J. C.: Report of a case of persistent and profuse nasal hemorrhage checked by the use of radium. *Med. J. a. Rec.* **136**, 336 (1932). — SCHMITT, H.: Zur Frage der Erbllichkeit, Erkennung und Behandlung der OSLERSchen Krankheit. *Z. Laryng. usw.* **22**, 28 (1931). — SCHOEN, R.: Familiäre Telangiectasie mit habituellem Nasenbluten. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **166**, 157 (1930). — SCHUSTER, N. H.: Familial hemorrhagic telangiectasia associated with multiple aneurysms of the splenic artery. *J. of Path.* **44**, 29 (1937). — SCHWARTZ, V. J.: Hereditary hemorrhagic telangiectasis. *Minnesota Med.* **8**, 551 (1925). — SELLEI, J.: Die Telangiectasien. *Acta dermato-venereol.* **11**, 205 (1929). — SEQUEIRA, J. H.: Multiple telangiectases. *Proc. roy. Soc. Med.* **6/1**, Dermatol. Sect., 128 (1912/13). — Diseases of the skin. *Monogr.* 1927. — SÉZARY, A., P. LEFÈVRE et A. HOROWITZ: Angiomatose héréditaire familiale (maladie de RENDU-OSLER). *Bull. Soc. franç. Dermat.* **43**, 990 (1936). — SIEMENS, W.: Vererbungsforschung in der Dermatologie. *Arch. f. Dermat.* **160**, 37 (1929). — Die Krisis der Konstitutionspathologie. *Münch. med. Wschr.* **1934 I**, 515. — SOKOLOWSKI, A.: *Polska Gaz. lek.* **1936**, 24. *Ref. Zbl. Hautkrkh.* **53**, 547 (1936). — STEINER, W. R.: Hereditary hemorrhagic telangiectasia with report of three families. *Arch. int. Med.* **19**, 194 (1917). — STENGEL, FITZ-HUGH: Familial telangiectases with hemorrhages. *Autopsy Records. Univ. of Penna* 1930, p. 15. — STILLIANS: Teleangiectasia (familial). *Sitzgsber. Arch. of Dermat.* **12**, 568 (1925).

THOMSON, A. P. and F. W. M. LAMB: Case of hereditary familial telangiectasis. *Birmingham Med. Rev.* **3**, 259 (1928). — TOSCHKOPFF, D.: Fall von Teleangiectasis. *Bulg. dermat. Ges. Sofia. Ref. Zbl. Hautkrkh.* **50**, 485 (1935).

ULLMANN, K.: Über das Wesen der Angiomatosis. *Mschr. Ohrenheilk.* **65**, 1147 (1931).

WAGENEN, C. D. VAN: *Med. Rec. New York* **81**, 109 (1912). — WAGGETT, E. B.: A case of multiple telangiectases. *Proc. roy. Soc. Med.* **1/II**, Laryngol. Sect., 70 (1907/08). — WEBER, F. PARKES: Multiple hereditary development angiomata (telangiectasis) of the skin and mucous membranes associated with recurring haemorrhages. *Lancet* **1907 II**, 160. — Developmental telangiectatic haemorrhage and so-called „telangiectasia“. — Familial and non-familial. *Brit. J. Childr. Dis.* **21**, 198 (1924). — Über familiäres Nasenbluten als Ausdruck einer Pseudohämophilie. Bemerkungen zur gleichnamigen Arbeit von Prof. CURSCHMANN. *Klin. Wschr.* **1930 II**, 1308. — WEBER, P. F. u. H. HUBER: Stammbaumuntersuchung bei der Thrombangiitis obliterans. *Dtsch. med. Wschr.* **1939 I**, 256. — WEIL, E. P.: Deux cas d'angiomatose hémorragique héréditaire. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, III. s. **1926 I**, 1135. — WEIL, E. P. et A. LEVY-FRANCKEL: L'hérédité dans les hémangiomes et dans la maladie d'OSLER-RENDU. (Télangiose hémorragique héréditaire.) *Sang.* **10**, 661 (1936). — WEITZ, W.: Hereditäre hämorrhagische Telangiectasie (OSLERSche Erkrankung). Die Vererbung innerer Krankheiten. Stuttgart: Ferdinand Enke 1936. —

WERTHEIM, L.: Hämangiome. (Einschließlich der Teleangiektasien und verwandter Hautveränderungen.) JADASSOHN'S Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. XII/2, S. 375. Berlin: Julius Springer 1932. — WILLIAMS, C. M.: Hereditary hemorrhagic telangiectasia. Arch. of Dermat. **14**, 1 (1926). — WITTKOWER, E. u. B. RAREY: Beitrag zur OSLETSchen Krankheit (Teleangiectasia hereditaria haemorrhagica). Z. klin. Med. **124**, 41 (1933). — WLADOS, G. H., D. J. KUPERMANN, B. P. SCHWEDSKI, B. J. SCHWABAUER: Über die OSLETSche Krankheit. Ž. ušn. Bol. (russ.) **12**, 285 (1935). Ref. Zbl. Hautkrkh. **52**, 87 (1936).

YDE, A. u. M. OLESEN: Angiomatosis hereditaria (OSLETS disease). Hosp.tid. (dän.) **1934**, 1010.

7. Endarteriitis obliterans (v. WINIWARTER). Thromboangiitis obliterans (BUERGER).
Endangiitis obliterans.

ALLEN, E. V. and T. L. LAUDERDALE: Accidental transmission of thrombo-angiitis obliterans from man to man. Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin. **11**, 641 (1936). — ALLEN, E. V. and F. A. WILLIUS: Disease of the coronary arteries associated with thromboangiitis of the extremities. Ann. int. Med. **3**, 35 (1929). — ALOI: Contributo allo studio della gangraena spontanea. Rinasc. med. **1**, 7 (1913). Zit. nach SCHUMM. — AMINJEW, A. M.: Veranlagung und Beruf als Ursache für die Entstehung von „spontaner Gangrän“. Arch. klin. Chir. **166**, 320 (1931). — ASSMANN, H.: Über periphere Gefäßstörungen im jugendlichen und mittleren Lebensalter. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1929**, 477. — Über periphere Gefäßstörungen im jugendlichen und mittleren Alter. RAYNAUDS Gangrän, Spontangangrän, Thromboangiitis obliterans. Klin. Wschr. **1929** II, 1342. (Lit.). — AVERBUCK, S. H. and S. SILBERT: Thrombo-angiitis obliterans. IX. The cause of death. Arch. int. Med. **54**, 436 (1934).

BARÁTH, J.: Endarteriitis und thromboangiitis obliterans. Magy. orv. Arch. **19**, 1 (1938). Ref. Z. Kreislaufforsch. **30**, 429 (1938). — BARRON, M. E. and H. LINENTHAL: Thrombo-angiitis obliterans. Arch. Surg. **19**, 735 (1929). — BASTAI, P. et G. C. DOGLIOTTI: Hyperparathyroidie et syndromes angiospastiques. Presse méd. Paris **1934** II, 1766. — BENEDEK, L.: Cerebrale Symptome bei Endarteriitis. Z. Neur. **156**, 646 (1936). — BENOIT, W.: Beitrag zur Angiitis productiva obliterans. Z. Kreislaufforsch. **23**, 261 (1931). — BERNHARD, A.: Summary of the chemical blood findings in thromboangiitis obliterans. Med. Rec. **97**, 430 (1920). — BIELSCHOWSKY, M.: Neuropathologische Mitteilungen. III. Cerebrale Veränderungen bei einem Fall von WINIWARTER-BUERGERScher Krankheit. Z. Neur. **155**, 329 (1936). — BIER, A.: 56. Chirurgenkongreß. Aussprache über Extremitätengangrän. Arch. klin. Chir. **173**, 86 (1932). — BIRNBAUM, W., M. PRINZMETAL and CH. L. CONNOR: Generalized thrombo-angiitis obliterans. Arch. int. Med. **53**, 410 (1934). — BORCHARD: Thromboarteriitis obliterans. Dtsch. Z. Chir. **44**, 131 (1897). — BRAEUCKER, W.: Die Heilerfolge bei den Gefäßerkrankungen an den Extremitäten. Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. **1936**, 319. — BROWN, G., E. V. ALLEN and H. R. MAHORNER: Thromboangiitis obliterans. Monogr. Philadelphia and London: Saunders 1928. — BROWN, G. E. and M. S. HENDERSON: J. Bone Surg. **9**, 613 (1927). — BUERGER, L.: Thrombo-angiitis obliterans: a study of the vascular lesions leading to presenile spontaneous gangrene. Amer. J. med. Sci. **136**, 567 (1908). — The pathology of thrombo-angiitis obliterans. Med. Rec. **97**, 431 (1920). — Circulatory disturbances of the extremities. Monogr. Philadelphia 1924.

CAHILL, J. A. jr.: Thrombo-angiitis obliterans. Report of an acute case in child of two years. South. med. J. **21**, 105 (1928). — CAWADIAS, A. P.: Endarteriitis obliterans of the extremities. A disease of metabolism. Brit. med. J. **1930** I, 234. — CEELLEN, W.: Über Extremitätenbrand. Arch. klin. Chir. **173**, 742 (1932). — CEELLEN, W. u. E. v. REDWITZ: Beitrag zur Spontangangrän der Extremitäten. Dtsch. Z. Chir. **234**, 613 (1931). — COHEN, S. S. and M. E. BARRON: Thrombo-angiitis obliterans with special reference to its abdominal manifestations. New England J. Med. **214**, 1275 (1936). — CSERNA, ST.: Thromboangiitis obliterans. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **42**, 344 (1930).

DE BLASI, A.: I reperti di autopsia nel morbo di BUERGER. Patologica (Genova) **26**, 258 (1934). — DELITALA, P.: Il morbo di BUERGER: T. A. O. Sua identificazione con la endo-arterite ed endoflebite con trombosi. Studi sassar. **13**, 205 (1935). — D'ESTE, ST. e P. VARENNA: Beiträge zur Neurochirurgie. (Klin. u. pathol.-anat. Beitrag.) Riv. Pat. nerv. **49**, 467 (1937). — DISSSELBECK u. UHLENBRUCK: Der Brand der Extremitäten. Erg. inn. Med. **47**, 606 (1934). — DÜRCK, H.: Die pathologische Anatomie im Dienste der Unfallbegutachtung. Münch. med. Wschr. **1937** I, 81.

EIMER, K.: Periphere Durchblutungsstörungen und ihre Behandlung. Z. ärztl. Fortbildg **32**, 96 (1935). — ERB, W.: Über das „intermittierende Hinken“ und andere nervöse Störungen infolge von Gefäßerkrankungen. Z. Nervenheilk. **13**, 1 (1898). — ESSEN, K. W.: Hemiplegie bei Endarteriitis obliterans. Dtsch. Z. Nervenheilk. **133** (1935).

FÁRKAS, E.: Endarteriitis obliterans. Münch. med. Wschr. **1932** II, 1117. — FOERSTER, O. u. L. GUTTMANN: Cerebrale Komplikationen bei Thromboangiitis obliterans. Arch. f. Psychiatr.

100, 506 (1933). — FOSSEL, M.: Über juvenile Gangrän (Thromboangiitis obliterans). Frankf. Z. Path. 47, 181 (1935). — FRIEDLANDER, M., N. LASKEY and S. SILBERT: Studies in thromboangiitis obliterans (BUERGER). Endocrinology 19, 461 (1935). — FRIEDMANN: Ein Fall von obliterierender Endarteriitis. Sitzgsber. Klin. Wschr. 1931 I, 382. — FUGAZZOLA, F.: Le lesioni scheletriche nel morbo di BUERGER. Ann. Radiol. e fisica Med. 12, 1 (1938) (Lit.).

GHIRON, V.: La tromboangiite obliterante. Arch. ital. Chir. 23 (1929). — GIAMPALMO, A.: Beitrag zur Endarteriitis obliterans des Gehirns. Dtsch. Z. Nervenheilk. 144, 166 (1937). — GOECKE, H.: Zur Entstehung der Endarteriitis obliterans. Virchows Arch. 266, 609 (1927). — GOLDFLAM, S.: Über intermittierendes Hinken und Arteriitis der Beine. Dtsch. med. Wschr. 1895 I, 587. — GRASSER, E. B.: Partial occlusion of the retinal vessels in thrombo-angitis obliterans. Amer. J. Ophthalm. 15, 235 (1932). — GRASSMANN, M.: Über die Spontangrän der Extremitäten Jugendlicher. Münch. med. Wschr. 1928 II, 1679. — GRUBER, G. B.: Zur BUERGERschen Thromboangiitis obliterans. Zbl. Path. 46, Erg.-H., 290 (1929). — Gefäßstörungen und Gangrän. Z. Kreislaufforsch. 23, 537, 573 (1931). — GÜNTHER, H.: Über erbliche Sexualdisposition zu Krankheiten. Endokrinol. 16, 327 (1935). — GUILLAUME, A. C.: Les lésions artério-phlébitiques des artérites oblitérantes juvéniles des membres et la soit-disant maladie de BUERGER. Ann. d'Anat. path. 4, 550 (1927). — A propos de la prétendue maladie de BUERGER, Thromboangéite oblitérante ou artérite juvénile. Ann. d'Anat. path. 8, 277, 616 (1931).

HADORN, W.: Über Endarteriitis obliterans der Organe. Dtsch. Arch. klin. Med. 181, 18 (1937). — HÄRTEL, F.: In SCHOTTKY: Rasse und Krankheit. S. 265. München: J. F. Lehmann 1936. — Neue Krankheitsbilder bei Thrombangitis obliterans BUERGER. Helv. med. Acta 4, 728 (1937). — HANSER, R.: Zur Frage der Thromboangiitis obliterans. Bruns' Beitr. 159, 390 (1934). — HASSELBACH, H. v.: Die Endangiitis obliterans. Arb. u. Gesdh. 36 (1939). — HERRELL, W. E. and E. V. ALLEN: Thromboangiitis obliterans in women: Report of a case. Amer. Heart J. 12, 105 (1936). — HERZBERG, B.: Das praktische Resultat der Nebennierenexstirpation bei der sogenannten Spontangrän nach den Angaben von 110 Fällen russischer Chirurgen. Arch. klin. Chir. 143, 125 (1926). — HERZOG, F.: Orvosképzés (ung.) 1924. Zit. nach MÉSZÁROS. — HIGIER, H.: Zur Klinik und Pathogenese der atypischen Formen der Endarteriitis obliterans und des angiosklerotischen Hinkens. Dtsch. Z. Nervenheilk. 73, 71 (1922). — HORTON, B. T. and G. E. BROWN: Thrombo-angiitis obliterans among women. Arch. int. Med. 50, 884 (1932). — HUGUENEN, R., G. ALBOT et S. MOLDOVAN: A propos de deux cas de thrombo-angéite oblitérante chez des sujets non israélites. Ann. d'Anat. path. 8, 176 (1931).

JABLONS, B.: Thrombo-angiitis obliterans. Internat. Clin. 3, 193 (1925). — JÄGER, E.: Zur pathologischen Anatomie der Thromboangiitis obliterans bei juveniler Extremitätengangrän. Virchows Arch. 284, 526 (1932). Lit. — JDELSON, H.: Über die Claudicatio intermitens und deren Beziehungen zu Allgemeinerkrankungen nebst pathologisch-anatomischen Untersuchungen. Dtsch. Z. Nervenheilk. 80, 318 (1924). — JUNGHANS, H.: Gefäßschädigung durch Arbeit mit Preßluftwerkzeug. Arch. orthop. Chir. 37, 421 (1937).

KAHLER, H.: Über Endarteriitis und Periarteriitis. Wien. klin. Wschr. 1931 I, 99, 139. — KAZDA, F.: Über Spontangrän an den unteren Extremitäten. Dtsch. Z. Chir. 187, 86 (1924). Lit. — KLINGE, F.: Thromboangiitis obliterans. Monogr. München: J. F. Bergmann 1933. — KOYANO, K.: A clinical study of one hundred cases of thrombo-angiitis obliterans among the Japanese. Acta Scholae med. Kioto 4, 489 (1922); 5, 353 (1923). — KRAMPF, F.: Beiträge zur Frage der Extremitätennekrose und zur Frage der Endarteriitis obliterans. Dtsch. Z. Chir. 174, 386 (1922). — KROMPECHER, ST.: Teleangiostenose, die morphologische Grundlage der „juvenilen“ oder „spontanen“ Gangränen. Beitr. path. Anat. 85, 647 (1930). — KUKIN, N.: Einfluß der Bleivergiftung auf die Entwicklung der obliterierenden Endarteriitis. Chirurgija 2, 90 (1937). — KVALE, W. and E. V. ALLEN: Sudden arterial occlusion in thromboangiitis obliterans. Amer. Heart J. 12, 458 (1936).

LANGE, F.: Über Thromboangiitis obliterans (BUERGER) der Organe. Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. 9, 311 (1936). — Durchblutungsstörung der Gliederspitzen. Münch. med. Wschr. 1937 I, 121, 163. — LEE, A., MCGREGOR, F. W. SIMSON: Thrombo-angiitis obliterans. Brit. J. Surg. 16, 539 (1928/29). — LEMANN, J. J.: Coronary occlusion in BUERGERs disease (thrombo-angiitis obliterans). Amer. J. med. Sci. 176, 807 (1928). — LERICHE, R. and P. STRICKER: Observations on juvenile obliterating arteriitis: Results of treatment by arteriectomy and epinephrectomy. Brit. J. Surg. 16, 500 (1929). — LEWIS, D. and E. F. REICHERT: The collateral circulation in thrombo-angiitis obliterans. J. amer. med. Assoc. 87 I, 302 (1926). — LEWIS, TH.: Gefäßstörungen der Gliedmaßen. Eine Darstellung für praktische Ärzte und Studierende. Leipzig: Georg Thieme 1938. — LIAN, C., P. PUECH et O. VIAU: De l'étiologie des artérites oblitérantes des membres inférieurs se traduisant par la claudication intermittente. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. 1927, 534. — LINDENBAUM, I. u. L. KAPITZA: Zur Klinik und pathologischen Histologie der BUERGERschen Form der Thrombangiitis obliterans. Arch. klin. Chir. 184, 413 (1936). —

LODDER, J. u. H. MÜLLER: Die WINIWARTER-BUERGERSche Erkrankung. *Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië* 1937, 3315. (Englische Zusammenfassung.)

MADDOCK, W. G., R. L. MALCOLM and F. A. COLLIER: Thrombo-angiitis obliterans and tobacco. *Amer. Heart J.* 12, 46 (1936). — MARCHAK, J.: La maladie de BUEGGER. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, III. s. 1933, 1558. — MARCHESANI, O.: Eine neue Auffassung des Krankheitsbildes der sog. juvenilen rezidivierenden Glaskörperchenblutungen. *Klin. Wschr.* 1934 II, 993. — Thromboangiitis obliterans am Auge. *Arch. Augenheilk.* 109, 124 (1936). — MARCHESANI, O. u. K. H. STAUDER: Über cerebrale Symptome bei Periphlebitis retinae (Angiopathia retinae juvenilis). *Arch. Augenheilk.* 109, 281 (1936). — MARCUS, H.: Studie über die symmetrische Gangrän. *Acta med. scand. (Stockh.)* 54, 413 (1921). — McDougall, J. B. and J. H. CRAWFORD: Thrombo-angiitis obliterans (BUEGGER'S disease), gassing as an aetiological factor. *Lancet* 1935 II, 366. — McGRATH, E. J. G.: Experimental peripheral gangrene. Effect of estrogenic substance and its relation to thrombo-angiitis obliterans. *Arch. int. Med.* 55, 942 (1935). — MELENEY, F. L. and G. G. MILLER: A contribution to the study of thromboangiitis obliterans. *Ann. Surg.* 81, 976 (1925). — MERKELBACH, O.: Endarteriitis obliterans WINIWARTER. Homonyme Hemianopsie und Spontangangrän an der unteren Extremität. *Z. klin. Med.* 124, 66 (1933). — MESCHEDÉ, H.: Zur Frage der juvenilen Gangrän und periarteriellen Sympathektomie nach LERICHE. *Wien. klin. Wschr.* 1929 II, 1138. — MÉSZÁROS, K.: Arteriitis obliterans (Thromboangiitis BUEGGER) als familiäre Erkrankung. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 171, 391 (1931). — Thromboangiitis obliterans mit Veränderungen am Augenhintergrund. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 180, 526 (1937). — MEULENGRACHT u. OLLGAARD: Thromboangiitis obliterans (BUEGGER'S Sjgden) hos 2 Eetaegstvillinger. *Hosp.tid. (dän.)* 76, 397 (1933). — MEWES, H.: Über cerebrale Beteiligung bei der Thrombangiitis obliterans. *Nervenarzt* 1938, 127. — MEYER, J.: Intermittend claudication (thromboangiitis obliterans) involving the intestinal tract. *J. amer. med. Assoc.* 83 II, 1414 (1924). — MEYER, W.: A further contribution to the etiology of thromboangiitis obliterans. *Med. Rec.* 97, 425 (1920). — MICHELS, E.: Über angiosklerotische Gangrän bei jugendlichen Individuen. *Klin. Jb.* 21, 557 (1909). — MIKUNI, M.: Thromboangiitis obliterans am Auge. *Acta Soc. ophthalm. jap.* 40, 1182 (1936). — MILLMAN, S.: Thromboangiitis obliterans in a woman. Report of a case. *Amer. Heart J.* 15, 746 (1938). — MOLITORIS, H. O.: Über Thromboangiitis obliterans BUEGGER auf Grund des Untersuchungsergebnisses bei 10 Extremitäten von 8 neuen Fällen. *Inaug.-Diss. Erlangen* 1933. — MORAWITZ u. BRUGSCH: Gefäßkrankheiten. *Neue Deutsche Klinik*, Bd. 11. 1933. — MUSSER, J. H.: Tobacco sensitiveness in thromboangiitis obliterans. *Amer. J. med. Sci.* 185, 279 (1933).

NECHAT, O.: Contribution à l'étude histopathologique de la thrombo-angéite oblitérante, juvenile. *Ann. d'Anat. path.* 7, 317 (1930). — NIEMEYER, R.: Über primäre Endarteriitis obliterans der Extremitäten. *Zbl. Herzkrkh.* 13, 273 (1921). — NOBLE, T. P.: Thromboangiitis obliterans in Siam. *Lancet* 1931 I, 288. — NORPOTH, L.: Thromboangiitis obliterans mit Beteiligung der Abdominalgefäße. *Münch. med. Wschr.* 1932 II, 1470. — NUSSELT, H.: Über endokrin-vegetative Störungen bei der BUEGGER'Schen Thromboangiitis obliterans. *Arch. f. Dermat.* 169, 29 (1934).

OPPEL, W.: Spontangangräne. *Monogr. Petrograd* 1923.

PÄSSLER: Thromboangiitis obliterans (Morbus BUEGGER). *Zbl. Hautkrkh.* 57, 250 (1938). — PAINTER, C.: Thromboangiitis obliterans. *New England J. Med.* 199, 13 (1928). — PARSON, G. W.: Case of thromboangiitis obliterans in negro. *Texas State J. Med.* 32, 546 (1936). — PERLA, D.: An analysis of 41 cases of thromboangiitis obliterans. *Surg. etc.* 41, 21 (1925). — PHILIPS, H. B. and I. S. TUNICK: Roentgen-ray therapy of thromboangiitis obliterans. *J. amer. med. Assoc.* 84 II, 1469 (1925). — POPKEN, C.: Über juvenile Spontangangrän (Thromboangiitis obliterans). *Beitr. path. Anat.* 97, 396 (1937). — PYRO, R.: Zur Deutung verschiedener Gangrän herbeiführender Gliedmaßenbeschäden. *Z. Kreislaufforsch.* 28, 305, 337 (1936).

RECHTMAN, A. M.: Thromboangiitis obliterans (BUEGGER'S disease). *Med. J. a. Rec.* 129 I, 367 (1929). — RIEDEL: Endarteriitis circumscripta A. femoralis mit nachfolgender Gangrän. *Zbl. Chir.* 1888, 554. — RIEDER, W.: Die Endangiitis obliterans und ihre Behandlung. *Arch. klin. Chir.* 172, 458 (1933). — RÖPKE: Spontangangrän der Extremitäten. *Arch. klin. Chir.* 173, 720 (1932). — ROLANDO, S.: Nuovo contributo alla conoscenza della patogenesi del morbo di BUEGGER. *Boll. Soc. piemont. Chir.* 4, 847 (1934).

SAMUELS, S. S.: The incidence of thrombo-angiitis obliterans in brothers. *Amer. J. med. Sci.* 183, 465 (1932). — SAPHIR, O.: Thromboangiitis obliterans of the coronary arteries and its relation to arteriosclerosis. *Amer. Heart J.* 12, 521 (1936). — SCALA, G.: Gangrän der Extremitäten mit besonderer Form der Endarteriitis obliterans. *Ref. Z. Kreislaufforsch.* 22, 293 (1930). — SCHLESINGER, H.: Die Gangrängefahr bei dem intermittierenden Hinken. *Med. Klin.* 1933 I, 248. — SCHMERER: Beitrag zu MARCHESANI'S Anschauung von der Entstehung der juvenilen rezidivierenden Glaskörperchenblutungen. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 93, 821 (1934). — SCHRAFF, R.: Sur la maladie de BUEGGER. *Presse méd.* 35, 946

(1927). — SCHÜPBACH, A.: Thromboangiitis obliterans. Demonstr. Ref. Schweiz. med. Wschr. **68**, 1259 (1938). — SCHUM, H.: Das Krankheitsbild der juvenilen Gangrän. Bruns' Beitr. **146**, 551 (1929). Lit. — SCUPHAM, G. W. and G. TAKÁTS: Progress in internal medicine. Peripheral vascular diseases. Arch. int. Med. **60**, 522 (1937). — SEBERT, F.: Über intermittierendes Hinken mit Gangränfolge bei Jugendlichen. Münch. med. Wschr. **1928 II**, 1551. — SIGLER, L. H.: Study of thrombo-angiitis obliterans. Ann. clin. Med. **3**, 475 (1925). — SILBERT, S.: The treatment of thrombo-angiitis obliterans by intravenous injection of hypertonic salt solution. J. amer. med. Assoc. **86 II**, 1759 (1926). — Thrombo-angiitis obliterans in women. Report of two cases. Ann. Surg. **101**, 324 (1935). — Thrombo-angiitis obliterans and ADDISON'S disease in the same patient. J. amer. med. Assoc. **108 I**, 551 (1937). — SMITH, C. A.: Thrombo-angiitis obliterans: Report of a case in negro. Texas State J. Med. **32**, 462 (1936). — SPATZ, H.: Über die Beteiligung des Gehirns bei der v. WINIWARTER-BUERGERSchen Krankheit (Thrombo-endangiitis obliterans). Dtsch. Z. Nervenheilk. **136**, 86 (1935). — SPONHEIMER, K.: Zur Frage der anatomischen Grundlage der Spontangrän. Beitr. path. Anat. **82**, 122 (1929). — STAFF, A.: Spontane Extremitätengangrän im jüngeren Lebensalter. Erscheinungsformen zur Pathogenese und Ätiologie. Arch. klin. Chir. **158**, 297 (1930). — STAUDER, K. H.: Neurologische Störungen bei Thrombo-angiitis obliterans (BUERGER). Klin. Wschr. **1934 II**, 1784. — STENDER, A.: Zur Symptomatologie und Therapie der cerebralen Form der Endangiitis obliterans. Z. Neur. **156**, 761 (1936). — STERNBERG, C.: Ein Fall von Spontangrän auf Grund einer Gefäßerkrankung. Wien. klin. Wschr. **1895 I**, 650, 687. — Enderarteriitis und Endophlebitis obliterans und ihr Verhältnis zur spontanen Gangrän. Virchows Arch. **161**, 199 (1900). Lit. — STRÄUSSLER, E., R. FRIEDMANN u. J. SCHEINKER: Über die Endangiitis obliterans (v. WINIWARTER-BUERGERSche Krankheit) unter besonderer Berücksichtigung der Hirnveränderungen. Z. Neur. **160**, 155 (1937). — SULZBERGER, M. B.: Recent immunologic studies in hypertensivity to tobacco. J. amer. med. Assoc. **102**, 11 (1934).

TAUBE, N.: Mesenteric involvement in BUERGER'S disease. (Thrombo-angiitis obliterans.) J. amer. med. Assoc. **96 II**, 1469 (1931). — TELFORD, E. D. and S. B. STOPFORD: Thrombo-angiitis obliterans. Brit. med. J. **1935**, 863. — THOMAS, H. M. jr.: Persistent leucocytosis in the early stages of thromboangiitis obliterans. Amer. J. med. Sci. **165**, 86 (1923). — TODYO: Beitrag zur Pathogenese der sog. spontanen Gangrän. Arch. klin. Chir. **97**, 640 (1912).

UYAMA, Y.: Über das Vorkommen der sog. „Thromboangiitis obliterans am Auge“ unter Berücksichtigung anatomischer Untersuchungen. Graefes Arch. **137**, 398 (1937).

WEBER, PARKES F.: Thrombo-angiitis obliterans in father and son. Lancet **1937 II**, 72. WEBER, PARKES F. and H. HUBER: Stammbaumuntersuchung bei der Thromboangiitis obliterans. Dtsch. med. Wschr. **1939 I**, 256. — WEBER, F. PARKES, H. RAST and O. LUTTEROTTI: Thromboangiitis obliterans in non hebrew subjects. Brit. med. J. **1930 II**, 279. — WEISS, E.: Untersuchungen über die spontane Gangrän. Dtsch. Z. Chir. **40**, 1 (1895). — WIETING: Die angiosklerotische Gangrän und ihre operative Behandlung. Dtsch. med. Wschr. **1908 II**, 1217. — WILENSKY, N. D. and W. S. COLLENS: Thrombo-angiitis obliterans in sisters. J. amer. med. Assoc. **110 II**, 1746 (1938). — WINIWARTER, F. v.: Über eine eigentümliche Form von Enderarteriitis und Endophlebitis mit Gangrän des Fußes. Arch. klin. Chir. **23**, 202 (1879). — WULFF, P.: Über Spontangrän jugendlicher Individuen. Dtsch. Z. Chir. **58**, 478 (1901).

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

ZELLER, O.: Die präsenile Gangrän der Extremitäten. Jkurse Fortbildg **19**, H. 12, 36 (1928). — ZOEGE-MANTEUFFEL, W. v.: Über Arteriosklerose und Rheumatismus an den unteren Extremitäten. Arch. klin. Chir. **45**, 222 (1893).

8. RAYNAUDSche Krankheit.

ACHARD, P.: Sur un cas de gangrène symétrique des doigts à évolution eiguë. Inaug.-Diss. Paris 1934. — ADSON, A. W. and G. E. BROWN: RAYNAUD'S disease of the upper extremities. J. amer. med. Assoc. **92 I**, 444 (1929). — AITKEN, C. C.: A case of RAYNAUD'S disease associated with uremia. Lancet **1896 II**, 875. — ALLEN, E. and G. E. BROWN: RAYNAUD'S disease. A clinical study of 147 cases. J. amer. med. Assoc. **99**, 1472 (1932). — RAYNAUD'S disease affecting men. Ann. int. Med. **5**, 1384 (1932). — ARNING, E.: Ein schwerer Fall von Morbus RAYNAUD. Arch. f. Dermat. **84**, 1 (1907). — ASSMANN, H.: Über periphere Gefäßstörungen im jugendlichen und mittleren Alter. Klin. Wschr. **1929 II**, 1342.

BAJPAYEE, A. P.: A case of RAYNAUD'S disease. Indian med. Gaz. **64**, 692 (1929). — BEALE, C.: Symmetrical gangrene. Brit. med. J. **1887 I**, 730. — BERNHEIM, A. R. and I. H. GARLOCK: Parathyroidectomy for RAYNAUD'S disease and scleroderma. Ann. Surg. **101**, 1012 (1935). — BLAAUW, E. E.: Die Augensymptome der RAYNAUDSchen Krankheit. Slg Abh. Augenheilk. **9**, 1 (1913). — BLEZINGER, O.: Zit. nach CURSCHMANN. Inaug.-Diss. Tübingen 1907. — BLOCH, E.: RAYNAUDSche Krankheit und Hypophyse. Klin. Wschr. **1927 I**, 457. — BLOOMFIELD, M. D.: Neurovascular gangrene. Med. Rec. **84**, 829 (1913). —

BORAK, J.: Über die Knochenveränderungen bei der RAYNAUDSchen Erkrankung. Fortschr. Röntgenstr. **36**, 609 (1927). — Zur Pathogenese und Therapie der RAYNAUDSchen Krankheit. Z. Neur. **111**, 1 (1927). — BOROWSKY, M. L.: Zur Frage über die Pathogenese zur RAYNAUDSchen Krankheit. Dtsch. Z. Nervenheilk. **114**, 332 (1930). — BORY, L.: Un cas de morphee cervicale associée à une maladie de RAYNAUD. Bull. Soc. franç. Dermat. **36**, 952, 1007 (1929). — BRAEUCKER, W.: Die Behandlung der RAYNAUDSchen Krankheit. Arch. klin. Chir. **167**, 807 (1931). — BRAMANN: Über symmetrische Gangrän. Zbl. Chir. (Beil.) **16**, 39 (1889). — BROWN, G. E.: Three cases of vascular diseases affecting the feet. Med. Clin. N. Amer. **8**, 1189 (1925).

CARP, L.: The association of RAYNAUDS disease with cerebral symptoms. Arch. Surg. **22**, 409 (1931). — CASSIRER: Die vasomotorisch-trophischen Neurosen. Monogr. Berlin 1912, S. 275. Lit. bis 1912, S. 922. — Die symmetrische Gangrän (Asphyxie locale symétrique, RAYNAUDSche Krankheit). OPPENHEIMS Lehrbuch der Nervenkrankheiten, 7. Aufl., Bd. II, S. 2138. 1923. — CASSIRER, R. u. R. HIRSCHFELD: Vasomotorisch-trophische Erkrankungen. KRAUS-BRUGSCHS Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, Bd. X, Teil 3, S. 557. 1924. — Vasomotorisch-trophische Erkrankungen. I. Die RAYNAUDSche Krankheit. Handbuch der Neurologie, Bd. 17, S. 246. 1935. (Lit.). — CASTANA, V.: Forma anomala di Morbo di RAYNAUD in un lattante. Pediatria **31**, 1305 (1923). — CATTANEO, D.: Morbo di RAYNAUD e cataratta. Arch. Ottalm. **38**, 684 (1931). — CHOURAQUI, A.: Calcifications sous-cutanées accompagnant un syndrome de RAYNAUD. Bull. Soc. franç. Electrothér. et Radiol. méd. **44**, 397 (1935). — CHRISTMAN, H. E.: Calcareous concretions in RAYNAUDS disease. Amer. J. Roentgenol. **30**, 177 (1933). — COLMAN, W. S. and J. TAYLOR: Case of RAYNAUDS disease. Clin. Soc. Transact. **23**, 195 (1890). — CURSCHMANN, H.: Vasomotorische und trophische Erkrankungen. II. RAYNAUDSche Krankheit. Handbuch der inneren Medizin, herausgeg. von BERGMANN und STAHELIN, Bd. V/2, S. 1466. 1926.

DAL MASO, P.: Contributo allo studio clinico del morbo di RAYNAUD. Policlinico, sez. prat. **33**, 581 (1926). — DANNIGER, H.: Ein Fall von RAYNAUDScher Krankheit mit Obduktionsbefund. Diss. Freiburg 1933. Lit. — DAVIS, H.: Kalkablagerungen und Sclerodactylie bei RAYNAUDS disease. Amer. J. Dermat. a. genito-urin. Dis. **16**, H. 11. — DIEHL, A.: Familiäres Auftreten von vasomotorisch-trophischen Störungen. Mschr. Psychiatr. **10**, 401 (1901). — DISSELBECK, L. u. P. UHLENBRUCK: Der Brand der Extremitäten. Monogr. Erg. inn. Med. **47**, 606 (1934). — DUPÉRIÉ, R.: Le syndrome de RAYNAUD chez le nourrisson. Paris méd. **14** II, 222 (1924). — DURAND, C. M. DE u. J. D. BOBILLO: Symmetrische Gangrän bei einem Neugeborenen. Semaine méd. (span.) **1935** II, 725.

FISCHER-WASELS: Die funktionellen Störungen des peripheren Kreislaufs. Frankf. Z. Path. **45**, 1 (1933). — FLANDIN, CH., POUMEAUX-DELILLE et A. BOGAERT: Un cas de causalgie avec syndrome de RAYNAUD et érythromélgie post-traumatique. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. **1931**, 1293. — FONTAINE, L.: D'une pathogénie endocrinienne du syndrome de RAYNAUD et de divers syndromes vaso-moteurs. Thèse de Toulouse **1912**, No 996. — FULTON, J. F.: Vasomotor and reflex sequelae of unilateral cervical and lumbar ramisection in a case of RAYNAUD disease. Amer. Surg. **88**, 827 (1928). (Engl. Lit.).

GAGEL, O. u. J. M. WATTS: Zur Pathogenese der RAYNAUDSchen Gangrän. Z. klin. Med. **122**, 110 (1932). — GENNES, L. DE et P. ISAAC-GEORGES: Sur un cas de syndrome de RAYNAUD avec gangrène symétrique des extrémités. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. **1926**, 353. — GERBIS: Bleigangrän oder RAYNAUDSche Krankheit. Ärztl. Sachverst. ztg **36**, 161 (1930). — GEWIN, W. C.: RAYNAUDS disease: with a report of a case. Amer. J. Surg. **19**, 188 (1915). — GRENET, H. et P. ISAAC-GEORGES: L'exploration oscillométrique des artères des membres au cours du syndrome de RAYNAUD. Presse méd. **34**, 449 (1926). — GROTE: Zit. nach LENZ: BAUR-FISCHER-LENZ, Menschliche Erblehre, 4. Aufl., S. 377. 1936. — GRUBER, G. B.: Vorweisungen zur speziellen Pathologie der Gefäße bei Vasoneurosen. Zbl. Path. **50**, 390 (1931).

HILLER, F.: Die Zirkulationsstörungen des Rückenmarks und Gehirns. V. a. Cerebrale Angiospasmen und RAYNAUDSche Krankheit. Handbuch der Neurologie, Bd. XI, S. 258. 1936. — HNÁTEK, J.: Beitrag zur Erkenntnis der Pathogenese der RAYNAUDSchen Krankheit. Wien. klin. Rdsch. **20**, 781, 803 (1906). — HOESSLIN, H. v.: Zur Kenntnis der RAYNAUDSchen Krankheit. Münch. med. Wschr. **1910** II, 1534. — HUNT, J. H.: The RAYNAUD phenomena: a critical review. Quart. J. Med., N. s. **5**, 399 (1936).

IWAI, S. and N. MEI-SAI: Etiology of RAYNAUDS disease. Trans. 6. congr. Eastern Assoc. trop. Med. Tokyo 1925. I. 1926, p. 905.

JUST, G.: Jkurse ärztl. Fortbildg **27**, 32 (1936).

KAPITAN, J. C.: Ein Fall von RAYNAUDScher Krankheit. Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië **74**, 242 (1934). — KNAPP, P.: RAYNAUDSche Krankheit. Mbl. Augenheilk. **93**, 466 (1934). — KOCH, P.: Über das Zusammentreffen einer familiär-hereditären Form der RAYNAUDSchen Krankheit mit Sklerodermie und Migräne. Inaug.-Diss. Marburg 1921. — Die Klinik der peripheren Zirkulationsstörungen und Gangrän der Extremitäten. Bratislav.

lék. Listy 9, 784 (1929). — KOPF, H.: Hypophyse und RAYNAUDSche Krankheit. Münch. med. Wschr. 1925 I, 940. — KORNBLUM, K.: Bone changes in RAYNAUDS disease as revealed by the Roentgen ray. Amer. J. Roentgenol. 21, 448 (1929). — KRAUSE, P.: Röntgenogramme von Fällen RAYNAUDScher Krankheit. Sitzgsber. Fortschr. Röntgenstr. 10, 246 (1906/07).

LANDAU, A. et R. HERMAN: Acrocyanose chronique compliquée d'un syndrome de maladie de RAYNAUD. Arch. Mal. Coeur 26, 560 (1933). — LANGE, F.: Durchblutungsstörung der Gliederspitzen. Münch. med. Wschr. 1937 I, 164. — LEHRNBECHER, A.: Über Calcinosis interstitialis und ihre Beziehungen zur RAYNAUDSchen Krankheit. Bruns' Beitr. 142, 380 (1928). — LERICHE, R. et R. FONTAINE: Sur la nature de la maladie de RAYNAUD. Presse méd. 1932 II, 1921. — Résultats du traitement chirurgical de la maladie de RAYNAUD. Presse méd. 1933 I, 233. — LEWIS, TH.: Experiments relating to the peripheral mechanism involved in spasmodic arrest of the circulation in the fingers, a variety of RAYNAUDS disease. Heart 13, 7 (1929). — RAYNAUDS disease, with special reference to the nature of the malady. Brit. med. J. 1932, Nr 3733, 136. — Gefäßstörungen der Gliedmaßen. Leipzig: Georg Thieme 1938. — LEWIS, TH. and E. M. LANDIS: Further observations upon a variety of RAYNAUDS disease. Heart 15, 329 (1931). — LEWIS, TH. and G. W. PICKERING: Observations upon maladies in which the blood supply to digits ceases intermittently or permanently, and upon bilateral gangrene of digits; observations relevant to so-called „RAYNAUDS disease“. Clin. Sci. 1, 327 (1934). — LINSER, P.: Über die Epidermolysis bullosa hereditaria und ihren Zusammenhang mit der RAYNAUDSchen Krankheit. Arch. f. Dermat. 84, 369 (1907). — LÜDTKE, G.: Parodontose bei RAYNAUDScher Krankheit. Diss. Berlin 1934. — LUSTIG, A. A.: Ein Fall von RAYNAUDScher Krankheit. Münch. med. Wschr. 1908 II, 2384.

MAKINS, G. H.: A case of spontaneous gangrene of toes in a child with some remarks on its nature. St. Thomas Hosp. Rep. 12, 155 (1883). — MARTINET, A.: Syndrome de RAYNAUD et hypoxémie constitutionnelle; il n'y a pas de maladie de RAYNAUD. Presse méd. 28, 565 (1920). — MIRENGHI, N.: Ricerche sulla vasoregolazione cutanea nel morbo di RAYNAUD. Boll. Soc. ital. Dermat. 1931, 167. — MONRO, TH. K.: RAYNAUDS disease with gangrene of the ear. Chorea with RAYNAUDS disease. Glasgow med. J. 47, 92 (1897). — RAYNAUDS disease. Monogr. Glasgow 1899. — MUCHA, V.: Die RAYNAUDSche Krankheit. Monogr. Lit. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, herausgeg. von J. JADASSOHN, Bd. VI/2, S. 273. 1928. — MÜLLER, O.: Capillarbefunde bei vasomotorischer Konstitution. Z. angew. Anat. 6, 175 (1920). — Die Capillaren der menschlichen Körperoberfläche. Stuttgart: Ferdinand Enke 1922. — Die Capillaren und ihre Krankheiten. Wien. med. Wschr. 1926 I, 427 u. 485.

NEALE, A. V. and F. A. R. STAMMERS: RAYNAUDS syndrome treated by sympathectomy. Proc. roy. Soc. Med., Sect. Childr. Dis. 26, 1542 (1933). — NÉKAM: Arbeiten aus dem dermatologischen Institut Orvosi hetilap. Beil. Orv. Hetil. (ung.) 29 I (1903). Zit. nach CURSCHMANN. — NOBÉCOURT: Syndrome de MAURICE RAYNAUD et de WEIR-MITCHELL chez les enfants. Progrès méd. 52, 165 (1924). — NORMAN: Die cerebralen Begleiterscheinungen der RAYNAUDSchen Krankheit. Lancet 1916 I.

OPPEL, A. W.: Die RAYNAUDSche Krankheit als Hyperadrenalinämie. Arch. klin. Chir. 149, 301 (1928). — OSBORNE, O. T.: RAYNAUDS syndrome: RAYNAUDS disease. Amer. J. med. Sci. 150 (1915). — OSLER, W.: On diffuse scleroderma with special reference to diagnosis and to the use of thyroid-gland extract. J. cutan. a. genito-urin. Dis. 16, 49, 127 (1898).

PALLASSE, J. DECHAUME et ARNAUD: Lésions de la chaîne sympathique dans la maladie de RAYNAUD. Lyon. méd. 1931 II, 117. — PANCAZIO, F.: Sul morbo di RAYNAUD. Atti Soc. med. chir. Padova 8, 119 (1931). — PARRISIUS, W.: Capillarstudien bei Vasoneurosen. Dtsch. Z. Nervenheilk. 72, 310 (1921). — PAULINY-TÓTH, I.: RAYNAUDSche Gangrän. Bratislav. lék. Listy 9, 958 (1929). — PAUTRIER, L. M. et P. LANZENBERG: Cas de maladie de RAYNAUD à forme mutilante des deux mains. Bull. Soc. franç. Dermat. 42, 842 (1935). — PEET, M. and E. A. KAHN: Vasomotor phenomena allied to RAYNAUDS syndrome. Arch. of Neur. 35, 79 (1936). — POLLAK, F.: Zur Frage der cerebralen Trophik. Arch. f. Psychiatr. 89, 788 (1930). — POSPELOW: Ein Fall von RAYNAUDScher Krankheit. Mosk. vener. u. dermat. Ges., 27. März 1892. Ref. Mh. Dermat. 1893 I, 167. — PRIBRAM, B. O.: Hypophyse und RAYNAUDSche Krankheit. Münch. med. Wschr. 1920 II, 1284. — PRINZMETAL, M.: Studies of the mechanism of circulatory insufficiency in RAYNAUDS disease in association with sclerodactylia. Arch. int. Med. 58, 309 (1936).

RATSCHOW, M.: Diagnostik der peripheren Durchblutungsstörungen. Erg. inn. Med. 48, 261 (1935). Lit. — Die peripheren Durchblutungsstörungen. Med. Prax. 27 (1939). — RAYNAUD, M.: De l'asphyxie locale et de la gangrène symétrique des extrémités. Paris: L. Leclerc 1862. — Traitement du diabète. Thèse d'agrégation. Paris 1869. — Gangrène symétrique des extrémités. JACCOUD: Nouv. dictionn. méd. et chir. pratique 15, 636 (1872). — Nouvelles recherches sur la nature et le traitement de l'asphyxie locale des extrémités. Arch. gén. Méd. 1874 I, 1. — RECHTMAN, A. M.: RAYNAUDS disease in man. Ann. int. Med. 10, 549 (1936/37). — RICHET, CH. FILS, M. SOURDEL et A. MEYER-HEINE:

Syndrome de RAYNAUD consécutif à une hématoméme. Bull. Soc. méd. Paris, III. s. 1934, 993. — RIEDER, W.: Klinik und Pathologie der RAYNAUDSchen Erkrankung. Arch. klin. Chir. 159, 1 (1930). — RUD, E.: Ein Fall von RAYNAUDScher Krankheit mit Nebenniereninsuffizienz. Hosp.tid. (dän.) 70, 45 (1927). — RÜLF, J.: Intermittierende Gangstörung auf angioneurotischer Grundlage, kombiniert mit RAYNAUDScher Krankheit. Arch. f. Psychiatr. 56, 899 (1916).

SAIZEV, N. P.: Morbus RAYNAUD. Sovet. Klin. (russ.) 20, 478 (1934). Ref. Zbl. Neur. 76, 678 (1935). — SANNICANDRO, G.: Sindromi di RAYNAUD e di WEIR-MITCHELL ed ipofisi. Endocrinologia 3, 79 (1928). — SCHARAPOW, B. J.: Veränderungen am Nervensystem bei der spontanen Gangrän. Z. Neur. 123, 227 (1930). — SCHNEIDER, E.: Zur Exstirpation des Ganglion stellatum bei der RAYNAUDSchen Krankheit. Zbl. Chir. 65 I, 402 (1938). — SCHLESINGER, H.: Funktionelle Gefäßstörungen, ihre interne und chirurgische Behandlung. Dtsch. med. Wschr. 1927 I, 307. — SIMPSON, CH.: Brit. med. J. 1891 I, 809. — Remarks on RAYNAUD disease with cases. Edinburgh med. J. 1893 I, 1030. — SIMPSON, S. L., G. E. BROWN and W. A. ADSON: RAYNAUDS disease. Evidence that it is a type of vasomotor neurosis. Arch. of Neur. 26, 687 (1931). — SMITH: Case of spontaneous gangrene of the thumb and fingers of the right hand. Clin. Soc. Transact. 13, 196 (1880). — STAEMMLER, M.: Anatomische Befunde am sympathischen Nervensystem bei vasomotorischen Neurosen. Dtsch. med. Wschr. 1924 I, 457. — SUNDER-PLASSMANN, P. u. K. MÜLLER: Morbus RAYNAUD und neuro-vegetativ-hormonales System. Klin. Wschr. 1937 I, 152. — Zum RAYNAUD-Problem. Zbl. Chir. 65 I, 994 (1938).

ULLRICH, O.: Über familiäre „symmetrische Gangrän“ mit Beginn in der Neugeburtperiode. Z. Kinderheilk. 42, 272 (1926). — RAYNAUDSches Symptom im frühen Säuglingsalter. Münch. med. Wschr. 1928 I, 200.

VLAVIANOS, G. J.: Beitrag zu den sogenannten Vasoneurosen, speziell der RAYNAUDSchen Krankheit. Z. Neur. 132, 287 (1931).

WEBER-PARKES, F.: RAYNAUDS syndrome in a non-syphilitic infant, with a remarkable family history. Brit. J. Childr. Dis. 20, 25 (1923). — WEISS, M.: Über sogenannte symmetrische Gangrän. Wien. Klin. 1882, 347. — WEST, S.: RAYNAUDS disease. Brit. med. J. 1889 I, 359.

ZELLER, O.: Die präsenile Gangrän der Extremitäten, RAYNAUDSche Krankheit und Erythromelalgie. Jkurse ärztl. Fortbildg 19, H. 12, 36 (1928).

9. Capillaren — Vasoneurose.

BAYER, W.: Das Endothelsymptom und seine Beeinflussbarkeit. Die „Endothelasthenie“. Jb. Kinderheilk. 128, 311 (1930). — BOCK, K.: Über die Anklöpferkrankheit und ihre Beziehungen zur vasoneurotischen Diathese. Ein Beitrag zur praktischen Capillarmikroskopie. Med. Welt 1933 I, 948. — BRIEGER, H.: Zur Anwendung der Capillarmikroskopie nach JAENSCH-HOEPFNER-WITTNEBEN. Dtsch. Z. öff. Gesdh.pfl. 4, 221 (1928).

CAVALCANTI, R.: Acrocyanose. Arch. Mal. Coeur 30, 141 (1937). — COCHOL, E. u. O. KUDRJAŠOVA: Erfahrungen mit der Anwendung der Capillaroskopie im frühen Kindesalter. Z. Izuč. rann. det. Vožr. (russ.) 10, 591 (1929). (Deutsche Zusammenfassung.) Ref. Zbl. Neur. 57, 535 (1930). — COMBY, J.: L'acrocyanose permanente des jeunes sujets. Arch. Méd. Enf. 31, 645 (1928).

DOXIADIS, L. u. W. UHSE: Neue klinische Befunde an Zwillingen. Mschr. Kinderheilk. 62, 196 (1934).

ERNST, K.: Die Capillaren des Menschen. Neue Deutsche Klinik, Bd. 13, S. 64, 3. Erg.-Bd. 1935.

FISCHER, L.: Über allgemeine und örtliche Veränderungen am Capillarsystem. Klin. Wschr. 1931 II, 1337. — Capillarbefunde an der Lippenschleimhaut und ihre Bedeutung. Z. Konstit.lehre 17, 525 (1933). — FRASER, J.: Circulatory diseases of the extremities. Brit. med. J. 1935, Nr 3869, 401.

GOLDBECK-LÖWE: Über die Rolle der Capillarmikroskopie bei der Beurteilung von angeblichen „traumatischen Neurosen“. Münch. med. Wschr. 1929 I, 491. — GRIGOROWA, O. P.: Zur Frage der Genese der Capillaren. Z. angew. Anat. 17, 428 (1933).

HOEPFNER, TH.: Die Strukturbilder der menschlichen Nagelfalzcapillaren und ihre Bedeutung im Zusammenhang mit Schilddrüsenveränderungen sowie gewissen Schwachsinn- und Neuroseformen. Veröff. Med.verw. 26, 1 (1928). — Beziehungen zwischen Konstitution, Körpermotorik und Sprachmotorik zu capillarmikroskopischen Ergebnissen. Mschr. Ohrenheilk. 62, 836 (1928).

JAENSCH, W.: Capillaren und Konstitution. Verh. Ges. Heilpädagog. 1931, Teil 2, 289. — JAENSCH, W. u. O. GÜNDERMANN: Klinische Rassenhygiene und Eugenik. Veröff. Med.verw. 43, H. 1 (1934). — Methode und praktische Grundlagen einer capillarmikroskopischen Reifungskontrolle bei Kindern. Kinderärztl. Prax. 5, 77, 128 (1934). — JAMIN, F.: Nagelfalzcapillaren und konstitutionelle Eigenart. Z. Neur. 131, 114 (1931).

KAHLE, H. R.: Capillarformen bei Schwachsinnigen und ihre Beziehungen zur geistigen Entwicklung. Arch. Psychiatr. **81**, 629 (1927). — KLEINSCHMIDT, I.: Capillarmikroskopische Beobachtungen am Nagelwall bei Kindern. Sitzgsber. physik.-med. Soz. Erlangen **63/64**, 239 (1933). — KLOTZ, R.: Die Atonie der Capillaren als organische Grundlage von Neurasthenie und Neurosen. Z. Kreislaufforsch. **21** (1929). — KNITTEL, G.: Die JAENSCHsche und die OTFR. MÜLLERSche Auffassung des Capillarbildes bei Schwachsinnigen. Klin. Wschr. **1930 II**, 2389.

LANGE, F.: Die Gestalt der Blutcapillaren bei Hypertonie. Dtsch. Arch. klin. Med. **152**, 302 (1926). — LEADER, S. and M. GROZIN: Capillary development and its relation to the intelligence of children with mongolism. Amer. J. Dis. Childr. **49**, 1169 (1935). — LEDERER, E. v.: Capillarmikroskopische Studien. Mschr. Kinderheilk. **55**, 227 (1933). — LEHMANN, W. u. J. HARTLIEB: Capillaren bei Zwillingen. Z. menschl. Vererbgslehre **21**, 271 (1937). — LEVI, L.: Sindromi associate acrocianotiche ed acromegaloidi e ricambio energetico. Arch. Pat. e Clin. med. **12**, 500 (1933). — LOTTIG: Beiträge zur angewandten Psychologie. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1931.

MARI, A.: La ricerca capillaroscopia in psichiatria. Riv. Pat. nerv. **40**, 588 (1932). — MARINESCO, G., A. BRUCH et G. BUTTU: Recherches sur la corrélation entre les capillaires et la constitution. Bull. Sect. sci. Acad. roum. **15**, 70 (1932). — MAYER-LIST, R. u. G. HÜBENER: Die Capillarmikroskopie in ihrer Bedeutung zur Zwillingsforschung, zugleich ein Beitrag zur idiotypischen Bedingtheit des vegetativen Gefäßsyndroms. Münch. med. Wschr. **1925 II**, 2185. — MEES, J.: Beitrag zur Frage der Capillarmikroskopie als Forschungsmethode. Dtsch. med. Wschr. **1936 II**, 1722. — MORIN, G.: Quelques idées nouvelles sur la pathologie des capillaires. J. Méd. Lyon **9**, 323, H. 202 (1928). — MÜLLER, OTFR.: Capillarbefunde bei vasomotorischer Konstitution. Z. angew. Anat. **6**, 175 (1920). — Die Capillaren der menschlichen Körperoberfläche. Stuttgart: Ferdinand Enke 1922. — Die Capillaren und ihre Krankheiten. Karlsb. ärztl. Vortr. **7**, 3 (1926). — Über den praktischen Wert der Capillarpathologie. Dtsch. med. Wschr. **1930 I**, 575. — Nachwort zum Vortrag KNITTEL. Klin. Wschr. **1930 I**, 392.

PARRISIUS, W.: Capillarstudien bei Vasoneurosen. Dtsch. Z. Nervenheilk. **72**, 310 (1921). — Anomalien des peripheren Gefäßsystems als Krankheitsursache bei Menière und Glaukom. Münch. med. Wschr. **1924 I**, 224. — POPEK, K.: Hautcapillaren — psychische Entwicklung — Konstitution. Rev. Neur. (tschech.) **26**, 337 (1929). (Englische Zusammenfassung.) — POTOTZKY, C.: Die klinischen Ergebnisse der Capillaroskopie bei neuropathischen und geistesschwachen Kindern. Mschr. Psychiatr. **69**, 188 (1928).

RATSCHOW, M.: Periphere Durchblutungsstörungen und Berufsschäden. Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforsch. **9**, 220 (1936).

SCHMIDT, O.: Über Strukturbilder der menschlichen Nagelfalzcapillaren bei Hilfschülern, Insassen des Jugendgefängnisses, Fürsorgezöglingen, Volksschülern und Aufbauschülern. Dtsch. Z. gerichtl. Med. **13**, 5 (1929). — STEFKO, W. H. u. M. GLAGOLEWA: Die rassen-konstitutionellen Beobachtungen an den Hautcapillaren. Die Nagelfalzcapillaren und die Schilddrüsen der Mongolen. Z. Konstit.lehre **16**, 291 (1931). — SUCKOW, H.: Capillarmikroskopie und Psychiatrie. Kritisches Referat. Zbl. Neur. **64**, 417 (1932). 240 Lit.-Angaben.

UBENAUF, K.: Die konstitutionell-pathologische Bedeutung der Capillarhemmung. Arch. Psychiatr. **100**, 700 (1933).

VILLARET, M., L. J. BESANCON, R. CACHERA et R. BOUCOMONT: Étude critique sur la pathogénie des troubles circulatoires périphériques. Arch. Mal. Coeur **27**, 725 (1934). — VOLODIN, A. u. J. KLEBANSKI: Zur Klinik der Capillarstörungen. Russk. Klin. **10**, 142 (1928). (Deutsche Zusammenfassung.)

WEISS, B. u. O. MÜLLER: Über Beobachtungen der Hautcapillaren und ihre klinische Bedeutung. Münch. med. Wschr. **1917 I**, 609. — WITTNEBEN, W.: Capillaren und Konstitution. Verh. Ges. Heilpädagog. **1931 II**, 317. Ref. Zbl. Neur. **63**, 403 (1932). — WRIGHT, I. S. and A. W. DURYEE: Human capillaries in health and in disease. Arch. int. Med. **52**, 545 (1933).

Erbbiologie und Erbpathologie des Blutes und der blutbildenden Organe.

Die Vererbung der Blutgruppen bei den Säugetieren.

Von **S. SCHERMER**, Göttingen.

Mit 5 Abbildungen.

I. Das Wesen der Blutgruppen.

Es gibt kaum ein Merkmal, das sich in der menschlichen Vererbungslehre als so fruchtbar erwiesen hat wie die Blutgruppen. Es lag daher nahe, auch die Tiere zu Blutgruppenuntersuchungen heranzuziehen, zumal daraus eine Vertiefung unserer Kenntnisse vom vergleichenden Standpunkt aus möglich erscheint. Im Gegensatz zu dem gewaltig angewachsenen Schrifttum über die menschlichen Blutgruppen müssen die bei Tieren auf diesem Gebiet vorhandenen Arbeiten immer noch als sehr spärlich bezeichnet werden.

Den Ausgangspunkt für die gesamte Blutgruppenforschung bildeten bekanntlich die mit der *Blutübertragung* auf den erkrankten Menschen gemachten Erfahrungen. Es zeigte sich, daß das Blut eines Individuums, in die Blutbahn eines anderen gebracht, bei diesem unter gewissen Umständen unverträglich ist, indem es nämlich schwere Erkrankungen, ja selbst den Tod bewirken kann. Es ist interessant, daß die ersten Blutübertragungen auf den Menschen mit Tierblut gemacht sind. Insbesondere ist Schafblut oft für diesen Zweck verwandt worden. Nach einer Zusammenstellung von LANDOIS aus dem Jahre 1875 sind bis dahin 129 im Schrifttum bekannte Tierblutübertragungen auf den Menschen vorgenommen worden. In 42 Fällen trat eine Heilung oder Besserung ein, in 25 Fällen war der Erfolg zweifelhaft, in 62 Fällen führte die Übertragung zu keinerlei Erfolg oder sogar zum Tode des betreffenden Menschen. Aus diesen Zahlen geht mit Deutlichkeit hervor, daß eine Tierblutübertragung auf den Menschen ein nicht ungefährlicher Eingriff ist. Man hat daher später kaum mehr Tierblut angewandt, sondern für diesen Zweck Menschenblut benutzt. Aber auch hierbei ereigneten sich immer wieder unglückliche Zufälle.

Sie lassen sich in folgender Weise erklären. Der Körper hat im allgemeinen das Bestreben, die ihm fremden Blutbestandteile abzubauen. Es ist anzunehmen, daß bei der Zerlegung fremder Eiweißstoffe innerhalb der Blutbahn Abbauprodukte entstehen, die schädigend, namentlich auf den Blutkreislauf, wirken und so die unerwünschten Zufälle herbeiführen. Letzten Endes ist die Blutübertragung ja nichts anderes als eine Gewebstransplantation. Wenn man bedenkt, daß körperfremde Transplantate mit Sicherheit nur bei eineiigen Zwillingen anwachsen, so kann die Unverträglichkeit fremdem Blutes nicht überraschen. Auffällig bleibt nur die Tatsache, daß fremdes Blut in vielen Fällen ohne Schädigung vertragen wird, in anderen dagegen nicht. Erst die Entdeckung der Blutgruppen durch LANDSTEINER zeigte, daß die eintretenden oder ausbleibenden Schädigungen an bestimmte Regeln gebunden sind.

Es ist möglich, diese Unverträglichkeit eines Blutes im Reagensglas zur Anschauung zu bringen. Vermischt man nämlich die roten Blutkörperchen des einen Individuums mit der Blutflüssigkeit oder dem Serum des anderen, so werden die Blutkörperchen gegebenenfalls zusammengeballt oder aufgelöst. Den ersten Vorgang bezeichnet man als *Hämagglutination*, den zweiten als *Hämolyse*. Es handelt sich also um aus der Immunitätslehre bekannte Vorgänge, die man wohl als die ersten Phasen einer Abwehrreaktion mit dem Ziel des Abbaus körperfremder Stoffe auffassen kann.

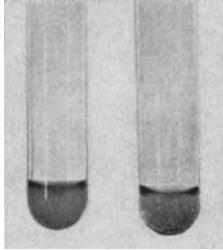


Abb. 1. Isoagglutination des Pferdeblutes; makroskopisch. Links negativ, rechts positiv.

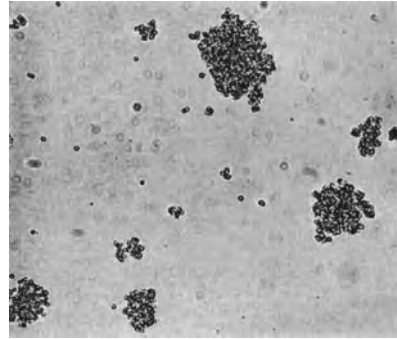


Abb. 2.

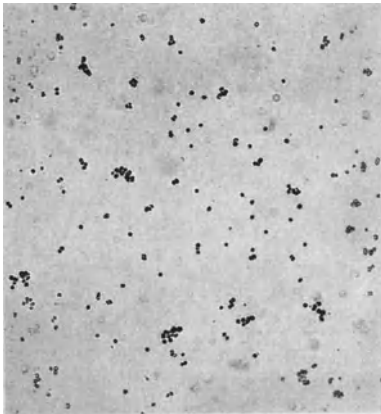


Abb. 3.

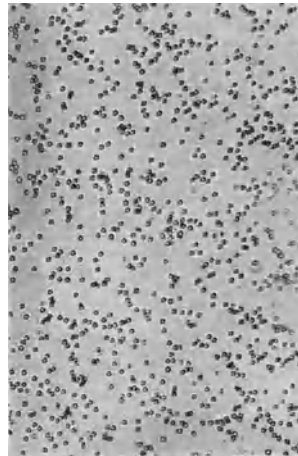


Abb. 4.

Abb. 2—4. Isoagglutination des Pferdeblutes; mikroskopisches Bild. Abb. 2, stark positive Reaktion. Abb. 3, schwach positive Reaktion. Abb. 4, negative Reaktion.

Zwischen Hämagglutination und Hämolyse bestehen enge Beziehungen. Jedes lytische Serum hat, sobald man es durch Erhitzen inaktiviert, auch die Fähigkeit zu agglutinieren. Nicht jedes agglutinierende Serum vermag aber eine Hämolyse herbeizuführen. Die Hämolyse ist die stärkere Abwehrreaktion und bedarf zu ihrer Wirkung des Komplements. Im übrigen verlaufen beide Reaktionen aber wesensgleich. Weil die hämolytischen Seren schneller unbrauchbar werden, die agglutinierenden überdies die größere Wirkungsbreite besitzen, hat sich die Hämagglutination für die Blutgruppenuntersuchung in erster Linie bewährt.

Damit eine Hämagglutination eintritt, ist es nötig, daß die Blutkörperchen des einen Individuums agglutinabel sind (sie enthalten ein *Agglutinogen*, auch Blutkörpercheneigenschaft, Receptor oder Antigen genannt) und daß im Serum

des anderen ein *Agglutinin* (Serumeigenschaft, Antikörper, Antistoff) enthalten ist, das die Blutkörperchen zusammenballt. Tritt die Reaktion zwischen Blutbestandteilen verschiedener Tierarten ein, so spricht man von *Heteroagglutination*, werden dagegen die Blutkörperchen von Seren derselben Tierart zusammengeballt, so bezeichnet man die Reaktion als *Isoagglutination*.

Es ist nun bemerkenswert, daß es nicht nur agglutinable oder nichtagglutinable Blutkörperchen und dementsprechend agglutininhaltiges oder nichtagglutininhaltiges Serum schlechthin gibt, sondern daß innerhalb der gleichen Tierart, ja sogar bei demselben Individuum verschiedene Agglutinogene vorkommen können, die nur mit ganz bestimmten dazu passenden, also auch verschiedenen Agglutininen reagieren.

Um die Verhältnisse bei den Tieren zu übersehen, ist es zweckmäßig, von den am besten bekannten *Blutgruppen des Menschen* auszugehen. Bekanntlich gibt es hier zwei verschiedene agglutinable Blutkörpercheneigenschaften A und B und zwei ihnen entgegen gerichtete agglutinierende Serumeigenschaften Anti-A oder α und Anti-B oder β . Diese Eigenschaften können vorhanden sein oder fehlen. Daraus ergeben sich die 4 Blutgruppen, nämlich 0, A, B und AB. Nach der LANDSTEINERSchen Regel finden sich in jedem Blut die physiologisch möglichen Serumeigenschaften, d. h. diejenigen, welche die eigenen Blutkörperchen nicht beeinflussen können. Es ergibt sich daraus folgende Gesamtstruktur der 4 Blutgruppen des Menschen: 1. $0\alpha\beta$, 2. $A\beta$, 3. $B\alpha$, 4. ABo.

Wenn auch inzwischen neue weitergehende Differenzierungen festgestellt sind, so kann trotzdem das 4-Gruppenschema LANDSTEINERS immer noch als gültig angesehen werden.

II. Blutgruppenfeststellung mit Hilfe von Immunsereen.

Eine über das 4-Gruppenschema hinausgehende Differenzierung ließ sich beim Menschen insbesondere in dem Augenblick erreichen, als versucht wurde, neue Agglutinine durch *Immunisierung* von Versuchstieren mit Menschenblutkörperchen zu erzeugen. In der Regel werden für diesen Zweck Kaninchen benutzt.

Bei diesen Versuchstieren können nach entsprechender Vorbehandlung neben allgemeinen, gegen die betreffende Tierart gerichteten, also *artspezifischen Agglutininen*, auch solche entstehen, die eine Reaktion nur mit den Gruppeneigenschaften der für die Immunisierung verwandten Blutkörperchen geben, also *gruppenspezifische Agglutinine*. Wir sehen demnach, daß diese, die Blutkörpercheneigenschaften bedingenden Stoffe eine besondere antigene Wirkung ausüben können. Auf diesem Wege wurden Blutkörpercheneigenschaften aufgefunden, die wegen Mangels eines entgegengerichteten Agglutinins im Normalserum der Beobachtung entgehen mußten. Zu diesen gehören die Eigenschaften M, N und P (LANDSTEINER und LEVINE), G und H (SCHIFF) beim Menschen. Derartige, von einer fremden Tierart gewonnene Immunsereen kann man als *Hetero-Immunsereen* bezeichnen.

Es besteht aber auch die Möglichkeit, gruppenspezifische Eigenschaften durch gegenseitige Immunisierung innerhalb der gleichen Tierart aufzufinden, indem man also rote Blutkörperchen des einen Tieres in die Blutbahn eines anderen der gleichen Art spritzt. Man erhält so gegebenenfalls ein *Isoimmunserum*, mit dem es möglich ist, Differenzierungen der roten Blutkörperchen innerhalb der gleichen Tierart vorzunehmen. Auf diese Weise gelang der erste Nachweis gruppenspezifischer Eigenschaften durch EHRLICH und MORGENROTH bei Ziegen, später durch v. DUNGERN und HIRSCHFELD bei Hunden. Auch bei Hühnern (LANDSTEINER und MILLER, TODD u. a.) und Rindern (TODD und

WHITE) führten derartige Versuche zum Erfolg. Ebenso konnten HOFFERBER und WINTER, neuerdings auch LEHNERT durch gegenseitige Immunisierung von Pferden Immunoagglutinine erzeugen. Beim Menschen ist eine gegenseitige Immunisierung nur von THOMSEN versucht worden, ohne aber seltsamerweise hier zum Ziel zu führen.

Es ist also durchaus möglich, durch Immunisierungsversuche noch weitere über die echten Isoreaktionen hinausgehende gruppenspezifische Differenzierungen festzustellen. Allerdings ist die Versuchstechnik wesentlich komplizierter und für Massenuntersuchungen weniger geeignet. Wie auch MARCUSSEN mit Recht betont, führt die Verwendung von Immunsereen zum Zwecke der Gruppenbestimmung zu großen Schwierigkeiten. Neben den gewünschten gruppenspezifischen Agglutininen entstehen immer artspezifische, die beseitigt werden müssen. Wie ANDERSEN bei Schafen nachgewiesen hat, sind die Immunagglutinine durchaus verschieden von den Normalisoagglutininen. Auch reagieren die Versuchstiere durchaus nicht gleichmäßig auf die Einspritzung körperfremden Blutes, so daß die Versuche nicht ohne weiteres wiederholbar sind. Aus diesen Gründen und auch weil es den Rahmen dieser Abhandlung bei weitem überschreiten würde, werden sich die folgenden Ausführungen vorwiegend auf die Isoreaktionen erstrecken, die mit Immunsereen erlangten Ergebnisse aber nur beiläufig erwähnt werden, namentlich soweit sie sich auch auf die Genetik beziehen.

Eine derartige Beschränkung wird ebenfalls hinsichtlich des umfangreichen Schrifttums nötig sein, das über das *Vorkommen menschlicher gruppenspezifischer Stoffe bei Tieren* vorhanden ist. Dabei soll von vornherein betont werden, daß die übliche Anwendung der gleichen Bezeichnungen für die Gruppeneigenschaften des Menschen und der verschiedenen Tiere (A, B, α , β) keineswegs dahin aufzufassen ist, daß die die Eigenschaften bedingenden Stoffe identisch sind.

III. Isoreaktionen bei Tieren.

Soweit unsere bisherigen Kenntnisse ein Urteil zulassen, ist festzustellen, daß echte Isoreaktionen (bedingt durch das Vorhandensein eines oder mehrerer Agglutinogene und ihren entgegengerichteter Agglutinine im *normalen* Blut) keineswegs überall im Tierreich verbreitet sind, sondern daß sie bei vielen Tierarten gar nicht oder doch äußerst selten zu finden sind. Zu diesen gehören: Hund, Katze, Ziege, Kaninchen, Meerschweinchen, Maus, Vögel, Fische u. a. Eine Gruppeneinteilung auf Grund von Isoreaktionen gelingt nicht, wohl aber lassen sich auch hier mittels künstlicher Immunsereen Unterschiede feststellen.

Eine zweite Kategorie von Tierarten, der die meisten Haussäugetiere angehören (Rind, Schaf, Schwein), besitzt wohl Blutkörperchen mit gruppenspezifischen Receptoren und auch ihnen entgegengerichtete Iso-Agglutinine. Doch sind letztere viel seltener als beim Menschen und entsprechen nicht der LANDSTEINERSchen Regel, d. h. sie sind nicht immer vorhanden, wo es physiologisch möglich wäre.

Die gleichen oder doch annähernd gleiche Blutkörpercheneigenschaften, wie die des Menschen sind bei den anthropoiden Affen, nicht aber bei den niederen Affen festgestellt.

Man könnte nach dem vorstehend gesagten annehmen, daß die eigenartige Differenzierung der Blutkörperchen ein Kennzeichen einer höheren Entwicklung im Tierreiche ist. Tatsächlich ist das aber nicht der Fall, denn es gibt Tiere, die eine wesentlich weitergehendere Differenzierung als der Mensch zeigen. Es sind das die Wildratte und das Pferd.

1. Tiere, bei denen Isoreaktionen selten sind oder fehlen.

Hund. Die Verhältnisse sind hier wenig geklärt, die bisherigen Veröffentlichungen widersprechen sich zum Teil. Ein Teil der Autoren (BROCKMANN, FISHBEIN, McENERY, IVY und PECHOUS) stellten Isoreaktionen fest, ohne sie allerdings in Gruppen ordnen zu können. ZWETKOW fand Isoreaktionen verhältnismäßig häufig und stellte nicht weniger als 19 Gruppen (5 Hauptgruppen mit 14 Untergruppen) fest. Andere Autoren fanden überhaupt keine Isoreaktionen (LAUER, HEKTOEN u. a.). LAUER prüfte Hundeb Blut mittels Menschenserum und konnte durch Absättigungsversuche das Vorhandensein eines Receptors, der mit dem B des Menschen identisch war, feststellen. Auch FRIEDENREICH und WITH fanden B-Antigene des Menschen in den Blutkörperchen des Hundes. Durch kreuzweise Immunisierung von Hunden konnten v. DUNGERN und HIRSCHFELD Iso-Immunseren erzeugen und mit deren Hilfe 4 verschiedene Gruppen feststellen. Alles in allem muß gesagt werden, daß eine volle Klarheit über die Blutgruppen des Hundes noch nicht vorhanden ist.

Katze. INGEBRIGSTEN fand bei 40 Katzen niemals eine Isoagglutination; OTTENBERG und TALHIMER hatten positive Ergebnisse, ohne sie zu Gruppen ordnen zu können.

Kaninchen. Die meisten Autoren konnten Isoreaktionen nicht feststellen (KLEIN, OTTENBERG und FRIEDMANN, WESZECZKY, FLEISCHER, SNYDER, PRIETZ, FISCHER und KLINKHARDT, THOMSEN und KEMP u. a.). MATSUDA fand bei seinen Kaninchen eine agglutinable Blutkörpercheneigenschaft und eine Serumeigenschaft und konnte damit 3 Gruppen aufstellen. Obgleich echte Isoreaktionen also selten sind, gelingt es leicht, durch gegenseitige Immunisierung von Kaninchen eine Differenzierung zu erzielen. Auf diese Weise fanden FISCHER und KLINKHARDT, CASTLE und KEELER, sowie MARCUSSEN 2 verschiedene Receptoren, LEVINE und LANDSTEINER fanden 4, WERNER FISCHER sogar 5 Receptoren, die er mit K_1 — K_5 bezeichnete. CASTLE und KEELER konnten durch Vererbungsuntersuchungen feststellen, daß K_1 und K_2 Allele sind, die sich nach den MENDELSchen Regeln vererben. Besonders häufig ist das Kaninchenblut Gegenstand von Untersuchungen zum Nachweis gruppenspezifischer Eigenschaften des Menschen gewesen (FRIEDENREICH und WITH, WORSAAE, EISSLER und HOWARD, SCHWARZMANN, THOMSEN u. a.). Durch diese Untersuchungen ist namentlich nachgewiesen, daß die Blutkörpercheneigenschaft B des Menschen keine Einheit ist, sondern aus den Komponenten B_1 , B_2 , B_3 besteht. Alle Kaninchen besitzen in den Blutkörperchen die Komponenten B_2 und B_3 . 70% der Kaninchen besitzen A des Menschen in den Organen und im Serum, nicht aber in den Blutkörperchen.

Meerschweinchen. Isoreaktionen sind bisher nicht festgestellt (WESZECZKY, FLEISCHER, HERLYN u. a.). Auch durch gegenseitige Immunisierung konnten bisher gruppenspezifische Stoffe nicht gefunden werden. Der B_3 -Receptor des Menschen ist auch in den Blutkörperchen des Meerschweinchens enthalten (FRIEDENREICH und WITH).

Maus. Isoreaktionen sind äußerst selten und lassen eine Gruppeneinteilung nicht zu (MCDOWEL und HUBBARD, WÜNSCHE).

Zahme Ratte. Echte Isoreaktionen wurden nicht festgestellt (RHODENBERG, FRIEDBERGER und TASLAKOWA). (Auf die Ergebnisse der beiden letztgenannten Autoren bei der wilden Ratte wird weiter unten eingegangen werden.) Nach HARPOTH gibt es auch keine Heteroagglutination zwischen Maus und weißer Ratte.

Ziegen. Isoreaktionen wurden bisher nicht gefunden. Bei der Prüfung von Ziegenblut gegen Schafblut ergaben sich beiderseits Reaktionen, die als Heteroagglutinationen gedeutet wurden (KAYSER). Es ist schon erwähnt, daß EHRlich und MORGENROTH durch gegenseitige Immunisierung von Ziegen zum erstenmal gruppenspezifische Eigenschaften feststellen konnten. Sie fanden auf diesem Wege bei den Ziegen 2 verschiedene Receptoren A und B und ihnen entgegengerichtete Immun-Isoagglutinine.

Huhn. Isoreaktionen kommen zwar vor, sind aber so selten, daß eine Gruppeneinteilung nicht möglich ist (LANDSTEINER, BROCKMANN, THOMSEN). SCHÜTT fand eine Blutkörpercheneigenschaft A und ein entgegengerichtetes Agglutinin α . Mehr als 75% der untersuchten Blute zeigten weder ein Agglutinogen noch ein Agglutinin. Auch beim Huhn gelingt es besonders gut, durch gegenseitige Immunisierung und nachfolgende Absättigung der gewonnenen Seren eine weitgehende Differenzierung zu erreichen. Es liegen darüber umfangreiche Veröffentlichungen vor. Die ersten diesbezüglichen Untersuchungen nahm TODD vor. Er stellte fest, daß bei gegenseitiger Immunisierung von Hühnern fast immer Agglutinin gebildet wird, und zwar nicht nur für den Spender, sondern auch für die meisten anderen Tiere. Durch Absättigung mit Blutkörperchen eines Huhnes bleibt das Serum immer noch agglutinierend für die meisten anderen Hühner, so daß hier eine sehr feine individualspezifische Reaktion vorliegt. Übereinstimmendes Verhalten gegenüber den Immunagglutininen zeigen in der Regel nur nahe verwandte Tiere. Es ist daraus zu schließen, daß die durch Immunseren nachweisbare Differenzierung der roten Blutkörperchen des Huhnes erblich bedingt ist. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten LANDSTEINER und LEVINE, WIENER, THOMSEN, ENGELBRETH-HOLM und ROTHE-MEYER.

Sonstiges Geflügel. DAHR fand bei Nacht-Raubvögeln keine Isoreaktionen. Das Serum von Eulen enthält außer Heteroagglutinin gegen Menschen-Erythrocyten auch solche gruppenspezifischer Art, sowohl gegen A, B als auch 0 des Menschen. Die Eulen-Blutkörperchen enthalten weder A, B noch M und N des Menschen.

Kalbblüter. Bei Schlangen ließen sich Isoreaktionen nicht feststellen (DO AMARAL und KLOBUSITZKY). Auch bei Fröschen verliefen die Untersuchungen von FISHBAIN negativ. Ebenso fanden v. TORH bei Karpfen und JENSEN bei Dorschen keine Isoreaktionen. Das Serum des Dorsches enthielt keine Heteroagglutinine gegen Menschenblut, dagegen wurden Dorsch-Blutkörperchen zum Teil vom Menschenserum agglutiniert. Es handelt sich aber nicht um gruppenspezifische, sondern um artspezifische Reaktionen.

2. Blutgruppen beim Rind, Schaf und Schwein.

Die genannten Huftiere verhalten sich ungefähr gleich und können daher zusammenfassend besprochen werden. Man glaubte zunächst bei ihnen einfachere Verhältnisse vorzufinden als beim Menschen. Auch hier wurde bei den ersten Untersuchungen über die große Seltenheit der Reaktionen berichtet. Einige Autoren fanden sogar überhaupt keine Isoagglutination. Immerhin wurde gewöhnlich eine Blutkörpercheneigenschaft A und ein ihr entgegengerichtetes Agglutinin α gefunden. Entgegen der für den Menschen gültigen LANDSTEINERSchen Regel ist aber hier das Agglutinin nicht immer da vorhanden, wo es physiologisch möglich wäre. Es gibt vielmehr Blute, die weder ein Agglutinogen noch ein Agglutinin enthalten. Es ergeben sich so die 3 Blutgruppen:

1. Ao, 2. 0α , 3. $0o$.

Diese Gruppen sind von allen Autoren, soweit sie überhaupt Iso-Reaktionen feststellen konnten, auch gefunden worden. Das 3-Gruppenschema konnte aber nicht voll befriedigen. SZYMANOWSKY und Mitarbeiter fanden beim Schwein Reaktionen, die nicht dazu paßten und vermuteten Untergruppen. FETH, LITTLE, LODEMANN u. a. machten gleiche Wahrnehmungen beim Rind, BIALOSUKNIA und KACZKOWSKY beim Schaf. Durch WINTER, RANG und KAEMPFER wurde der Nachweis erbracht, daß beim Rind, Schaf und Schwein außer dem Eigenschaftenpaar $A\alpha$ auch noch ein zweites Paar $B\beta$ vorhanden ist. Sie kommen in denselben Kombinationen vor wie beim Menschen, so daß die 4 klassischen Blutgruppen LANDSTEINERS auch bei den hier genannten Tieren gefunden werden. Da aber, wie schon ausgeführt, die Agglutinine nicht immer vorhanden sind, wo es physiologisch möglich wäre, gibt es auch noch andere Kombinationen, die man vielleicht als Untergruppen bezeichnen kann.

1. Gruppe: $0\alpha\beta$, daneben noch 0α , 0β und $0o$,
2. Gruppe: $A\beta$, daneben Ao,
3. Gruppe: $B\alpha$, daneben noch Bo ,
4. Gruppe: ABo

KRONACHER und Mitarbeiter bestätigten des Vorkommen dieser Gruppen beim Rind.

Das häufige Fehlen des Agglutinins wird meist als Ausdruck besonderer Schwäche angesehen, man spricht daher auch wohl von Defektgruppen. Eine solche Auffassung vertritt ANDERSEN auf Grund seiner Absättigungsversuche von Schafblut mit Menschenblut. Er glaubt die Gruppe $0o$ beim Schaf aufspalten zu können in einen Teil, der zu Ao und einen anderen, der zu 0α gehört. Doch ist seine Beweisführung keineswegs überzeugend. Bei der Arbeit mit Heteroagglutininen muß man immer damit rechnen, daß gruppenspezifische Reaktionen nur vorgetäuscht werden (DAHR). Auch hat KAEMPFER durch Vererbungsuntersuchungen beim Schwein den Nachweis der erblichen Bedingtheit eines Isoagglutinins erbracht. Bei diesem Tiere beruht das Fehlen des Isoagglutinins sicher nicht auf seiner Schwäche, sondern auf Vererbung. Es ist nicht anzunehmen, daß das Schaf sich in dieser Hinsicht anders verhält.

In das vorstehend mitgeteilte Schema lassen sich die beim Rind, Schaf und Schwein festzustellenden Reaktionen zum größten Teil einordnen. Trotzdem konnten die genannten Autoren meistens noch Reaktionen feststellen, die aus dem Rahmen fielen und für die vielleicht noch weitergehende Differenzierungen vorliegen, wie sie beim Pferd festgestellt sind.

Im allgemeinen wird von allen Autoren sowohl über die große *Seltenheit*, als auch über die große *Schwäche der Agglutinine* bei den vorgenannten Tieren berichtet. Zweifellos hängt die Seltenheit der Reaktionen damit zusammen, daß die Isoagglutinine häufig fehlen, wo sie physiologisch vorhanden sein könnten. Das muß sich bei Kreuzversuchen, die ja immer am Anfang stehen, besonders eindrucksvoll auswirken. Sobald man aber erst einmal sichere Testblute gefunden hat, sieht das Bild ganz anders aus. Mit o-Seren lassen sich eben keine positiven Ergebnisse erhalten. Es kommt noch ein anderer Umstand hinzu. Bei unseren Haustieren handelt es sich ja nicht um eine gemischte Population wie beim Menschen, sondern einige ausgesuchte Vartiere werden mit einer großen Anzahl weiblicher Tiere gepaart. Dabei spielt auch noch die Inzucht eine große Rolle. Das Ziel, möglichst ausgeglichene Tiere zu züchten, muß zwangsläufig auch zu einer Ausgeglichenheit hinsichtlich der Blutgruppen führen. Eine zu 100% vorhandene Blutkörpercheneigenschaft ist aber durch einen Kreuzversuch überhaupt nicht zu erfassen. Im allgemeinen wird jeder, der sich mit den Blutgruppen der Tiere beschäftigt, die Erfahrung machen, daß mit der Dauer der Arbeit die fehlenden Reaktionen immer seltener werden. Blute, die weder ein Agglutinogen noch ein Agglutinin enthalten (0o), pflegen allmählich zu verschwinden.

Bei den im Göttinger Institut von KAEMPFFER, KAYSER, WINTER und RANG durchgeführten Untersuchungen wurden bei Rindern zu 18,5—58% Blutkörpercheneigenschaften und zu 20—30% Serumeigenschaften festgestellt, bei Schafen zu 42—82% Blutkörperchen- und 21—25% Serumeigenschaften, bei Schweinen zu 46—70% Blutkörperchen- und 44—50% Serumeigenschaften. KRONACHER und Mitarbeiter fanden bei Rindern zu 42—43% Blutkörperchen- und 12% Serumeigenschaften.

Auch die *Schwäche der Agglutinine* ist eine Erscheinung, die nicht nur bei Tierseren, sondern auch bei Menschenseren vorkommt. Während die Blutkörpercheneigenschaften ein durchaus konstantes, schon bei der Geburt vorhandenes und das ganze Leben hindurch bestehendes Merkmal sind, zeigen die Agglutinine Schwankungen in ihrer Stärke. Bei Neugeborenen sind sie oft überhaupt noch nicht vorhanden; ihre volle Ausbildung tritt beim Menschen in den ersten Lebensjahren, beim Schwein mit $\frac{1}{2}$ Jahr, beim Pferd mit 1 Jahr ein (*serologische Reife*). Im ausgebildeten Zustande zeigen sie oft Titerchwankungen, die wohl von der jeweiligen Reaktionslage des Körpers abhängig sind. Auch die einzelnen Individuen unterscheiden sich durch schwache und kräftige Seren. Titeruntersuchungen sind selten erfolgt. RANG fand bei Rinderseren einen Titer von 4—16, im Mittel 7,6, beim Schwein einen solchen von 8—64, im Mittel 38,4. Die Titerhöhe erreicht also beim Schwein die der menschlichen Seren.

Die vorstehend mitgeteilten Ergebnisse bei Rind, Schaf und Schwein können als endgültig noch nicht angesehen werden. Erst weitere Untersuchungen werden hier volle Klarheit bringen müssen.

3. Blutgruppen bei Affen.

Mit der Forschung der Blutgruppen des Affen hat man sich besonders aus dem Grund beschäftigt, um etwaige phylogenetische Beziehungen zum Menschen zu klären. Indessen kann auch hier das bisherige Untersuchungsmaterial nicht als reichlich bezeichnet werden.

Was zunächst die Ergebnisse bei *niederen Affen* anbelangt, so hat seltsamerweise eine Prüfung der Affenblute unter sich nicht stattgefunden, so daß über echte Isoreaktionen nichts bekannt ist. Die Forscher haben sich ausschließlich darauf beschränkt, das Blut der Affen gegen das des Menschen zu prüfen und haben sich dabei in erster Linie menschlicher Testseren bedient. LANDSTEINER und MILLER, FISCHER und KLINKHARDT, WEINERT, DAHR u. a. fanden dabei wohl Heteroagglutinationen, aber keine gruppenspezifischen Reaktionen. THOMSEN und KEMP fanden bei Makaken den B-Receptor und im Serum das Anti-A-Agglutinin. VORONOFF und ALEXANDRESCO fanden Reaktionen der Affenblutkörperchen mit allen menschlichen Seren außer AB-Serum. Dieses Ergebnis würde demnach der menschlichen AB-Gruppe entsprechen. Nach neueren Untersuchungen von DAHR sind aber die Reaktionen der Blutkörperchen niederer Affen mit Menschenserum lediglich auf artspezifische Antistoffe zurückzuführen. Die Agglutinogene sind von denen des Menschen verschieden.

Wesentlich anders verhalten sich die dem Menschen nahestehenden *anthropoiden Affen*. Der größte Teil der Forscher steht auf dem Standpunkt, daß nur bei ihnen Blutgruppen vorkommen, die mit denen des Menschen identisch sind. Eine Untersuchung auf eigentliche Isoagglutinine ist bisher nicht erfolgt, vielmehr sind die betreffenden Affenblute ebenfalls nur mit Menschenserum geprüft worden. Auch hier ist die Untersuchung dadurch erschwert, daß im Menschenserum artspezifische Agglutinine gegen die Erythrocyten der Affen vorkommen.

Wie DAHR nachgewiesen hat, können gewöhnliche Menschentestseren keinesfalls für die Blutgruppenuntersuchungen bei Affen verwandt werden, weil sie gruppenspezifische Reaktionen vortäuschen können, während es sich in Wirklichkeit um heterologe Agglutinine handelt. Die meisten Autoren haben daher entweder mit sogenannten „gereinigten“ Agglutininlösungen oder mit von Kaninchen gewonnenen Immunsereen gearbeitet. In letzterem Falle wurden die Heteroagglutinine durch vorherige Absorption mit Menschenblutkörperchen der Gruppe 0 entfernt. Über die auf diese Weise erhaltenen Ergebnisse verschiedener Autoren (v. DUNGERN und HIRSCHFELD, LANDSTEINER und MILLER, TROISIER, JUDINA, VORONOFF und ALEXANDRESCO, WEINERT, DAHR) gibt eine Tabelle von DAHR eine gute Übersicht.

Affen	0	A	B	AB	Zusammen
Schimpansen	7	58	—	—	65 + 2 (nicht einzureihen)
Gorilla	—	4	—	—	4
Orang-Utan	—	4	7	2	13
Gibbon	—	2	6	2	10 + 4 (nicht einzureihen)
Zusammen	7	68	13	4	92 + 6 = 98 untersucht

Auch auf M, N, P wurden die Untersuchungen in einigen Fällen ausgedehnt. M und N fanden sich bei Schimpansen, M beim Orang-Utang, P konnte nicht festgestellt werden.

Die bisher mit Seren von anthropoiden Affen angestellten Prüfungen sind noch spärlicher als die mit Erythrocyten. JUDINA konnte mit „reinen“ Agglutininen bei 8 Schimpansen und Orang-Utans keine Reaktionen mit menschlichen Blutkörperchen feststellen. TROISIER und WEINERT fanden bei Schimpansen die Eigenschaft Anti-B, DAHR beim Orang-Utan die Eigenschaft Anti-A. Das Vorkommen der Serumeigenschaften entsprach in allen Fällen den bei den betreffenden Affen festgestellten Blutkörpercheneigenschaften, d. h. bei Gegenwart von A fand sich das Agglutinin Anti-B, bei Gegenwart von B das Agglutinin Anti-A.

Es kann demnach nicht daran gezweifelt werden, daß bei den anthropoiden Affen gruppenspezifische Eigenschaften vorkommen, die mit denen des Menschen identisch sind. Allerdings darf dabei nicht außer acht gelassen werden, daß alle Blute auch noch eine Quote heterologischer Art enthalten.

4. Die Blutgruppen der wilden Ratte.

Wenn die Blutgruppen der wilden Ratte in einem besonderen Abschnitt besprochen werden, so geschieht dies deshalb, weil von allen bisher untersuchten Tieren nur die wilde Ratte und das Pferd Blutdifferenzierungen zeigen, die über die beim Menschen hinausgehen. Bei diesen Tieren finden sich sowohl Rezeptoren in den Blutkörperchen als auch präformierte Antistoffe im Normalserum in größerer Zahl als beim Menschen.

FRIEDBERGER und TASLAKOWA konnten bei der wilden Ratte 4 verschiedene Blutkörpercheneigenschaften A, B, C, D und 4 ihnen entgegengerichtete Isoagglutinine α , β , γ , δ feststellen. Wie bei vielen anderen Tieren gilt auch hier die LANDSTEINERSche Regel nicht, es fehlen vielmehr die Agglutinine oft da, wo sie der Struktur der Blutkörperchen nach vorhanden sein könnten. Es gibt auch Blute, die weder eine Blutkörperchen- noch eine Serumeigenschaft enthalten. FRIEDBERGER und TASLAKOWA fanden 8,1% von 108 untersuchten Ratten dieser Gruppe angehörend. Bei 71% der Tiere fanden sich eine oder zwei Blutkörpercheneigenschaften bei fehlenden Agglutinationen. 17% zeigten keinen Receptor, aber 1—4 Agglutinine. In einer 4. Gruppe mit 4% waren sowohl 1—2 Rezeptoren als auch 1—2 Agglutinine vorhanden. Vorstehende Ergebnisse sind an Hand von großen Kreuzversuchen gewonnen. Nach den von den Autoren veröffentlichten Tabellen ist die Deutung ihrer Befunde durchaus einleuchtend. Bei der Schwierigkeit der Beschaffung des Untersuchungsmaterials wird eine Nachprüfung nicht ganz leicht sein. Jedenfalls sind die Ergebnisse insofern von besonderem Interesse, als sie zeigen, daß auch eine wildlebende Tierart die eigenartige Ausprägung von Blutgruppen besitzt, und zwar in einem noch höheren Grade als der Mensch.

5. Die Blutgruppen des Pferdes.

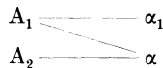
Von allen bisher untersuchten Tieren bietet das Pferd bezüglich der Blutgruppen die interessantesten Verhältnisse. Es ist auch die einzige Tierart, bei der eine ausreichende und erschöpfende Klärung der Blutgruppenfrage erfolgt ist. Daß beim Pferd ähnlich wie beim Menschen 2 verschiedene Blutkörpercheneigenschaften A und B und 2 ihnen entgegengerichtete Agglutinine α und β vorkommen, war schon von HIRSCHFELD und PRZEMYCKI, sowie von LANDSTEINER und VAN DER SCHEER festgestellt. Die von diesen Autoren noch nicht gefundene 4. Gruppe ABo, die übrigens von allen die bei weitem häufigste ist, wurde von SCHERMER und HOFFERBER, sowie auch von NEWODOW festgestellt. Demnach besitzt das Pferd die gleichen Blutgruppen wie der Mensch. Viele Autoren begnügten sich mit dieser Erkenntnis und hielten die Blutgruppenfrage des Pferdes damit für gelöst. Tatsächlich liegen die Verhältnisse aber wesentlich anders. Der eine Unterschied lag schon darin, daß die LANDSTEINERSche Regel nicht zu gelten schien, daß also auch hier, wie bei den meisten anderen Tieren, das Agglutinin häufig fehlte, obwohl es vorhanden sein konnte. Sodann aber wurden immer Reaktionen beobachtet, die in das 4-Gruppenschema durchaus nicht hineinpaßten. Bei Anwendung dieses Schemas hätten solche Blute unphysiologische Kombinationen, z. B. AB $\alpha\beta$, enthalten müssen. Die Untersuchungen von SCHERMER und HOFFERBER, sowie SCHERMER und KAEMPFER, die sich mit diesem Problem eingehend befaßten, führten zu der Feststellung

von 4 neuen Blutkörpercheneigenschaften, C, D, E und F und 4 ihnen entgegengerichteten Serumeigenschaften Anti-C oder γ , Anti-D oder δ , Anti-E oder ε , Anti-F oder φ . Eine Nachprüfung durch HOFE bei über 400 Pferden bestätigte die Richtigkeit dieser Feststellungen. Die einzelnen Eigenschaften fanden sich in einem Material von 1000 Pferden nach KAEMPFFER in folgender Häufigkeit:

0 = 0,6%	o = 49,9%
A = 74,6%	α = 27,8%
B = 84,3%	β = 15,7%
C = 20,1%	γ = 11,5%
D = 26,2%	δ = 8,8%
E = 23,7%	ε = 7,1%
F = 30,0%	φ = 5,1%

Vorstehende Zahlen ergeben in mehrfacher Hinsicht interessante Aufschlüsse. Zunächst kommt die Blutgruppe 0o, die in älteren Untersuchungen zum Teil einen erheblichen Hundertsatz einnahm, überhaupt nicht mehr vor, die meisten Pferde enthalten mindestens 1 Blutgruppeneigenschaft. Die Eigenschaften B und A stehen in ihrer Häufigkeit weit an der Spitze. Bei den Serumeigenschaften ist das durchaus anders. Rund 50% aller Pferdeblute enthalten überhaupt kein Agglutinin. Für die Serumeigenschaften α und β gilt genau wie beim Menschen die LANDSTEINERSche Regel, d. h. sie sind stets vorhanden, wo A oder B fehlen. Man kann demnach sagen, daß in jedem Pferdeblut entweder A oder α , und auch B oder β vorkommen. Die neu gefundenen Agglutinine γ , δ , ε , φ fehlen dagegen häufig, wenn der ihnen entgegengesetzte Receptor im Blut nicht vorhanden ist, sie also physiologisch möglich wären. Für sie gilt demnach die LANDSTEINERSche Regel nicht.

Aus den oben mitgeteilten Zahlen über die Häufigkeit des Vorkommens der Gruppeneigenschaften beim Pferd ist die Gültigkeit der LANDSTEINERSchen Regel für das Eigenschaftspaar B β ohne weiteres ersichtlich, denn die Prozentzahlen beider ergeben zusammen die Zahl 100. Bei dem Eigenschaftspaar A α trifft das jedoch nicht zu, denn eine Addition beider ergibt die Zahl 102,4. Es geht daraus hervor, daß 2,4% aller Pferdeblute die Eigenschaften A und α zusammen enthalten müssen. Das ist auch tatsächlich der Fall. Trotzdem ist diese Kombination nicht unphysiologisch. SCHERMER und KAEMPFFER konnten den Nachweis erbringen, daß beim Pferd genau wie beim Menschen 2 Typen von A-Blutkörperchen und auch 2 Typen von α -Serum vorkommen, und zwar ein hochempfindliches A₁ und ein wenig empfindliches A₂, ein starkes α und ein schwaches α_1 . (Die Bezeichnungen sind die gleichen, wie die von LANDSTEINER, FRIEDENREICH u. a. beim Menschen gewählt.) Das hochempfindliche A₁ reagiert auch mit dem schwachen α_1 , das weniger empfindliche A₂ reagiert nur mit dem starken α . Die Reaktionen lassen sich durch folgendes Schema anschaulich machen:



Wenn in demselben Blut A und α zugleich vorkommen, handelt es sich immer um das wenig empfindliche A₂ und das schwache α_1 . Beide können sich gegenseitig nicht beeinflussen, daher ist diese Blutstruktur auch nicht unphysiologisch.

THOMSEN, FRIEDENREICH u. a. sind der Auffassung, daß die Unterschiede in dem Eigenschaftspaar A α des Menschen nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ bedingt sind. SCHERMER und KAEMPFFER konnten ein schwaches α_1 durch Einengung (d. i. wiederholtes Gefrierenlassen des Serums, wie es von RANG zwecks Anreicherung der Agglutinine in die Blutgruppentechnik eingeführt ist) in ein vollwertiges, wenn auch schwaches Agglutinin α überführen.

Die nach dem Vorgang von FRIEDENREICH und WORSAAE angefertigten Ab-sättigungskurven verliefen nicht wie beim Menschen übereinander, sondern fallen zum Teil zusammen. Aus diesen Gründen sind SCHERMER und KAEMPFER der Auffassung, daß die Agglutinine α_1 und α nur quantitativ, d. h. in ihrem Titer verschieden sind, sich aber qualitativ gleichen.

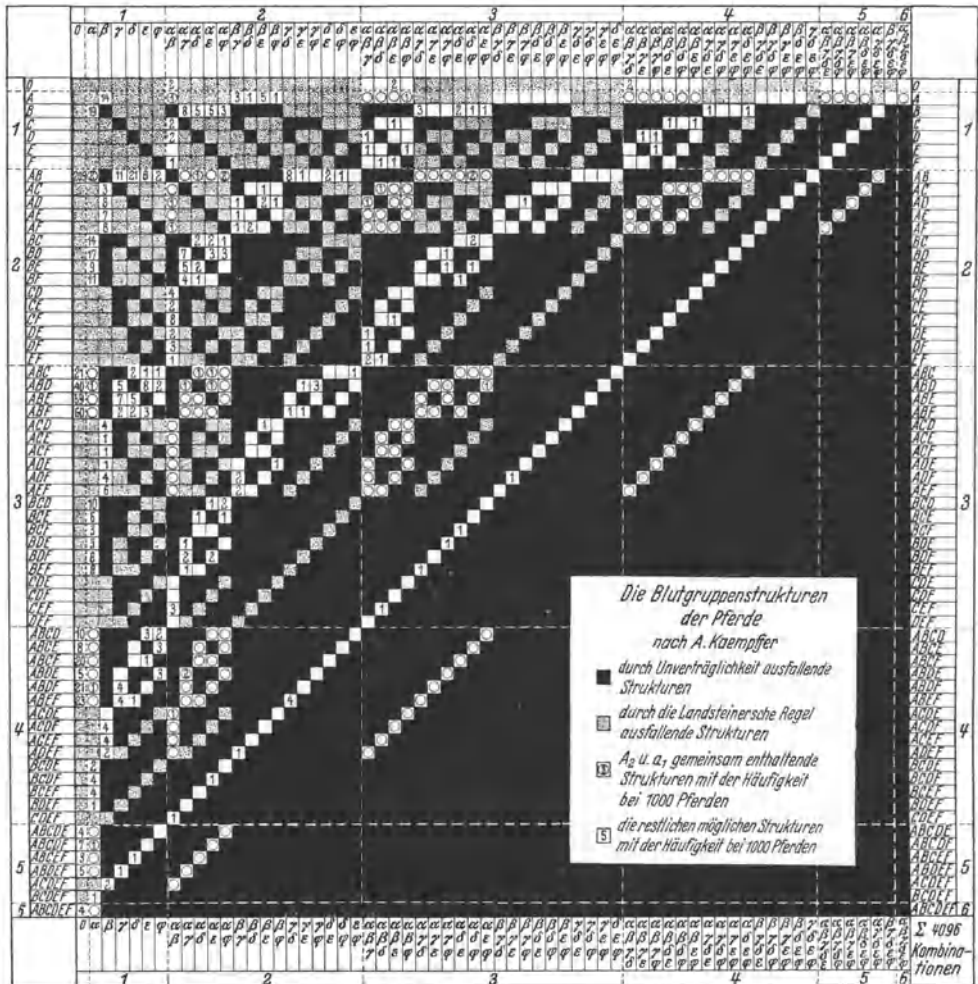


Abb. 5.

Nach der Auffindung der 6 verschiedenen Eigenschaftspaare und der geschil-derten Unterdifferenzierungen in der A-Gruppe kann das Problem der Blutgruppen des Pferdes als gelöst gelten. Sämtliche Reaktionen lassen sich zwanglos einordnen und alle Unklarheiten sind beseitigt. Die große Zahl der Eigenschaften läßt eine große Zahl von Kombinationen zu. Ohne Berücksichtigung der Unterteilung von A_1 und A_2 ergeben sich für die Blutkörpercheneigenschaften schon 64 Kombinationen. Bei Berücksichtigung auch der Serumeigenschaften, die ja ebenso wie die Blutkörpercheneigenschaften vorhanden sein oder fehlen können, würden sich zunächst theoretisch 4096 verschiedene Gesamtstrukturen ergeben. Da

aber sich gegenseitig beeinflussende Blutkörperchen- und Serumeigenschaften (mit Ausnahme der Unterstrukturen A_2 , α_1) nicht vorkommen, ermäßigt sich diese Zahl auf 729 (3⁶). Durch das für $A\alpha$ und $B\beta$ gültige LANDSTEINERSche Gesetz wird die Zahl weiter vermindert, so daß insgesamt 486 Kombinationsmöglichkeiten übrigbleiben. KAEMPFER hat diese Verhältnisse in einer Tabelle dargestellt, die auch die bei 1000 Pferden gefundene Häufigkeit der einzelnen Strukturen enthält. Am häufigsten fand sich die Struktur ABo (20,9%), es folgten $ABFo$ und $ABEo$ mit je 6%, $ABDo$ mit 4%, $ABEFo$, $AB\delta$, $ABCo$, $ABDFo$, $ABCFo$ und $B\alpha$ mit rund 2%. Der weitaus größte Teil der Strukturen bleibt unter einer Häufigkeit von 1%. Es geht daraus hervor, daß *auf Grund der Blutgruppen der Individualitätsnachweis für ein einzelnes Pferd viel größere Möglichkeiten bietet als für den Menschen.*

In jüngster Zeit hat LEHNERT in einer größeren Abhandlung den Versuch unternommen, die Blutgruppenverhältnisse des Pferdes mit Hilfe von Isoimmunseren zu klären. Auf die Ermittlung der normalen Blutgruppeneigenschaften wurde wegen angeblicher Schwäche der Isoagglutinine bewußt verzichtet. Daß die Immunisoagglutinine und die mit ihnen festzustellenden Rezeptoren ganz anderer Art sein können als die normalen (T. ANDERSEN), wird nicht berücksichtigt. Wie viele andere Autoren hat auch LEHNERT das Bestreben, die gefundenen Reaktionen unter allen Umständen in das 4-Gruppen-schema des Menschen einzureihen. Die sich dabei ergebenden Unstimmigkeiten zwingen LEHNERT dazu, neben „Hauptstrukturen“ noch eine ganze Reihe von „A und B ähnlichen Nebenstrukturen“ anzunehmen. Er unterscheidet nicht weniger als 5 verschiedene A-Rezeptoren, 3 B-Rezeptoren, außerdem noch ein A_c , 3 verschiedene Lysinogene und einen X-Receptor. Selbst mit dieser Vielheit von Rezeptoren und den ihnen entgegengerichteten Antistoffen ist aber eine eindeutige Eingliederung der Reaktionen noch nicht möglich. Es muß genügen, wenn die Reaktionsverhältnisse in großen Zügen stimmen. Als Ursache für die noch bestehenden Unstimmigkeiten werden „Unterdrückung von Faktoren“, sowie ungleiche „kolloidale Strukturen“ verantwortlich gemacht.

Angesichts der klaren und eindeutigen Ergebnisse, die mit Normal-Isoagglutininen erzielt sind, kann die Arbeit mit Immunsereen kaum als Fortschritt bezeichnet werden.

IV. Die Vererbung der Blutgruppen.

Untersuchungen über die Blutgruppen der Tiere sind viel später in Angriff genommen als über die des Menschen. Solange über die Blutgruppen selbst keine Klarheit bestand, waren Vererbungsuntersuchungen nicht möglich. Infolgedessen ist es nicht verwunderlich, daß die bisherigen Veröffentlichungen über die Vererbung der tierischen Blutgruppen sehr spärlich sind: Gerade sie sind aber vom vergleichenden Standpunkt besonders wichtig, weil hier die Möglichkeit besteht, gewisse Fragen auf experimentellem Wege zu klären. Die Tatsache ferner, daß bei Tieren im Gegensatz zum Menschen Nicht-Merkmalsträger in bezug auf die Serumeigenschaften vorkommen, läßt die Möglichkeit zu, die Frage einer etwaigen genetischen Bedingtheit der Isoagglutinine zu beantworten. Die Blutgruppe stellt ja kein einheitliches unteilbares Gebilde dar, sondern entsteht durch das Zusammentreffen mehrerer selbständiger Eigenschaften. Bei der Vererbung wird nicht ein geschlossenes Blutgruppenbild weitergegeben, sondern dieses zerfällt wieder in seine einzelnen Glieder, die sich selbständig verhalten. Wie die Untersuchungen am Menschen gezeigt haben, sind gerade die Blutgruppeneigenschaften ein besonders schönes Beispiel für die MENDELschen Erbgesetze von der freien Kombination und der Aufspaltung der Gene.

1. Vererbung der Blutgruppen beim Schaf.

Über die Vererbung der Blutgruppen des Schafes liegt bisher nur eine Veröffentlichung von KACZKOWSKY vor. Er fand, daß die Serumeigenschaften erst mit der erlangten Geschlechtsreife deutlich entwickelt sind. Seine Vererbungsuntersuchungen hat er in folgender Tabelle zusammengestellt:

Elternkombination	Gruppen der Kinder			Anzahl der Kinder
	Ao	Oo	Oα	
Ao × Ao	17	2	—	19
Ao × Oα	13	1	—	14
Ao × Oo	49	—	1	50
Oα × Oα	—	1	6	7
Oα × Oo	—	—	19	19
Oo × Oo	—	105	—	105
	79	109	26	214

Blutkörperchen- noch eine Serumeigenschaft (Oo), so gehören auch die Kinder dieser Gruppe an, besitzen also weder A noch α. Die Blutgruppe Oo kann aus allen Elternkombinationen hervorgehen.

KACZKOWSKY schließt aus seinem Material, daß A über O und auch über Oα dominiert (bzw. epistatisch ist). Die Serumeigenschaft α verhält sich dominant gegenüber ihrem Fehlen. Daß die Gruppe Oo völlig recessiv ist, geht aus der Paarung Oo × Oo hervor, aus welcher nur Oo-Kinder entstammen. Als mögliche genetische Grundlage dieser Verhältnisse erwägt KACZKOWSKY zwei Genkonstitutionen, entweder ein dreifaches System multipler Allele oder drei voneinander unabhängige Allelomorphenpaare. Die Kleinheit des Materials, besonders der Aufspaltungsgruppen reicht aber für eine Entscheidung über die Art der Vererbung nicht aus. Immerhin ist bei den Untersuchungen von KACZKOWSKY bemerkenswert, daß aus einer Elternkombination von Oo × Oo niemals α bei den Kindern gefunden wurde, obwohl gerade diese Paarung die Hälfte des Untersuchungsmaterials ausmachte.

2. Vererbung der Blutgruppen beim Schwein.

Die erste Veröffentlichung über die Vererbung der Blutgruppen des Schweines stammt von SZYMANOWSKY und WACHLER. Sie geben nachstehende Ergebnisse ihrer Untersuchungen in 5 Familien bekannt.

Elternkombination	Anzahl der Familien	Gruppen der Kinder			Anzahl der Kinder
		Ao	Oo	Oα	
Oα × Oα	3	—	5	11	16
Oα × Ao	1	2	1	1	4
Oα × Oo	1	—	1	1	2
	5	2	7	13	22

HIRSCHFELD angeschlossen hat. Für bindende Schlüsse ist aber dieses Material zu klein.

Über die Untersuchung einer wesentlich größeren Zahl von Tieren, nämlich 214 Familien mit 878 Kindern berichten SCHERMER und KAEMPFER. In der F₁ zeigten sich zwar bei A wohl die der Erwartung entsprechenden Proportionen, doch trat die Serumeigenschaft α auffällig selten auf. Der Grund für diese Erscheinung lag, wie weitere Untersuchungen ergaben, darin, daß unter den Kindern zahlreiche jüngere Tiere im Alter von 1—4 Monaten vorhanden waren.

Es geht daraus hervor, daß die Blutkörpercheneigenschaft A bei den Kindern nur dann vorhanden ist, wenn mindestens ein Elter sie auch besitzt; die Serumeigenschaft α dagegen tritt nicht nur auf, wenn α auch bei den Eltern vorhanden ist, sie kann vielmehr auch auftreten, wenn die Blutkörpercheneigenschaft A bei einem der Eltern vorhanden ist.

Haben dagegen die Eltern weder eine

SZYMANOWSKY und WACHLER schließen daraus, daß die Aufspaltung bei den Kindern die erbliche Bedingtheit von A, aber auch von α wahrscheinlich macht, eine Ansicht, der sich auch

Es stellte sich heraus, daß in diesem Alter die „serologische Reife“ (HIRSCHFELD) noch nicht eingetreten ist und daß erst in einem Alter von 6—8 Monaten die Agglutininbildung voll entwickelt ist. Die bei jüngeren Tieren ermittelten Werte sind daher für Vererbungsuntersuchungen bezüglich der Serumeigenschaft ungeeignet.

Aus diesem Grunde sind auch die von SCHOTT an einem Material von 23 Familien mit 135 Kindern ermittelten Befunde nur beschränkt verwertbar, und die von ihm über die Vererbung der Serumeigenschaften aufgestellten Hypothesen sind hinfällig. Im übrigen ist das Material aber sorgfältig durchgearbeitet. SCHOTT fand, daß weder rassegebundene noch geschlechtsgebundene Vererbung vorliegen und daß die Blutgruppenverteilung in hohem Maße eine Folge der ausgeprägten Blutlinienzucht ist. Dagegen ist die von ihm vermutete Beziehung zwischen Blutgruppe und Fruchtbarkeit auf Grund seines Untersuchungsmaterials keineswegs gesichert.

In einem neuen Untersuchungsgang hat KAEMPFER die aus der Untersuchung zu junger Tiere herrührende Fehlerquelle vermieden. In den Kreuzungen $A_0 \times A_0$, $A_0 \times 0\alpha$ und $A_0 \times 0_0$ ließen sich jetzt im Gegensatz zu früher 0α -Kinder nachweisen. Im Rahmen dieser Untersuchungen konnte KAEMPFER ferner den Nachweis erbringen, daß bei den Schweinen neben dem Eigenschafts-paar $A\alpha$ noch ein zweites $B\beta$ vorkommt. Auch die durch die Unkenntnis dieses 2. Paares möglicherweise eintretenden Fehler konnten so vermieden werden. Da die Eigenschaften B und β im Verhältnis zu A und α nur selten vorkommen, wurden die Vererbungsuntersuchungen auf die beiden letztgenannten Eigenschaften beschränkt.

Die Gruppenverteilung der aus den verschiedenen Kreuzungen hervorgegangenen Kinder ist in nachstehender Tabelle wiedergegeben.

Elternkombination	Anzahl der Familien	Gruppen der Kinder						Anzahl der Kinder
		A ₀		0 ₀		0 α		
		abs.	%	abs.	%	abs.	%	
$A_0 \times A_0$	16	55	61,8	18	20,2	16	18,0	89
$A_0 \times 0\alpha$	71	134	52,1	30	11,7	93	36,2	257
$A_0 \times 0_0$	11	21	65,7	5	15,6	6	18,7	32
$0\alpha \times 0\alpha$	24	—	—	5	5,6	84	94,4	89
$0\alpha \times 0_0$	13	—	—	12	27,3	32	72,7	44
	135	210	41,1	70	13,7	231	45,2	511

Da in der Kreuzung $A_0 \times A_0$ Familien vorkommen, die gleichzeitig 0_0 - und 0α -Kinder haben, so ist multiple Allelomie mit Sicherheit auszuschließen. Als Erbanlage der Blutkörperchen- und Serumeigenschaft sind daher zwei selbständige Allelpaare anzunehmen, für die KAEMPFER folgende Bezeichnung anwendet:

Blutkörpercheneigenschaft A — Gen K_A
 „ 0 — Gen k_0
 Serumeigenschaft α — Gen S_α
 „ 0 — Gen s_0

Die möglichen Genotypen der 3 Blutgruppen A_0 , 0_0 und 0α sind folgende:

Blutgruppen (Phänotyp)	Genotypen	
	Blutkörpercheneigenschaft	Serumeigenschaft
A_0	$K_A K_A$ oder $K_A k_0$	$S_\alpha S_\alpha$ oder $S_\alpha s_0$ oder $s_0 s_0$
0_0	$k_0 k_0$	$S_0 S_0$
0α	$k_0 k_0$	$S_\alpha S_\alpha$ oder $S_\alpha s_0$

Die genetischen Verhältnisse wurden im einzelnen an der Aufspaltung in den heterozygoten Familien der verschiedenen Kreuzungen für die Butkörperchen- und Serumeigenschaften nachgeprüft. Es wurde ferner das gegenseitige Verhalten der Gene K_A und k_0 einerseits und der Gene S_α und s_0 andererseits, sowie die Verteilung der Blutgruppen bei den Geschlechtern eingehend untersucht und die gefundenen Werte mit denen der theoretischen Erwartung verglichen. Diese nach verschiedenen Gesichtspunkten durchgeführte Aufarbeitung des gesamten Familienmaterials führte zu folgenden Ergebnissen.

1. Die Blutkörpercheneigenschaft A des Schweines vererbt sich nach den MENDELschen Gesetzen und dominiert über ihr Fehlen „Nicht A “ oder 0 , denn die Eigenschaft A findet sich nur dann bei den Kindern, wenn mindestens ein Elter sie besitzt, während die Eigenschaft 0 aus allen Elternkombinationen hervorgehen kann. Die beobachteten Proportionen bestätigen die Dominanz von $A > 0$.

2. Die Serumeigenschaft α vererbt sich ebenfalls nach den MENDELschen Gesetzen. Sie ist über ihr Fehlen „Nicht α “ oder o dominant und ist gegenüber A hypostatisch, d. h. bei der Gegenwart von A ist α im Blute nicht nachweisbar. Die Dominanz von $\alpha > o$ wird durch die Proportionen in der F_1 der heterozygoten Familien bestätigt. Die Hypostasie gegenüber A geht daraus hervor, daß α -Kinder aus $Ao \times Ao$ - und $Ao \times Oo$ -Kombinationen hervorgehen können.

3. Die Gene für A und α sind keine Allele (liegen nicht an der gleichen Stelle in den korrespondierenden Chromosomen), ebensowenig ergab sich ein Anhalt für eine Koppelung zwischen diesen Genen (Lage der Gene im gleichen Chromosom).

4. Die Blutgruppenverteilung bei den Geschlechtern stimmte innerhalb der Fehlergrenzen überein.

5. Die Blutgruppengene stellen somit zwei sich unabhängig voneinander und unabhängig von der Geschlechtszugehörigkeit vererbende Allelomorphenpaare $K\alpha k_0$ und $S\alpha s_0$ dar.

6. Ein der empirischen Erwartung widersprechendes stärkeres Auftreten der mütterlichen Blutgruppe wurde bei den Kindern der F_1 nicht beobachtet. Die Aussicht, ihre Blutgruppeneigenschaften zu vererben, ist bei beiden Eltern gleich groß.

Als wichtigstes Ergebnis der Untersuchungen KAEMPFERS verdient die Tatsache hervorgehoben zu werden, daß es hier zum *erstenmal gelungen ist, den Erbgang einer Serumeigenschaft nachzuweisen*. Auf die Bedeutung dieser Feststellung für die Frage der Serumeigenschaften des Menschen wird noch eingegangen werden.

3. Vererbung der Blutgruppen beim Pferd.

Die ersten von SCHERMER, HOFFERBER und KAEMPFER durchgeführten Vererbungsuntersuchungen der Blutgruppen des Pferdes sind insofern unbefriedigend, als bei der Unzulänglichkeit der damaligen Kenntnisse gesicherte Schlüsse nicht gezogen werden konnten. Erst nach der Feststellung der 6 verschiedenen die Blutgruppen bedingenden Eigenschaftspaare durch SCHERMER und KAEMPFER war hier die Grundlage für Vererbungsuntersuchungen geschaffen. In Anbetracht der großen Zahl der Eigenschaften mußten derartige Untersuchungen besonders reizvoll und aussichtsreich erscheinen. Sie wurden von KAEMPFER in den beiden preußischen Hauptgestüten Trakehnen und Neustadt a. D. durchgeführt. In diesen mustergültig geleiteten Zuchtbetrieben mit einer zuverlässigen Zuchtbuchführung war mit unverläßlichen Angaben hinsichtlich der Abstammung eines Pferdes kaum zu rechnen. Das Untersuchungsmaterial umfaßte 260 Familien mit 361 Nachkommen, letztere von

27 Hengsten und 198 Stuten abstammend. Um den ohnehin schon recht mühevollen Untersuchungsgang nicht noch mehr zu komplizieren, wurde die Unterteilung von A in A_1 und A_2 nicht berücksichtigt.

Zum Zwecke der Klarstellung der Vererbung der Blutkörpercheneigenschaften wurden die Aufspaltungszahlen in der F_1 mit den Werten der theoretischen Erwartung verglichen. Da die Nachkommenzahl einer einzelnen Stute zu klein ist, um die heterozygoten Familien zu ermitteln, wurden diese aus der prozentischen Häufigkeit des betreffenden Receptors nach HULTKRANZ und DAHLBERG errechnet. Die Berechnung ergab, daß die *Eigenschaften A, B, C, D sicher, E und F höchstwahrscheinlich nur durch je ein Gen bedingt sind und sich gegenüber ihrem Fehlen dominant verhalten*. Bei der Eigenschaft E wird die Möglichkeit offengelassen, daß für sie eine Reihe allerer Gene in Betracht kommt.

Die Frage einer *etwaigen Allelie der einzelnen Gene* für A, B, C, D, E, F konnte für fast alle Fälle entschieden werden. Eins kann vorweg gesagt werden: Da 4 Pferde gefunden wurden, die alle 6 Blutkörpercheneigenschaften nebeneinander besaßen, müssen die Gene für letztere auf mindestens 3 Chromosomenpaare verteilt sein. Eine Allelie für 3 Gene würde diese Struktur ausschließen. Sodann wurden die für die Klärung einer etwaigen Allelie geeigneten Elternverbindungen herausgesucht und die Blutgruppen der Nachkommen mit der theoretischen Erwartung bei Unabhängigkeit und bei Allelie verglichen. Auf diesem Wege konnte die Allelie sicher ausgeschlossen werden für die Gene

A u. B	B u. E	C u. E	E u. F	D u. F
A u. E	B u. F	C u. F		
A u. F				

Wo der Nachweis nicht gelang, lag es an dem Fehlen geeigneter Familien. Von besonderem Interesse sind dabei die Eigenschaften A u. B, die ja mancherlei Übereinstimmungen mit den gleichbenannten Blutkörpercheneigenschaften des Menschen zeigen. Es sei nur an die Unterteilung von A in A_1 und A_2 , sowie an die Gültigkeit der LANDSTEINERSCHEN Regel bezüglich des Vorkommens von α und β erinnert. Während die Gene für die beiden Blutkörpercheneigenschaften A und B des Menschen nach der jetzt allgemein anerkannten Theorie von BERNSTEIN Allele sind, ist dies beim Pferde sicher nicht der Fall. Abgesehen von den dagegensprechenden Proportionen in der F_1 wurden auch Kinder gefunden, die bei Allelie unmöglich sind. So trat in der

Elternkreuzung	AB \times 0	ein Kind	AB	auf
„	AB \times AB	„	„	0

Auch die Frage einer etwaigen *Koppelung der Gene* wurde von KAEMPFER an der Vererbung der Hengste geprüft. Er konnte eine Koppelung sicher ausschließen zwischen den Genpaaren A u. E, A u. F, C u. E, C u. F, D u. F, sowie B u. F.

Für die *Prüfung des Erbganges der Serumeigenschaften* war das Untersuchungsmaterial von KAEMPFER wenig günstig. Die neuen Serumeigenschaften γ , δ , ϵ und φ kamen zufällig bei den Trakehner Hengsten nicht vor. Infolgedessen konnten die Beobachtungen im wesentlichen nur an der geringen Nachkommenschaft einiger Stuten gemacht werden, die die genannten Agglutinine besaßen. Die an 34 positiven Familien gemachten Beobachtungen sind folgende. Die Agglutinine wurden nur selten an die Kinder vererbt. Auffallend war, daß im Gegensatz dazu 3mal γ und 5mal δ bei den Kindern auftrat, ohne daß diese Serumeigenschaft bei den Eltern vorhanden war. Es kann demnach ein recessiver Erbgang vorliegen. Doch wäre es verfrüht, aus den verhältnismäßig wenigen Befunden schon Schlüsse ziehen zu wollen.

Für die Agglutinine α und β gilt ebenso wie beim Menschen die LANDSTEINERsche Regel, d. h. sie sind in jedem Blute vorhanden, dem die ihnen entsprechenden Blutkörpercheneigenschaften A oder B fehlen. Unter solchen Verhältnissen ist es unmöglich, den Erbgang nachzuweisen.

V. Vergleich der Blutgruppen der Tiere mit denen des Menschen.

Wie schon eingangs erwähnt wurde, ist die Anwendung der gleichen Bezeichnung für die Blutgruppeneigenschaften des Menschen und der Tiere zunächst etwas Zufälliges und besagt nichts über eine etwaige Identität der die Reaktionen bewirkenden Stoffe. Daß aber trotz aller Unterschiede große Ähnlichkeiten vorliegen, ist offensichtlich; es ist daher auch kein Grund vorhanden, die Blutgruppendifferenzierung bei den Tieren als etwas grundsätzlich anderes aufzufassen als beim Menschen. Es ist auch erwiesen, daß gruppenspezifische Bestandteile des Menschenblutes in dem Blute vieler, sogar der meisten Säugetiere vorkommen. Eine völlige Identität ist aber (vielleicht außer bei anthropoiden Affen) nirgends nachgewiesen. Von ganz wenigen Ausnahmen abgesehen haben die zahlreichen auf diesem Gebiete arbeitenden Autoren bei ihren Untersuchungen wohl die Blutgruppen des Menschen, nicht aber die des gleichzeitig untersuchten Tieres berücksichtigt. Man weiß nicht, ob überhaupt Isoagglutinine oder Isoagglutinogene bei dem betreffenden Tier vorhanden waren. Wie DAHR aber sehr eindrucksvoll gezeigt hat, können auch die fast immer in Wirkung tretenden Heteroagglutinine gruppenspezifische Stoffe vortäuschen. Es kann also beispielsweise der bei einem Tier gefundene Receptor B für die bei diesem Tier vorkommenden Isoreaktionen ohne jede Bedeutung sein. Alle die zahlreichen vergleichenden Untersuchungen, die ohne Kenntnis oder Berücksichtigung der Blutgruppe *auch des betreffenden Tieres* gemacht sind, sind daher für die Entscheidung der Frage nach der etwaigen Identität der Blutgruppeneigenschaft ohne volle Beweiskraft.

Nur in wenigen Fällen sind bei derartigen Untersuchungen auch die Blutgruppeneigenschaften beider Partner bekannt gewesen. So konnten SCHERMER KAYSER und KAEMPFER aus Schweineserum der Gruppe 0α , nicht aber der Gruppe $0o$ eine „gereinigte“ Agglutininlösung gewinnen, die nur noch mit A-Erythrocyten, seltener und schwächer mit B-Erythrocyten des Menschen positive Reaktionen gab. Einen Vergleich zwischen Menschenblut und Pferdeblut hat HERMAN mittels elektiver Absättigungsversuche vorgenommen. Er schließt daraus auf eine große Übereinstimmung der beiderseitigen Blutkörperchen- und Serumeigenschaften. Die fälschliche Annahme des Vorkommens von nur 2 Eigenschaftspaaren beim Pferd läßt aber Zweifel an der Richtigkeit dieser Feststellung aufkommen.

Nach den Untersuchungen von FRIEDENREICH und WITH, WORSÆ, THOMSEN u. a. kann es als erwiesen gelten, daß sowohl die Receptoren der Blutkörperchen als die Isoagglutinine komplexer Natur sind, also gewissermaßen eine Mosaikstruktur aufweisen. Viele dieser Mosaiksteinchen kommen bei Mensch und Tier gleichzeitig vor, andere sind verschieden und leiten von den gruppenspezifischen zu den artspezifischen Eigenschaften über. Eine scharfe Trennung zwischen beiden wird kaum möglich sein.

Es liegt nahe, auch die bei den Tieren gewonnenen Ergebnisse über die *Vererbung der Blutgruppen mit denen beim Menschen zu vergleichen*. Hier wie dort scheint zunächst die Vererbung der Blutkörpercheneigenschaften auf einfach mendelnde Gene zurückzuführen zu sein. Auf die Unterschiede bezüglich der Allelie bei Mensch und Pferd ist hingewiesen.

Über das Auftreten der Serumeigenschaften α und β des Menschen sind verschiedene Theorien entwickelt worden, von denen besonders die von FURUHATA von Interesse ist, weil in ihr der Versuch einer genetischen Ableitung dieser Agglutinine gemacht wird. Obwohl seine Deutung die Befunde lückenlos erklärt, sind doch stichhaltige Einwände dagegen erhoben worden, so daß sie keine Anerkennung gefunden hat. Sowohl beim Menschen als auch beim Pferd läßt sich der Nachweis einer Vererbung bei den Serumeigenschaften α und β nicht erbringen, weil Nichtmerkmalsträger fehlen. Die Serumeigenschaften α und β sind immer vorhanden, wo das ihnen entsprechende Agglutinogen fehlt, auch da wo die Eltern das betreffende Agglutinin nicht besitzen. Eltern A β haben 0 $\alpha\beta$ und nicht etwa 0 α -Kinder und Eltern ABo haben nur A β oder B α und nicht etwa Ao- und Bo-Kinder. Demnach muß jeder Mensch auch die *Anlage* für das für seine Blutkörperchen unverträgliche Agglutinin enthalten. Überträgt man den von KAEMPFFER erbrachten Nachweis des Erbgangs der Serumeigenschaft α des Schweines und ihrer Hypostasie gegenüber der Blutkörpercheneigenschaft A auf die menschlichen Blutgruppen, so lassen sich alle Befunde zwanglos in folgender Weise erklären. *Unabhängig von den 3 Allelen für die Blutkörpercheneigenschaften A, B und O besitzen alle Menschen noch 2 selbständige Erbanlagen für α und β . Diese sind stets homozygot, also genotypisch immer vorhanden, und werden bei Gegenwart des entsprechenden Agglutinogens phänotypisch unterdrückt.* Das könnte in der Weise geschehen, daß die Agglutinine, die sich ja in jedem Organismus erst viel später entwickeln als die Agglutinogene, durch diese, vielleicht in statu nascendi, gebunden, also durch die eigenen Receptoren abgefangen werden (BERNSTEIN, SCHIFF und ADELBERGER, LAUER, FRIEDENREICH u. a.). Dabei ist zu bedenken, daß die Receptoren nicht nur in den Blutkörperchen, sondern auch in vielen anderen Körperzellen vorhanden sind. Es ist aber auch möglich, wie THOMSEN anzunehmen scheint, daß es gar nicht erst zur Ausbildung von Agglutininen kommt, sondern daß die Gegenwart des Agglutinogens die Erbanlage für das Agglutinin von vornherein daran hindert, sich zu manifestieren.

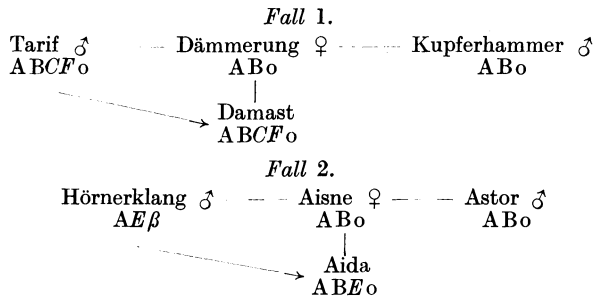
Gegen obige von SCHERMER und KAEMPFFER aufgestellte Hypothese der Vererbung der Serumeigenschaften des Menschen und des Pferdes sind bisher ernstliche Einwendungen kaum erhoben worden. HIRSZFELD, der ja schon früher darauf hingewiesen hatte, daß Untersuchungen an Tieren für die Klärung des Erbgangs der Serumeigenschaften geeignet seien, hat sich in zustimmendem Sinne geäußert. Wenn THOMSEN darauf aufmerksam macht, daß die Agglutinine α und β aus mehreren Quoten zusammengesetzt sind, so braucht das nicht notwendig gegen die Homozygotie ihrer Erbanlagen bei Mensch und Pferd zu sprechen. Übrigens hält auch THOMSEN die Isoantistoffe für erblich bedingt.

VI. Die praktische Bedeutung der Blutgruppen bei Tieren.

1. Nachweis der Abstammung.

Nachdem bei einem Teil unserer Haustiere die notwendigen Kenntnisse über die Blutgruppeneigenschaften und ihre Vererbung vorhanden sind, besteht die Möglichkeit, sie auch für den Nachweis der Abstammung heranzuziehen. Es ist durchaus nicht selten, daß für wertvolle Zuchttiere ein praktisches Interesse an einer solchen Feststellung besteht. Selbst von Gerichten sind in dieser Hinsicht schon Gutachten angefordert worden. Es kommt ferner auch nicht selten vor, daß eine wertvolle Stute von 2 verschiedenen Hengsten gedeckt ist. Im Interesse der Zuchtbuchführung kann es dann von großem Wert sein, eine sichere Entscheidung über die Abstammung herbeizuführen. Als Beispiel

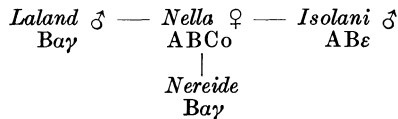
derartiger Entscheidungen werden nachstehend zwei von KAEMPFFER in Trakehnen geklärte Fälle zweifelhafter Vaterschaft mitgeteilt.



Das Fohlen *Damast* kann infolge seiner Eigenschaften C und F nicht vom Hengst *Kupferhammer*, sondern nur von *Tarif* abstammen. Das Fohlen *Aida* besitzt nur mit dem Hengst *Hörnerklang* gemeinsam die Eigenschaft E, *Astor* kann also nicht der Vater sein. Eine derartige Entscheidung ist nur möglich, wenn das Fohlen und der eine der fraglichen Väter eine Blutkörpercheneigenschaft gemeinsam besitzen, die dem anderen Vater und der Mutter fehlt. Nach KAEMPFFERS Berechnung würde in einer so ausgeglichenen Zucht wie der Trakehner ein positiver Entscheid in 26% der Fälle zu erwarten sein. In einem weniger ausgeglichenen Zuchtmaterial dürfte dieser Prozentsatz weit höher liegen. Wie sich die Unterteilung des Receptos A in A₁ und A₂ im Erbgang verhält, ist noch nicht untersucht. Unter Berücksichtigung der Erfahrungen beim Menschen läßt sich erwarten, daß mit ihrer Hilfe die Erfolgsaussicht sich noch steigern läßt.

Ein Fall, in dem die Blutgruppenuntersuchung nur für eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose der Abstammung ausreichte, ist von SCHERMER mitgeteilt.

Er betrifft die berühmte Stute „*Nereide*“ des Gestütes Erlenhof, bei der es zweifelhaft ist, ob sie von dem Hengst *Laland* oder *Graf Isolani* abstammt. Die Blutgruppenverhältnisse waren folgende:



Auf den ersten Blick gesehen, würde man *Laland* für den Vater halten, denn dessen Blutstruktur stimmt völlig überein mit der von *Nereide*. Doch ist dabei folgendes zu bedenken. Die Blutkörpercheneigenschaft B ist bei allen 3 Eltern vorhanden, scheidet also für die Beurteilung aus. Dasselbe gilt für die Serumeigenschaft α. Sie ist zwar nur bei *Laland* und *Nereide* vorhanden; da sie sich aber gegenüber A hypostatisch verhält, kann sie auch sowohl von *Nella* als *Isolani* abstammen. Es bleibt also nur noch die Serumeigenschaft γ für die Beurteilung übrig. Über die Art ihrer Vererbung lassen sich noch keine sicheren Aussagen machen. Nach KAEMPFFERS Feststellungen verhält sie sich möglicherweise recessiv. Wenn *Nereide* von *Isolani* abstammen sollte, dann müßten sowohl *Nella* als *Isolani* die Erbanlage für γ heterozygot besitzen. Da LALAND die Erbanlage für γ auf jeden Fall vererben muß, *Isolani* sie allenfalls vererben kann (was aber keineswegs erwiesen ist), so ist die Wahrscheinlichkeit der Abstammung von *Laland* größer als die von *Isolani*. Übrigens wird diese Wahrscheinlichkeit noch dadurch unterstützt, daß die Stute *Nereide* in ihrem Körperbau gewisse Übereinstimmungen mit *Laland* zeigt.

Vorstehende Ergebnisse zeigen mit aller Deutlichkeit, daß es heute möglich ist, auch vor Gericht auf Grund der Blutgruppen sichere Aussagen über die etwaige Abstammung eines Pferdes zu machen. Für die übrigen Haustiere, Rind, Schaf, Schwein liegt das Bedürfnis dafür zwar weniger vor, immerhin würden auch hier die jetzigen Kenntnisse über die Blutgruppen ausreichen, um in geeigneten Fällen eine Entscheidung zu treffen.

2. Rassenunterschiede auf Grund der Blutgruppen.

Angesichts der großen Erfolge, die durch die von HIRSZFELD begonnene Forschung über die Blutgruppenverteilung in den verschiedenen Menschenrassen erzielt sind, liegt es nahe, auch bei den Tieren nach derartigen Unterschieden zu suchen. Die bisherigen Untersuchungen in dieser Richtung von HOFFE und KAEMPFER beschränken sich auf die in Deutschland heimischen Pferderassen, das leichte Warmblut und das schwere Kaltblut, sowie die in gewissen Gegenden häufigen Kreuzungen zwischen beiden. Dabei zeigte sich, daß die Eigenschaft A beim Warmblut häufiger vorkommt als beim Kaltblut, sie fand sich bei dem Warmblut zu 72%, bei dem Kaltblut zu 58%. Umgekehrt verhält sich der Faktor D. Während er bei Kaltblutpferden zu 49,5% vorkam, fand er sich bei Warmblutpferden nur zu 29,5%. Ob es sich hierbei aber um wirkliche Rassenunterschiede handelt, ist zur Zeit nicht mit Sicherheit zu beantworten. In dem Streben des Züchters nach einer möglichst ausgeglichenen seiner Zuchttiere liegt es begründet, daß namentlich die Hochzuchten meist nur auf wenige Blutlinien zurückgehen. Es können so durch die künstliche Zuchtwahl unbeabsichtigt einige Blutgruppeneigenschaften völlig ausgemerzt werden. In dieser Hinsicht sind die Ergebnisse von KAEMPFER bemerkenswert. Er fand, daß die Eigenschaft D bei den Trakehner Pferden überhaupt nicht vorkommt. Hier erreichten die Eigenschaften A und B die bisher beobachteten Höchstwerte von 86—100%. Die Erbanlage für A ist zu 45%, die für B zu 73% homozygot. Die Zahl der verschiedenen Blutkörperchenkombinationen ist im Verhältnis zu weniger ausgeglichenen Zuchten äußerst gering. Bei 342 Trakehner Pferden fand KAEMPFER nur 18 verschiedene Blutgruppen. Unter 403 Pferden aus dem Landkreis Göttingen fanden sich dagegen 51 verschiedene Gruppen. In letzterem Fall handelt es sich um ein unausgeglichenes Material von Kalt- und Warmblütern, sowie Kreuzungen zwischen beiden. Die Unausgeglichenheit des Zuchtmaterials macht sich also durch eine große Zahl verschiedener Blutstrukturen gegenüber den ausgeglichenen Zuchten kenntlich. Auf der anderen Seite ist die Maximalhäufigkeit bestimmter Blutgruppen in einem ausgeglichenen Zuchtmaterial größer. So fand sich bei den Trakehner Pferden die Gruppe AB zu 48%, bei den Pferden des Landkreises Göttingen dagegen nur zu 13%. *Es kann demnach die geringe Zahl der ermittelten Blutgruppen und die relative Häufigkeit des Vorkommens blutgruppengleicher Tiere als Kennzeichen einer großen züchterischen Ausgeglichenheit der betreffenden Rasse gewertet werden.*

3. Blutgruppen und gekoppelte Eigenschaften.

Besonders wertvoll würden die Blutgruppen sich für die Vererbungsforschung erweisen, wenn es gelänge, anderweitige mit ihnen gekoppelte Eigenschaften aufzufinden. Die Aussichten dazu sind namentlich beim Pferde nicht ungünstig, denn die Gene für die 6 Blutkörpercheneigenschaften müssen in mindestens 3 verschiedenen Chromosomenpaaren liegen. Sollten in irgendeinem dieser Chromosomenpaare irgendwelche züchterisch wertvollen Erbanlagen liegen, so würden diese sich mittels der Blutgruppen im Erbgang genau verfolgen lassen. Die Blutkörpercheneigenschaften sind schon in früher Jugend sicher nachweisbar, wertvolle Zuchteigenschaften aber häufig erst viel später. Man könnte also auf diesem Wege eine sehr frühe Zuchtauswahl betreiben.

Die bisherigen nicht sehr zahlreichen Untersuchungen beziehen sich auf Geschlecht, Farbe, Milchleistung und Fruchtbarkeit. KAEMPFER konnte den Nachweis erbringen, daß bei Schwein und Pferd eine geschlechtsgebundene Vererbung der Blutgruppeneigenschaften nicht vorliegt, ebenso konnten keinerlei Anzeichen für eine sogenannte „mütterliche Vererbung“ der Blutgruppen

gefunden werden. Für den Vergleich der Vererbung der Haarfarben mit der der Blutgruppen bot sich in Trakehnen ein günstiges Material, denn die Trakehner Pferde werden in 4 Farbherden gehalten, und es gehört zur Regel, daß nur farbengleiche Tiere gepaart werden. Es machte zunächst den Eindruck, daß charakteristische Unterschiede in der Blutgruppenverteilung bei den verschiedenen Farben bestanden, indem die Fuchse viel C und F, wenig E, die Braunen viel E und F, wenig C, die Rappen viel E und F, gar kein C enthielten. Die weitere Prüfung ergab aber, daß dies nur eine Folge der zufälligen Blutgruppenzusammensetzung der Väter war. Die Annahme einer Koppelung ließ sich nicht begründen.

KRONACHER und HOGREVE untersuchten 111 Kühe in 3 Gütern auf etwaige Zusammenhänge zwischen Blutgruppen und Milchleistung, konnten aber eindeutige Ergebnisse nicht feststellen. Wie bereits bemerkt, kann die von SCHOTT vermutete Beziehung zwischen Blutgruppen und Fruchtbarkeit bei Schweinen nicht als gesichert angesehen werden.

4. Blutgruppen und Zwillingsforschung.

Es ist bekannt, daß die Blutgruppen beim Menschen ein unentbehrliches Hilfsmittel zur Feststellung der Eineiigkeit von Zwillingen bilden. Auch in dieser Richtung liegen bereits die ersten Ergebnisse bei Tieren vor. So haben KRONACHER und SANDERS sich mit Erfolg der Blutgruppen bei der Ermittlung eineiiger Rinderzwillinge bedient. Natürlich hat die Blutgruppenfeststellung wie beim Menschen nur ausschließenden Wert. Man weiß auch nicht, wie die Gruppen mit fehlenden Agglutininen, als etwa 0α , 0α , 0β zu bewerten sind. Es gibt aber auch Fälle, wo gerade bei Tieren die Feststellung der Blutgruppen nicht nur ausschließenden Wert hat, dann nämlich, wenn bei beiden Zwillingen Kombinationen gefunden werden, die sehr selten sind. Ein Beispiel dieser Art ist von SCHERMER veröffentlicht. Es handelt sich um volljährige Pferdezwillinge, die beide die Blutgruppeneigenschaften A, E, β , δ zeigten, eine Kombination, die bisher unter 1000 untersuchten Pferden nicht ein einziges Mal gefunden war. Mit Hilfe dieses Befundes konnte zum ersten Male die strittige Frage, ob überhaupt erbgleiche Zwillinge bei Pferden vorkommen, in positivem Sinne gelöst werden.

Schrifttum.

I. Zusammenfassende Arbeiten.

- HIRSZFELD, L.: Konstitutionsserologie und Blutgruppenlehre. Berlin 1928.
 LATTES, L.: Die Individualität des Blutes. Übersetzt von SCHIFF. Berlin: Julius Springer 1925.
 SCHIFF, F.: Die Technik der Blutgruppenuntersuchung. Berlin: Julius Springer 1926. —
 STEFFAN, P.: Handbuch der Blutgruppenkunde. München: J. F. Lehmann 1932.

II. Einzelarbeiten.

- ANDERSEN, T.: Über die Blutgruppeneigenschaften der Schafe. Z. Rassenphysiol. 7, 171 (1935). — Untersuchungen über die Blutgruppeneigenschaften der Schafe. Z. Rassenphysiol. 10, 88 (1938).
 BIALOSUKNIA and KACZKOWSKY: On the differentiation of various breeds of sheep by means of serological methods. J. of Immun. 9, 6 (1924). — BROCKMANN, H.: Über gruppenspezifische Strukturen des tierischen Blutes. Z. Immun.forsch. 9, 87 (1911).
 CASTLE, W. E. and C. E. KEELER: Proc. nat. Acad. Sci. U.S.A. 19, 92 (1934); 20, 273 (1934).
 DAHR, P.: Über A-B-0-Blutgruppen und M-N-Blutfaktoren anthropoider und niederer Affen. Z. Rassenphysiol. 8, 154 (1936). — Über Hämagglutination bei Nachtraubvögeln. Z. Immunforsch. 91, 97 (1937). — Über Blutgruppen bei Menschenaffen. Z. Rassenphysiol. 10, 78 (1938). — DO AMARAL, A. u. D. v. KLOBUSITZKY: Über die natürliche Hämagglutination der Schlangen und anderer Kaltblüter. Z. Immun.forsch. 77, 315 (1932). — DÜNGERN, v. u. HIRSCHFELD: Über gruppenspezifische Strukturen des Blutes. Z. Immun.forsch. 8, 526 (1911).

EHRlich, P. u. I. MORGENROTH: Über Hämolyse. Berl. klin. Wschr. 1900 I, 453. — EISLER u. HOWARD: Über Agglutino-gen in Kaninchenerythrocyten und sein Verhältnis zur Gruppensubstanz B. Z. Immun.forsch. 87, 184 (1936).

FETTH, G.: Die Blutgruppen des Rindes. Diss. Budapest 1930. — FISCHER, W.: Über Blutgruppeneigenschaften beim Kaninchen. Z. Immun.forsch. 86, 97 (1935). — FISCHER, W. u. G. KLINKHART: Über Isohämagglutination und Isohämolyse beim Kaninchen. Arb. Staatsinst. exper. Ther. Frankf. 22, H. 31 (1929). — Über Hämagglutination und Hämolyse bei Macacus und Simia. Z. Immun.forsch. 75, 524 (1932). — FISHBEIN: Isoagglutination in man and lower animals. J. inf. Dis. 12, 133 (1913). — FLEISCHER, L.: Studien über die Hämagglutination bei Tier und Mensch. Z. Immun.forsch. 49, 121 (1926). — FRIEDBERGER, E. u. T. TASLAKOWA: Über Blutgruppen bei der zahmen und wilden Ratte. Z. Immun.forsch. 59, 271 (1929). — FRIEDENREICH, V. u. WITTH, S.: Über B-Antigen und B-Antikörper bei Menschen und Tieren. Z. Immun.forsch. 78, 152 (1933). — FRIEDENREICH et WORSAAE: C. r. Soc. Biol. Paris 102, 884 (1929). — FURUHATA, T.: Z. Immun.forsch. 71, 285 (1928).

HARPOTH, H.: Beitrag zum Studium der Heteroagglutination zwischen Mäusen und Ratten. Z. Rassenphysiol. 7, 135 (1935). — HERLYN, K. E.: Über Blutgruppen bei Tieren. Züchtungskde 3, 377 (1928). — HERMAN, V. A.: A Study of the blood-grouping factors in horses. J. of Immun. 31, 347 (1936). — HIRSCHFELD, L. et PRZEMYCKI: De l'isoagglutination des globules rouges chez les chevaux. C. r. Soc. Biol. Paris 89, 1360 (1923). — HOFER, F. W.: Untersuchungen über die Blutgruppen des Pferdes. Arch. Tierheilk. 68, 371 (1934). — HOFFERBER, O. u. S. WINTER: Isohämagglutinationen und Blutgruppen bei Rindern. Arch. Tierheilk. 64, 510 (1931). — Die Wirkung intravenöser Injektionen von arteigenem, aber gruppenfremdem Blute beim Pferd. Z. Rassenphysiol. 5, 87 (1932).

INGEBRIGSTEN: Die Bedeutung der Isoagglutinine für die Schicksale homoplastisch transplantierter Arterien. Münch. med. Wschr. 69, 1475 1922 II.

JENSEN, V.: Blutgruppenuntersuchungen bei Fischen. Z. Rassenphysiol. 9, 22 (1937). — JUDINA: Ukrain. Zbl. Blutgruppenforsch. 5, 209 (1931).

KACZKOWSKY, R.: Die Vererbung der biochemischen Bluteigenschaften des Schafes, nebst einem Beitrag zur Blutuntersuchung des wilden Mufflons. Ref. Z. Tierzüchtg 11, 475 (1928). — KAEMPFER, A.: Über die Vererbung der Blutgruppen des Schweines. Z. Abstammungslehre 61, 261 (1932). — Über ein zweites Isoagglutinogen-Agglutininpaar B β im Schweineblut. Z. Rassenphysiol. 5, 53 (1932). — Die Blutgruppeneigenschaften der Pferde und ihre Vererbung. Z. Tierzüchtg 32, 169 (1935). — Blutgruppen und Vaterschaftsbestimmung beim Pferd. Dtsch. Z. gerichtl. Med. 25, 231 (1935). — KAYSER, W.: Individualitätsreaktionen des Blutes von Schafen, Ziegen, Schweinen und Rindern. Arch. Tierheilk. 59, 89 (1929). — KLEIN, A.: Beitrag zur Kenntnis der Agglutination roter Blutkörperchen. Wien. klin. Wschr. 1902 I, 413. — KRONACHER, C. u. F. HOGREVE: Beitrag zur Kenntnis etwaiger Beziehungen zwischen Blutgruppenzugehörigkeit und Milchleistung beim Rind. Z. Tierzüchtg 35, 89 (1936). — KRONACHER, C. u. D. SANDERS: Ergebnisse der Zwillingsforschung beim Rind. Z. Züchtung 34, H. 1/2 (1936).

LANDSTEINER, K. and PH. LEVINE: On individual differences in chicken blood. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 30, 209 (1932). — LANDSTEINER, K. and P. MILLER: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 22, 100 (1924). — LANDSTEINER, K. and J. VAN DER SCHEER: Serological examination of a Spezies-Hybrid. J. of Immun. 9, 213 (1924). — LAUER: Blutgruppendifferenzierung bei Hunden. Z. Immun.forsch. 68, 434 (1930). — LEHNERT, E.: Ein Beitrag zur Kenntnis der Bluttypen des Pferdes mit Hilfe arteigener Isoimmunsera. Uppsala 1939. — LEVINE, PH. and K. LANDSTEINER: J. of Immun. 17, 559 (1929); 21, 513 (1931). — LITTLE, R. B.: Isoagglutinins in the Blood of Cattle. J. of Immun. 17, 377 (1929). — LODEMANN: Z. Züchtung 27, 207 (1933.)

MACDOWELL, E. C. u. J. E. GUBBARD: On the absence of isoagglutinines in mice. Ref. Zbl. Bakter. 76, 107 (1924). — MACENERY, IVY and PECHOUS: On the presence of isoagglutinines in the blood of dogs. Amer. J. Physiol. 68, 133 (1924). — MARCUSSEN, P.: Über Gruppendifferenzierung bei Kaninchen. Z. Immun.forsch. 89, 453 (1936). — MATSUDA: Auto- and haemagglutination in rabbits. Jap. med. World 6, 4 (1926). — Ref. Ber. Physiol. 36 (1926).

NEWODOW, A. P.: Isohämagglutinationsgruppen beim Pferd. Mikrobiol. Ž. (russ.) 5, 119 (1927).

OTTENBERG, R. and FRIEDMANN: The occurrence of grouping iso-agglutination in the lower animals. J. of exper. Med. 130, 31 (1911). — OTTENBERG, R. and THALHIMER: Studies in experimental transfusion. J. med. Res. 33, 213 (1915).

PRIETZ, H.: Ein Beitrag zur Hämagglutination bei Tier und Mensch. Diss. Hannover 1926.

RANG, F.: Untersuchungen über die Isohämagglutination im Blute des Schweines und Rindes mit eingengten Seren. Diss. Göttingen 1931. — ROHDENBERG: The isoagglutination and isohemolysis of the rat. Proc. Soc. exper. Biol. a. Path. 17, 82 (1920).

SCHERMER, S.: Untersuchungen über die Blutgruppen des Pferdes. *Z. Immun.forsch.* **58**, 130 (1928). — Die Blutgruppen der Haustiere (Pferd, Rind, Schwein und Schaf). *Z. Rassenphysiol.* **7**, 33 (1935). — Eineiige Zwillinge beim Pferd. *Züchtungskde* **11**, 395 (1936). — Die Abstammung der Stute Nereide. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1936 I**, 666. — SCHERMER, S. u. O. HOFFERBER: Individualitätsreaktionen des normalen Pferdeblutes. *Arch. Tierheilk.* **57**, 77 (1927). — SCHERMER, S., O. HOFFERBER u. A. KAEMPFER: Weitere Untersuchungen über die Blutgruppen des Pferdes einschließlich ihrer Vererbung. *Arch. Tierheilk.* **64**, 518 (1932). — SCHERMER, S. u. A. KAEMPFER: Weitere gruppenspezifische Differenzierungen im Pferdeblut. *Z. Immun.forsch.* **80**, 146 (1933). — SCHERMER, S., W. KAYSER u. A. KAEMPFER: Vergleichende Untersuchungen über die Isoagglutinine im Blut des Menschen und des Schweines. *Z. Immun.forsch.* **68**, 437 (1930). — SCHIFF u. ADELSBERGER: Über blutgruppenspezifische Antikörper und Antigene. *Z. Immun.forsch.* **40**, 335, 367 (1924). — SCHOTT, A.: Studien über die züchterische Bedeutung der Blutgruppen beim Schwein. *Arch. Tierernährg u. Tierzucht*, **7**, H. 1 (1931). — SCHÜTT, G.: Über das Vorkommen von Blutgruppen bei Hühnern. *Diss. Hannover* 1929. — SCHWARZMANN: *Z. Immun.forsch.* **87**, 525 (1936). — SNYDER, L. H.: Isoagglutination in rabbits. *J of Immun.* **9**, 45 (1924). — SZYMANOWSKY et WACHLER: *C. r. Soc. Biol. Paris* **95**, 932 (1926). *Ref. Ber. Biol. A* **6**, 155 (1928).

THOMSEN, O.: Immunisierung von Menschen mit arteigenem, gruppenfremden Blut. *Z. Rassenphysiol.* **2**, 105 (1930). — Über das Erscheinen von Isoagglutininen bei Menschen. *Z. Immun.forsch.* **89**, 435 (1936). — THOMSEN, O., J. ENGELBRETH-HOLM u. A. ROTHE-MEYER: Untersuchungen über serologische Gruppenverschiedenheiten bei Hühnern. *Z. Rassenphysiol.* **7**, 47 (1935). — THOMSEN, O., FRIEDENREICH u. WORSÆ: Über das Verhältnis zwischen A- und B-Receptor in der A-B-Gruppe. *Z. Rassenphysiol.* **3**, 20 (1931). — THOMSEN, O. u. T. KEMP: Blutgruppendifferenzierung bei Tieren. *Z. Immun.forsch.* **67**, 251 (1930). — TODD, C.: *Proc. roy. Soc. Lond. B* **106**, 20 (1930); **107**, 197 (1935). — TODD, C. and WHITE: *J. of Hyg.* **10**, 185 (1910). — TOTH, L. v.: Agglutination und Hämolyse bei Fischen. *Z. Immun.forsch.* **75**, 277 (1932).

VORONOFF et ALEXANDRESCO: *Art. Méd.* **1931**, 106.

WEINERT, H.: Blutgruppenuntersuchungen an Menschenaffen und ihre stammesgeschichtliche Bewertung. *Z. Rassenphysiol.* **4**, 8 (1931). — Neue Blutgruppenuntersuchungen an Affen im Jahre 1932. *Z. Rassenphysiol.* **6**, 75 (1933). — Blutgruppenuntersuchungen an Gibbonaffen im Jahre 1934. *Z. Rassenphysiol.* **7**, 167 (1935). — Blutgruppenuntersuchung an Schimpanse und Gibbon 1935 und 1936. *Z. Rassenphysiol.* **10**, 7 (1938). — WESZECZYK: Untersuchungen über die gruppenweise Hämagglutination beim Menschen. *Biochem. Z.* **107**, 159 (1920). — WIENER, A.: Individuality of the blood in higher animals. *J. Genet.* **29**, 1 (1934). — WÜNSCHE, O.: Über gruppenspezifische Substanzen im Blut der Mäuse. *Z. Rassenphysiol.* **6**, 201 (1933).

Die Vererbung der Blutgruppen beim Menschen.

Von O. THOMSEN, Kopenhagen.

Mit 3 Abbildungen.

I. Definition des serologischen Begriffes Bluttypus.

Antigenverschiedenheiten bei verschiedenen Arten und innerhalb der Art als Grundlage der Typeneinteilung.

Die menschlichen „Blutgruppen“ oder Bluttypen¹, wie sie richtiger genannt werden müßten, stellen das beste bisher bekannte Beispiel für Vererblichkeit von menschlichen Eigenschaften dar. Hierfür gibt es mehrere Gründe; teils handelt es sich um ein gerichtsmedizinisches Gebiet, das für die Ausschließung zweifelhafter Vaterschaft von Bedeutung ist und daher von zahlreichen Seiten her außerordentlich gründlich untersucht worden ist, teils sind die Eigenschaften, die als Bluttypen charakterisiert werden, in ausgeprägtem Maße erblich, d. h. sie entwickeln sich, praktisch genommen, allein auf Grund des Vorhandenseins bestimmter Erbanlagen (Gene) bzw. ihres Fehlens (0-Typ sowohl im OAB-System wie auch in anderen einfachen presence-absence-Systemen) und sind nicht im geringsten durch äußere Einwirkungen irgendwelcher Art, auch nicht durch Krankheit oder hohes Alter, modifizierbar. Außerdem sind die zugrunde liegenden Systeme klar und leicht übersehbar und die zur Identifizierung des Phänotypus angewandte Technik ist einfach und zuverlässig in der Hand des geschulten Untersuchers.

¹ Das Wort Blutgruppe (blood group, groupe sanguin) hat sich in der Sprache eingebürgert, obwohl es zweifellos richtiger durch *Bluttypus* ersetzt werden müßte. Die Bezeichnung rührt offensichtlich davon her, daß LANDSTEINER (1, 2) 1900—1901 nachwies, daß die Menschen sich bezüglich ihres serologischen Charakters in 3 Gruppen (wozu bald eine vierte [AB] kam) einteilen lassen; und später wurde das Wort unwillkürlich zur Bezeichnung für die Eigenschaft selbst. Da indessen die letztere dadurch gekennzeichnet ist, daß sich bestimmte Antigene in den Erythrocyten vorfinden oder auch nicht, erweisen sich die sogenannten Blutgruppen als ganz analog mit den innerhalb einer Bakterienart vorkommenden Typen, wo ja ebenfalls die Differenzierung auf der Anwesenheit oder dem Fehlen bestimmter Antigene beruht. Etwas anderes ist es, daß *heutzutage* eine gewisse Berechtigung darin liegen kann, von einer A-Gruppe zu sprechen, die die Typen A₁, A₂, A₃ und eventuell noch mehr umfaßt. In gleicher Weise würde man berechtigt sein können, von einer N-Gruppe zu sprechen, welche die Typen N und N₂ (s. unten) umfaßt. Die B-, 0- und M-Typen sind dagegen nur in einer genotypisch bedingten Form bekannt und dürften infolgedessen nicht als Gruppen bezeichnet werden.

Es ist eine Folge der Anwendung des Wortes Gruppe, daß die Typen A₁ und A₂ (sowie A₃) oft als „Untergruppen“ bezeichnet werden, obschon sie z. B. mit dem B-Typus völlig gleichgestellt sind. In serologischer Hinsicht dürfte man freilich berechtigt sein, von Untertypen zu sprechen, da alle A-Typen mit Anti-A reagieren. In der vorliegenden Übersicht wird das Wort *Typus* (Bluttypus) konsequent als Ersatz für Gruppe (Blutgruppe) gebraucht werden. Eine Ungenauigkeit von geringerer Bedeutung besteht darin, daß das Vorkommen der Typenantigene innerhalb des OAB-Systems nicht auf die geformten Elemente des *Blutes* beschränkt ist, sondern daß sie, außer im Blutplasma, auch mehr oder weniger vollständig in anderen Zellen (Organen) und in Flüssigkeiten, wie Speichel, Harn, Magensaft usw. auftreten. WITEBSKY (4, 6) und WITEBSKY und OKABE (2) schlagen deshalb die Bezeichnung *Zellgruppe* als Ersatz für Blutgruppe vor; dieser Ausdruck ist jedoch sowohl formell wie auch reell im Hinblick auf das eben Ausgeführte weniger korrekt und kaum empfehlenswert (vgl. S. 377 u. 382).

Die menschlichen Bluttypen dürfen nicht als ein isoliertes Phänomen betrachtet werden. Man muß sie vielmehr im Zusammenhang mit der so stark ausgeprägten Variation sehen, mit der nicht nur die Individuen verschiedener Arten, sondern auch solche innerhalb derselben Art in Erscheinung treten. Zum Teil ist zwar diese Variation von den verschiedenen Verhältnissen bedingt, unter denen die Individuen sich entwickeln und leben, aber bei weitem den wichtigsten Anteil hat das verschiedenartig zusammengesetzte Mosaik von Erbelementen (Genen), das bei der Entstehung der Zygote aus Ei- und Samenzelle von Eltern, die in bezug auf zahlreiche Genpaare heterozygot zusammengesetzt sind, zustande kommt.

Bekanntlich rief es eine nicht geringe Überraschung hervor, als LANDSTEINER (2) 1901 nachwies, daß Blutkörperchen (in NaCl-Lösung suspendiert) eines gesunden menschlichen Individuums oft vom Serum eines anderen gesunden Menschen agglutiniert und evtl. hämolysiert werden. Der Vorgang erschien so fremdartig, daß man bis dahin, wenn man ihn gelegentlich antraf, geglaubt hatte, es mit pathologischen Prozessen zu tun zu haben; daher war man nicht auf den Gedanken gekommen, es könne hier ein normales *System* vorliegen.

Zur Erklärung sei daran erinnert, daß die experimentelle Erblichkeitslehre noch fast ganz unerforscht war und daß die MENDELSchen Erblichkeitsgesetze sowie das ganze System, das durch sie zum Ausdruck kommt, völlig übersehen worden waren und gerade erst um das Jahr 1900 herum wieder entdeckt wurden. Deshalb wurde das Blut ebenso wie die Zellen überhaupt bei sämtlichen Individuen einer Art in antigener Beziehung für gleich angesehen, während man nach BORDETS (1, 2) Untersuchungen (1898—1900) damit bekannt war, daß Serum von Individuen einer Tierart oft Antistoffe für Zellen (speziell Erythrocyten) einer anderen Tierart enthält, was ein Ausdruck für antigene Verschiedenheit ist.

Unabhängig von LANDSTEINERS Entdeckung erschienen ungefähr zur gleichen Zeit die wichtigen Untersuchungen von EHRlich und MORGENROTH über immunisatorisch hervorgerufene Isoantistoffe bei Ziegen; jedoch wurden keine weiteren Konsequenzen aus diesem Befunde gezogen.

Nach der Wiederentdeckung der MENDELSchen Erblichkeitsregeln wurde es indessen klar, daß es eine recht erhebliche, erbliche Variation *innerhalb* der Arten gibt, besonders für solche Eigenschaften, die mehr peripherer Natur sind. Die sogenannten fundamentalen Charaktere dagegen, die das Individuum unmittelbar als zu dieser oder jener Art gehörig charakterisieren oder die die Grundlage lebenswichtiger Funktionen bilden, sind konstant anwesend, da sie vermutlich von homozygoten Anlagen bedingt werden, die sich unverändert von Generation zu Generation vererben.

Man muß wohl vermuten, daß die innerhalb der Art existierende, erbliche Variation durch Mutation ursprünglich homozygoter Anlagen entstanden ist; nach der Entstehung der neuen Gene setzen sich dieselben in der Sippe fort und breiten sich in der Bevölkerung aus, so daß sich dort nun eine große Reichhaltigkeit mit mehr oder weniger zahlreichen allelen Genen in den verschiedenen Gengruppen manifestiert. Mehrere von diesen letzteren enthalten freilich nur zwei Gene, die bis auf weiteres als rein formelle Einheiten zu betrachten sind, da in vielen Fällen von Heterozygotie wahrscheinlich nur von Anwesenheit oder Fehlen *eines* bestimmten Gens die Rede ist (presence-absence). In anderen Fällen, in denen vermutlich wiederholte Mutation stattgefunden haben dürfte, enthält die Gengruppe mehr als zwei Gene (multiple allele Gene). Die relative Stärke (Dominanz) der einzelnen Gene kann alle Gradstufen zeigen; so wird der heterozygote Typus in einigen Fällen vollkommen von dem einen Gen

beherrscht (absolute Dominanz), während das andere Gen in dem Phänotyp gänzlich unterdrückt ist. In anderen Fällen sind die beiden allelen Gene annähernd gleich stark, so daß der Phänotyp von beiden den Genen entsprechenden Eigenschaften, die sich nebeneinander entwickeln, geprägt wird. Schließlich gibt es natürlich zwischen diesen zwei Extremen die Möglichkeit einer relativen Dominanz. Wenn die Gengruppe mehr als zwei Gene enthält, die bei dem Heterozygoten alternativ in verschiedenartig zusammengesetzten Paaren aufzutreten vermögen, können wir eine Skala von Stärkegraden antreffen, in der z. B. Gen 1 stärker als Gen 2 ist, welches seinerseits wieder stärker als Gen 3 ist, usw. Selbstverständlich können aber auch hier mehrere Gene dieselbe Stärke besitzen; es kommen überhaupt alle Möglichkeiten in Betracht.

Die Folge der Mutationen, Aufspaltung und Kombination der zusammengehörigen Anlagen wird die, daß (abgesehen von eineiigen Zwillingen, Drillingen usw., die jedenfalls theoretisch als der Anlage nach gleich anzusehen sind) jedes einzelne Individuum im Hinblick auf genetische Zusammensetzung ein Unikum darstellt.

Die verschiedenen *antigenen* Substanzen im Organismus sind in ausgesprochenem Grade vererblich, und da eine Gruppe¹ von ihnen nicht zu Eigenschaften gehört, die so geartet sind, daß eine eventuelle Mutation bzw. das Auftreten mutierter Anlagen homozygot zur Herabsetzung der Vitalität führt, werden die mutierten Anlagen sich schnell in der Bevölkerung ausbreiten und die Grundlage für den antigenen Typenunterschied innerhalb der Art bilden.

Neben den innerhalb der Art auftretenden, verschiedenen Typenantigenen kommt nicht selten *artgeprägtes* Antigen sowohl in Erythrocyten wie auch in anderen Zellen vor, also Antigen, das für alle zu der Art gehörigen Individuen gemeinsam ist; es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß die Grenze zwischen Art- und Typenantigenen nicht immer scharf ist. So ist das Typenantigen, das innerhalb der Art Mensch als B bezeichnet wird, bei zahlreichen Säugetierarten weit verbreitet, doch in der Weise, daß sich hier nicht ganz dasselbe B-Antigen vorfindet wie beim Menschen (möglicherweise mit Ausnahme der anthropoiden Affen [LANDSTEINER und MILLER]); sondern es handelt sich um ein „ähnliches“ Antigen, sei es, daß man nun die Verhältnisse so verstehen will, daß das B-Antigen des Menschen aus mehreren Teilkomponenten — die sich jedoch hier als ein Ganzes vererben — zusammengesetzt ist und daß mehr oder weniger zahlreiche dieser Teilkomponenten bei Tieren auftreten. Oder sei es so, daß die verschiedenen B-Antigene (bei Mensch und Tier) chemisch „verwandt“, aber nicht identisch sind. Beide Möglichkeiten sind denkbar. Das Ergebnis der Absorptionsversuche könnte freilich für die erste Möglichkeit sprechen, da nach Absorption des Anti-B-Serums mit Tierblut (mit B) eine Antistoffquote zurückbleibt, die sich *nur* von Menschen-B-Blutkörperchen binden läßt. *Alle* Kaninchen besitzen ein (im Vergleich zum Menschen-B) nicht vollständiges B-Antigen, das nach FRIEDENREICH und WITTS Untersuchungen als B₂, B₃ bezeichnet werden kann, während die im Menschen-B

¹ Es ist augenscheinlich, daß die Antigene mit Proteincharakter, wie besonders die Eiweißstoffe (Globuline, Albumine) im Serum (Plasma), weit mehr konstant innerhalb der Art sind; diese Tatsache kommt, wie bekannt, darin zum Ausdruck, daß die Sera der einzelnen Tierarten sich mit Hilfe der von spezifischen Immunpräzipitinen hervorgerufenen Reaktion (Ausfällung) leicht identifizieren lassen, während die Serumproteine keine Typendifferenzierung innerhalb der Art aufweisen. Im Gegensatz hierzu sind die Antigene, die den Typenunterschieden zugrunde liegen, wenigstens in der Hauptsache Halbantigene (Haptene), die chemisch sich als Kohlehydratkomplexe, Lipide usw. kennzeichnen (Näheres bei LANDSTEINER und Mitarbeitern). Sie sind vorzugsweise in den Erythrocyten sowie eventuell auch in anderen Zellsystemen lokalisiert. Es soll jedoch hiermit nicht gesagt sein, daß Stoffe von eiweißartigem Charakter nicht ebenfalls an den Typensubstanzen Anteil haben können (vgl. S. 366).

anwesende Komponente B_1 fehlt (möglicherweise enthält der Komplex statt dessen eine Komponente, die nicht im Menschen-B vorkommt). Unter allen Umständen ist also das B des Kaninchens ein Artcharakter; das teilweise identische oder als Ganzes „verwandte“ B beim Menschen dagegen ist ja ohne Zweifel als ein Typencharakter zu bezeichnen (s. auch SCHWARZMANN). Ganz ähnliche Verhältnisse sind übrigens vom Menschen-A-Antigen bekannt. So zeigen alle Meerschweinchen eine reiche Entwicklung des sogenannten heterogenetischen Antigens (FORSSMAN-Antigen¹), freilich nicht in den Blutkörperchen [doch kommt es nach WITEBSKY (3) hier „maskiert“ vor], sondern in den Zellen der verschiedenen Organe, und Teile dieses Antigenkomplexes sind teils artmäßig in den Erythrocyten aller Menschen, teils typenmäßig in Menschenerythrocyten mit A verbreitet [vgl. auch neue Untersuchungen von FRIEDENREICH (15) über das Vorkommen von A- und B-Komponenten im Tierreich außerhalb der Blutkörperchen]. In bezug auf die Erythrocytenantigene mit Relation zu A und B bei verschiedenen Tierarten und besonders bei anthropoiden und niedrigeren Affen wird auf den Abschnitt SCHERMERS (in diesem Handbuch) und auf die neueren Arbeiten von DAHR (1, 3, 4, 5, 6, 7) und DAHR und ROMMEL (2) verwiesen.

Die vorstehenden Ausführungen mögen für den Nachweis genügen, daß die Anschauungen, welche um die Jahrhundertwende herrschten, nachdem BORDET (1, 2) u. a. entdeckt hatten, daß der zwischen dem Blute zweier Tierarten bestehende Artunterschied oft in der Agglutination oder Lyse der Blutkörperchen einer Art durch das Serum der anderen Art zum Ausdruck kommt, in mehreren Beziehungen recht fehlerhaft waren und eine zu große Vereinfachung darstellten, die nicht der Wirklichkeit entsprach. Ganz das gleiche, wie es oft eintrat, wenn Blutkörperchen und Serum (bzw. Plasma) von zwei verschiedenen Tierarten zusammengebracht wurden, konnte auch geschehen, wenn Blutkörperchen und Serum von zwei Individuen innerhalb derselben Art (z. B. Mensch) in gegenseitigen Kontakt kamen. Es hatte sich ja gezeigt, daß der Antistoff für die Erythrocyten (Agglutinin, Lysin, Opsonin) nicht selten *präformiert* vorkam, so daß dem Antigen in den Blutkörperchen einer Tierart Antistoff im Serum einer anderen Tierart (Heteroantistoff) entsprach. Dieser Umstand war offensichtlich der Grund für die oft shockähnlichen Krankheitserscheinungen, welche bei den in früherer Zeit vorgenommenen Transfusionen von Tierblut auf Menschen häufig wahrgenommen wurden und gefahrdrohend oder sogar tödlich verlaufen konnten.

Daß ganz ähnliche Symptome auch bei Transfusion von Menschenblut auf andere Menschen ab und zu beobachtet wurden, mußte unverständlich erscheinen, solange die Anschauung aufrechterhalten wurde, daß alle Menschen in bezug auf die antigene Zusammensetzung des Blutes gleich seien. LANDSTEINER mußte erst zeigen, daß sich die Art Mensch physiologisch in 3 oder 4 Gruppen teilen ließ, die jede für sich von einem bestimmten Antigenzustand der Erythrocyten gekennzeichnet sind, während das Serum regelmäßig, wenn auch nicht konstant, Antistoff (Isoantistoff) in *reziproker* Weise enthielt, d. h. es hatte Antistoff für Antigen, das den zum Serum gehörigen Blutkörperchen fehlte, während andererseits, wie selbstverständlich und zu erwarten war, Antistoff gegenüber dem Antigen, mit dem die zum Serum gehörigen Blutkörperchen angesteuert waren, nicht vorkam. Erst nach diesen Befunden wurde es klar, daß bei der Transfusion von sogenanntem *unverträglichem* Menschenblut auf andere Menschen die gleichen pathogenen Bedingungen für das Entstehen ernster Krankheitszustände vorliegen, wie bei der Transfusion von Tierblut auf Menschen. Mit anderen Worten: Der Artbegriff verbürgte hier, wo es sich

¹ Im folgenden zu F-Antigen verkürzt.

um die Zusammensetzung des Blutes in serologischer (Antigen bzw. Antistoff) Beziehung handelte, ebensowenig eine Identität, wie bei zahlreichen anderen vererblichen Eigenschaften innerhalb der Art.

II. Nähere Charakterisierung des Bluttypsensystems.

LANDSTEINERS (2) klassische Arbeit von 1901 ist so oft besprochen worden, daß wir uns hier auf eine kurze Darlegung ihrer Hauptpunkte beschränken können.

In Blutproben von 22 gesunden Menschen wurde das Serum vom Koagulum getrennt und aus dem letzteren eine dünne Blutkörperchensuspension in 0,9% NaCl-Lösung hergestellt. Dann wurden „Kreuzungsversuche“ in der Weise ausgeführt, daß ein Tropfen Serum von jedem der 22 Personen auf einem Objektträger mit einem Tropfen Blutkörperchensuspension zusammengebracht wurde, so daß es im ganzen zu 22×22 Kombinationen kam, von denen jedoch 22 Serum und Blutkörperchen des gleichen Individuums enthielten. Bei diesen 22 entstand natürlich keine Agglutination, ebensowenig wie in *einem Teil* der übrigen Kombinationen. In verschiedenen Kombinationen trat dagegen im Laufe weniger Minuten eine für das bloße Auge sichtbare Agglutination auf. Es erwies sich, daß die 22 Personen sich in 3 Gruppen teilen ließen: 1. eine, deren Serum das Blut der beiden anderen Gruppen agglutinierte, deren Blutkörperchen jedoch von keinem Serum agglutiniert wurden, und 2.—3. zwei Gruppen, bei denen das Serum wechselseitig die Blutkörperchen der anderen Gruppe agglutinierte und bei denen zugleich die Blutkörperchen von dem Serum der ersten Gruppe agglutiniert wurden.

LANDSTEINER stellte auch eine plausible Erklärung auf, durch die ein System in seine Wahrnehmungen gebracht wurde.

Seine Annahme ging darauf hinaus, daß es in den Erythrocyten zwei agglutininbindende Substanzen (*Antigene* [oft Receptoren genannt]) gibt, von denen Gruppe 2 und Gruppe 3 je eine besitzen, während sie in Gruppe 1 alle beide fehlen. Nimmt man weiterhin an, daß im Serum kein Antistoff gegenüber dem Antigen, mit dem die zugehörigen Blutkörperchen ausgestattet sind, vorkommt, während es andererseits Antistoff für das oder die Antigene, die den Blutkörperchen fehlen, gibt, so wird sich eine Übereinstimmung zwischen Befund und Hypothese zeigen.

Zusammengefaßt ergibt sich, wenn wir die zwei Receptoren A und B und die entsprechenden Antistoffe Anti-A und Anti-B nennen, das folgende:

Typus 1. Den Blutkörperchen fehlen sowohl A wie auch B, und sie müssen daher inagglutinabel in jedem Serum sein. Das Serum enthält sowohl Anti-A als auch Anti-B und muß deshalb alle Blutkörperchen, die nicht vom Typus 1 sind, agglutinieren.

Typus 2. Die Blutkörperchen besitzen den einen Receptor A, es fehlt ihnen aber B. Das Serum enthält nur Anti-B und wird daher die Blutkörperchen des Typus 3 agglutinieren, jedoch nicht Blutkörperchen der Typen 1 und 2.

Typus 3. Die Blutkörperchen besitzen den anderen Receptor B, es fehlt ihnen jedoch A. Das Serum enthält nur Anti-A. Es wird deshalb Blutkörperchen vom Typus 2 agglutinieren, aber nicht Blutkörperchen der Typen 1 und 3.

Schematisch ausgedrückt ist das Resultat das folgende: + bezeichnet Eintreten von Agglutination der Blutkörperchen in der Mischung aus Serum und Blutsuspension, —

Blutkörperchen		Serum			
		Typus			
		1	2	3	4
Typus	Receptor	Anti-A Anti-B	Anti-B	Anti-A	0
1.	0	—	—	—	—
2.	A	+	—	+	—
3.	B	+	+	—	—
4.	A + B	+	+	+	—

— Ausbleiben der Agglutination. Die ausgezogenen Linien umfassen die zuerst gefundenen 3 Typen, die punktierten Linien den etwas später gefundenen 4. Typus.

Unter der Voraussetzung, daß das System richtig ist, möchte man schon im voraus zu der Annahme neigen, daß auch die vierte Möglichkeit, die denkbar wäre, nämlich die Anwesenheit von sowohl A wie auch B in den Blutkörperchen und das Fehlen von Anti-A und Anti-B im Serum, vorkommen müßte. Das erwies sich auch der Fall zu sein, wie v. DECASTELLO und STURLI kurz darauf in LANDSTEINERs Laboratorium nachwiesen:

Typus 4. Die Blutkörperchen haben beide Receptoren. A und B; dem Serum fehlen sowohl Anti-A als auch Anti-B. Die Blutkörperchen werden daher von jedem anderen Serum als dem des eigenen Typus agglutiniert werden, das Serum dagegen wird gegenüber allen Blutkörperchen wirkungslos bleiben.

Daß LANDSTEINER nicht gleich den Typus 4 fand, beruht auf dessen relativer Seltenheit, da seine Häufigkeit in Nord- und Mitteleuropa (LANDSTEINER arbeitete damals in Wien) nur 3—5% beträgt.

Eigenartig ist die sogenannte reziproke Verteilung der Antistoffe (Anti-A und Anti-B). Es entspricht doch nur dem, was man erwarten könnte, daß kein freier Antistoff vorkommt, wo die Blutkörperchen mit dem entsprechenden Antigen ausgestattet sind, sei es, daß nun die Produktion des Antistoffes selbst verhindert wird, oder daß er wirklich produziert, jedoch im Statu nascendi gebunden wird. Man kann sich wohl vorstellen, daß eine solche sukzessive Bindung möglich wäre, ohne daß ernste, intravitale Störungen einzutreten brauchten, falls nämlich die Produktion per Zeiteinheit gering und das Verteilungsgebiet des Antigens groß ist, welche Bedingungen einige Aussicht auf Erfüllung zu haben scheinen. Dagegen ist es nicht ohne weiteres verständlich, warum die Antistoffe regelmäßig (Ausnahmen treten zwar auf, sind aber selten) dort vorkommen, wo es kein Hindernis für ihr Vorhandensein gibt. Die Frage der Genese der Isoantistoffe ist jedoch in einem besonderen Abschnitt behandelt worden, auf den hier verwiesen sei (S. 368).

Die Bezeichnungen für die 4 hier besprochenen Bluttypen stehen nach der international anerkannten Terminologie in Beziehung zu der Antigenausstattung der Blutkörperchen, so daß der Typ (oben als Typ 1 angeführt), dem die Antigene A und B fehlen, als *Typus 0* bezeichnet wird (Null, auch 0 genannt, Abkürzung für: ohne), Typ 2 als *Typus A*, Typ 3 als *Typus B* und Typ 4 als *Typus AB*. Diese letzteren Benennungen sind teils deswegen vorzuziehen, weil sie die Typen unmittelbar kennzeichnen, teils auch, weil die Zahlenbezeichnungen sich als ungeeignet erwiesen, da Typ 0 bald als 1 bezeichnet wurde (JANSKY) und bald als 4 (MOSS), während der AB-Typ entsprechend nach JANSKYs Nomenklatur 4 genannt wurde und nach MOSS 1. In der Literatur stößt man jedoch leider noch auf die Anwendung von Zahlenbezeichnungen und sogar ohne Angabe, welches Benennungssystem benutzt wird. Es wäre daher sehr wünschenswert, daß in Zukunft alle Zeitschriften die Durchführung der Buchstabenbezeichnungen verlangen würden. LANDSTEINER nannte übrigens die drei zuerst gefundenen Typen A, B, und C, wobei C dem 0 entspricht.

Die relative Häufigkeit, mit der die 4 Typen vorkommen, ist in verschiedenen Bevölkerungen verschieden. Die ersten Untersuchungen hierüber sind schon vor 20 Jahren von L. und Frau H. HIRSZFELD (1, 2) angestellt worden. Ganz gewiß kommen alle 4 Typen überall vor, obschon sich in bezug auf ihre relative Häufigkeit große Verschiedenheiten vorfinden. In Europa tritt A, dessen Häufigkeit durchgängig drei- bis viermal größer als die von B ist, in 40—50% auf, und zwar ein wenig häufiger in Nord- und Mitteleuropa, speziell dem westlichen Teil, als in Süd- und Osteuropa. Typ 0 liegt bald ein wenig über, bald ein wenig unter der Häufigkeit von A, während B kaum an irgendeinem Platze in Europa 15% übersteigt und in vielen Volksstämmen bzw. Gegenden um 8—10% herum liegt. Der AB-Typ macht dann also die restlichen 3—5% aus. Außerhalb Europas gibt es beträchtliche Variationen. Der B-Typ ist auffallend häufig in Indien und in der Mandchurei vertreten, wo der Prozentsatz, namentlich auf Kosten von A, bis zu 40% oder darüber

erreichen kann. Typus 0 kommt bei gewissen primitiven Bevölkerungen mit einer Häufigkeit vor, die sich 100% nähert, und dies ist einer der Gründe dafür, daß der 0-Typ von vielen für den ursprünglichen gehalten wird, aus dem sich A und B durch Mutation entwickelt haben. A wird für weit älter angesehen als B [s. z. B. HOWELLS und GATES (2, 3, 4), O. STRENG (2), L. HIRSZFELD (4)].

Diese Anschauung baut sich namentlich darauf auf, daß verschiedene „periphere“ Volksstämme, wie die Ureinwohner von Australien, die Hawaier, die Maoris, die Buschmänner in Südafrika und die Lappen im arktischen Europa einen sehr hohen Prozentsatz von A haben, aber einen so geringen von B, daß die wenigen Inhaber dieses Typus ihn vermutlich durch Kreuzung mit Nachbarvölkern erhalten haben. Es wird hier also angenommen, daß die genannten Völker in Isolation gelebt haben, bevor der B-Typ sich unter ihnen zu zeigen begann. Wenn indessen das A-Gen seit Jahrtausenden in der Menschenart existiert hat, während das Alter von B für weit niedriger gehalten werden muß, ist es schwer zu verstehen, daß Stämme wie die Indianer in Amerika fast ausschließlich aus Individuen mit 0-Typ bestehen. Viele glauben, daß B in Indien zu einer Zeit entstanden ist, als A schon lange existiert hatte, wodurch sich eine Erklärung dafür ergeben würde, daß Völker, von denen man annimmt, daß sie aus den später B-geprägten, asiatischen Gebieten stammen, einen weit höheren A- als B-Prozent haben.

Was die amerikanischen Indianer anbetrifft, so deutet vieles darauf hin, daß der 0-Typ, bevor der Kontakt mit den Europäern begann, völlig oder fast völlig allein herrschend war; das gleiche gilt für einige Eskimostämme. WYMAN und BOYD glaubten, daß daraus hervorgehe, daß A und B sich erst dann in Asien gezeigt haben, nachdem die Indianer nach Amerika gelangt waren. Demgegenüber wendet GATES (1) ein, daß die Isolation auf Inseln usw. zu einem so frühen Zeitpunkt noch ausgereicht hat, um die Beimischung anderer Volkselemente zu verhindern, und GATES und DARBY heben hervor, daß die Inselbewohner von Sachalin bis nach Formosa und den Philippinen genügend geschützt waren, um sich als 0-Typus erhalten zu können, während sich A und später auch B auf dem asiatischen Festlande ausbreiteten. Übrigens ähneln einige dieser primitiven Inselvölker in hohem Grade den Indianern in ihrer Physiognomie; und noch heutzutage zeigen die mehr isoliert wohnenden, ursprünglichen Stämme auf Formosa einen hohen Prozent des 0-Typs, so daß sie möglicherweise Reste jener Bevölkerung sind, aus der die Indianer in Amerika hervorgingen. Es wurde zwar gefunden, daß der größte Teil der bisher untersuchten Indianerstämme ursprünglich (vor dem Kontakt mit anderen Völkern) von, praktisch gesprochen, reinem 0-Typ war und teilweise noch einen sehr hohen 0-Prozent zeigt (so 80—95% 0-Typ bei Indianern in Peru und bei „Mayaindianern“ in Yukatan). Doch haben Untersuchungen der letzten Jahre auch andere Möglichkeiten aufgezeigt. MATSON und SCHRADER fanden bei der sogenannten „Blackfeet“-Rasse 76,5% A und kein B (unter 115 vermutlich „reinblütigen“ Indianern, während es nur 50% A und 2% B unter den in höherem Grade mischblütigen gab). In entsprechender Weise fanden die gleichen Untersucher 83,3% A bei vermutlich reinen „Blood-Indians“, welche ihrem Ursprung nach dem „Blackfeet“-Stamm sehr nahe stehen sollen. Dagegen zeigten „reinblütige“ Mitglieder der „Flatheads“, „Sioux“, „Cree“ usw. genannten Stämme 83,6% 0-Typus (GATES), welche Beobachtung also mit dem größten Teil der früheren Untersuchungen übereinstimmt. GATES versucht, die Erklärung zu geben, daß neue A-Mutationen in der Indianerbevolkerung entstanden sind, und betont in diesem Zusammenhang besonders stark, daß sowohl von Pflanzen als auch von Tieren (vermutlich auch Menschen, von denen als Beispiel das häufige, mutative Entstehen neuer Fälle von Albinismus in einem bestimmten Indianerstamme [the Indians of Darien] erwähnt wird) „spontane“ Änderungen der Mutationsfrequenz bekannt sind, wodurch aus unbekanntem Gründen die gleiche Mutation sogar häufig auftreten kann. Der hohe Prozentsatz von A in einem bestimmten Indianerstamme wäre dann darauf zurückzuführen, daß sich ein „Mutationszentrum“ gebildet hat, von dem öfters neue Mutation ausgeht. In gleicher Weise, glaubt GATES, sei der von GOLDEN beobachtete, erstaunlich hohe Prozentsatz (51) von B unter den „Caraja-Indianern“ zu erklären, sowie die 91% B, die RAHM bei den „Yahgan-Indianern“ in Tierra del Fuego fand. Es sei jedoch bemerkt, daß es nur möglich war, 33 Individuen (von 73 vorhandenen) zu untersuchen, und daß daher mit der Möglichkeit einer starken Inzucht zu rechnen ist, so daß B sozusagen in künstlicher Weise „reingezüchtet“ wurde.

Auch bei der Negerbevölkerung in Afrika wird ein hoher B-Prozent angetroffen, wenn er auch nicht so hoch ist wie bei der Bevölkerung Indiens und Chinas. Bei verschiedenen Negerrassen kommt eine B-Häufigkeit vor, die zwischen 7% und 30% variiert und durchweg um 20% herum liegt [s. PUPPER (2), GATES (1)].

Nur an einer einzigen Stelle in Asien wurde eine 0-Häufigkeit gefunden, die sich 100 nähert, nämlich bei den von SHANKLIN untersuchten Rwala-Arabern. Am reinsten waren die Bewohner der Syrischen Wüste, bei denen 95% 0- und 5% A-Typ festgestellt wurde, welchen Tatbestand SHANKLIN als eine Folge von Isolation in einer früheren Periode,

eventuell in Verbindung mit Inzucht, erklären möchte. Diese Befunde harmonieren jedoch nicht mit solchen von W. C. und L. G. BOYD (3), die bei Beduinen der Syrischen Wüste (hierunter auch bei dem Rwala-Stamm) nur 35—43% 0-Typ, dagegen ein auffallend hohes B-Prozent (etwa 30) fanden.

Während die bisher genannten Autoren also den 0-Typus für den ursprünglichen der Menschenart halten, aus dem sich A und B durch Mutation entwickelt haben, und das wahrscheinlich nicht nur einmal, sondern möglicherweise sogar mehrmals, hat es auch Verfechter der Theorie gegeben, daß der A- und B-Typ die ursprünglichen seien; A und B seien womöglich gleichzeitig aufgetreten, und hieraus wäre dann der 0-Typus recessiv als Resultat einer Verlustmutation hervorgegangen. Diese Auffassung könnte vielleicht von allgemeinen biologischen Gesichtspunkten aus die natürlichste erscheinen; aber es ist andererseits doch zuzugeben, daß verschiedene der im vorhergehenden besprochenen Untersuchungen sich am leichtesten verstehen lassen, wenn man den 0-Typ als den ursprünglichen nimmt. Die im folgenden näher behandelten, verschiedenen allelen A-Gene (A_1 , A_2 , A_3 . . .) machen es notwendig, wiederholte Mutationen mit Bildung der A-Gene anzunehmen; da die genannten 3 Gene wenigstens in gewissen Beziehungen eine quantitativ abnehmende Reihe darstellen, wäre es vielleicht am natürlichsten, A_2 als aus A_1 entstanden zu betrachten und A_3 aus A_2 oder eventuell A_2 und A_3 , jedes für sich, aus A_1 . Falls jedoch A überhaupt das Ergebnis einer Mutation von 0 sein sollte, so ist ja wohl auch die Möglichkeit einer direkten Umbildung des 0-Gens zu A_1 , A_2 und A_3 vorhanden. Unter allen Umständen muß A_1 für das älteste angesehen werden, A_3 für das wahrscheinlich jüngste. Hierauf deuten auch C. NIGGS (3) Befunde hin, nach denen unter 237 Hawaïiern vom A-Typ alle A_1 waren, während in Europa, wo ausgedehntere Untersuchungen angestellt worden sind, der A_2 -Typ etwa 20% ausmacht. Wie häufig A_3 vorkommt, läßt sich vorläufig noch nicht entscheiden, da nur einige wenige Familien bekannt sind; doch muß die Häufigkeit auf jeden Fall sehr gering sein.

Daß A_2 jedoch außerhalb der Bevölkerung Europas keinesfalls unbekannt ist, geht aus Untersuchungen LANDSTEINER und LEVINES (9) hervor, welche unter 167 Weißen in Amerika 14,6% A_2 , unter 89 Negern 37,1% A_2 fanden. Es ist jedoch hierbei in Betracht zu ziehen, daß in einem Materiale, in das auch Familien aufgenommen werden, Zufälligkeiten sehr leicht eine Rolle spielen und die für die gesamte Bevölkerung geltenden Durchschnittszahlen verschieben können.

Es ist beachtenswert, daß sowohl die A- wie auch die B-Typen von BOYD und BOYD (1, 2) im Gewebe von etwa 5000 Jahre alten amerikanischen und ägyptischen Mumien nachgewiesen sind, und daß sie sich bei anthropoiden Affen wiederfinden (s. S. 362), und zwar, soweit es bisher untersucht ist, mit ganz denselben serologischen Eigenschaften wie beim Menschen, während demgegenüber keine sonstigen Tierarten, auch nicht die niedriger stehenden Affen, eine solche Übereinstimmung zeigen, sondern höchstens eine teilweise Ähnlichkeit. A und B sind also anscheinend in der Entwicklungsgeschichte alt, da es so aussieht, als ob sie bereits bei den gemeinsamen Vorfahren der Anthropoiden und der Menschen vorhanden waren. Doch gibt es auch die vielleicht sogar näherliegende Möglichkeit, daß sie unabhängig voneinander als parallel laufende Mutationen entstanden sind.

Die ganze Frage der Differenzierung der menschlichen Bluttypen gibt so der Phantasie einen weiten Spielraum und es darf nicht außer acht gelassen werden, daß wir uns auf unsicherem Boden bewegen, wo viele Schlußfolgerungen rein hypothetischer Natur sein müssen, weswegen eine gewisse Vorsicht hier angebracht ist. Nichtsdestoweniger ist es außerordentlich wünschenswert, daß

die verschiedenen Bevölkerungen so eingehend wie möglich bestimmt werden, was nicht nur für das OAB-System gilt, sondern auch für die sonstigen Typencharaktere, welche im folgenden besprochen werden.

Im übrigen sei, was die verschiedene Typenverteilung usw. anbetrifft, auf Abhandlungen von H. und L. HIRSZFELD (1, 2), L. HIRSZFELD (1, 2, 3, 4), F. SCHIFF (2, 14), F. BERNSTEIN (4, 8), P. STEFFAN, O. STRENG (2), KAPPERS, GATES (2, 3, 4), MUSTAKALLIO, verwiesen.

Die Typen (das gilt übrigens nicht nur für das OAB-System) sind das ganze Leben hindurch unveränderlich; die wenigen Angaben, welche sich über Typenwechsel vorfinden, beruhen entweder auf fehlerhafter Technik bei der Untersuchung oder auf Vertauschung von Blutproben, falscher Auslegung der Bedeutung der sogenannten „Extraagglutinine“ usw.

Es muß betont werden, daß die Differenzierung nach verschiedenen Typen mit der Scheidung in die besprochenen 4 Typen bei weitem nicht beendet ist. Erstens hat es sich erwiesen, daß, wie schon mehrmals erwähnt wurde, Typus A keine Einheit vorstellt, sondern mindestens 3 verschiedene, in der Regel klar voneinander abgrenzbare Typen umfaßt (wozu noch die entsprechenden AB-Typen kommen), die A_1 , A_2 und A_3 genannt werden. (Nähere Besprechung im folgenden.) Es ist ihnen gemeinsam, daß sie mit dem Isoantistoff Anti-A (von den Typen 0 und B) reagieren (speziell von ihm agglutiniert werden), sowie mit Antistoffen, die sich in dem durch Immunisierung geeigneter Kaninchen hergestellten Immunserum finden¹. In gewissen Beziehungen ist A_1 am kräftigsten mit A-Antigen ausgestattet, dann folgen A_2 und A_3 (das Verhältnis zwischen A_2 und A_3 ist noch nicht hinreichend aufgeklärt). Indessen handelt es sich kaum um eine verschiedene quantitative Entwicklung eines einzigen nicht-zusammengesetzten Antigens, sondern der Unterschied betrifft besonders bestimmte Komponenten innerhalb des Antigenkomplexes, worauf später noch eingegangen wird. In vererbungsmäßiger Beziehung muß der A-Komplex (A_1 -, bzw. A_2 - und A_3 -) als eine Ganzheit betrachtet werden, da sich sämtliche Antigenkomponenten entwickeln, wenn das betreffende A-Gen im Genotypus des Individuums vorhanden ist.

Was B anbelangt, so kann dieses ebenfalls als ein Komplex angesehen werden, welcher sich in seiner Ganzheit auf der Grundlage der Anwesenheit des B-Gens entwickelt. Dagegen sind von B keine verschiedenen Typen, etwa in analoger Weise wie bei A, bekannt. Zwar haben ganz vereinzelte Autoren (s. S. 363) angegeben, daß sie „stärkere“ und „schwächere“ B-Typen gefunden hätten; doch bedarf die Richtigkeit dieser Behauptungen näherer Untersuchungen, und auf keinen Fall ist es bewiesen, daß es sich um wirklich selbständige, erbliche Typen, wie es z. B. bei den A-Typen der Fall ist, handelt. Die Untersuchungen, die vom *Verfasser* und Mitarbeitern über diesen Punkt vorgenommen wurden, haben uns nicht davon zu überzeugen vermocht, daß verschiedene B-Typen existieren. Wenn es überhaupt Individuen vom Typus B gibt, deren Blutkörperchen sich in quantitativer Beziehung als verschieden in bezug auf ihren Agglutinabilitätsgrad (gemessen durch die schwächste Konzentration von Anti-B, die noch sichere Agglutination gibt, sogenannter „Empfindlichkeitstiter“) bzw. auf ihre Absorptionsfähigkeit erweisen, so hat bis auf weiteres die Annahme die größte Wahrscheinlichkeit für sich, daß es sich hier um modifikatorische, nicht erblich fixierte Verschiedenheiten handelt. Diese waren in unserem Laboratorium im großen und ganzen geringfügig, nicht größer als mit der verhältnismäßig groben Technik, die benutzt wurde, zu erwarten war.

¹ Bisher ist kein sicherer Unterschied in der Zusammensetzung der Anti-A-Quoten des Serums von Kaninchen, die mit Menschen- A_1 - oder A_2 -Blut immunisiert waren, gefunden worden. Wie sich A_3 in dieser Beziehung verhält, ist noch nicht genügend untersucht.

Was für A gilt, gilt natürlich in der Hauptsache auch für A in Verbindung mit B in den Typen A_1B , A_2B und A_3B .

Für den 0-Typus ist hervorzuheben, daß derselbe ein Antigen enthält, welches als spezifisch bezeichnet werden kann, da es analog den A- und B-Antigenen mit einem spezifischen Antistoff reagiert (von ihm agglutiniert wird). Die Verhältnisse sind aber einigermaßen kompliziert, da das „0-Antigen“ in mehr oder weniger hohem Grade sich auch bei den übrigen Typen nachweisen läßt.

Bevor wir uns auf eine nähere Besprechung dieser Frage einlassen, muß erst eine Übersicht über die speziellen Erblichkeitsverhältnisse und die auf ihrer Grundlage zur Entwicklung gekommenen Bluttypensysteme gegeben werden. Dabei sei im voraus nur das hervorgehoben, daß das bisher besprochene Bluttypensystem, welches nach den betreffenden Antigenen als OAB-System bezeichnet wird, nur eine einzige Seite der Bluttypendifferenzierung repräsentiert; es ist freilich in praktischer Beziehung die bedeutungsvollste Seite, und sie nimmt auch in der historischen Entwicklung den ersten Platz ein, weswegen sie im allgemeinen Bewußtsein leicht die übrige individualisierende Bluttypenverschiedenheit in den Hintergrund drängt.

III. Das OAB-System. Nähere Beschreibung der einzelnen Typen des Systems und ihrer Entwicklung auf erblicher Grundlage.

1. Die verschiedenen Möglichkeiten für die Aufstellung eines genetischen Systems.

Bereits LANDSTEINER war sich in seinen ersten Arbeiten darüber klar, daß der Bluttyp (vorläufig ist nur die Rede vom OAB-System) eine erbliche Eigenschaft sein müsse, was wohl schon allein aus dem festen System und der Unveränderlichkeit des Typs durch das ganze Leben hindurch zu ersehen ist. Wir können heutzutage hinzufügen, daß alle Antigene in dem Organismus, die Art-, Typ- oder Organspezifität zeigen, als abhängig von besonderen Genen zu betrachten sind und daher erblicher Natur sein müssen.

Schon 1910 hatten v. DUNGERN und L. HIRSCHFELD¹ (1, 2) die ersten Untersuchungen über den Erbgang veröffentlicht. Sie untersuchten 72 Familien, welche 348 Personen umfaßten, und bei denen man aus sozialen sowie anderen Gründen einen Zweifel an der Vaterschaft für unbegründet halten konnte. Die beiden Untersucher fanden hierbei, daß die A- und B-Eigenschaften bei der Nachkommenschaft nur dann auftreten, wenn mindestens eins der beiden Eltern die gleiche Eigenschaft hat, während andererseits einseitiges Erbe (vom Vater oder von der Mutter) ausreichte, um die Typeneigenschaft entstehen zu lassen. Der 0-Typ konnte sich dagegen bei Kindern von Eltern, die keinen 0-Typ hatten, zeigen, was natürlich in der Weise zu deuten war, daß die A- und B-Eigenschaften über 0 dominieren, während das letztere als recessiv anzusehen ist und nur auftritt, wenn „Fehlen von A und B“ von beiden Eltern vererbt wird.

Diese Deutung hat sich bei den fortgesetzten Untersuchungen, die jetzt in sehr großem Umfange vorliegen, als richtig erwiesen. Die A- und B-Anlagen zeigen *völlige* Dominanz, so daß wir mit der serologischen Diagnostik (s. S. 366) nicht imstande sind, zwischen den A- und B-Typen in homozygoter und denen in heterozygoter Form zu unterscheiden. v. DUNGERN und HIRSCHFELD nahmen ferner an, daß die Typen sich auf der Grundlage zweier voneinander unabhängiger Genpaare (A-a und B-b) entwickelten, woraus sich ergeben mußte, daß der A-Typ die Formel AAbb oder Aabb und der B-Typ aaBB oder aaBb haben konnte; die Formel des 0-Typs mußte dagegen immer aabb sein und der AB-Typ eine der vier Formeln, AABB, AaBB, AABb, AaBb haben.

¹ L. HIRSCHFELD schreibt in neueren Publikationen (nach dem Kriege) seinen Namen HIRSFELD.

Es erübrigt sich, in detaillierter Form auf die langwierige Diskussion einzugehen, die sich um die Richtigkeit dieses Erbsystems erhoben hat¹. 1924 brachte indessen der Mathematiker F. BERNSTEIN (1, 2) (Göttingen) eine neue Hypothese vor, die darauf hinausging, daß die Erbgrundlage nicht in zwei voneinander unabhängigen Genpaaren besteht, sondern in einer *Gruppe von allelen Genen* (multiple Allelomorphie), welche sich aus R (0)², A und B zusammensetzte.

BERNSTEINs Auffassung war zum größten Teil auf populationsstatistische Untersuchungen über das mehr oder weniger häufige Vorkommen der einzelnen Bluttypen basiert. Wie oben besprochen, ist die prozentuale Häufigkeit der 4 Typen durchaus nicht überall auf der Erde die gleiche; wie aber auch die Verteilung sein mag, so muß es doch einen gewissen Zusammenhang zwischen den Typen geben, der von der Häufigkeit der zugrunde liegenden Gene in der Bevölkerung abhängt. Die beiden Hypothesen müssen jedoch bezüglich des Gengehaltes, der in den Gameten möglich ist, zu einem Unterschiede führen. So werden ja nach v. DUNGERN und HIRSCHFELDs Hypothese Gameten mit der Genkombination AB vorkommen, während deren Existenz nach BERNSTEIN unmöglich ist. Die übrigen Gameten werden dagegen nach beiden Hypothesen den gleichen reellen (aber nicht formellen) Inhalt haben. Es ist klar, daß diejenige Hypothese den Sieg davontragen muß, die die größte Übereinstimmung zwischen dem nach der Hypothese zu erwartenden Resultat und dem wirklich gefundenen (der Häufigkeit der verschiedenen Typen und ihrem gegenseitigen Verhältnis in der Bevölkerung) zeigt. Die verschiedenen Gametenklassen bzw. ihr Gengehalt, sowie die nach den beiden Hypothesen möglichen Geno- und Phänotypen lassen sich am leichtesten aus beigefügtem Diagramm (Abb. 1) ersehen:

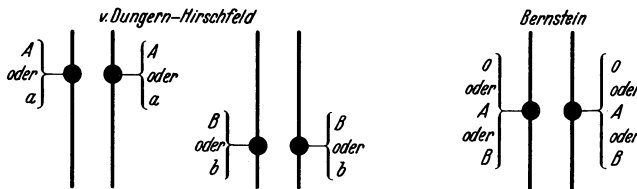


Abb. 1.

Gemäß 1. sind die Bluttypengene in *zwei* Chromosomenpaaren angebracht, wo alternativ A oder a in jedem der Chromosomen des einen Paares vorkommen können und B oder b in jedem der Chromosomen des anderen Paares (mit a bzw. b

¹ In einem größeren Übersichtsartikel von 1934 hat HIRSZFELD (3) in bitteren Worten dem Verfasser den Vorwurf gemacht, er habe v. DUNGERN und HIRSCHFELD „geistige Faulheit“ bei der Vorbringung ihrer Erbhypothese zugeschrieben, welche letztere sich, wie sich später zeigte, nicht aufrechterhalten ließ. Die Beschuldigung ist natürlich ganz unangebracht und ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß HIRSZFELD ein von anderer Seite angeführtes, nicht korrekt wiedergegebenes Zitat aus einer Abhandlung des Verfassers der vorliegenden Übersicht mißverstanden. Der Verfasser sprach hier seine Verwunderung darüber aus, daß 14 Jahre (nämlich bis 1924, als BERNSTEIN eine neue Erblichkeitshypothese vorbrachte) vergehen sollten, ehe die Frage des Erbanges zur Revision aufgenommen wurde. Wenn überhaupt die Rede von „geistiger Faulheit“ sein sollte, so müßte das wohl für uns andere gelten, die wir uns so lange ruhig verhielten, ohne ernsthaft die Richtigkeit der v. DUNGERN-HIRSCHFELDschen Hypothese zu überprüfen, welche in jener Zeit hinreichend plausibel erscheinen konnte und wohl auch dem Gedankengang der damaligen Zeit näher lag als die BERNSTEINsche. Die angegriffene Bemerkung ist vollkommen harmlos und enthält überhaupt keinen gegen irgendwen gerichteten Stachel.

² BERNSTEIN benennt das Gen für den 0-Typus R (Abkürzung für Restrasse), in Übereinstimmung mit seiner Auffassung, daß der 0-Typ der ursprüngliche sei, aus dem die anderen durch Mutation hervorgegangen sind. Wir werden jedoch im folgenden die Benutzung der neutraleren Bezeichnung 0 für das Gen des 0-Typs vorziehen.

ist Fehlen von A bzw. B bezeichnet, ohne daß im übrigen zu der Frage Stellung genommen wird, inwieweit dieses Fehlen einen leeren Platz oder ein von A bzw. B verschiedenes Gen zum Ausdruck bringt). Nach BERNSTEIN ist nur ein Chromosomenpaar beteiligt, so daß in jedem der Chromosomen alternativ 0 oder A oder B vorkommen kann. Wenn dann A und B über a und b bzw. über 0 (vollständig) dominieren, müssen wir die folgenden Geno- und Phänotypen bekommen:

	1. Genotypen	Phänotypen		2. Genotypen	Phänotypen
	AABB	} AB			
	AABb			AB	AB
	AaBB				
	AaBb				
	AAbb	} A		AA	} A
	Aabb			A0	
	aaBB	} B		BB	} B
	aaBb			B0	
	aabb	0		00	0
Mögliche Gametenklassen mit dem Gen-				Mögliche Gametenklassen mit dem Gen-	
gehalt AB, Ab, aB, ab				gehalt A, B, 0	

Die zwei Vererbungshypothesen müssen, was das gegenseitige Verhältnis zwischen den Typen in einer gegebenen, gut durcheinandergemischten Bevölkerung anbetrifft, zu einem verschiedenartigen Resultat führen. Da die relative Häufigkeit der 4 Typen sich ja unmittelbar bestimmen läßt, wird eine verhältnismäßig einfache Berechnung zeigen, ob es eine Übereinstimmung zwischen dem erwarteten Ergebnis und dem tatsächlich angetroffenen gibt.

Wird daher mit BERNSTEIN die Häufigkeit der Gene der 0-, A- und B-Eigenschaften mit r , p und q benannt, so muß $p + q + r = 1$ (oder 100%) sein. Da wir weiterhin davon ausgehen, daß die Genhäufigkeit von Generation zu Generation dieselbe bleibt, so werden folgende Genkombinationen vorliegen:

	A : p	B : q	0 : r	Häufigkeit in der Bevölkerung des
A : p	{ AA p ²	AB pq	A0 pr	0-Typus (00) = r ²
B : q	{ AB pq	BB q ²	B0 qr	A-Typus (AA und A0) = p ² + 2pr B-Typus (BB und B0) = q ² + 2qr
0 : r	{ A0 pr	B0 qr	00 r ²	AB-Typus (AB) = 2pq

Wenn $p + q + r = 1$ ist, so muß auch die Summe der rechts im Schema aufgeführten Häufigkeiten, mit denen die Typen in der Bevölkerung vorkommen, = 1 sein:

$$r^2 + p^2 + 2pr + q^2 + 2qr + 2pq = (p + q + r)^2 = 1$$

Weiter ergibt sich:

$$0 + A = r^2 + 2pr + p^2 = (r + p)^2$$

$$0 + B = r^2 + 2qr + q^2 = (r + q)^2$$

oder:

$$r + p = \sqrt{0 + A} \text{ und } r + q = \sqrt{0 + B}$$

und da $p = 1 - (q + r)$ und $q = 1 - (p + r)$ ist, erhält man also:

$$p = 1 - \sqrt{0 + B} \text{ und } q = 1 - \sqrt{0 + A}, \text{ und außerdem ist } r = \sqrt{0}.$$

Da die Summe $p + q + r = 1$ ist, muß sich also (auf jeden Fall mit einer Abweichung, die nicht das überschreiten darf, was zufälligen, kleinen Fehlern zugeschrieben werden kann¹), auch ergeben, daß

$$1 - \sqrt{0 + B} + 1 - \sqrt{0 + A} + \sqrt{0} = 1$$

¹ Der Mittelfehler (μ) der Relation: $p + q + r = 1$ läßt sich nach einer von BERNSTEIN (5) angegebenen Formel berechnen:

$$\mu = \sqrt{\frac{p \cdot q}{2(1 \div p)(1 \div q)}} \cdot \sqrt{\frac{1}{N}}$$

wo N die Anzahl der bluttypenbestimmten Personen des Materiales bedeutet.

ist. Falls die Hypothese richtig und die Bluttypenbestimmung korrekt ausgeführt ist, müssen die für die gegebene Bevölkerung gefundenen, relativen Häufigkeitszahlen für die Typen 0, A und B, in die Gleichung eingesetzt, die Summe 1 ergeben.

In entsprechender Weise lassen sich für v. DUNGERN-HIRSCHFELDS Hypothese bestimmte Formeln aufstellen, die angeben, welche Erwartungen zu erfüllen sind, damit diese Hypothese als richtig anerkannt werden kann.

Es erweist sich nun, daß die gefundenen Resultate in Bevölkerungen, welche eine verschiedene relative Häufigkeit der Bluttypen haben, überall besonders gut mit der angeführten, für BERNSTEINS Hypothese geltenden Formel übereinstimmen; dagegen kommt oft eine nicht unbeträchtliche Abweichung vor, wenn die gefundenen Häufigkeitszahlen in die Formeln eingesetzt werden, die für die v. DUNGERN-HIRSCHFELDSche Hypothese aufgestellt worden sind. Wer sich für dieses Thema besonders interessiert, sei auf Arbeiten von BERNSTEIN (2, 3, 4, 5), sowie auf Übersichten von HIRSZFELD (1, 2, 3), SNYDER (3, 4) WAALER (1), W. FISCHER (1, 2), WELLISCH, STEFFAN, LATTES (1), WIENER (3), STRENG (1, 2) u. a. verwiesen.

L. und H. HIRSZFELD haben den Begriff des *rassebiologischen Index*, $\frac{A+AB}{B+AB}$, aufgestellt; dieser Begriff bringt die relative Häufigkeit der A- und B-Eigenschaften in verschiedenen Bevölkerungen zum Ausdruck. Der Index, der zwar einen gewissen Eindruck von der bluttypenmäßigen Zusammensetzung der Bevölkerung vermittelt, hat jedoch den Nachteil, daß keine Rücksicht auf den 0-Typ genommen wird, welcher ja erheblich in seiner Häufigkeit variieren kann. Von anderer Seite ist daher der erwähnte Index durch graphische Darstellungen auf Grund der Genhäufigkeiten p, q und r (BERNSTEIN) erstattet worden; diese letzteren lassen sich leicht nach den oben angegebenen Formeln ausrechnen, und sie haben den Vorzug, nicht mit Phänotypen, die ja sowohl homo- wie auch heterozygote Individuen umfassen, zu rechnen, sondern mit dem zahlenmäßigen Vorkommen der Gene selbst in den verschiedenen Bevölkerungen.

Eine einfache Vorgangsweise besteht darin, die 3 Genwerte als Sektoren innerhalb einer Kreisfläche darzustellen [s. SCHIFF (14, S. 22)]. Wo es sich indessen um das Vergleichen einer größeren Anzahl Angaben von Befunden in verschiedenen Populationen handelt, ist diese Form selbstverständlich nicht anwendbar; hier hat O. STRENG (1) in scharfsinniger Weise eine Art Völkerkarte hergestellt, auf der ein einziger Punkt innerhalb eines gleichseitigen Dreiecks die Lage der betreffenden Bevölkerung angibt. Das Prinzip ist auf dem geometrischen Satze aufgebaut, daß die Summe der Abstände irgendeines innerhalb eines gleichseitigen Dreiecks gelegenen Punktes von den 3 Seiten gleich der Höhe des Dreiecks ist, die 100 Maßeinheiten beträgt. Da nun $p + q + r = 100$ (oder 1) ist, wird der betreffende Punkt innerhalb des Dreiecks auf die Weise gefunden, daß im Abstände p (Maßeinheiten) eine Linie parallel zu der einen Seite des Dreiecks gezogen wird, im Abstände q eine Linie parallel zu der zweiten Seite und im Abstände r eine dritte Linie parallel zu der dritten Seite. Im Schnittpunkt der drei den Seiten des Dreiecks parallelen Linien liegt dann der gesuchte Punkt, der sogenannte „serographische Ort“. Auf diese Weise lassen sich für zahlreiche Bevölkerungen die Punkte und ihre gegenseitige Lage bestimmen. Selbstverständlich sind an und für sich zwei von den Größen p, q und r ausreichend, um den Schnittpunkt und damit den serographischen Ort zu bestimmen; die dritte dient aber als Kontrolle, da eine stärkere Abweichung der Summe der Genzahlen von dem Ideal 100 darin resultieren wird, daß sich die 3 Linien nicht im selben Punkt treffen, sondern ein Dreieck bilden, dessen Größe von dem Unterschied zwischen der Summe $p + q + r$ und dem Idealwert abhängt. Betreffs näherer Einzelheiten sowie verschiedener Modifikationen von STRENGS Karte kann auf WELLISCH verwiesen werden. Unlängst (1937) hat K. O. STRENG vermittle einer speziellen Vorgangsweise die Punktkarte in die geographische Karte überführt.

Außer durch die erwähnten statistischen Untersuchungen läßt sich die Richtigkeit der Hypothesen auch durch eine Untersuchung der Nachkommen-schaft aus solchen Ehen überprüfen, in denen eins der Eltern vom AB-Typ ist. Da die Gameten eines Individuums vom AB-Typ nach BERNSTEIN entweder A oder B enthalten müssen (andere Möglichkeiten gibt es nicht), so kann, ohne Rücksicht auf den Typus des anderen Elternteils, kein Kind dem 0-Typ angehören. In entsprechender Weise kann kein Kind dem AB-Typ

zugehören, wenn eins der Eltern vom 0-Typ ist. Nach v. DUNGERN-HIRSCHFELDS Hypothese können dagegen beide Möglichkeiten vorkommen. Es müßte also anscheinend leicht sein, die Übereinstimmung der Hypothesen mit den wirklichen Verhältnissen zu kontrollieren. Dahingegen müssen in allen anderen Kombinationen von Elterntypen beide Theorien zu dem gleichen Resultate führen, was die bei den Nachkommen möglichen Typen anbelangt.

Wie erwähnt, ist der AB-Typ selten (3—5%), wodurch es schwierig wird, ein entsprechend großes Material zusammen zu bekommen, wozu kommt, daß die Vaterschaft bis zu einem gewissen Grade ja stets unsicher ist. Es sind daher eigentlich nur die *Mütter* des AB- bzw. 0-Typs, deren Nachkommen eine Sicherheit gewährleisten können, da ja die Mutterschaft wohl in der Regel als unbestreitbar angesehen werden kann. Es erweist sich nun, daß aus der Zeit vor der Aufstellung der BERNSTEINSchen Hypothese eine nicht ganz unbedeutende Zahl von Fällen vorliegt, in denen der Typ AB bei Kindern von sowohl Vätern als auch Müttern des 0-Typs und der Typ 0 bei Kindern von Eltern des AB-Typs angegeben wurde. Wenn man das Material sorgfältig durchgeht, ist es doch auffallend, daß die erwähnten „Ausnahmen“ (von BERNSTEIN) seltener sind, in einigen Statistiken sogar erheblich seltener, als sie nach der Hypothese der zwei Genpaare sein dürften, weswegen man genötigt ist, seine Zuflucht zu Hilfhypothesen zu nehmen, falls man jene trotzdem aufrechterhalten will. Weit wahrscheinlicher ist es daher, daß die erwähnten „Ausnahmen“ zu einem Teil auf unrichtiger Angabe der Vaterschaft beruhen, größtenteils aber, und zwar besonders dort, wo der Typus der Mutter nicht mit der BERNSTEIN-Regel übereinstimmt, auf fehlerhafte Typenbestimmung zurückzuführen sind; denn, obschon die Technik an und für sich einfach ist, läßt die Untersuchung doch Platz für eine Menge Fehlermöglichkeiten, an denen der weniger Geübte leicht scheitern kann, was besonders früher zutraf, als man mit den verschiedenen Fehlern nicht genügend vertraut war. Es ist auch bezeichnend, daß, *nachdem* durch BERNSTEINs Arbeit die Aufmerksamkeit auf die „Ausnahmen“ hingelenkt worden ist, die Anzahl derselben kleiner und kleiner wurde und sie nun, praktisch genommen, gar nicht mehr vorkommen; das ist natürlich so zu deuten, daß jetzt beim Auftreten einer solchen „Ausnahme“ der Fall sorgfältig revidiert und der Fehler aufgedeckt wird. Aus der Zeit nach 1924 liegt ein beträchtliches Material vor, in dem die „AB-Ehen“ (Vater oder Mutter AB) gründlich untersucht worden sind; als Resultat ergaben sich entweder keine Ausnahmen (so in 100 von THOMSEN (1, 5) untersuchten AB-Ehen) oder ganz vereinzelte, die sich durch die Angabe einer anderen Vaterschaft als der tatsächlichen erklären lassen [SCHIFF (4, 5, 6), O. SIEVERS (1), FURUHATA (1, 3), SNYDER (3, 4), PRÉGER, MAYSER, MORVILLE (1, 2), VUORI, HASELHORST (2), LATTES (1), um bloß eine Reihe von Untersuchungen aus den auf 1924 folgenden Jahren zu nennen]. Auch in allen Untersuchungen der letzten Jahre sind die Ausnahmen, praktisch gesprochen, verschwunden.

Es liegt nur *ein einziger* Fall vor, der wirklich als eine Ausnahme bezeichnet werden kann; dieser Fall, der von HASELHORST (2) und HASELHORST und LAUER (1, 2) ausführlich beschrieben wurde, ist viel und oft besprochen worden. Das Kind, bei dem wiederholte Untersuchungen vom frühesten Lebensalter an mehrere Jahre hindurch vorgenommen wurden, zeigte ständig einen Phänotyp, der als 0 zu bezeichnen ist, trotzdem der Typus der Mutter AB (A_2B) ist. Da der Typ des Vaters (0) in dieser Kombination ja ohne Bedeutung ist, würde die Möglichkeit einer falschen Vaterschaft keine Aufklärung geben. Im Serum des Kindes wurde eine relativ kräftiges Anti-A und ein recht schwaches Anti-B nachgewiesen. Wie nun auch dieser besondere Fall gedeutet werden mag (mehrere

Möglichkeiten sind denkbar¹⁾, so ist es klar, daß er infolge seiner Isoliertheit die Richtigkeit der Behauptung, daß die Bluttypengene eine allele Gruppe darstellen, nicht zu erschüttern vermag.

Zur näheren Beleuchtung der Seltenheit des HASELHORSTSchen Falles läßt sich natürlich in erster Linie anführen, daß es tatsächlich die einzige sichere Abweichung von dem jetzt allgemein als richtig angenommenen Erbllichkeitssystem ist. Hierzu ist jedoch zu bemerken, daß man an und für sich an das Vorliegen ganz ähnlicher Abweichungen, die sich bloß nicht feststellen lassen, in zahlreichen Fällen denken könnte. Wenn daher in vielen Elternkombinationen die Möglichkeit eines Auftretens sowohl des A- bzw. B- wie auch des 0-Typs bei der Nachkommenschaft vorhanden ist, so ist es natürlich nicht ausgeschlossen, daß ein Kind, das 0-Typus zeigt, Träger einer verborgenen A- oder B-Anlage ist, die sich im Phänotypus nicht manifestiert hat. Als Material haben daher, streng genommen, nur Nachkommen von AB- und 0-Müttern wirkliche Beweiskraft. Denn eine AB-Mutter kann ja, die Richtigkeit des Erbsystems vorausgesetzt, normalerweise keine Nachkommen vom 0-Typ erhalten, ebensowenig wie eine Mutter vom 0-Typ Kinder vom AB-Typ zu bekommen vermag. Das gleiche gilt ja wohl auch für den Vater; aber da sich hier immer Zweifel an der Richtigkeit der Vaterschaft erheben können, muß das Material auf Mutter und Kind beschränkt werden. Nach FRIEDENREICH (6), der das in der gesamten Literatur bis 1933 vorliegende, in zuverlässiger Weise untersuchte Material der genannten Art zusammengestellt hat, gibt es etwa 13 000 Untersuchungen mit nur der einen, HASELHORSTSchen, Ausnahme. Es ist jedoch zu bemerken, daß diese relativ große Zahl vielleicht einen etwas mehr imponierenden Eindruck macht, als eigentlich berechtigt ist; denn bei weitem die meisten Mütter in den 13 000 Fällen müssen natürlich dem 0-Typ angehören, da ja dessen Häufigkeit etwa 15 bis 16mal so groß ist als die des AB-Typs. Selbst wenn indessen ein beträchtlicher Teil der 0-Mütter eine verborgene A-Anlage hätte, so würde diese sich ja doch nur dort bei den Nachkommen als AB-Typ manifestieren können, wo der Vater des Kindes entweder dem B- oder dem AB-Typ zugehört, was in etwa 15% der gesamten Fälle zutreffen kann. Eine verborgene B-Anlage bei der Mutter würde bedeutend größere Aussicht auf Entdeckung haben, da die Häufigkeit des A-Typs (in casu bei dem Vater) etwa 45—50% ist; aber demgegenüber wird man aus rein statistischen Gründen annehmen müssen, daß bei der Mutter eine verborgene B-Anlage in anbeachtlicher Häufigkeit des B-Typus nur sehr selten vorliegen dürfte. Diese Überlegungen sind ja besonders unter der Voraussetzung gültig, daß die Anomalie im Ausbleiben der Manifestierung einer bei der phänotypischen 0-Mutter vorhandenen A- oder B-Anlage besteht. Etwas anders sehen die Verhältnisse aus, wenn eine der anderen in der Fußnote erwähnten Möglichkeiten vorliegen sollte.

Die später hinzugekommene Teilung der A- und AB-Typen bzw. des A-Gens in zwei gleichwertige Typen A_1 und A_2 (sowie A_1B und A_2B), wobei die Gene A_1 und A_2 zugrunde liegen, fügt sich dann auch in natürlicher Weise in das BERNSTEINSche System ein, indem die Zahl der allelen Gene von 3 auf 4 erweitert wird. In der allerneuesten Zeit ist noch ein alleles Gen, A_3 [FRIEDENREICH (8, 9, 10)], hinzugekommen, so daß in der Reihe 5 Gene (0, A_1 , A_2 , A_3 , B) bekannt sind. Die menschlichen Bluttypen innerhalb des OAB-Systems erweisen sich also als ein *gutes Beispiel von multipler Allelomorphie*, wobei es doch wahrscheinlich ist, daß die 3 A-Gene eine in quantitativer Beziehung abnehmende Reihe von A_1 bis zu A_3 bilden, in Analogie mit den Tatsachen, welche von mehreren Beispielen der experimentellen Erbllichkeitsforschung bekannt sind (z. B. die Augenfarbe bei den Bananenfliegen, die von tiefrot über eine Reihe hellerer Farbschattierungen bis weiß reicht, in welchem Falle die Reihe der Gene vermutlich durch gradweise Verlustmutationen zustande gekommen ist).

¹ Von Möglichkeiten seien genannt: *Nichtübereinstimmung* zwischen Geno- und Phänotypus, d. h. fehlende Entwicklung des A- oder B-Antigens trotz der Anwesenheit des entsprechenden Gens. Bei Neugeborenen, namentlich Frühgeborenen, kann das Typenantigen hin und wieder so schwach sein, daß es sich dem Nachweis mit dem gewöhnlich angewandten Seren zu entziehen vermag; doch pflegt das Antigen nach Ablauf des ersten Lebensjahres vollentwickelt zu sein; *Verlustmutation*, wobei eine Eizelle mit A- oder B-Anlage dieselbe verloren haben kann; *non-disjunction*, d. h. bei der Gametenbildung (Eizelle) ist zwischen den Chromosomen des Paares, das Träger der A- und B-Gene ist, keine Scheidung eingetreten. Es können also beide Chromosomen zu dem einen Gameten gegangen sein und keines von ihnen zu dem anderen, welcher an der Bildung der Zygote teilgenommen hat [SNYDER (5), LEVINE (2)].

Es mag nur kurz erwähnt werden, daß [besonders von K. H. BAUER (1, 2)] der Versuch gemacht worden ist, ein anderes Gensystem für das OAB-System aufzustellen, und zwar sollte es auf *Koppelung* zwischen A und b, a und B, sowie a und b beruhen. Diese letzte Kombination (ab) sollte wohl dann die ursprüngliche sein, aus der man sich die beiden anderen durch Mutation entstanden vorstellen müßte. Es wird hierbei also nur ein beteiligtes Chromosomenpaar angenommen, bei dem die Gene im selben Chromosom in einem gewissen Abstand voneinander liegen sollten, dessen Größe von der Häufigkeit, mit welcher der Faktorenaustausch (crossing-over) stattfindet, abhängig sein müßte.

Es läßt sich natürlich leicht sehen, wodurch BAUER zur Aufstellung dieser von vornherein nicht sehr wahrscheinlichen Theorie bewegt worden ist. Es sind die hier und da vorkommenden „Ausnahmen“ von BERNSTEIN'S System (Kind AB, wo eins der Eltern 0 ist, und umgekehrt Kind 0, wo Vater oder Mutter AB ist), die zu selten sind, als daß sie sich mit dem Gedanken an zwei voneinander unabhängige (je in einem Chromosomenpaare gelegene) Genpaare vereinigen ließen (s. oben S. 346). Der Faktorenaustausch, von dessen Häufigkeit BAUER erst annahm, daß sie um 11% herum liege, sollte dann die angetroffenen Ausnahmen erklären. Da sich indessen diese letzteren nach und nach immer seltener und seltener zeigten, mußte entsprechend der erwähnte geschätzte Prozentsatz reduziert werden. BAUER beachtete jedoch nicht die Tatsache, daß keine Koppelungshypothese zu den vorliegenden populationsstatistischen Ergebnissen zu führen vermag, wenn man überhaupt das Vorkommen von Faktorenaustausch (ohne Rücksicht auf seine Häufigkeit) annimmt. Das ist von BERNSTEIN schon in seinen ersten Arbeiten hervorgehoben worden. Man muß sich nämlich klar darüber sein, daß A und B, wenn sie erst durch Faktorenaustausch vereint worden sind, auch in Zukunft gekoppelt bleiben. Gameten mit AB würden dann nicht mehr als seltene Ausnahmen gelten können.

Da es jetzt überdies ganz überflüssig geworden ist, für die seltener und seltener gefundenen „Ausnahmen“ nach einer anderen Begründung zu suchen als illegitime Vaterschaft und unrichtige Typenbestimmung (abgesehen von der ganz allein stehenden HASELHORST'Schen Ausnahme), verliert natürlich auch jede Koppelungshypothese ihre Motivierung. Nur die *absolute* Koppelung (Faktorenaustauschprozent 0) mit Ab, aB und ab als einzigen möglichen Genkombinationen wird zu ganz den gleichen Ergebnissen führen wie die Hypothese von den multiplen (3), allelen Genen; aber der Unterschied zwischen einer solchen Hypothese und der BERNSTEIN'S ist ja auch nur formell und daher ohne Interesse, solange es sich nur um eine Hypothese handelt¹.

Eine ganz ähnliche Hypothese war übrigens schon vor derjenigen von BAUER von den Japanern KIRIHARA und HAKU aufgestellt worden (die Arbeiten sind zuerst auf japanisch veröffentlicht worden und daher schwer zugänglich). Außerdem hatte der Japaner FURUHATA (1, 2, 3) ungefähr gleichzeitig mit (jedoch nach) BERNSTEIN, dessen Arbeit ihm unbekannt gewesen sein soll, eine Hypothese vorgebracht, die ganz der BERNSTEIN'S entsprach; aber nach kurzer Zeit änderte FURUHATA die Hypothese so, daß sie auch 3 gekoppelte Genpaare, AB, aB, ab, umfaßte. Diese Hypothese wurde nach kurzer Zeit nochmals in der Weise modifiziert, daß die Möglichkeit von Faktorenaustausch zwischen den gekoppelten Genen hinzugefügt wurde, selbstverständlich zum Zwecke einer Erklärung der vorkommenden „Ausnahmen“ von BERNSTEIN'S System. Als indessen diese Ausnahmen bei sorgfältigerer Untersuchung seltener und seltener wurden, um schließlich ganz aufzuhören, kam FURUHATA wieder auf die Annahme einer absoluten Koppelung zurück, wobei bezüglich der Vererbung der Typenantigene, wie erwähnt, ganz dieselben Ergebnisse zustande kommen mußten wie nach BERNSTEIN'S Hypothese². Wenn FURUHATA besonderen Wert auf die Aufrechterhaltung der 3 gekoppelten Genpaare legt, so ist der Grund dafür, daß er eine Erklärung für die Genese der Isoantistoffe (Anti-A und Anti-B) sucht, da a und b als recessive Gene für das Entstehen von Anti-A bzw. Anti-B aufgefaßt werden. Die Hypothese wird im Abschnitt von der Genese der Isoantistoffe (S. 370) näher besprochen. Hier mag nur hervorgehoben werden, daß es bei einer erbbiologischen Betrachtung wenig wahrscheinlich erscheinen muß und, soweit bekannt, ohne Analogie ist, daß allele Gene wie A-a und B-b eine spezifische Wirkung auf verschiedene Eigenschaftskategorien haben sollten, also A und B auf Receptoren (Antigene) in den Blutkörperchen, a und b auf Antistoffe im Serum (Plasma).

Die Hypothese scheint freilich nun allgemein verlassen zu sein.

Was die Literaturverhältnisse in der Kritik, die gegen die verschiedenen Koppelungstheorien gerichtet wurde, anbetrifft, so sei auf WELLSCH'S Besprechung in STEFFAN'S Handbuch der Blutgruppenkunde verwiesen.

¹ Es ist leicht ersichtlich, daß es keinen Unterschied machen wird, ob man mit alterierendem Vorkommen der Gene A, B und 0 oder der Genkombinationen Ab, aB und ab rechnet, da die recessiven Gene (a und b), zu den dominierenden hinzugefügt, den Phänotypus nicht zu ändern vermögen.

² Für die auf japanisch veröffentlichten Arbeiten ist in dem Literaturverzeichnis auf die zusammenfassenden Darstellungen, die FURUHATA (2, 4, 5, 6, 7) gegeben hat, hingewiesen (s. auch FURUHATA, ICHIDA und KISHI).

2. Die Erweiterung des Drei-Gensystems. Differenzierung von A in A₁, A₂ und A₃.

Bereits 1911 hatten v. DUNGERN und HIRSCHFELD (3) gefunden, daß Blutkörperchen von Individuen des A-Typs sich nicht gleich verhielten, da Blutkörperchen einiger (verhältnismäßig weniger) A-Individuen einen Rest von Anti-A-Agglutinin zurückließen, wenn ein Menschen-Anti-A-Serum (B- oder O-Typ) mit einer bestimmten, passenden Menge von Blutkörperchen der genannten A-Individuen in Suspension „absorbiert“ wurde¹. Dieser Rest vermochte natürlich nicht die zur Absorption benutzte „Art“ von A-Blutkörperchen zu agglutinieren, doch freilich A-Blutkörperchen von einem anderen, größeren Teil sämtlicher A-Individuen. Diese letztere Sorte von A-Blutkörperchen war in stände, das Serum vollständig von Anti-A zu „leeren“, welches letztere an die Blutkörperchen gebunden und bei der Zentrifugierung derselben aus dem Serum entfernt wurde.

Diese Beobachtung deuteten die genannten Autoren in der Weise, daß die Blutkörperchen aller A-Individuen mit einem gemeinsamen Receptor (Antigen) ausgestattet sind, daß aber die Blutkörperchen des größten Teils der A-Individuen außerdem noch einen besonderen Receptor enthalten, der einem kleineren Teile der Individuen vom A-Typ fehlt. Hieraus mußte sich aller Voraussicht nach ergeben, daß auch Anti-A zusammengesetzt war, und zwar aus einer für alle A-Blutkörperchen passenden Antistoffquote sowie aus einer besonderen, die nur, in größerem Maße wenigstens, Affinität zu dem A₁ benannten Extrareceptor hatte. Die Blutkörperchen sollten also entweder die Antigene AA₁ (die meisten Individuen) oder allein A enthalten².

Von anderer Seite wurde zwar die Existenz der zwei Arten von A-Blutkörperchen bestätigt, aber die italienischen Untersucher LATTES und CAVAZUTTI waren ebenso wie MINO zu der Annahme geneigt, daß der Unterschied bei den A-Blutkörperchen nicht qualitativ, sondern nur quantitativ sei. Es sei, mit anderen Worten, nur die Rede von „stärkeren“ A-Blutkörperchen mit einer reichlicheren und „schwächeren“ mit einer mehr sparsamen Ausstattung an Rezeptoren, die jedoch von der gleichen Art waren. Die betreffenden Autoren stützen ihre Anschauung namentlich darauf, daß man bei Anwendung einer größeren Menge von „schwachen“ A-Blutkörperchen ein Anti-A-Serum völlig zu leeren und so dieselbe Wirkung zu erreichen vermag, wie mit einer kleineren Menge „starker“ A-Blutkörperchen. Das trifft nun unzweifelhaft auch in vielen Fällen zu, jedoch nicht in allen; denn es kommt nicht ganz selten vor, daß die Absorptionsfähigkeit gegenüber Anti-A bei den „schwachen“ A-Blutkörperchen zwar zunimmt, wenn die Menge vergrößert wird, aber nur bis zu einem gewissen Grade. Dann nützt weitere Vermehrung der Menge gar nichts mehr, da ein Rest des Anti-A ständig weiter zurückbleibt, und dieser Rest reagiert nur mit den „starken“ A-Blutkörperchen, jedenfalls bei Zimmertemperatur³ (bei der die Untersuchungen meist vorgenommen wurden).

¹ Die Absorption wird in der Weise vorgenommen, daß eine im Verhältnis zu dem vorliegenden Serumvolumen abgepaßte Menge (z. B. $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Volumen) gewaschener Blutkörperchen im Serum aufgeschwemmt wird. Nach 1—2 Stunden Kontakt werden die Blutkörperchen fortzentrifugiert, da sie nun — qualitativ und quantitativ — soviel gebunden haben, wie das Antigen (die Rezeptoren) der Blutkörperchen möglich macht.

² Die angeführten Benennungen dürfen nicht mit den später angewandten Bezeichnungen A₁, A₂ usw. verwechselt werden. Die Rezeptoren A und A₁ machen ja in genetischer Beziehung eine Ganzheit aus, die sich auf der Grundlage des später A₁ benannten Gens entwickelt, während der als A bezeichnete Typus von dem A₂-Gen bedingt wird. Diese Verhältnisse waren jedoch zu dem damaligen Zeitpunkt noch nicht klargestellt, da die Frage der Erbllichkeit der beiden Typen überhaupt noch nicht näher erwogen wurde.

³ Die Bindung des Antistoffes an die Blutkörperchen wird von niedrigeren Temperaturen begünstigt und von höheren gehemmt. So ist die Bindung oft kräftiger bei 0° als bei 10°, wo sie ihrerseits stärker ist als bei Zimmertemperatur und hier wieder stärker als bei Körpertemperatur (37°).

Wenn dieses Phänomen nicht immer wahrgenommen wird, so kann das darauf beruhen, daß die verschiedenen Menschenseren (des 0- und B-Typs) sich nicht immer gleich verhalten, da der Antistoff oft aus mehreren Quoten mit verschiedener Affinität zum Antigen zusammengesetzt ist. Wo es nun Quoten mit geringer Affinität gibt, bleiben diese (oder Teile von ihnen) bei Absorption mit den „schwachen“ A-Blutkörperchen zurück. Diese Erscheinung *braucht* an und für sich nicht zu bedeuten, daß den Blutkörperchen ein bestimmter, dem zurückbleibenden Antistoff entsprechender Receptor fehlt. Die Ursache kann auch die sein, daß das Antigen (quantitativ) relativ schwach entwickelt ist. Die Bindungsintensität hängt nämlich von einer Reihe Faktoren ab, unter denen besonders die quantitative Entwicklung des Antigens, die Konzentration des Antistoffs und die vorliegende Temperatur zu nennen sind. Bei geringer (quantitativer) Entwicklung des Antigens kann der Antistoff nur gebunden werden, solange er in einer gewissen Konzentration vorkommt. Unterschreitet man diese, so tritt keine Bindung ein; eine solche würde dagegen stattgefunden haben, wenn die Antigenmenge *pro Blutkörperchen* größer gewesen wäre. Hieraus folgt, daß man nicht berechtigt ist, aus einer nicht eintretenden Bindung zu schließen, daß es in den Blutkörperchen keinen dem Antistoff entsprechenden Receptor gibt. Der Übergang von quantitativ geringfügigem bis zu absolutem Mangel ist natürlich ganz gleitend; doch ist es notwendig, sich die angeführten Verhältnisse klar zu machen, da man sonst leicht unberechtigte Schlüsse ziehen wird. Wenn Bindung bei 0° eintreten kann, aber nicht bei Zimmertemperatur, so zeigt das deutlich, daß es sich um einen relativen, aber nicht um einen absoluten Antigenmangel handelt.

Damit Agglutination eintreten soll, muß eine gewisse Mindestmenge Antistoff (Agglutinin) *pro Blutkörperchen* gebunden werden. Ist die gebundene Menge unter diesem Minimum, so bleibt die Agglutination aus; daß aber die Blutkörperchen nichtsdestoweniger das dem Agglutinin entsprechende Antigen enthalten, ergibt sich daraus, daß eine beträchtliche Menge von solchen inagglutinablen Blutkörperchen den Titer des Serums erheblich herabzusetzen, wenn auch nicht das Agglutinin vollständig zu entfernen vermag. Es kann daher bei der Prüfung auf Anwesenheit eines gegebenen Antigens eine notwendige Ergänzung sein, in Fällen, wo die Agglutination negativ ausfällt, die Absorptionsprobe vorzunehmen. Das gilt in besonderem Maße dann, wenn die angewandten Testsera sich nicht besonders stark (mit hohem Titer) herstellen lassen; denn, wie erwähnt, begünstigt eine hohe Antistoffkonzentration die Bindung, und solche titerstarken Antiseren werden in der Regel Agglutination geben, es sei denn, daß das Antigen auffallend schwach ist (vgl. das Obige). Diese Verhältnisse können unter gewissen Umständen praktische Bedeutung bekommen, so bei der Probe auf A₃ und N₂ (vgl. das unten folgende) und ebenso für die Blutkörperchen neugeborener Kinder, wo die Receptorenentwicklung noch unvollständig ist.

Die Frage ist viel diskutiert worden, ob der Unterschied zwischen den „starken“ und den „schwachen“ A-Blutkörperchen rein *quantitativer* Natur ist, oder ob auch zugleich eine oder mehrere Antigenkomponenten im A-Komplex der „schwachen“ Blutkörperchen fehlen (s. auch die instruktive Übersicht von G. JUST).

In dieser Verbindung ist die Frage, ob es sich um genetisch bedingte oder um modifikatorische Verschiedenheiten handelt, von besonderem Interesse; erst 1926 wurde der Unterschied von LANDSTEINER und seinen Mitarbeitern WITT (2) und LEVINE (3, 7, 9) zum Gegenstand eines genaueren Studiums gemacht. In diesen Arbeiten wird in unanzweifelbarer Weise nachgewiesen, daß das Anti-A mindestens zwei Fraktionen (Quoten) enthält oder auf jeden Fall enthalten kann, von denen die eine, α_1 genannt, schwächer avid ist und so gut wie gar nicht von den „schwächeren“ A-Blutkörperchen (bei Zimmertemperatur) gebunden wird, dagegen ohne jede Schwierigkeit von den „starken“. Die andere Antistoffquote, α genannt, kann von allen A-Blutkörperchen gebunden werden und mit ihnen reagieren, wenn auch freilich die „starken“ A-Blutkörperchen stärker binden als die „schwachen“. Das wichtigste Argument, das für einen *qualitativen* Unterschied zwischen den beiden Arten von A-Blutkörperchen sprach, war jedoch nach LANDSTEINER der Nachweis, daß die schwachen A-Blutkörperchen sich auch in „positiver“ Beziehung von den starken unterscheiden; denn in gleicher Weise, wie die Fraktion α_1 die starken A-Blutkörperchen elektiv agglutiniert, werden auch die schwachen elektiv von einem sogenannten „Extraagglutinin“ α_2 , das sich hin und wieder im Serum von Individuen mit starken A-Blutkörperchen findet, agglutiniert. Übrigens neigt LANDSTEINER in den erwähnten Arbeiten dazu,

den Gedanken an das Vorkommen eines Extrareceptors in den starken A-Blutkörperchen aufzugeben und alle Verschiedenheiten als beruhend auf qualitativen Eigentümlichkeiten anzusehen, die der A-Receptor selbst in den starken und den schwachen A-Blutkörperchen zeigt, worunter auch, wie erwähnt, die elektive Agglutinabilität der letzteren gegenüber α_2 fällt. Er benennt dann den „starken A-Typ“ A₁, den „schwachen“ A₂, welche Nomenklatur jetzt allgemein angenommen ist und auch in der vorliegenden Übersicht benutzt wird.

Im übrigen hat es sich erwiesen, daß, ebenso wie das „Extraagglutinin“ α_2 hin und wieder im Serum von A₁- bzw. A₁B-Individuen vorkommt, es auch gelegentlich ein anderes „Extraagglutinin“ α_1 ¹ im Serum von Individuen des A₂- und namentlich des A₂B-Typus gibt, an dessen Blutkörperchen es ja nicht gebunden wird. Mit Hilfe der elektiven Wirkung dieser „Extraagglutinine“ haben LANDSTEINER und LEVINE (7, 9) den A₁-Typ vom A₂-Typ differenziert, nachdem erst die Blutprobe auf Grund ihrer Agglutination in einem gewöhnlichen Anti-A-Serum als A bestimmt worden war. In der Regel fällt die Trennung auch scharf aus, aber in einer bestimmten Zahl von A-Blutproben kam es zu mehr oder weniger kräftiger Agglutination sowohl mit α_1 wie auch mit α_2 . Diese „intermediären“ Typen sind offenbar die Ursache dafür, daß LANDSTEINER kein System in den Erbgang von A₁ und A₂ zu bringen vermochte, obwohl Familienuntersuchungen im großen und ganzen die Bedeutung der Vererbung ganz außer Zweifel stellten.

Auch MORVILLE (1, 2) hatte bei Untersuchungen, die er (1928) über Isohämagglutinine bei Müttern und neugeborenen Kindern anstellte, Anzeichen dafür gefunden, daß es ein gewisses, erbliches Verhältnis der beiden A-Typen gibt, das sich namentlich in der Weise äußerte, daß der „starke“ A-Typ nicht bei dem Kind auftrat, falls nicht wenigstens eins der Eltern ebenfalls den „starken“ Typus hatte.

In Deutschland hatte A. LAUER (1, 2) zu einem relativ frühen Zeitpunkte Untersuchungen einzelner Familien mitgeteilt, die es wahrscheinlich machten, daß man es mit erblichen Verhältnissen zu tun hatte; doch war eine genauere Klarlegung des Erbganges infolge der angewandten Technik, die eher für Übergangsformen zwischen den Typen zu sprechen schien, nicht möglich².

Eine wesentliche Voraussetzung für die Aufklärung des vorliegenden Erbllichkeitssystems war die Ausarbeitung einer Technik, mit der es möglich gemacht wurde, scharf zwischen den zwei A-Typen zu unterscheiden. V. FRIEDENREICH und WORSAAE (1, 2) benutzten hierfür die quantitative Absorptionsfähigkeit des A-Blutes gegenüber einem Anti-A-Serum, das (durch Verdünnung) auf einen entsprechenden Titer (etwa 32) eingestellt war.

In einer Reihe von Reagensgläsern mit gleicher Serummenge wurden fallende Volumina (im Verhältnis zu dem benutzten Serumvolumen) der zu bestimmenden A-Blutkörperchen abgemessen, wobei als Kontrolle stets Blut von einem bekannten A₁ und einem bekannten A₂ mitgenommen wurde. Die verschiedenen Volumina gewaschener Blutkörperchen waren $1 - \frac{1}{2} - \frac{1}{4} - \frac{1}{8} - \frac{1}{16} - \frac{1}{32} - \frac{1}{64} - \frac{1}{128} - \frac{1}{256}$.

Wenn man nun die Absorptionsresultate der verschiedenen Gläser kurvenmäßig aufzeichnete (indem der reduzierte Seramtiter nach Absorption in jedem Glas gegenüber A₁-Blut bestimmt und auf der Ordinate abgesetzt wurde, während man die verschiedenen zur Absorption benutzten Blutvolumina auf der Abszisse anführte), so zeigte es sich, daß zwei Kurven zustande kamen,

¹ Wieweit das hier besprochene α_1 völlig identisch mit jener Quote von Anti-A ist, die, wie oben erwähnt, in der Regel mehr oder weniger entwickelt im Serum von Individuen des 0- und B-Typs vorkommt, soll hier nicht näher erörtert werden. Die Hauptsache ist, daß es dieselbe elektive Wirkung (Agglutination) auf A₁-Blutkörperchen hat.

² LAUER bezeichnet den jetzt als A₂ bekannten „schwachen“ Typ mit dem Buchstaben \mathfrak{A} .

die in einem verschiedenen Niveau lagen und durch einen recht breiten Zwischenraum getrennt wurden. Untersuchte man, wie es die Regel war, 10—12 Proben gleichzeitig, so sammelten sich die Kurven in zwei Bündeln (Abb. 2), von denen das höchstgelegene die Absorptionsfähigkeit für A_2 angab (die Resttiter liegen am höchsten infolge der weniger intensiven Absorptionsfähigkeit), das niedrigstgelegene für A_1 . Übergänge (intermediäre) gab es nicht.

Das Resultat war ganz eindeutig, die Kurven für die als Kontrolle mitgenommenen Blutproben von A_1 und A_2 lagen selbstverständlich stets in dem Bündel, in dem sie erwartungsgemäß liegen sollten.

Die geringe Variation, die darin zum Ausdruck kommt, daß die einzelnen Kurven bzw. für A_1 oder A_2 sich nicht ganz decken, sondern Bündel hervorbringen, ist teils von unvermeidbaren, kleinen Fehlern bei der Abmessung, teils von geringen, tatsächlichen Verschiedenheiten in der Absorptionsfähigkeit der einzelnen Blutproben verursacht.

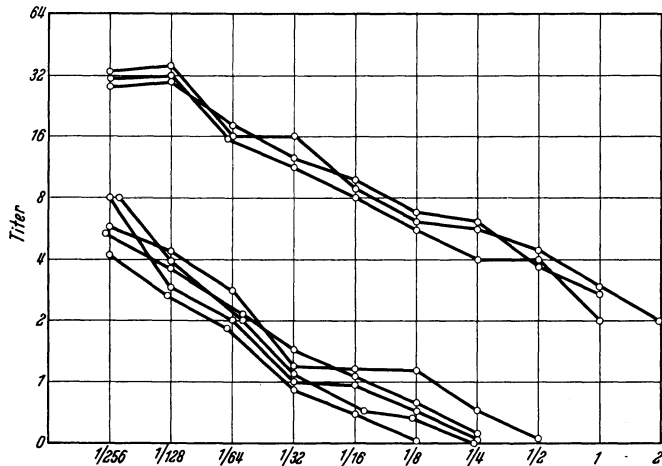


Abb. 2.

Es war also gelungen, eine ganz scharfe Scheidung der zwei A-Typen zu erhalten, und Familienuntersuchungen, die von O. THOMSEN und seinen Mitarbeitern FRIEDENREICH und WORSAAE (1, 2) vorgenommen wurden, zeigten, daß die Vererbung aller Wahrscheinlichkeit nach als von zwei Genen (die in Analogie mit den übrigen Genen A_1 und A_2 genannt wurden) bedingt aufgefaßt werden mußte; diese Gene waren untereinander und mit den zwei anderen zum System gehörigen Genen, 0 und B, allel. Die oft benutzte Bezeichnung „Untergruppen“ ist daher nur teilweise korrekt. Genetisch existiert kein A-Typus ohne Indexbezeichnung, serologisch kann es dagegen berechtigt sein, von einer A-Gruppe zu sprechen, die die Typen A_1 und A_2 umfaßt.

Es zeigte sich, daß sowohl A_1 als auch A_2 über 0 dominieren. Das gegenseitige Verhältnis zwischen A_1 und A_2 wird oft in der Weise angegeben, daß A_1 über A_2 dominiert. Vermutlich wäre es jedoch richtiger, A_1 (das Antigen) als über A_2 deckend zu bezeichnen¹.

¹ Da die A_1 - und A_2 -Gene aller Wahrscheinlichkeit nach den gleichen Antigenkomplex, nur in quantitativ verschiedenem Maße (eventuell mit einer so schwachen Entwicklung von einer oder mehreren Komponenten im A_2 , daß man von vollständigem Fehlen sprechen kann), hervorbringen, und da A_10 ja eine ebenso starke Receptorenentwicklung wie A_1A_1 (homozygot) zeigt, so läßt sich an und für sich nicht erwarten, daß das A_2 -Gen die Produktion von A-Antigen im Genotypus A_1A_2 vermehren sollte. Im A_2B -Typus wird das A-Antigen indessen nur teilweise von B unterdrückt und ist regelmäßig nachweisbar; da aber B keineswegs schwächer ist als A_1 , ist es auch nicht für wahrscheinlich anzusehen, daß A_1 vollständig über A_2 dominieren sollte. Im Typ A_1A_2 liegen, wie angeführt, bloß besondere Verhältnisse vor, die den Nachweis einer selbständigen Wirkung von A_2 unmöglich machen.

Es ergibt sich hieraus, daß das A₂-Gen unter A₁ (Typ A₁A₂) verborgen getragen werden kann, während demgegenüber A₁ niemals von A₂ verborgen werden kann. Eltern, die beide dem A₂- oder A₂B-Typ angehören, vermögen daher keine Nachkommen vom A₁-Typ zu bekommen, während Eltern des A₁-Typs sehr gut Kinder des A₂-Typs haben können. Weiterhin ist es klar, daß, wenn eins oder beide Eltern A₁-Typ sind und sich unter ihren Kindern eins vom 0-Typ vorfindet, kein Kind vom A₂-Typ vorkommen kann, da der A₁-Typ bei den Eltern hier A₁0 sein muß und infolgedessen kein Platz für A₂ bleibt. Als weitere Probe auf die Richtigkeit des Systems sei angeführt, daß bei der Elternkombination A₁B × A₂ in der Nachkommenschaft A₁ und A₂ vertauscht sein müssen, so daß alle Kinder vom AB-Typus A₂B werden und alle Kinder vom A-Typus A₁. Ob auch B-Typus bei den Nachkommen vorkommen kann, hängt davon ab, ob der Typ A₂ (bei dem einen Elternteil) durch A₂0 oder durch A₂A₂ vertreten ist (in dem letzteren Falle ist der B-Typ in der Nachkommenschaft ausgeschlossen).

Bei der Fortführung der Untersuchungen im Laboratorium des Verfassers hat es sich ständig erwiesen, daß alle die genannten Voraussetzungen in Erfüllung gehen, so daß kein Grund besteht, an der Richtigkeit des Systems zu zweifeln.

Das OAB-System (S. 344) muß dann erweitert werden, so daß es 10 Genotypen und 6 Phänotypen umfaßt:

Genotypen	Phänotypen	Genotypen	Phänotypen	
A ₁ B	A ₁ B	A ₂ A ₂	} A ₂	
A ₂ B	A ₂ B	A ₂ 0		
A ₁ A ₁	} A ₁	BB	} B	
A ₁ A ₂		A ₁ 0		B0
A ₁ 0				00

Die erwähnte, quantitative Absorptionsmethode mit Darstellung der ganzen Kurve würde natürlich zur praktischen Diagnostizierung von A₁ und A₂ (bzw. A₁B und A₂B) undurchführbar sein und ist auch in der täglichen Arbeit überflüssig.

Die Absorption mit einem oder zwei Volumina ist vollauf ausreichend und gibt eine sehr sichere Grundlage für die Beurteilung ab. Übrigens sind eine Reihe von verschiedenen Proben für die Differenzierung ausgearbeitet worden, welche einander derart ergänzen, daß man, wenn sich eine Übereinstimmung zwischen dem Ausfall der Proben ergibt¹, das Ergebnis für zuverlässig ansehen kann. Die nähere Besprechung der Technik gehört nicht in diese Übersicht, weswegen wir uns darauf beschränken müssen, auf die Arbeiten von FRIEDENREICH und ZACHO sowie von O. THOMSEN (13) hinzuweisen.

In Nord- und Mitteleuropa macht A₁ etwa 4/5, A₂ etwa 1/5 sämtlicher A-Individuen aus; doch kann das Verhältnis augenscheinlich in den verschiedenen Bevölkerungen ziemlich variieren. LANDSTEINER und LEVINE (9) fanden unter 167 Weißen vom A-Typus 13,6% A₂, unter 89 Negern waren dagegen 37,1% vom A₂-Typ. Solche Befunde sind jedoch mit einer gewissen Vorsicht zu beurteilen, da ja nicht außer acht gelassen werden darf, daß das Verhältnis (zwischen A₁ und A₂) in hohem Maße verschoben werden kann, wenn das Material verhältnismäßig wenige Familien umfaßt, da sich hier leicht Zufälligkeiten geltend machen können.

Bereits 1923—24 hatten COCA und KLEIN sowie GUTHRIE und HUCK (1, 2) sich mit einer Differenzierung innerhalb des Typus II (d. h. A) beschäftigt und bei mehr oder weniger zahlreichen Menschen ein „Extraagglutinogen“ (Receptor) gefunden, das von COCA und KLEIN X, von GUTHRIE und HUCK C benannt wird. Der Typus dieser Individuen entspricht aller Wahrscheinlichkeit nach dem jetzt A₁ benannten; COCA und KLEIN fanden ihn bei 18 von 23 A-Individuen

¹ Weiter oben wurden die Probe mit dem mit A₂ absorbierten Anti-A-Serum (nach v. DUNGERN und HIRSCHFELDS Prinzip) und die elektive Agglutination mit den „Extraagglutininen“ α₁ und α₂ besprochen.

(Weißen in U.S.A.), also mit einer Häufigkeit (etwa $\frac{4}{5}$), die der in Nordeuropa angetroffenen entspricht. KLINE, ECCER und YOUNG beobachteten ebenfalls diesen Typ bei 162 von 200 Erwachsenen (Weißen) in U.S.A., also bei 81%; bei Neugeborenen war er dagegen erheblich seltener, worüber man sich nicht wundern kann, da A_1 , wie von WORSAAE (1, 3) (vgl. unten) gezeigt wurde, auf dieser Altersstufe oft zu schwach entwickelt ist, um mit α_1 reagieren zu können.

Besonders interessant ist NIGGS (3) Angabe (1930), wonach von 237 untersuchten „reinrassigen“ A-Individuen von Hawaii alle vom A_1 -Typ waren. Das gleiche galt für 93 von MATSON, LEVINE und SCHRADER (1936) untersuchte „Blackfeet“- und „Blood“-Indianer vom A-Typ. Das könnte ja darauf hindeuten, daß A_2 als eine verhältnismäßig späte Mutation entstanden ist, vermutlich aus A_1 . Im übrigen sei auf MUSTAKALLIO verwiesen, der die Zahlen (von A_1 und A_2) für die bis jetzt untersuchten Bevölkerungen Europas zusammengestellt hat.

Die genetische Voraussetzung, daß die A_1 - und A_2 -Typen von zwei zu der Allelgruppe gehörigen Genen bedingt werden, wurde durch die fortgesetzten Untersuchungen im Laboratorium des Verfassers von FRIEDENREICH und ZACHO (ausgedehnte Familienuntersuchungen), O. THOMSEN (10) (Untersuchung einer großen Familie, die 4 Generationen mit 138 Personen, im wesentlichen vom A_1 - und A_2 -Typus, umfaßte), WORSAAE (1, 3) und ELMENHOFF-NIELSEN (1, 2) (Untersuchungen über das Auftreten und die Entwicklung der A-Typen bei neugeborenen Kindern) bestätigt.

Da *Neugeborene* noch nicht die volle Receptorenentwicklung erreicht haben, lassen sich die in Absorptionsversuchen mit variierenden Blutkörperchenvolumina (vgl. S. 351) erlangten Resultate nicht ohne weiteres mit den Ergebnissen vergleichen, die bei Anwendung von Erwachsenenblut erhalten wurden. Werden indessen allein die Absorptionskurven für das Blut der Neugeborenen verglichen, so zeigt sich auch hier, daß sie sich in zwei Bündeln mit einem leeren Zwischenraum anordnen; doch liegen beide Kurvenbündel in einem höheren Niveau als bei den Erwachsenen, weil ja das Blut der Kinder noch nicht die volle Absorptionsfähigkeit erlangt hat, wie sie sich später (um das Alter von 1—2 Jahren herum) entwickelt.

Es ist klar, daß, wenn man keine Rücksicht hierauf nimmt, sondern Erwachsene und Neugeborene durcheinander untersucht, kein leerer Zwischenraum zwischen den Kurvenbündeln erscheinen wird, sondern daß die Kurven in allen möglichen Höhen liegen und daher anscheinend Übergänge von dem einen Typ zu dem anderen zeigen werden.

Ebenso wie die Absorptionsproben, die mit Blut von Neugeborenen des A_1 - und A_2 -Typus vorgenommen werden, von den Proben vollentwickelter Individuen getrennt zu halten sind, müssen auch die AB-Typen von den A-Typen getrennt gehalten werden, da B eine abschwächende Wirkung auf die Entwicklung der A-Receptoren ausübt (relative Dominanz von B), zwar nur in recht geringem Grade auf A_1 , aber in sehr ausgesprochenem Maße auf A_2 [O. THOMSEN (3, 4)]. Innerhalb der AB-Typen werden die Kurven für resp. A_2B und A_1B sich voneinander in zwei gut getrennte Bündel scheiden, wobei die Kurven für A_2B natürlich in einem höheren Niveau liegen als diejenigen für A_1B .

Fernerhin seien die Untersuchungen von G. WAALER (2), S. A. WIENER und ROTHBERG, E. WOLFF und JONSSON (1, 2), AKUNE (2), KLOPSTOCK, BLINOV (1), MUSTAKALLIO u. a. erwähnt. Im großen und ganzen haben auch diese Untersuchungen bestätigt, daß die A_1 - und A_2 -Gene gleichwertige Allele in der Gruppe sind, obschon sich ganz vereinzelte Fälle nicht in das System einordnen

ließen. Das ist indessen nicht mehr, als zu erwarten war, da sich vermutlich teils illegitime Vaterschaft, teils technische Schwierigkeiten hin und wieder geltend machen dürften. Doch steht die Tatsache fest, daß Ausnahmen um so seltener beobachtet werden, je vertrauter der Untersucher mit den technischen Einzelheiten wird.

Eine andere Frage ist es, ob der Typus *stets* mit Sicherheit bestimmt werden kann und namentlich, ob man immer sicher sein kann, daß man die richtige Differenzierung zwischen A₁B und A₂B erhält. Wie schon erwähnt, übt das B-Gen eine unterdrückende Wirkung auf das A-Gen in dem AB-Typ aus¹, und zwar natürlich in weit stärkerem Maße auf das schwache A₂- als auf das stärkere A₁-Gen. Auf alle Fälle könnte man sich vorstellen, daß diese unterdrückende Wirkung des B in einzelnen Fällen so stark werden kann, daß sich ein genotypisches A₁B phänotypisch nicht von einem gewöhnlichen A₂B unterscheiden läßt. Eine Andeutung hiervon findet sich in den Untersuchungen von WOLFF und JONSSON (1), in denen A₂B etwas häufiger als erwartet angetroffen wurde. In einer späteren Arbeit der gleichen Autoren wird jedoch ausgeführt, daß die überzähligen A₂, die in den ersten Serien der Untersuchung wahrgenommen wurden, nach und nach verschwanden, je mehr das Material wuchs. Die ganze Frage ist, wie erwähnt, so eng mit der benutzten Technik und der Leistungsfähigkeit derselben verknüpft, daß es schwierig ist, zwischen technischer Unvollkommenheit und tatsächlicher Unregelmäßigkeit in der Entwicklung einen scharfen Scheidestrich zu ziehen; zu einem gewissen Grade hängt diese Schwierigkeit damit zusammen, daß der Unterschied zwischen A₁ und A₂ auf jeden Fall zu einem wesentlichen Teile quantitativer Natur ist.

Es muß betont werden, daß es sehr wenig wahrscheinlich ist, daß genotypisches A₂ sich phänotypisch als A₁ zeigen sollte, während von theoretischen Gesichtspunkten aus viel eher die Rede von einem Hervortreten von A₁ und namentlich von A₁B in dem Phänotypus des A₂- bzw. A₂B-Typs sein könnte. Im großen und ganzen ist jedoch daran festzuhalten, daß es gerade für die A- und B-Antigene eine auffällige Konstanz in bezug auf die quantitative Entwicklung gibt; es handelt sich um Eigenschaften, die nur in sehr geringem Grade von anderen Faktoren beeinflussbar sind. Es besteht deshalb auch kein Grund, an der Übereinstimmung zwischen Phäno- und Genotyp zu zweifeln, wenn sämtliche Proben eine unzweideutige, klare Auskunft geben.

Ganz entsprechend der Berechnung beim 3-Gensystem (S. 344) läßt sich auf der Grundlage der Erweiterung der Allelgruppe auch eine Berechnung über die Häufigkeit der Gene für A₁ und A₂ in einer bestimmten Bevölkerung aufstellen, wenn die relative Häufigkeit der Typen nach Teilung des A in A₁ und A₂ bekannt ist (WELLISCH und O. THOMSEN).

Wie die Häufigkeit der Gene A, B und 0 als p, q und r bezeichnet wurde, so werden die Bezeichnungen jetzt nach der Teilung von A: p₁ + p₂ + q + r, die insgesamt 100% ausmachen müssen. Indem auf die erwähnte Arbeit verwiesen sei, mag hier nur angeführt werden, daß man für die vier Genhäufigkeiten folgende Bestimmungsgleichungen aufstellen kann:

$$\begin{aligned} r &= \sqrt{0} \\ p_1 &= \sqrt{0 + A_1 + A_2} - \sqrt{0 + A_2} \\ p_2 &= \sqrt{0 + A_2} - r \\ q &= \sqrt{0 + B} - r \end{aligned}$$

Die Genhäufigkeiten werden also in der Weise gefunden, daß die angetroffenen Prozentzahlen der Häufigkeit der Phänotypen in der Bevölkerung in die Gleichungen eingesetzt werden. Im übrigen gibt das Verhältnis zwischen der Häufigkeit von A₁B und A₂B unmittelbar das Verhältnis von p₁ : p₂ an; diese theoretische Übereinstimmung gilt jedoch natürlich nur annäherungsweise, da die vorliegenden Materialsammlungen nur eine sehr beschränkte Anzahl Individuen vom AB-Typ umfassen, wobei noch hinzukommt, daß sich eventuelle Schwierigkeiten bei der Differenzierung hier am stärksten geltend machen werden. Eine Zusammenstellung der Werte p₁ : p₂ und A₁B : A₂B für die bisher untersuchten Bevölkerungen findet sich bei MUSTAKALLIO.

¹ Auf der anderen Seite wird auch B mehr oder minder von A₁ in seiner Entwicklung unterdrückt [WORSAAE (1, 2), HAHN (1)].

3. Der Unterschied in der antigenen Struktur von A_1 und A_2 . Das 0-Antigen. (Vgl. S. 361 u. 373.)

Weiter oben (S. 350) ist hervorgehoben worden, daß LANDSTEINER A_1 und A_2 als in antigener Beziehung auf jeden Fall auch qualitativ verschieden ansieht, und daß ein wichtiges Argument hierfür der Umstand ist, daß A_2 elektiv von dem Antistoff α_2 agglutiniert wird, der teils als „Extraagglutinin“ bei einzelnen Menschen des A_1 - (und A_1B -Typs) vorkommen kann, teils sich hier und da im Serum gewisser Tierarten, besonders von Rind und Kaninchen, vorfindet¹ [zuerst von SCHIFF (3) nachgewiesen und von FRIEDENREICH und ZACHO, ELMENHOFF-NIELSEN (1, 2) und MOUREAU (3, 4) u. a. näher untersucht). Kürzlich hat DAHR (2) einen besonders wirksamen Antistoff, der in der genannten Weise wirkt, im Serum von Hunden und Katzen angetroffen. Schließlich hat es sich auch gezeigt, daß Antistoff mit relativ hohem Titer im Serum von Tieren (namentlich Ziegen) vorkommen kann, die mit SHIGAS Dysenteriebacillen immunisiert sind [EISLER (1, 2, 3, 4), LANDSTEINER (4, 5), SCHIFF (15, 16) u. a.]. Diese elektive Wirkung von α_2 (verschiedenen Ursprungs) auf die Menschen- A_2 -Erythrocyten würde nun unzweifelhaft für das Vorhandensein eines qualitativen Unterschiedes zwischen den A_1 - und A_2 -Receptoren sprechen, wenn es als sicher angesehen werden könnte, daß α_2 auf den A_2 -Receptor selbst eingestellt ist. Indessen deuten eine Reihe Erfahrungen darauf hin, daß das nicht der Fall ist, und daß α_2 eine spezifische Affinität zu dem hat, was wir vorläufig das 0-Antigen nennen möchten, in casu im A_2 -Blutkörperchen.

Das 0-Antigen. Das bringt uns zu einer genaueren Betrachtung des in Menschen-Erythrocyten vom 0-Typ vorhandenen Antigens. Es ergibt sich nun als erstes, daß α_2 außer den A_2 -Blutkörperchen auch Blutkörperchen vom 0-Typ agglutiniert, ja sogar kräftiger als die A_2 -Blutkörperchen. Dahingegen werden Blutkörperchen des Typus A_2B (trotz ihrer Ausstattung mit dem A_2 -Receptor) in der Regel nicht agglutiniert. Diese Verhältnisse sprechen stark dafür, daß die Affinität zwischen den A_2 -Blutkörperchen und α_2 keine Funktion des A_2 -Receptors ist, sondern daß sie davon herrührt, daß die 0-Substanz (das 0-Antigen) in den A_2 -Blutkörperchen besser entwickelt ist als in denen irgendeines anderen Typs (von 0 abgesehen). Die Bezeichnung α_2 wäre in diesem Falle nicht am Platze, da es sich in Wahrheit um ein Anti-0 handeln würde.

Doch läßt sich das 0-Antigen in seiner Genese nicht gänzlich mit den A- und B-Antigenen parallel stellen, welche letzteren sich nur auf Grund der spezifischen Gene (A und B) entwickeln. Dagegen ist es sehr wahrscheinlich, daß das 0-Gen nur in formeller Hinsicht ein Gen ist, in Wirklichkeit aber ein leerer Platz in dem Chromosom². Wenn die Blutkörperchen des 0-Typs am reichlichsten mit 0-Antigen versehen sind, so ist das wohl in der Weise auszulegen, daß die 0-Substanz (von antigenem Charakter) sich in den Blutkörperchen aller Typen entwickelt, soweit sie nicht von anderen Antigenen verdrängt wird, die sich auf

¹ Von diesem müssen natürlich andere für die Art (Menschen) wirksame Antistoffe erst gereinigt werden, was am besten durch wiederholte, vorsichtige Absorption mit Menschenblut vom Typ $A_1 B$ geschieht.

² Es muß jedoch betont werden, daß wir nichts über die nähere Natur dessen wissen, was wir Gene nennen. In Wirklichkeit sind es nur Verschiedenheiten; ob aber ihre Anwesenheit oder ihr Fehlen in „positiver“ oder in „negativer“ Richtung wirkt, kann man im allgemeinen nicht wissen. Man könnte sich so vorstellen, daß der Fortfall eines hemmenden Gens sich in der Erzeugung einer neuen Eigenschaft auswirkt. Im übrigen muß prinzipiell daran festgehalten werden, daß es das Zusammenspiel zwischen *sämtlichen* Genen im Genotyp ist, das darüber entscheidet, welche Eigenschaften entwickelt werden. Es ist daher nichts Unwahrscheinliches darin zu finden, daß sowohl der Fortfall wie auch die Hinzufügung eines bestimmten Gens in das gesamte Genmosaik zu dem Entstehen einer bis dahin fehlenden Eigenschaft zu führen vermag.

der Grundlage der Gene A und B entwickeln (wobei hier von den zu anderen Systemen, MN usw. gehörigen Antigenen abgesehen wird). Nach den Blutkörperchen des 0-Typs müssen dann die Blutkörperchen vom A_2 -Typ folgen (die genaueren Verhältnisse für A_3 (s. unten) sind noch nicht bekannt, dürften aber wohl etwa eine Akzentuierung dessen darstellen, was für A_2 gilt), da das schwache A_2 -Antigen hier eine relativ reichliche Entwicklung des 0-Antigens zuläßt, wodurch es verständlich wird, daß A_2 mit α_2 reagiert. In den Typen A_1 , B, A_1B und A_2B ist dagegen, gemäß den obigen Ausführungen, zu wenig „Platz“ vorhanden, als daß sich das 0-Antigen in solchem Maße entwickeln könnte, daß sich die Blutkörperchen von α_2 agglutinieren ließen, welches an und für sich eine geringe Avidität besitzt (so gibt es in der Regel keine Reaktion bei Temperaturen von über 20—22° C).

Gelegentlich werden, wie erwähnt, A-Individuen [LANDSTEINER und LEVINES (9) „intermediäre“] angetroffen, deren Blutkörperchen mehr oder weniger stark sowohl von α_1 (das zweifellos gegen das A-Antigen, bzw. gegen Teile desselben, gerichtet ist) als auch von α_2 agglutiniert werden; es ist ja gut möglich, daß es sich hier um A_1 -Blutkörperchen (vermutlich heterozygote) mit relativ starker Entwicklung des 0-Antigens handelt.

Doch liegen die Verhältnisse nicht so, daß die Blutkörperchen des Fetus eine maximal entwickelte 0-Substanz enthalten, welche dann im extrafetalen Leben, wenn die homologen Gene anwesend sind, gradweise von A und B verdrängt wird. Bei Neugeborenen, sowohl vom 0- wie auch vom A_2 -(A_2 0)-Typ hat die 0-Substanz (ebenso wie übrigens auch die A- und B-Antigene, wo diese vorkommen) noch nicht ihre volle Entwicklung erreicht; dieselbe wird erst im Laufe der ersten Lebensjahre erworben. Blutkörperchen von Neugeborenen des A_2 -Typs werden daher auch selten von α_2 agglutiniert, sind aber demgegenüber imstande, α_2 kräftiger zu binden (adsorbieren) als die A_1 -Blutkörperchen Neugeborener (E. WORSAAE (1), ELMENHOFF-NIELSEN (1, 2)); daraus ergibt sich einerseits, daß die A_2 -Blutkörperchen bei der Geburt noch nicht die später erreichbare Entwicklung des mit α_2 reagierenden Antigens (das wir für das 0-Antigen halten) erlangt haben. Andererseits sind jedoch die A_2 -Blutkörperchen reichlicher mit dem Antigen ausgestattet als diejenigen der übrigen Typen (vom 0-Typ abgesehen). ELMENHOFF hat für die einzelnen Typen bei Neugeborenen die Fähigkeit der Blutkörperchen, α_2 zu absorbieren, quantitativ bestimmt. Hierbei zeigte sich, daß auch die Blutkörperchen der AB-Typen in meßbarem, wenn auch schwachem Grade zu absorbieren vermochten, welche Fähigkeit während der weiteren Entwicklung in der Regel verlorengeht.

Das 0-Gen ist also nicht eine Vorbedingung für die Entwicklung der 0-Substanz, wie es die A- und B-Gene für die Entwicklung der A- und B-Antigene sind.

Inwieweit man den Unterschied zwischen dem A_1 - und dem A_2 -Blutkörperchen als quantitativ oder als qualitativ bezeichnen will, ist wohl eine Ansichtssache. Wie weiter unten (S. 362) ausführlicher besprochen wird, scheint das A-Antigen aus mehreren Komponenten zusammengesetzt zu sein, von denen eine oder mehrere im A_2 schwächer entwickelt sind als im A_1 , während für andere Komponenten der Unterschied nur gering ist.

Nimmt man das A-Blutkörperchen als ein Ganzes, so läßt der Unterschied sich etwa folgendermaßen ausdrücken: im A_1 gibt es eine relativ starke Entwicklung des A-Antigens und eine schwache (eventuell ganz verdrängte) des 0-Antigens, im A_2 dagegen eine verhältnismäßig schwache Entwicklung von A, besonders von gewissen Komponenten, aber eine relativ kräftige Entwicklung der 0-Substanz.

SACHS (2) [vgl. auch MORZYCKI (2), NEUDA (1, 2), HONDA (1, 2) u. a.] hat gegen die Bezeichnung Anti-0 Einwendungen von dem Gesichtspunkte aus erhoben, daß der betreffende Antistoff als Menschenart-Antistoff anzusehen sei und die sogenannte 0-Substanz als Menschenart-Antigen, von dem man infolgedessen eine Entwicklung in *allen* Menschenblutkörperchen ohne Rücksicht auf den Typus erwarten müsse. Der *Verfasser* kann sich bis zu einem gewissen Grade dieser Auffassung anschließen; sie muß jedoch noch etwas kommentiert werden. Gerade das eben besprochene Faktum, daß die 0-Substanz in allen Menschenblutkörperchen vorkommen kann, wenn auch entsprechend dem Typus der Blutkörperchen in quantitativ variierendem Grade, legt den Gedanken nahe, das Antigen in Beziehung zu dem Artantigen zu setzen. Wie aber schon in der Einleitung (S. 335) erwähnt wurde, ist es zweifelhaft, ob sich die alte Auffassung eines für alle Individuen der Art gemeinsamen Artantigens aufrechterhalten läßt, besonders, nachdem es sich erwiesen hat, daß die Antigene oft zusammengesetzt sind, sowie daß gewisse Komponenten bei ganz verschiedenen Arten in verschiedenen Kombinationen aufzutreten vermögen. Es ist dann sehr leicht möglich, daß das 0-Antigen eine Komponente in einem Komplex ist, der in mehr oder weniger entwickelter Form bei allen Menschen vorkommt. Der dem 0-Antigen entsprechende Antistoff (α_2), welcher teils bei einzelnen Menschen, bei denen das 0-Antigen schwach entwickelt ist bzw. völlig fehlt und teils bei Individuen verschiedener Tierarten auftreten kann, ist, wie erwähnt, wenig avid und reagiert daher nur dort in sichtbarer Weise (Agglutination), wo das entsprechende Antigen am kräftigsten entwickelt ist, d. h. in den 0- und A_2 -Typen (bzw. A_3), nachdem die volle Reife erreicht ist. Ob man von einem besonderen 0-Antigen bzw. einem entsprechenden Antistoff sprechen will oder von einer Komponente des Artantigens, die mit einer besonderen, wenig aviden, zum Artantistoff gehörigen Quote reagiert, das ist wohl nahezu nur eine Formulierungsfrage. Bedeutend größeres Interesse beansprucht die genetische Grundlage der Entwicklung des 0-Antigens, sowie der Mechanismus, der verursacht, ob es bei dem einzelnen Individuum in stärkerem oder schwächerem Grade entsteht. Hier handelt es sich offensichtlich um eine Frage der Balance, wobei das sogenannte 0-Gen nur eine indirekte Bedeutung dadurch hat, daß der betreffende Platz in dem Chromosom kein Gen enthält, dessen Funktion sonst hindernd auf die Entwicklung des 0-Antigens einwirken würde.

Das A_3 -Gen. Die Kenntnis einer weiteren Ausdehnung des Systems mit einem neuen A-Gen, A_3 genannt, verdanken wir FRIEDENREICH (8, 9, 10, 11). Bei systematischen Untersuchungen von Blutkörperchen erwachsener A- und besonders A_2 -Personen auf die Empfindlichkeitsgrenze gegenüber einem Anti-A-Serum (schwächste Serumkonzentration, bei der die Blutkörperchen agglutiniert werden), insgesamt 150 Individuen, fand er, daß die Receptorstärke außerordentlich konstant war (nur bei dreien wich der Titer um zwei Stufen¹ von den Standard-Blutkörperchen, mit denen ständig verglichen wurde, ab, bei den übrigen 0 oder 1 Stufe). Die Blutkörperchen von 2 Personen verhielten sich jedoch ganz anders, da sie nur in den stärksten Serumkonzentrationen, und dann sehr schwach, agglutiniert wurden. Bei der Fortführung der Unter-

¹ Bei der Austitrierung sind die Serumkonzentrationen in der Weise angeordnet, daß sie in jedem Glas die Hälfte der Konzentration im unmittelbar vorhergehenden Glas betragen. Z. B. gibt es im ersten Glas unverdünntes Serum, in den folgenden die Serumkonzentrationen $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{8}$, $\frac{1}{16}$ usw. Zu allen Gläsern wird dann das gleiche Volumen Blutkörperchen zugesetzt. Der reziproke Wert der schwächsten Konzentration, die Agglutination gibt, wird als der Titer bezeichnet, welcher also eine ganze Zahl ist.

suchungen wurden im Laufe eines Jahres noch weitere 5 Fälle¹ gefunden, die sich ganz entsprechend verhielten. Beim Vergleich mit bekannten Standard- A_2 - und A_2B -Blutkörperchen zeigte es sich, daß die ersteren einen „Empfindlichkeitstiter“ von etwa 16 hatten, wenn A_2B und die sehr schwachen A-Blutkörperchen nur einen Titer von 1 aufwiesen. Die Absorptionsfähigkeit war beträchtlich unter der von A_2 und entsprach ungefähr der von A_2B . „Der Unterschied zwischen diesen Blutkörperchen und A_2 scheint eher ausgeprägter zu sein als zwischen A_2 und A_1 .“ Es war also unzweifelhaft, daß eine charakteristische Variante des A-Receptors vorlag, und es mußte sich die Frage erheben, ob die Variation erblich oder paratypisch bedingt war.

Familienuntersuchungen zeigten eindeutig, daß es sich um eine erbliche Variation handelte; mit Ausnahme eines einzigen Falles in der zuerst untersuchten Familie, der sich durch illegitime Vaterschaft erklären ließ, stimmen die fortgesetzten Untersuchungen FRIEDENREICHs mit der Annahme überein, die von vornherein am natürlichsten erscheint, daß man es mit einem neuen Gen in der Allelreihe, A_3 , zu tun hat. Da das Gen (jedenfalls in der dänischen Bevölkerung) offenbar wenig verbreitet ist, wird es ja nicht ganz einfach sein, sich ein größeres Familienmaterial zu verschaffen, und man muß sich bis auf weiteres mit der Wahrscheinlichkeit begnügen, daß der Erbgang so ist, wie angeführt wurde.

Ein vermutlich ganz gleichartiger Fall wurde übrigens schon 1935 von FISCHER und HAHN mitgeteilt, deren Beschreibung des Phänotypus gänzlich mit der FRIEDENREICHschen übereinstimmt. Diese Autoren lassen die Frage offen, ob die Receptorschwäche von Krankheit verschuldet oder als eine konstitutionelle Eigenschaft anzusehen ist.

Wenn wir davon ausgehen, wie es am wahrscheinlichsten ist, daß der A_3 -Typ auf der Grundlage eines zur Allelgruppe gehörigen Gens entsteht, so haben wir in Zukunft mit 3 A-Genen zu rechnen, und die 10 Genotypen werden auf 15 vermehrt, denen 8 Phänotypen entsprechen, da sich schon gezeigt hat, daß A_3 nicht nur von A_1 , sondern auch von A_2 überdeckt wird, während das Gen selber über 0 dominiert. Außer den 0- und B-Typen, die natürlich nicht berührt werden, erhalten wir 5 neue Genotypen (A_1A_3 — A_2A_3 — A_3A_3 — A_30 — A_3B), welche die Phänotypen um A_3 und A_3B vermehren werden.

Das Serum enthält in der Regel Anti-B; fernerhin wird eine Möglichkeit für das Auftreten des „Extraagglutinins“ α_1 vorhanden sein, während man dagegen α_2 natürlich nicht erwarten können, da dieser Antistoff, wie erwähnt, höchstwahrscheinlich mit der 0-Substanz in den Blutkörperchen reagieren dürfte, welche vermutlich hier mindestens ebenso kräftig entwickelt sein muß wie in A_2 . Hierzu paßt dann auch FRIEDENREICHs Angabe, er habe gefunden, daß die Blutkörperchen von α_2 in gleicher Weise wie A_2 oder noch stärker agglutiniert werden. Wieweit es möglich sein wird, stets zwischen A_3 und A_2 zu unterscheiden, müssen zukünftige Untersuchungen erweisen. Vorläufig scheint zwischen A_2 und A_3 bezüglich ihrer Absorptionsfähigkeit ein *Sprung* und nicht ein gleitender Übergang zu bestehen. Was A_3B anbetrifft, so kann dagegen wohl die Gefahr einer Verwechslung mit B vorhanden sein, da man sich von A_3 sehr gut vorstellen könnte, daß es so stark von B unterdrückt wird, daß die A-Eigenschaft die Grenze der Nachweisbarkeit unterschreitet. Es muß jedoch hierbei daran erinnert werden, daß die Nachweisbarkeit durch Agglutination in wesentlichem Grade von der Stärke des benutzten Serums abhängt, und selbst

¹ Später hat FRIEDENREICH 2 weitere Familien gefunden und also insgesamt über 50 A_3 -Individuen in 7 Familien untersucht. In der einen dieser Familien ergab sich, daß die A_3 -Individuen in gewissen serologischen Verhältnissen abwichen, so daß die Möglichkeit auftaucht, daß es zwei verschiedene A_3 -Gene (A_{3x} und A_{3y}) gibt.

wenn die natürlich vorkommenden Iso-Antistoffe (in casu Anti-A) zu schwach für den Nachweis sein sollten, so vermag man gerade für Anti-A sehr kräftige Immunsere mit einem Titer von 10 000—20 000 oder noch mehr herzustellen.

In kürzlich erschienenen Publikationen haben HIRSZFELD (4) und HIRSZFELD und KOSTUCH eine Reihe von Hypothesen über den auf genetischer Grundlage entwickelten Typ vorgetragen, die zum Teil jedoch, soweit sie dem Verf. verständlich sind, eher als eine neue Formulierung wohlbekannter Tatsachen zu betrachten sind. Der Ausgangspunkt ist das 0-Antigen und dessen angenommene Nachweisbarkeit auch bei A_1 - und B- (selbst wo der Genotypus als AA bzw. BB vorliegt) sowie bei AB-Individuen, wenn auch die Entwicklung des 0-Receptors bei den verschiedenen Typen verschieden stark ausgeprägt sei. Dieses wird als die Folge einer „Unvollständigkeit der Mutationen der 0-Gene in der Richtung von A und B“ erklärt, und man müßte wohl hiernach eine relativ kontinuierliche Reihe von mehr oder minder „starken“ A- und B-Genen annehmen. Diese Auffassung findet jedenfalls in unseren oben besprochenen Untersuchungen keine Stütze, wonach die Absorptionsfähigkeit der A-Blutkörperchen Anti-A gegenüber distinkt verschieden ist, je nachdem es sich um Blut des A_1 - oder A_2 -Typus dreht. Als eine andere Möglichkeit erwähnt HIRSZFELD die Existenz einer „Genkette“, d. h. „nicht nur allelomorphe Gene“, die je nach ihrer Quantität und Qualität bei dem betreffenden Individuum über die A- bzw. B-Stärke entscheiden, Vorstellungen, die rein spekulativer Art sind und hier nicht näher diskutiert werden sollen [vgl. auch MATTA (1, 2)].

In praktischer Hinsicht hat die Kenntnis des OAB-Systems eine außerordentlich große Bedeutung für die Auswahl geeigneter Spender zur *Bluttransfusion* gehabt; wenn dieses so wichtige therapeutische Mittel nun, im Gegensatz zu der Zeit vor 1900, praktisch gesprochen, ohne Gefahr angewandt werden kann, so hat man das natürlich der durch LANDSTEINERS Entdeckung erlangten Kenntnis zu verdanken, daß die antigene Struktur bei den verschiedenen Individuen verschieden ist, und dem Umstande, daß diese Entdeckung es möglich gemacht hat, dem Kranken Blut zuzuführen, das mit dem eigenen des Patienten übereinstimmt oder auf alle Fälle unter keinen Umständen eine solche Zusammensetzung aufweist, daß durch intravitale Reaktion zwischen Antigen und Antistoff gefährliche Folgen auftreten können. Es ist hier nicht der Platz dafür, auf die ganze Transfusionsfrage näher einzugehen. Was diese sowie die rechtsmedizinische Anwendung, speziell die Bedeutung der Erblichkeitsverhältnisse der Bluttypen für die Vaterschaftsbestimmungen¹, betrifft, so sei auf die Spezialliteratur verwiesen, welche bis 1932 sehr erschöpfend in STEFFANS Handbuch der Blutgruppenkunde behandelt worden ist, sowie in Monographien von SCHIFF (2, 14), HIRSZFELD (1, 2, 3), SNYDER (4), LATTES (1), WIENER (3), DUJARIC DE LA RIVIÈRE und KOSSOWITZ (1) u. a., und, was speziell die Bluttransfusion anbelangt, von KUBANYI und OEHLECKER.

4. Charakterisierung und Entwicklung der Antigene (Receptoren) im OAB-System.

a) Serologisch.

Das, was die einzelnen Typen innerhalb des Systems in der Hauptsache charakterisiert, sind die *antigenen* Stoffe in den Blutkörperchen, die oft als Receptoren (Empfänger, natürlich des entsprechenden Antistoffes) bezeichnet werden. Wie schon mehrmals im vorhergehenden erwähnt wurde, gibt es ein A-, ein B- und ein 0-Antigen, von denen man annehmen kann, daß jedes für sich aus mehreren Komponenten zusammengesetzt ist; sie entwickeln sich aber auf jeden Fall als Einheiten auf der Grundlage der entsprechenden Gene. Hier ist jedoch, wie oben ausgeführt wurde, für das 0-Antigen ein Vorbehalt zu machen. Das ergibt sich ja unter anderem eindeutig daraus, daß die 0-Substanz (obschon in geringem Grade) auch, besonders bei Neugeborenen, dort vorkommen kann, wo es kein 0-Gen gibt (so in den AB-Typen und eventuell auch in den homozygoten Typen, besonders A_2A_2).

¹ Vgl. auch das betr. Kapitel in Bd. II dieses Handbuchs.

Es muß hier bemerkt werden, daß das 0-Antigen, obgleich es möglicherweise als ein besonderer Teil (Komponente) des Menschen-Artantigens anzusehen ist, doch eine engere Verbindung zu den A- und B-Antigenen zu haben scheint als zu den übrigen Bluttypenantigenen (M, N, P usw.), was sich namentlich in der Weise äußert, daß seine Entwicklung von der Anwesenheit bzw. dem Fehlen von A und B in weit höherem Maße als von den zu anderen Systemen gehörenden Antigenen abhängig zu sein scheint. Auch diese Beobachtung berechtigt wahrscheinlich dazu, das 0-Antigen nicht als bloß ein gewöhnliches Artantigen aufzufassen, sondern womöglich als einen besonders differenzierten Teil des Artantigens. Es ist jedoch kaum möglich, eine vollkommen klare Formulierung seiner Natur zu geben.

Die Antigene sind schon im fetalen Leben (vom 2.—3. Monat, möglicherweise noch früher) entwickelt, wie für A und B von verschiedenen Untersuchern nachgewiesen wurde (L. und H. HIRSCHFELD (2), DÖLTER (1), MORVILLE (1, 2), KEMP (1, 2, 3), KEMP und WORSAAE, KNUDTZON, FURUHATA (8) u. a.); aber die volle Stärke ist auch bei der rechtzeitigen Geburt noch nicht erreicht. Die Stärke bei der Geburt kann etwas variieren, beträgt jedoch in der Regel etwa $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$ der später, d. h. im Laufe des ersten (oder zweiten) Lebensjahres, erlangten Stärke, welche sich dann das ganze Leben hindurch unverändert erhält.

Die beiden für alle antigenen Substanzen charakteristischen Eigenschaften, die Fähigkeit, sich spezifisch mit dem entsprechenden Antistoff zu verbinden, sowie die Fähigkeit, bei Immunisierung eine Antistoffproduktion auszulösen, finden sich bei A und bei B vor.

Dahingegen ist es bisher nicht gelungen, konstant Antistoff für das 0-Antigen zu erzeugen, da man bei Immunisierung mit 0-Blutkörperchen (bei Kaninchen) in der Regel nur Menschenartantistoff hervorbringt, der sich unterschiedslos von Menschenblut jeden Typs binden läßt und also keine Quote enthält, welche speziell auf die 0-Substanz eingestellt ist. Es ist ja übrigens klar, daß auch das Artantigen genetisch bedingt sein muß, und zwar, ebenso wie die übrigen konstanten Arteigenschaften, vermutlich in Abhängigkeit von einem homozygot anwesenden Gen oder von einem Zusammenspiel mehrerer solcher Gene. Das Ausbleiben der Produktion von besonderem Antistoff für die 0-Substanz, das bei immunisierten Kaninchen (oder anderen Tierarten) anzutreffen ist, findet möglicherweise seine Erklärung in einer „Konkurrenz der Antigene“, bei der sich das schwache Antigen nicht geltend zu machen vermag. Doch entsteht andeutungsweise hin und wieder Anti-0, aber in der Regel mit einem Titer, der nicht 8—16 oder soviel überschreitet, wie auch präformiert vorkommen kann. Dahingegen scheinen bessere Bedingungen für ein immunisatorisches Entstehen von Anti-0 vorhanden zu sein, wenn zur Immunisierung nicht Menschenerthrocyten, sondern „heterogenetisches“ Material, wie SHIGA-Bacillen, benutzt werden, welche letztere nach Untersuchungen von EISLER (1, 3, 4) u. a. (vgl. S. 356) hin und wieder Anti-0 mit einem recht beträchtlichen Titer geben können, was anscheinend speziell dann der Fall ist, wenn die Immunisierung bei Ziegen vorgenommen wird.

Was den bei Menschen hin und wieder präformiert auftretenden Antistoff, α_2 genannt, anbetrifft, so sei auf S. 350 und auf den Abschnitt über die Genese der Isoantistoffe (S. 373) verwiesen.

Eine nähere Besprechung der Technik, die bei der Herstellung der Immunsera Anti-A und Anti-B angewandt wird, sowie bei der Reinigung derselben von anderen Antistoffen, die sich gleichzeitig entwickeln, und die entfernt werden müssen, wenn die Immunsera als spezifisches Diagnostikum für Menschen-A und Menschen-B benutzt werden sollen, fällt aus dem Rahmen dieser Übersicht, weswegen auf die verschiedenen angeführten Handbücher verwiesen werden kann. Ein Vorzug, den solche Immunsera bei ihrer Anwendung vor den in Menschenseren vorkommenden, präformierten Isoantistoffen voraushaben, ist namentlich der hohe Titer des Agglutinins, welcher für Anti-A-Immunsere bis auf mehrere Tausend kommen kann, während er für Anti-B selten höhere Werte als 300—500 erreichen wird. Indessen ist es auch namentlich der Nachweis von A, der die Benutzung eines Serums mit hohem Titer notwendig machen kann, so speziell der von A_2 (bzw. A_3), besonders in der Verbindung

mit B (den A_2B - und A_3B -Typen), da die Agglutination in Grenzfällen nicht nur von der quantitativen Entwicklung des Receptors, sondern auch von der Konzentration des Antistoffes abhängt. Auch zum Nachweis der bei Neugeborenen vorhandenen Rezeptoren, die, wie besprochen, ihre volle Entwicklung noch nicht erreicht haben, können Immunsere am Platze sein.

Bei der Wahl von Kaninchen zwecks Immunisierung mit Menschen-A-Blut ist es notwendig, auf die *erbliche Konstitution des Kaninchens* eine gewisse Rücksicht zu nehmen. Wie erwähnt, erscheint das Menschen-A als ein Komplex, der aus einer Anzahl von Komponenten (die sich freilich als ein Ganzes auf der Grundlage des A-Gens entwickeln) zusammengesetzt ist; von diesen Komponenten kommen nun eine oder mehrere bei einer Anzahl Kaninchen vor, so daß als Folge davon kein Antistoff gegen diejenigen Komponenten gebildet wird, welche das Kaninchen besitzt. Man kann die Kaninchen, grob genommen, in zwei Hauptgruppen einteilen, mit und ohne A-Merkmal, und nur die letzte Gruppe eignet sich zur Antistoffproduktion. In Wirklichkeit sind Kaninchen mit A-Merkmal noch weiterhin in der Weise differenziert, daß Tiere, die nur einen verhältnismäßig geringen Teil des A-Antigens haben, Anti-A bis zu einem gewissen Grade zu bilden vermögen; unter allen Umständen kann jedes Kaninchen Antistoff gegen eine A-Komponente („A sensu strictiori“) bilden, die es *nur* bei Menschen gibt, und deren Nachweis bei keiner Tierart gelungen ist [möglicherweise abgesehen von anthropoiden Affen (LANDSTEINER und MILLER)]. Der Antistoff für eine solche einzelne Komponente, wie es die letztgenannte ist, gelangt jedoch, selbst bei energischer Immunisierung, nur selten über recht niedrige Titer (32—64) hinaus, weswegen ein solches Serum in praktischer Beziehung für ungeeignet angesehen werden muß. Die A-Komponenten bei dem Kaninchen treten nicht in den Erythrocyten auf, sondern in verschiedenen Orgazellen und zu einem gewissen Grade im Serum. Bei der Auswahl der geeignetsten Tiere kann man sich daher zweier Kriterien bedienen, welche namentlich von deutschen Forschern (Mitarbeitern in SACHS und SCHEFFS Laboratorium) nachgewiesen und näher untersucht worden sind. Das eine Kriterium besteht in der Untersuchung des präformierten Anti-Menschen-A im Kaninchenserum, da man im allgemeinen davon ausgehen kann, daß, je höher der Titer ist (er übersteigt jedoch sehr selten 16—32), desto weniger Aussicht vorhanden ist, daß hinderndes A-Antigen im Organismus des Kaninchens vorkommt. Das andere Kriterium ist der Nachweis von „A-Merkmal“ (A-Antigen) im Serum des Kaninchens. Eine Zusammenstellung und nähere Wertung der verschiedenen in der Literatur besprochenen Untersuchungsmethoden findet sich übrigens in neueren Arbeiten (1936) von O. THOMSEN (15) und TORB. ANDERSEN (2) (1937) vor, auf die verwiesen sei.

Was das Anti-B anbelangt, so gelingt es (wenigstens bei Kaninchen) niemals, so starke Immunsere zu erhalten. Dieser Umstand steht in Verbindung damit, daß die allermeisten Säugetiere mehr oder weniger zahlreiche B-Komponenten (bzw. mit Menschen-B „verwandtes“ B) im Organismus (Blutkörperchen oder Organen) haben. Was speziell das Kaninchen als Art betrifft, so haben FRIEDENREICH und WITH nachgewiesen, daß *alle* Kaninchen Teile des Menschen-B besitzen. Wird der beim Menschen auf Grund des B-Gens entwickelte B-Komplex mit $B_1B_2B_3 \dots$ benannt, so kann das Kaninchen-B als $B_2B_3 \dots$ bezeichnet werden, die Komponente B_1 kommt dagegen hier niemals vor (wohingegen es natürlich möglich ist, daß andere im Menschen-B-Komplex nicht vorhandene Komponenten im Kaninchen-B enthalten sind). Es folgt daraus, daß Kaninchen bei Immunisierung mit Menschen-B nur einen Antistoff bilden, der als Anti- B_1 bezeichnet werden kann und gegen die B_1 -Komponente des Menschen-B gerichtet ist, weswegen man sich nicht darüber zu wundern braucht, daß der Titer relativ niedrig werden muß, besonders, wenn man ihn mit dem Titer des Anti-A vergleicht, wo der von geeigneten Kaninchen produzierte Antistoff aus einer Reihe von Quoten besteht, deren Einzeltiter sich summieren.

Inwieweit andere Tierarten sich besser zur Produktion von Anti-Menschen-B eignen als die Kaninchen, ist vorläufig unsicher, doch liegt jedenfalls nichts Positives hierüber vor; auch haben die allermeisten Tierarten, wie erwähnt, ein Antigen, das dem Menschen-B mehr oder weniger ähnelt. Übrigens können auch andere Verhältnisse als die Anwesenheit von Menschen-B-ähnlichem Antigen im Organismus des immunisierten Tieres Einfluß auf die Antistoffproduktion haben. So besteht der Antistoff bei Hühnern, die mit Menschen-B immunisiert werden, nur aus Anti- B_2 (FRIEDENREICH und WITH); obwohl die Hühner kein B_1 im Organismus haben, wird doch kein Antistoff gegen B_1 gebildet.

Der serologische Unterschied zwischen A_1 und A_2 (A_3 verhält sich vermutlich wie ein akzentuiertes A_2) besteht wahrscheinlich in erster Linie darin, daß gewisse zum A-Komplex gehörige Komponenten in A_2 schwächer entwickelt sind als in A_1 . Möglicherweise kann es bei den einzelnen Individuen des A_2 -Typs etwas Variation hierin geben, so daß es hin und wieder zweifelhaft sein kann,

ob eine einzelne Komponente überhaupt vorkommt. Es sei jedoch bemerkt, daß man keinen Unterschied in der Zusammensetzung des Antistoffes aus verschiedenen Quoten nachzuweisen vermag, ganz gleich, ob man zur Immunisierung A₁- oder A₂-Blut angewandt hat. Das spricht natürlich dafür, daß es sich jedenfalls in den untersuchten Fällen um quantitative, aber nicht um qualitative Verschiedenheit gehandelt hat. Diejenigen Komponenten, welche in A₂ schwächer entwickelt sind als in A₁, gehören wenigstens hauptsächlich zu dem heterogenetischen FORSSMAN-Antigen, das, wie bereits 1924 von SCHIFF und ADELBERGER gezeigt wurde, für Menschen-A und Schafe¹ gemeinsam ist, während es keinen größeren Unterschied in der quantitativen Entwicklung von A sensu strictiori gibt. Hierauf ist es wenigstens zum Teil zurückzuführen, daß A₁ bei Zimmertemperatur von der α_1 benannten Fraktion des Anti-A agglutiniert wird, während dagegen A₂ nicht agglutiniert wird. Es ist auch wahrscheinlich, daß ein anderes Phänomen indirekt auf derselben Ursache beruht, nämlich die Hämolyse von A₁ in frischen (komplementhaltigen), ausgewählten Menschenseren vom 0- und B-Typ, die (bei Zimmertemperatur) auf A₂ nicht hämolysierend, sondern nur agglutinierend wirken. Die Antistoffquote, welche auf A₁ hämolysierend einwirkt, ist auf ein Antigen eingestellt, das im A₂ schwach entwickelt ist. Hier tritt keine Hämolyse, sondern Agglutination als Folge der Wirkung anderer Antistoffquoten ein. Bei A₁ ist die dem hämolysierenden Antistoff entsprechende Antigenkomponente so gut entwickelt, daß eine schnelle Hämolyse eintritt, bevor es zur Agglutination² kommen kann. Der Unterschied ist so ausgeprägt, daß man das besprochene Phänomen als diagnostische Methode zur Unterscheidung von A₁ und A₂ zu benutzen vermag [O. THOMSEN (7)]. Im gleichen Zusammenhange sei erwähnt, daß HAHN (2) nur Komplementbindungsreaktion mit alkoholischem Extrakt von A₁-, aber nicht von A₂-Blutkörperchen sah, oder es gab auf jeden Fall einen sehr beträchtlichen Titerunterschied.

Für das B-Antigen ist keine sichere serologische Differenzierung nachgewiesen worden, die, analog mit A₁, A₂, A₃, eine Trennung in Typen ermöglicht. Weder bei der Messung des „Empfindlichkeitstiters“ (d. h. der niedrigsten Serumkonzentration (Anti-B), bei der noch Agglutination vorkommt), noch bei der Messung der Fähigkeit zur Absorption von Antistoff wurden sichere, konstante Verschiedenheiten nachgewiesen. Die kleineren Variationen, die sich, wie zu erwarten ist, nachweisen lassen, dürften wohl teils auf zufälligen Fehlern in der Meßtechnik beruhen, teils auch auf tatsächlichen, aber relativ geringen Schwankungen, die in der Receptorenentwicklung als Folge paratypischer Verhältnisse oder möglicherweise auch von Verschiedenheiten in dem ganzen „Genmilieu“ auftreten, in welches das B-Gen eingefügt ist, und welches von Generation zu Generation variieren muß. Die wenigen Angaben, die es über verschieden starke B-Typen gibt [MASAKI und KOWASIMA, HONDA (1), MATTA (1, 2)], bieten keine Sicherheit dafür, daß die gefundenen Verschiedenheiten ein Ausdruck verschiedener B-Gene sind, welche Forderung notwendigerweise erfüllt werden müßte, falls man die Existenz mehrerer echter B-Typen anerkennen sollte.

¹ Die Verhältnisse haben sich als recht kompliziert erwiesen, da verschiedene Schafe nach eingehenden Untersuchungen von TORB. ANDERSEN (2) eine mehr oder weniger große Antigengemeinschaft mit Menschen-A haben [vgl. auch Untersuchungen von KOMYIA (1, 2) und WHEELER und STUART].

² Selbstverständlich wird auch A₁ von dem betreffenden Serum agglutiniert, falls das Komplement außer Funktion gesetzt wird (z. B. durch Erwärmung auf 56°). Da es sich um quantitative Verhältnisse handelt, muß ein Serum gewählt werden, dessen Stärke gerade passend ist. Sehr hämolytisch aktive Seren können auch, wenigstens bis zu einem gewissen Grade, A₂ bei Zimmertemperatur hämolysieren, und bei 37°, welche Temperatur die Hämolyse beschleunigt, wird A₂ in der Regel gelöst.

b) Chemisch.

Während die serologische Charakterisierung und Differenzierung der Typenstoffe durch zahlreiche Untersuchungen relativ gut bekannt ist, ist die Kenntnis der chemischen Natur und Zusammensetzung der Stoffe weit weniger entwickelt. Sämtliche Typenstoffe, ganz gleich, ob sie zum OAB-, MN- oder einem der einfacheren Systeme gehören, haben den Charakter von Antigenen oder wenigstens Halbantigenen (Haptenen), welche im allgemeinen in ihrer natürlichen Verbindung mit in den Erythrocyten vorkommenden Proteinstoffen in der Weise komplettiert sind, daß sie bei Immunisierung (in artfremdem Organismus) die Produktion entsprechenden Antistoffes hervorrufen. Das gleiche gilt übrigens für die Typenstoffe bei verschiedenen Tierarten, wo sogar Immunisierung innerhalb der Art oft zu Antistoffproduktion führt. Aus den antigenen Eigenschaften läßt sich nicht ohne weiteres der Schluß ziehen, daß die Typenstoffe Proteinstoffe sind, da es ja jetzt wohlbekannt ist, daß viele in Zellen (Bakterien, Gewebszellen usw.) vorkommenden Kohlehydrate, Lipide und vielleicht auch andere Verbindungen unter entsprechenden Verhältnissen als Antigene auftreten können.

Während sich nun Zellen, wie die Erythrocyten usw., wegen ihres großen Gehaltes an Eiweißstoffen nicht besonders gut für eine genauere chemische Analyse eignen, ist es bedeutend leichter, mit Flüssigkeiten, wie Speichel, Harn, Fruchtwasser usw. zu arbeiten; es hat sich ja, wie im Abschnitt S. 378 besprochen wird, erwiesen, daß solche Flüssigkeiten bei den meisten Menschen (dem sogenannten *Ausscheidertypus*) die O-, A- und B-Antigene enthalten, während die M-, N- und die übrigen besprochenen Antigene jedenfalls nur ausnahmsweise außerhalb der Erythrocyten vorkommen (welches Verhalten noch lange nicht gründlich genug untersucht worden ist). Einige Typenstoffe oder eventuell Teile derselben, z. B. des A-Stoffes, lassen sich außerdem durch Präzipitations- oder Komplementbindungsreaktion im alkoholischen Extrakt sowohl von Erythrocyten als auch von verschiedenen Organen nachweisen; es ist wohl wahrscheinlich, daß es sich hier vorzugsweise um Komponenten des sogenannten FORSSMANN-Antigens handelt, dessen chemischer Charakter kürzlich in einer Monographie von BRUNUS, auf die verwiesen sei, zum Gegenstand einer näheren Untersuchung gemacht wurde.

Nach den namentlich von BRAHN und SCHIFF (2, 3), BRAHN, SCHIFF und WEINMANN vorgenommenen Untersuchungen kommen die Typenantigene A und B sowohl in wasser- wie auch in alkohollöslicher Form vor, doch erscheint es vielleicht nicht sicher, ob es derselbe Stoff ist, der in den beiden Formen auftritt [SCHIFF (8)]. Es ist auch möglich, daß der anscheinend alkohollösliche Stoff in Lipoiden löslich ist und daher mit Alkohol extrahiert werden kann. In serologischer Beziehung gibt es da einen Unterschied insofern, als man die Komplementbindungsreaktion nur mit der alkohollöslichen Form erhalten kann; da aber diese Reaktion in hohem Maße von dem Milieu abhängig ist, besteht vielleicht kein Grund dazu, weitergehende Schlüsse hieraus zu ziehen. In der Form, in welcher die Typenstoffe in Sekreten wie dem Speichel usw. vorkommen, sind sie offenbar in der Weise komplettiert, daß Immunisierung mit einem solchen Sekret eine Antistoffproduktion ergibt.

Wo die Typenstoffe gebildet werden, ist unbekannt, doch ist es wohl wahrscheinlich, daß das Antigen, das in Sekreten wie dem Speichel, Magensaft usw. vorhanden ist, aus den das Sekret produzierenden Zellen stammt (vgl. im übrigen den Abschnitt über „Ausscheider“, S. 380).

SCHIFF und Mitarbeiter, besonders BRAHN, haben als die ersten versucht, so weit wie möglich den A-Stoff¹ aus dem Harn von A-Individuen zu reinigen.

¹ Über den Nachweis der serologischen Identität des Stoffes s. S. 379.

Diese Untersucher glauben den Nachweis führen zu können, daß der Stoff nicht den Charakter von Eiweißstoffen oder Lipoiden hat oder an solche gebunden ist, sondern daß er eher ein *Polysaccharid* ist. FREUDENBERG, EICHEL und DIRSCHEL haben durch Verbesserung der Methodik ein erheblich mehr konzentriertes Präparat erlangt (Ausbeute bis zu 80% des Ausgangsmaterials), das sich als ein Polysaccharid mit 4—5% Stickstoff erwies, wobei der letztere keine Verunreinigung, sondern ein Teil des Stoffes selbst zu sein scheint. Er dreht polarisiertes Licht nach links und reduziert die FEHLINGSche Lösung (nach Kochen mit Säure) in kräftiger Weise. In einer späteren Arbeit haben BRAHN, SCHIFF und WEINMANN Versuche mitgeteilt, in denen eine ganz ähnliche Substanz aus Handelspepsin hergestellt wurde, was insofern nicht verwundern kann, als es eine Tatsache ist, daß die Organe gewisser Tierarten und zwar speziell die Magenschleimhaut (welche Pepsin sezerniert), A-Substanz enthalten [SCHIFF (8): Schafanteil = F-Antigen; WITEBSKY (2, 5): Gemeinsames Antigen für Menschen-A und eine Gruppe von Schweinen]. Auch LANDSTEINER (6) hat aus Pferdespeichel (der ebenfalls bei *einigen*, aber bei weitem nicht allen Pferden eine serologisch wirksame A-Komponente enthält) ein ganz ähnliches Präparat hergestellt, das nach Hydrolyse etwa 50% Zucker (vermutlich Glucose) ergab und 7,4% Stickstoff enthielt. Für die Kohlenhydrateigenschaft des Stoffes spricht auch der LANDSTEINER und CHASE (1, 2) gelungene Nachweis, daß bestimmte, spezielle Bakterien, die verschiedene bakterielle Kohlenhydrate, welche bekanntlich oft Träger von innerhalb der betreffenden Bakterienart wirksamen Typeneigenschaften sind, anzugreifen und zu spalten vermögen, auch die A-Substanz im Pferdespeichel und in Pepsinpräparaten zerstören.

FREUDENBERG und EICHEL (1, 2), die weitere Methoden zur Reinigung des A-Stoffes ausgearbeitet haben, finden, daß das stickstoffhaltige Polysaccharid Galaktose, Aminohexose und 10% Acetyl (N-Acetyl) enthält, sowie daß es gegenüber Oxydationsmitteln außerordentlich beständig ist. Die Substanz erinnert in vielem an die kohlenhydrathaltigen Präparate, welche AVERY und GOEBEL aus der Kapsel der Pneumokokken vom Typus I isoliert haben; in diesem Zusammenhange ist es von Interesse, daß mehrere Untersucher (wie BAILEY und SHORB (1, 2), S. WITH) einen reichhaltigen Komplex von heterogenetischem Antigen (F-Antigen) in der Pneumokokkenkapsel fanden.

Das gereinigte A-Präparat ist gegenüber einer Reihe von Enzymen, speziell von proteolytischen, sehr widerstandsfähig, läßt sich aber von einem aus Magendarm und Leber der Weinbergschnecke gewonnenen Ferment (pH 4) zerteilen (FREUDENBERG und EICHEL). Außerdem wird es bei 37° leicht (etwas langsamer bei Zimmertemperatur) von einem Enzym zerstört, das im Speichel und Darminhalt der Menschen normalerweise vorhanden ist (SCHIFF und AKUNE); dieses Enzym greift übrigens nicht nur A sondern auch B an, weswegen Speichel, der auf eventuell anwesende Typensubstanz untersucht werden soll, sofort auf 80—100° erwärmt werden muß, da hierdurch das Enzym zerstört wird, ohne daß der koktostabile Typenstoff angegriffen wird. Die Frage, woher dieses Enzym stammt, speziell, ob es von dem Organismus selbst oder von bestimmten Bakterien produziert wird, ist der Gegenstand recht eingehender Untersuchungen gewesen [SCHIFF und WEILER, A. STIMPEL, O. SIEVERS (2, 3, 4), MOHARREM (1), SCHIFF und BURON, SATOH, SCHIFF (18), WITEBSKY und SATOH], ohne daß man die Frage als gelöst ansehen kann, da es für beide Möglichkeiten Argumente zu geben scheint. Das Ferment kommt übrigens nach SCHIFF und WEILER auch in gewissen Gewebsextrakten vor, z. B. in solchen von der Plazenta und in den Faeces einiger, doch nicht aller Tierarten [EISLER (5, 6)]. [Über die kürzlich mitgeteilten Untersuchungen von G. HARTMANN (2) über die Entstehung des Typenferments s. S. 380.]

Von JORPES und NORLIN (1, 2) wurde fernerhin nachgewiesen, daß es im Harn (sog. Ausscheider) *auch* typengeprägte Stoffe gibt, die sich in chemischer Beziehung anders als die besprochenen Stoffe verhalten und von *proteinartiger* Natur zu sein scheinen. Übrigens hat es ein nicht geringes Interesse, daß die Präparate, welche FREUDENBERG und EICHEL (1, 2) aus dem Harn von Individuen des 0- und B-Typs nach der gleichen Methode herstellten, wie sie zur Herstellung des A-Stoffes benutzt wurde, sich in chemischer Beziehung nicht sichtbar vom A-Präparat unterscheiden, dahingegen aber in serologischer Hinsicht, da nur die Präparate vom A-Urin die spezifischen, serologischen Reaktionen, z. B. die erwähnte Hemmung¹ der Schafbluthämolyse, geben.

c) Die serologische Diagnostik (Identifizierung) der Typen.

Im großen und ganzen ist die Typenbestimmung innerhalb der 4 Möglichkeiten, 0—A—B—AB, die denkbar einfachste, indem man als Kriterium für die Anwesenheit oder das Fehlen der Receptoren A und B die Agglutinationsreaktion

A-Serum (Anti-B)

B-Serum (Anti-A)

anwendet. Die Probe wird mit Hilfe eines Anti-A- und eines Anti-B-Serums, die sich bei niedriger Temperatur viele Monate hindurch unverändert aufbewahren lassen, in der Weise vorgenommen, daß man zwei Tropfen einer dünnen (etwa 2—3%) Suspension der zu bestimmenden Blutkörperchen in 0,9% NaCl-Lösung auf einen Objektträger bringt. Die Blutkörperchen brauchen an und für sich nicht gewaschen zu sein, da die geringe Menge von Serum (oder Plasma) des Individuums, die in einer Suspension wie der angeführten anwesend sein kann, ohne Bedeutung ist. Das ist natürlich wichtig, wenn es sich darum handelt, im Transfusionsfalle den Typ des Individuums schnell zu bestimmen. Dann wird zu dem einen Tropfen Blutsuspension ein Tropfen Anti-A- und zu dem anderen Tropfen Blutsuspension ein Tropfen Anti-B-Serum hinzugefügt. Nach Mischung auf dem Objektträger wird das Ergebnis im Laufe ganz weniger Minuten sichtbar, da im Falle von + -Agglutination die homogene Suspension schon für das bloße Auge feiner oder gröber granuliert aussieht, wobei die Intensität dieses Vorganges immer mehr zunimmt, bis nach einigen (5—10) Minuten das Maximum erreicht ist. Bei mikroskopischer Untersuchung

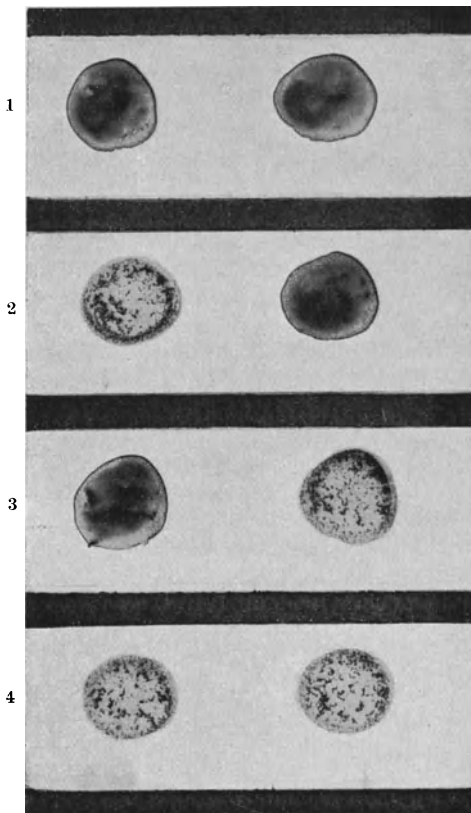


Abb. 3.

mit schwacher Vergrößerung (20—30mal) erscheinen die Erythrocyten in unregelmäßigen Klumpen zusammengeballt. Im Falle von Agglutination bleibt die Suspension homogen.

¹ Die Typenantigene B bzw. 0 lassen sich durch die spezifische Hemmung der Agglutination von B- bzw. 0-Blutkörperchen mit Anti-B bzw. Anti-0 (α_2) nachweisen.

Es gibt also folgende vier Möglichkeiten (s. Abb. 3):

	Serum mit <i>Anti-B</i>	Serum mit <i>Anti-A</i>
1.	—	—
2.	+	—
3.	—	+
4.	+	+

In 1) sind die untersuchten Blutkörperchen vom 0-Typ, in 2) vom B-, in 3) vom A- und in 4) vom AB-Typ. Als Testsera können entweder normale, ausgewählte Menschenserum des A-Typs (mit Anti-B-Gehalt) und des B-Typs (mit Anti-A-Gehalt) verwendet werden oder Immunsere. Die letzteren haben, wie erwähnt, den Vorzug, daß ihr Agglutinintiter sich erheblich höher hinaufbringen läßt als die in normalen Menschenserum vorkommenden Titer (vgl. S. 360).

Um die Richtigkeit der Bestimmung zu kontrollieren, wird die Probe umgedreht, indem man einen Tropfen Serum des seinem Typus nach unbekanntem Individuums zu Suspensionen von A- und von B-Blut hinzusetzt. Da das Serum, wie andernorts besprochen, mit nur wenigen Ausnahmen Anti-A und Anti-B „reziprok“ enthält, ist also zu erwarten, daß dem eben Angeführten folgendes Schema entspricht:

	Blutkörperchen	
	A	B
1.	+	+
2.	+	—
3.	—	+
4.	—	—

1) gibt den Typus als 0 an, 2) als B (das Serum enthält Anti-A), 3) als A (das Serum enthält Anti-B) und 4) als AB.

Wenn die beiden Proben dasselbe Ergebnis zeigen, so muß angenommen werden, daß der Typ richtig bestimmt worden ist. Indessen darf man nicht vergessen, daß hin und wieder sog. „defekte“ Typen¹ vorkommen, d. h. z. B. A-Typ ohne Anti-B, B-Typ ohne Anti-A und 0-Typ ohne das eine (oder eventuell beide) Agglutinin. In einem solchen Falle wird man also auf eine Nichtübereinstimmung treffen, welcher Vorgang stets zu einer sehr sorgfältigen, neuen Untersuchung auffordern muß, da ein Fehler bei der Bestimmung vorliegen kann. Fernerhin kann es vorkommen, daß ein Serum des A₂- bzw. A₂B-Typus α₁, welches A₁-Blutkörperchen agglutiniert, enthält, wodurch der falsche Eindruck entstehen kann, daß das A₂-Serum, das ja erwartungsgemäß auch Anti-B enthalten muß, von einem 0-Individuum herrührt. Es können auch andere sog. „Extraagglutinine“ anwesend sein und ein unerwartetes Resultat geben. Der geübte Untersucher wird zweifellos in *allen* Fällen ausfindig machen können, worauf die Nichtübereinstimmung zwischen dem gefundenen und dem zu erwartenden Ergebnis der Proben von Blutkörperchen und Serum desselben Individuums beruht. Die Angabe, die man hin und wieder in der Literatur antrifft, daß der Typus sich nicht bestimmen lasse, beruht fast immer auf dem Umstande, daß der Untersucher die Technik und die Deutung der gefundenen Resultate nicht völlig beherrscht. Obgleich also die Methodik im allgemeinen außerordentlich einfach ist, so gibt es doch eine Reihe von Fehlermöglichkeiten und die in früherer Zeit recht häufig vorkommenden Abweichungen von den nach BERNSTEIN'S Erbsystem zu erwartenden Befunden (vgl. S. 348) zeigen, daß man bis etwa 1925 mit einem keineswegs unbedeutlichen Fehlerprozent in verschiedenen von den veröffentlichten Materialsammlungen zu rechnen hat.

¹ Der Ausdruck „defekte Typen“ ist insofern irreführend, als er ohne Berechtigung davon ausgeht, daß Isoantistoff dort vorkommen soll oder muß, wo er nicht durch die Anwesenheit von Receptoren daran gehindert wird. Es ist indessen sehr wahrscheinlich, daß auch andere Ursachen als diese an dem Antistoffmangel schuld sein können (vgl. den Abschnitt über die Genese der Isoantistoffe, S. 372).

Wenn der Typus als A (oder AB) bestimmt worden ist, muß durch eine detailliertere Untersuchung (vgl. S. 349) entschieden werden, ob es sich um A₁ oder A₂ (eventuell A₃) handelt.

Die Isoantistoffe sind (ebenso wie die Immunantistoffe) oft imstande, andere serologische Reaktionen¹ als Agglutination hervorzurufen, so eventuell Präzipitation, Cytolyse, Komplementbindung und Förderung der Phagozytose von antigenhaltigen Zellen (Blutkörperchen usw.). Diese Reaktionen finden jedoch bei der Typenbestimmung frischen Blutes, eventuell mit Ausnahme der Hämolyse (vgl. S. 363), so gut wie gar keine Anwendung. Dagegen können sie, ebenso wie die verschiedenen Hemmungsproben, deren Ziel eine spezifische Bindung an das Antigen (und damit eine Reduktion des Titers) zu diagnostischen Zwecken ist, dann angewandt werden, wenn es sich um Typenstoffe handelt, die in Extrakten von Blut oder Gewebe, in Sekreten und in eingetrocknetem Blut (Blut- und Samenflecken usw.) gelöst sind.

Zur *Hemmungsprobe* können entweder Menschenserum mit Anti-A bzw. Anti-B oder entsprechende Immunsera benutzt werden. Ist z. B. der Nachweis von B-Stoff im Speichel erforderlich, so werden abgemessene Mengen Speichel (in einem konstanten Volumen 0,9% iger NaCl-Lösung) zu einer bestimmten Menge von Anti-B-Serum, dessen Titer (in natürlicher Form oder nach Verdünnung) 32—64 ist, hinzugesetzt. Nach $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde Stehenlassen werden die Titer, die die Speichel-Serummischungen in den Gläsern zeigen, gemessen, wobei sich eventuell ergibt, daß aller Antistoff in den Gläsern mit den stärksten Speichelkonzentrationen gebunden (Titer 0), in den folgenden Gläsern dagegen reduziert ist, bis man das Glas erreicht, in welchem der Titer unbeeinflusst ist (d. h., wo die Speichelkonzentration zu schwach ist, um irgendeine Hemmungswirkung ausüben zu können). SCHIFF (8) zieht zum Nachweis des A-Stoffes die Hemmung der Hämolyse von Schafblut in Menschen-A-Immunserum (Kaninchen) vor, da solches Serum ja eine Quote des für Menschen-A- und Schaf-Erythrocyten gemeinsamen, heterogenetischen F-Antigens enthält.

Die chemische Untersuchung hat, wie sich aus dem Vorstehenden ergibt, es noch nicht möglich gemacht, die Typenantigene als A, B und 0 zu identifizieren. Dagegen liegen aus den letzten Jahren interessante Untersuchungen von J. GROH und Mitarbeitern vor (s. auch WELTNER), wonach es möglich sein sollte, mit Hilfe von spektralphotometrischen Untersuchungen der Serumglobuline zwischen den Typen innerhalb des OAB-Systems zu unterscheiden. Soweit dem Verf. bekannt ist, sind diese Untersuchungen noch an keiner anderen Stelle nachgeprüft worden.

5. Die Entstehung und Verteilung der Isoantistoffe innerhalb der Typen. Die Möglichkeit erblicher Determinierung. Sogenannte „Extraagglutinine“ (bzw. „irreguläre Agglutinine“): α_1 , α_2 , Anti-0. Auftreten in verschiedenen Lebensaltern. Die Möglichkeit der Entstehung gewisser Antistoffquoten als Folge von Antigenzufuhr (Infektion usw.).

Bekanntlich wurde man sich schon frühzeitig über die Gültigkeit der sog. LANDSTEINERSchen Regel oder Regel von der *reziproken Verteilung* der Antistoffe und entsprechenden Antigene innerhalb des OAB-Systems klar. Es zeigte sich, daß Anti-A niemals bei Individuen mit A-Eigenschaft auftrat: diese hatten dagegen (jedenfalls mit nur wenigen Ausnahmen) Anti-B im Serum, es sei denn, daß das Individuum *auch* die B-Eigenschaft hatte (Typ AB). In entsprechender Weise verhielt es sich mit Individuen mit B-Eigenschaft: sie zeigten Fehlen von Anti-B und zugleich regelmäßige, wenn auch nicht konstante Anwesenheit von Anti-A.

Es ist eigentlich merkwürdig, daß man sich über dieses System, das es bei keiner anderen Tierart mit einer entsprechenden Regelmäßigkeit durchgeführt gibt, obschon dort präformierte Isoantistoffe mehr oder weniger häufig vorkommen, nur verhältnismäßig selten Gedanken gemacht hat. Namentlich ist

¹ Die Frage, ob es sich hierbei um verschiedene Funktionen des gleichen Antistoffes unter verschiedenen Bedingungen oder um die Wirkung verschiedener parallel entwickelter Antistoffe handelt, wird noch recht verschieden beantwortet; doch muß die über diese Frage entstandene Diskussion hier übergangen werden.

die wichtige Frage der *Genese* der Isoantistoffe nur wenig diskutiert worden, und, wenn eine Diskussion stattfand, hat sie sich im wesentlichen um die Frage gedreht, wie man sich das Zustandekommen der erwähnten *Verteilung* vorstellen müsse. Eine eingehende Erörterung findet sich freilich nur bei V. FRIEDENREICH (4) und O. THOMSEN (16). Im allgemeinen scheint man davon ausgegangen zu sein, daß die Entstehung als solche keine Erklärung braucht, und in bezug auf die Verteilung sind die meisten Autoren [BERNSTEIN (2), LAUER (1) MORVILLE (1, 2), FRIEDENREICH (4), EISLER und STIGLER u. a., welchen auch der Verfasser [O. THOMSEN (13)] sich vorübergehend anschloß, geneigt gewesen, anzunehmen, daß die Antistoffe bei allen Menschen gleichmäßig produziert und dann *in statu nascendi* an das entsprechende Antigen gebunden werden, wenn sich ein solches vorfindet, während sie dort, wo das korrespondierende Antigen fehlt, frei im Serum verbleiben sollten. Diese Annahme macht natürlich eine Voraussetzung erforderlich, der man sich sonst unwillkürlich ablehnend gegenübergestellt hätte, nämlich die, daß Produktion desjenigen Antistoffes stattfindet, für den das homologe Antigen als ein Teil des Organismus selbst vorkommt. In einem Falle, wo es sich um Immunisierung handelt, ist man sonst geneigt, davon auszugehen, daß die Immunisierung keine Antistoffproduktion ergibt, wenn eins von den eigenen Antigenen des Organismus parenteral zugeführt wird.

Obschon der Mechanismus eines solchen „horror autotoxicus“ eigentlich nicht geklärt ist, muß dieses Phänomen einem schon unwillkürlich berechtigt und zweckmäßig erscheinen, da sich anderenfalls als äußerste Konsequenz ergeben würde, daß der Organismus ständig Antistoff gegen alle seine eigenen Antigene produzierte; diese Antistoffe müßten dann andauernd nach und nach gebunden werden, ohne daß sie jemals eine solche Konzentration erlangen könnten, daß dadurch schädliche Wirkungen entstünden. Einzelne Forscher haben freilich zwischen „organismus- und blutfremden“ Stoffen unterscheiden wollen und nur Antistoffproduktion gegenüber blutfremden Antigenen, die in den Blutstrom gebracht worden sind, angenommen: von einer solchen Unterscheidung ist jedoch zu sagen, daß sie rein hypothetisch ist und wohl kaum von irgendwelchen Erfahrungstatsachen gestützt wird.

Die beim ersten Augenschein bestechende Annahme, daß die reziproke Verteilung der Isoantistoffe sich auf konstante Produktion und nachfolgende Bindung, wo eine solche möglich ist, zurückführen läßt, kann daher kaum aufrecht erhalten werden; dazu kommt außerdem noch, daß man keine Erklärung erhält, weswegen die Antistoffe produziert werden, denn der Versuch, dieselben als konstante „Artcharaktere“ zu betrachten, gibt ja nicht viel Erklärung und läßt sich übrigens auch nicht aufrechterhalten, wie aus dem Folgenden hervorgeht. Ferner kommt hinzu, daß die Isoantistoffproduktion etwas dem OAB-System Eigentümliches ist, während es keinen spontanen Antistoff (oder nur als seltene Ausnahme) für die Antigene des MN-Systems und nur in unregelmäßiger Weise für Typenantigene wie P usw. gibt. Weiterhin müssen die Verhältnisse in der Tierwelt mit in Betracht gezogen werden, wo wir alle Möglichkeiten von keinem oder ausnahmsweisem Vorkommen präformierter Isoantistoffe (Kaninchen, Huhn, Rind) bis zu mehr oder weniger häufigem Vorkommen (Schaf, Pferd usw.) vertreten sehen. Das alles spricht entschieden dafür, daß bestimmte („spezifische“) Gene die Grundlage der Isoantistoffproduktion sowohl beim Menschen als auch bei den verschiedenen Tierarten darstellen. Daß diese Gene nicht zu dem gleichen System wie die Gene für die entsprechenden Antigene gehören können, ist unmittelbar einleuchtend. Die Auffassung der Antigenentwicklung als der „primären“ und eigentlichen, an die sich sekundär die Antistoffproduktion, wie der Revers an die Vorderseite einer Medaille, schließen sollte, bietet daher auch keine befriedigende Erklärung. Außer einem bildlichen Symbol wird durch eine solche Hypothese nur wenig Klarheit geschaffen.

Einzelne Forscher haben es deswegen auch für notwendig gehalten, die Existenz besonderer Gene für die Antistoffe Anti-A (α) und Anti-B (β) anzunehmen.

So stellte FURUHATA (2, 3, 4, 5) 1927—28 eine etwas eigenartige Hypothese auf, wonach 3 gekoppelte Genpaare, ab, Ab und aB, die erbliche Grundlage sowohl für die Antigene A und B (dominierend) wie auch für die Isoantistoffe (rezessiv) darstellen sollten, wobei Anti-A in den Typen abab (Typus 0) und aBaB bzw. aBab (Typus B) erscheinen sollte, und in entsprechender Weise Anti-B dort, wo b homozygot vorliegt [0-Typus und A-Typus (AAbb bzw. Aabb)]. Abgesehen von dem Gekünstelten, das in der Annahme von 3 absolut gekoppelten Genpaaren liegt (vgl. oben S. 318), würde der Vorgang fast ohne Analogie sein, daß die rezessiven Gene für Antistoff, a und b, mit Genen (A und B) für Receptoren allel sein sollten, da doch allele Gene sonst immer die gleiche Gruppe von Eigenschaften beeinflussen (z. B. bei der Farbe von Blumen, Form von Samen usw., wohingegen es unwahrscheinlich sein dürfte, daß Farbe und Form von zur gleichen Allelgruppe gehörigen Genen einflußt werden sollten)¹.

Von SCHIFF und ADELSBERGER (1) ist eine andere Hypothese vorgebracht worden, die sich auf GOLDSCHMIDTS bekannte Annahme quantitativer Verschiedenheit der Gene stützt, A könne eine winzige B-Komponente enthalten, ebenso wie B eine entsprechende A-Komponente enthalte. Infolgedessen könnte eine Autoimmunisierung stattfinden, so daß die schwache Komponente den Antistoff zwar auszulösen, den homologen Antistoff aber nicht zu binden vermöchte, während die starke Komponente sich auch antistoffauslösend betätigen, danach aber den produzierten Antistoff binden müßte. Diese Hypothese fußt ja indessen auf der an sich schwer annehmbaren Voraussetzung, daß die eigenen Typen-antigene des Organismus in demselben Organismus eine antistoffauslösende Wirkung ausüben würden; auch würde es ganz willkürlich sein, eine solche Wirkung gerade auf die A- und B-Antigene begrenzen zu wollen.

L. HIRSZFELD (3, 4) bespricht in aller Kürze die Möglichkeit der Existenz besonderer, von den Typengenen getrennter Erbanlagen für die Isoantistoffe, ohne aber eine eigentliche Hypothese über ihre Betätigungsweise zu formulieren.

SCHERMER und SCHERMER und KAEMPFER (1, 2) und seine Mitarbeiter haben in mehreren Arbeiten über die Erblichkeitsverhältnisse der Bluttypen bei Tieren, insbesondere bei Pferden, hervorgehoben, daß das Isoagglutinin beim Pferd, Schwein und Schaf als von speziellen Genen bedingt aufzufassen sei. SCHERMER nimmt an, daß alle Pferde Gene für zwei Antistoffe haben, die, ebenso wie die menschlichen, α und β benannt werden und daß die Gene stets homozygot vorhanden sein müssen. Ein jedes Individuum müßte demnach die Antistoffe produzieren welche aber, wenn entsprechendes Antigen (Receptoren) vorhanden ist, „intravital“ gebunden werden sollten. Das Vorhandensein genau derselben Erbgrundanlage stellt sich SCHERMER auch beim Menschen vor. Dazu ist jetzt wohl zu sagen, daß eine Annahme, die sich auf konstantes Vorkommen von Homozygotie gründet, weder mehr noch weniger besagt als die Auffassung der Antistoffproduktion als einer konstanten Arteigenschaft, wobei es wiederum ganz unsicher bleiben muß, ob dieselbe auf der homozygoten Anwesenheit „spezifischer“ Gene begründet ist oder als die Wirkung eines Zusammenspiels zwischen mehreren (homozygoten) Genen anzusehen wäre, welche letztere, außer der Produktion von Isoantistoff, mehr oder weniger zahlreiche andere Artcharaktere verursachen (vgl. den Abschnitt SCHERMERS in diesem Handbuch).

DUPONT glaubt dagegen, das Vorkommen besonderer Isoantistoffgene ausschließen zu können, und er nimmt an, daß die Antistoffe durch Immunisierung mit von außen kommenden Antigenen entstehen, welche letztere er sich als weit verbreitet in der Natur und als resistent gegen die Fermente im Magen-Darmkanal vorstellt. Die Verteilung würde dann die einfache Folge davon sein, daß die Antigene in einem Organismus, in dem sie schon im voraus vorhanden sind, wirkungslos bleiben. Es ist klar, daß eine solche Theorie nur in sehr beschränktem Umfange annehmbar ist; andererseits ist aber zuzugeben; daß besonders Komponenten der F-Antigenengruppe („heterogenetisches Antigen“) in der Natur u. a. in zahlreichen Bakterienarten sowohl von saprophytischem als auch von pathogenem Charakter sehr verbreitet sind, und daß jedenfalls im Anti-A eine spezifische Anti-F-Quote enthalten sein kann. Es dürfte jedoch einleuchten, daß das sehr regelmäßige Vorkommen von Anti-A und Anti-B, welches einige Wochen (oder Monate) nach der Geburt beginnt und während der Dauer des ganzen Lebens anhält, nicht allein von Immunisierung mit zufälligerweise eingedrungenem Antigen verursacht sein kann (vgl. übrigens das weiter unten, S. 376, Folgende).

Der Verfasser (16) der vorliegenden Übersicht hat in einer 1936 erschienenen Arbeit das Isoantistoffproblem eingehend behandelt und möchte in bezug auf Einzelheiten auf diese Veröffentlichung hinweisen. Als Zusammenfassung der jetzigen Auffassung des Verfassers sei folgendes hervorgehoben:

¹ Eine andere Sache ist es natürlich, daß ein einzelnes Gen einen Einfluß auf mehrere Eigenschaften haben kann, sog. *pleiotrope* Wirkung.

Zieht man nicht nur die Verhältnisse im OAB-System, sondern auch diejenigen in den übrigen beim Menschen vorkommenden Bluttypsensystemen (MN, P, G, H usw.) in Betracht und fügt dazu, was über Bluttypen bei verschiedenen Tierarten bekannt ist, so muß die größte Wahrscheinlichkeit dafür sprechen, daß der Produktion von präformiertem Isoantistoff bestimmte Gene zugrundeliegen. Dort, wo sich keine solchen Gene in dem gesamten Genotypus des Individuums vorfinden, entsteht kein Isoantistoff. Dahingegen kann sehr wohl ein bestimmtes Gen anwesend sein, ohne daß das Individuum Antistoff produziert, da die Produktion ausbleibt, wenn das mit dem Antistoff homologe Antigen (das ja ebenfalls erblich bedingt ist) im Organismus (speziell in den Blutkörperchen) entwickelt ist.

Die Antistoffproduktion auf erblicher Grundlage muß also vermutlich auf einen ganz ähnlichen Prozeß oder eine Reihe von ganz ähnlichen Prozessen zurückzuführen sein wie derjenige (oder diejenigen), der uns unter dem Namen der Immunisierung bekannt ist. Bei dieser letzteren werden die Prozesse, die wahrscheinlich aus einer Kette von chemischen Reaktionen mit dem Erscheinen des Antistoffes als Schlußresultat bestehen dürften, von dem von außen her eingeführten Antigen in Gang gesetzt. Wo das spezifische Gen vorkommt, wird eine analoge Reihe von Prozessen in Gang gesetzt, die in dem sog. präformierten Antistoff resultiert, da das Gen als solches spezifisch immunisierend wirkt.

Indessen sprechen alle Erfahrungen dafür, daß, falls ein bestimmtes Antigen als ein Bestandteil in den Zellen oder Flüssigkeiten (Plasma, Lymphe usw.) des Organismus auftritt, die Wirkung der parenteralen Zufuhr desselben Antigens ausbleibt, obschon wir uns im augenblicklichen Zeitpunkte nur hypothetische Vorstellungen darüber machen können, an welchem Punkte die Kette unterbrochen wird (vgl. S. 369). Die andere Möglichkeit, daß die Antistoffproduktion ungehindert in Gang kommt, aber nur die *sichtbare* Wirkung, das Erscheinen *freien* Antistoffes, ausbleibt, weil der Antistoff im Augenblick der Produktion an das in den Zellen usw. befindliche Antigen gebunden wird, ist so gewagt, daß sie verworfen werden muß; denn die äußerste Konsequenz davon würde die sein, daß der Organismus zu jeder Zeit Antistoff gegen alle seine Antigene produzieren, ihn dann aber wieder binden würde, ohne daß sich daraus eine Schädigung des Organismus ergäbe. Selbst wenn man sich möglicherweise diese letztere Eventualität, wenn auch nur schwer, vorstellen könnte, falls eine ganz besonders glückliche Abgestimmtheit von Produktionstempo, Menge des disponiblen, zur Bindung geeigneten Antigens, spontaner Ausscheidung und Zerstörung des Antistoffes per Zeiteinheit usw. vorläge, würde das ganze System doch eine so unwahrscheinliche Energieverschwendung darstellen, daß man sich unwillkürlich weigert, einen solchen Gedankengang zu akzeptieren. Falls wir indessen davon ausgehen können, daß keine Antistoffproduktion gegen die eigenen Antigene des Organismus vor sich gehen kann, wird die Vorstellung von der immunisierenden Rolle des spezifischen Isoantistoffgens nur in logischer Weise fortgesetzt, wenn man annimmt, daß auch keine Antistoffproduktion eintritt, wenn das Gen sich in einem Organismus vorfindet, in dem bereits das homologe Antigen entwickelt ist. Es wäre also nicht das Bluttypengen (A oder B) als solches, sondern das schon anwesende Antigen, das den genetischen Immunisierungsprozeß unterdrückt. In diesem Zusammenhange kann hervorgehoben werden, daß das Antigen schon sehr frühzeitig im Fetalleben entwickelt ist, während die Isoantistoffproduktion erst mehrere Monate nach der Geburt des Individuums wirksam wird, wenn sie überhaupt die Möglichkeit zu erscheinen haben.

Nach der angeführten Auffassung bereitet es keine gedanklichen Schwierigkeiten, die eine Seite der reziproken Verteilung zu verstehen, nämlich das Fehlen des Antistoffes dort, wo homologes Antigen zur Stelle ist. Die Schwierigkeit

taucht erst dann auf, wenn erklärt werden soll, warum es immer oder so gut wie immer Anti-A bzw. Anti-B dort gibt, wo homologes Antigen fehlt (also Anti-A und Anti-B im 0-Typ, Anti-B im A-Typ und Anti-A im B-Typ). Dieses Phänomen läßt sich natürlich — jedenfalls anscheinend — leicht erklären, wenn man davon ausgeht, daß die betreffenden Gene für die Antistoffe stets homozygot anwesend sind, wie SCHERMER es annimmt. Diese an und für sich nicht wahrscheinliche Annahme ist jedoch keinesweges notwendig, ja man kann sogar sagen, sie läßt sich nicht gut mit den tatsächlichen Verhältnissen vereinigen, da es ein Faktum ist, daß eine gewisse, wenn auch kleine Zahl von „defekten“ Typen vorkommt, d. h. A ohne Anti-B, B ohne Anti-A, 0 mit nur Anti-A oder nur Anti-B oder womöglich sogar ohne irgendeinen Antistoff. Wie zahlreich diese „defekten“ Typen sind, läßt sich schwer mit Sicherheit entscheiden; zu einem gewissen Grade ist die Grenze zwischen niedrigem Titer (1—2) und 0 fließend, wobei die angewandte Technik nicht ohne Bedeutung ist. Unter allen Umständen gibt es solche „defekte“ Typen, und sie lassen sich also, bei Annahme von konstant homozygoten Genen, nur in der Weise erklären, daß die Antistoffproduktion aus dem einen oder anderen unbekanntem Grunde dort ausgeblieben war, wo sie nach der genetischen Grundlage hätte zur Stelle sein müssen, welche Annahme kaum als befriedigend empfunden werden kann. Es erhebt sich daher die Frage, ob man nicht eine wahrscheinlichere Erklärung erhalten würde, wenn man vermutet, daß die Antistoffproduktion, von Anti-A bzw. von Anti-B, von einer kleinen Gruppe alleler Gene für Anti-A und einer anderen entsprechenden Gengruppe für Anti-B abhängt, welcher Gedanke sehr gut dazu passen würde, daß die Isoantistoffe sich aus mehreren Quoten zusammensetzen, die keineswegs bei allen Individuen mit Antistoff gleichartig vertreten sind. Hypothetisch könnte man sich zwei oder drei Gene vorstellen, die eventuell in Verbindung mit einem in den Gengruppen vorhandenen Gen für Fehlen (0) stehen. Die Wirkung nur eines der Antistoffgene (hetero- oder homozygot) würde also die sein, daß ein Antistoff entstände, der weniger zusammengesetzt ist, als wenn zwei Antistoffgene (heterozygot) anwesend sind; die einzelnen Quoten würden dann Antigenkomponenten im A bzw. im B entsprechen. Von diesen letzteren wissen wir, daß sie als eine Ganzheit auf der Grundlage des spezifischen A- bzw. B-Gens entstehen; doch schließt das ja nicht die Möglichkeit aus, daß die einzelnen Antistoffquoten in genetischer Beziehung voneinander unabhängig sein könnten. Unter allen Umständen *muß* eine Erklärung dafür gegeben werden, daß Anti-A bzw. Anti-B bei den einzelnen Individuen verschiedenartig zusammengesetzt sind. Auch die selten auftretenden „defekten“ Typen würden eine natürliche Erklärung bekommen, wenn man ein Gen für Fehlen (0) der Antistoffproduktion annimmt. Wenn dieses Fehlen recessiv und das 0-Gen im Verhältnis zu den „positiven“ Genen selten ist, müßte man ja gerade erwarten, daß der „defekte“ Typ nur als Ausnahme vorkommt, und es bestände kein Grund zu der Annahme eines unmotivierten Ausbleibens der Antistoffproduktion, welche Vorstellung sich wohl auch nur schwer in Fällen akzeptieren ließe, wo der Typ des Individuums 0 ist, und wo entweder nur Anti-A oder nur Anti-B fehlen, während der andere Antistoff gut entwickelt ist. Es dürfte wohl viel natürlicher erscheinen, dieses Verhalten als das Ergebnis des Genotypus oo in der einen Gengruppe aufzufassen, während in der anderen ein oder mehrere Gene für Antistoffproduktion enthalten sind.

Wie erwähnt, sind die Antistoffe, speziell Anti-A, aus mehreren (2-3-4 oder vielleicht noch mehr) verschiedenen Quoten zusammengesetzt, die bei den Individuen mit Anti-A nicht gleichartig auftreten. So gibt es teils Quoten, die von Schafblutkörperchen gebunden werden können, und zwar wiederum nicht von allen Schafen in gleich hohem Grade [Torb. ANDERSEN (2)], teils kommt wenigstens eine Quote vor, die sich nicht von den Blutkörperchen irgendeines Schafes binden läßt (und wahrscheinlich auch nicht von denjenigen irgendeiner anderen Tierart, möglicherweise abgesehen von anthropoiden Affen).

Diese Quoten entsprechen verschiedenen Antigenkomponenten¹ im A-Antigen, die bei *allen* Individuen innerhalb des einzelnen A-Typus (A_1 , A_2 , A_3) gleich sind und auf Grund des betreffenden A-Gens entstehen. Dagegen gibt es, wie andernorts (S. 362) näher besprochen wird, einen gewissen Unterschied zwischen dem Antigengehalt in A_1 und in A_2 (und in A_3).

Die angeführte Auffassung von der Genese der Isoantistoffe findet u. a. eine Stütze in dem verschiedenen Titer, den die Antistoffe bei verschiedenen Individuen zeigen, da unter der Voraussetzung, daß alle anderen Faktoren gleich sind, anzunehmen ist, daß der Titer um so höher sein wird, je mehr Antistoffquoten vorkommen, obschon es natürlicherweise auch möglich ist, daß die einzelne Quote in ihrer Quantität variieren kann.

Was das Anti-B anbetrifft, so haben FRIEDENREICH und WITZ durch sorgfältige, systematische Untersuchungen nachgewiesen, daß Anti-B ebenfalls im Hinblick auf seine Zusammensetzung zu variieren vermag, da einige Individuen eine oder mehrere Quoten enthalten, welche anderen Individuen fehlen (insbesondere eine Quote, die sich nicht von Kaninchenblutkörperchen oder solchen anderer Tierarten binden läßt, sondern nur von Menschen-B-Blut, woraus folgt, daß einige Anti-B-Sera bei Absorption mit Kaninchenblutkörperchen vollständig von dem Anti-B „geleert“ werden können, während in anderen Seren dagegen eine Quote zurückgelassen wird [s. auch MARBERG, FISCHER (3), DUPONT, DAHR (6), KAUFERERZ]. Kürzlich haben FRIEDENREICH (15) und FRIEDENREICH und THYSSEN nachgewiesen, daß auch eine B_1 -Komponente, die die menschliche Anti- B_1 -Quote bindet, im Speichel einiger Pferde nachweisbar ist. Das B-Antigen im Pferdespeichel ließ sich somit durch die angewandte Technik vom B der Menschenerthrocyten nicht unterscheiden. Ähnliche Untersuchungen bei verschiedenen Tierarten sind von DAHR und LINDAU vorgenommen.

Zur weiteren Beleuchtung der Frage nach der Genese der Isoantistoffe muß erwähnt werden, daß man so gut wie niemals (ganz isolierte Ausnahmen sind von E. WOLFF und JONSSON (1) und FRIEDENREICH (13) (Anti-M) mitgeteilt worden] Antistoff für die M- und N-Antigene vorfindet, woraus ja hervorgeht, daß es nicht zum Wesen der Bluttypensysteme gehört, daß Antistoff erscheint, nur weil das entsprechende Antigen fehlt; die Verhältnisse liegen dagegen anders für den P-Receptor, da hier LANDSTEINER und LEVINE (2, 3, 4, 9) bei einer Anzahl von Personen (ohne P) „spontanes“ Auftreten von Anti-P antrafen. Für ein besonderes, von NIGG (2) beschriebenes, wahrscheinlich mit P nahe „verwandtes“ Receptor-Antistoffsystem wurde ein deutliches familiäres Auftreten des Antistoffes festgestellt, wobei sich der letztere als dominierende, von einem spezifischen in der Gesamtbevölkerung verhältnismäßig selten erscheinenden Gen abhängige Eigenschaft zu verhalten schien. Das hat anscheinend auch für das von LANDSTEINER und LEVINE (9) beschriebene „Extraagglutinin I“ Gültigkeit, welches auch bei Kaninchen nachgewiesen wurde, wo es sich eindeutig erblich bedingt zeigte.

Zur weiteren Aufklärung über die vermutlich liegenden Gene für die Isoantistoffentwicklung ist folgendes anzuführen: wie andernorts (S. 350) erwähnt, kommt hin und wieder das „Extraagglutinin“ α_1 bei Individuen vom A_2 - und namentlich vom A_2B -Typus vor, bei Individuen von Typen mit A_1 -Eigenschaft dagegen nie. Diese Anti-A-Quote (α_1) reagiert nicht mit A_2 , insofern als die Blutkörperchen, im Gegensatz zu A_1 -Blutkörperchen, (bei Zimmertemperatur) nicht agglutiniert werden. Bei Individuen mit A_1 -Eigenschaft wird das Gen daher wirkungslos bleiben, weil das entsprechende Antigen die Entwicklung hemmt. Daß α_1 nicht bei *allen* Individuen mit A_2 zu finden ist, wird leicht verständlich, wenn diese bestimmte Anti-A-Quote nur auf Grund eines bestimmten Gens erscheint, das zur Gruppe der Gene für Anti-A im ganzen gehört, und wenn dieses mit anderen Anti-A-Genen alternierende Gen nur mit einer gewissen, relativ geringen Häufigkeit vorkommt. Eine andere Ursache für das relativ seltene Auftreten von α_1 kann die sein, daß die entsprechende Antigenkomponente, die in A_1 relativ gut entwickelt ist, vermutlich gar nicht oder nur ausnahmsweise in A_2 *gänzlich* fehlt. Es ist anzunehmen, daß in der Regel diese Antigenkomponente (in Übereinstimmung mit der Zusammensetzung des durch

¹ Wie mehrmals in dieser Übersicht ausgeführt wurde, kann auch von „verwandten“ Antigenen die Rede sein, die eine verschiedene relative Spezifität gegenüber einem gegebenen Antistoffe zeigen, wie namentlich von LANDSTEINER (7) hervorgehoben wurde; doch muß man bei der Beschreibung um der Klarheit willen vorziehen, die Verhältnisse als beruhend auf abgegrenzten Antigenkomponenten und entsprechenden Antistoffquoten zu formulieren.

Immunisierung mit Menschen-A₂ erzeugten Immunsereums) mehr oder weniger schwach entwickelt vorkommt, so daß es eine Frage der Balance wird, ob das Antigen (die Komponente) genügend stark ist, um die Produktion von α_1 zu unterdrücken, oder ob es so schwach ist, (eine gewisse Variation dürfte wahrscheinlich sein), daß die unterdrückende Wirkung ausbleibt. Von dieser Auffassung aus ist es auch gut zu verstehen, daß α_1 sich am häufigsten und stärksten im A₂B-Typus vorfindet, da B bekanntlich die A₂-Komponenten in nicht geringem Grade unterdrückt [O. THOMSEN (3, 4)].

Die Anhänger der Theorie von der konstanten Antistoffproduktion mit eventueller intravitale Bindung werden, worauf FRIEDENREICH (4) aufmerksam macht, ohne die Aufstellung einer Hypothese nicht in der Lage sein, eine Erklärung dafür zu geben, warum α_1 nicht auch hin und wieder bei A₁-Individuen vorkommt (die Erfahrung weist, daß es hier niemals vorkommt), denn α_1 läßt sich bei Körpertemperatur auch nicht an A₁-Blutkörperchen binden, sondern nur bei Temperatur unter 20–22°. Der Grund für das Fehlen von α_1 bei A₁-Individuen kann also nicht intravitale Bindung sein, wie sie in der Theorie von der universellen Produktion vorausgesetzt wird. FRIEDENREICH vermutet daher, daß α_1 in statu nascendi mehr avid ist und daher an das A₁-Blut gebunden wird, doch gibt es dafür keinen anderen Anhalt. Es muß deshalb für wahrscheinlicher gehalten werden, daß es bei A₁-Individuen überhaupt nicht produziert wird, auch nicht wenn die spezifische Anlage vorhanden ist.

Es ist auch verständlich, daß das „Extraagglutinin“¹ α_2 nur bei gewissen Individuen vom A₁- bzw. A₁B-Typus angetroffen wird. Da der Antistoff vermutlich gegen die „0-Substanz“ gerichtet ist und nicht gegen den A₂-Receptor, kann sein Auftreten nur dort erwartet werden, wo die 0-Substanz am schwächsten bzw. in nicht nachweisbarem Grade entwickelt ist, d. h. bei gewissen Individuen vom A₁- bzw. A₁B-Typus². In den 0- und A₂-Typen ist dagegen das Antigen so kräftig entwickelt, daß die Produktion des α_2 verhindert wird. Auch hier ist anzunehmen, daß einige A₁- und A₁B-Individuen genügend 0-Substanz besitzen, um die Bildung von α_2 verhindern zu können, obschon seinem Erscheinen genetisch nichts im Wege steht.

Übrigens ist zu bemerken, daß zwischen der Häufigkeit eines „isolierten“ Receptors (d. h. außerhalb des OAB-Systems) und derjenigen des entsprechenden Antistoffes sehr wohl eine ausgesprochene Verschiedenheit bestehen kann. So hat z. B. A. ZACHO (3) über das Vorkommen eines sehr seltenen Isoantistoffes berichtet, der zufällig bei einer Patientin vom A-Typus ermittelt wurde und für den etwa 60% aller untersuchten Menschen Antigen in den Erythrocyten besaßen. Versuche, den Antistoff bei Verwandten der Patientin nachzuweisen, blieben erfolglos (es handelte sich freilich nur um 8 Personen).

Weiterhin muß angeführt werden, daß nach Untersuchungen von KACZKOWSKY (2), von SCHERMER und KAEMPFER (2), die an Schafen bzw. an Schweinen vorgenommen wurden, kaum ein Zweifel daran möglich ist, daß die Isoagglutinine hier einem einfachen Erbgange folgen, wo das Gen für Anwesenheit von Agglutinin über das Gen für Fehlen dominiert; es dürfte wohl recht unwahrscheinlich sein, daß nicht auch für die Menschen analoge Verhältnisse herrschen sollten, was die präformierten Isoantistoffe anbetrifft. STUART und Mitarbeiter führen an, daß Kaninchen mit besonders reichlichem, präformiertem Antistoff für Menschen-A diese Eigenschaft als einen erblichen, dominanten Charakter aufwiesen. Ob dieser Antistoff als Isoantistoff bezeichnet werden darf, kann vielleicht umstritten werden, doch muß man sich vor Augen halten, daß eine Anzahl Kaninchen, ebenfalls auf erblicher Basis, mehr oder weniger zahlreiche Menschen-A-Komponenten im Organismus, d. h. in den Geweben, aber nicht in den Blutkörperchen aufweisen, und bei solchen Tieren erscheint kein Antistoff, obgleich die Erbanlage vorhanden ist. Die Menschen sind anscheinend teils durch das sehr häufige Vorkommen der Gene für Anti-A und Anti-B, teils auch infolge der komplizierten Zusammensetzung dieser Antistoffe aus verschiedenen Quoten anders gestellt. Um Mißverständnisse zu vermeiden, sei betont, daß es, selbst wenn mehrere allele Gene für Anti-A und Anti-B beim Menschen vorkommen, selbstverständlich gut möglich ist, daß das einzelne Gen mehr als eine Quote hervorbringt; die Hauptsache ist nur die Annahme, daß die verschiedenen, als allel angesehenen Gene Antistoff von verschiedener Zusammensetzung erzeugen.

Was die Produktion der menschlichen präformierten Isoantistoffe anbelangt, so geht dieselbe gar nicht oder jedenfalls nur ganz ausnahmsweise beim Fetus oder beim neugeborenen Kinde vor sich. Im Gegensatz dazu gibt es, wie erwähnt, die Typenantigene in entwickelter Form schon frühzeitig im Fetal-

¹ Die Bezeichnung „Extraagglutinin“ für α_1 und α_2 ist in Wirklichkeit inadäquat, da es keinen prinzipiellen Unterschied zwischen diesen und anderen Isoantistoffen gibt.

² Wahrscheinlich auch bei Individuen vom B-Typus, wo α_2 allerdings bei Anwendung von A-Blutkörperchen infolge des im Serum enthaltenen Anti-A nicht unmittelbar nachweisbar ist.

leben, obschon die volle Stärke erst etwa $\frac{1}{2}$ —1 Jahr nach der Geburt des Kindes erreicht wird. Hierdurch wird die Hemmung homologen Antistoffes ermöglicht, vorausgesetzt, daß die Annahme richtig ist, daß die Anwesenheit des Antigens eine fortgesetzte Antistoffproduktion auch dort verhindert, wo im übrigen die Vorbedingungen für eine solche, in diesem Falle die spezifischen Antistoffgene, zur Stelle sind.

Zum Schluß des Fetallebens und bei dem neugeborenen Kinde (Nabelschnurblut) kommt allerdings sehr oft Isoantistoff im Serum vor, und zwar nur solcher, der nicht zu den Typenreceptoren in den Blutkörperchen des Kindes paßt; doch stammt dieser Antistoff von der Mutter und hat die Placenta passiert, was sich unter anderem daraus ergibt, daß er, wie es auch bei anderer passiver Immunisierung der Fall ist, im Laufe der ersten Monate wieder verschwindet, worauf die eigene Produktion des Kindes beginnt. In der Literatur gibt es zwar auch Angaben über Produktion von Antistoff gegen Schluß des Fetallebens (Nabelschnurblut); insoweit es sich aber um mehr als ganz seltene Ausnahmen handeln sollte, welche letztere natürlich vorkommen könnten, beruhen solche Angaben auf Fehlern in der Untersuchung, die namentlich durch die Beimischung von gelatinöser Substanz (von der Nabelschnurflüssigkeit) zum Serum verursacht werden, da hierdurch Pseudoagglutination auftreten kann. Im Laboratorium des Verfassers, in dem im Laufe der Zeit Tausende von Blutproben untersucht worden sind, wurde niemals im Serum des neugeborenen Kindes ein Isoantistoff beobachtet, der nicht von der Mutter stammen konnte.

Wenn man im Serum des Kindes nur Antistoff findet, der den Receptoren seiner Blutkörperchen nicht entspricht, so ist das wohl darauf zurückzuführen, daß homologer Antistoff entweder an das fetale Gewebe der Placenta gebunden wird [soweit dieses letztere typengeprägt ist, was jedoch mehrere Untersucher bestreiten (s. S. 378)] oder die Placenta passiert und an die Blutkörperchen des Kindes gebunden wird. Es ist behauptet worden, daß das Serum des retroplazentären (mütterlichen) Blutes durchgängig niedrigere Antistofftiter hat als das Blut, das z. B. aus einer Armvene der Mutter entnommen ist; doch dürfte es sich hierbei jedenfalls im wesentlichen um ein Kunstprodukt handeln [HAMBURGER (2)], das bei der Sprengung der Eihäute durch Beimischung von Fruchtwasser verursacht wird, und gerade im Fruchtwasser kommen, wie PUTKONEN (1, 2) nachgewiesen hat, sehr kräftige Typenantigene vor, welche dem Typus des Fetus entsprechen. Übrigens ist es nicht verwunderlich, daß Isoantistoff, der dem Typus des Kindes entspricht, in den Kreislauf des Fetus übergehen kann, ohne Schaden anzurichten, denn der Titer des Antistoffes, der die Placenta passiert hat und nicht den Receptoren des Kindes entspricht, ist stets niedrig (in der Regel 1—2—4, sehr selten 8—16); hieraus darf man schließen, daß per Zeiteinheit auch von demjenigen Antistoff, der mit den Typenantigenen des Kindes homolog ist, nur sehr geringe Mengen passieren. Da dieser letztere Antistoff sich auf eine relativ große Menge von Blutkörperchen usw. verteilt, braucht man sich nicht darüber zu wundern, daß der Fetus keinen Schaden erleidet. Es ließ sich auch nicht, wo ein genügend großes und kritisch gesichtetes Material vorlag, irgendeine sichere Herabsetzung von Gewicht, Vitalität, Entwicklung usw. in sog. „heterospezifischen“ Fällen (Mutter und Kind von verschiedenem Typus [s. HIRSZFELD und ZBOROWSKI (1, 2)]) nachweisen, wenn man sie mit „homospezifischen“ verglich. Auch hat sich nicht gezeigt, daß die Gesundheit der Mutter (Schwangerschaftstoxikose usw.) bei den „heterospezifischen“ Schwangerschaften mehr bedroht sein sollte. Der Raum läßt im übrigen keine nähere Erörterung dieser Verhältnisse zu, weswegen auf die an mehreren Stellen in dieser Übersicht angeführten Handbücher usw. verwiesen sei.

Es hat ein gewisses Interesse, daß der Antistoff bei Neugeborenen neben der agglutinierenden, trotz des niedrigen Titers, oft auch eine hämolysierende Wirkung zeigt; doch ist das nur der Fall, wenn das mütterliche Serum relativ reichliches Hämolyisin hat; es scheint, als ob vorwiegend diejenige Antistofffraktion, die sowohl Hämolyse als auch Agglutination gibt, die Placenta passiert.

Der Titer des Isoantistoffes steigt im allgemeinen vom Beginn seiner Produktion im 3.—4.—5. Monat ab und erreicht nach systematischen Untersuchungen von O. THOMSEN und KETTEL seinen Kulminationspunkt im 5.—10. Lebensjahre. Dann beginnt ein langsamer Abstieg (durchschnittlich) mit dem zunehmenden Alter, und in den höchsten Altersklassen (80—100 Jahre) finden sich in der Regel niedrige Titer vor, die denen von Kindern im 1.—2. Lebensjahre oder darunter entsprechen. Durchgängig ist der Titer für Anti-A höher als der für Anti-B, was sowohl dort gilt, wo Anti-A und Anti-B allein auftreten (in den B- und A-Typen) als auch dort, wo sie zusammen vorkommen (0-Typ).

Über das Verhalten der Isoagglutinine beim Säugling in den ersten Lebensmonaten s. besonders bei MORVILLE (1, 2), HECKO und VARCLOVÁ, PONSOLD (2).

Die Titer variieren übrigens recht erheblich bei den einzelnen Individuen, sind aber bei demselben Individuum meist sehr gleichartig für einen verhältnismäßig langen Zeitraum (Monate oder Jahre); das deutet wohl darauf hin, daß sich ein konstitutionelles Moment zu einem gewissen Grade geltend macht. Andererseits ist unzweifelhaft der Titer etwas beeinflussbar, nicht nur, wie erwähnt, vom Alter, sondern auch in einem gewissen Maße von Infektionen und anderen Krankheiten oder von nicht nachweisbaren Ursachen [ein interessantes Beispiel wurde von TORB. ANDERSEN (2) mitgeteilt, der etwa 2 Jahre lang das gleiche Individuum beobachtet und währenddessen die einzelnen Quoten im Anti-A einer näheren Untersuchung unterzogen hat]. Schon aus dem Umstande, daß im A-Antigen eine spezifische Komponente enthalten ist, die auch in Schafblutkörperchen und in gewissen Bakterien [z. B. in Pneumokokken (vgl. S. WITH)] vorkommt, ergibt sich die Möglichkeit des Auftretens einer Anti-A-Quote, welche ganz anderen Ursprunges ist als der Isoantistoff im allgemeinen, und man vermag sich auf jeden Fall vorzustellen, daß der Titer des gesamten Anti-A hiervon beeinflusst werden kann. Im großen und ganzen muß man freilich sagen, daß bei weitem der größte Teil des F-Antistoffes, der sich sehr häufig beim Menschen vom etwa 6. Lebensmonat ab und weiterhin vorfindet, und der wohl zu einem wesentlichen Teil wenigstens auf von außen her kommende antigene Einwirkung zurückzuführen ist, keine Beziehung zum Menschen-A-Antigen hat; der Antistoff kommt daher auch ebensowohl bei Individuen des A- und AB-Typus wie bei solchen des 0- und B-Typus vor [s. auch BALGAIRIES und CHRISTIAENS (1, 2)].

Bei eineiigen Zwillingen kommt natürlich immer derselbe Typ vor (s. SCHIFF und VERSCHUER), aber auch der Titer des Isoantistoffes pflegt, wenn auch nicht gleich, so doch von einer sehr annähernd gleichen Höhe zu sein, welcher Umstand ja auch auf genetische Bedingtheit deutet. Doch ist eine Verschiedenheit bis zu einem gewissen Grade nicht unbekannt (OTTENSOOSER und TOBLER). Untersuchungen über die mögliche Erblichkeit des Isoagglutinintiters sind unter anderem von BÜHLER vorgenommen.

Die sonstigen Funktionen des Isoantistoffes, phagocytosefördernde, komplementbindende, präzipitierende, spielen keine größere Rolle und haben keine weitere Aufmerksamkeit auf sich gezogen. Nur die hämolytische Wirkung des frischen Serums (Komplement) ist von größerem Interesse und stellt die Hauptursache der Transfusionsschädigungen bei Zufuhr unverträglichen Blutes dar. Über die Beziehungen zwischen hämolysierender und agglutinierender Wirkung des Isoantistoffes sind die Meinungen geteilt, insbesondere bezüglich der Frage, ob Hämolyse und Agglutination Wirkungen desselben Antistoffes darstellen, oder ob verschiedene Antistoffe für die beiden Reaktionen verantwortlich sind.

6. Das Vorkommen der Antigene außerhalb der Blutkörperchen.

Es hat sich erwiesen, daß die Erythrocyten keineswegs die einzigen Träger der Typenantigene sind, und daß daher die Bezeichnung *Bluttypen* (oder Blutgruppen, wie ja die gewöhnlich angewandte Benennung lautet) nicht so ganz angemessen ist. WITEBSKY (4, 6), WITEBSKY und OKABE (2) schlagen deswegen auch als Ersatz „Zellgruppen“ vor, welche Bezeichnung unter anderem in Anbetracht der weiter unten besprochenen Erfahrungen kaum für einen Gewinn zu halten ist. Dazu kommt außerdem, daß das Vorkommen der Typenantigene außerhalb der Erythrocyten nur für das OAB-System zutrifft. Es liegen freilich nur recht spärliche Untersuchungen über das quantitative Verhältnis vor, das zwischen der Ausstattung der Blutkörperchen und derjenigen anderer Gewebe bzw. Flüssigkeiten mit Typenstoff besteht; es ist möglich, daß hierin auch bei den verschiedenen Individuen ein recht großer Unterschied vorhanden ist. Ganz ähnliche Verhältnisse machen sich übrigens bei verschiedenen Tierarten geltend, bei denen die Verteilung gewisser Antigene in den Erythrocyten bzw. im Gewebe teils bei den Arten, teils auch bei Gruppen von Tieren innerhalb derselben Art beträchtlich variieren kann. So trifft das für die Komponenten des heterogenetischen (FORSSMAN)-Antigens zu, indem einige Komponenten in den Blutkörperchen aller Menschen vorkommen, andere dagegen typenmäßig der Anwesenheit des A-Gens folgen und sich sowohl in den Zellen des Blutes als auch in denen anderer Gewebe usw. ausbreiten. KRITSCHIEWSKY und SCHWARZMANN (2) haben daher unrecht, wenn sie gegenüber WITEBSKY (4, 6) und WITEBSKY und OKABE (2) einwenden, diese letzteren Forscher hätten keine A-Substanz in den Organen nachgewiesen, sondern nur F-Antigen; denn eine Komponente des letzteren macht ja gerade einen integrierenden Teil des A-Antigens aus.

Die Typenantigene A und B sind in *Leukocyten* nachgewiesen worden [ROSENBERGER, WICHELS und LAMPE, O. THOMSEN (8, 9)]. Bereits vorher hatten YAMAKAMI und LANDSTEINER und LEVINE (1) Typendifferenzierung von anderen isolierten Zellen, nämlich von *Spermatozoen*, sowie von der *Spermaflüssigkeit* nachgewiesen [später auf Grund eines umfassenden Materiales von KRAINSKAJA-IGNATOWA (1) und von SCHMIDT und ECK bestätigt¹].

Die bisher angewandte Vorgangsweise beruhte vornehmlich auf der Fähigkeit der Zellsuspensionen oder der Flüssigkeiten, größere oder kleinere Mengen des zur Probe verwandten Anti-A- oder Anti-B-Serums spezifisch zu binden, wobei also der Titer des letzteren reduziert wird (sog. Hemmungprobe). Unter Anwendung des gleichen Prinzips haben eine Reihe Untersucher [KRITSCHIEWSKY und Mitarbeiter, HIRSCHFELD und Mitarbeiter, KOMIYA (1), O. THOMSEN (8, 9) u. a.] die Typenantigene im wässrigen Extrakte (0,9% ige NaCl-Lösung) verschiedener Organe (Niere, Leber, Magen, Lunge usw.) bzw. Tumoren nachgewiesen. Die Hauptschwierigkeit liegt natürlich hierbei in dem Gehalt des Gewebes an Blutkörperchen, welche ja unter allen Umständen schon allein die Antistoffe typenmäßig binden werden. Es ist daher teils erforderlich, solche Stellen auszuwählen, die von vorneherein so blutarm wie möglich sind, teils auch, das Blut mittels Durchspülung der Gefäße oder Waschen des fein zerteilten Gewebes (wobei jedoch die Gefahr besteht, daß die Antigene im Gewebe auch ausgewaschen werden) zu entfernen. Schließlich vermag man nach dem Augenschein zu entscheiden, wieviel Blut wohl allerhöchstens zur Stelle gewesen sein könnte, und nach Bestimmung der antistoffbindenden Fähigkeit desselben kann ein Vergleich mit der von dem Gewebsextrakt gebundenen Menge angestellt werden. Nach allem zu urteilen, kann kaum ein Zweifel daran bestehen, daß auf alle Fälle häufig Typenstoff in den Geweben selbst vorkommt.

Der Nachweis gelang auch in anderer Weise, nämlich durch die von WITEBSKY (3, 4, 5) und WITEBSKY und OKABE (2) benutzte Komplementbindungsreaktion mit alkoholischem Gewebsextrakt als Antigen und kräftigem Immuneserum als Antistoff, da der Typenstoff, speziell A, in Alkohol löslich ist. Der Nachweis des B-Stoffes gelingt freilich nur ausnahmsweise mit dieser Methode, und wie andernorts ausgeführt wurde, lassen sich Anti-B-Immunesera mit hohem Titer nur schwer herstellen.

¹ Schon v. DUNGERN und HIRSCHFELD (3) (1911) und HALPERN (1911) hatten in einzelnen Fällen Typensubstanz im Gewebe von *Hunden* nachgewiesen.

Von einzelnen Organen, wie dem Zentralnervensystem (WITEBSKY und OKABE, EISLER und MORITSCH, KOMIYA) und der Augenlinse (KRITSCHESKY und SCHAPIRO), ist festgestellt worden, daß sie gänzlich oder fast gänzlich ohne Typenprägung sind. Ein Organ, dessen Receptorenausstattung ziemlich umstritten wurde, ist die Placenta, die nach einigen Untersuchern entweder in ihrem gesamten Umfange oder nur in ihrem fetalen Teile ohne Typenprägung sein soll. Wir müssen uns damit begnügen, auf Arbeiten von TSCHERIKOWER und SEMZOWA, von SCHIFF (8) und von WITEBSKY und REICH hinzuweisen.

Es ist von einem gewissen biologischen Interesse, daß es den Anschein hat, als ob die Organe erheblich später im Fetalleben (vom 6. Fetalmonat ab) typen-geprägt sind als die Erythrocyten (SEMZOWA und TERECHOWA).

Außer in den Geweben gibt es Typenstoff in verschiedenen *Flüssigkeiten*, so in *Serum*, *Speichel*, *Harn*, *Fruchtwasser*, *Magensaft*, *Galle*. Es liegen über dieses Thema zahlreiche Arbeiten vor, von denen besonders als eine der ersten die Arbeit YOSIDAS (s. auch SIRAI) sowie eingehende Studien von PUTKONEN (1, 2), BRAHN und SCHIFF, (2, 3) SCHIFF (8), LATTES (2), in denen auch die Literatur gesammelt ist, hervorzuheben sind. In normaler Spinalflüssigkeit findet sich nichts oder nur Spuren, und auch *Schweiß* und *Tränen* sind arm an Typenantigenen.

Es muß betont werden, daß die genannten Flüssigkeiten nur, insoweit die Individuen zu den sog. Ausscheidertypus gehören, Typenstoffe enthalten, während sie bei „Nichtausscheidern“ — ein Unterschied, der sich als von einem einzigen dominierenden Gen für Ausscheidung abhängig erwiesen hat — „leer“ von Typenantigen sind (vgl. den folgenden Abschnitt).

Während also die Typenstoffe des OAB-Systems weit verbreitet im Organismus vorkommen, scheinen die Antigene des MN-Systems und der übrigen Systeme, insoweit Untersuchungen vorliegen, auf die Erythrocyten begrenzt zu sein. Bezüglich dieser Frage sei im übrigen auf die späteren Abschnitte dieser Übersicht hingewiesen.

7. Ausscheider und Nicht-Ausscheider.

Wie erwähnt, hat es sich gezeigt, daß die Antigene, welche die Typen innerhalb des OAB-Systems charakterisieren, nicht nur in Erythrocyten (und anderen Blutelementen) vorkommen, sondern auch in mehreren anderen Geweben, und zwar sowohl unter normalen wie auch unter pathologischen (Tumorgewebe) Verhältnissen; außerdem sind sie in verschiedenen „Flüssigkeiten“, wie Serum, Speichel, Harn, Galle, Magensaft, Fruchtwasser usw. anzutreffen.

Im allgemeinen ist die Frage nicht näher erörtert worden, wie eigentlich der Zusammenhang zwischen diesen Typenstoffen, die vererblich in Erythrocyten, anderem Gewebe und Flüssigkeiten auftreten, beschaffen sein müsse. Es wäre denkbar, daß die Antigene in einer Reihe verschiedener Organe gebildet werden und von dort entweder direkt (als eine Art Sekretionsprodukt) oder indirekt beim Zerfall von Zellen in die Blutflüssigkeit übergehen, von wo sie mit verschiedenen Ex- und Sekreten ausgeschieden werden. Man könnte sich eventuell auch vorstellen, daß die Entwicklung nur auf einzelne, womöglich nur ein einziges Organ (z. B. das Knochenmark) beschränkt vor sich ginge, und daß die Typenstoffe von hier aus in den Kreislauf aufgenommen würden, um sekundär in anderen Geweben abgelagert oder in Sekreten ausgeschieden zu werden. Es würde dann vielleicht einigermaßen einleuchtend erscheinen, daß es zu einer Ausscheidung käme, sobald die Konzentration im Blute eine gewisse Grenze (Schwellenwert) erreicht hätte. Die Antigene, welche in den „Flüssigkeiten“ auftreten, entsprechen stets dem Typus des Individuums, so daß A-Antigen bei Individuen des A-Typs, B-Antigen bei Individuen des B-Typs und sowohl A- wie auch B-Antigen bei Individuen des AB-Typs anzutreffen sind. Auch scheiden

Individuen des 0-Typs 0-Antigen aus, welches letztere oft auch in mehr oder weniger ausgeprägtem Grade bei Individuen der übrigen Typen nachgewiesen werden kann; das ist ja auch nicht so erstaunlich, da ja weiter oben wiederholt erwähnt worden ist, daß die O-Substanz in einer mehr oder weniger entwickelten Form auch in den Erythrocyten von A- und B-Individuen vorkommt, und zwar am stärksten ausgeprägt bei dem A₂-Typ.

Gelöstes (in Speichel, Harn usw.) Typenantigen läßt sich am leichtesten durch Vornahme der spezifischen Hemmungsprobe gegenüber dem betreffenden Antistoffe nachweisen, da das Antigen hierbei eine gewisse Antistoffmenge (die je nach den vorliegenden quantitativen Verhältnissen variiert) in Anspruch nimmt; hierdurch wird der Titer des zur Probe benutzten, antistoffhaltigen Serums, das in den meisten Fällen verdünnt war, mehr oder weniger stark herabgesetzt, unter Umständen ganz herunter bis zu 0. Zum Nachweis der gelösten O-Substanz wird ein Anti-O-Serum (eventuell das sog. α_2 -Serum) angewandt, welches nach den früheren Ausführungen verschiedenen Ursprungs sein kann. Es zeigte sich doch verhältnismäßig schnell, daß bei einer gewissen, relativ kleinen Menschengruppe das Typenantigen in den „Flüssigkeiten“ fehlt, welches Phänomen bei den betreffenden Personen konstant anzutreffen war; sie waren also „Nicht-Ausscheider“, während die meisten Menschen ebenso konstant „Ausscheider“ sind. Doch kann die Konzentration in den „Flüssigkeiten“ schwanken, freilich innerhalb von Grenzen, die für das einzelne Individuum recht festliegend sind.

Nachdem das gelegentliche Fehlen der „Ausscheidung“ erst mehr zufällig konstatiert worden war [PUTKONEN, (2) BRAHN und SCHIFF (1), SCHIFF und AKUNE, THOMSEN (8, 9) u. a.], wurde später in SCHIFFS Laboratorium der Nachweis geführt [SCHIFF und SASAKI (1, 2), SASAKI], daß „Ausscheidung“ und Fehlen derselben Ausdruck eines gesetzmäßigen, erblich bedingten Prozesses sind, der von einem einzigen Genpaare, in welchem das Gen für Ausscheidung (S) über das rezessive Gen für fehlende Ausscheidung (s) dominiert, abhängig ist. Es handelt sich hier nicht um besondere Gene für Ausscheidung von A- bzw. B- oder O-Antigen, sondern um ein Gen für Ausscheidung von Typenantigen ganz im allgemeinen. Beispielsweise können bei der Elternkombination A0Ss × B0ss (Ausscheider vom A-Typus × Nicht-Ausscheider vom B-Typus) folgende Möglichkeiten unter der Nachkommenschaft verwirklicht werden: A0⁺Ss, A0⁺ss, 00⁺Ss, 00⁺ss, A⁺B⁺Ss, A⁺B⁺ss, B⁺0⁺Ss, B⁺0⁺ss, also Ausscheider und Nicht-Ausscheider innerhalb aller 4 Typen. Diese Annahme wurde von MORZYCKI (1) durch Familienuntersuchungen vollauf bestätigt.

Aus dem Vorstehenden ergibt sich, daß sich auch für rechtsmedizinische Zwecke eine Ausschließung der Vaterschaft vornehmen läßt, was freilich nur in sehr beschränktem Maße möglich ist, da der Ausscheidertypus etwa 85% und der Nicht-Ausscheidertypus etwa 15% umfaßt¹; doch in Fällen, wo das Kind Ausscheider, die Mutter und der angegebene Vater dagegen Nicht-Ausscheider sind, müßte die Vaterschaft für ausgeschlossen bzw. unwahrscheinlich gelten.

Schon beim neugeborenen Kinde ist die Differenzierung der beiden Typen anzutreffen.

Eine gewisse Analogie in bezug auf die Ausscheidung haben BRAHN und SCHIFF (2, 3) sowie LANDSTEINER (6) bei *Pferden* vorgefunden; diese letzteren gehören, was das heterogenetische F-Antigen anbetrifft, zu der sog. Meerschweinchengruppe und besitzen daher auch eine im F- und Menschen-A-Antigen vorkommende, gemeinsame Komponente. Den genannten Autoren gelang nun der Nachweis, daß nicht alle, sondern nur *eine Gruppe* von *Pferden* diese „A-ähnliche“ Substanz im Speichel ausscheiden.

Auch bei *Schafen* wird eine ähnliche Substanz im Harn ausgeschieden, jedoch hier ebenfalls nur bei bestimmten Individuen, welcher Umstand zweifellos auf eine konstitutionelle Bedingtheit hinweist [SCHIFF (4)].

¹ Die Verteilung scheint jedoch nicht innerhalb sämtlicher Bluttypen ganz gleich zu sein. So ist S am häufigsten bei dem B-Typ, etwas weniger häufig bei dem A-Typ und am seltensten bei dem 0-Typ gefunden worden. Falls sich dieser Unterschied auch bei einem größeren Materiale zeigen sollte, wird es wahrscheinlich, daß teils technische Umstände, teils auch die Möglichkeit, daß die Ausscheidereigenschaft sich trotz des Vorhandenseins des Gens (S) nur mangelhaft manifestiert, die Ursachen darstellen.

Es ist die Möglichkeit erörtert worden, daß das Typenantigen bei Nicht-Ausscheidern von dem Bluttypenferment (S. 365) zerstört wird, das in gewissen Sekreten, speziell Speichel und Darmsekret (Dünndarm), vorkommt und von SCHIFF und AKUNE nachgewiesen wurde. Es handelt sich um enzymartige Stoffe, deren Ursprung nicht näher bekannt ist (entweder von dem Organismus selbst produziert oder von Bakterien?), und die sehr schnell und energisch die Bluttypenantigene der Sekrete (sowohl A wie auch B und eventuell auch 0) zerteilen und auf diese Weise unwirksam machen, so daß dieselben mit den angewandten Methoden nicht mehr nachweisbar sind¹. Die Stärke der Fermente schwankt bei den einzelnen Individuen, so daß man erwarten könnte, bei Nicht-Ausscheidern ein besonders wirksames (konzentriertes) und bei Ausscheidern ein schwaches Ferment anzutreffen. Indessen hat sich gezeigt, daß dies nicht der Fall ist, weswegen es nicht für wahrscheinlich angesehen werden kann, daß die Nichtausscheidung irgendeine Beziehung zu Fermenten hat.

In einer eben erschienenen Arbeit von G. HARTMANN (2) wird gezeigt, daß man im Gewebe der steril herausgenommenen Submaxillarisdrüse des Menschen ein im Laufe von 4—5 Tagen abnehmendes, recht schwach fermentatives (destruktives) Vermögen findet, während nicht steriles Gewebe eine weit stärkere und schnellere Wirkung hat. Diese Befunde sowie eine ausgesprochene Destruktion der Bluttypenantigene durch Reinkulturen von verschiedenen anaeroben Bakterien sprechen sehr dafür, daß Bakterien die Hauptquelle des Ferments sind.

Kürzlich wurde von FRIEDENREICH (12) (1937) und FRIEDENREICH und G. HARTMANN (vgl. auch DAHR und LINDAU) ein beachtenswerter Versuch einer Erklärung unternommen; FRIEDENREICH geht nämlich von dem Gesichtspunkt aus, daß die Auffassung einer eigentlichen Ausscheidung als eines physiologischen Prozesses wenig Wahrscheinlichkeit für sich habe. Hierbei wird auch besonders auf die quantitativen Verhältnisse hingewiesen, welche zeigen, daß Speichel, Magensaft, Samenflüssigkeit usw. oft 3—4mal soviel Typensubstanz per Raumeinheit enthalten als die Erythrocyten [PUTKONEN (2), SCHIFF (8, 14)]. Es ist auch sonderbar, daß ein eigentliches Exkretionsorgan wie die Niere, im Vergleich zu den genannten Organen bzw. Schleimhäuten, nur eine sehr geringe Menge ausscheiden sollte. FRIEDENREICH hält es daher für viel wahrscheinlicher, daß die Substanzen in den betreffenden Drüsenzellen *gebildet* werden, besonders auch aus dem Grunde, daß die Konzentration von Typenantigen im Serum nicht höher bei Nicht-Ausscheidern als bei Ausscheidern ist, welcher Umstand ja ganz deutlich gegen die Annahme einer Retention spricht. Die Entstehung der Typendifferenzierung der Blutkörperchen hat man sich in der Weise vorzustellen, daß die erythrocytenbildenden Zellen des Knochenmarks unter Anleitung durch die spezifischen Typengene die entsprechenden Antigene aufbauen. Bei den sog. Ausscheidern müßte es dann ein besonderes (dominierendes) Gen geben, welches veranlaßt, daß das oder die gleichen Typenantigene, welche in den Blutkörperchen aufgebaut werden, sich auch in anderen Zellen bzw. Zellsystemen entwickeln; bei den sog. Nicht-Ausscheidern dagegen müßte dieses „modifizierende“ oder „komplementäre“ Gen fehlen. Nach dieser Auffassung entstünden die Typenantigene dann vermutlich in Se- bzw. Exkreten beim Zerfall der betreffenden Zellen, und diese Annahme würde recht gut mit der Beobachtung übereinstimmen, daß die Antigene dort am reichhaltigsten anzutreffen sind, wo ein ständiger, starker Zellzerfall mit Regeneration usw. vor sich geht.

Zur Stützung seiner Hypothese hebt FRIEDENREICH hervor, daß verschiedene Tierarten, die eine Anlage für eine gewisse serologische Typeneigenschaft aufweisen, mit Bezug darauf, *wo* im Organismus sich diese Anlage manifestiert, voneinander abweichen. So weiß man, daß das erblich bedingte FORSSMAN-Antigen bei einigen Arten nur in den Blutkörperchen auftritt, doch nicht in anderen Organen oder Zellen (Beispiel: Schafe); die Verteilung

¹ Speichel usw., der auf Typenstoff (Typenantigen) untersucht werden soll, muß deshalb sobald wie möglich nach seiner Gewinnung auf 80—100° erwärmt werden, da hierdurch das Ferment zerstört wird, ohne daß der Typenstoff bei der Erwärmung Schaden leidet.

kann auch direkt umgekehrt sein (Beispiel: Meerschweinchen¹), oder es kann sowohl in Blutkörperchen wie auch in anderen Zellen vorkommen, und zwar in gleicher Weise bei allen Individuen innerhalb der Art oder nur bei einer Gruppe von Individuen. Es liegen noch keine systematischen Untersuchungen darüber vor, inwieweit und in welcher Weise (Verteilung und Quantität) die menschlichen Typenantigene A und B in anderen Zellen als den Erythrocyten auftreten. Man weiß jedoch, daß sowohl A (das ja, wie erwähnt, eine gewisse Gemeinschaft mit dem F-Antigen hat) als auch B im normalen wie im pathologisch veränderten Gewebe angetroffen werden können; auch weiß man, daß sich z. B. A *nicht immer* in den Geweben von A-Individuen nachweisen läßt. Es ist jedoch unbekannt, in welcher Beziehung dieses Verhalten zu der Einteilung in Ausscheider und Nicht-Ausscheider steht.

TASIRO (1938) hat in den menschlichen Speicheldrüsen (Gl. parotid., submaxillaris, sublingualis) die A- und B-Substanzen nachgewiesen, und zwar hauptsächlich in der Sublingualisdrüse, die fast ausschließlich von mukösen Zellen gebaut ist, während in der Parotisdrüse, die nur ganz wenige solche Zellen (dagegen viele seröse) enthält, nur eine Spur von Gruppensubstanz zu finden ist. Bei „Nichtausscheidern“ enthalten alle drei Drüsen nur spärlich Gruppensubstanz, und ein quantitativer Unterschied ist hier kaum zu finden.

Wie erwähnt, weisen viele Pferde im Speichel eine „A-ähnliche“ Substanz auf, die bei anderen Pferden wiederum fehlt. Dagegen kommt dieses Antigen niemals in den Blutkörperchen vor. Ergänzende und recht klärende Untersuchungen über die Konstanz, die dieses Phänomen bei dem einzelnen Pferde zeigt, sind von FRIEDENREICH vorgenommen worden, der betont, daß dasselbe konstitutioneller, erblicher Natur sein muß.

Nach der genannten Auffassung beruht die *Qualität* der sog. Bluttypenantigene auf bestimmten Genen, die zur Allelgruppe O-A-B² gehören. Die Frage, ob es außerdem noch ein Gen gibt, welches das konstante Auftreten der Antigene in den Erythrocyten verursacht, muß unbeantwortet bleiben; falls dieses der Fall ist, müßte es sich wahrscheinlich um ein Artantigen handeln, das homozygot vertreten ist. Fernerhin müßte es nicht-konstant anwesende Gene geben, welche die Entwicklung der gleichen (oder jedenfalls von Teilkomponenten der gleichen) Antigene, wie sie sich in den Erythrocyten des Individuums vorfinden, auch in anderen Zellsystemen bedingen (wobei möglicherweise Variation vorkommt), und hiervon würde das Auftreten des Typenantigens in Sekreten usw. abhängig sein.

In einer späteren Arbeit von G. HARTMANN (1) wird festgestellt, daß die Zweiteilung nur für die wasserlöslichen Typenantigene gilt, während sowohl der „Ausscheider“ als der „Nichtausscheider“ dieselbe Menge alkoholextrahierbaren Typenantigens in ihren Organen besitzen. In den Se- und Exkreten kommt nur die wasserlösliche Form vor, welche nach der bisher vorherrschenden Annahme ein Abbauprodukt der alkoholextrahierbaren darstellt [s. SCHIFF (8, 14)], während HARTMANN nach den vorliegenden Beobachtungen meint, daß man wahrscheinlicher zwei voneinander völlig unabhängige Systeme annehmen kann, so daß es sozusagen vom „Zufall“ (d. h. der vorliegenden genetischen Grundlage) abhängt, ob ein Organismus beide oder nur die eine der Antigenformen, die alkohollösliche, in sich trägt. In den Blutkörperchen findet sich beim Menschen nur die alkohollösliche Form. Bei Pferden, d. h. bei einigen solchen, kommt (wie anderswo in dieser Übersicht erwähnt ist) wasserlösliche A-Substanz im Speichel vor, ohne daß es möglich gewesen ist, A-Antigen, auch nicht alkohollösliches, in den Blutkörperchen nachzuweisen [BRAHN und SCHIFF (2), FRIEDENREICH und THYSSEN].

¹ Nach WITEBSKY (3) gibt es jedoch in Meerschweinchenerythrocyten ebenso wie in Schaforganen (Nieren) F-Antigen, dessen Nachweis durch Komplementbindung mit alkoholischem Extrakt als Antigen möglich ist. Neuere Untersuchungen, speziell über die Frage, welche Antigenkomponenten hier wirksam sind, wären jedoch erwünscht.

² A umfaßt die speziell differenzierten Gene A₁, A₂, A₃.

Verschiedene Erfahrungstatsachen könnten für eine solche Auffassung sprechen; unter anderem lassen sich die Verhältnisse beim M-N-System anführen. Die hier auftretenden Antigene sind, wie erwähnt, von Genen bedingt, welche zu einer anderen Allelgruppe (M, N, N₂) als die Antigene des OAB-Systems gehören. Es hat sich nun gezeigt, daß die M- und N-Antigene niemals¹ in Se- und Exkreten vorkommen, was an und für sich sonderbar wäre, wenn die in Sekreten usw. auftretenden Antigene des OAB-Systems infolge einer wirklichen Sekretion des in der Blutflüssigkeit gelösten Typenstoffes entstanden. Dahingegen harmonisiert das Fehlen von M und N in den Sekreten sehr gut mit der Unmöglichkeit, die gleichen Antigene in den verschiedenen Geweben nachzuweisen. Es sind systematische Untersuchungen über diese Frage von J. CLAUSEN (2, 3) angestellt worden; ihm gelang weder der Nachweis von M und N in einem Sekret noch im Gewebe verschiedener Organe, welche eine kräftige Bindungs-(Hemmungs-)Reaktion gegenüber Anti-A und Anti-B, entsprechend dem OAB-Typ des betreffenden Individuums, zeigten. Dieser in Sekreten und Gewebe ganz parallele Mangel ist so auffallend, daß er kaum zufälliger Natur sein kann; er spricht vielmehr für einen engen Zusammenhang zwischen Gewebe und „Sekret“.

Um so merkwürdiger ist es daher, daß ZACHO (1, 2) — der ebenso wie CLAUSEN im Laboratorium des Verfassers arbeitete — M und N mehrmals in Salzwasserextrakten von *malignen* Tumoren fand, während er ebenso wie CLAUSEN in normalem Gewebe und benignen Geschwülsten keine Spur nachzuweisen vermochte. Es kann sich nicht um unspezifische Bindung gehandelt haben, da die Hemmungsreaktion, wenn der Typus des Individuums M war, sich als spezifisch gegenüber Anti-M erwies, und dementsprechend gegenüber Anti-N, wenn der Typus N war. Diese Beobachtung scheint darauf hin zu deuten, daß es sich um komplizierte Verhältnisse handelt, und daß Abnormitäten im Stoffwechsel der Zellen möglicherweise die normale Entwicklung verändern können. Die Beschaffung eines größeren, gründlich untersuchten Materiales, besonders von verschiedenartigen Geschwülsten, wäre hier erwünscht. Übrigens gibt es kaum ein prinzipielles Hindernis für die Auffassung, daß gewisse abnorme Prozesse im Zellstoffwechsel usw. antigene Substanzen hervorzubringen vermögen (vgl. die BENGE-JONESSchen Eiweißkörper), welche mit normalen, erblich bedingten Antigenverbindungen gemeinsame Partialantigene haben können. Da ZACHOs Untersuchungen in einer anderen Verbindung angestellt worden sind, liegen leider keine Untersuchungen über die Frage vor, wie Sekrete, wie Speichel usw., sich bei den erwähnten Tumorpatienten verhielten.

Aus der Darstellung dieses letzten Abschnittes läßt sich leicht ersehen, daß die Bezeichnung „Bluttypen“ (Blutgruppen) noch weniger adäquat ist, als es bisher erscheinen konnte; denn die Verhältnisse liegen ja nicht so einfach, daß der Begriff erweitert werden und auch bestimmte Gewebe (Zellen) und Flüssigkeiten, die sich mehr oder weniger vollständig an die typenmäßige Prägung der Erythrocyten anschließen, umfassen kann. In der Tat sind auch, wie schon angeführt, Beispiele dafür bekannt, daß bestimmte Antigene, wie Teile des F-Antigens und das A-Antigen des Menschen, nur im Gewebe oder Sekret auftreten, aber nicht in den Erythrocyten (eine Gruppe *Kaninchen* mit Antigen in den Organen, eine Gruppe *Pferde* mit Antigen im Speichel). Es kann also gut dasselbe Antigen Bluttypenantigen im engeren Verstande bei einer gegebenen Art bzw. einer Gruppe innerhalb der Art sein, Gewebstypenantigen bei einer anderen Art und womöglich beides bei einer dritten Art. Sowohl der qualitative Unterschied wie auch die Verteilung der einzelnen Antigene sind erblich bedingt, und die Verhältnisse werden dadurch weiter kompliziert, daß mehr oder weniger verschiedenartig zusammengesetzte Gruppen von Antigenkomponenten das Resultat von Genen sein können, die man vermutlich für „verwandt“ halten muß. Es scheint charakteristisch zu sein, daß oft ein einzelnes (dominierendes) Gen den aus mehr oder weniger Komponenten zusammengesetzten Antigenen zugrunde liegt. Daher kann es nicht verwundern, daß oft außerordentlich schwer zu analysieren ist, inwieweit Typenantigene, die bei verschiedenen Tierarten auftreten, identisch oder verschieden sind, namentlich wenn es um die Feststellung geht, worin die etwaige Verschiedenheit besteht.

¹ Selbst wenn es ganz ausnahmsweise positive Reaktion für Vorhandensein von M oder N (vermittelt der Hemmungsprobe mit den entsprechenden Antiseren) geben sollte, so vermag dieser Umstand nichts an den prinzipiellen Verhältnissen zu ändern.

Unzweifelhaft wäre es am korrektesten, von verschiedenen Antigentypen bzw. Typenantigenen zu sprechen, aber ein Wort wie Bluttypus (Blutgruppe) hat sich vermutlich im Sprachgebrauch so eingebürgert, daß es sehr schwer fallen wird, da eine Änderung zu versuchen. Die Hauptsache ist hierbei natürlich auch, daß man sich klar darüber ist oder wird, wie die Verhältnisse wirklich liegen; die Bezeichnung selber muß hier, wie es so oft der Fall ist, im Laufe der Zeit einen Inhalt decken, der mehr umfaßt, als im Beginn gemeint war. Es ist ja leicht ersichtlich, daß die sog. Bluttypen in sehr hohem Maße mit den Antigenmosaikern innerhalb gewisser Bakteriengruppen, wie z. B. der Salmonellagruppe, analog sind, wo man allmählich eine große Anzahl Antigene, die sogar in charakteristischer Weise lokalisiert sind, im Bakteriensoma oder in den Geißeln festgelegt hat. Auch in chemischer Beziehung zeigen sich hier gewisse Übereinstimmungen, da es außer Ganzantigenen (vorzugsweise Proteinverbindungen) auch eine Reihe Haptene (zusammengesetzte Kohlenhydrate, Lipide usw.) gibt.

IV. Andere Bluttypensysteme. Das MN-System (Erweiterung des Zwei-Gensystems zu einem Drei-Gensystem: M, N, N₂). P, H, G, X etc.

26 Jahre mußten erst verstreichen, ehe man sich darüber klar wurde, daß die Typendifferenzierung der Erythrocyten sich nicht auf die von den Genen der OAB-Gruppe hervorgebrachten Verschiedenheiten beschränkte, und wiederum waren es LANDSTEINER und dessen Mitarbeiter, die 1927—28 den ersten bedeutungsvollen Vorstoß unternahmen.

Schon lange vorher war man sich zwar darüber klar geworden, daß willkürlich ausgewählte, normale Seren verschiedener Tierarten (Rind, Katze u. a.) nach Absorption mit dem Blute eines bestimmten Menschen dieses Blut nicht mehr agglutinierten, dagegen aber das Blut von mehr oder weniger zahlreichen anderen Individuen, ohne Rücksicht darauf, welchem Typus innerhalb des OAB-Systems sie angehörten [v. DUNGERN-HIRSCHFELD (1, 2, 3) (1910, 1911), LANDSTEINER und Mitarbeiter u. a.]. Dieser Vorgang ließ sich nur in der Weise erklären, daß es beim Menschen eine reichhaltigere Typendifferenzierung geben müsse als diejenige, die man bisher gekannt hatte. LANDSTEINER und LEVINE (2, 3, 4, 5) fanden nun außerdem, daß Immunsere (Kaninchen), die durch Immunisierung mit Menschenblut vom A-Typus hergestellt und dann durch Absorption mit Menschen-0 und eventuell auch noch Menschen-B-Blut von allen anderen bekannten Antistoffen außer dem Anti-A gereinigt worden waren, nichtsdestoweniger eine gewisse Anzahl Blutproben auch vom 0- und B-Typus agglutinierten. Das konnte nur auf die Weise erklärt werden, daß das zur Immunisierung benutzte A-Blut zugleich noch einen unbekanntem Receptor X gehabt hatte, welcher Anti-X hervorgebracht hatte. Dieser Receptor mußte natürlich dem zur Absorption benutzten Blute gefehlt haben, sodaß sich infolgedessen ergeben mußte, daß das gereinigte Immunsere neben dem Anti-A seinen Gehalt an Anti-X bewahrte und daher auch 0- und B-Blut, das X enthielt, agglutinierte.

Die nähere Untersuchung durch LANDSTEINER und LEVINE (2, 3, 4, 5) brachte ungefähr gleichzeitig die Existenz von drei „neuen“ Rezeptoren zutage, welche M, N und P genannt wurden und sozusagen quer über das OAB-System hinweg verteilt waren, da sie, jeder für sich, mit der gleichen Häufigkeit innerhalb der 0-, A-, B- und AB-Typen auftraten. Sie gehörten also einem oder mehreren ganz anderen Typensystemen an. Wenn diese Rezeptoren bisher der Aufmerksamkeit entgangen waren, so lag das in erster Linie daran, daß der entsprechende Antistoff, im Gegensatz zu Anti-A und Anti-B, nicht präformiert im

Menschen-Serum vorkommt; doch wird er also bei Immunisierung (speziell von Kaninchen) Seite an Seite mit Anti-A und Anti-B, Menschen-Art-Antistoff usw. gebildet, natürlich in Abhängigkeit davon, ob das zur Immunisierung angewandte Blut in bezug auf M, N und P + oder — ist.

Um mit den einzelnen Antistoffen (Anti-M, Anti-N usw) arbeiten zu können, muß das betreffende Immuneserum „monovalent“ gemacht werden, indem erst Absorption mit Menschenblut vorgenommen wird, das in bezug auf den Receptor für den im Serum zu bewahrenden Antistoff — ist, aber + in bezug auf die Receptoren für alle anderen im Immuneserum anwesenden Antistoffe [was die Einzelheiten in der Technik anbelangt, so sei auf Arbeiten von AKUNE (1), CLAUSEN (1, 2, 3), WOLFF, MUSTAKALLIO verwiesen, neben den ursprünglichen Mitteilungen von LANDSTEINER und LEVINE].

Man hat natürlich keinen Grund, von vornherein einen prinzipiellen Unterschied zwischen den neuen Receptoren (Antigenen) und denen des OAB-Systems zu vermuten, und die oft angewandte Bezeichnung „*Immunreceptoren*“ ist nahezu irreführend, da die Receptoren des OAB-Systems ja auch Antigene sind, die bei Immunisierung eine spezifische Antistoffproduktion auslösen. Auch die Unterscheidung in „*Faktoren*“ (für M, N und P) und Bluttypen (Blutgruppen) für OAB kann nicht als glücklich bezeichnet werden, besonders, da M, N und P im allgemeinen auf die Erythrocyten beschränkt sind, während OAB, wie erwähnt, weit verbreitet im Gewebe und in Flüssigkeiten vorkommen.

Die Feststellung der Tatsache, daß die Verteilung der „neuen“ Receptoren ohne Beziehung zu den OAB-Typen ist, mußte es von vornherein als wahrscheinlich erscheinen lassen, daß es sich erbmäßig um ganz verschiedene Systeme handelte, was auch bald vollauf bestätigt wurde. Fernerhin wurde bald festgestellt, daß M, N und P, jedes für sich, „dominierend“ sind, da der betreffende Receptor niemals bei einem Individuum vorkommt, wenn nicht wenigstens eins der Eltern ihn ebenfalls besitzt, während andererseits das Erbe von einer Seite genügt, um die Eigenschaft beim Kinde erscheinen zu lassen.

Es ergab sich weiterhin, daß M und N zusammen in ein System gehören, P dagegen unabhängig von demselben ist. Die nähere Analyse LANDSTEINER und LEVINES (8, 9) brachte die beiden Forscher sehr bald zu der Vermutung, daß die M- und N-Eigenschaften von einem allelen Genpaare bedingt seien, was sich auch in den fortgesetzten Untersuchungen bestätigte [SCHIFF (7, 9), WIENER (3, 4) und Mitarbeiter, ROTHBERG, FOX und VAISBERG, CLAUSEN (1, 2, 3) und später noch viele andere¹]. In der Gengruppe findet sich nichts, was dem 0 entspricht; jedes Individuum muß also MM, MN oder NN zusammengesetzt sein, während M₀, N₀ oder 00 nicht vorkommen.

Von SCHOKAERT (2) ist zwar mitgeteilt worden, daß es in Belgien unter 245 Untersuchten 28 (etwa 11%) ohne M oder N gab; es ist aber nicht daran zu zweifeln, daß dieser Befund auf mangelhafter Technik, vermutlich auf der Anwendung zu schwacher Immuneseren, beruht.

Die verhältnismäßig wenigen Abweichungen, die bei Familienuntersuchungen als der Annahme eines allelen Genpaares für M und N widersprechend gefunden wurden, sind entweder Fehlern bei der Bestimmung, die eine gewisse Übung erfordert, oder illegitimer Vaterschaft zuzuschreiben. Erst später (1934—35) zeigten Untersuchungen von CROME und namentlich von FRIEDENREICH (5, 7), daß die Vererbungsverhältnisse in besonderer Weise kompliziert sind (s. u.); doch trat keine Änderung in der Auffassung von M und N als Allelen ein.

¹ Nähere Literaturangaben über die Erbllichkeit finden sich besonders bei CLAUSEN (3) und MUSTAKALLIO.

Bezeichnet man die Genhäufigkeit für M und N mit den Buchstaben m bzw. n , so wird man in einer gleichmäßig gemischten Population folgende Kombinationen erhalten:

Im M-Typus ist die Genhäufigkeit also m^2 , im MN-Typus $2mn$ und im N-Typus n^2 . Die gesamte Summe der innerhalb der Bevölkerung vorkommenden Gene ist: $m^2 + 2mn + n^2 = 100\%$, oder $(m + n)^2 = 100$; $m + n = 10^1$, welche Berechnung, falls die angenommene Vererbungshypothese richtig ist, sich als in jeder Bevölkerung zutreffend erweisen muß, wobei natürlich eine gewisse Abweichung innerhalb der Grenzen des Standardfehlers [WIENER (4)] vorkommen kann.

In der gegebenen Bevölkerung, in der die prozentuale Häufigkeit der M- und N-Typen bestimmt worden ist, wird $m + n$ leicht gefunden, da ja $m^2 = M$ ist oder $m = \sqrt{M}$ und ebenso $n = \sqrt{N}$, was also bedeutet, daß $\sqrt{M} + \sqrt{N} = 10$ sein soll. Es zeigt sich auch, daß diese Forderung überall erfüllt wird, wo das vorliegende Material mit einer zuverlässigen Technik untersucht worden ist.

Da man im MN-System² aus dem Phänotypus unmittelbar den Genotypus ablesen kann, ist es also auch möglich, die Verteilung der drei Phänotypen M, MN und N bei der Nachkommenschaft der sechs möglichen Elternkombinationen zu berechnen (s. nebenstehende Tabelle).

Diese Berechnungen erweisen sich auch als zutreffend, mit einzelnen, seltenen Ausnahmen, die einer falsch angenommenen Vaterschaft zuzuschreiben sind.

Die MN- und OAB-Systeme sind, wie erwähnt, ganz unabhängig voneinander, was besagen will, daß die Gene

der beiden Allelgruppen an verschiedenen *loci* in den Chromosomen lokalisiert sind. Diese *loci* müssen außerdem vermutlich in verschiedenen Chromosomenpaaren gelegen sein; die Möglichkeit einer Koppelung zwischen den Genen der zwei Gruppen (also Lage in demselben Chromosom) kann dagegen nach Berechnungen von BERNSTEIN (7) und WIENER (2) für praktisch ausgeschlossen angesehen werden.

Wie oben angeführt, gibt es kein präformiertes Anti-M und Anti-N im Menschenserum; ein etwaiges Vorkommen muß als reine Ausnahme bezeichnet werden (s. S. 373). Dieses Verhalten ist nicht bedeutungslos für die Beurteilung des fast konstanten Vorkommens von präformiertem Anti-A und Anti-B dort, wo die Entwicklung dieser Isoantistoffe gemäß dem Typ des Individuums möglich ist; es geht deutlich hieraus hervor, daß die Isoantistoffproduktion nicht eine einfache, wenn man will, automatisch eintretende Folge des Fehlens der entsprechenden Receptoren bei dem betreffenden Individuum sein kann. Ganz ähnliche Verhältnisse sind übrigens von verschiedenen Tierarten wohlbekannt, bei denen sich trotz einer reichen Typendifferenzierung entweder kein oder nur hier und da präformierter Antistoff vorfindet, welcher sich jedoch durch Interimmunisierung innerhalb der Art oder durch Immunisierung einer fremden Tierart erzeugen läßt. Diese Fragen sind in einem besonderen Abschnitt dieser Abhandlung über die Genese der Isoantistoffe (S. 368 ff.) näher behandelt.

¹ An Stelle der dekadischen Form 10 kann die Summe als 1 angeführt werden [ebenso wie für $p + q + r$ im OAB-System (s. S. 344)]. Bei der Einsetzung der gefundenen Prozentzahlen für die Typen, z. B. $M = 29,07\%$, $N = 21,40\%$ in die Formel $\sqrt{M} + \sqrt{N}$ müssen daher die Zahlen durch 100 dividiert werden (0,2907 usw.), wenn die Summe gleich 1 gesetzt wird; dagegen wird nur der Zähler des Bruchs 29,07/100 eingefügt, wenn die Summe als 10 angeführt wird.

² LANDSTEINER und LEVINE bezeichneten im Anfang die Typen als: $M + N -$, $M + N +$ und $M - N +$. Später wurden diese Benennungen zu $+ -$, $++$ und $- +$ vereinfacht. Jetzt ist die üblichste und auch vollauf ausreichende Bezeichnungsweise: M (von dem also vorausgesetzt wird, daß es homozygot, MM ist), MN und N (homozygot).

	m	n
m	m^2	mn
n	mn	n^2

Elternkombination	Nachkommenschaft in %		
	M	N	MN
M × M	100	—	—
M × N	—	—	100
M × MN	50	—	50
N × N	—	100	—
N × MN	—	50	50
MN × MN	25	25	50

Hier mag nur noch darauf hingewiesen werden, daß sich gezeigt hat, daß Immunisierung von Menschen, die kein M oder N haben, mit Blut vom M- bzw. N-Typus nicht zur Antistoffbildung führt, selbst wenn wiederholt größere Blutmengen intravenös zugeführt wurden [CLAUSEN (3)]. Es kann daher kaum angenommen werden, daß die mehr oder weniger ernsten Störungen, die hin und wieder im Anschluß an wiederholte Transfusion beobachtet worden sind, mit einer immunisatorischen Entstehung von Anti-M bzw. Anti-N in Verbindung stehen. Übrigens haben frühere Untersuchungen von O. THOMSEN (6) gezeigt, daß auch wiederholte Immunisierung (subcutan oder intramuskulär) von Menschen mit Blut, das nach dem OAB-System für den Immunisierten fremd war, keinen Anstieg des vor der Immunisierung nachgewiesenen Antistofftiters ergab. Es liegen zwar von anderer Seite Angaben darüber vor, daß es unter solchen Verhältnissen zu einem Anstieg des Titers gekommen sei; doch hat es sich durchgängig um so geringe und unbeständige Steigerungen gehandelt, daß es sehr zweifelhaft sein dürfte, ob irgendeine Wirkung erzielt worden ist. Es scheint daß konstitutionelle Verhältnisse das Menschenblut daran hindern, eine antigene Wirkung innerhalb der Art zu entfalten; darüber kann man sich eigentlich kaum wundern, da jedenfalls ein Teil der Typenantigene den Charakter von Haptenen hat, welche also durch Eiweißstoffe, die für den Immunisierten nicht artfremd sind, zu Ganzantigenen komplettiert werden sollten. Wenn die Sache jedoch nicht so einfach ist, so liegt das daran, daß ja tatsächlich die Interimmunisierung innerhalb verschiedener anderer Tierarten oft zu kräftiger Antistoffproduktion führt (Hühner, Kaninchen, Rinder, Schafe usw.).

Die M- und N-Antigene sind schon frühzeitig im Fetalleben entwickelt, sogar schon bei 1—2 Monaten alten Früchten [SCHOKAERT (2), CLAUSEN (3), BLINOV (2) u. a.]. Die Stärke (nach der schwächsten Agglutininkonzentration, die noch Reaktion gibt, berechnet) ist bei dem neugeborenen Kinde die gleiche wie bei Erwachsenen, während dagegen die Entwicklung der A- und B-Antigene noch nicht ihr Maximum erreicht hat (vgl. S. 361). Auch die Absorptionsfähigkeit ist bei Neugeborenen ebenso groß wie im späteren Leben [AKUNE (1), CLAUSEN (3) u. a.].

Die homozygoten Typen (M und N) zeigen eine Antigenstärke, die deutlich, wenn auch nicht viel, kräftiger als die des heterozygoten Typus (MN) ist; systematische Untersuchungen liegen von LANDSTEINER und LEVINE (5), SCHIFF (7, 9), CLAUSEN (3) u. a. vor.

Während der Nachweis der M- und N-Eigenschaften leicht mit Hilfe der Agglutinationsprobe vorgenommen werden kann, ist es weder bei Anwendung von genuinen Erythrocyten noch von wässriger Lösung oder alkoholischem Extrakt von Blutkörperchen als Antigen möglich gewesen, eine *Komplementbindungsreaktion* zu bekommen (BOYD); auch die *Hämolysereaktion* hat sich als nicht anwendbar erwiesen [AKUNE (1), CLAUSEN (3)]. Wird das Hämoglobin ausgewaschen, so bleibt die Receptorensubstanz im Stroma zurück (JONSSON). Im Gegensatz zu jedenfalls einigen Komponenten des A- (und in geringerem Grade des B-) Antigens werden M und N durch Kochen völlig zerstört (BOYD und TAYIAN). Die M- und N-Antigene sind auch nicht alkohollöslich.

Außerhalb der Erythrocyten scheinen die M- und N-Antigene gar nicht oder nur unter ganz besonderen Bedingungen vorzukommen, welches Verhalten im Gegensatz zu dem der Antigene des OAB-Systems steht, die sich, wie erwähnt, weit verbreitet vorfinden, obschon man von ihrer Anwesenheit in Geweben, Sekret und Exkreten usw. nicht behaupten kann, daß sie die gleiche Konstanz wie in den Blutkörperchen aufweist. Dieses negative Resultat für M und N wurde von einer größeren Zahl von Untersuchern gefunden [es sei im übrigen auf CLAUSEN (3) und MUSTAKALLIO verwiesen]. Es ist also auch nicht die Rede von einer Ausscheider- und einer Nicht-Ausscheider-Gruppe, wie es für die OAB-Antigene der Fall war (s. S. 378).

In einer kürzlich erschienenen Arbeit von KUSUMOTO¹ (1936) gibt der Verfasser an, er habe zwar M- und N-Substanz beim Menschen in den meisten Organen (Leber, Niere, Milz, Pankreas, Lunge, Herz) nachgewiesen, aber nicht im Serum, Speichel und anderen Sekreten oder Spermatozoen und Samenflüssigkeit. Da dieser positive Befund im Widerspruch zu einer Reihe von besonders sorgfältigen Untersuchungen steht, dürfte es wohl naheliegen, ihn dem Umstände zuzuschreiben, daß die Organe nicht blutfrei gewesen sind, möglicherweise noch in Verbindung mit anderen Fehlerquellen.

Doch ist eine beachtenswerte Ausnahme anzuführen, da ZACHO (1, 2) die M- und N-Receptoren (nachweisbar durch ihre Fähigkeit, homologen Antistoff spezifisch zu binden) in einer Reihe von *malignen* Tumoren fand, dagegen nicht in normalem Gewebe und benignen Geschwülsten. Diese Befunde stimmen in einem gewissen Grade mit den Untersuchungen A. BURONS (2) überein, der M und N im Magen- und Zwölffingerdarmsekret nachweisen konnte, welches jedenfalls in der Hauptsache von Patienten mit Krebs in den betreffenden Abschnitten des Verdauungskanales stammte.

Es existieren zwar vereinzelte Angaben über Auftreten von Anti-M und Anti-N im Serum von Kaninchen, die mit Menschenspeichel, ein Fall, SCHIFF (8) und Menschenserum (KUSUMOTO) immunisiert worden sind; doch handelte es sich hier nur um schwache Antisera. Diese Ergebnisse stehen vorläufig ganz isoliert da.

In eingetrocknetem Zustande halten M und N sich sehr gut, weswegen der Nachweis von M und N in eingetrockneten Blutflecken im allgemeinen möglich ist, speziell, wenn besondere technische Maßnahmen vorgenommen werden [es sei auf CLAUSEN (3) und THERKELSEN (1, 2) hingewiesen].

Verteilung der Typen des MN-Systems. Die drei Typen M, MN und N kommen nicht mit der gleichen relativen Häufigkeit in allen Bevölkerungen vor. Für Nord- und Mitteleuropa läßt sich beispielsweise anführen, daß SCHIFF bei Deutschen (speziell in Berlin) $M:29,7\%$, $N:19,6\%$, $MN:50,7\%$ fand (8144 Individuen); CLAUSEN (2, 3) fand für Dänen (speziell in Kopenhagen): $M:29,07\%$, $N:21,4\%$, $MN:49,53\%$ (2023 Individuen). Nimmt man z. B. die dänischen Untersuchungen vor, so zeigt sich daß die oben besprochene Forderung, wonach $m + n$ (oder $\sqrt{M} + \sqrt{N} = 10$ sein sollen, besonders gut erfüllt ist: $\sqrt{29,07} + \sqrt{21,40} = 5,39 + 4,63 = 10,02$; das gleiche gilt für SCHIFFS (14) Untersuchungen, wo $m + n = 9,877$ wird. Eine ausführliche Zusammenstellung der Verteilung bei verschiedenen Völkergruppen findet sich bei MUSTAKALLIO.

Ob den Verschiedenheiten in der Verteilung eine ähnliche anthropologische Bedeutung wie bei der Verteilung der Typen innerhalb des OAB-Systems zugemessen werden kann, ist noch schwer zu beurteilen. Schon LANDSTEINER und LEVINE (6, 9) führen in ihren ersten Arbeiten an, daß es unter Indianern in USA. (205 Individuen) 60% M gab, während N nur mit 4,88% und MN mit 35,12% vertreten waren. In anderen Bevölkerungen ist dagegen N wesentlich häufiger als M .

KUBO gruppiert die verschiedenen Völker nach dem bei ihnen vorkommenden m/n -Index in drei Gruppen: Index > 2 , wurde vorläufig nur bei Indianern gefunden, > 1 , aber < 2 , kennzeichnet den allergrößten Teil der Völkergruppen und schließlich < 1 , soll charakteristisch für das Aino-Volk und die ursprüngliche Bevölkerung auf Java sein.

Die Untersuchungen über das MN-System sind jedoch noch verhältnismäßig so verstreut und zufällig, daß sich schwerlich etwas Entscheidendes auf ihnen begründen läßt.

Vorkommen von M und N bei Tierarten. LANDSTEINER und LEVINE (5) untersuchten 10 Schimpansen und fanden, daß M bei ihnen allen leicht nachzuweisen war. Auch N ließ sich nachweisen, jedoch nur mit einzelnen Immunseren, mit anderen Seren dagegen, die die N-Eigenschaft beim Menschen leicht nachwiesen,

¹ Die Arbeit ist dem Verfasser nur im Referat bekannt.

war die Reaktion negativ. Diese Beobachtung könnte möglicherweise dafür sprechen, daß mindestens N aus mehreren Komponenten zusammengesetzt ist, ebenso wie es für die A- und B-Antigene der Fall ist, und daß nicht sämtliche beim Menschen vorkommenden Komponenten bei Schimpansen mit N vorhanden zu sein brauchen. Bei anderen Anthropoiden (5 Gibbons und 2 Orang-Utans) ließ sich weder M noch N nachweisen, ebensowenig wie bei verschiedenen niedriger stehenden Affen und anderen Säugetieren und Vögeln.

Später will DUPONT den Nachweis geführt haben, daß Erythrocyten eines einzelnen Pferdes ebenso wie Organmasse (dazu noch gekochte!) einer Reihe von Säugetieren (Kuh, Schaf, Meerschweinchen, aber nicht Kaninchen und Ratte, oder hier nur ganz ausnahmsweise) Anti-N absorbieren könnten. Gegenüber Anti-M sollten Organe von Meerschweinchen, aber nicht von Kaninchen (jedoch mit einer einzigen Ausnahme), bindende Fähigkeit zeigen. Das würde allerdings sowohl erklären, warum Kaninchen im allgemeinen Anti-M und Anti-N bei Immunisierung leicht produzieren, als auch, warum einzelne Tiere kein brauchbares Antiserum geben. Daß die Verhältnisse wirklich so liegen, dürfte jedoch zweifelhaft erscheinen, nachdem HOLZER (3), der in größerem Umfange Versuche vorgenommen hat, sich nicht davon hat überzeugen können, daß eine spezifische Bindung vorliegt.

In neuester Zeit hat DAHR (1) nachgewiesen, daß M oft in den Blutkörperchen einer niedrigeren Affenart, nämlich der Meerkatze (*Cercopithecus sabaeus*), vorkommt, welcher Befund ja im Widerspruch zu LANDSTEINER und LEVINES Angabe zu stehen scheint. In einer neuen Arbeit haben deshalb LANDSTEINER und WIENER (1937) die Frage wieder aufgenommen und sie finden nun, daß *verschiedene* Anti-M-Immunsere nicht in ihren Reaktionen identisch sind, was also der erwähnten Beobachtung über das Verhalten der Anti-N-Sera zum Blut von Schimpansen entspricht. Einige Anti-M-Sera reagierten mit mehr oder weniger zahlreichen Arten (in verschiedener Weise für das einzelne Serum) von niedrigerstehenden Affen, während andere Seren nur mit menschlichem M-Blut Reaktion gaben. Dieser Befund konnte nicht allein von dem quantitativen Unterschied (Titerunterschied) der angewandten Seren verursacht sein, wie aus Absorptionsproben hervorging. Beispielsweise wurden mindestens zwei verschiedene Anti-M-Quoten nachgewiesen, von denen die eine sowohl mit Blut von Menschen als auch von Rhesusaffen reagierte, die andere Quote dagegen nur mit Menschenblut. LANDSTEINER und WIENER führen zur Erklärung an, daß entweder das M-Antigen aus mehreren Komponenten zusammengesetzt sei, oder daß die Immunisierung mit einem einzigen Antigen die Erzeugung von mehr als einem Antistoffe zur Folge habe; diese letztere Möglichkeit hat LANDSTEINER (7) oft hervorgehoben und experimentell begründet, wie besonders aus seiner interessanten Monographie (1936) hervorgeht.

M scheint daher auf die Primaten beschränkt zu sein, und zwar in der Weise, daß der Schimpanse sich als dem Menschen am nächsten stehend erweist, da sich M bei diesem Affen mit so gut wie allen gegenüber Menschen-M wirksamen Seren nachweisen ließ. Je weiter man sich im zoologischen System entfernt, desto seltener werden diejenigen Anti-M-Sera, die mit Affenblut reagieren (bei verschiedenen Spezies von neuweltlichen Affen war M nicht oder nur mit einem einzigen Serum nachweisbar). Bei *Macacus rhesus* war das besondere M anscheinend ein Artcharakter, der bei sämtlichen Individuen auftritt.

LANDSTEINER und WIENER machen darauf aufmerksam, daß es, da niemals N in dem Blute niedrigstehender Affen angetroffen wurde, möglich ist, daß sie ein M-Gen homozygot haben. Doch gab es bei 10 untersuchten Schimpansen sowohl Reaktion für M als auch für N (mit bestimmten Seren), was schwer verständlich erscheinen muß, falls hier, wie beim Menschen, ein alleles Genpaar, M und N, vorkommt. Die Aussicht, in einem solchen Falle *sämtliche* untersuchten Tiere als zum Typus MN gehörig zu finden, ist aus statistischen Gründen sehr gering. „Es könnte daher so aussehen, als ob im Verlaufe der Entwicklung eine oder die andere Veränderung in dem genetischen Mechanismus vor sich gegangen ist.“

Erweiterung des MN-Systems. Während nach allem, was vorliegt, wohl kein Zweifel an der Richtigkeit der jetzt allgemein akzeptierten Auffassung bestehen

kann, daß M und N beim Menschen allel sind, so muß das System doch in einem einzelnen Punkte erweitert werden. 1935 teilte nämlich CROME (Bonn) mit, daß er Gelegenheit gehabt hatte, einen Fall zu untersuchen, wo die Kindesmutter, nach allen Proben zu beurteilen, als M bestimmt werden mußte, ihr Kind dagegen den Typus N hatte. Diese Möglichkeit sollte ja nach dem System ausgeschlossen sein, da eine Mutter vom M-Typ (nach dem System stets homozygot MM) dem Kinde M vererben müßte, so daß es, wenn von dem Vater N vererbt wird, den Typ MN zu zeigen hätte.

Der Fall wurde verschiedene Male untersucht, und zwar unter anderem auch von verschiedenen Sachkundigen in anderen Laboratorien. Dieselben bestätigten in der Hauptsache CROMES Angaben vollständig, wenn auch einzelne Untersucher (unter anderem auch der Verfasser der vorliegenden Übersicht) glaubten, eine sehr schwache N-Eigenschaft neben dem M bei der Mutter nachweisen zu können.

Es mußte sich dann die Frage ergeben, wie dieser Fall richtig zu verstehen war. Einen wesentlichen Beweis für die Berechtigung der bisher angenommenen Hypothese hatte man in den Erfahrungen über die Nachkommenschaft von Müttern mit reinem M- oder N-Typ. Wenn man das System richtig aufgefaßt hatte, mußten die Kinder in solchen Fällen die Eigenschaft der Mutter entweder allein oder in Verbindung mit der allelen Eigenschaft, die von dem väterlichen Erbe abhing, zeigen. Von solchen Fällen, wo die Mutter sich als zum reinen M- oder N-Typ gehörig erwiesen hatte, liegen nach einer Zusammenstellung von FRIEDENREICH (6) bis Anfang 1936 etwa 2500 vor, wobei in keinem Falle eine Abweichung von der erwarteten Vererbung beobachtet worden war. CROMES Fall war also als eine seltene Ausnahme in der gesamten Bevölkerung aufzufassen, und es lag vielleicht am nächsten, eine Manifestationshemmung des N bei der Mutter anzunehmen, deren Typ rechtmäßig, d. h. genetisch, MN sein sollte, während sich dagegen der Phänotyp als M [bzw. M (N)] erwies. Der Fall erinnert ja an den oben besprochenen HASELHORSTschen Fall im OAB-System (vgl. S. 346), wo ebenfalls die Rede von einer Manifestationshemmung des A oder B (bei dem Kinde) sein könnte, obschon hier auch mehrere andere Möglichkeiten in Betracht kommen könnten.

Nicht lange nach der Veröffentlichung des CROMESchen Falles traf indessen FRIEDENREICH (5) (Kopenhagen) auf einen ganz ähnlichen Fall, in dem es sich auch um einen wenigstens anscheinend reinen M-Typ bei der Mutter handelte, während ihr Kind einen reinen N-Typus zeigte. Dank einer besonders gut durchgeführten Untersuchung, die FRIEDENREICH in der Familie der Kindesmutter in so weitem Umfange wie möglich vornahm, ergab sich als Resultat eine unerwartete Erweiterung unserer Kenntnis des MN-Systems. Es zeigte sich nämlich, daß *eine Anzahl* von Verwandten der Kindesmutter einen Typus hatte, der mit dem ihrigen ganz übereinstimmte, d. h. normale M-Eigenschaft mit nebenher einer gerade noch nachweisbaren, schwachen N-Eigenschaft. Die letztere gab sich durch ganz schwach und langsam (etwa 10—15 Minuten auf dem Objektträger) eintretende Agglutination in besonders ausgewählten, kräftigen Anti-N-Seren zu erkennen.

Diese Beobachtungen mußten natürlich in wesentlichem Grade die Auffassung von einer sozusagen zufälligen Manifestationshemmung oder einem anderen abnormen Zustande unwahrscheinlich erscheinen lassen und stark dafür sprechen, daß innerhalb der MN-Gruppe außer den bekannten M- und N-Anlagen noch eine weitere, sehr schwache N-Anlage (von FRIEDENREICH als N_2 bezeichnet) existierte, welche, wenn sie mit M zusammen vorkam, in die Gefahr geriet, in so hohem Grade unterdrückt zu werden, daß keine N-Eigenschaft erschien, oder daß eine solche bestenfalls nur bei Anwendung besonders kräftiger Anti-N-Sera nachweisbar war.

Man hätte sich vorstellen können, daß die Absorptionsprobe deutlichere Resultate geben würde, da es ja nicht unwahrscheinlich wäre, daß der schwache N-Receptor sich leichter als mit der direkten Agglutinationsprobe dann geltend machen würde, wenn man eine *passende Menge* Blut zu der Absorption eines Anti-N-Serums anwandte. Auch wenn es auf diese Weise nicht möglich wäre, das benutzte Immuns Serum zu „leeren“, so könnte man doch eine relativ so kräftige Titerreduktion erwarten, daß hierdurch die Anwesenheit eines schwachen N-Receptors sichtbar würde. Das scheint jedoch nicht der Fall gewesen zu sein, wenigstens erschien es zweifelhaft, ob bei der angewandten Technik eine stärkere Titerreduktion konstatiert werden konnte, als sie auch *unspezifisch* bei heterologer Absorption entstehen kann. Sowohl CROMES wie auch FRIEDENREICH'S Fall waren daher vorläufig auf folgende Weise zu deuten: die Mutter ist genotypisch heterozygot, aus einer M-Anlage sowie einer selten vorkommenden, schwachen N-Anlage, die wir mit FRIEDENREICH als N_2 bezeichnen wollen, zusammengesetzt. Das Kind hat von der Mutter N_2 geerbt und vom Vater die gewöhnliche N-Anlage, die natürlicherweise N_2 überdecken wird, weshalb das Kind phänotypisch rein erscheinen wird, d. h. homozygot N, während es in Wirklichkeit heterozygot ist, aus NN_2 zusammengesetzt.

Später gelang es FRIEDENREICH (7, 11), noch zwei von der ersten völlig unabhängige Familien zu finden, in denen die N_2 -Anlage ebenfalls bei verschiedenen Familienmitgliedern vorkam, was ja deutlich zeigt, daß es sich um eine *erbliche* Eigenschaft handelt.

In dem gewöhnlichen MN-Typus läßt sich wohl eine gewisse Variation der quantitativen Entwicklung sowohl der M- wie auch der N-Eigenschaft nachweisen; wie u. a. aus CLAUSENS (3) sorgfältigen Austitrierungen hervorgeht, sind die Eigenschaften deutlich schwächer als in den rein homozygoten Typen. Die Schwäche des N_2 -Receptors liegt jedoch weit außerhalb der normalen Variationsbreite, die der N-Receptor selbst im MN-Typus zeigt.

In den von FRIEDENREICH mitgeteilten Familienschemata trifft man die N_2 -Anlage in den möglichen Kombinationen (mit M und N) an, und dieselben stimmen gut mit der Annahme von *drei* zur Gruppe gehörigen Genen (M, N, N_2) überein. Wie sich der homozygote Typus $N_2 N_2$ phänotypisch zeigen wird, ist noch nicht bekannt; in Anbetracht der Seltenheit des N_2 -Gens wird man sein Erscheinen nur dort erwarten können, wo Inzucht vorliegt. Bis auf weiteres ist es für am wahrscheinlichsten anzusehen, daß die Gengruppe wenigstens drei Gene enthält; aber eine Vergrößerung des Materials ist natürlich für die Fällung einer endgültigen Entscheidung notwendig.

DAHR und BUSSMANN (1938) haben 109 Familien mit 480 Kindern untersucht, sie fanden aber keine Ausnahme von dem System (also auch keinen Fall, der auf die Gegenwart einer N_2 -Anlage hindeutete).

Was die rechtsmedizinischen Konsequenzen bei Paternitätsfragen anbelangt, so werden natürlich nur gewisse Typenkombinationen bei Mutter und Kind von dem genannten Befund berührt; doch wird diesbezüglich auf FRIEDENREICH'S Arbeiten hingewiesen. Im übrigen ist ja zu sagen, daß die Schwierigkeiten zu einem wesentlichen Teile mit der Untersuchungstechnik zusammenhängen; falls es gelingen könnte, so kräftige Anti-N-Sera herzustellen, daß der N_2 -Receptor in allen Fällen aufgedeckt werden wird, so verschwinden ja gleichzeitig alle Bedenken, da dieselben ausschließlich ein Ausdruck der Unsicherheit darüber sind, inwieweit in einem gegebenen Falle hinter einer M-Eigenschaft das Vorliegen einer N_2 -Eigenschaft vermutet werden kann, die sich dem Nachweis entzieht. Die theoretische Möglichkeit selber, daß eine nicht nachweisbare N_2 -Anlage existiert, kann natürlich niemals ganz abgelehnt werden, doch muß es eine Sache der Erfahrung werden, zu beurteilen, mit wieviel Recht man einer solchen Möglichkeit praktische Bedeutung beimessen darf.

Um kräftigere Anti-N-Sera zu erzielen, hat man unter anderem Konzentrierung durch Eindampfen in vacuo versucht und scheint hiermit in solchen Fällen

einen Nachweis von N_2 erreicht zu haben, in denen der Ausfall mit den üblichen Immunsereen negativ gewesen war [E. PIETRUSKY (2), CLAUBERG].

In der Regel stellt man sowohl Anti-M als auch Anti-N durch Immunisierung von Kaninchen mit Menschen-0-Blut her, welches mit demjenigen Receptor, M oder N, ausgestattet ist, für den die Herstellung von Antistoff gewünscht wird. Wenn hauptsächlich 0-Blut gewählt wird, so geschieht das natürlich, damit die nicht hierher gehörigen Antistoffe, z. B. für A und B, nicht in größerem Umfange als nötig hergestellt werden, da ja diese Antistoffe durch Absorption entfernt werden sollen, wobei auch ein gewisser Teil des zu bewahrenden Antistoffes verlorengeht, und zwar ist dieses letztere um so mehr der Fall, je häufiger die Absorption wiederholt werden muß.

OLBRICH (2,4) immunisierte Ratten und Meerschweinchen mit Menschenblut und fand, daß Anti-N stets bei Ratten produziert wird, auch wenn das Blut vom M-Typus war. Anti-M wurde dagegen nie gebildet. OLBRICH vermutet, daß das N-Antigen einen Teil des Menschen-Artantigens darstelle und daher auch in anscheinend reinen M-Blutkörperchen anwesend sei. Etwaige Vorteile in praktischer Hinsicht haben Ratten-Anti-N-Immunsereen nicht gezeigt.

In einer neuen Arbeit (1937) geben LANDSTEINER und WIENER an, sie hätten ein Anti-M von besonders hohem Titer durch Immunisierung von Kaninchen mit Blut niedrigstehender Affen, welches mit M ausgestattet war, erhalten. Leider wird es nicht möglich sein, in entsprechender Weise hochwertige Anti-N-Sera zu erlangen, da N bei keiner Tierart, von Schimpansen abgesehen, nachgewiesen worden ist (vgl. S. 317).

Was die Häufigkeit des N_2 -Gens bzw. der N_2 -Eigenschaft anbetrifft, so muß dieselbe in der gesamten Bevölkerung sehr gering sein, da mehrere tausend Proben untersucht worden waren, ehe der erste Fall 1934 beobachtet wurde¹.

In der einzelnen Sippe kann dagegen N_2 , wie von FRIEDENREICH gezeigt wurde, sehr gut eine beträchtliche Verbreitung haben, und es ist ja leicht vorstellbar, daß sich in einem gewissen Grade dieselbe Erscheinung in isolierten Gegenden (Inseln usw.) geltend machen kann, wo Inzucht häufig ist.

In Fällen, in denen es die Mutter ist, bei der N_2 von M überdeckt wird, wird dieses Verhalten sich ja unmittelbar verraten, wenn M bei einem oder mehreren ihrer Kinder fehlt. Hat dagegen das Kind in einem solchen Falle M vom Vater geerbt (und N_2 von der Mutter), so wird leicht das Verhältnis unentdeckt bleiben, falls nicht die Aufmerksamkeit direkt darauf gerichtet wird.

Die P-Eigenschaft. Wie erwähnt, fanden LANDSTEINER und LEVINE einen weiteren, P genannten Receptor, für den Antistoff als ein zufälliger Befund im Serum von Kaninchen erschien, die mit Menschenblut immunisiert worden waren. Es erwies sich, daß P ohne Beziehung zu den OAB- oder MN-Systemen auftrat, und es ist jedenfalls vorläufig als abhängig von einem dominierenden Gen anzusehen, welches mit dem recessiven Gen für Fehlen alterniert. Der Nachweis geschieht, wie üblich, durch + oder — Agglutination der betreffenden Blutkörperchen in gereinigtem Anti-P-Serum. Die Eigenschaft wurde weit verbreitet gefunden, zeigt aber, im Gegensatz zu den bisher besprochenen Typencharakteren (Antigenen) eine erhebliche Variation in der Stärke, so daß das gleiche Anti-P-Serum bei einigen Individuen sehr kräftige Reaktion (Agglutination) gibt, bei anderen eine weniger kräftige, ja sogar schwache, mit allen Übergängen bis zu 0. Die stärksten Reaktionen fanden sich vorzugsweise bei farbigen Menschen (Negern), während schwächere Reaktionen oft bei der weißen Bevölkerung gesehen werden. Dieser Umstand in Verbindung damit, daß Anti-P verschiedenen Ursprungs (s. u.) nicht gleichartig auf alle positiv Reagierenden wirkt, könnte darauf hindeuten, daß P aus mehreren Komponenten zusammengesetzt ist, von denen einige Menschen mehrere besitzen, andere weniger oder nur eine einzige (vgl. auch LANDSTEINER, STRUTTON und CHASE).

¹ Professor E. WOLFF (Stockholm) teilte dem Verfasser mit, daß er ebenfalls glaubt, einen Fall von N_2 in Verbindung mit M beobachtet zu haben.

Außer durch Immunisierung von Kaninchen mit Menschenblut, das den P-Receptor enthält (durch dieselbe wurden nur hin und wieder spezifische Anti-P-Sera von passendem, hohem Titer erzeugt), kann man sich Anti-P „of moderate strength“ (LANDSTEINER, STRUTTON und CHASE) nicht selten von normalen Tierseren (Rind, Pferd, Kaninchen, Katze u. a.) verschaffen, in denen es präformiert vorkommt [LANDSTEINER und LEVINE (10)]. Bereits 1911 hatten übrigens v. DUNGERN und HIRSCHFELD (3) gefunden, daß normale Tierseren nach Absorption mit dem Blute eines willkürlich ausgewählten Menschen oft das Blut einer Anzahl anderer Menschen, unter anderem auch vom Typus 0, agglutinieren; es ist wohl wahrscheinlich, daß es sich hier um eine P-Eigenschaft bei den positiv reagierenden Individuen gehandelt haben mag. Schließlich fanden LANDSTEINER und LEVINE (10), daß es hin und wieder bei Menschen, die kein P haben, präformiertes, sog. „Extraagglutinin I“ gibt, welches mit Menschenblut, das P enthält, reagiert. LANDSTEINER und LEVINE bezeichnen den durch Immunisierung gewonnenen Antistoff als Anti-P_i und den in normalen Tier- bzw. Menschenseren vorkommenden als Anti-P_a bzw. Anti-P_n¹ und sie betonen, daß die verschiedenen Arten von Anti-P nicht übereinstimmend wirken, was darauf hindeuten könnte, daß die P-Eigenschaft beim Menschen verschieden ist, sei es, daß es sich um qualitative Verschiedenheit eines einzelnen Receptors handelt oder um Receptoren, die in verschiedener Weise aus mehreren Komponenten zusammengesetzt sind.

Auch SCHIFF (13), der einer der wenigen ist, die sich mit der Untersuchung der P-Eigenschaft beschäftigt haben, hebt hervor, daß sie bei den einzelnen + P-Individuen von kräftiger Entwicklung bis zu gerade noch vorhandener Andeutung variiert, welcher Umstand die Anwendung von P in praktischer (rechtsmedizinischer) Hinsicht natürlich erschweren muß.

Daß P den Charakter einer erblichen (dominierenden) Eigenschaft hat, geht unter anderem aus LANDSTEINER und LEVINEs Nachweis hervor, daß Kinder, bei deren beiden Eltern sich kein P vorfindet, selber stets — P sind, daß aber dagegen in den Familien, wo P bei mehr oder weniger zahlreichen Nachkommen vorkam, zumindest eins der Eltern + P war.

Im übrigen gibt es noch mehrere ungeklärte Punkte in bezug auf P. So fanden LANDSTEINER, STRUTTON und CHASE, daß ein mit Negerblut (von einem Individuum C. H.) hergestelltes Immunsorum mit fast allen + P reagierte, zugleich aber auch mit *einzelnen* — P. Es war nun eigentümlich, daß alle Blutproben, die + mit dem Antiserum C. H. zeigten, vom Typus N oder MN waren (aber nicht vom Typ M); eine Erklärung hierfür ließ sich vorläufig nicht finden, doch ergibt sich daraus, daß die Verhältnisse kaum so einfach sind, wie es im ersten Augenblicke erscheinen könnte.

Weitere Differenzierung. Mit dem, was bisher angeführt wurde, ist die Differenzierung noch lange nicht vollendet. Teils hat man in Immunsoren, die zu einem bestimmten Zwecke hergestellt waren, in einigen Fällen Antistoff gefunden, der einem bestimmten, vorher nicht gekannten Receptor entsprach, welcher also in dem zur Immunisierung benutzten Blute vorhanden gewesen sein muß. Teils hat man auch bei Mischung von mehr oder weniger zufällig ausgewählten Proben von Menschenblut und Menschen-Serum präformiertes Isoagglutinin gefunden, das mit den bisher beobachteten Antistoffen nicht identisch sein konnte, und das bei Absorptionsversuchen zeigte, daß es spezifisch auf Receptoren eingestellt war, die bisher unbekannt waren.

So hat SCHIFF (10, 14, 17) *zwei* verschiedene Receptoren, H und G genannt, beschrieben. Der Antistoff für H fand sich zufällig in dem Serum eines immunisierten Schafes vor, wobei sich zeigte, daß dieser Antistoff gegen einen Receptor gerichtet war, der mit keinem der bekannten identisch sein konnte, und der im Menschenblute, auch des 0-Typs, weit verbreitet vorkam. Eine nähere Untersuchung erwies, daß der H-Receptor bei etwa 68% von 127 Menschen vorkam, und Familienuntersuchungen machten es wahrscheinlich, daß die Anwesenheit des Receptors, ebenso wie man es bisher für Receptoren ganz im allgemeinen gefunden hatte, über sein Fehlen dominierte. SCHIFF (17) führt im übrigen

¹ Die Indexbezeichnungen für P sind Abkürzungen von i = immunes (Agglutinin), a = animale (Sera) und n = normale (Menschensera).

in einer Arbeit von 1934 an, daß LANDSTEINER und HOLZER SCHIFFs Anti-H-Serum mit mehreren Anti-P-Seren verglichen und dabei eine gewisse Übereinstimmung, aber auch gewisse Verschiedenheiten gefunden hätten. Es ist also möglich (vgl. auch das oben angeführte), daß P eher eine Gruppe von mehreren verwandten Typen ist und daß H mit unter diese Gruppe gehört.

Was G anbetrifft, so fand SCHIFF, daß im Immunsrum eines mit Menschen-N-Blutkörperchen behandelten Kaninchens nach sorgfältiger Absorption mit Menschenblut ein Antistoff zurückblieb, der auch eine größere Anzahl von Menschenblutkörperchen *ohne* N agglutinierte. Hierbei sah man nun das eigenartige Verhältnis, daß alle 0-Blutproben negativ, dagegen so gut wie alle Blutproben der Typen A, B und AB positiv, wenn auch in verschiedenem Grade, reagierten (Agglutination). Nichtsdestoweniger vermochten die allermeisten Blutproben des 0-Typs Anti-G zu absorbieren, so daß nicht die Bindung, sondern nur die im Anschluß an die Antistoffbindung sonst eintretende Agglutination negativ war.

Fernerhin hat ANDRESEN im Serum eines mit Menschenblut vom 0M-Typus immunisierten Kaninchens Antistoff für einen Receptor gefunden, der als X bezeichnet wird und mit wenigen Ausnahmen (12 negative von 200 untersuchten Individuen) gleichmäßig über die Typen des 0AB-Systems verbreitet war.

Außerdem sind eine Anzahl mehr oder weniger gut definierter Rezeptoren nachgewiesen worden, die dadurch zutage kamen, daß unerwartete Agglutination bei Vermischung von Blutkörperchensuspension mit Serum eintrat. Es handelt sich hier also um präformierte Isoantistoffe, für die der entsprechende Receptor im allgemeinen recht häufig vorkommt, und zwar in der Regel mit gleicher Verteilung in den bekannten Typensystemen. Der Grund dafür, daß Reaktionen dieser Art nur relativ selten wahrgenommen werden, ist der, daß der Antistoff nur bei ganz vereinzelt Individuen vorkommt, vermutlich von einem Gen abhängig, das nur geringe Verbreitung in der betreffenden Bevölkerung aufweist (vgl. im übrigen den Abschnitt S. 387).

Solche Antistoffe werden oft als „irreguläre“ oder sogar abnorme bezeichnet, welche Bezeichnungen leicht eine fehlerhafte Auffassung geben können und nur von der an sich unrichtigen Voraussetzung aus zu verstehen sind, daß das 0AB-System das am meisten reguläre oder normale ist, während alle anderen Systeme, in denen präformierter Antistoff auftritt, mehr oder weniger abnorm sind. In Wirklichkeit sind natürlich sämtliche Systeme in gleicher Weise normal und unterscheiden sich nur in der Häufigkeit ihres Vorkommens und darin, ob sie mehr oder weniger zusammengesetzt sind. Das gilt auch von den sog. „Kälteagglutininen“, die sich unter den präformierten Isoantistoffen nur durch den Umstand auszeichnen, daß sie eine so schwache Affinität zu den korrespondierenden Rezeptoren haben, daß eine Bindung des Antistoffes nur dann eintritt, wenn die Temperatur mehr oder weniger stark unter die des Körpers, eventuell ganz herunter bis zu 0°, gesenkt wird; doch ist dieser reaktionsfördernde Einfluß niedrigerer Temperaturen im allgemeinen für alle Isoantistoffe gleich, wird aber nur wenig beachtet oder ganz übersehen, wenn die Affinität so stark ist, daß die Bindung auch bei Körpertemperatur eintritt.

Das Vorkommen von „Kälteagglutinin“, das sogar mit dem eigenen Blute des Individuums zu reagieren vermag und dadurch also den Charakter eines Autoantistoffes erhält, kann wohl etwas paradox erscheinen. Hier liegt augenscheinlich ein Grenzfall vor, wo die allgemein gültige Regel, daß kein Antistoff gegenüber solchen Antigenen produziert wird, die im gleichen Organismus vorkommen, aufgehoben ist; es ist gut möglich, daß der Hemmungsmechanismus, welcher normalerweise in Funktion tritt, hier inaktiv bleibt, weil der Antistoff infolge seiner geringen Avidität keine Möglichkeit hat, sich mit dem Antigen bei Körpertemperatur zu vereinigen. Das würde an und für sich wohlverständlich sein, falls es die erste Vereinigung des neugebildeten Antistoffes mit dem eigenen Antigen des Organismus ist, die die Hemmung in Gang bringt und die weitere Antistoffproduktion verhindert. In den Fällen physiologischer oder pathologischer Natur (z. B. paroxysmale Hämoglobinämie und -urie), in denen die Avidität zwischen dem neugebildeten Antistoff und dem Antigen des Organismus zu gering ist, als daß der Antistoff bei Körpertemperatur gebunden werden kann, würde also die Hemmung der Antistoffproduktion wenigstens so lange ausbleiben, bis der Antistoff eine solche Konzentration erreicht hätte, daß eine Vereinigung mit dem Antigen eventuell möglich würde; denn die Avidität hängt ja auch von der Konzentration des Antistoffes ab. Es ist ja auch ein Faktum, daß der Titer solcher Kälteagglutinine

niedrig ist¹ (s. unter neueren Untersuchungen solche von NEUDA (1, 2, 3, 4), E. POULSEN, ROSENTHAL und CORTEN).

Es ist klar, daß es keinen *prinzipiellen* Unterschied zwischen den Receptoren gibt, die mit Hilfe von Immunsereen mit dem homologen Antistoff nachgewiesen werden, und solchen, für die hier und da präformierter Isoantistoff im Serum einzelner Individuen vorkommt. Es ist also nicht unwahrscheinlich, daß es, wenn auch selten, präformiertes Agglutinin für die genannten Receptoren H, G, X usw. gibt, und es wird nicht immer ganz leicht zu entscheiden sein, ob ein „neuer“ Receptor möglicherweise nicht doch mit einem durch eine andere Technik eventuell schon früher nachgewiesenen Receptor identisch ist. Eine sichere Entscheidung macht ein genaues Vergleichen der wirksamen Seren (natürliche oder Immunsere) bzw. des in ihnen enthaltenen Antistoffes notwendig. Als Beispiele für Typenreceptoren, die mit Hilfe von zufällig vorkommendem Isoagglutinin nachgewiesen wurden, seien folgende angeführt: OTTENBERG und JOHNSON fanden im Serum eines Individuums vom B-Typus Agglutinin, das gegenüber den allermeisten Blutproben vom 0- und B-Typ wirksam war, doch zugleich auch gegenüber solchen vom A-Typ (und AB), welcher letztere Befund sich jedoch erst nachweisen ließ, nachdem das im Serum vorkommende Anti-A durch Absorption mit A-Blut, welches den besonderen Receptor nicht hatte, entfernt worden war.

Ein Agglutinin für einen wenigstens in einem gewissen Grade ähnlichen Receptor haben LANDSTEINER, LEVINE und JANES bei einem Patienten vom 0-Typ gefunden, welcher zwei Bluttransfusionen (vom 0-Typ) bekommen hatte. Nach Entfernung von Anti-A und Anti-B agglutinierte das Serum des Patienten die Blutkörperchen von etwa 40% der untersuchten Individuen mit ziemlich derselben Verteilung von + und — in den vier OAB-Typen.

ZACHO (3) fand im Serum eines Patienten vom A-Typus einen Antistoff, der offenbar ernste Wirkungen auf das durch Transfusion zugeführte A-Blut ausübte, da dasselbe langsam hämolysiert und zerstört wurde. Auch hier handelte es sich um einen bei allen vier Typen verbreiteten (+ bei 60%) Receptor. Ein für die Vereinigung zwischen Antistoff und Receptor einzigartig dastehendes Phänomen war, daß dieselbe von höheren Temperaturen (am stärksten bei 37°) begünstigt wurde, während sonst, wie erwähnt, das Gegenteil der Fall ist.

Aus den letzten Jahren liegen Mitteilungen japanischer Forscher² über das Vorkommen mehrerer „neuer“ Receptoren in den Erythrocyten vor, so über einen von FURUHATA und IMAMURA gefundenen und als Q bezeichneten Receptor. Derselbe soll ohne Beziehung zu bisher bekannten „Gruppen“ sein, und spezifisches Anti-Q, mit dem der Nachweis in der üblichen Weise vor sich geht, wurde präformiert nur im Schweineserum nachgewiesen, dagegen nicht in den Seren anderer Tierarten. Vor der Anwendung mußte natürlich das antistoffhaltige Schweineserum durch Absorption mit Menschenblut ohne Q gereinigt werden. Unter 920 Individuen fanden sich 285 (etwa 31%) Q-positive und 635 (etwa 69%) Q-negative. Von Familien wurden 103 mit 225 Kindern untersucht, wozu 131 Familien mit 309 Kindern kommen, die von IMAMURA untersucht wurden. Dieses Material zeigte ausnahmslos, daß Q als einfach mendelnde, dominante Eigenschaft vererbt wurde.

¹ Diese Vorstellungen lassen es indessen schwer begrifflich erscheinen, warum der Antistoff α_1 nie bei Individuen des A_1 - und α_2 nie bei Individuen des A_2 - (und O-) Typus vorkommt; denn die Avidität der genannten Antistoffe ist für eine Bindung bei 37° zu gering, wenigstens, soweit man nach Reagensglasversuchen urteilen kann. Hier scheint es also nicht die eben beginnende, intravitale Bindung sein zu können, welche die weitere sichtbare Produktion der Antistoffe verhindert. Es sieht dann so aus, als ob die bloße Anwesenheit der entsprechenden Antigene die Antistoffproduktion auf irgendeine Weise verhindert (vgl. S. 369 u. 375).

² Da diese in japanischen Zeitschriften veröffentlichten Arbeiten dem Verfasser nicht zugänglich gewesen sind, wurden sie nach MUSTAKALLIO (S. 59—60) referiert.

Eigenartige Befunde liegen fernerhin von SUGISHITA vor, der mit *Aalserum* eine Agglutination der Blutkörperchen erhielt, die gemäß ihrem Typus im OAB-System verschieden stark war. Ein als II bezeichnetes Aalserum reagierte erheblich stärker mit 0- (Titer etwa 8000) als mit A-, B- und AB-Blutkörperchen. Ein anderes als I bezeichnetes Aalserum dagegen reagierte gleich stark gegenüber allen Blutkörperchen. Was die von Aalserum II erzeugte Agglutination des A-, B- und AB-Blutes anbelangt, so konnte man zwischen zwei Agglutinationsstärken unterscheiden, da ein Teil der Blutproben starke Agglutination (Titer bis etwa 4000) zeigte, ein anderer Teil dagegen sich als schwach agglutinabel (nur in unverdünntem oder in höchstens 1:40 verdünntem Serum) erwies. Die stark agglutinablen Blutkörperchen wurden als *E-groß*, die schwach agglutinablen als *E-klein* bezeichnet; bei passender Verdünnung des agglutinierenden Serums erwiesen also *nur* die als *E-groß* charakterisierten Blutkörperchen sich als agglutinabel. Innerhalb der A-Gruppe kam *E-groß* bei 76,8% vor (der Rest war also *E-klein*), innerhalb von B bei 84,4% und innerhalb von AB bei 31,8%. Auch in eingetrockneten Blutflecken ließen sich *E-groß* und *E-klein* bestimmen. Leider wurde kein Unterschied zwischen A_1 und A_2 gemacht, was von Interesse gewesen wäre, da ja eine Beziehung zu der 0-Substanz zu bestehen scheint, wenn der 0-Typ stets die kräftigste und der AB-Typ die schwächste Reaktion aufwies. Das Aalserum I scheint nach dem, was angeführt wurde, also nur Agglutinin für Menschen-Artantigen zu enthalten, das in allen vier Typen gleich ist, während Serum II möglicherweise zugleich auch Agglutinin für eine besondere Antigenkomponente enthält, welche hauptsächlich in 0 (und A_2 ?) entwickelt ist, aber auch mehr oder weniger kräftig entwickelt in den übrigen Typen vorkommen kann. Es ist jedoch auf der vorhandenen Grundlage noch nicht möglich, sich mit Sicherheit auszusprechen, und man kann daher auch nicht entscheiden, ob die als *E-groß* und *E-klein* bezeichneten Eigenschaften etwas prinzipiell Neues vorstellen oder schon früher bekannte Verhältnisse zum Ausdruck bringen, die sich unter den erwähnten Versuchsbedingungen besonders deutlich demonstrieren lassen [s. auch TANIMURA (1, 2)].

Es erweist sich also, daß die Zahl der aufstellbaren Typenmosaik keineswegs gering ist, besonders, wenn man sich an die Erythrocyten hält, da ein Teil der erwähnten Rezeptoren außerhalb derselben nicht vorzukommen scheint. Da die OAB- und MN-Systeme von einander unabhängig sind, wird es, wenn man mit 6 Phänotypen im ersten System und 3 im anderen (von A_3 und N_2 wird in dieser Verbindung, besonders auf Grund ihrer großen Seltenheit, abgesehen) rechnet, 18 verschiedene Kombinationen geben, innerhalb deren das Blut jedes Individuums rubriziert werden muß, und die Zahl ist für jeden neuen Receptor (bzw. Fehlen desselben), der hinzugefügt wird, zu verdoppeln. So bringt P die Zahl auf 36, H und G auf 72 und 144 usw.¹. Selbst eine verhältnismäßig beschränkte Anzahl von Rezeptoren, die von einander unabhängig sind, wird also eine beträchtliche Anzahl von Kombinationen nach der Formel 2^n hervorbringen können, wobei n = der Anzahl der Rezeptoren ist, die, jeder für sich, entweder zur Stelle sein oder fehlen können (10 Rezeptoren geben also $2^{10} = 1024$ Möglichkeiten, 11 geben 2048 usw.). Die Verhältnisse weichen daher kaum in wesentlichem Maße von dem stark zusammengesetzten Mosaik ab, das man von mehreren Tierarten kennt, welche sich ohne Auswahl fortpflanzen (Hühner, Kaninchen, Rinder u. a.); dort ist es eine Seltenheit, wenn man zwei Tiere mit dem gleichen Typenmosaik findet.

Daß das gleiche bei dem Menschen der Fall ist, geht indirekt aus der wohlbekannteren Erfahrungstatsache hervor, daß transplantiertes Gewebe, wie Haut (Epidermis) und Knochen und anderes, praktisch gesprochen, niemals funktions-tüchtig per primam einheilt, wenn das Gewebe von einem anderen Individuum stammt, während die Einheilung bei Autotransplantation leicht gelingt. Doch ist es möglich, daß sich auch individuelle Verschiedenheiten anderer Art als derjenigen, die den Typenunterschied der Blutkörperchen bedingt, hier geltend machen, da ja die Gewebszellen im allgemeinen nicht als mit denselben Typenantigenen (von denen des OAB-Systems abgesehen), wie die Erythrocyten, ausgestattet angesehen werden können. Es kann also nicht die Möglichkeit ausgeschlossen werden, daß in den Zellen von mehr oder weniger zahlreichen Organen typengeprägte

¹ Wir sehen hierbei davon ab, daß P, H, G usw. sich wenigstens vorläufig aus praktischen Gründen nicht zur Diagnose verwenden lassen (vgl. oben).

Antigene vorkommen, die sich nicht in den Blutkörperchen finden, ein Phänomen, welches jedenfalls bei mehreren Tierarten nicht unbekannt ist.

Die weitreichende individuelle Differenzierung der Blutkörperchen wurde auf eine summarische Weise von F. OTTENSOOSER (2) demonstriert, der Kaninchen mit dem Blute einer größeren Zahl willkürlich ausgewählter Menschen (100 oder mehr Individuen) immunisierte. Hierdurch entsteht natürlich eine bunte Mannigfaltigkeit von Antistoffen. Mittels besonders gut gelungener, in dieser Weise zusammengesetzter Immunsera ließ sich nun zeigen, daß, falls man mit einer gewissen Menge Blutkörperchen von einer Reihe Individuen in der Weise absorbierte, daß das Serum nicht vom Antistoffe geleert, sondern nur im Titer reduziert wurde, der letztere stets am niedrigsten für dasjenige individuelle Blut war, welches zur Absorption gebraucht worden war, also eine Art Identifikationsreaktion für das einzelne Individuum.

Trotzdem also die Erythrocyten in antigener Beziehung außerordentlich stark ausdifferenziert sind, ist es bei der Transfusion im allgemeinen genügend, nur auf das OAB-System Rücksicht zu nehmen, weil nur ausnahmsweise die Aussicht bestehen wird, einen außerhalb des genannten Systems stehenden Antistoff (und speziell einen mit blutauflösender Fähigkeit) anzutreffen. Bei gewissen Tierarten gibt es, wie erwähnt, trotz einer sehr reichen Antigendifferenzierung so gut wie niemals präformierten Isoantistoff, weswegen man hier Transfusion von Blut des ersten besten, willkürlich ausgewählten Individuums innerhalb der Art vornehmen kann, ohne jedenfalls akut einsetzende Unverträglichkeitssymptome zu riskieren.

Die sicherste Vorgangsweise, um festzustellen, ob das Blut eines bestimmten Individuums sich zur Transfusion auf einen bestimmten Empfänger eignet, ist jedoch die direkte Verträglichkeitsprobe (Prüfung des frisch entnommenen Serums des Empfängers gegenüber etwa 2%iger Blutsuspension von dem geplanten Spender, eventuell mit Umkehrung der Probe zwischen Spender und Empfänger). Bezüglich der Einzelheiten in der Technik sei auf Handbücher über Transfusion verwiesen [SCHIFF (2, 14), WIENER (3), STEFFAN (1)].

Man darf sich hier mit der Agglutinationsprobe nicht begnügen, sondern muß auch eine Hämolyseuntersuchung (bei 37°) ausführen, insbesondere weil eine langsam eintretende Hämolyse oft von einer Agglutinationshemmung begleitet ist [s. O. THOMSEN (17), RÖ].

Was das Auftreten von Störungen infolge *wiederholter Transfusion* von Blut des gleichen Spenders oder mehrerer solcher anbetrifft (wobei der Gedanke an immunisatorisch erzeugte Antistoffe für in Blutkörperchen oder Plasma befindliche Antigene nahe liegen könnte), so kann auf GYÖRGY und WITEBSKY und KRAINSKAJA-IGNATOWA (2) hingewiesen werden. Andererseits ist über die Vornahme von nicht weniger als 290 Transfusionen bei derselben Person innerhalb von 9 Jahren berichtet worden, ohne daß größere Belästigungen eintraten (HURST und KARK).

Diese Frage steht übrigens in nahem Zusammenhange mit derjenigen, ob Bluttypen-antigene bei Menschen überhaupt spezifische Antistoffe innerhalb der gleichen Art (Mensch) auszulösen vermögen (vgl. S. 386).

V. Beziehung zwischen Bluttypen und anderen erblichen Eigenschaften (darunter auch Krankheiten).

Es liegt eine nahezu überwältigende Literatur über Beziehung zwischen bestimmten Bluttypen (doch so gut wie ausschließlich innerhalb des OAB-Systems) und ungefähr allen Krankheiten, infektiösen wie nichtinfektiösen, vor, und die Ergebnisse sind in hohem Grade variierend und einander widersprechend. Darüber braucht man sich eigentlich nicht zu wundern, da die allermeisten Untersucher mit Materialien von einer Größe gearbeitet haben, die ganz unzureichend ist, wo es sich um den Nachweis einer verhältnismäßig kleinen Verschiebung in der relativen Häufigkeit der Typen bei den Kranken handelt, verglichen mit der Häufigkeit, die man bei der übrigen, als Vergleichsunterlage dienenden Bevölkerung gefunden hat.

Sowohl Platzmangel als auch das Thema selbst lassen eine nähere Besprechung aller dieser mehr oder weniger angreifbaren Arbeiten unangebracht erscheinen. Wir müssen uns hier mit der Feststellung begnügen, daß es kaum eine Krankheit gibt, von der man mit Sicherheit sagen kann, daß sie sich als beeinflussbar von dem

einen oder dem anderen Bluttypus in positiver oder negativer Richtung erwiesen hat. In gewissen Fällen ist die nachgewiesene Verschiebung doch möglicherweise reell, aber eine nähere Analyse wird dann aller Wahrscheinlichkeit nach eine andere Erklärung für den Befund ergeben, als es die von der Norm abweichende Empfänglichkeit des einen oder anderen Bluttypus für die betreffende Krankheit ist. Beispielsweise läßt sich anführen, daß MUSTAKALLIO (Finnland) eine auffallend große Häufigkeit des O-Typs und eine entsprechend niedrige des A-Typs bei Patienten mit verschiedenen Leiden der Schilddrüse (besonders Struma) findet, wenn er mit den für die Bevölkerung als Ganzes geltenden Häufigkeitszahlen vergleicht. Der Autor führt indessen an, daß eine genauere Durchsicht des Patientenmaterials nach dem Geburtsort zeigt, daß bei weitem die meisten Strumapatienten von West-Finnland stammen, wo der O-Prozent höher und der A-Prozent niedriger ist als in Ost-Finnland. Ganz ähnliche Verhältnisse kommen ohne Zweifel oft vor, ohne daß der betreffende Untersucher sich klar darüber geworden ist. Durch ihre kritische Einstellung wertvoll ist daher eine „Blutgruppen und Epidemiologie“ betitelte Arbeit von SCHIFF (19) (1935). Das von SCHIFF gewählte Beispiel (das übrigens mit zahlreichen analogen ergänzt werden könnte) bezieht sich auf *Poliomyelitis*, für welche Krankheit sowohl von Nordamerika als auch von Europa größere Beobachtungsreihen über die Bluttypenverteilung von Erkrankten und Gesunden vorliegen. Dabei hat sich für mehrere weit auseinander liegende Gegenden (New York, San Franzisko, Provinz Hannover) ein und dieselbe Beziehung zwischen Bluttyp und Erkrankung ergeben: der O-Typ war auffallend häufig, der B-Typ dagegen auffallend selten vertreten. Aus dieser positiven bzw. negativen Korrelation ist der Schluß gezogen worden, daß die genannten Bluttypen Konstitutionsfaktoren darstellen, welche auf die Krankheitsdisposition von Einfluß sind [JUNGEBLUT (1, 2), JUNGEBLUT und SMITH (1, 2), H. und W. BLOTEVOGEL]. Nun weiß man jedoch, daß die Erkrankungshäufigkeit bei *Poliomyelitis* in Stadt und Land sehr ungleich ist. Die Zahl der Erkrankungen ist auf dem Lande verhältnismäßig viel größer als in der Stadt, was vermutlich in Verbindung damit steht, daß dort, wo die Bevölkerungsdichte groß ist, ständig zahlreiche latente bzw. abortive Infektionen vorkommen, die dann absolute oder relative Immunität hinterlassen, während die Bevölkerung auf dem Lande unter einer Epidemie viel unvorbereiteter ist. Auch in den Städten gibt es unter den manifesten *Poliomyelitis*-fällen auffallend viele, die von den Landbezirken stammen. Für die Landbevölkerung der Provinz Hannover gilt indessen, daß sie einen hohen Prozent vom O-Typ und einen niedrigen vom B-Typ hat. Wie die Verhältnisse in dieser Beziehung in New York und San Franzisko liegen, ist nicht in gleichem Maße geklärt; es ist aber auf alle Fälle sehr wahrscheinlich, daß sich ähnliche Verhältnisse geltend machen, und das Beispiel zeigt deutlich, daß es nur wenig nützt, daß der gefundene Unterschied *fehlerstatistisch* gesichert scheint, wenn das Bevölkerungsmaterial selbst nicht als eine homogene Mischung betrachtet werden kann, was die Bluttypenverteilung anbetrifft.

Fernerhin mag angeführt werden, daß S. KOLLER sich gegen die von mehreren Autoren ausgesprochene Anschauung wendet, daß die an mehreren Orten für das höhere Alter festgestellte, geringere Häufigkeit der B-Gruppe durch die geringeren Lebensaussichten dieses Typs verursacht sei. KOLLER schreibt: „Dieser Schluß ist statistisch vollkommen unbegründet, denn er wäre nur bei *homogener* Zusammensetzung der verschiedenen Altersklassen anwendbar. Dies trifft hier aber nicht zu. Es ist unbestritten, daß die B-Gruppe gegenwärtig in der Ausbreitung begriffen ist und in Europa durch die Ost-West-Wanderung weitergetragen wird. Da aber an dieser Wanderung nicht alte Leute, sondern solche in mittlerem und jungem Alter beteiligt sind, ist es zu erwarten, daß in diesen Altersgruppen und auch unter den Kindern der B-Anteil höher ist.“ Weiterhin führt KOLLER an, daß OPPENHEIMER und VOIGT sowie LÜTZELER und DORMANN in München je bei 500 Leichen die Bluttypenzugehörigkeit festgestellt und unter den Leichen im jüngeren Alter auch

verhältnismäßig mehr B gefunden haben. Sie haben in ihrem Materiale dann die mittlere Lebensdauer für die einzelnen Typen berechnet. „Das Resultat dieser Berechnung *mußte* sein, daß die Lebensdauer der B-Gruppe geringer erschien als die der anderen.“ Die genannten Autoren „hatten nun den Schluß gezogen, daß die Lebensaussichten der B-Individuen auch tatsächlich geringer seien“.

Von mehreren Autoren, die eine Korrelation zwischen bestimmten Bluttypen und dieser oder jener Krankheit, bzw. Disposition dazu, gefunden zu haben glauben, wurde zur Erklärung angeführt, daß eine Koppelung zwischen dem Bluttyp und der Anlage für die Erkrankung bestände. Demgegenüber ist jedoch der Einwand vorgebracht worden [SNYDER (1, 4, 5), LEVINE (1), O. THOMSEN (11), WIENER (2) u. a.], selbst wenn eine Beziehung zwischen den beiden Eigenschaften für gesichert gehalten werden könnte, würde sie unter keinen Umständen als eine Folge von Koppelung zwischen dem betreffenden Bluttypen und einem etwaigen Gen für Krankheitsempfänglichkeit zu erklären sein, da infolge von crossing-over sehr schnell ein Gleichgewichtszustand eintreten würde; daher würde eine eventuelle, nicht absolute Koppelung (die ja nach den vorliegenden Verhältnissen nicht existieren kann) nicht zu dem Resultate führen, daß vorzugsweise Individuen mit einem bestimmten Bluttyp von der Krankheit angegriffen würden. Falls ein solcher Zusammenhang wirklich vorliegen sollte, ließe sich dieses Phänomen nur dadurch erklären, daß das betreffende Typenantigen an sich einen die Erkrankung begünstigenden, physikalisch-chemischen Zustand im Organismus hervorriefe.

Ob man eine solche Möglichkeit für wahrscheinlich ansehen will oder nicht, ist wohl in einem gewissen Grade Ansichtssache, aber von vornherein ist kaum Grund dafür vorhanden, den einen Bluttyp für besser oder gesünder zu halten als den anderen oder zu glauben, daß die Variation innerhalb der Bluttypeneigenschaften von größerer oder mehr eingreifender Bedeutung für den Organismus sein sollte als die Variation bei zahlreichen anderen erblichen Eigenschaften, wie Pigmentierung der Haare und der Haut, Schädelmaße, Papillarmuster usw. Aller Wahrscheinlichkeit nach haben unbewußte Empfindungen von dem Blute als „einem ganz besonderen Saft“ den Bluttypen hier eine Sonderstellung gegeben, die einer mehr nüchternen Kritik nicht standhalten kann.

Es sei übrigens darauf hingewiesen, daß man natürlich annehmen muß, daß die Bluttypengene mit einer Reihe anderer im gleichen Chromosom gelegener Gene gekoppelt sind; aber die Aussicht, daß das eine oder andere Gen an die Bluttypengene gekoppelt sein sollte, ist von vornherein sehr gering, da der Mensch bekanntlich mit 24 Chromosomenpaaren ausgestattet ist und ein willkürlich ausgewähltes Gen ebenso gut in dem einen wie auch in dem anderen Chromosom liegen könnte, wobei jedoch die Geschlechtschromosomen auszunehmen sind, da in ihnen eine Lokalisation sich verhältnismäßig leicht wird nachweisen lassen; aber hier können die Bluttypengene, wie sich aus dem Erbgange ergibt, jedenfalls nicht lokalisiert sein.

Nachweis von Koppelung erfordert eine recht umfangreiche Familienuntersuchung, bei der der Bluttyp der einzelnen Mitglieder und ihr Verhältnis zu der betreffenden Eigenschaft bei heterozygoten Individuen festgestellt werden muß, bei denen ein etwaiger Faktorenaustausch eine sichtbare Wirkung ergibt. Von BERNSTEIN (3, 7) und von WIENER (2) sind Methoden ausgearbeitet und mitgeteilt worden, die eine zahlenmäßige Analyse zum Zwecke des Nachweises einer eventuell vorliegenden Koppelung ermöglichen sollen. In den verhältnismäßig wenigen Fällen, in denen eine solche Analyse durchgeführt wurde [SNYDER (1, 2, 4), LEVINE (1), O. THOMSEN (11)], wurde bisher keine Koppelung zwischen Bluttypen und anderen erblichen Eigenschaften gefunden; und es hat sich auch gezeigt, daß die Gene für das OAB-System und das MN-System, die sich ja unmittelbar als zu verschiedenen Allelgruppen gehörig erweisen,

auch nicht als in verschiedenen loci des gleichen Chromosoms lokalisiert (gekoppelt) angesehen werden können (Näheres bei WIENER).

Was die Beziehung zwischen Bluttypen und normalen anatomischen Eigenschaften, anthropologischen Kennzeichen wie den verschiedenen Indizes für Schädelform, Pigmentierung, Eigenschaften des Haares, Körpergröße usw., anbetrifft, so liegt hier ebenfalls eine recht beträchtliche Literatur vor. Die Verhältnisse sind ja hier etwas anders, da es einerseits keine Begründung für die Annahme einer inneren Zusammengehörigkeit zwischen Bluttyp und einem der genannten Charaktere gibt, andererseits aber natürlich eine gewisse formelle Zusammengehörigkeit bestehen kann. Wenn also eine Bevölkerungsgruppe, die durch gewisse anthropologische Eigentümlichkeiten charakterisiert ist, sich innerhalb der Gesamtbevölkerung, in der sie lebt, einigermaßen abgeschlossen erhält, wird sie ja ständig die gleiche Bluttypenverteilung zeigen, die für die Mutterbevölkerung, aus der sie hervorging, charakteristisch ist. Das gilt z. B. für die Zigeuner in Europa, die sowohl im Äußeren wie auch in der Bluttypenzusammensetzung (namentlich hoher B-Prozent) stark an gewisse asiatische Volksstämme erinnern, aus denen sie ja auch hervorgegangen sein sollen. Mischt sich dagegen die Bevölkerung mit der ortsanwesenden, so wird die gewöhnliche MENDELSche Spaltung im Laufe einer gewissen Zahl von Generationen die Korrelation zwischen z. B. hohem B-Prozent und kräftiger Pigmentierung, schwarzem, glattem Haar usw. verwischen. Wenn man [RIETZ (1, 2)] daher in Schweden findet, daß das Verhältnis A/B bei den Dolichocephalen größer ist als bei den Brachycephalen, so ist der Grund dafür zweifellos der von RIETZ angeführte, daß die Dolichocephalen den reinsten Teil der ursprünglichen Bevölkerung repräsentieren, welche durch zahlreiche Generationen hindurch bewußt oder unbewußt seine Ehegefährten innerhalb derselben Bevölkerungsgruppe gewählt hat. Die ursprüngliche nordische Bevölkerung zeichnet sich indessen durch einen hohen A- und einen niedrigen B-Prozent aus. Viele andere ähnliche Beispiele ließen sich anführen.

Es ist behauptet worden, daß der *Durchschnittsdiameter* der roten Blutkörperchen in Relation zu dem Bluttypus (OAB) variieren sollte, doch wird diese wenig wahrscheinliche Behauptung von RAVETTA entkräftet, der meint, sie sei auf mangelhafte statistische Behandlung des Materiales zurückzuführen.

Es ist übrigens bemerkenswert, daß, so eifrig wie eine Menge Autoren gewesen sind, um eine Verbindung zwischen den Typen des OAB-Systems und zahllosen anderen Eigenschaften oder Verhältnissen (so unter anderem der Stärke der Wassermann-Reaktion und ihrer Beeinflußbarkeit durch die Behandlung) zu finden, so wenig man sich für eine eventuelle Korrelation zwischen diesen letzteren und den MN-Typen interessiert hat, obgleich im voraus weder mehr noch weniger Wahrscheinlichkeit für eine Verbindung mit dem einen als mit dem anderen System vorhanden ist.

In einem Punkte ist der Bluttypus (OAB) möglicherweise von einer gewissen Bedeutung, nämlich in bezug auf die Sicherheit und Schnelligkeit, mit der „Impf-Malaria“ (zu therapeutischen Zwecken) angeht. Da die Malariaplasmodien sich zu einem wesentlichen Teil in den Erythrocyten befinden, ist es an und für sich verständlich, daß das Plasma des Empfängers durch die Agglutination und Hämolyse der eingeführten Blutkörperchen direkt oder indirekt auf die Plasmodien einwirken kann. So wollen eine Reihe Untersucher [WENDELBERGER, PILCZ, WETHMAR, ENGERTH und STUMPFL, HAMBURGER (1) u. a.] bei Benutzung von plasmodienhaltigem Blute eines für den Empfänger unverträglichen Typs auf alle Fälle eine verlängerte Inkubationszeit angetroffen haben, während es mehr zweifelhaft erscheint, ob das Angehen oder Nicht-Angehen der Malariainfektion von dem Typenverhältnis abhängig ist.

Schrifttum.

Zusammenfassende Darstellungen¹.

DUJARIC DE LA, R. RIVIERE et N. KOSSOVITCH: (1) Les groupes sanguins. Paris 1936. — (2): Antigènes, hétéro-antigènes et haptènes. Paris 1937.

HIRSZFELD, L.: (2) Konstitutionserologie und Blutgruppenforschung. Berlin: Julius Springer 1928. — (3) Hauptprobleme der Blutgruppenforschung in den Jahren 1927—1933. Erg. Hyg. 15 (1934).

KUBANYI, E.: Die Bluttransfusion. Berlin u. Wien 1928.

LANDSTEINER, K.: (7) Specificity of serological reactions. London: Baillière, Tindall and Cox. 1936. — LATTES, L.: (1) L'individualité du sang. Paris 1929. — Individuality of the blood. Oxford u. London 1932.

OEHLECKER, F.: Die Bluttransfusion. Berlin u. Wien 1933.

SACHS, H.: (1) Von neueren Fragen und Ergebnissen der Serologie und Immunbiologie. Jkurse ärztl. Fortbildg 1935. — SCHIFF, F.: (2) Die Technik der Blutgruppenuntersuchungen für Kliniker und Spezialärzte. Berlin 1926. — (14) Die Blutgruppen und ihre Anwendungsgebiete. Berlin: Julius Springer 1933. — SNYDER, L. H.: (4) Blood grouping in relation to legal and clinical medicine. Baltimore 1929. — STEFFAN, P.: Handbuch der Blutgruppenkunde. München 1932. — STEFFAN, P. u. S. WELLISCH: Die Bedeutung der Blutgruppen für die menschliche Rassenkunde. P. STEFFANs Handbuch der Blutgruppenkunde 1932. — STRENG, O.: (2) Die Blutgruppenforschung in der Anthropologie. Acta Soc. Medic. fenn. Duodecim, Ser. A. 17 (1935).

THOMSEN, O.: (11) Abschnitt: Beziehungen zwischen Blutgruppen und erblich bedingten Eigenschaften. P. STEFFANs Handbuch der Blutgruppenkunde. München 1932. — (13) Abschnitt: Die Serologie der Blutgruppen. P. STEFFANs Handbuch der Blutgruppenkunde. München 1932. — (14) Erweiterung des ursprünglichen Viertypen-Blutgruppensystems. Med. Welt 1934, Nr 7.

WELLISCH, S.: Die Vererbung der gruppenbedingenden Eigenschaften des Blutes. P. STEFFANs Handbuch der Blutgruppenkunde 1932. — WIENER, A. S.: (3) Blood groups and blood transfusion. Springfield, Ill.: Charles C. Thomas and Co. 1935.

Einzelarbeiten.

AKUNE, M.: (1) Zur Kenntnis der Faktoren M und N von LANDSTEINER und LEVINE. Z. Immun.forsch. 71 (1931). — (2) Untersuchungen über die beiden Typen der Gruppeneigenschaft A bei Menschen. Z. Immun.forsch. 73 (1931). — AMSEL, R., W. HALBER u. L. HIRSZFELD: Vergleichende Untersuchungen über gruppenspezifische Strukturen verschiedener Tierarten. Z. Immun.forsch. 42 (1925). — ANDERSEN, T.: (1) Über die Blutgruppeneigenschaften der Schafe. Z. Rassenphysiol. 7 (1935). — (2) Faareblodlegemers antigene Struktur. (Die Antigenstruktur der Schafblutkörperchen) (dän. mit engl. Zusammenfassung). Habil.schr. Kopenhagen 1937. — ANDRESEN, P. H.: Nachweis eines Immunagglutinins und einer dementsprechenden neuen Blutypeneigenschaft. Z. Rassenphysiol. 85 (1935). — AVERY, O. T. and W. F. GOEBEL: Chemoimmunological studies on soluble specific substance of pneumococcus etc. J. of exper. Med. 58 (1933).

BAILEY, G. H. and M. S. SHORB: (1) Heterophile antigen in pneumococci. Amer. J. Hyg. 13 (1931). — (2) Chemical and immunological properties of pneumococci and other heterophile antigens. Amer. J. Hyg. 17 (1933). — BALGAIRIES, E. et L. CHRISTIAENS: (1) Les taux des iso-agglutinines des serums O, A et B chez l'adulte. C. r. Soc. Biol. Paris 126 (1937). — (2) Élévation du taux des iso-agglutinines sériques sous l'influence de stimulation immunitaires aspécifiques (vaccination triple associée). C. r. Soc. Biol. 126 (1937). — BATTEY, S., G. A. STUART and K. M. WHEELER: Group-specific agglutinins in rabbit serums for human cells; immune group-specific β -agglutinins. J. of Immun. 35 (1933). — BAUER, K. H.: (1) Zur Lösung des Problems der Blutgruppenvererbung. Klin. Wschr. 1928 II. — (2) Zur Genetik der menschlichen Blutgruppen. Z. Abstammgslehre 50 (1929). — BERNSTEIN, F.: (1) Ergebnisse einer biostatistischen zusammenfassenden Betrachtung über die Erbstrukturen des Menschen. Klin. Wschr. 1924 II. — (2) Zusammenfassende Betrachtungen über die erblichen Blutstrukturen des Menschen. Z. Abstammgslehre 37 (1925). — (3) Die Theorien des crossing-over vom statistischen Standpunkt. Verh. 5. internat. Kongr. Vererbgswiss. 1927; Z. Abstammgslehre Suppl.-Bd. 1 (1928). — (4) Über die Erblichkeit der Blutgruppen. Z. Abstammgslehre 54 (1930). — (5) Fortgesetzte Untersuchungen aus der Theorie der Blutgruppen. Z. Abstammgslehre 56 (1930). — (6) Zur Frage der Blutgruppenvererbung. Klin. Wschr. 1931 II. — (7) Zur Grundlegung der Chromosomentheorie

¹ Es ist selbstverständlich, daß man zwischen sog. Original- oder Einzelarbeiten und zusammenfassenden Darstellungen, die oft kritischer Natur sind und eventuell auch über neue Beobachtungen berichten, nicht streng unterscheiden kann.

der Vererbung beim Menschen mit besonderer Berücksichtigung der Blutgruppen. Z. Abstammungslehre **57** (1931). — (8) Die geographische Verteilung der Blutgruppen und ihre anthropologische Bedeutung. Comit. ital. per lo studio dei problemi della popolazione, p. 121. Roma 1932. — BIALOSUKNIA, W. et B. KACZKOWSKI: (1) Recherches sur les groupes sérologiques chez les moutons. C. r. Soc. Biol. Paris **90** (1923). — (2) On the differentiation of various breeds of sheep by means of serological methods. J. of Immun. **9** (1924). — BIÖRUM, A. u. T. KEMP: Untersuchungen über den Empfindlichkeitsgrad der Blutkörperchen gegenüber Isoagglutininen im Kindesalter. Acta path. scand. (Københ.) **6**, (1929). — BLINOV, N.: (1) Ein vereinfachtes Verfahren zur Differenzierung der Untergruppen A₁ und A₂. Klin. Wschr. **1934 I**. — (2) Die Faktoren M und N in den menschlichen Erythrocyten und ihre praktische Bedeutung. Münch. med. Wschr. **1935 II**. — BLOTEVOGEL, H. u. W. BLOTEVOGEL: Blutgruppe und Daktylogramm als Konstitutionsmerkmale der Poliomyelitiskranken. Z. Kinderheilk. **56** (1934). — BORDET, J.: (1) Sur l'agglutination et la dissolution des globules rouges par le sérum d'animaux injectés de sang défibriné. Ann. Inst. Pasteur **12** (1898); **13** (1899). — (2) Les sérums hémolytiques, leurs antitoxines et les théories des sérums cytolytiques. Ann. Inst. Pasteur **14** (1900). — BOYD, W. C.: Note on the distribution and solubility of M. and N. J. of Immun. **27** (1934). — BOYD, W. C. and L. G. BOYD: (1) An attempt to determine the blood groups of mummies. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **31** (1934). — (2) Blood grouping tests on 300 mummies. J. of Immun. **32** (1937). — (3) The blood groups of the Rwala Bedouin. J. of Immun. **34** (1938). — BOYD, W. C. and D. FELDMANN: Comparison of agglutinogens in rabbits with those in man. J. of Immun. **27** (1934). — BOYD, W. C. and E. H. TAYIAN: Note on capacity of boiled erythrocytes to remove agglutinins. J. of Immun. **29** (1935). — BOYD, W. C. and E. W. WALKER: Failure to find individual blood differences in ginea pigs or in mice. J. of Immun. **26** (1934). — BRAHN, B. u. F. SCHIFF: (1) Über die komplexe Natur der Blutgruppensubstanz A des Menschen. Klin. Wschr. **1926 II**. — (2) Das chemische Verhalten der serologischen Gruppensubstanz A und B. Klin. Wschr. **1929 II**. — (3) Über gruppenspezifische Rezeptoren. (Berl. mikrobiol. Ges.). Zbl. Bakter. I Ref. **95** (1929). — BRAHN, B., SCHIFF u. F. WEINMANN: Über die chemische Natur der Gruppensubstanz A. Klin. Wschr. **1932 II**. — BRUNIUS, F. E.: Chemical studies on true Forssman-Hapten, the corresponding antibody and their interaction. Stockholm 1936. — BUCHBINDER, L.: The blood grouping of *macacus rhesus*. J. of Immun. **25** (1933). — BÜHLER, E.: (1) Untersuchungen über die Erbllichkeit des Isoagglutinintiters. Z. Abstammungslehre **70** (1935). — (2) Normale physiologische Eigenschaften. A Die Blutgruppen. Fortschr. Erbp. u. Rassenhyg. **2** (1938). — BURÓN, F. A.: (1) Über die Wärmeamplitude der gruppenspezifischen Antisera. Z. Immun.forsch. **84** (1935). — (2) Zit. nach MUSTAKALLIO. Archivos Cardiol. **16** (1935).

CHRISTENSEN, L.: Om Gruppenegenskabers Anvendelse indenfor Kriminologien etc. [Über die Anwendung der Gruppeneigenschaften innerhalb der Kriminologie usw. (dän.).] Ugeskr. Laeg. (dän.) **94** (1932). — CLAUBERG, K. W.: Über Erfahrungen mit eingetragenen Seren zum Nachweis des defekten N-Faktors der Blutgruppenkunde. Klin. Wschr. **1937 II**. — CLAUSEN, J. (1): Fortsatte Undersøgelser over Blodtyperne M, N og MN (dän.). (Fortgesetzte Untersuchungen über die Bluttypen M, N u. MN.) Hosp. tid. (dän.) **75** (1932). — (2) Über die serologischen Eigenschaften M und N und ihre Bedeutung in der Gerichtsmedizin. Z. Rassenphysiol. **6** (1933). — (3) Undersøgelser over de serologiske Blodtypeegenskaber M og N (dän. mit dtsch. Zusammenfassung). (Untersuchungen über die serologischen Bluttypeneigenschaften M und N.) Habilschr. Kopenhagen 1934. — COCA, A. and H. KLEIN: Hitherto undescribed pair of iso-agglutination elements in human beings. J. of Immun. **8** (1923); Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26** (1923). — CROME, W.: Über Blutgruppenfragen: Mutter M, Kind N. Münch. med. Wschr. **1934 II**. — Dtsch. Z. gerichtl. Med. **24** (1935).

DAHR, P.: (1) Über A-B-0-Blutgruppen und M-N-Blutfaktoren anthropoider und niederer Affen. Z. Rassenphysiol. **8** (1936). — (2) Unterscheidung der Blutgruppen A₁ und A₂ mit α₂- (Anti-0)-Agglutinin enthaltenden Hundesera. Klin. Wschr. **1937 I**. — (3) Weitere Blutgruppenfunde bei Anthropoiden. Z. Rassenphysiol. **9** (1937). — (4) Zur Frage der serologischen Verschiedenheit von Altweltaffen (Catarrhini) und Neuweltaffen (Platyrrhini). Z. Immun.forsch. **90** (1937). — (5) Über die Herstellung „gereinigter“ Hämagglutininlösungen. Z. Immun.forsch. **91** (1937). — (6) Über das B-Agglutinogen anthropoider und niederer Affen und anderer Säugetiere. Z. Immun.forsch. **91** (1937). — (7) Über Blutgruppen bei Menschenaffen. C. r. Congr. internat. Sci. anthrop. et ethnogr. Copenhague 1938/39, p. 179. — DAHR, P. u. W. BUSSMANN: Die Blutfaktoren M und N, Erblchkeitsuntersuchungen bei 109 Familien, der Faktor N₂. Dtsch. med. Wschr. **64** (1938). — DAHR, P. u. H. LINDAU: Über die Ausscheidung von Blutgruppensubstanz bei einigen Säugetieren unter besonderer Berücksichtigung der Teilantigene des B. Z. Immun.forsch. **91** (1937). — DAHR, P. u. R. ROMMEL (1): Blutgruppenuntersuchungen bei Raubvögeln der Familien Neuweltgeier, Geier und Falkenvogel. Z. Immun.forsch. **90** (1937). — (2) Blutgruppenbefunde bei Schimpanzen. Z. Immun.forsch. **90** (1937). — DECASTELLO, A. v. u. A. STURLI:

Über die Isoagglutinine im Serum gesunder und kranker Menschen. Münch. med. Wschr. **1902 I.** — DOMENICI, F.: Saggi Anti-O con antisieri immuni assorbiti. Haematologica. **18** (1937). — (3) DUJARIC, DE LA, R. RIVIERE et N. KOSOVITCH: Groupes de laits. Nou-risson **26** (1938). — DUNGERN, E. v. u. L. HIRSCHFELD (1): Über Nachweis und Vererbung biochemischer Strukturen I. Z. Immun.forsch. **4** (1910). — (2) Über Vererbung gruppen-spezifischer Strukturen des Blutes II. Z. Immun.forsch. **6**, (1910). — (3) Über gruppen-spezifische Strukturen des Blutes III. Z. Immun.forsch. **8** (1911). — DUPONT, M.: Contri-bution à l'étude des antigènes des globules rouges. Arch. internat. Méd. expér. **9** (1934). — DÖLTER, W.: Über den heutigen Stand der Blutgruppenforschung. Med. Klin. **1925 II.** — (2) Untersuchungen über die gruppenspezifischen Rezeptoren des Menschenblutes und ihre Antikörper. Z. Immun.forsch. **43** (1925).

EHRlich, P. u. J. MORGENROTH: Über Hämolyse. 3. Mitteil. Berl. klin. Wschr. **1900 I.** — EISLER, M.: (1) Über ein gemeinsames Antigen in den Zellen des Menschen und in Shiga-bazillen. Z. Immun.forsch. **67** (1930). — (2) Weitere Untersuchungen über das Menschenblut-antigen in Shigabakterien und sein Verhältnis zu deren Forssman-Antigen. Z. Immun.-forsch. **70** (1931). — (3) Über die Blutantigene in Paratyphus- und Dysenterie-Shigabacillen. Z. Immun.forsch. **73** (1931). — (4) Über Beziehungen der Blutantigene in Paratyphus B- und Dysenterie-Shigabakterien zu gewissen tierischen Zellen und menschlichen Erythrocyten (u. Nachtrag). Z. Immun.forsch. **73** (1932). — (5) Über das Verhalten bakterieller Blutantigene und menschlicher Erythrocyten gegenüber Stuhlauszügen. Z. Immun.forsch. **75** (1932). — (6) Weitere Versuche über das Verhalten von Antigenen gegenüber verschie-denen Stuhlextrakten. Z. Immun.forsch. **77** (1932). — EISLER, M. u. A. HOWARD: Über Agglutinogen in Kaninchenerythrocyten und sein Verhältnis zur Gruppensubstanz B. Z. Immun.forsch. **87** (1936). — EISLER, M. u. P. MORITZSCH: Untersuchungen über gruppen-spezifische Reaktionen im menschlichen Blute. Z. Immun.forsch. **57** (1928). — EISLER, M. u. R. STIGLER: Die Theorie der intravitalen Bindung der Isoagglutinine. Z. Rassenphysiol. **6** (1933). — ELMENHOFF-NIELSEN, B.: (1) Bidrag til Belysning af Antigener i Menneskets Erythrocyter af Type O, A og AB (dän.). (Beiträge zur Beleuchtung von Antigenen der menschlichen Erythrocyten von O, A und AB-Typus.) Habilschr. Kopenhagen 1936. — (2) Untersuchungen über die O-Substanz (O-Antigen in Erythrocyten der Blutgruppe O, A und AB) bei Neugeborenen usw. Z. Rassenphysiol. **8** (1936). — ELSDON DEW, R.: (1) Serological differences between various groups of the Bantu of Southern Africa. Bantu Studies **8** (1934). — (2) Races with high proportion of group AB. Nature (Lond.) **140** (1937). — ENGERTH, G. u. F. STUMPFEL: Unterschiede im Fieberverlauf der Impfmalaria und ihre Beziehungen zur Isoagglutination. Z. Neur. **118** (1928).

FABRICIUS-HANSEN, VIBEKE: Blodtypebestemmelser af Eskimoer i Östgrönland. (Blut-gruppenbestimmungen bei Eskimoen in Ost-Grönland.) (dän.) Nord. Med. **1** (1939). — FISCHER, W. (1): Beitrag zur Frage der Gültigkeit der BERNSTEINschen Blutgruppen-Erb-formel. Med. Klin. **1930 I.** — (2) Beitrag zur Frage der Gültigkeit der BERNSTEINschen Blutgruppen-Erbformel. Z. Rassenphysiol. **2** (1930). — (3) Beitrag zur Untersuchung des menschlichen Blutgruppenmerkmals B. Z. Immun.forsch. **84** (1935). — (4) Über Blutgruppen-eigenschaften beim Kaninchen. Z. Immun.forsch. **86** (1935). — FISCHER, W. u. F. HAHN: Über auffallende Schwäche der gruppenspezifischen Reaktionsfähigkeit bei einem Erwach-senen. Z. Immun.forsch. **84** (1935). — FREUDENBERG, K. u. H. EICHEL: (1) Über spezifische Kohlenhydrate der Blutgruppen. Liebigs Ann. **510** (1934). — (2) Über spezifische Kohlenhydrate der Blutgruppen II. Liebigs Ann. **518** (1935). — FREUDENBERG, K., H. EICHEL u. W. DIRSCHERL: Über die Substanz des Gruppenmerkmals A. Naturwiss. **20** (1932). — FRIEDENREICH, V.: (1) Sur les sous-groupes de groupe sérologique A. De l'interprétation sérologique des recepteurs A₁ et A₂. C. r. Soc. Biol. Paris **106** (1931). — (2) Sur les sous-groupes sérologiques A. Y a-t-il des transitions entre les sous-groupes A₁ et A₂. C. r. Soc. Biol. Paris **106** (1931). — (3) Über die Serologie der Untergruppen A₁ und A₂. Z. Immun.forsch. **71** (1931). — (4) Wie wird das Vorkommen der Isoagglutinine reguliert? Z. Immun.forsch. **71** (1931). — (5) Ein erblicher, defekter N-Receptor usw. Dtsch. Z. gerichtl. Med. **25** (1936). — (6) Om den nuværende Anvendelse af Blod-Typeundersøgelsen i Paternitetssager i Danmark, med særligt Hen-blik paa Betydningen af den saakaldte N₂-Receptor (dän.). (Über die gegenwärtige An-wendung der Blutgruppenuntersuchungen in Paternitätssachen in Dänemark, mit beson-derem Hinblick auf die Bedeutung des sog. N₂-Receptor.) Nord. med. Tidskr. **11** (1936). — (7) Eine bisher unbekannte Blutgruppe innerhalb des MN-Systems. Acta path. scand. (Københ.) Suppl. **26** (1936). — (8) Über einen eigentümlichen A-Receptor-Typus und seine Erblichkeitsverhältnisse. Klin. Wschr. **I** (1936). — (9) A hitherto undescribed type of blood corpuscles A (A₃). 2. internat. Kongr. Mikrobiol. London 1936. Rep. of proceed. **1937**, p. 401. — (10) Eine bisher unbekannte Blutgruppeneigenschaft (A₃). Z. Immun.forsch. **89** (1936). — (11) Die Untergruppen in der Blutgruppenforschung. Bemerkung zur gleich-namigen Arbeit von FR. HOLZER. Klin. Wschr. **1937 I.** — (12) Über die Auffassung von der Ausscheidung und Nichtausscheidung serologischer Gruppensubstanzen. Z. Immun.-forsch. **91** (1937). — (13) Über das Vorkommen von Isoagglutinin Anti-M. Z. Immun.-

forsch. **91** (1937). — (14) Blood groups and genetics. *Ann. of Eugen.* **8** (1938). — (15) On the relation between the human type-antigens and antigens in the animal kingdom. *C. r. Congr. internat. des Sci. anthrop. et ethnogr. Copenhague 1938/39*, p. 163. — FRIEDENREICH, V. u. G. HARTMANN: Über die Verteilung der Gruppenantigene im Organismus der sog. „Ausscheider“ und „Nichtausscheider“. *Z. Immun.forsch.* **92** (1938). — FRIEDENREICH, V. et G. THYSSEN: Sur la présence d'antigènes de groupe A et B dans la salive du cheval. *C. r. Soc. Biol. Paris* **126** (1937). — FRIEDENREICH, V. u. S. WITH: Über B-Antigen und B-Antikörper bei Menschen und Tieren. *Z. Immun.forsch.* **78** (1933). — FRIEDENREICH, V. et E. WORSAAE (1): De l'existence de sous-groupes à l'intérieur du groupe sanguin II (A) chez l'homme. *C. r. Soc. Biol. Paris* **102** (1929). — (2) Über die Existenz von Untergruppen in der Blutgruppe II. *Acta path. scand. (Københ.) Suppl.* **5** (1930). — FRIEDENREICH, V. u. E. ZACHO: Die Differentialdiagnose zwischen den Untergruppen A_1 und A_2 . *Z. Rassenphysiol.* **4** (1931). — FURSOV, N. J.: Contability of animal and human blood. *Khirurgiya* 1937, p. 47. — FURUHATA, T. (1): On the heredity of the bloodgroups. *Jap. med. World* **7** (1927). — (2) Meine Gen-Hypothese der Blutgruppen (jap.). *Schakwai-JgakuZasshi* **1926**, Nr 472. — *Zit. nach T. FURUHATA: A summarized review on the gen-hypthesis of blood-groups. Ukrain. Zbl. Blutgrupp.forsch.* **3** (1928). — (3) On the heredity of the blood groups. *Z. Abstammgslehre Suppl.* **1** (1928). — (4) Über die Vererbung der Blutgruppen. *Ukrain. Zbl. Blutgrupp.forsch.* **1** (1927). — (5) A summarized review on the gen-hypothesis of the blood-groups. *Ukrain. Zbl. Blutgrupp.forsch.* **3** (1928). — (6) A summarized review on the gen-hypothesis of the blood-groups. *Amer. J. phys. Anthropol.* **13** (1929). — (7) On the heredity of the blood groups and its application in forensic medicine. *Bull. Vancouver med. Assoc.* **9** (1933). — (8) The blood groups of the human foetus and of animals (jap. mit engl. Zusammenfassung). *Jap. J. Genet.* **8** (1933). — FURUHATA, T., K. ICHIDA u. T. KISHI: Heredity and biochemical structure of human blood, new theory on heredity of blood groups. *Jap. med. World* **7** (1927). — FURUHATA, T. u. S. IMAMURA: *Zit. nach MUSTAKALLIO. Jap. J. Genet.* **40**, Nr 2 (1935).

GATES RUGGLES, R.: Recent progress in blood groups investigations. *Genetica* ('s-Gravenhage) **18** (1936). — (2) Rise and spread of the A and B blood groups from the mutationist point of view. *Z. Rassenkde.* **9** (1939). — (3) Blood groupings and racial classification. *Amer. J. phys. Anthropol.* **24** (1939). — (4) The rise and spread of the A and B blood groups from the mutationist point of view. *C. r. Congr. internat. des Sci. anthrop. et ethnogr. Copenhague 1938/39*, p. 170. — GATES RUGGLES, R. and G. E. DARBY: Blood groups and physiognomy of British Columbia coastal Indians. *J. of Roy. Anthropol. Inst.* **64** (1934). — GOEBEL, W. F.: Isolation of blood group A specific substance from commercial peptone. *J. exper. Med.* **68** (1938). — GOLDEN, G.: Distribution of blood groups in South American Indians. *Lancet* **1930 I**. — GRÓH, J. u. M. WELTNER: Über die chemischen und spektroskopischen Eigenschaften des Serumglobulins. *Biochem. Z.* **273** (1934). — GROH, J. L. SZÉLYES u. M. WELTNER: Fortgesetzte spektralphotometrische und chemische Blutgruppenuntersuchungen. *Biochem. Z.* **290** (1937). — GROVE, E.: On the value of the blood-groups feature as a means of determining racial relationships. *J. of Immun.* **12** (1926). — GUTHRIE, C. G. and J. C. HUCK: On the existence of more than four isoagglutinin groups in human blood. *Bull. Hopkins Hosp.* **34** (1923). — (2) Further studies on blood-grouping I. Antigenic properties of two types of group II erythrocytes. *Bull. Hopkins Hosp.* **35** (1924). — GUTHRIE, C. G. and J. F. PESSEL: Further studies on blood grouping IV. The demonstration of two additional isoagglutinins (D and Q) in human blood. *Bull. Hopkins Hosp.* **35** (1924). — GUTHRIE, C. G., J. F. PESSEL and J. G. HUCK: Further studies on blood grouping V. The recognition of three types of group II blood. *Bull. Hopkins Hosp.* **35** (1924). — GYÖRGY, P. u. E. WITBEBSKY: Anaphylaxie durch Bildung von Serum-Isoantikörpern nach wiederholter Transfusion gruppengleichen väterlichen Blutes. *Münch. med. Wschr.* **1929 I**.

HAHN, F.: (1) Unterschiede in der Reaktionsfähigkeit des B-Merkmals zwischen der Blutgruppe A_1B und A_2B . *Klin. Wschr.* **1934 I**. — (2) Über das Verhalten der von Meerschweinchen gewonnenen Menschenblut- A_1 - und A_2 -Antisera. *Z. Immun.forsch.* **83** (1934). — HALPERN, J. O.: Experimentelle Studien über Antikörperbildung gegen Gewebe des eigenen Organismus. *Z. Immunforsch.* **11** (1911). — HAMBURGER, C.: (1) Om Korrelation mellem Blodtyper og Sindsygdome etc. (dän.). (Über Korrelation zwischen Bluttypen und Geisteskrankheiten usw.). *Hosp. tid. (dän.)* **72** (1929). — (2) Über den Isoagglutiningehalt des Retroplazentarblutes. *Z. Rassenphysiol.* **3** (1930). — HARDT, O.: Untersuchungen über die Isohämagglutination beim Schwein. *Z. Rassenphysiol.* **9** (1937). — (1) HARTMANN, GRETE: Über die Verteilung der Gruppenantigene im Organismus der sog. „Ausscheider“ und „Nichtausscheider“ II. *Mitteil. Z. Immun.forsch.* **93** (1938). — (2) Sur le ferment anti-groupes dans le glandes salivaires et dans la salive chez l'homme. *C. r. Soc. Biol. Paris* **131** (1939). — HASELHORST, G.: (1) Blutgruppen und Vaterschaft. *Klin. Wschr.* **1928 II**. — (2) Blutgruppenuntersuchungen bei Mutter und Kind in 2300 Fällen usw. *Z. Konstit.lehre* **15** (1930). — HASELHORST, G. u. A. LAUER (1): Über eine Blutgruppenkombination Mutter AB und Kind O. *Z. Konstit.lehre* **15** (1930). — (2) Zur Blutgruppenkombination Mutter AB, Kind O. *Z. Konstit.lehre*

16 (1931). — HEČKO, J. u. R. VARCLOVÁ: Über das Verhalten der Isoagglutinine beim Säugling in den ersten Lebensmonaten. *Z. Kinderheilk.* **59** (1937). — HIRSZFELD, L.: (1) Über die Konstitutionsserologie im Zusammenhang mit der Blutgruppenforschung. *Erg. Hyg.* **8** (1926). — (4) Über serologische Mutationen bei Menschen. 4. Congr. internaz. di patologia comparata, Mai 1939, Vol. I. 1939. — HIRSZFELD, L. et R. AMZEL: Sur la présence des éléments de groupe du foetus dans le sang rétroplacentaire de la mère. *C. r. Soc. Biol. Paris* **109** (1936). — HIRSZFELD, L. u. W. HALBER: Über gegenseitige Beziehungen gruppenspezifischer Strukturen bei Menschen und Tieren. *Z. Immunforsch.* **59** (1928). — HIRSZFELD, L., W. HALBER u. J. LASKOWSKI: Untersuchungen über die serologischen Eigenschaften der Gewebe. *Z. Immunforsch.* **64** (1929). — HIRSZFELD, L. et H. HIRSZFELD: (1) Essai d'application de méthodes sérologiques an problème des races. *L'Anthrop.* **29** (1918/19). — (2) Serological differences between the blood on different races. The result of researches on the Macedonian front. *Lancet* **1919**. — HIRSZFELD, L. u. Z. KOSTUCH: Über das Wesen der Blutgruppe O. *Klin. Wschr.* **1938 I**. — HIRSZFELD, L. u. H. ZBOROWSKI: Gruppenspezifische Beziehungen zwischen Mutter und Frucht und elektive Durchlässigkeit der Plazenta. *Klin. Wschr.* **1925**. — (2) Über die Grundlagen des serologischen Zusammenlebens zwischen Mutter und Frucht. *Klin. Wschr.* **1926 I**. — HOLZER, F. J.: (1) Individualunterschiede des Blutes. *Erg. Med.* **20** (1935). — (2) Ein praktischer Behelf zur Aufbewahrung der Sera und Erfahrungen über ihre Haltbarkeit. *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **25** (1936). — (3) Zum Nachweis der Bluteigenschaften M und N. *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **26** (1936). — (4) Die Untergruppen in der Blutgruppenforschung. *Wien klin. Wschr.* **1937 I**. — (5) Untersuchungen über die gerichtlich-medizinische Verwertbarkeit der Ausscheidung von Blutgruppensubstanzen. *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **28** (1937). — HONDA, S. (1): Zur Kenntnis der Untergruppen der Blutgruppen B. (jap., dtsh. Zusammenfassung). *Mitt. med. Ges. Chiba* **14** (1936). — *Zit. nach Zbl. Hyg.* **38** (1937). — (2) Über die sog. Anti-O-Sera nach SCHIFF (jap.). *Mitt. med. Ges. Chiba* **14** (1936). — *Zit. nach Zbl. Hyg.* **38** (1937). — HOWELLS, W. W.: Anthropometry and blood-types in Fiji and the Salomon Islands. *Anthrop. papers. amer. Mus. natur. Hist.* **33** (1933). — HURST, A. and R. M. KARK: Et Tilfaelde af aplastisk anemi: 290 blodtransfusioner i løpet av ni år etc. (norweg.). (Ein Fall von aplastischer Anämie: 290 Bluttransfusionen innerhalb 9 Jahren usw.) *Nord. med. Tidskr.* **14** (1937).

IMAMURO, S.: Hanzaigaku-Zasshi (jap.) **9**, H. 5 (1935). — *Zit. nach MUSTAKALLIO*.

JANSKY, J.: Hämatologische Studien bei Psychotikern (tschech.) *Kliniky sbornik* **1906**, Nr 2. — *Zit. nach Folia serologica* **3** (1909). — JONSSON, B.: Einige Versuche mit M- bzw. N-rezeptorhaltigen Trockensubstanzen. *Acta path. scand* (København) **12** (1935). — JORPES, E.: Über die gruppenspezifischen isoagglutininbindenden Rezeptoren des Harns. *Acta path. scand.* (Københ.) **11** (1934). — JORPES, E. u. G. NORLIN: (1) Über die chemische Natur der Blutgruppenmerkmale. *Z. Immunforsch.* **81** (1933). — (2) Über die Blutgruppenmerkmale im Harn des Menschen usw. *Acta path. scand.* (Københ.) **11** (1934). — JUNGEBLUT, C. W.: (1) Faculty of normal serum to inactivate polyomyelitis virus. *J. of Immun.* **24** (1933). — (2) Immunological characteristics of poliocidal substance in human serum etc. *J. of Immun.* **27** (1934). — JUNGEBLUT, C. W. and L. W. SMITH: (1) Blood grouping in Poliomyelitis. *J. of Immun.* **23** (1932). — (2) Power of normal human sera to inactivate virus of poliomyelitis in its relation to blood grouping and to exposure. *J. of Immun.* **24** (1933). — JUST, G.: Multiple Allelie und menschliche Erblehre. *Erg. Biol.* **12** (1935). Berlin: Julius Springer.

KACKOWSKI, B.: (1) Die Vererbung der biochemischen Bluteigenschaften bei Schafen usw. *Biol. generalis* (Wien) **3** (1927). — (2) Recherches sur l'hérédité des isoagglutinines et des propriétés d'isoagglutination chez les brébis. *C. r. Soc. Biol. Paris* **98** (1928). — KAEMPFER, A.: (1) Über die Vererbung der Blutgruppen des Schweines. *Z. Abstammungslehre* **61** (1932). — (2) Blutgruppen und Vaterschaftsbestimmung beim Pferd. *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **25** (1935). — KAPPERS, C. M. A.: An introduction to the Anthropology of the Near East, with a chapter on Near Eastern blood groups by Leland W. Parr. Amsterdam 1934. — KATSUGA, H.: Über die gruppenspezifische Präcipitation gegen die menschlichen Samenflüssigkeiten und Mekonien. *Nagasaki-Igakkwai-Zasshi* **15** (1937). — KAUERZ, F.: Untersuchungen über die „Ausscheidung“ von B-Blutgruppensubstanz im Speichel. *Z. Immunforsch.* **92** (1938). — KEELER, C. E. and W. E. CASTLE: (1) Blood group inheritance in rabbits. *J. Hered.* **25** (1934). — (2) Blood group in compatibility in rabbit embryos and in man. *Proc. nat. Acad. Sci. U.S.A.* **20** (1934). — KEMP, T.: (1) Recherches sur le degré de sensibilité des hématies des nouveau-nés vis-à-vis des isohémagglutinine du sang des adultes. *C. r. Soc. Biol. Paris* **99** (1928). — (2) Recherches sur le degré de sensibilité des hématies des embryons humains vis-à-vis des iso-hémagglutinines. *C. r. Soc. Biol. Paris* **99** (1928). — (3) Über den Empfindlichkeitsgrad der Blutkörperchen gegenüber Isohämagglutininen im Fötalleben und im Kindesalter beim Menschen. *Acta path. scand.* (Københ.) **7** (1930). — KEMP, T. u. E. WORSAAE: Fortgesetzte Untersuchungen über den Empfindlichkeitsgrad der Blutkörperchen gegenüber Isoagglutininen im Kindesalter beim Menschen. *Acta path. scand.* (Københ.) **8** (1931). — KETTEL, K. u. O. THOMSEN: Quantitative Untersuchungen über die menschlichen Isoagglutinine Anti-A

und Anti-B. Z. Immun.forsch. **65** (1930). — KIRIHARA, S. and R. HAKU: The hereditary law of the human blood groups. Nagoya J. med. Sci. **2** (1927). — Zit. nach Zentr. f. Hyg. **19** (1929). — KLINE, B. S., C. E. ECKER and A. M. YOUNG: The incidence of two types of group II human red blood cells. J. of Immun. **10** (1925). — KLOPSTOCK, A.: Zur Kenntnis der sog. Untergruppen von A. Z. Immun.forsch. **74** (1932). — KNUDTZON, T. G.: Über Bluttypeneigenschaften bei Feten. Dtsch. Z. gerichtl. Med. **13** (1929). — KOLLER, S.: Statistische Untersuchungen zur Theorie der Blutgruppen und zu ihrer Anwendung vor Gericht. Z. Rassenphysiol. **3** (1931). — KOMYIA, K.: (1) Untersuchungen zur Methode des Nachweises gruppenspezifischer Organstrukturen. Z. Immun.forsch. **65** (1930). — (2) Zur Analyse des A-Rezeptors des Hammels. Z. Immun.forsch. **67** (1930). — KOSOVITCH, N. et A. CHABAUD: Contribution à l'étude d'un nouveau microorganisme qui provoque le phénomène de panagglutination des globules rouges. C. r. Soc. Biol. Paris **128** (1938). — KRAINSKAJA-IGNATOWA, W. N.: (1) Über die Gruppeneigenschaften des Spermas. Dtsch. Z. gerichtl. Med. **13** (1929). — (2) Wege zur Erforschung der Vereinbarkeit des Blutes bei der Transfusion. Ukrain. Zbl. Blutgrupp.forsch. **3** (1934). — KRITSCHESKI, L. J. u. R. E. MESSIK: (1) Über die verschiedenen heterogenen Systeme in den menschlichen Erythrozyten usw. Z. Immun.forsch. **56** (1928). — (2) Die gruppenspezifische Differenzierung der menschlichen Organe V. Über das Verhältnis des FORSSMANSCHEN Antigens usw. Z. Immun.forsch. **65** (1930). — KRITSCHESKI, L. J. u. S. L. SCHAPIRO: Zur Frage der gruppenspezifischen Differenzierung der menschlichen Linse. Z. Immun.forsch. **59** (1929). KRITSCHESKI, L. J. u. L. A. SCHWARZMANN: Die gruppenspezifische Differenzierung der menschlichen Organe. Klin. Wschr. (1) **1927 II**; (2) **1928 I**. — KROEBER, A. L.: Blood groups classification. Amer. J. phys. Anthrop. **18** (1934). — KUBO, T.: On agglutinogens M and N of Ainu. Amer. J. of Immun. **20** (1936). — KÜHBACHER, F.: Blutgruppenuntersuchungen im genitalen und Menstruationsblut. Dtsch. Z. gerichtl. Med. **29** (1938). — KUSUMOTO, T.: On the immune agglutinins M and N (jap. mit englisch. Zusammenfassung). Nagasaki-Igakkwai-Zasshi **14** (1936).

LANDSTEINER, K.: (1) Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutersums und der Lymphe. Zbl. Bakter. I, Orig. **27** (1900). — (2) Über Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes. Wien klin. Wschr. **1901 I**. — (3) Sur les propriétés sérologiques du sang des anthropoïdes. C. r. Soc. Biol. Paris **99** (1928). — (4) Differentiation of type of human blood by means of normal animal serum. J. of Immun. **20** (1931). — (5) Individual differences in human blood. Science (N.Y.) **73** (1931). — (6) Note on the groupspecific substance of horse saliva. Science (N.Y.) **76** (1932). — LANDSTEINER, K. et M. W. CHASE: (1) Decomposition of the group A-Substance in horse saliva by an mycobacterium. Proc. Soc. exper. Biol. a Med. **32** (1935). — (2) Additional note on decomposition of the group A-substances. Proc. Soc. exper. Biol. a Med. **32** (1935). — LANDSTEINER, K. u. F. J. HOLZER: Zit. nach SCHIFF (17). — LANDSTEINER, K. and PH. LEWINE: (1) On groupspecific substances in human spermatozoa. J. of Immun. **12** (1926). — (2) A new agglutinable factor differentiating individual human blood. Proc. Soc. exper. Biol. a Med. **24** (1927). — (3) Further observations on individual differences of human blood. Proc. Soc. exper. Biol. a Med. **24** (1927). — (4) On individual differences in human blood. J. of exper. Med. **47** (1928). — (5) On the inheritance of agglutinogens of human blood demonstrable by immune agglutinins. J. of exper. Med. **48** (1928). — (6) On the racial distribution of some agglutinable structures of human blood. J. of Immun. **16** (1929). — (7) On isoagglutinin reactions of human blood other than those defining the blood groups. J. of Immun. **17** (1929). — (8) Note on individual differences in human blood. Proc. Soc. exper. Biol. a Med. **28** (1930). — (9) On the inheritance and racial distribution of agglutinable properties of human blood. J. of Immun. **18** (1930). — (10) The differentiation of a type of human blood by means of normal animal serums. J. of Immun. **20** (1931). — LANDSTEINER, K., PH. LEVINE and M. L. JANES: On the development of isoagglutinins following transfusions. Proc. Soc. exper. Biol. a Med. **25** (1928). — LANDSTEINER, K. and C. PH. MILLER: Serological studies on the blood of primates. I. The differentiation of human and anthropoid blood. II. The blood groups of anthropoid apes. III. Distribution of serological factors related to human isoagglutininogen in the blood of lower monkeys. J. of exper. Med. **42** (1925). — LANDSTEINER, K. and J. VAN DER SCHEER: On the antigens of red blood corpuscles. The question of lipid antigens. J. of exper. Med. **41** (1925). — LANDSTEINER, K. and S. SIMMS: Production of heterogenetic antibodies with mixtures of the binding part of antigen and protein. J. of exper. Med. **38** (1923). — LANDSTEINER, K., W. R. STRUTTON and M. W. CHASE: Agglutination reaction observed with some human blood, chiefly among negroes. J. of Immun. **27** (1934). — LANDSTEINER, K. and A. S. WIENER: On the presence of M agglutinogens in the blood of monkeys. J. of Immun. **33** (1937). — LANDSTEINER, K. and D. H. WITT: (1) Group specific flocculation reactions with alcoholic extracts of human blood. Proc. Soc. exper. biol. a Med. **22** (1925). — (2) Observations on the human blood groups; the factor A₁. J. of Immun. **11** (1926). — LATTES, L.: (2) Gruppenspezifische Substanzen außerhalb des Blutes. Arch. Kriminol. **99** (1936). — LATTES, L. u. A. CAVAZUTTI:

Sur l'existence d'un troisième élément d'isoagglutination. *J. of Immun.* **9** (1924). — LAUER, A. (1): Zur Kenntnis der erblichen Blutstrukturen. *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **11** (1928). — (2) THOMSENS „Neue Blutgruppen“. *Klin. Wschr.* **1930 I.** — (3) Blutgruppendifferenzierung bei Hunden. *Z. Immun.forsch.* **68** (1930). — (4) Zur Technik der Blutfleckdiagnose nach M und N. *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **22** (1933). — LEHNERT, E.: Ein Beitrag zur Kenntnis der Bluttypen des Pferdes mit Hilfe arteigener, hochwertiger gruppenspezifischer Isoimmunsera; Uppsala Läk.för. Förh. **1939.** — LEVINE, PH.: (1) Studies in specific hypersensitivity etc. *J. of Immun.* **11** (1926). — (2) The application of blood groups in forensic medicine. *Amer. J. police Sci.* **3** (1932). — LEVINE, PH. and K. LANDSTEINER: a) On immune isoagglutinins in rabbits. *J. of Immun.* **17** (1929). b) second paper, *ibidem* **21** (1931). — LUMSDEN, T.: Blood groups in relation to the agglutination of human red blood corpuscles by heterologous (rat) sera. *Amer. J. Canc.* **35** (1939). — LÜTZELER, H. u. E. A. DORMANS: Blutgruppenstudien an der Leiche II. *Krkhforsch.* **7** (1929).

MARBERG: Beitrag zur Kenntnis der gruppenspezifischen B-Rezeptoren und ihrer Antikörper. *Z. Immunforsch.* **80** (1933). — MARCUSSEN, P. V.: Über Gruppendifferenzierung bei Kaninchen mit besonderem Hinblick auf die Spezifität der Isoimmunsera. *Z. Immun.forsch.* **89** (1936). — MASAKI u. KOWASIMA: Zit. nach HONDA (1). — MATSON, G. A., P. LEVINE and H. F. SCHRADER: Distribution of subgroups of A and M and N agglutinogens among Blackfoot Indians. *Proc. Soc. exper. Biol. a Med.* **35** (1936). — MATSON, G. A. and H. F. SCHRADER: Blood-grouping among the „Blackfeet“ and „Blood“-tribes of American Indians. *J. of Immun.* **25** (1933). — MATTA, D.: (1) Study of the distribution of group specific substances. 2. *internat. Congr. Microbiol. London 1936. Rep. of proceedings 1937.* — (2) A critical investigation of the blood groups and their medico-legal application. *Cairo 1937.* MAYSER, H.: Erfahrungen mit gerichtlichen Blutgruppenuntersuchungen. *Dtsch. gerichtl. Med.* **10** (1927). — MELNICK, D. et G. R. COWGILL: Differentiation in dogs based on antigenic complexes present in erythrocytes. *Proc. Soc. exper. a. Med.* **36** (1937). — MICHON, P., G. GRANDPIERRE et M. VÉRAIN: Auto- et iso-hémoagglutinins totales. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris* **54** (1938). — MINO, P.: Über die angebliche Existenz von mehr als zwei Isoagglutininen im menschlichen Blute. *Münch. med. Wschr.* **1924 I.** — MOHARREM, J.: (1) Über die gruppenspezifische Differenzierung der Fäzes. *Z. Immun.forsch.* **83** (1934). — (2) Subgroups of the A property in Egypt. *J. Egypt. med. Assoc.* **20** (1937). — MORRIS, H. and I. M. DERBY: The blood groups and M-N-types in mental diseases. *J. of Immun.* **33** (1937). — MORVILLE, P.: (1) Undersögelsler over Isohaemoagglutiner hos Mödre og Nyfödde (dän.). (Untersuchungen über Isohämagglutinine bei Müttern und Neugeborenen). *Habil.schr. Kopenhagen 1928.* — (2) Investigations into isohemagglutination in mother and new-born children etc. *Acta path. scand. (Köbenh.)* **6** (1929). — MORZYCKI, G.: L'hérédité des propriétés de la sécrétion des facteurs constituants des groupes O, A, B dans la salive. *C. r. Soc. Biol. Paris* **15** (1934). — (2) Über das Wesen des Agglutinins gegenüber dem Menschenblut der O-Gruppe. *Z. Immun.forsch.* **84** (1935). — MOSS, W. L.: Studies on isoagglutinins and isohemolysins. *Bull. Hopkins Hosp.* **21** (1910). — MOUREAU, P.: (1) Contribution à l'étude des facteurs d'individualisation du sang humain. *Thèse d'agrég. Louvain 1935.* — (2) Une transfusion suivie de mort malgré la compatibilité des groupes sanguins. *Rapp. prés. au I. Congr. internat. transfus. sanguine. Rome 26.—29. Sept. 1935.* — (3) Antigène O et antigène humain spécifique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **125** (1937). — (4) Constitution sérologique du sérum de boeuf et agglutinogène O. *C. r. Soc. Biol. Paris* **125** (1937). — (5) Répartition des propriétés A₁ et A₂ en Belgique. *Ann. Méd. lég. etc.* **17** (1937). — (6) Étude héréditaire des groupes sanguins A₁, A₂. *Ann. Méd. lég. etc.* **17** (1937). — MUROTA, S. (1): Studies on antigenic properties of M- and N-corpuscles of human blood. *Mitt. med. Ges. Tokyo* **51** (1937). — (2) Comparative studies on course of production of A—B and M—N agglutinins during immunisation of rabbits with human red corpuscles. *Mitt. med. Ges. Tokyo* **51** (1937). — MUSTAKALLIO, E.: Untersuchungen über die M—N-, A₁—A₂- und O-A-B-Blutgruppen in Finnland. *Acta Soc. Medic. fenn. Duodecim Ser. A.* **20** (1937).

NAKAGAWA, K.: Untersuchungen der Individualitäten des Kaninchens, wobei die Blutgruppen des Menschen als Richtschnur beobachtet wurden. *Taiwan-Igakkai-Zasshi* **36** (1937). — NEUDA, P.: (1) Untersuchungen über Auto(Kälte)-Agglutination I u. II. *Z. Immun.forsch.* **86** (1935); **89** (1936). — (2) „Irreguläre“ Isoagglutination bei einem Falle von Anaemia perniciosa. *Klin. Wschr.* **1937 I.** — (3) Untersuchungen über Auto-(Kälte)-agglutination; die spezifisch autoagglutinierende Substanz. *Z. Immun.forsch.* **91** (1937). — (4) Über Autoagglutination. Bemerkungen zur Arbeit von E. POULSEN. *Z. Immun.forsch.* **91** (1937). — NIGG, C. (1): A study of the blood groups among the American Indians. *J. of Immun.* **11** (1926). — (2) Studies on agglutinogens of human bloods. *J. of Immun.* **19** (1930). — (3) A study of the blood-group distribution among Polynesians. *J. of Immun.* **19** (1930).

OETTINGEN, K. v. u. E. WIFEBSKY: Placenta und Blutgruppen. *Münch. med. Wschr.* **1928 I.** — OLBRICH, S.: (1) Immunisierungsversuche an Kaninchen mit menschlichen Seren blutgruppenverschiedener Personen. *Z. Immun.forsch.* **86** (1935). — (2) Über die Bildung

gruppen- und faktorenspezifischer Antikörper bei Ratten und Meerschweinchen nach Immunisierung mit menschlichen Blutkörperchen. *Zbl. Bakter. I. Beih.* **140** (1937). — (3) Über die Haltbarkeit der absorbierten Immunsereen für die M-N-Diagnostik der Blutgruppen. *Z. Immunforsch.* **90** (1937). — (4) Immunisierungsversuche an Ratten mit menschlichen Blutkörperchen und die dabei beobachtete serologische Sonderstellung des Immunantikörpers N. *Z. Immunforsch.* **91** (1937). — OPPENHEIM, F. u. R. VOIGT: Blutgruppenstudien an der Leiche. *Krkh.forsch.* **3** (1926). — OSADCHYI, D. P.: Changes in agglutination titer of serum of donors produced by various antigens used in rapid immunization. *Ekspierimentalna med.* **1937**. — OTTENBERG, R. et A. JOHNSON: A hitherto undescribed anomaly in blood groups. *J. of Immun.* **12** (1926). — OTTENSOOSER, F.: (1) Über die Gruppensubstanz A des Peptons und die Diphtherietoxine. *Klin. Wschr.* **1932 II**. — (2) Unterscheidung menschlicher Blutkörperchen mit polyvalentem Hetero-Immunsereum. *Z. Immunforsch.* **89** (1936). — OTTENSOOSER, F. u. W. TOBLER: Zur Kenntnis der Bildung der Normalantikörper. Ungleiche Isoagglutininwerte bei einigen Drillingen. *Z. Immunforsch.* **90** (1937). — OTTENSOOSER, F. u. H. WILLENEGGER: Über die gruppenspezifischen A-Reaktionen von Impfstoffen, Pepton- und Pepsinpräparaten. *Schweiz. Z. Path. u. Bakter.* **1** (1938). — OTTENSOOSER, F. u. S. ZURUKZOGLU: Über eine gruppenspezifische Reagensglasreaktion der Erythrocytenstromata. *Klin. Wschr.* **1932 I**.

PIETRUSKY, E.: (1) Über die praktische Brauchbarkeit der Blutfaktoren M und N, den Vaterschaftsausschluß usw. *Münch. med. Wschr.* **1936 I**. — (2) Über eingeengte Seren und über andere Untersuchungsmethoden zum Nachweis des schwachen N-Receptors (N₂) im Blute. *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **28** (1937). — PLJPER, A.: Bloodgroup and red cell diameter. *S. afric. med. J.* **13** (1934). — (2) Bloodgroups of Hottentots. *S. afric. med. J.* **23** (1935). — PILCZ, A.: Zur Frage der Blutgruppen und Impfmalaria. *Klin. Wschr.* **1927 I**. — PONSOLD, A.: (1) Die Bestimmbarkeit der Gruppenzugehörigkeit am frischen Blut in Capillaren. *Münch. med. Wschr.* **1933 II**. — *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **24** (1934). — (2) Säuglingsagglutinine und Capillarmethode. *Z. Rassenphysiol.* **10** (1938). — (3) Das Mengenverhältnis der Absorptionsblutkörperchen als Ausdruck der Receptorstärke. *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **30** (1938). — POULSEN, E.: Über Autoagglutination. *Z. Immunforsch.* **91** (1937). — PREGER, A.: Über die Blutgruppen des Menschen unter besonderer Berücksichtigung der Beziehungen zwischen Mutter und Kind. *Z. Immunforsch.* **53** (1927). — PUTKONEN, T.: (1) Über die Blutgruppenspezifität des Fruchtwassers. *Acta path. scand. (Københ.) Suppl.* **5** (1930). — (2) Über die gruppenspezifischen Eigenschaften verschiedener Körperflüssigkeiten. *Acta Soc. Medic. fenn. Duodecim* **14** (1930).

RAHM, G.: Los grupos sanguineos de los Arancanos (Mapuches) y de los Fuegninos. *Investigat. y Progr.* **5** (1935). — RAVETTA, M.: La formula eritrocitometrica in individui sani di sesso femminile appartenenti ai diversi gruppi sanguig. (ital.). (Der Durchmesser der Erythrocyten bei gesunden Individuen des weiblichen Geschlechts in den verschiedenen Blutgruppen.) *Hämat. Arch. (Pavia)* **17** (1936). — RIETZ, T.: (1) Blodgruppernas antropologiska betydelse (schwed). (Die anthropolog. Bedeutung der Blutgruppen). *Sv. Läksällsk. Hdl.* **12** (1924). — (2) The blood groups among the Laps in Sweden. *J. of Immun.* **13** (1927). — RIFE, D. W.: Blood-groups of Indians in certain Maya areas of Central America. *J. of Immun.* **22** (1932). — RÖ, J.: Über gruppenspezifische Reaktionen nach Bluttransfusionen. Ein Fall von hämolytischer Reaktion. *Acta chir. scand.* **80** (1937). — ROSENBERGER, C.: Leukocyten und Blutgruppen. *Z. exper. Med.* **60** (1928). — ROSENMANN, M.: Über die Beziehungen gruppenspezifischer Agglutinine zu den einzelnen Serumweißfraktionen. *Biochem. Z.* **294** (1937). — ROSENTHAL, F. u. M. CORTEN: Über das Phänomen der Autohämagglutination und über die Eigenschaften der Kälteagglutinine. *Fol. haemat. (Lpz.)* **58** (1937).

SACHS, H.: (2) Zur Frage der gruppen- und organspezifischen Reaktionsfähigkeit alkoholischer Gewebsextrakte und zum Blutgruppenproblem. 2. internat. Mikrobiol. Kongr. London 1936. *Rep. of proceedings 1937*. — SASAKI, H.: Über das Vorkommen gruppenspezifischer Eigenschaften im Speichel und anderen Körperflüssigkeiten und den Nachweis zweier „Ausscheidungstypen“. *Z. Immunforsch.* **77** (1932). — SATOH, T.: „Blutgruppenferment“ und Blutgruppensubstanz im Speichel. *Klin. Wschr.* **13** (1934). — SCHERMER, S.: Die Blutgruppen der Haustiere (Pferd, Rind, Schwein und Schaf). *Z. Rassenphysiol.* **7** (1934). — SCHERMER, S. u. A. KÄMPFFER: (1) Neue Ergebnisse über die Vererbung der Blutgruppen bei den Haustieren. *Z. Zücht., Reihe B* **24** (1932). — (2) Über die genetische Bedingtheit der Isoagglutinine auf Grund von Blutgruppenuntersuchungen beim Schwein. *Klin. Wschr.* **1932 I**. — SCHERMER, S., W. KAYSER u. A. KÄMPFFER: Vergleichende Untersuchungen über die Isoagglutinine im Blute des Menschen und des Schweines. *Z. Immunforsch.* **68** (1930). — SCHIEF, F.: (1) Zur Kenntnis blutgruppenspezifischer Antigene und Antikörper. *Klin. Wschr.* **3** (1924). — (3) Über den serologischen Nachweis der Blutgruppeneigenschaft 0. *Klin. Wschr.* **6** (1927). — (4) Die Blutgruppen und ihre Anwendung vor Gericht. *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **9** (1927). — (5) Die gerichtliche Anwendung der Blutgruppenvererbung. *Ukrain. Z. Blutgrupp.forsch.* **1** (1927). — (6) Über Blutgruppenuntersuchungen an Müttern und Kindern, insbesondere Neugeborenen. *Klin. Wschr.* **7** (1928). — (7) Die Vererbungsweise

der Faktoren M und N von LANDSTEINER und LEVINE. *Klin. Wschr.* **9** (1930). — (8) Über die gruppenspezifischen Substanzen des menschlichen Körpers. Jena 1931. — (9) Die gerichtlich-medizinische Bedeutung der serologischen Eigenschaften M und N von LANDSTEINER und LEVINE. *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **18** (1931). — (10) Über einen eigenartigen serologischen Faktor des Menschen. *Acta Soc. Medic. fenn. Duodecim, Ser. A.* **15** (1932). — (11) Ein neues serologisches Erbmerkmal des Menschen. *Naturwiss.* **20** (1932). — (12) Über einen durch Immunserum nachweisbaren Blutkörperchenfaktor besonderer Art. *Berl. mikrobiol. Ges.* 11. April 1932. *Zbl. Bakter. I. Ref.* **106** (1932). — (13) Die forensische Bedeutung der Faktoren M und N und anderer neuerer serologischer Typenmerkmale. *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **21** (1933). — (14) Zur Kenntnis der Blutantigene des Shigabacillus. *Z. Immunforsch.* **82** (1934). — (15) Die Diagnose des serologischen Ausscheidungstypus in der Blutgruppe O mittels heterogenetischen Immunserums. *Z. Immunforsch.* **82** (1934). — (16) Zur Kenntnis des Faktors H. *Wissenschaftl. Woche Frankfurt a. M.*, 2.—9. Sept. 1934. *Erbbiologie*, Bd. I, S. 145. — (17) Über den Abbau gruppenspezifischer Substanzen durch Bakterien. *Klin. Wschr.* **1935 I**. — (18) Blutgruppen und Epidemiologie. *Klin. Wschr.* **1935 I**. — SCHIFF, F. u. L. ADELSBERGER: (1) Über blutgruppenspezifische Antikörper und Antigene. *Z. Immunforsch.* **40** (1924). — (2) Über blutgruppenspezifische Antikörper und Antigene. *Zbl. Bakter. I Orig.* **93** (1924). — SCHIFF, F. u. M. AKUNE: Blutgruppen und Physiologie. *Münch. med. Wschr.* **1931 I**. — SCHIFF, F. u. F. A. BURÓN: Zur Kenntnis der sog. Blutgruppenfermente. *Klin. Wschr.* **1935 I**. — SCHIFF, F. u. H. SASAKI: (1) Über die Vererbung des serologischen Ausscheidungstypus. *Z. Immunforsch.* **77** (1932). — (2) Der Ausscheidungstypus, ein auf serologischem Wege nachweisbares mendelndes Merkmal. *Klin. Wschr.* **1932 II**. — SCHIFF, F. u. O. VERSCHUER: Serologische Untersuchungen an Zwillingen. *Klin. Wschr.* **1931 I**. — SCHIFF, F. u. G. WEILER: Fermente und Blutgruppen, I und II. *Biochem. Z.* **235; 239** (1931) — SCHMIDT, A. u. H. ECK: Zur Gruppenspezifität der Spermatozoen. *Z. gerichtl. Med.* **22** (1933). — SCHOKAERT, J.: (1) Sur les hémagglutinogènes de LANDSTEINER. *C. r. Soc. Biol. Paris* **100** (1929). — (2) Sur la fréquence en Belgique de l'hémagglutinogène N de LANDSTEINER et LEVINE. *C. r. Soc. Biol. Paris* **103** (1930). — SCHWARZMANN, L. A.: Die gruppenspezifische Differenzierung der Tierorgane. Die Gruppendifferenzierung der Kaninchenorgane. *Z. Immunforsch.* **87** (1936). — SEMZOWA, O. M. u. A. A. TERECHOWA: Die gruppenspezifische Differenzierung der menschlichen Organe. II. Die gruppenspezifische Differenzierung des Menschen während der Ontogenese. *Klin. Wschr.* **1929 I**. — Ukrain. *Zbl. Blutgrupp.forsch.* **3** (1929). — SHANKLIN, W. M.: Bloodgrouping of the Rwala Arabs. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **32** (1935) u. *J. of Immun.* **29** (1935) u. *Amer. J. physic. Anthropol.* **21** (1936). — SIEVERS, O.: (1) Isoagglutininstudien. *Acta path. scand. (Köbenh.)* **4** (1927). — (2) Über den Gehalt des Speichels an sog. „Blutgruppenferment“. *Klin. Wschr.* **1934 II**. — (3) Beiträge zur Kenntnis der Wirkung des sog. „Blutgruppenferments“ im Speichel. *Z. Immunforsch.* **85** (1935). — (4) Über die Eigenschaften des „Blutgruppenfermentes“ im Speichel. *Z. Immunforsch.* **86** (1935). — SNYDER, L. H.: (1) Studies in human inheritance. The linkage relations of the blood groups. *Z. Immunforsch.* **49** (1926). — (2) The linkage relations of the blood groups. *Verh. 5. internat. Kongr. Vererbgswiss. Berlin 1927*. — *Ref. Z. Abstammgslehre Suppl.* **2** (1928). — (3) The medico-legal application of hereditary human characters, with especial reference to the blood groups. *J. amer. med. Assoc.* **88** (1927). — (5) Studies in human inheritance. V. Multiple allelomorphism as opposed to linkage in blood group heredity. *Amer. Naturalist.* **65** (1931). — STIMPEL, A.: Zur Kenntnis der Blutgruppenfermente. *Z. Immunforsch.* **76** (1932). — STRENG, K. O.: Über serologische Völkerkarten. *Acta Soc. Medic. fenn. Duodecim Ser. A.* **19** (1937). — STRENG, O.: (1) Eine Völkerkarte. Eine graphische Darstellung der bisherigen Isoagglutinationsresultate. *Acta Soc. Medic. fenn. Duodecim* **8** (1926). — (2) Blutgruppenforschung und Anthropologie. *Z. Rassenphysiol.* **9** (1937). — (3) Über die geographische Verbreitung der Bluttypen, besonders die der M- und N-Typen bei den finnisch-ugrischen Völkern. *C. r. Congr. internat. des Sci. anthropol. et ethnogr., Copenhagen 1938/39*, p. 165. — STUART, C. A., K. M. SAWIN, K. M. WHEELER and S. BATTEY: Group-specific agglutinins in rabbit serums for human cells; I. Normal group-specific agglutinins. *J. of Immun.* **31** (1936). — SUGISHITA, S.: *Zit. nach MUSTAKALLIO. Juzenkwei-Zasshi* **40**, H. 5 (1935).

(1) TANIMURA, K.: Beobachtungen über die Präzipitation bei der S-Blutgruppe. *Nagasaki-Igakkaï-Zasshi* **16** (1938). — (2) Über die E-Blutgruppe. *Nagasaki-Igakkaï-Zasshi* **16** (1938). — TASHIRO, K.: Über die gruppenspezifischen Substanzen in den menschlichen Speicheldrüsen. *Z. Immunforsch.* **93** (1938). — THERKELSEN, F.: (1) Typebestemmelse ved retsmedicinske Pletundersøgelser (dän. mit dtsh. Zusammenfassung). (Typenbestimmungen bei gerichtsmmedizinischen Fleckenuntersuchungen.) *Habilschr. Kopenhagen 1935*. — (2) Typenbestimmungen bei gerichtsmmedizinischen Fleckenuntersuchungen. *Z. Rassenphysiol.* **8** (1936); **9** (1937). — THOMSEN, O.: (1) Hérité des groupes sérologiques humains. *Recherches sur 275 enfants issues de 100 mariages AB etc.* *C. r. Soc. Biol. Paris* **99** (1928). — (2) Über die Möglichkeit phänotypischer Unterdrückung einer dominanten

Bluttypenanlage. Ukrain. Zbl. Blutgrupp.forsch. **3** (1929). — (3) Über die gegenseitige Stärke (Dominanz) der Blutgruppengene A und B. Z. Rassenphysiol. **1** (1929). — (4) Zwei Fälle von mutmaßlichen zur AB-Gruppe gehörigen Erwachsenen mit nicht nachweisbarem A-Rezeptor. Klin. Wschr. **1929 I.** — (5) Die gerichtsmedizinische Bedeutung der scheinbaren und wirklichen O-Gruppe bei der Nachkommenschaft von Eltern der AB-Gruppe. Dtsch. Z. gerichtl. Med. **16** (1930). — (6) Immunisierung von Menschen mit arteigenem gruppenfremdem Blute. Z. Rassenphysiol. **2** (1930). — (7) Der Unterschied in dem Verhalten der beiden menschlichen A-Gruppen gegenüber Anti-A-Lysin (in O- und B-Sera). Münch. med. Wschr. **1930 I.** — (8) Recherches sur la différenciation des groupes sérologiques dans l'organisme etc. C. r. Soc. Biol. Paris **104** (1930). — (9) Untersuchungen über serologische Gruppendifferenzierung des Organismus. Acta path. scand. (Københ.) **7** (1930). — (10) Untersuchungen über die Erbllichkeit der Blutgruppe A₁ und A₂ in einem großen Geschlecht. Z. Rassenphysiol. **5** (1932). — (12) Über die A₁- und A₂-Rezeptoren in der sog. A-Gruppe. Acta Soc. Medic. fenn. Duodecim (1932). — (15) Über die Zusammensetzung der Blutgruppen-A-Eigenschaft beim Menschen (A- und AB-Gruppe) und Kaninchen. Z. Immunforsch. **87** (1936). — (16) Über das Erscheinen von Isoagglutininen bei Menschen. Z. Immunforsch. **89** (1936). — (17) Nogle Bemærkninger om Forprøven ved Valg af Donor. (Einige Bemerkungen über die Vorprobe bei der Wahl eines Spenders zur Bluttransfusion.) Ugeskr. Laeg. (dän.) **1933**, Nr 46, 1235; Klin. Wschr. **1933 II.** — (18) Blood groups and organ specificity. 2. internat. Kongr. Mikrobiol. London 1936. Rep. of proceedings 1937. — THOMSEN, O. u. V. CLAUSEN: Das Vorkommen von LANDSTEINERS „Immunrezeptoren“ M und N in der dänischen Bevölkerung. Hereditas (Lund) **15** (1931). — THOMSEN, O., V. FRIEDENREICH u. E. WORSAAE: (1) Die wahrscheinliche Existenz eines neuen mit den drei bekannten Blutgruppen (O, A, B) allelomorphen A' benannten Gens usw. Klin. Wschr. **1930 I.** — (2) Über die Möglichkeit der Existenz zweier neuer Blutgruppen; auch ein Beitrag zur Beleuchtung sog. Untergruppen. Acta path. scand. (Københ.) **7** (1930). — THOMSEN, O. u. K. KETTEL: Die Stärke der menschlichen Isoagglutinine und entsprechenden Blutkörperchenrezeptoren in verschiedenen Lebensaltern. Z. Immunforsch. **63** (1929). — TROISIER, J.: (1) Le groupe sanguin II de l'homme chez le chimpanzé. Ann. Inst. Pasteur **42** (1928). — (2) Les groupes sanguins du chimpanzé. C. r. I. Congr. internat. Microbiol. Paris 13.—24. Juli 1930. — TSCHERIKOWER, R. S. u. O. M. SEMZOWA: Die gruppenspezifische Differenzierung der Organe des Menschen; VII. Eihäute. Z. Immunforsch. **67** (1930).

VORONOFF, S. et G. ALEXANDRESCO: Les groupes sanguins chez les singes. C. r. I. Congr. internat. Microbiol. Paris 13.—24. Juli 1930. l'Art. méd. **1931**, No 16. — VUORI, A. K.: Die Vererbung der Blutgruppen und deren Korrelation zu anderen konstitutionellen Eigenschaften. Acta Soc. Medic. fenn. Duodecim **12** (1929).

WAALER, G. H. M.: (1) Häufigkeitsberechnungen bei den menschlichen Blutgruppen. Z. Abstammungslehre **51** (1929). — (2) To nye blodtyper (norw. und dtsh. Zusammenfassung). (Zwei neue Bluttypen.) Norsk Mag. Laegevidensk. **1930**. — (3) Über K. H. BAUERS Austauschhypothese für die Blutgruppen. Z. Abstammungslehre **55** (1930). — WEINERT, H.: Blutgruppenuntersuchungen an Menschenaffen und ihre stammesgeschichtliche Bewertung. Z. Rassenphysiol. **4** (1931); **5** (1932); **6** (1933); **8** (1935). — WELLISCH, S. u. O. THOMSEN: Über die Vier-Gen-Hypothese THOMSENS. Hereditas (Lund) **14** (1930). — WELTNER, M.: Über die ultravioletten Absorptionsspektren der Blutgruppensubstanzen. Biochem. Z. **297** (1938). — WENDELBERGER, J.: Blutgruppen und Impfmalaria. Wien. klin. Wschr. **1927 I.** — WETHMAR, R.: Blutgruppen und Impfmalaria. Klin. Wschr. **1927 II.** — WHEELER, K. M. and C. A. STUART: Fractions of human group-specific A antigen. J. of Immun. **33** (1937). — WICHEL, P. u. W. LAMPE: Die gruppenspezifische Differenzierung der Leukocyten. Klin. Wschr. **1928 II.** — WIEMER, P.: Über das Vorkommen eines Agglutinins Anti-0 beim Menschen. Dtsch. Arch. klin. Med. **156** (1927). — WIENER, A. S.: (1) Heredity of agglutinogens M a. N II. Theoretico-statistical considerations. J. Immun. **21** (1931). — (2) Method of measuring linkage in human genetics, with special reference to blood groups. Genetics **17** (1932). — (4) Heredity of the agglutinogens M and N of LANDSTEINER a. LEVINE. IV. Additional theoretico-statistical considerations. Human biology **7** (1935). — (5) The agglutinogens M and N in anthropoid apes. J. of Immun. **34** (1938). — WIENER, A. S. and S. ROTHBERG: Heredity of the subgroups of group A and group AB. Human biology **5** (1933). — WIENER, A. S., S. ROTHBERG and S. A. FOX: Heredity of the agglutinogens M a. N of LANDSTEINER and LEVINE. III. Medico-legal application for the determination of non-paternity. J. of Immun. **23** (1932). — WIENER, A. S. and M. VAISBERG: Heredity of the agglutinogens M a. N of LANDSTEINER and LEVINE. J. of Immun. **20** (1931). — WIRTH, D.: Die Blutgruppen der Tiere. Wien. klin. Wschr. **1937 I.** — WITBSKY, E.: (1) Über die Antigenfunktion der alkohollöslichen Bestandteile menschlicher Blutkörperchen verschiedener Gruppen; I—II. Z. Immunforsch. **48** u. **49** (1926). — (2) Über die Antigenfunktion der alkohollöslichen Bestandteile menschlicher Blutkörperchen verschiedener Gruppen III. Z. Immunforsch. **49** (1927). — (3) Über die Verteilung heterogenetischer Lipoidantigene

im Organismus etc. *Z. Immun.forsch.* **51** (1927). — (4) Über gruppenspezifische Organunterschiede beim Menschen. *Klin. Wschr.* **1928 I.** — (5) Konstitutionsserologische Studien über gruppenspezifische Antikörperbildung. *Z. Immunforsch.* **59** (1928). — (6) Erwidung. *Klin. Wschr.* **1928 I.** — WITEBSKY, E. u. OKABE: (1) Über die Beziehungen des Rinderblutes zu menschlichen Gruppenmerkmalen. *Klin. Wschr.* **1927 II.** — (2) Über den Nachweis von Gruppenmerkmalen in den Organen des Menschen. *Z. Immun.forsch.* **52** (1927). — (3) Isoagglutinine und gruppenspezifische Lipide. *Z. Immun.forsch.* **54** (1927). — (4) Über die Erzeugung gruppenspezifischer Menschenblutantikörper bei Meerschweinchen. *Z. Immun.forsch.* **54** (1927). — (5) Über gruppenspezifische Organunterschiede beim Menschen. *Klin. Wschr.* **1928 I.** — WITEBSKY, E. u. H. REICH: Zur gruppenspezifischen Differenzierung der Placentaorgane. *Klin. Wschr.* **1932 II.** — WITEBSKY, E. u. T. SATOH: Zur Frage des Blutgruppenferments und der Ausscheidung der Blutgruppensubstanz. *Klin. Wschr.* **1933 I.** — WITEBSKY, E. u. J. STEINFELD: Organspezifische Antigenfunktionen. *Zbl. Bakter.* **104**, Beih. (1927). — WITH, S.: Undersögelsler over Bacteriers haptens-aktivierende Eyne etc. (dän.). (Untersuchungen über das haptens-aktivierende Vermögen der Bakterien usw.) *Habilschr. Kopenhagen* 1935. — WOLFF, E.: Zur Technik der Herstellung von Anti-M- und Anti-N-Serum. *Z. Rassenphysiol.* **5** (1932). — WOLFF, E. u. B. JONSSON: (1) Studien über die Untergruppen A₁ und A₂ mit besonderer Berücksichtigung der Paternitätsuntersuchung. *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **22** (1933). — (2) Erfahrungen mit der Anwendung der MN- und Vier-Gen-Theorien besonders in der Paternitätspraxis. *Acta path. scand.* (København) **12** (1935). — WORSAAE, E.: (1) Undersögelsler over Blodlegemernes Receptorer, særlig A-Receptorer, hos Nyfødte (dän.). (Untersuchungen über die Receptorer der Blutkörperchen, insbesondere den A-Rezeptor, bei Neugeborenen.) *Habilschr. Kopenhagen* 1934. — (2) Untersuchungen über die B-Gruppe und das Verhältnis zwischen dem A- und B-Rezeptor in der AB-Gruppe. *Z. Rassenphysiol.* **7** (1935). — (3) Über die Blutkörperchenreceptorer A₁ und A₂ bei Neugeborenen. *Z. Rassenphysiol.* **7** (1935). — WYMAN, L. C. and W. C. BOYD: Human blood groups and anthropology. *Amer. Anthropol.* **37** (1935).

YAMAKAMI, K.: The individuality of semen, with reference to its property of inhibiting specifically isohämagglutination. *J. of Immun.* **12** (1926). — YAMAOKA, H.: Über die serologischen Eigenschaften des Rinderspeichels. *Taiwan-Igakkai-Zasshi* **36** (1937). — YOSIDA, KAN-ITI: Über die gruppenspezifischen Unterschiede der Transsudate, Exsudate, Sekrete, Exkrete des Menschen und ihre rechtsmedizinischen Anwendungen. *Z. exper. Med.* **63** (1928).

ZACHO, A.: (1) Recherches sur la présence des récepteurs spécifiques M et N dans le tissu tumoral. *C. r. Soc. Biol. Paris* **112** (1932). — (2) Untersuchungen über das Vorkommen der Receptoren M und N in Tumorgewebe. *Z. Immun.forsch.* **77** (1932). — (3) Unverträglichkeit zwischen Blutproben von gleichem Bluttypus, beruhend auf dem Vorhandensein eines irregulären Agglutinins gegenüber einem bisher unbekanntem Receptor. *Z. Rassenphysiol.* **8** (1936). — ZIEVE, M. A., A. S. WIENER and J. H. FRIES: On linkage relations of genes for allergic disease and genes determining blood groups, MN-types and eye colour in man. *Ann. of Eugen.* **7** (1936).

Erbspathologie des Blutes und der blutbildenden Organe.

Von **M. GÄNSSLEN**, Frankfurt a. M.

Mit 50 Abbildungen.

Die Anomalien und Erkrankungen des Blutes sind zum größten Teil anlagebedingt, vielfach handelt es sich sogar um ausgesprochene Erbleiden. Bei manchen Blutkrankheiten mit besonders augenfälligen Symptomen, wie etwa den Blutungen bei der Hämophilie, hat sich schon in sehr früher Zeit der Gedanke an eine erbliche Übertragung aufgedrängt. Die Erbgänge bestimmter Blutkrankheiten sind geradezu zu Schulbeispielen der Erblehre geworden. Es ist daher kein Zweifel, daß die Blutkrankheiten eine besondere Bedeutung im Rahmen der menschlichen Erbbiologie beanspruchen; das trifft um so mehr zu, als in neuerer Zeit die feineren diagnostischen Methoden der Hämatologie zur Klärung schwieriger und undurchsichtiger Erbverhältnisse geführt und damit einen wertvollen Beitrag für die Erbforschung geleistet haben. Mit der fortschreitenden Verfeinerung der hämatologischen Methoden sind in der Zukunft nicht nur für die Diagnostik, sondern auch für die Erbforschung weitere wertvolle Ergebnisse zu erwarten. Wie wir sehen werden, hat sich aber auch die Betrachtung der Blutkrankheiten von der hohen Warte der Erbbiologie aus für die klinischen Belange als sehr fruchtbar erwiesen. Im Gegensatz zu der Beurteilung einer Krankheit nach dem Momentbild einer einmaligen Untersuchung vermag die hier unerläßliche Zusammenschau eines Erbleidens im Längsschnitt eines Lebens und im Querschnitt einer Sippe nicht nur für die Symptomatologie und die Erscheinungsformen, sondern auch für die Pathogenese einer Krankheit neue wertvolle Aufschlüsse zu geben. Erst durch die Stammbaumforschung gewinnen wir ein umfassendes Bild von einer Krankheit und erkennen, wie sich ihr Gesicht im Laufe eines Lebens verändert. Wir erkennen auch die Bedeutung des Manifestationsalters und seinen Einfluß auf das klinische Bild, sowie Verlauf und Prognose. Auch können bei erbbiologischer Betrachtungsweise innere Zusammenhänge zwischen Krankheiten aufgedeckt und umgekehrt differentialdiagnostische Trennungen durchgeführt werden.

I. Anomalien und Erkrankungen des erythropoetischen Systems.

1. Elliptocytose (Ovalocytose).

Wir beginnen zunächst mit den durch Formanomalien der roten Blutkörper bedingten Erkrankungen, die wegen ihres gesteigerten Blutzerfalls in engem klinischen Zusammenhang miteinander stehen. Es handelt sich um die Elliptocytose, die Kugelzellenkrankheit, die Sichelzellenkrankheit und die Erythroblastenanämie, die wir bei pathogenetischer Betrachtungsweise als Repräsentanten einer hämolytischen Konstitution im erweiterten Sinne ansehen dürfen. Im Jahre 1904 wurde von DRESBACH auf die eigentümliche elliptische Gestalt der roten Blutkörper hingewiesen. Ein mulattischer Student der Medizin hatte an seinem eigenen Blute diese Eigentümlichkeit beobachtet. Wenn auch die herrschende Grundform der normalen roten Blutkörper bei genauer Messung als elliptisch bezeichnet wird (GÜNTHER) — im frühen Embryonalleben sind es bekanntlich ausgesprochene Ellipsen —, so erscheinen sie unserem Auge doch im allgemeinen als rund. Bei der vorliegenden Formänderung ist die Ellipsengestalt aber ganz ausgeprägt und betrifft in den ausgesprochenen Fällen die Mehrzahl der roten Blutkörper in Höhe von 50—98% (Abb. 1a—c). In der Konservierungsflüssigkeit ist

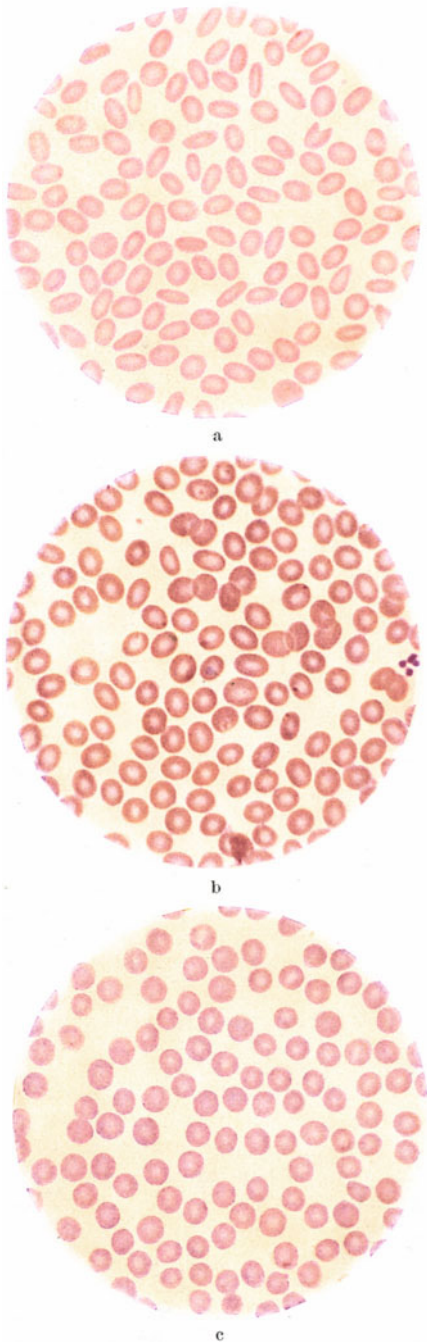


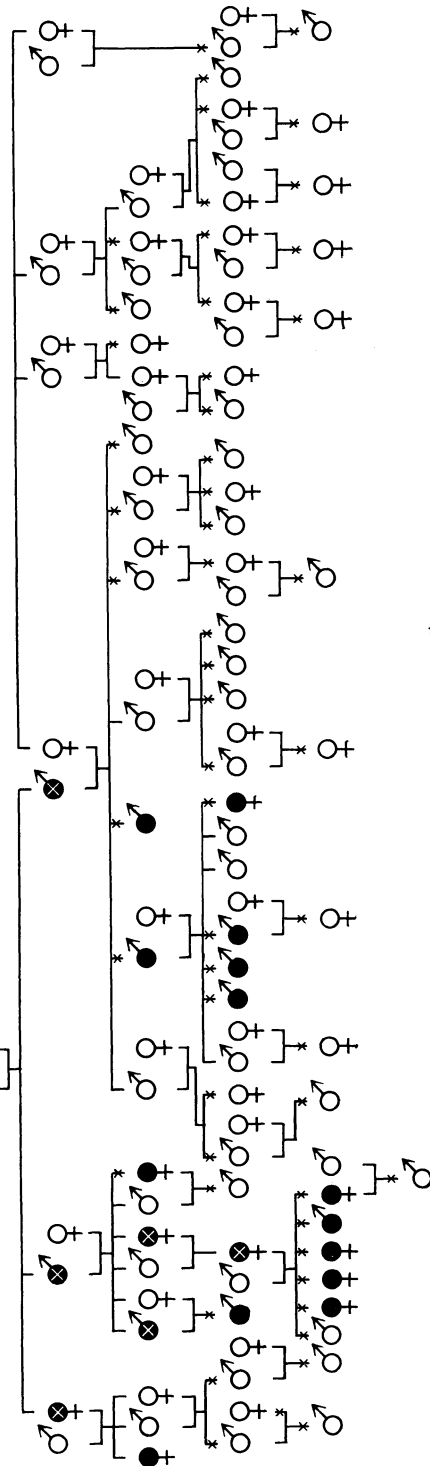
Abb. 1a—c. a Vollträger einer Elliptocytose. b Teilträger einer Elliptocytose. c Normales Blutbild zum Vergleich. (Eigene Farb-Mikrophotogramme.)

ihre Zahl in der Regel deutlich größer als im Blutaussstrich. Auf Grund von Sternalpunktionen wissen wir, daß die Erythrocyten im kernhaltigen Stadium noch normal geformt sind, und daß die Umwandlung in Elliptocyten während und unmittelbar nach dem Reticulocytenstadium erfolgt (SCHILLING, SCHARTUM-HANSEN). Im Tierreich findet sich eine ähnliche Gestalt der roten Blutkörper bei den Tylopoden (Kamel, Lama u. a.), so daß GOLTZ, der schon im Jahre 1850 die Elliptocytose beim Menschen gesehen hat und die äußere Ähnlichkeit mit den ovalen Zellen des Kamelblutes erkannte, im Kolleg scherzhaft von „kameloider Entartung“ sprach (zit. nach FULD). Die auf die Genese gerichteten späteren Untersuchungen haben keinen Anhaltspunkt dafür ergeben, daß äußere Ursachen beim Zustandekommen dieser Formanomalie der roten Blutkörper eine Rolle spielen, vielmehr wird allgemein angenommen, daß es sich um eine mutative Bildungsanomalie der Erythrocyten handelt. Von zahlreichen Autoren wurde die Elliptocytose nicht als eine Krankheit, sondern als ein harmloser Schönheitsfehler betrachtet. Das trifft auch für viele Fälle zu, andererseits können aber auch die Elliptocyten zu einem lebhaft gesteigerten Blutzerfall und dann zu einer Krankheit mit leichtem Ikterus, Milztumor und mäßiger Anämie führen. Gelegentlich zeigt uns auch eine deutliche Resistenzverminderung die Widerstandsschwäche der Elliptocyten an (GRZEGORZEWSKI, GÄNSSLEN). Die Reticulocytenzahl wird allgemein als normal angegeben, doch ist bei gesteigerter Hämolyse mit einer gewissen Vermehrung zu rechnen. In klinischer Hinsicht kommt der Elliptocytose nicht die Bedeutung zu, die wir etwa der Kugelfzellenkrankheit oder in anderen Ländern der Sichelzellenkrankheit beimessen.

Schon frühzeitig wurde von BISHOP (1914) auf familiäres Vorkommen der Anomalie aufmerksam gemacht und durch spätere Untersuchungen vielfach bestätigt. Der eindruckvollste Stammbaum dieser Art ist der von GRZEGORZEWSKI,

der ebenso wie die anderen Stammtafeln einen *einfach dominanten Erbgang* erkennen läßt (Abb. 2).

Wir können zur Elliptocytose wichtige Ergebnisse eigener Untersuchungen mitteilen, die von meinem Mitarbeiter LAMBRECHT veröffentlicht wurden. Ausgehend von 3 Probanden konnten durch Sippenuntersuchungen insgesamt 16 Elliptocytosen aufgefunden und näher untersucht werden. Auf Grund der dabei gemachten Erfahrungen muß es als bewiesen gelten, daß die Elliptocytose in einzelnen Fällen sehr wohl unter dem vollen klinischen Bild einer hämolytischen Krankheit mit Anämie, Ikterus und Milztumor verlaufen kann. Es ist daher berechtigt, die Elliptocytose der mit einer angeborenen Formänderung der Erythrocyten einhergehenden Gruppe hämolytischer Anämien zuzurechnen. Dazu ist man auch auf Grund der gleichartigen Unterschiede im klinischen Erscheinungsbild und dem hämatologischen Befund berechtigt, wie sie GÄNSSLEN schon frühzeitig am Beispiel der Kugelzellenkrankheit entwickelt hat. Auch bei der Elliptocytose gibt es Vollbilder der Krankheit mit Ikterus, Anämie und Milztumor und kompensierte Fälle, bei denen nur das eine oder andere Symptom, bisweilen auch gar kein Symptom nachweisbar ist. Zur zweiten Gruppe zählen die meisten Fälle der Literatur und unseres eigenen Beobachtungsgutes. Die klinisch völlig einwandfreien Anomalieträger, die hämatologisch nur geringfügige Abweichungen aufweisen, können als „latente“ Fälle bezeichnet werden. Die Erkennung dieser Anomalieträger bereitet auch dem Erfahrenen große Schwierigkeiten, und ihre Belastung ist nur dann sicher nachzuweisen, wenn man 1000 Erythrocyten nach dem Vorgehen GÜNTHERS bezüglich des Grades ihrer Formabweichung auswertet (Abb. 3, Fall 6). Diese latenten Formen, die mit ihrem geringen Elliptocytengehalt nur „einen Hauch der Anomalie“ an sich tragen, sind von großer erbblologischer Bedeutung,



● elliptische Erythrocyten ○ normale Erythrocyten * untersucht × vermutliche Krankheitsträger
Abb. 2. Elliptocytose. (Sippen tafel nach GREGORZEWSKI.)

weil sie die Elliptocytose vererben. Wie wir von anderen hämolytischen Anämien wissen, können Nachkommen dieser Teilträger sehr wohl das Vollbild dieser Anomalie aufweisen. Werden solche Fälle bei Familienuntersuchungen übersehen, so ist man fälschlicherweise geneigt, von unterbrochener Dominanz zu sprechen oder andere Erbgänge in Erwägung zu ziehen. Die nachfolgende Übersicht gibt einen Eindruck von den Schwankungen des Elliptocytengehalts der Anomalieträger bei einer selbstuntersuchten Sippe (Abb. 3).

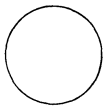
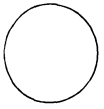
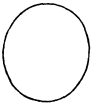
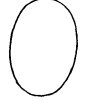
Exzentrizitätsgrade der Erythrocyten					Gruppe III und IV zusammen	
	Gruppe I kreisrund	Gruppe II rundlich	Gruppe III elliptisch	Gruppe IV schmal-elliptisch		
	%	%	%	%	%	
Normalwerte nach GÜNTHER	74,4	14,9	8,2	2,5	10,7	
Eigene Normalwerte (bei 100 gesunden Menschen jeweils 1000 Erythrocyten nach GÜNTHER ausgewertet) . .	72,97	17,45	8,49	1,09	9,58	
Familie Schl.	Lfd. Nr.					
Vatersbruder	1	75,3	18,2	6,4	0,1	6,5
„	2	14,4	28,2	54,0	3,6	57,6
„	3	81,0	15,6	3,4	0,0	3,4
Vater	4	4,0	19,7	66,8	9,5	76,3
Base	5	71,8	17,0	10,4	0,8	11,2
Schwester	6	27,6	38,0	31,0	3,4	34,4
„	7	0,0	0,8	5,6	93,6	99,2
„	8	12,8	19,2	48,3	19,7	68,0
Bruder	9	64,6	22,4	12,5	0,5	13,0
Probandin	10	0,0	0,5	12,5	87,0	99,5
Bruder	11	68,0	25,0	6,4	0,6	7,0
Schwester	12	7,2	17,7	67,9	7,2	71,8
Sohn der Base	13	74,0	20,6	5,4	0,0	5,4

Abb. 3. Auswertung nach Exzentrizitätsgraden der Erythrocyten in einer Elliptocytosesippe. 2, 4, 6, 7, 8, 10 und 12 müssen als Anomalieträger angesehen werden. (Eigene Beobachtung.)

In Analogie zu den Schädel- und Skeletanomalien, die bei den übrigen mit gesteigertem Erythrocytenzerfall einhergehenden Blutkrankheiten vorkommen, war auch bei der Elliptocytose mit Abweichungen dieser Art zu rechnen. Diese Anomalien sind von GÄNSSLEN vor allem beim hämolytischen Ikterus beschrieben und auf die Hyperaktivität des Knochenmarks zurückgeführt worden.

Von der auch hier vorliegenden gesteigerten Knochenmarkstätigkeit konnten wir uns durch Sternalpunktion überzeugen. Da es sich um die leichteste Form einer hämolytischen Erkrankung handelt, sind naturgemäß auch die geringsten Abweichungen zu erwarten. Tatsächlich fanden sich bei unserem Untersuchungsgut in größerer Zahl Anomalien der Kiefer und Zähne (Stellungsfehler der Zähne, persistierender Milchzahn, Spitzbogengaumen usw.) und angedeutete Turm- und große Rundschädel. Auch GÜNTHER beschreibt in einem Fall von Ovalocytose einen Turmschädel, während ROSENOW bei seinen Fällen in 3 Generationen Gebißanomalien festgestellt hat.

Unter den bisher bekanntgewordenen über 200 Fällen befinden sich Angehörige beider Geschlechter in jedem Alter. Sowohl vom Manne als auch von der Frau kann die Anomalie auf die Kinder übertragen werden. Im Gegensatz

zur Sichelzellenkrankheit, die bei Negern und Mischlingen vorkommt, wurde die Elliptocytose bei Weißen, Negern und Mulatten festgestellt. Von der gelben Rasse liegen bisher Beobachtungen nicht vor. Unter den befallenen Weißen finden sich nach dem Schrifttum Angehörige der verschiedensten Länder. Gebundenheit an eine bestimmte Blutgruppe liegt nicht vor, es sind alle vier Blutgruppen vertreten.

Die einem einfach dominanten Erbgang folgende Elliptocytose ist ein besonders geeignetes Objekt für Vererbungsstudien, weil man die Formanomalie der roten Blutkörper im Ausstrichpräparat deutlich sehen kann. Bei Sippenuntersuchungen zeigt sich, daß die einzelnen Familienmitglieder untereinander große Unterschiede im Elliptocytengehalt aufweisen können. Mit seltener Genauigkeit lassen sich hier mit exakten Methoden die qualitativen Unterschiede der Erbanlage im hämatologischen Erscheinungsbild verfolgen.

2. Die hämolytische Konstitution.

Konstitutioneller hämolytischer Ikterus (hämolytische Anämie, Kugelzellenkrankheit.)

Der hämolytische Ikterus ist nicht nur in klinischer sondern auch in eropathologischer Hinsicht eines der interessantesten Krankheitsbilder unter den Blutkrankheiten. Die im Jahre 1900 durch MINKOWSKI erstmals schärfer umrissene Krankheit wurde schon frühzeitig als Erbleiden erkannt, und bereits ihr Entdecker hat auf familiäres Auftreten hingewiesen. Ja, im Schrifttum finden sich sogar noch ältere Beobachtungen dieser Art, so hat schon WILSON im Jahre 1890 (WILSON und STANLEY 1893) über das Krankheitsbild des familiären hämolytischen Ikterus einen genauen Bericht gegeben und einen über 3 Generationen gehenden Stammbaum aufgestellt. Allerdings wurde die sichere Diagnose erst im Jahre 1926 durch CAMPBELL gestellt, der bei einem Nachkommen des WILSONSchen Stammbaumes den kongenitalen hämolytischen Ikterus

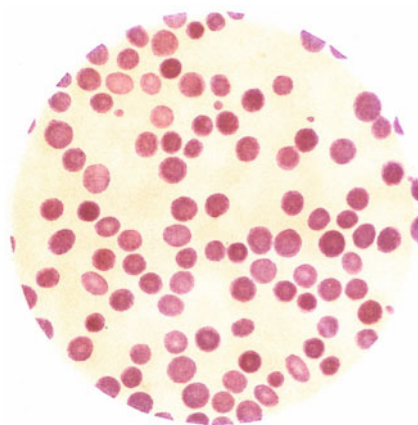


Abb. 4. Kugelzellenkrankheit.
(Eigenes Farb-Mikrophotogramm.)

nachwies. Ähnlich verhält es sich bei einer noch früheren Beobachtung von MURCHISON, der im Jahre 1885 das schon 10 Jahre lang festgestellte Leiden bei zwei Brüdern beschrieb, das im Jahre 1909 von HUTCHISON und PANTON in ihren Nachkommen als hämolytischer Ikterus sichergestellt wurde. Auch FINLAYSON beschreibt 1899 ähnliche Fälle, die er als familiäres Auftreten von HANNOTScher Cirrhose aufgefaßt hat. Außer in England hat HAYEM 1898 in Frankreich typische familiäre Fälle dieses Leidens beschrieben.

Der hämolytische Ikterus oder besser gesagt die hämolytische Konstitution, die alle Erscheinungsformen dieser Krankheit umfaßt, zeigt eine Abweichung im Bau der roten Blutkörper in der Richtung der Kugelform, daher auch die treffende Bezeichnung Kugelzellenkrankheit. Diese NÄGELISCHE Ansicht, die sich auf ALDERS Messungen und Volumbestimmungen der Erythrocyten stützt, ist heute wohl allgemein durchgedrungen. Im Blutaussstrich sind die Erythrocyten vielfach sehr klein und hyperchrom und in der Regel von sehr verschiedener Größe (Abb. 4). Diese Anisomikrocytose und die auf Grund vieler Messungen bestätigte Sphärocytose ist für die Diagnose von der größten Bedeutung. Wenn wir von Kugelzellen reden, so ist das allerdings übertrieben, wie zahlreiche Durch-

messer- und Volumenbestimmungen zeigen. Am ehesten sind noch die kleinsten hyperchromen Erythrocyten, die sich im Gesichtsfeld deutlich herausheben, als Kugelzellen anzusprechen, während andere Erythrocyten normal sind oder sich in individuell verschiedenem Maße der Norm nähern. Trotz dieser uneinheitlichen Beschaffenheit dürfen wir aber in Analogie zu den Sichelzellen und Ovalocyten mit NÄGELI von einer besonderen Abartung der Erythrocyten, den *Mikro-Sphärocyten* sprechen, wobei wir uns darüber klar sind, daß weder eine reine Kugelform vorliegt noch sämtliche Zellen von dieser Formabweichung betroffen sein müssen.

Diese eigenartigen Erythrocyten zeigen bei der Osmoseprüfung gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen die bekannte *Resistenzverminderung*, die bereits von CHAUFFARD im Jahre 1907 als wichtigstes hämatologisches Symptom entdeckt wurde und ihm die Berechtigung gab, die Krankheit als „hämolytischen Ikterus“ zu bezeichnen. Wie ich an anderer Stelle gezeigt habe, ist die Resistenzverminderung eine Funktion der besonderen Form der Erythrocyten. Die darin zum Ausdruck kommende Minderwertigkeit führt zum *Kernsymptom der Krankheit, nämlich dem gesteigerten Blutzerfall*. Alle klinischen Symptome, insonderheit Ikterus, Anämie und Milztumor lassen sich von diesem Kernsymptom herleiten.

Nachdem wir die Krankheit in ihren wesentlichen Zügen kennengelernt haben, interessieren uns die verschiedenen klinischen Erscheinungsformen, die für die erbbiologische Erkenntnis prinzipielle Bedeutung gewonnen haben. Durch ausgedehnte Sippenuntersuchungen hat vor allem GÄNSSLEN den Grund gelegt für Kenntnis und Verständnis dieser verschiedenen Erscheinungsformen. Die Krankheit läßt sich nicht einfach typisieren und in ein Schema fassen, sondern zeigt alle Varianten, die unter den ausschlaggebenden Faktoren des Krankheitsbildes möglich sind. Das erkennen wir nicht in dem Momentbild einer einmaligen Untersuchung, sondern wird uns erst klar, wenn wir in die Stammbäume hineinschauen und den Einzelfall gewissermaßen von der Wiege an verfolgen. Da sehen wir erst so recht die fließenden Übergänge und die wandelbare Form des hämolytischen Ikterus. Dann zeigt sich auch, daß die nur an Begleitsymptome wie Gelbsucht und Blutarmut geknüpfte Bezeichnung dieser Krankheit nicht umfassend genug ist, um alle die Spielarten dieser Konstitutionsanomalie mit ihren wechselnden Übergängen vom Gesunden zum Kranken genügend zu kennzeichnen. Mit Recht spricht daher GÄNSSLEN von der „hämolytischen Konstitution“ und steckt damit den weiten Spielraum ab, innerhalb dessen sich die Krankheit äußern kann. Wenn im folgenden die einzelnen Erscheinungsformen der Krankheit näher auseinander gesetzt werden, so geschieht das nicht, um den Begriff dieser umfassenden hämolytischen Konstitution durch eine schematische oder gar willkürliche Einteilung in neue Fesseln zu schlagen, sondern um an diesem klassischen Beispiel einer konstitutionellen Blutkrankheit die Vielgestaltigkeit und verschiedenartige Ausprägung im Wandel der Zeiten zu zeigen.

Erscheinungsformen. Beim *klassischen Krankheitsbild* kommt es infolge des gesteigerten Blutzerfalles zum hämolytischen Ikterus, weil die Leber das überreiche Angebot von Hämoglobinbausteinen nicht ordnungsgemäß zu bewältigen vermag. Der gesteigerte Blutzerfall führt zu einer Insuffizienz des Knochenmarks und es kommt damit zur Anämie. Da der übermäßige Erythrocytenuntergang sich in der Hauptsache in der Milz vollzieht, entwickelt sich als Folge der außergewöhnlichen Inanspruchnahme ein Milztumor.

Diesen seltenen *Vollbildern* sind unter Berücksichtigung des individuell wie auch zeitlich verschiedenen Blutzerfalls die weit häufigeren *kompensierten Formen* gegenüberzustellen. Sie kommen dadurch zustande, daß die Leber oder das Knochenmark oder beide Organe sich dem Übermaß der Anforderungen anpassen und somit keine Ausfallserscheinungen zeigen.

Das führt dann zu *Krankheitsbildern ohne Ikterus* bei sonst typischem Verhalten; dabei kann die Anämie manchmal recht beträchtlich sein und das Krankheitsbild beherrschen. Wie gesagt, kann der Ikterus *ganz* fehlen, so daß nicht einmal eine Erhöhung des Bilirubinspiegels im Serum gefunden wird, er kann aber auch nach außenhin bloß nicht sichtbar sein, weil der Bilirubinspiegel nur leicht über die Norm erhöht ist (latenter Ikterus). Weiterhin kann die Gelbsucht nur anfallsweise ein oder wenige Male und dann nur in geringem Grade aufgetreten sein, so daß sie unbeachtet blieb und völlig im Unterbewußtsein der Kranken verschwunden ist und daher die Anamnese der Kranken negativ ausfällt. Kranke mit dieser Form der hämolytischen Konstitution können bezüglich der Leber sogar ihr ganzes Leben lang kompensiert bleiben und brauchen nie eine Gelbsucht zu bekommen.

Wenn das Knochenmark durch Hyperaktivität den Blutausfall zu decken vermag oder der Blutuntergang sich überhaupt in mäßigen Grenzen hält, bekommen wir eine *Erscheinungsform ohne Anämie*. Noch mehr wie beim Ikterus mag es auch hier sein, daß vorübergehend einmal eine Anämie bestanden hat, die aber nicht bemerkt wurde. Zum Zeitpunkt der Untersuchung besteht jedenfalls keine Anämie. Es ist sogar möglich, daß überhaupt nie eine Knochenmarksinsuffizienz eintritt, und es dementsprechend im Verlauf des ganzen Lebens nie zu einer Anämie kommt.

Mitunter vermag sogar die übermäßig angeregte Blutregeneration zu einer zwar seltenen Variante mit mehr oder weniger deutlicher *Polyglobulie* zu führen (GÄNSSLEN, ELLIOTT und KANAVAL, LE GENDRE, OETTINGER).

Bei einer fünften Erscheinungsform kann sowohl der Ikterus, als auch jegliche Anämie fehlen, so daß bei der klinischen Untersuchung *nur ein Milztumor* gefunden wird. Diese Form kann man jahrelang bei Kindern beobachten, bis dann der Kranke durch irgend eine innere oder äußere Einwirkung aus seiner Kompensation herausgeworfen wird und ein typischer hämolytischer Ikterus mit allen Symptomen sich manifestiert.

Während bei der vorhergehenden Gruppe der Milztumor im Vordergrund steht, können wir ihn bei der jetzt zu besprechenden Variante überhaupt nicht nachweisen (*Fälle ohne Milztumor*). Nach GÄNSSLEN ist in etwa 30% der Fälle damit zu rechnen, daß der klinische Nachweis eines Milztumors nicht erbracht werden kann. Allerdings ist anzunehmen, daß hier trotzdem eine wenn auch geringe Vergrößerung vorliegt, die wir nur durch Palpation nicht erfassen können. Manchmal ist man bei der Operation überrascht, in welchem Ausmaß sich der Milztumor nach dem Zwerchfellkuppelraum ausdehnt.

In manchen Fällen kann auch das charakteristische und für die Diagnose wichtige Symptom der Resistenzverminderung fehlen (*Fälle ohne Resistenzverminderung*). Nach GÄNSSLEN wird in wenigstens 10% der Fälle eine deutliche Resistenzverminderung vermißt.

Schließlich gibt es noch eine Gruppe, bei der *einzig und allein ein chronischer Ikterus* nachweisbar ist (CHAUFFARD, CADE und CHALIER, KAZNELSON, GÄNSSLEN u. a.).

Außer den voll ausgeprägten Krankheitsbildern und den kompensierten Formen gibt es noch die höchst interessante Gruppe der *latenten Formen* (GÄNSSLEN), die weniger den Arzt als den Vererbungsforscher interessiert. In den Stammbäumen stößt man nämlich immer wieder auf Menschen, die eigentlich nicht krank sind, die aber als „Krankheitsträger“ die hämolytische Konstitution vererben. Bei solchen „gesunden“ Zwischenträgern kann man nur zu gewissen Zeiten in Form einer minimalen Resistenzverminderung und Aniso-Mikrocytose, eines latenten Ikterus, eben tastbarer Milz oder anderer leichter Symptome *einen Hauch der Krankheit* feststellen. Diese Typen, die an der Grenze vom

Gesunden zum Kranken stehen, sind Träger einer ganz leichten hämolytischen Konstitution, deren Feststellung auch dem Erfahrenen große Schwierigkeiten bereitet. Durch gewisse Provokationsmethoden kann man manchmal diese latenten Fälle zu faßbarer Manifestation bringen, bisweilen besorgt das auch irgendeine Krankheit.

Um nicht mißverstanden zu werden wiederhole ich, es gibt Fälle, die äußerlich gesund erscheinen, die aber bei ärztlicher Untersuchung ohne weiteres als kompensierte Formen der Krankheit erkannt werden. Darüber hinaus gibt es noch latente Zwischenträger, die nur einen Hauch der Krankheit an sich tragen und selbst von einem erfahrenen Arzt nicht in jedem Augenblick sicher zu diagnostizieren sind (GÄNSSLEN, CAMPBELL und WARNER, HANSEN und KLEIN, EAST u. a.).



Abb. 5. Turmschädel, seitliche und vordere Ansicht. (Eigene Beobachtung.)

Die angeführten Beispiele stellen die wichtigsten Varianten der hämolytischen Konstitution dar, die man zu Gesicht bekommt. Es ist in der Tat so, daß man in den belasteten Familien ein ganz buntes Bild dieser Konstitutionsanomalie antrifft, in dem der voll ausgeprägte hämolytische Ikterus nur einen besonders interessanten und für den Arzt wichtigen Ausschnitt darstellt. Zwischen voll ausgeprägter Krankheit und Gesundheit finden sich alle Übergänge.

Konstitutionsanomalien. Bei Beurteilung der Kugelzellenkrankheit ist sowohl in diagnostischer wie in erbbiologischer Hinsicht von größter Wichtigkeit, auch auf die *allgemeine Konstitution* der Erkrankten einen Blick zu werfen. Dies gilt, wie wir sehen werden, nicht nur für den hämolytischen Ikterus, sondern auch für alle anderen erblichen hämolytischen Anämien. Die damit eintretende Ausweitung des von mir geprägten Begriffs der hämolytischen Konstitution rechtfertigt daher in diesem Rahmen eine ausführliche Darstellung. Wenn man in der Literatur zurückgeht, so hat schon GAISBÖCK im Jahre 1913 auf Grund seiner Beobachtungen in drei Fällen versucht, die Aufmerksamkeit auf die allgemeine Konstitution zu lenken. Diese Aufforderung ist aber nicht weiter beachtet worden und erst später gelang es GÄNSSLEN nach umfangreichen Studien auf breiter Basis zu zeigen, daß mit dem hämolytischen Ikterus allerlei andere konstitutionelle Anomalien und Erkrankungen vergesellschaftet sind. Damit ist die Bedeutung der allgemeinen Konstitution für den hämolytischen Ikterus endgültig sichergestellt. Zahlreiche Untersucher in den verschiedensten Ländern haben inzwischen diese Beobachtungen GÄNSSLENS bestätigt und auch in manchen Punkten erweitert. Man kann wohl sagen, daß die hämolytische

Konstitution sowohl klinisch wie autoptisch geradezu ein Sammelbecken der verschiedensten und interessantesten Konstitutionsanomalien darstellt.

Im Vordergrund stehen die *Anomalien des Skelettsystems*, die in engster Beziehung mit der krankhaften Blutbildung zu stehen scheinen. Als wichtigste nenne ich zuerst die von GÄNSSLEN in 50—60% des großen Materials beschriebene *Schädelanomalie* (GUIZZETTI, ALDER, BAMATTER, CATHALA, DUCAS und ABAZA u. a.). Meist handelt es sich um einen *Turmschädel*, bisweilen auch um eine Schädelvergrößerung nach Art eines großen Rundschädels oder Quadratschädels (Abb. 6—8), der entsprechend der frühzeitigen Entwicklung des Gehirnschädels in der Jugend am stärksten ausgeprägt ist und später mit der Entwicklung des Gesichtsschädels etwas zurücktritt. Beim weiblichen Geschlecht



Abb. 6. Turmschädel.
(Eigene Beobachtung.)



Abb. 7. Turmschädel mit Protrusio
bulbi. (Eigene Beobachtung.)



Abb. 8. Großer Rundschädel.
(Eigene Beobachtung.)

fällt er nicht immer so auf, weil die Beurteilung wegen der Behaarung Schwierigkeiten bereitet.

Die Entstehung des Turmschädels wird bekanntlich auf frühzeitige Verknöcherung der Coronarnaht zurückgeführt; erstreckt sich die frühzeitige Nahtverknöcherung auf die Schädelbasis, so kommt es zur Einziehung der Nasenwurzel. Betrifft sie die Augenhöhle, so führt sie zu einer Kleinheit derselben und infolgedessen zu einer Protrusio bulbi, gelegentlich auch zu Strabismus. Diese Beobachtungen sind häufig und man kann sie auch machen, ohne daß eine deutlich ausgeprägte Schädelanomalie vorhanden ist. Mitunter wird die knöcherne Nase von dieser Entwicklungsstörung betroffen, so daß ein breiter und flacher Nasenrücken mit breiter innerer Lidwinkeldistanz entsteht; aufgeworfene wulstige Lippen pflegen gar nicht selten diesen „Negertypus“ mit seiner abgeplatteten Nase zu vervollständigen. Manchmal springen aber auch die Jochbogen stark vor, so daß man mehr an den „Mongolentypus“ erinnert wird. Auch im Bereiche der Kiefer und Zähne trifft man mannigfaltige Abweichungen von der Norm, die wohl in ähnlicher Weise durch frühzeitige Verknöcherung beider Gaumenplatten zustande kommen. Oft findet sich ein enger und hoher Gaumen — der Spitzbogengaumen — mit einem entsprechend engen Zahnbogen. Als Folge dieses engen Zahnbogens kommt es zu falschem Durchbruch und Stellungsfehlern der Zähne, außerdem zu Verlagerung bleibender Zähne, Ausfall von Zahnanlagen und persistierenden Milchzähnen (GÄNSSLEN, KONR. MAYER, OSK. WEBER, HANSEN und KLEIN). Unter solchen Umständen begegnen wir auch öfters einer mangelhaften Übereinstimmung beider Zahnbögen, so daß es zu allerlei Bißfehlern wie Prognathie, Mikrognathie und Prodentie kommt (GÄNSSLEN, ROSENTHAL, SCHÜPBACH, MEULENGRACHT, NOORDENBOS u. v. a.). Die Knochenveränderungen beschränken sich aber nicht nur auf den Schädel, sondern können das ganze Skelettsystem betreffen, wie zahlreiche autoptische und röntgenologische Befunde der neueren Zeit beweisen (FREYMAN, COOLEY, FRIEDMAN, NOORDENBOS, VOGT und DIAMOND, SIEGMUND u. a.).

Leider werden diese Skelettanomalien, auf die ich erstmals und immer wieder mit Nachdruck hingewiesen habe, heute noch immer zu wenig beachtet. Sie sind aber oft von ausschlaggebender diagnostischer Bedeutung, weil sie das eindeutige Ergebnis einer für die hämolytische Konstitution charakteristischen Entwicklungsstörung darstellen.

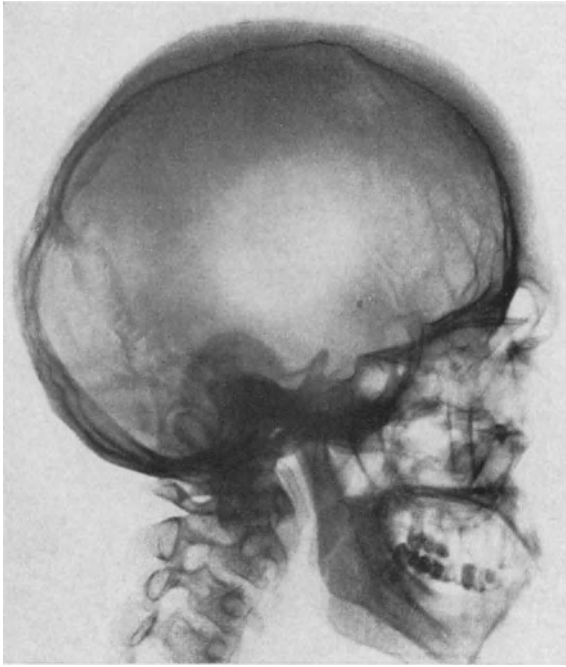


Abb. 9. Starke Verdickung der Schädelkalotte. „Heiligenschein“, „Bürstenschädel“), Schwund der Tabula externa. Synostose der Coronarnähte. Impressiones digitatae als Drucksymptome. (Eigene Beobachtung.)



Abb. 10. Verdickung der Schädelkalotte, Synostose der Coronarnäht. (Eigene Beobachtung.)

Wenn wir uns eine Vorstellung machen, wie diese Skeletveränderungen zustande kommen, so besteht einerseits die Möglichkeit, daß schon primär die Erbanlage sich auswirkt, was bei gleicher mesenchymaler Abkunft von Blut- und Skeletsystem durchaus nahe liegt. Andererseits kann es sich um sekundäre Veränderungen handeln, die um so stärker ausgeprägt sind, je frühzeitiger in der Entwicklung die Krankheit sich manifestiert. Sowohl die Vielgestaltigkeit der Veränderungen als auch die Tatsache, daß sie vor allem in der Kindheit zur Beobachtung kommen und prozentual nicht so häufig sind wie die übrigen Symptome des hämolytischen Ikterus, sprechen mir für die zweite Auffassung. Die gesteigerte Knochenmarkstätigkeit mit ihren Auswirkungen auf Ernährung und Durchblutung des Skeletsystems dürfte nach meiner Überzeugung diese Veränderungen bewirken. Den besten Eindruck von dieser Hyperaktivität des Marks erhalten wir aus den charakteristischen Röntgenveränderungen des Schädels (Abb. 9 u. 10). Der Grad der Veränderungen hängt dann davon ab, in welchem Lebensalter, wie lange und in welchem Ausmaß die übermäßige Beanspruchung des Knochenmarks stattfindet. Die durch Wucherung und Hyperaktivität des Marks bedingten Knochenveränderungen werden

den umso schwerer sein, je früher und stärker die gesteigerte Hämolyse auftritt, während bei abgeschlossenem Knochenwachstum keine Auswirkungen mehr zu erwarten sind. Mit dieser Auffassung werden die begleitenden Skeletanomalien

ebenso wie Ikterus, Anämie und Milztumor zu einem zwar fakultativen aber direkten Symptom der hämolytischen Konstitution gestempelt. Ähnliche Veränderungen des Schädels und sogar des ganzen Habitus der Kranken bei den beiden verwandten hämolytischen Anämien — Sichelzellenanämie und Erythroblastenanämie — bestärken mich in dieser Auffassung (COOLEY, GRULEE u. a.). Unerwartet habe ich erst in jüngster Zeit bei Sippenforschungen in Elliptocytosefamilien die Beweiskette erweitern und zeigen können, daß die am schwersten betroffenen Familienmitglieder mit Anämie oder „hämolytischem“ Ikterus ähnliche Skeletanomalien (Schädel, Kiefer) aufweisen können. Schließlich bilden die gleichartigen Abweichungen bei den Fällen von frühmanifestierter Polycythämie, chronischer Malaria usw. eine weitere Stütze meiner Ansicht, da diese Erkrankungen ja auch mit einer Hyperaktivität des Knochenmarks einhergehen. *Wenn wir also bisher die Skeletveränderungen als fakultative, aber spezifische Symptome einer hämolytischen Konstitution im weitesten Sinne aufzufassen geneigt waren, so müssen wir sie heute ganz allgemein als die Folgeerscheinungen einer in das Entwicklungsalter fallenden, langdauernden Hyperaktivität des Knochenmarks betrachten. Wir ersehen daraus, daß die sog. „konstitutionellen“ Merkmale bei den genannten Krankheiten nur sekundäre Merkmale sind, und daß gewissermaßen das Knochenmark den Schädel und den Gesichtsausdruck gestaltet.*

Von kaum geringerer Bedeutung und fast so vielgestaltig wie die Skeletveränderungen sind die *Anomalien an den Augen* (GÄNSSLEN). Es ist schwer, hier die Zusammenhänge aufzudecken, zum Teil dürften sie mit den Skeletveränderungen in Zusammenhang stehen. Bei der Art und Seltenheit der Anomalien ist ein bloß zufälliges Zusammentreffen vollkommen ausgeschlossen. Am häufigsten beobachtet man einen gewissen Mikrophthalmus, („Schweinsaugen“) und eine schmale, schlitzförmige Lidspalte, die an Mongolismus erinnert. Durch divergente Augenstellung, Mongolenfalte oder Epikantus wird dieser Eindruck verstärkt. Ähnlich wie bei dem geschilderten „Negertypus“ sind auch hier beim „Mongolentypus“ gewisse Beziehungen zur Schädelbildung gegeben (FRIEDMAN, PASCHKIS, HIRLMANN u. a.). Zahlreiche Beobachtungen über weitere Anomalien wie Heterochromie der Iris, ovale Corneae und exzentrische Pupillen, Linsentrübungen, Myopie, Astigmatismus, Rotgrünblindheit usw. liegen aus den verschiedensten Ländern vor (FLECKSEDER, SCHLODTMANN, HANSEN und KLEIN, GÄNSSLEN).

Am *Ohr* werden Bildungsanomalien seltener angetroffen. Das äußere Ohr zeigt Deformierungen der Ohrmuschel, insbesondere große, im oberen Teil abstehende Ohren und angewachsene Ohr läppchen.

Auch die beobachteten *Hauterkrankungen* wie Psoriasis, Ichthyosis, Neigung zu Ekzem. Keloidbildung, Vitiligo und andere Pigmentanomalien, Hämangiom, Naevus und Mammilla accessoria sind meist konstitutioneller oder hereditärer Art.

Nach der äußeren Erscheinung, dem Körperbau und dem psychischen Verhalten liegen bei einer großen Anzahl der Fälle *innere Drüsenstörungen* vor. Ich nenne zuerst den am häufigsten auftretenden Hypogonitalismus und Infantilismus mit eigenartigem kindlichem Verhalten und mangelhafter Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale. Störungen der Menstruation und Geschlechtsfunktion sind die Folge.

Einige Male trafen wir auch hypothyreotische und kretine Individuen mit ganz kleinen, wie geschrumpften, runzeligen Extremitäten und eingezogener Nasenwurzel. GORTER schreibt von infantilem Myxödem in Verbindung mit Achondroplasie. Vielfach wird auf hypoplastischen Körperbau hingewiesen, ROSENOW und LEHNDORFF beobachteten Zwergwuchs. Weitere Entwicklungshemmungen werden von CANTONI und MILANI und anderen beschrieben. Von sonstigen inneren Drüsenstörungen ist mir einmal noch die Kombination mit Osteomalacie vorgekommen. Auch Chloasma und eine auf Unterfunktion der Nebenniere hindeutende Addison-Pigmentation habe ich noch zu erwähnen. JACARELLI betont ebenfalls die Nebennierenstörung bei einem Fall mit Melanodermie, Muskelschwäche und Hypotension. BRÄUNIG stellt Zusammentreffen mit Eunuchoidismus fest. CURSCHMANN schildert Kugelzellenkrankheit mit pluriglandulärer Insuffizienz. In der Arbeit von FALCONER betrifft die endokrine Störung die Hypophyse, die Schilddrüse und das Ovar. Bei einigen Autopsien wurde auch eine Thymuspersistenz nachgewiesen (ROSIN, TILESTON und GRIFFIN, DIEHL und WOHLWILL u. a.).

Vor kurzem haben DEBRÉ, LAMY, SÉE und SCHRAMECK neben anderen Knochenanomalien auch auf Veränderungen am Türkensattel hingewiesen, so daß man daran denken muß, daß solche Knochenveränderungen durch ihren Einfluß auf die Hypophyse am Zustandekommen der innersekretorischen Störungen beteiligt sind. Zahlreiche eigene röntgenologische Schädelbeobachtungen weisen Zeichen gesteigerten Hirndrucks wie Impressiones digitatae und Drucksella auf. Diese Hirndrucksymptome sind auf die Hyperaktivität des Marks und die dadurch bedingten Schädelveränderungen zurückzuführen. Es liegt mir daher nahe, einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Hirndrucksteigerung und Hypophysenstörung anzunehmen. Damit ließe sich der größte Teil der geschilderten Entwicklungsstörungen erklären. Andererseits muß noch daran gedacht werden, daß im Wachstumsalter eine dauernd gesteigerte Tätigkeit in den Blutbildungsstätten auch ihre Auswirkung auf Entwicklung und Leistung der Blutdrüsen hat. Im Gegensatz dazu steht die Meinung (NAEGELI), daß es sich bei diesen inneren Drüsenstörungen um die Folgezustände einer Hypersplenie handelt, weil sie mitunter durch Milzexstirpation im Entwicklungsalter beseitigt werden. Ein zwingender Beweis liegt aber nicht vor, weil ja mit der Milzentfernung auch die gesteigerte Hämolyse und Hyperaktivität des Knochenmarks aufhört und die Krankheit praktisch geheilt wird. Ein gewisser Einfluß der Milz soll nicht bestritten werden, dafür könnten auch die neuerdings von SAUERBRUCH und KNAKE angenommenen und an der Prolanausscheidung gemessenen Beziehungen zwischen Milz und Hypophyse sprechen. Daß aber die Milz nicht allein das Entscheidende ist, geht auch daraus hervor, daß beim Gesunden ihre Entfernung selbst im Wachstumsalter ohne auffällige Folgen zu bleiben pflegt. Auch zeigt uns eine vergleichende Betrachtung, daß nicht nur der hämolytische Ikterus, sondern auch die Sichelzellenanämie und COOLEYSche Anämie, in geringerem Grade auch die Elliptocytenanämie — also sämtliche hämolytischen Anämien —, übereinstimmende Konstitutionstypen aufweisen. Unter ihnen liegt zumindest bei der Sichelzellenanämie nicht zu allen Zeiten eine Hypersplenie vor, denn nach anfänglicher Vergrößerung des Organs geht die Milz später in extreme Atrophie über. Immerhin wäre das noch kein Gegenbeweis, denn eine auch nur vorübergehende Hypersplenie im Entwicklungsalter könnte den Anstoß zu diesen Veränderungen gegeben haben. Überraschenderweise hat sich mir aber noch gezeigt, daß nicht nur die hämolytischen Anämien, sondern auch die frühmanifestierte Polycythämie mit denselben Auffälligkeiten im Habitus einhergehen kann. Ja, wir finden bei der Polycythämie außer den innersekretorischen Störungen und den Skeletveränderungen auch noch jene kombinierten anderen Konstitutionskrankheiten, auf die ich beim hämolytischen Ikterus immer so nachdrücklich hingewiesen habe. Nach der allgemeinen Ansicht dürfen wir aber zumindest bei der Polycythämie nicht von einer Hypersplenie sprechen, denn der durch die Blutvermehrung bedingte stärkere Blutabbau in der Milz, der von EPPINGER zudem bestritten wird, kann doch nicht ohne weiteres als Hypersplenie gedeutet werden. Ähnliche Skeletveränderungen können sich übrigens auch bei Infektionskrankheiten wie Malaria und Kala-Azar finden, die mit starkem Blutzerfall und entsprechender Hyperaktivität des Knochenmarks einhergehen (*Choremis* und *Spiliopulos*). Vorbedingung ist allerdings auch hier, daß sich diese Krankheiten im Kindesalter manifestieren und einen chronischen Verlauf nehmen. *Soweit ich sehe, ist das einzig verbindende Merkmal der genannten Krankheiten nicht die Hypersplenie, sondern die durch gesteigerten Blutzerfall hervorgerufene Hyperaktivität des Knochenmarks. Es liegt deshalb nahe, anzunehmen, daß das allen gemeinsame pathologisch-anatomische Geschehen, nämlich die Hyperaktivität der Blutbildungsstätten, sowohl für die Entstehung der Blutdrüsenstörungen als auch der Skeletveränderungen von ausschlaggebender Bedeutung ist.*

In Anbetracht der Häufigkeit und Verbreitung der genannten Konstitutionsanomalien in den verschiedensten Ländern besteht kein Zweifel, daß es sich nicht um ein zufälliges Zusammentreffen mit dem hämolytischen Ikterus handelt, sondern daß sie in engem Konnex mit demselben stehen.

Der Vollständigkeit halber möchte ich es nicht unterlassen, noch auf die folgenden teilweise recht seltenen konstitutionellen Krankheiten hinzuweisen, die sich merkwürdigerweise bei den relativ wenigen mit hämolytischem Ikterus behafteten Menschen finden.

Um nur einige wenige zu nennen, erwähne ich die Brachydaktylie und Polydaktylie (GÄNSSLEN, LÖWINGER, FLECKSEDER), Anomalien der Fußbildung, angeborene Herzfehler, Muskeldystrophie, Epilepsie, Porphyrinurie usw. Außer diesen Anomalien kombinieren sich noch Konstitutionskrankheiten der Augen und Ohren wie Katarakt, Amblyopie, Otsklerose, Otitis media usw. (QUADRI, GÜNTHER, MEINERTZ, LESCHKE, WISE, HICHENS, POINTON, FREUND u. v. a.).

Auch die autoptischen Befunde sind eine wahre Fundgrube für die verschiedensten konstitutionellen Abweichungen. Häufig finden sich Nebenmilzen, ferner werden Nierencysten und Ovarialcysten, Fibrome und Polypen beobachtet. Außerdem fällt noch eine erhebliche Neigung zu malignen Tumoren auf (GUZZETTI, EPPINGER, EWALD, JOLTRAIN HEINRICHSDORF u. a.).

Abschließend ist hervorzuheben, daß es kaum eine Konstitutionskrankheit gibt, die eine derartige Fülle solcher Kombinationen aufweist, und ich bin überzeugt, daß sich der Kreis dieser Krankheiten noch wesentlich erweitern würde, wenn man überall sorgfältig auf konstitutionelle Abweichungen aller Art achtete. Trotz loserer Bindung kann es meines Erachtens auch hier kein zufälliges Zusammentreffen sein, wenn in den verschiedensten Ländern derartig seltene Konstitutionskrankheiten gemeinsam mit dem hämolytischen Ikterus vorkommen. Entweder schafft der hämolytische Ikterus an sich den Boden für solche Begleiterscheinungen oder es handelt sich auch hier wie bei den Blutdrüsen und Skeletveränderungen um die Folgen einer sehr frühzeitigen Krankheitsmanifestation mit Übergreifen auf andere Organe.

Für gewöhnlich ist der *Erbgang der hämolytischen Konstitution* ganz durchsichtig und klar und, wie ich bereits gesagt habe, schon den ersten Beobachtern aufgefallen. Außer den eingangs erwähnten Autoren haben dann später auch PARKES WEBER und DORNER, GUZZETTI und andere die Vererbung der Krankheit in mehreren Generationen bestätigt. Eine systematische Erforschung wurde aber erst betrieben, als von TILESTON und GRIFFIN, MEULENGRACHT, GÄNSSLEN, HATTESSEN, BECKMANN und JÄDERHOLM, HANSEN und KLEIN und anderen in sorgfältigen Sippenuntersuchungen zahlreiche Stammbäume aufgestellt wurden. Von allen diesen Forschern ist ein *dominanter Erbgang* der Krankheit angenommen worden.

Der umfangreichste Stammbaum ist von GÄNSSLEN und ZIPPERLEN in Württemberg aufgestellt worden (Abb. 11). Er besteht aus zwei großen Familien, die in einem Urelternpaar des 18. Jahrhunderts zusammenstoßen und zeigt in besonders eindrucksvoller Weise den schon vielfach belegten dominanten Erbgang der Krankheit durch sechs Generationen. Die Entstehungsgeschichte dieses Stammbaums ist insofern interessant, als GÄNSSLEN und ZIPPERLEN, damit beschäftigt, in dem kleinen Dorf den Stammbaum der ersten Familie aufzustellen, durch die zufällige Beobachtung eines „Turmschädels“ auf der Dorfstraße auf die zweite Familie aufmerksam wurden. Der Mann mit dem Turmschädel hatte bei genauer Prüfung tatsächlich einen hämolytischen Ikterus, und von ihm aus konnte dann der Stammbaum der zweiten großen Familie aufgestellt werden. Bei der kleinen Einwohnerzahl des Dorfes mußte man natürlich sofort an eine verwandtschaftliche Verbindung dieser beiden großen Familien denken, konnte aber von den Lebenden nichts darüber erfahren. Erst durch Heranziehung der Kirchenbücher war es möglich, die Verbindung und gemeinsame Wurzel in dem Urelternpaar des 18. Jahrhunderts zu finden. Damit

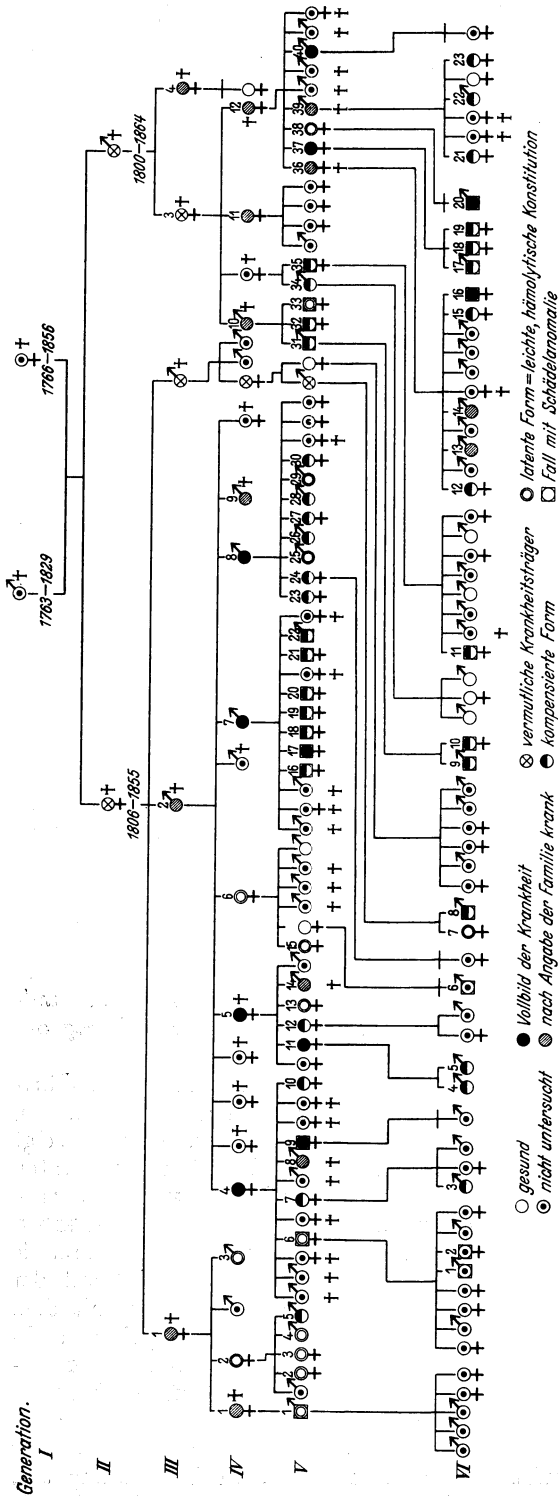


Abb. 11. Stammbaum einer Familie mit hämolytischer Konstitution. (Hämolytischer Ikterus, Kugelzellenkrankheit.) (Nach GÄNSSLEN.)

war erwiesen, daß die hämolytische Konstitution, ausgehend von einem Partner dieses Urelternpaares, sich in sechs Generationen durch die beiden Familien fortvererbt hatte. Denselben Erbgang dieser Krankheit durch die Jahrhunderte konnte GÄNSSLEN der Familienchronik eines fürstlichen Patienten entnehmen. Aus dieser Chronik geht hervor, daß schon ein Vorfahre des Kranken, der als Offizier im Dienste Friedrichs des Großen stand, wegen Milzstichen und chronischer Gelbsucht sich das Leben genommen hatte. Bei Besprechung des Erbganges der Krankheit möchte ich noch einmal darauf hinweisen, daß bisweilen die scheinbar gesunden Zwischenträger, die wir als *latente Formen* der Krankheit bezeichnet haben, den Gedanken an eine recessive Vererbung aufkommen lassen könnten. In Wirklichkeit ist davon aber keine Rede, denn wir haben auf dem Boden gesicherter Stammbäume gesehen, daß durch diese latenten Formen die *Dominanz nur verschleiert* wird (Stammbaum: Generation IV, 2 und 6, und Generation V, 6 und 38).

Es wird natürlich nicht immer möglich sein, daß man bei einzelnen Fällen die zur Behandlung kommen, die dominante Vererbung feststellen kann. Oft ergibt die erhobene Familienanamnese keinerlei belastende Angaben, und eine Untersuchung der Familie ist aus äußeren Gründen nicht möglich. Früher war man dann leicht geneigt, einen „erworbenen“ hämolytischen

Ikterus anzunehmen. Nachdem wir aber durch Aufdeckung zahlreicher Stammbäume die kompensierten und latenten Formen kennengelernt und überhaupt einen Einblick in die Variabilität der phänotypischen Manifestation bekommen haben, ist es nicht erlaubt, bei stummer Anamnese einfach einen „erworbenen“ hämolytischen Ikterus zu diagnostizieren. Wie sich scheinbar erworbene Fälle bei näherer Nachforschung als angeboren und familiär entpuppen, das dürften die Beobachtungen von GÄNSSLEN, BEUTLER, PASCHKIS, EWIG, BAUER, PREIDT und anderen zur Genüge bewiesen haben. Wenn man auf die begleitenden Konstitutionsanomalien achtet, auf die GÄNSSLEN mit so großem Nachdruck immer wieder hingewiesen hat, so steht auch manchen sog. „erworbenen“ Fällen der älteren Literatur auf der Stirne geschrieben, daß es sich vermutlich um konstitutionelle Fälle gehandelt hat (FLECKSEDER, MACAIGNE und VALERY-RADOT, OULMONT und BOLDIN u. a.). Positive Angaben der Kranken über Gelbsucht, Blutarmut usw. in der Familie sind brauchbar, negative besagen gar nichts. Im Zweifelsfalle geben nur ganz gründliche Familienuntersuchungen mit allen Methoden hämatologischer Diagnostik eine gewisse Sicherheit der Entscheidung. Im übrigen müssen wir natürlich auch annehmen, daß die Krankheit einmal als Mutation neu in Erscheinung tritt.

In diesem Zusammenhang ist es wichtig, zur Frage des *erworbenen* hämolytischen Ikterus Stellung zu nehmen. Wenn wir zu der Erkenntnis gekommen sind, daß beim hämolytischen Ikterus eine Abartung der Erythrocyten vorliegt, die wir durch Generationen sich fortvererben sehen, so wird es uns klar, daß man eine solche Konstitutionskrankheit nicht im gewöhnlichen Sinne des Wortes erwerben kann. So wenig wir von einer „erworbenen“ Sichelzellenkrankheit sprechen, ebensowenig können wir von einer „erworbenen“ Kugelfellenkrankheit sprechen. Es hat also keinen Sinn die Existenz eines *erworbenen* hämolytischen Ikterus als selbständiges Krankheitsbild aufrechtzuerhalten, wie das in vielen Arbeiten immer noch geschieht. An dieser falschen Vorstellung ist zu einem guten Teil die ein klinisches Symptom geknüpfte Bezeichnung der Krankheit schuld. Die Annahme eines erworbenen hämolytischen Ikterus stammt aus einer Zeit (HAYEM-WIDAL), in der man von der konstitutionellen Formabweichung der Erythrocyten beim hämolytischen Ikterus noch nichts wußte. Der erworbene hämolytische Ikterus ist in Wirklichkeit nur ein Symptom einer anderen Grundkrankheit (Infektion, Intoxikation) und hat mit der hämolytischen Konstitution nichts zu tun. Man muß aber wissen, daß eine bis dahin unerkannte latente hämolytische Konstitution durch irgendeine Einwirkung zur sichtbaren Manifestation kommen kann. Solche Fälle führen dann irrtümlicherweise zur Diagnose eines sog. erworbenen hämolytischen Ikterus.

Das Vorkommen der Krankheit ist im allgemeinen ziemlich selten, und man begegnet ihr bei weitem nicht so oft wie etwa der Perniciösen Anämie. Es gibt aber Gegenden wo sie häufiger auftritt, und zwar ist nach dem in der Literatur niedergelegten Material zu schließen, daß in Süddeutschland, in der Ostmark und der Schweiz die Erkrankung häufiger zur Beobachtung kommt als in Mittel- und Norddeutschland; in Norddeutschland macht aber die Wasserkante eine Ausnahme (Oldenburg, Bremen, Hamburg, Neumünster, Lübeck, Rostock), wo ebenso wie im benachbarten Dänemark die Krankheit keine Seltenheit zu sein scheint. Relativ stark ist ihre Verbreitung in Württemberg, wo GÄNSSLEN sein großes Material von über 150 Fällen gesammelt hat, und es ziemlich leicht ist, eine Anzahl kleinerer und größerer Stammbäume aufzustellen. Demgegenüber sind mir hier in Frankfurt relativ wenig Kranke mit hämolytischem Ikterus zu Gesicht gekommen. Diese regionäre Verschiedenheit in der Verbreitung der Krankheit gibt aber keinen Anhalt dafür, daß etwa Klima oder Bodenbe-

schaffenheit für das Zustandekommen der Krankheit eine Rolle spielen. Auch der Wohnsitz in der Stadt oder auf dem Lande, die wirtschaftliche Lage oder der Beruf sind ohne Einfluß, unter den Kranken sind alle Stände vertreten. Auch das Geschlecht ist ohne Bedeutung, Männer und Frauen erkranken in ziemlich gleichem Verhältnis. Was die Verbreitung der Krankheit in den einzelnen Rassen anlangt, so ergibt die Prüfung dieser Frage auf Grund der außereuropäischen Literatur einige sichergestellte Fälle in China. So sieht der mit verschiedenen anderen Konstitutionsanomalien behaftete Fall von SAITO (Mukden) entschieden nach einem konstitutionellen hämolytischen Ikterus aus, und ebenso spricht YANG in seiner Veröffentlichung direkt von einem kongenitalen hämolytischen Ikterus bei einem chinesischen Mädchen. Einige Berichte aus Japan muten weniger an, als ob sichere Fälle dieser konstitutionellen Erkrankung vorlägen. Bei den zahlreichen familiären Erkrankungen von COWEN in Melbourne handelt es sich um eingewanderte Europäer, ebenso bei den anderen australischen Autoren SEAR, WADE und STEIGRAD. Anders ist es mit der Beobachtung von DEN HARTOG und VAN STEENIS an einem javanischen Soldaten, bei dem auch ein sicherer Fall vorzuliegen scheint. In der südafrikanischen Veröffentlichung von VAN DIJCK und PIJPER sind es eingewanderte Weiße, während bei den zahlreichen südamerikanischen Arbeiten sichere Anhaltspunkte für die Rasse der Erkrankten sich nicht finden lassen. Nach den obigen Beobachtungen bei der gelben Rasse ist das interessante Problem heute wohl dahin zu entscheiden, daß die hämolytische Konstitution nicht allein an die weiße Rasse gebunden ist. Über Erkrankungen bei der schwarzen Rasse habe ich nirgends Anhaltspunkte finden können. Nach der vorhandenen Literatur zu schließen, scheint bei den anderen Rassen kein häufiges Auftreten vorzuliegen.

Bei der Familienforschung ergeben sich dann noch einige wichtige Punkte. NÄGELI hat darauf hingewiesen, daß die Schwere der Erkrankung familienweise verschieden ist. Das bestätigt sich auch beim Studium der Literatur. Bekanntlich pflegt im allgemeinen der Verlauf ein recht gutartiger zu sein, es sind aber auch Fälle bekannt, in denen der hämolytische Ikterus einen ungünstigen Verlauf nahm und die Kranken direkt in einer hämolytischen Krise gestorben sind (MICHELI, NONNENBRUCH, MORAWITZ und DENECKE, DAWSON of PENN, COWEN u. a.). G. O. SMITH hat in einer Familie sogar drei Todesfälle erlebt und bei MCGIBBON sind in einer Familie neben einer Totgeburt zwei Kinder rasch der Krankheit zum Opfer gefallen. Auch HAMPSON berichtet über 3 Familien, bei denen alle Kinder in den ersten Wochen gestorben sind. Die auffallende Kindersterblichkeit in den betroffenen Familien läßt daran denken, daß die Genänderung sich hier als Letalfaktor auswirkt, besonders wenn man die etwa aus einer Frühmanifestation sich ergebenden weiteren konstitutionellen Erkrankungen noch berücksichtigt. GÄNSSLEN hat dann weiter darauf hingewiesen, daß nicht nur in bezug auf die Schwere der Erkrankung, sondern auch in bezug auf die morphologischen Blutveränderungen verschiedene Familientypen zu unterscheiden sind. Man kann sogar von einer intrafamiliären Variabilität sprechen, denn im einen Fall steht die Mikrocytose im Vordergrund, im anderen Fall die Anisocytose mit Größenschwankungen um die Norm. Im letzten Fall finden sich oft auch übernormalgroße, hyperchrome Erythrocyten, so daß das Blutbild starke Ähnlichkeit mit der perniziösen Anämie gewinnt. Bei systematischer Erythrocytenmessung dürfte man auf Grund der Durchschnittsgröße die beiden Typen heute wohl auseinanderhalten können.

Mehrfach wird auch in Arbeiten aus alter und neuer Zeit auf eine Progression der Krankheit hingewiesen. Nach meinen eigenen Erfahrungen kann ich das

nur teilweise bestätigen und bin mit meinem Urteil vorsichtig, weil äußere Ursachen (Krankheit, Lebensbedingungen) für Verlauf und Schwere der Erkrankung von größter Bedeutung sind. Nichts hat mir die Bedeutung der Umwelteinflüsse eindrucksvoller gezeigt, als die Überprüfung des erwähnten im Jahre 1922/23 aufgestellten großen Stammbaumes. Während bei der ersten Untersuchung unter den damaligen schlechten Lebensbedingungen (Kriegs- und Hungerjahre) die Krankheit nach jeder Richtung viel schwerer in Erscheinung trat, zeigte sie sieben Jahre später in derselben Sippschaft einen wesentlich harmloseren Charakter. Das stimmt auch mit der ganz allgemeinen Häufung von Lebererkrankungen, Gelbsucht und gewissen Blutkrankheiten in jener Zeit überein.

Die *Zwillingsforschung* liefert wegen der kleinen Zahl von Beobachtungen bisher nur einen geringen Beitrag zur Erbpathologie des hämolytischen Ikterus. Am wichtigsten ist das konkordante Verhalten eineiiger Zwillinge, wie es von DEBRÉ und Mitarbeitern beschrieben wurde. Sonst liegen noch die Beobachtungen von BAUMGARTEN und LESNÉ, LAUNAY und HUREZ an zweieiigen Zwillingspaaren vor, nach denen im einen Fall nur der eine, im anderen Fall die beiden Zwillinge erkrankt waren.

Auf das Volksganze gesehen interessieren uns noch einige *eugenische Fragen*. Bezüglich der Weitervererbung ist zu sagen, daß bei den Vollbildern mit schwerer Anämie und starkem Ikterus von vornherein eine verminderte Ehemöglichkeit besteht. Dafür sorgt einerseits das schlechte Befinden solcher Kranken, andererseits der natürliche Wunsch nach einem gesunden Ehepartner, so daß die Befallenen vielfach gar nicht zum Heiraten kommen. Ebenso wird die Kombination mit anderen schwerwiegenden Konstitutionskrankheiten — Störungen der inneren Sekretion, spastische Spinalparalyse, Muskeldystrophie, Epilepsie, Amblyopie usw. — manchen abhalten, eine Ehe einzugehen. Auf diese Weise stirbt die hämolytische Konstitution bisweilen in ihren stärksten Vertretern aus. Einzelne gehen in hämolytischen Anfällen zugrunde, ehe sie überhaupt das fortpflanzungsfähige Alter erreicht haben. Da aber die Krankheit im allgemeinen keinen so schweren Charakter zeigt, so heiraten doch viele der Befallenen — es sind in erster Linie die kompensierten und latenten Formen —, und das Erb-leiden nimmt, indem es sich auf etwa die Hälfte der Nachkommen fortpflanzt, seinen Weg durch die Generationen und die Jahrhunderte. Bei Heiraten wird man auf alle Fälle eine Vereinigung mit einem anderen Erbträger vermeiden müssen, was in Anbetracht der Seltenheit der Erkrankung im allgemeinen nicht schwer fällt. Nur in Inzuchtgebieten, wo die Krankheit gehäuft auftritt, besteht die Gefahr, daß einmal aus einer Verwandtenehe eine homozygote Belastung hervorgeht. Durch Eheberatung sollte heute ein solch ungünstiges Zusammentreffen zweier belasteter Ehepartner vermieden werden. Sterilisierung wäre nur bei nachgewiesenen schweren Formen familiärer Erkrankung und bei Kombination mit folgenschweren anderen Konstitutionskrankheiten zu erwägen, sonst muß ich aber mit Rücksicht auf die Erbmasse mir vor Augen stehender wertvoller Menschen davon abraten. Die meisten meiner Kranken haben im Leben ihren Mann gestanden und sind weder ihrer Familie noch der Allgemeinheit zur Last gefallen. Die Tatsache, daß die Betroffenen vielfach „mehr gelb als krank“ sind, und die Milzexstirpation zudem praktische Heilung zu bringen vermag, bestärkt mich in dieser Stellungnahme.

3. Sichelzellenanämie.

Die höchst eigenartige und interessante Sichelzellenkrankheit ist zum erstenmal von HERRICK im Jahre 1910 bei einem Neger beobachtet worden. Sie hat klinisch viel Ähnlichkeit mit dem hämolytischen Ikterus und zeichnet sich durch

eine angeborene, bereits im Nabelschnurblut nachweisbare Formveränderung der roten Blutkörper aus, die *Sichelgestalt* annehmen (Abb. 12). Diese an keine bestimmte Blutgruppe gebundene Anomalie der Erythrocyten führt wie die Kugelmzellenkrankheit zu einem gesteigerten Blutzerfall und dessen Folgen, Ikterus und Anämie. Der Sitz der Erkrankung ist in den Blutbildungsstätten zu suchen. Merkwürdigerweise wird auch aus dem Tierreich von einer derartigen Sichelzellenbildung berichtet, die von GULLIVER und O. ROKE bei Hirschen gefunden wurde (Abb. 12).

Obwohl die Krankheit für uns keine praktische Bedeutung besitzt, so soll doch wegen ihrer Übereinstimmung mit anderen hämolytischen Anämien in bezug auf Erbmodus und Pathogenese etwas näher auf sie eingegangen werden.

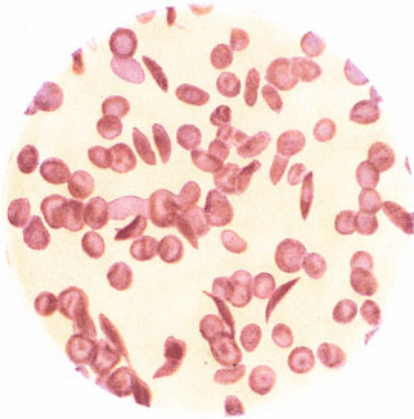


Abb. 12. Sichelzellenkrankheit.
(Eigenes Mikrophotogramm.)

Für die Erkennung der Krankheit ist wichtig, daß die Sichelbildung im strömenden Blute spärlich, außerhalb der Gefäße in verstärktem Maße in Erscheinung tritt. Die Zahl der Sichelzellen kann in den Präparaten zwischen wenigen Prozenten und nahezu 100% schwanken. Ähnliche Schwankungen haben wir ja auch bei der Mikro-Sphärocytose und Elliptocytose kennengelernt. Häufig werden die Kranken von charakteristischen hämolytischen Krisen befallen, die mit Fieber, Leib- und Gelenkschmerzen einhergehen. Alle möglichen inneren und äußeren Ursachen, insbesondere interkurrente Erkrankungen, können zu abnorm gesteigertem Blutzerfall und Anämie führen. Die Blutarmut zeigt im

allgemeinen mittlere Grade, kann aber auch schwerere Formen annehmen. In Übereinstimmung mit dem Grade der Blutmauserung sind im strömenden Blut kernhaltige Erythrocyten nachweisbar, die Retikulocyten sind vielfach vermehrt. Im Gegensatz zu den Kugelmzellen ist die Resistenz der Sichelzellen normal oder erhöht. Häufig wird im Blutbild erhebliche Leukocytose mit Jugendformen gefunden. Zum klinischen Bild gehört neben Lymphdrüsenvergrößerung in der Regel ein mäßiger Lebertumor, während die Milz beträchtlichen Größenschwankungen unterworfen ist. In jungen Jahren ist sie häufig vergrößert, im Verlauf der Krankheit pflegt sie allmählich zu atrophieren. Bei den meisten autoptischen Fällen ist starke Verkleinerung der Milz festgestellt worden, die ganz extreme Maße annehmen kann. (STEINBERG 2,4 g, RYERSON und TERPLAN 2 g, CORRIGAN und SCHILLER 0,87 g!). Als ziemlich regelmäßige Komplikation finden sich die *Ulcera cruris*, die in ähnlicher Weise aber seltener nur noch beim hämolytischen Ikterus bekannt sind.

Beim Einzelfall wie in der ganzen Sippe wechselt latente und manifeste Erscheinungsform der Krankheit. Weitaus am häufigsten sind die latenten Formen, die bei Reihenuntersuchungen in 5—8% der Negerbevölkerung festgestellt wurden. So fanden z. B. COOLEY und LEE unter 400 Negerkindern 7,5% GRAHAM und Mc.CARTY unter 608 Negern 7,2% und DIGGS unter 827 „gesunden“ Negern 8,2% Sichelträger. Dabei handelt es sich hier um klinisch unauffällige Menschen, während in den schweren Fällen die Krankheit in jungen Jahren vielfach zum Tode führt. Je früher sich die Krankheit manifestiert, desto gefährlicher ist der Verlauf. Die hohe Kindersterblichkeit könnte dafür sprechen, daß die Krankheit bei intrauteriner Manifestation sich als Letalfaktor auswirkt

Die sozialen Verhältnisse scheinen für Entstehung und Verlauf der Erkrankung ohne Bedeutung zu sein; auch zeigen sich in bezug auf das Geschlecht keine Unterschiede. Lange Zeit sprachen alle Beobachtungen dafür, daß ausschließlich die Negerrasse mit ihren Mischlingen von der Krankheit befallen ist. Einige neuere Beobachtungen berichten aber auch über Erkrankungen bei anderen Rassenangehörigen, ohne daß eine Mischung mit Negerblut erwiesen wäre (Cubaner bei STEWART, Araber bei ARCHIBALD, griechisches Kind bei COOLEY und LEE, weiße Amerikaner bei COOKE und MACK u. a.) zu einer endgültigen Stellungnahme in dieser Frage reichen aber die bisherigen Mitteilungen nicht aus. Die bisher angenommene Rassengebundenheit kann aber nach den neuesten Veröffentlichungen nicht mehr mit Bestimmtheit aufrechterhalten werden.

Die zahlreichen übereinstimmenden familiären Beobachtungen, die fast alle aus Amerika stammen, sprechen für einen *einfachen dominanten Erbgang* der

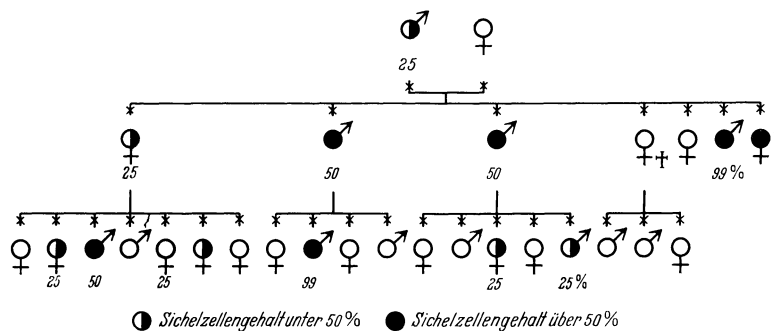


Abb. 13. Sichelzellenanämie. (Sippentafel nach HUCK.)

Krankheit. Etwaige Unterbrechung der Dominanz dürfte, ähnlich wie bei den übrigen angeborenen Formanomalien der Erythrocyten, durch das Vorhandensein latenter Zwischenträger zu erklären sein, die ohne klinische Erscheinungen nur einen minimalen Prozentsatz von Sichelzellen aufweisen. Systematische Sippenuntersuchungen fehlen hier noch; der beste Stammbaum, den wir in der Literatur auffinden konnten, ist der von HUCK (Abb. 13).

Bei der Bearbeitung der Literatur ist mir eine weitgehende Übereinstimmung in bezug auf den Konstitutionstypus der Krankheitsträger mit den an hämolytischem Ikterus Leidenden aufgefallen. Fast alle Krankenberichte enthalten Angaben über auffallende Entwicklungshemmungen. So berichtet HUCK über Infantilismus und Hypogenitalismus, SYDENSTRICKER über Thymuspersistenz, HEIN, Mc.CALLA und THORNE sprechen von „subnormalem“ Menschen, JAFFE weist auf Zeichen konstitutioneller Minderwertigkeit hin, die in körperlichem und geistigem Zurückbleiben, in Unterentwicklung der Geschlechtsorgane mit mangelhafter Ausprägung sekundärer Geschlechtsmerkmale zum Ausdruck kommt. Auch die Kranken von ALDEN sind körperlich und teilweise geistig unterentwickelt und haben infantile Genitalien, LEIVY und SCHNABEL weisen auf hypophysäre Störungen mit Wachstumshemmung, Infantilismus und psychischer Minderwertigkeit hin. Ähnliche Beobachtungen von Hypogenitalismus und Infantilismus haben auch CHING und DIGGS sowie RYERSON und TERPLAN gemacht. Wir sehen also, daß es sich auch hier um ähnliche innersekretorische Störungen handelt, wie wir sie bei der Kugelzellenkrankheit und bei der frühmanifestierten Polycythämie kennengelernt haben.

In bemerkenswerter Übereinstimmung damit stehen auch die Veränderungen des Skelettsystems, die ich ja schon früher auf die Hyperaktivität des Marks

und starke Durchblutung der Knochen zurückgeführt habe. Es sind mancherlei Gestaltveränderungen des Gehirn- und Gesichtsschädels, die beim hämolytischen Ikterus ausführlich von mir beschrieben sind (Abb. 14 a u. b). Wichtig sind auch übereinstimmende röntgenologische Veränderungen des Skelettsystems (Abb. 14 c), auf die amerikanischen Autoren bei den mit gesteigerter Marktätigkeit einhergehenden hämolytischen Anämien mit Nachdruck hingewiesen haben (COOLEY, GRULEE, FRIEDMAN, VOGT und DIAMOND, FEINGOLD und CASE, KARSHNER, HARDEN u. a.). Wegen der weiteren Beziehungen zwischen Markhypertrophie und Blutdrüsen-system verweise ich gleichfalls auf meine früheren Ausführungen, wonach Frühmanifestation einer echten, in den Blutbildungsstätten lokalisierten Blutkrankheit zu Störungen des Blutdrüsen- und Skelettsystems zu führen pflegt.

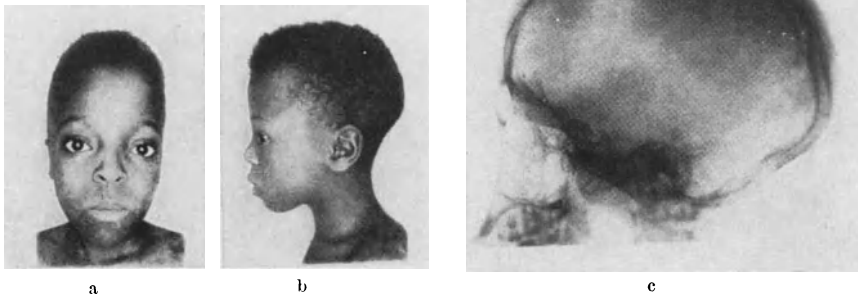


Abb. 14 a—c. Sichelzellenanämie. a Hochgradiger Turmschädel (Vorderansicht). b Seitenansicht. c Röntgenbild desselben Schädels, „Bürstenschädel“ (HARDEN).

Ich darf in diesem Zusammenhang nicht unerwähnt lassen, daß auch einige kombinierte andere Konstitutionskrankheiten den Krankengeschichten zu entnehmen sind. So sahen HEIN, McCALLA und THORNE Zusammentreffen mit Ichthyosis und Trommelschlegelfingern, ALDEN mit der konstitutionellen Otitis media, COOLEY und LEE mit Nebenmilz, LEIVY und SCHNABEL mit Epilepsie. Solche gleichzeitig bestehenden Konstitutionskrankheiten sind uns vom hämolytischen Ikterus und der frühmanifestierten Polycythämie her wohl bekannt, sie sind aber in den bisherigen Veröffentlichungen über die Sichelzellenanämie nicht so vielgestaltig und zahlreich vertreten, daß man den Einwand eines zufälligen Zusammentreffens überzeugend entkräften könnte. Im Hinblick auf die Wichtigkeit solcher aufschlußreicher Beziehungen zwischen diesen Krankheiten wäre eine verstärkte Aufmerksamkeit allen derartigen Konstitutionsfaktoren zu schenken.

4. Die Erythroblastenanämie.

(COOLEYSche Anämie — Mediterrane Anämie.)

Vorbemerkung.

Wenn wir nun im Folgenden dazu übergehen, die Erbpathologie der konstitutionell bedingten Anämien des Säuglings- und Kindesalters zu besprechen, so ist es notwendig, einige zur Klärung beitragende Bemerkungen vorauszuschicken. Beim Studium der großen hierher gehörigen Literatur der letzten Jahrzehnte muß man zu der Überzeugung kommen, daß in der Aufstellung und Abgrenzung der einzelnen Krankheiten noch erhebliche Unklarheiten herrschen. Aus diesem Grunde ist es schwierig, der hier gestellten Aufgabe gerecht zu werden, zumal wenn eine eigene größere Erfahrung auf diesem Gebiete fehlt. In früheren

Jahren hat zum Beispiel die *Anaemia pseudoleucaemica infantum* oder JAKSCH-HAYEM-LUZETSche Krankheit eine große Rolle gespielt und ist in zahlreichen Publikationen beschrieben worden. Mit der fortschreitenden Entwicklung der Hämatologie und der weiteren Differenzierung und Abgrenzung von Krankheitsbildern ist von dem Begriff der JAKSCH-HAYEMschen Anämie nicht mehr viel übriggeblieben. Dementsprechend wird in letzter Zeit auch nur selten von ihr berichtet und ein Autor wie FANCONI sagt sogar, daß ihn nur der Fall von GLANZMANN abgehalten hätte, die Existenz des Krankheitsbildes überhaupt zu leugnen. COOLEY bringt zum Ausdruck, daß man heute keine Vorstellung mehr hätte, was unter der JAKSCH-HAYEMschen Erkrankung zu verstehen sei und weist mit Recht darauf hin, daß alles Mögliche unter diesem Namen publiziert wurde. Die gleiche Kritik hat das Krankheitsbild bereits im Jahre 1904 durch HUTCHISON erfahren. Sicherlich hat NAEGELI mit seiner Auffassung recht, wenn er zum Verständnis des umstrittenen Krankheitskomplexes annimmt, daß es sich hier um gleichartige biologische Reaktionen der blutbildenden Organe auf verschiedene anämieerzeugende Reize handelt, zu denen aber wahrscheinlich ein konstitutionelles Moment hinzukommen muß, weil sonst das Leiden viel häufiger sein würde. Als solche Reize werden chronische Infektionskrankheiten, Ernährungsfehler usw. angesehen. Vielfach wird auch die Rachitis als ätiologischer Faktor solcher Anämien bezeichnet, doch habe ich hier meine Zweifel, weil wir ja bei verschiedenen im Kindesalter manifestierten Blutkrankheiten

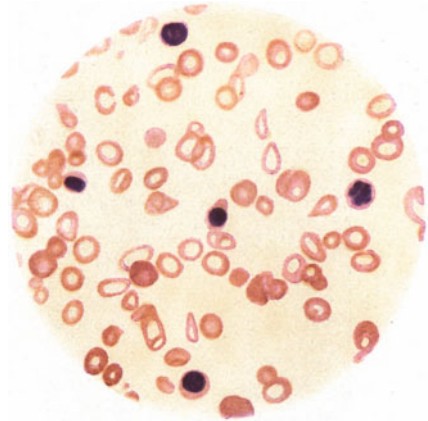


Abb. 15. Erythroblastenanämie.
(Eigenes Farb-Mikrophotogramm.)

ähnliche die Diagnose Rachitis nahelegende Skeletveränderungen gesehen haben, die die Diagnose Rachitis nahelegen. Wie ich bei der hämolytischen Konstitution nachgewiesen habe, dürfte es sich vielmehr bei derartigen Skeletveränderungen nicht um die Folge einer Rachitis, sondern einer gesteigerten Knochenmarkstätigkeit handeln. Man gewinnt somit den Eindruck, daß beim Zustandekommen solcher Anämien in erster Linie exogene Momente eine Rolle spielen und das vorhandene Beobachtungsgut bietet für die Annahme einer hereditären Natur keine genügenden Anhaltspunkte. Dagegen hat sich aber in neuerer Zeit aus dem alten Krankheitskomplex der *Anaemia pseudoleucaemica infantum* die Erythroblastenanämie (Typ COOLEY) herauskristallisiert, die heute als eine mutativ entstandene Erkrankung angesehen wird. Bei der geschilderten Sachlage ist es daher nicht möglich, auf die erbbiologischen Verhältnisse einer JAKSCH-HAYEMschen Erkrankung näher einzugehen, vielmehr muß ich mich auf das wohl umschriebene Krankheitsbild der COOLEYschen Anämie beschränken, bei dem verwertbarere Angaben in dieser Richtung vorliegen.

Als eine weitere Form der hämolytischen Anämien haben wir die *Erythroblastenanämie* zu betrachten (Abb. 15). Diese Erkrankung ist zum erstenmal in Amerika von dem Kinderkliniker COOLEY im Jahre 1927 als selbständiges Krankheitsbild aufgestellt worden, nachdem er schon 2 Jahre vorher an Hand seiner ersten Beobachtungen in einem Vortrag darauf hingewiesen hatte. Es handelte sich um Kinder italienischer, griechischer und syrischer Abstammung, die von der schweren Krankheit befallen waren. Bald darauf sind die COOLEYschen

Beobachtungen von weiteren amerikanischen Pediatern bestätigt worden, die dasselbe Krankheitsbild ebenfalls bei Kinder italienischer und griechischer Einwanderer feststellten (KARSHNER, BATY, MANDEVILLE, VOGT und DIAMOND u. v. a.). Es drängte sich somit der Gedanke auf, daß es sich hier um eine Art Domestikationserscheinung, eine „Einwandererkrankheit“ handeln könnte. Diese Annahme hat sich aber nicht bestätigt, nachdem die Veröffentlichungen von MAKKAS und SPILIOPOULOS in Griechenland und RAVENNA und CANELLA in Italien die Anregung zu zahlreichen weiteren Veröffentlichungen auch in den Mutterländern gegeben haben. Vor kurzem hat uns LEHNDORFF in deutscher Sprache eine treffliche Darstellung des Krankheitsbildes mit allen damit zusammenhängenden Fragen gegeben.

Obwohl die Krankheit in Deutschland bisher überhaupt nicht zur Beobachtung kam, so ist sie doch im Hinblick auf die allgemeinen pathogenetischen



Abb. 16. Großer Rundschädel mit mongoloiden Zügen (COOLEY).



Abb. 17. Turmschädel (RAVENNA).

Vorgänge bei den hämolytischen Anämien von der größten Bedeutung. Das klinische Bild der Krankheit, deren erste Zeichen sich zwischen dem 4. und 18. Lebensmonat einstellen, ist durch eine schwere und fortschreitende Anämie von hypochromem Charakter gekennzeichnet. Dazu kommen im Laufe der Zeit ein riesiger Milztumor, eine deutliche Vergrößerung der Leber und mehr oder weniger stark ausgesprochene hämolytische Zeichen. Im Blutbild finden sich neben einer extremen Aniso-Poikilocytose zehntausende, ja hunderttausende kernhaltiger Erythrocyten in allen Entwicklungsstadien. Es sieht gerade aus, als ob hier in der Erythropoese eine ähnliche Entgleisung vorliegen würde, wie bei der Leukämie in der Leukopoese. Die Schwere der qualitativen Veränderungen ist so groß, und die Zahl der einigermaßen normal gebildeten Erythrocyten so gering, daß wir bei der Erythroblastenanämie im Vergleich zu den übrigen hämolytischen Anämien die schwerste Störung in der Erythropoese annehmen müssen. Nach den neuesten Untersuchungen sind die roten Blutzellen sehr dünn und abgeplattet und trotz ihres oft großen Längsdurchmessers von geringem Volumen und Gewicht (COOLEY, BRADFORD und DYE); dabei soll ihr Lipoidgehalt das Doppelte der Norm betragen. Nach CAMINOPETROS ist die Erythrocytenresistenz erhöht, was ganz im Sinne meiner Anschauung sprechen würde, daß die Resistenz lediglich eine Funktion der Form und zwar des Ver-

hältnisses von Inhalt zu Oberfläche darstellt. Im Gegensatz zu den Kugeln, die bei relativ großem Inhalt und kleiner Oberfläche eine Resistenzverminderung aufweisen, handelt es sich bei dieser Formanomalie um Erythrocyten, die bei relativ großer Oberfläche und kleinem Inhalt erhöhte Resistenz besitzen.

Entsprechend den von GÄNSSLEN einige Jahre vorher beim hämolytischen Ikterus aufgestellten Skeletanomalien hat COOLEY auch bei der Erythroblastenanämie eigenartige Skeletveränderungen beobachtet, die der Krankheit ihren besonderen Charakter geben. Ebenso wie GÄNSSLEN dachte auch COOLEY ursprünglich daran, daß spezifische Veränderungen der von ihm beschriebenen Krankheit vorlägen. Im Hinblick auf die beim hämolytischen Ikterus gefundenen Skeletveränderungen kamen ihm aber Zweifel, und er neigte dazu, dieselben auf die gesteigerte Tätigkeit des Knochenmarks zurückzuführen. Auf Grund eines ausgedehnten Studiums dieser Frage und weiterer eigener Beobachtungen konnte GÄNSSLEN zeigen, daß nicht nur bei den hämolytischen Anämien — Elliptocyten-,

Kugeln-, Sichelzellen- und Erythroblastenanämie — sondern auch bei der Polycythämie, bei chronischer Malaria, Kala-Azar usw. derartige Skeletanomalien vorkommen, sofern sich diese Krankheiten im Entwicklungsalter manifestieren. In einer gesteigerten Knochenmarkstätigkeit liegt das einzige allen diesen Krankheiten gemeinsame pathologische Geschehen. Ich habe deshalb schon eingangs den Satz formuliert, daß eine im Entwicklungsalter ein-



Abb. 18. Mongolenähnliche Züge (ORTOLANI).



Abb. 19. Turmschädel, negerähnliche Züge (CAMINOPEDROS-LEHNDORFF).

setzende Hyperaktivität des Knochenmarks, unabhängig von der Art der zugrunde liegenden Krankheit, zu mehr oder weniger ausgeprägten Schädel- und anderen Skeletveränderungen zu führen pflegt. Entsprechend dieser Annahme sehen wir alle diese Veränderungen mit ihren Auswirkungen auf Gesichtsausdruck und Habitus der Kranken sich gewöhnlich erst nach einer gewissen Krankheitsdauer entwickeln. Da bei der Erythroblastenanämie eine hämolytische Erkrankung schwersten Ausmaßes vorliegt, die sich zudem sehr frühzeitig — im Säuglings- und Kindesalter — manifestiert, so haben wir hier die schwersten Schädel- und Skeletveränderungen zu erwarten. Dem entsprechen in der Tat auch die von zahlreichen Autoren in der Literatur festgelegten Beobachtungen.

Wenn wir die im Bilde wiedergegebenen Typen (Abb. 16—19) mit denen bei der Kugelnanämie vergleichen, so besteht weitgehende Übereinstimmung nur mit dem Unterschied, daß hier die Veränderungen vielfach stärker ausgeprägt sind. Es handelt sich um Kinder mit großen, in verschiedenen Dimensionen verbreiterten Schädeln, die manchmal mehr als Turmschädel, manchmal mehr als Rundschädel imponieren. Häufig haben wir eine starke Vorwölbung der Tubera parietalia und frontalia; in der Regel springen auch die Jochbeinhöcker stark vor. Die Nasenwurzel ist eingezogen, der abgeflachte Nasenrücken führt zu einer Verbreiterung der inneren Lidwinkeldistanz, durch Kleinheit der Augenhöhlen kommt es zu einer Protrusio bulbi. Je nach dem Vorherrschenden der einen oder anderen Abweichung ergibt sich ein „mongoloider Typus“ mit breitem

Gesicht und vorstehenden Backenknochen oder ein „negroider Typus“ mit abgeplatteter Nase und wulstigen Lippen.

Charakteristische Röntgenbilder, Sternalbefunde und autoptische Ergebnisse bestätigen in eindrucksvoller Weise die in einer Hyperplasie zum Ausdruck kommende Hyperaktivität des Knochenmarks (vgl. Abb. 20—22).

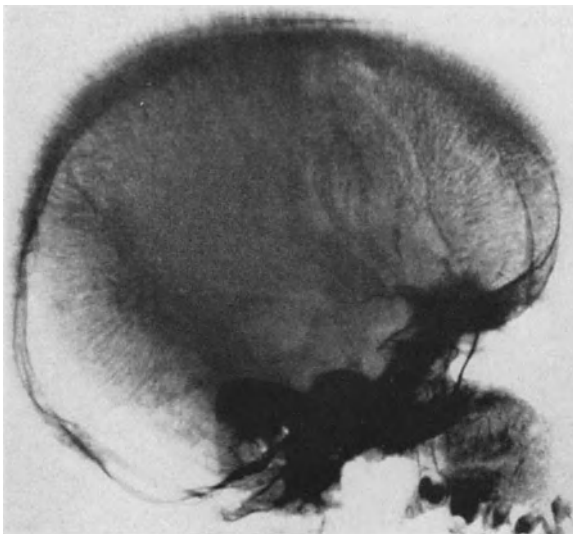


Abb. 20. Bürstenschädel. (Beobachtung von COOLEY in: BATY, BLACKFORD u. DIAMOND.)

Hand in Hand mit diesen Veränderungen des Skeletsystems und der äußeren Erscheinung gehen fast regelmäßig innere Drüsenstörungen einher, die zu mehr oder weniger ausgesprochener Entwicklungshemmung führen. LEHDORFF hat dafür den Ausdruck „hämatischer Infantilismus“ geprägt. Wir dürfen allerdings diesen Begriff nicht eng fassen, denn es können verschiedene innere Drüsen betroffen sein. Aus diesem Grunde und im Hinblick auf die Beispiele bei anderen Blut-

krankheiten erscheint es mir zweckmäßiger, ganz allgemein von einer „hämatischen Dysplasie“ zu sprechen, die in charakteristischen Blutdrüsen- und

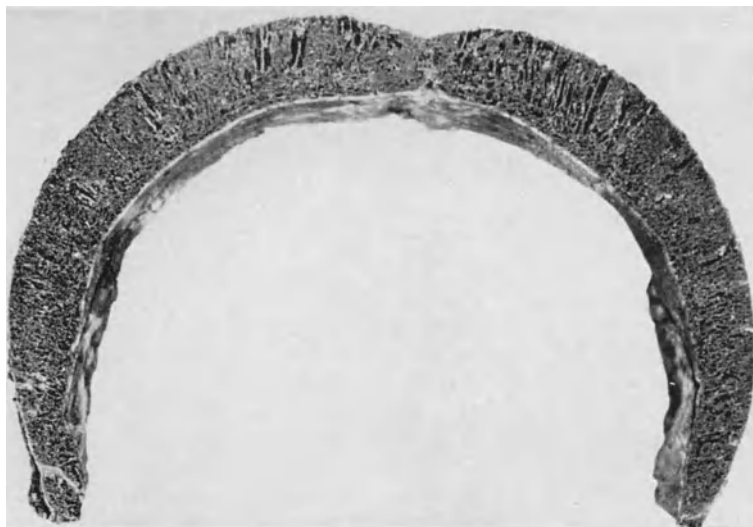


Abb. 21. Verdickte Schädelkalotte (Querschnitt); pathologisch-anatomisches Substrat des „Bürstenschädels“ (WHIPPLE u. BRADFORD).

Skeletveränderungen zum Ausdruck kommt. LEHDORFF betont mit Recht, daß die Ursache dieser Entwicklungshemmung nicht allein in der Schwere der Anämie gelegen sein könne. Wie ich schon an anderer Stelle dargelegt habe, möchte ich auch hier annehmen, daß außer der Anämie und einer durch Knochen-

umbau und Schädelanomalie etwa bedingten Hypophysenstörung vor allem das hyperaktive Knochenmark eine direkte Einwirkung auf die Blutdrüsen ausübt. In Anbetracht der kurzen Lebensdauer ist allerdings bei der Erythroblastenanämie damit zu rechnen, daß die bei den anderen hämolytischen Anämien und der frühmanifestierten Polycythämie usw. beobachtete Vielseitigkeit der Streuwirkung auf die Blutdrüsen weniger in Erscheinung tritt. Hingegen weisen diejenigen Patienten, die ein höheres Alter erreichen, erwartungsgemäß die stärksten Zeichen hämatischer Dysplasie auf.

Was die Häufigkeit der Erythroblastenanämie anlangt, so schien sie anfangs recht selten zu sein; man muß aber berücksichtigen, daß die Selbständigkeit dieses Krankheitsbildes vor knapp 12 Jahren erkannt worden ist, und daß es in den Mutterländern erst seit etwa 5 Jahren stärkere Beachtung gefunden hat. Seitdem ist die Zahl der veröffentlichten Fälle verhältnismäßig groß geworden, aber sicherlich sind auch manche früheren italienischen Beobachtungen von JAKSCH-HAYEM-LUZETScher Krankheit mit „rachitischen“ Skeletveränderungen hierher zu rechnen. COOLEY meint, daß die Krankheit in Amerika gar nicht selten sei, und neuere italienische und griechische Autoren bestätigen die relative Häufigkeit der Krankheit auch in den Mutterländern. Beruf und wirtschaftliche Lage der Eltern haben offenbar keine Bedeutung. Beide Geschlechter scheinen gleich häufig zu erkranken, und zwar zeigen sich nach den Angaben der verschiedenen Autoren die initialen Symptome der Krankheit bereits in den ersten Lebensmonaten. Die Prognose ist absolut schlecht, die Kinder sterben in der Regel vor Eintritt der Pubertät. Kranke, die das Erwachsenenalter erreichten, sind von HITZROT, ARAVANTINOS und DELLJANNIS und DALLA VOLTA beschrieben worden. Je früher sich die ersten Krankheitszeichen bemerkbar machen, desto bösartiger ist der Verlauf. Obwohl die Krankheit zuerst in Amerika beobachtet wurde, ist die Nordküste des Mittelmeeres ihre Heimat, weshalb sie auch als „Mittelmeeranämie“ bezeichnet wird. Nach allen bisherigen Beobachtungen besteht also eine feste Bindung an eine bestimmte Abstammung.

Was die Frage der *Vererbung* anlangt, so ist zu sagen, daß familiäres Vorkommen der Erythroblastenanämie so häufig beschrieben wird, daß es als ein Wesenszug der Krankheit gelten muß. Vielfach wird bei kinderreichen Familien darauf hingewiesen, daß immer mehrere Kinder befallen sind, und verschiedentlich wurden auch Erkrankungen in den Seitenlinien festgestellt (BATY, BLACKFAN und DIAMOND). BATY und Mitarbeiter, ORTOLANI und CASTAGNARI, sowie WHIPPLE und BRADFORD haben jeweils bei einem offenbar eineiigen Zwillingsspaar koncordantes Verhalten nachgewiesen; die beiden letzten Autoren sahen bei einem nicht sicher eineiigen Zwillingsspaar diskordantes Verhalten. Obwohl wir uns im klaren sind, daß Familiarität einer Krankheit noch keineswegs Heredität bedeutet, so sind wir doch geneigt, auf Grund dieser Tatsachen eine erbliche Komponente beim Zustandekommen der Krankheit anzunehmen. Dafür würde auch die Beobachtung von DONDI sprechen, der bei der Mutter eines Patienten hämolytische Erscheinungen nachweisen konnte. Die Beurteilung des Erbmodus



Abb. 22. Handskelet mit Gruppen Phalangen, Erweiterung der spongiosen Markräume mit grober Trabekelstruktur (KOCH-SCHAPIRO).

wird aber dadurch erschwert, daß Stammbäume der Krankheit kaum aufgestellt werden können, weil ja die befallenen Probanden zugrunde gehen, ehe sie das fortpflanzungsfähige Alter erreicht haben. Auf den ersten Blick scheint das Leiden einem recessiven Erbgang zu folgen. Man müßte sich also dann vorstellen, daß es sich bei den Eltern der Kranken um klinisch unauffällige Erbträger handelt. Es erscheint aber auch die Annahme berechtigt, daß latente Krankheitsträger, die bis heute diagnostisch noch nicht sicher erfaßt werden können, — einige Autoren fanden eine auffallende Erhöhung und Verbreiterung der Erythrocytenresistenz bei den Eltern —, das Leiden im dominanten Erbmodus vererben. In diesem Sinne sind vielleicht auch die jüngst von CAMINOPETROS aufgestellten beiden Stammbäume zu deuten, in denen allerdings die Diagnose hauptsächlich auf Grund von Resistenzerhöhung und Skeletveränderungen gestellt zu sein scheint. Beim Zutreffen des dominanten Erbganges würde sich die Erythroblastenanämie auch erbbiologisch zwanglos in die Gruppe der übrigen hämolytischen Anämien einreihen lassen, die alle dem gleichen Erbgang folgen.

Die bisherige Vorstellung von der Einheit der COOLEYSchen Anämie wird scheinbar durch die Veröffentlichungen von CHOREMIS und SPILIOPULOS erschüttert, die chronischer Malaria, Kala-Azar, kongenitaler Lues und alimentären Faktoren einen entscheidenden Einfluß zuschreiben und die Selbständigkeit der COOLEYSchen Anämie anzweifeln. Das Hauptargument für ihre Auffassung sehen diese Autoren in den gleichartigen Skeletveränderungen bei den von ihnen beobachteten Fällen. Wie wir wiederholt bei den verschiedenen Blutkrankheiten nachgewiesen haben, und wie auch COOLEY betont hat, berechtigen aber diese Skeletveränderungen allein keineswegs zur Abgrenzung eines selbständigen Krankheitsbildes, denn sie sind nicht spezifischer Art, sondern die Folgen einer Hyperaktivität des Knochenmarks. Ich möchte daher glauben, daß es sich hier wie beim hämolytischen Ikterus nicht um echte COOLEYSche Anämie handelt, sondern um erworbene Formen, die ein ähnliches Krankheitsbild machen können, aber mit der konstitutionellen und hereditären Krankheit nichts zu tun haben.

Im Hinblick auf die Bindung an die mediterrane Rasse kommt LEHNDORFF zu der beachtenswerten Vorstellung, daß es sich bei der Erythroblastenanämie ebenso wie bei der Sichelzellenanämie um eine relativ junge Mutation handelt, während die über die ganze Welt verbreitete Kugelzellenkrankheit in einer sehr viel früheren Zeitepoche entstanden wäre.

5. Fetale Blutkrankheiten.

Im folgenden wollen wir uns mit den fetalen Blutkrankheiten befassen, die mit *Hydrops universalis congenitus*, *Icterus gravis* und *Anaemia neonatorum* einhergehen. Die genannten Symptome können allein oder gemeinsam bei demselben Individuum oder bei Geschwistern vorkommen. Ob es sich hier um eine Krankheitseinheit mit verschiedenen klinischen Erscheinungsformen handelt, ist noch nicht entschieden, wengleich die meisten Autoren diese Ansicht vertreten. Es besteht die Möglichkeit, daß Unterschiede im Manifestationsalter die Verschiedenheit des klinischen Krankheitsbildes bedingen. LEHNDORFF, der die fetalen Blutkrankheiten eingehend bearbeitet hat, sieht sich durch seine Studien gezwungen, die *Anaemia neonatorum* als selbständiges Krankheitsbild abzutrennen.

Während durch gründliche Beschreibungen die klinischen Symptome und pathologisch-anatomischen Befunde klargestellt sind, herrschen bezüglich der Ätiologie, Pathogenese und zum Teil auch der hämatologischen Befunde weitgehende Meinungsverschiedenheiten. V. GIERKE nimmt „eine familiär auftretende,

konstitutionell bedingte Fehlanlage des hämatopoetischen Apparates“ an, während DE LANGE, FANCONI und andere an eine vorwiegend toxische oder avitaminotische Bedingtheit denken. Neuerdings hat die Lebertherapie den Anstoß zu Behandlungsversuchen gegeben (Mc. NIEL, BERNHEIM-KARRER und GROB, SEGAR und STÖFFLER, DE LANGE, ABBOTT, HOTZ, VAN CREFELD und HEYBROEK, HUENEKENS u. a.), doch sind über deren Wirkung die Meinungen geteilt; immerhin scheinen einige einwandfreie Erfolge vorzuliegen. Ob sich daraus Rückschlüsse auf die Pathogenese ergeben, läßt sich heute noch nicht übersehen. Auch der Gedanke einer Aufbrauchkrankheit ist erwogen worden, weil mit steigender Geburtenzahl die Morbiditätsgefahr größer wird. Erfahrungsgemäß pflegt das erste Kind überhaupt nicht von der Krankheit ergriffen zu werden. Diese ungewöhnliche Tatsache, der gutartige Verlauf, das restlose Verschwinden der Erkrankung und der Mangel eindeutiger Krankheitszeichen bei den Eltern, lassen an der Berechtigung zweifeln, die fetalen Blutkrankheiten überhaupt unter dem Gesichtspunkt der Vererbung zu betrachten. PACHEPFAUNDLER neigen der Ansicht zu, daß vorwiegend erworbene, mütterliche Schäden beim Zustandekommen der Krankheit wirksam sind und erbliche Momente zurücktreten. Wenn wir trotz dieser ungeklärten Sachlage und dem uneinheitlichen Beobachtungsgut die fetalen Blutkrankheiten in diesen Rahmen aufgenommen haben, so aus dem Grunde, weil in zahlreichen Fällen familiäres Vorkommen auch in den Seitenlinien, und konkordantes Verhalten bei eineiigen und zweieiigen Zwillingen beschrieben wurden (MARCHAND, HILGENBERG, DE LANGE-ARNTZENIUS, v. GIERKE, BERNHEIM-KARRER u. v. a.). Diese Tatsachen sind doch geeignet, die Beteiligung eines erblichen Faktors beim Zustandekommen der Krankheit anzunehmen. HONECKER geht in seiner Arbeit auf Grund einer besonders ergiebigen Familienbeobachtung sogar soweit, „in bestimmten Fällen“ einen „dominanten, geschlechtsgebundenen Erbgang“ anzunehmen. Auch MACKLIN kommt zur Annahme einer dominanten Vererbung. Angesichts des sonst vorliegenden Beobachtungsgutes können diese Schlüsse aber nicht verallgemeinert werden, und die endgültige Klärung kann nur einer späteren Forschung vorbehalten bleiben.

6. Konstitutionelle familiäre perniciosoartige Kinderanämie (FANCONI).

Unter dieser oder einer ähnlichen Bezeichnung ist bisher von FANCONI bei 3 Brüdern und von UEHLINGER und VAN LEEUWEN in je einem sporadischen Fall eine „perniciosoartige“ Anämie im Kindesalter beschrieben worden. Die Krankheit ging einher mit Mikrocephalus, Strabismus convergens und Epikanthus, Verbildung des äußeren und inneren Ohres mit Schwerhörigkeit, Pigmentveränderungen, Anomalien des Skelettsystems wie Fehlen oder Unterentwicklung des Daumens, Fehlen von Knochenkernen, Hypoplasie des Genitales und anderen Anomalien und Mißbildungen. Ähnliche Fälle sind auch in jüngster Zeit von ÉMILE-WEIL veröffentlicht worden.

Ein Vergleich mit der Pernicioso scheint Schwierigkeiten zu begegnen, selbst wenn man in Rechnung stellt, daß Verschiedenheiten im Manifestationsalter auch weitgehende Unterschiede im klinischen Erscheinungsbild der Krankheit bedingen können. Die vorliegenden Beobachtungen erlauben meines Erachtens keine weiteren Schlüsse über das Wesen der Krankheit. Blutdrüsen- und Skelettanomalien sowie Mißbildungen stellen nichts besonderes dar, damit ist nach meinen bisherigen Darlegungen bei allen chronischen, im Kindesalter manifestierten konstitutionellen Blutkrankheiten mit gesteigerter Knochenmarkstätigkeit zu rechnen. Es handelt sich um jene hämatische Dysplasie, deren vielseitige Erscheinungsformen wir an verschiedenen Stellen schon kennen gelernt haben.

Über die Erbpathologie dieser Erkrankung kann auf Grund des vorliegenden Krankengutes verständlicherweise nichts ausgesagt werden.

7. Die perniziöse Anämie.

Das von BIERMER im Jahre 1868 näher beschriebene Krankheitsbild hat von jeher das besondere Interesse der medizinischen Forschung auf sich gezogen. Seine diagnostische Feststellung macht heutzutage keine allzugroßen Schwierigkeiten, wenn man den klinischen und hämatologischen Befund richtig zu deuten versteht. Als Kardinalsymptome kennen wir neben der strohgelben Blässe der Kranken eine Achylie des Magens mit Glossitis und eine hyperchrome Anämie mit Zeichen gesteigerten Blutzerfalls. Das Blutbild zeichnet sich besonders durch eine Anisocytose, Megalocytose und Poikilocytose aus; der Erythrocytendurchmesser ist in der Regel vergrößert. Als eine sehr wertvolle diagnostische Ergänzung ist in den letzten Jahren noch das charakteristische Bild des Sternalpunktats hinzugetreten. Trotz des starken wissenschaftlichen Einsatzes und trotz der glänzenden Erfolge der Lebertherapie ist es aber noch nicht gelungen, völlige Klarheit über die Pathogenese dieser Krankheit zu gewinnen. Das hat leider auch zur Folge, daß wir uns in einer ungünstigen Ausgangsstellung befinden, wenn wir das Problem der Erbpathologie der perniziösen Anämie in Angriff nehmen.

Es ist hier nicht meine Aufgabe zur Frage der Pathogenese ausführlich Stellung zu nehmen, doch sei darauf hingewiesen, daß seit der Entdeckung des „Innenfaktors“ durch CASTLE die Bedeutung des Magens stark in den Vordergrund geschoben worden ist. In neuerer Zeit wird daher vielfach die Ansicht vertreten, daß es sich letzten Endes bei der perniziösen Anämie nur um eine Magenerkrankung handelt, wengleich manche klinische Erfahrung dieser Erklärung im Wege steht. Dem Verständnis kommen wir wohl näher, wenn wir einerseits die Bedeutung des Mageninnenfaktors für die Bildung des antianämischen Stoffes anerkennen und uns andererseits den langen Weg des im Magen-Darm-Kanal gebildeten antianämischen Stoffes bis zum Erfolgsorgan Knochenmark vor Augen halten, auf dem vielseitige Störungen seiner Auswirkung möglich sind. Schließlich ist für die Manifestation der Krankheit noch sehr wesentlich, daß der Organismus offenbar mit minimalen Mengen des antianämischen Stoffes die Blutbildung in Ordnung zu halten vermag und zudem jederzeit durch bestimmte Nahrungsmittel eine Aufnahme desselben erfolgen kann.

Das Problem wird dadurch noch verwickelter, daß wir es nicht mit einer einheitlichen Ätiologie zu tun haben, sondern daß verschiedene Ursachen zu dem Symptomenkomplex der perniziösen Anämie führen können. Wir müssen daher annehmen, daß im einen Fall die Resorption des antianämischen Stoffes gestört ist (Sprue), im anderen Fall seine Wirkung durch einen Darmschmarotzer (z. B. Botriocephalus) oder eine Gravidität, selten auch einmal durch eine Lebererkrankung verhindert wird. Bei der kryptogenetischen perniziösen Anämie spielt wohl das Versiegen des Mageninnenfaktors die entscheidende Rolle.

Die *perniziöse Anämie* kann nicht gerade als eine seltene Krankheit bezeichnet werden, doch sind erhebliche regionäre Verschiedenheiten bezüglich ihres Auftretens festzustellen. Auf der internationalen Konferenz für geographische Pathologie in Stockholm (1937) wurde von NÄGELI darauf hingewiesen, daß die Krankheit in Europa sowie in Nord- und Südamerika ziemlich häufig vorkommt. In Ägypten, vor allem aber in China und Japan, ist sie außerordentlich selten. Dort kommt auch trotz großer Verbreitung des Botriocephalus keine Botriocephalus-Perniciosa vor, und es findet sich auch keine Sprue-Perniciosa. Auf den ostindischen Inseln scheint die Perniziöse Anämie ganz zu fehlen. In russischer

Hinsicht würde also in erster Linie die weiße Rasse davon befallen, während die gelbe Rasse kaum betroffen ist; bei Negern findet man auch nur selten die perniziöse Anämie. Beruf und Ernährung haben im allgemeinen keinen Einfluß. Die perniziöse Anämie kommt zumeist im Alter von 50—70 Jahren vor; das weibliche Geschlecht scheint etwas häufiger befallen zu sein, wengleich nicht alle Berichte übereinstimmend lauten.

Wenn wir uns nun der Erbpathologie der perniziösen Anämie zuwenden, so ist festzustellen, daß seit der Jahrhundertwende in weit über 100 Fällen das mehrfache Vorkommen der Erkrankung in der gleichen Familie beschrieben worden ist (HOWARD, KLEIN, GILBERT und ÉMILE-WEIL, ROTH, MEULENGRACHT, McADOO, TSCHERNING, DECASTELLO, GILFORD, FABER und GRAM, SCHAUMANN und SALZMANN, DORST, WILKINSON und BROCKBANK, STRANDELL u. v. a.). Eine auslesefreie umfangreiche Erfassung von Perniciosasippen lag aber bisher nicht vor. Ich habe daher meinen Mitarbeiter WERNER veranlaßt, in einer groß angelegten Arbeit an einer auslesefreien Serie von Perniciosasippen die Erblichkeitsverhältnisse der perniziösen Anämie weiter zu klären. Er hat in 57 Sippen von Perniciosa-Kranken bei 525 Blutsverwandten gründliche klinische Untersuchungen durchgeführt. Dabei wurden 5 weitere Fälle von perniziöser Anämie festgestellt, was einem Hundertsatz von 9% entspricht. Er reicht damit nicht ganz an die familiäre Häufung meines Tübinger Beobachtungsgutes heran. NAEGELI kommt nach Schätzungen auf Grund der Literatur etwa auf 8%. WILKINSON und BROCKBANK, die in ihrer verdienstvollen Arbeit die familiären Fälle bis zum Jahre 1930 zusammengefaßt haben, errechnen 8,75%. LEVINE und LADD finden 6,3%; SCHLECHT erwähnt 8% und CONNER kommt auf annähernd 10%, während KAUFMANN und THIESSEN in 16,7% ihres großen Beobachtungsgutes gehäuftes Vorkommen der perniziösen Anämie nachweisen konnten. Demgegenüber stehen die Befunde anderer Autoren wie STRANDELL, LICHTENSTEIN, SCHEIDEL, OESTREICH und CARL mit 2,6% bis unter 1% oder gar keiner Belastung. Diesen Ergebnissen liegen aber vielfach keine systematischen Sippenuntersuchungen zugrunde, so daß man angesichts unserer eigenen großen Untersuchungsreihe wohl annehmen darf, daß eine Belastung von etwa 8—10% den tatsächlichen Verhältnissen am nächsten kommt. Von einzelnen Autoren ist familiäres Auftreten in mehreren Generationen (Abb. 23) beschrieben worden (WILKINSON und BROCKBANK, BREMER u. a.). Die größte Zahl von Kranken enthält der Stammbaum von MACLACHAN und KLINE, der sich mit 16 Kranken über 4 Generationen erstreckt; allerdings fehlt hier eine einwandfreie Diagnosestellung bei den meisten Fällen.

Es ist noch zu erwähnen, daß in einzelnen Fällen eine erbliche Disposition zur funikulären Myelose vorzuliegen scheint (BREMER). Für diese Annahme spricht insbesondere die wertvolle Beobachtung von KAUFMANN und THIESSEN, die über ein weibliches eineiiges Zwillingsspaar mit konkordantem Vorkommen von perniziöser Anämie und funikulärer Myelose berichten. Dabei braucht eine ausgesprochene perniziöse Anämie überhaupt noch nicht zu bestehen, wie das die von UNGLEY und SUZMANN beobachtete Sippe in eindrucksvoller Weise zeigt (Abb. 24).

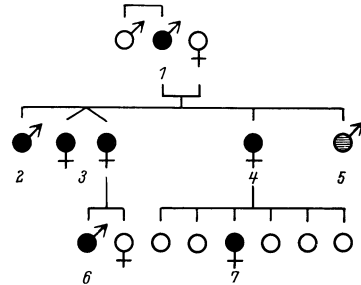


Abb. 23. Perniziöse Anämie. Sippentafel nach BREMER. 1 † an perniziöser Anämie, 54 J.; 2 † an perniziöser Anämie, 61 J. (Med. Klin. München); 3 † an perniziöser Anämie, 42 und 44 J., Zwillinge; 4 perniziöse Anämie, 49 J.; 5 funikuläre Spinalerkrankung; 6 perniziöse Anämie (?), 26 J.; 7 „sehr blutarm“, 17 J.

Bei unseren auf die Erbliehkeitsverhältnisse gerichteten Untersuchungen hat sich der Begriff eines Status praeperniciosus, den wir schon früher angenommen haben, erneut bewährt. Es zeigt sich nämlich, daß in diesen Sippen in einem beträchtlichen Prozentsatz Menschen vorkommen, die eine Anacidität bzw. Subacidität, gewisse Veränderungen der Blutwerte, Parästhesien und Zungenveränderungen aufweisen. Die Blutveränderungen bestehen in der Hauptsache in einer leichten Herabsetzung der Hämoglobin- und Erythrocytenzahl, in einer Vermehrung von ovalären Erythrocyten, in einer Vergrößerung des Erythrocytendurchmessers, in einer Leukopenie mit Lymphocytose, in einer Verminderung der Monocyten und schließlich in einer Übersegmentation der Neutrophilen. Dabei ist zu berücksichtigen, daß beim Einzelfall nicht sämtliche genannten Symptome vertreten zu sein brauchen. Wir hielten es aber für notwendig, einen strengen Maßstab anzulegen und nur dann von einem Status praeperniciosus zu sprechen, wenn neben dem Salzsäuremangel des Magens wenigstens zwei weitere der oben bezeichneten Abwegigkeiten vorlagen. Der hier näher

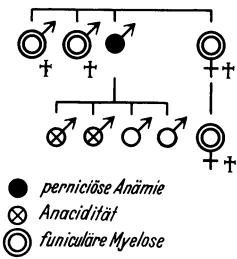


Abb. 24. Perniziöse Anämie und funiculäre Myelose. Sippentafel nach UNGLEY und SUZMANN.

charakterisierte Status praeperniciosus ist in ähnlicher Weise auch schon von früheren Autoren erhoben wurden. So spricht WEINBERG von einer latenten perniziösen Anämie bei Achylikern mit gewissen Blutbildveränderungen. Ebenso weisen auch NAEGELI, ZADEK und andere auf derartige „Frühformen“ hin. In neuerer Zeit sind dann vor allem von BREMER, HOFF, sowie von HANGARTER und WOLBERGS u. a. ähnliche Befunde erhoben worden. Merkwürdigerweise haben CONNER und PASCHKIS in ihren gründlichen Arbeiten keine derartigen latenten Formen bei Familienangehörigen nachweisen können. Bei dem geschilderten Vorgehen fand WERNER in seiner großen Untersuchungsreihe, daß 15% der Geschwister und nur 1% der entfernteren Verwandten einen solchen Status praeperniciosus aufweisen. Auch bei fraglichen Zuständen

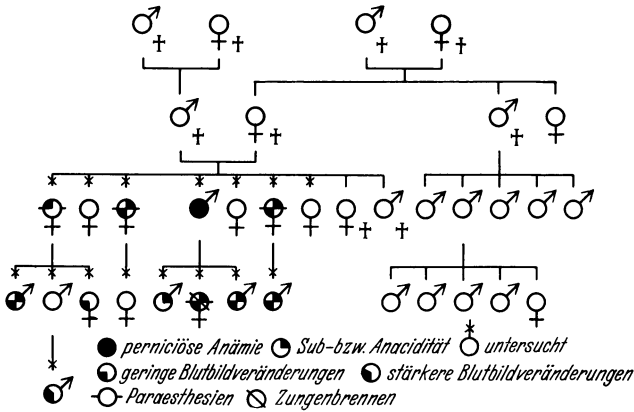


Abb. 25. Perniziöse Anämie und Status praeperniciosus. Sippentafel nach WERNER.

dieser Art, die nicht in diese Berechnung einbezogen sind, ist ein stärkeres Befallen-sein der näheren Verwandtschaftsgrade festzustellen. Wir müssen daraus den Schluß ziehen, daß ein erblich bedingtes Perniciosageschehen schon lange vorher im Gange ist, ehe die Krankheit manifest wird. Es ist möglich, daß sich diese Vorstadien entweder zum Vollbild der perniziösen Anämie entwickeln oder aber zeitlebens in diesem Status praeperniciosus verharren. Für den Einzelfall können natürlich nur Nachuntersuchungen in großen Zeitabständen Klärung bringen. Nach unseren Sippenuntersuchungen ist aber nicht damit zu rechnen, daß die sämtlichen Vorstadien als typische Vollbilder der Krankheit endigen. Jedenfalls ist das gehäufte Vorkommen des Status praeperniciosus und die eindeutige Belastung der nächsten Familienangehörigen ein besonders eindrucksvoller

Beweis für die Bedeutung von Erbfaktoren beim Zustandekommen der perniziösen Anämie (Abb. 25).

Über die einzelnen Perniciosasymptome und deren erbbiologische Wertigkeit ist auf Grund der Literatur und unserer eigenen Erfahrungen folgendes bekannt:

Bei der Beurteilung der Säurewerte des Magens ist es notwendig, sich ein klares Bild von den Normalwerten des Magensaftes und der prozentualen Häufigkeit von Sekretionsstörungen zu machen. Darüber liegt eine große Zahl von Veröffentlichungen vor, die im Literaturverzeichnis enthalten sind. Wir stützen uns vor allem auf die neueren Arbeiten von CONNER, VANZANT und Mitarbeiter, sowie von OLIVER und WILKINSON. Nach den Angaben dieser Autoren findet sich Anacidität bei der Durchschnittsbevölkerung im Mittel in 10—15% der Fälle; mit steigendem Alter erfolgt eine Zunahme der Anacidität um 2—30%. Um regionären Verschiedenheiten gerecht zu werden, haben wir in einer eigens darauf ausgerichteten Arbeit bei einer großen Zahl von magengesunden Menschen die in unserer Gegend geltenden Durchschnittswerte festgestellt. Bei Mitgliedern von Perniciosasippen ist schon frühzeitig die Tendenz in der Richtung eines Säuremangels festgestellt worden. So weisen bereits SCHAUMANN, F. A. R. JUNG, MARTIUS und später ALBU auf das Vorkommen von Anacidität bei Familienmitgliedern von Perniciosakranken hin. WEINBERG findet 1918 bei 24 Kindern und Geschwistern von Perniciosakranken 7mal Achylie (29%); einen Vergleich mit der Norm stellt er allerdings nicht an. LICHTENSTEIN stellt 1928 bei 40 Verwandten von Perniciosakranken 25mal eine Achylie fest. Ähnliche Befunde teilen MEULENGRACHT, MUSTELIN, HURST, DORST, WINKLER, ZADEK sowie KAUFMANN und THIESSEN mit. Den besten Einblick in die Sekretionsverhältnisse des Magens bei Perniciosasippen liefern die mit einwandfreien statistischen Methoden an einem großen Material festgestellten Ergebnisse meiner Mitarbeiter. Danach liegen die Mittelwerte für die freie Salzsäure und die Gesamtacidität an der untersten Grenze der hier geltenden Norm. Bei der Gesamtheit der Sippenangehörigen findet sich eine Belastung mit Anacidität von 27%. Bei den näheren Verwandten liegen die Mittelwerte im allgemeinen wesentlich niedriger als bei den entfernteren Verwandten; im Durchschnitt betragen die Säurewerte bei den entfernteren Verwandten fast das doppelte. Subacidität kommt bei den näheren Verwandten 3mal so häufig und Anacidität $2\frac{1}{2}$ mal so häufig vor wie bei den entfernteren Verwandten. Bei Personen unter 40 Jahren findet sich nur eine geringe Belastung von 4%, bei den über 40jährigen beträgt der Unterschied gegenüber der Norm dagegen 8—11%, also das 2—3fache. Wenn auch nach unseren eigenen Untersuchungen die Belastung bei den Familienangehörigen nicht so stark ist, wie im allgemeinen angenommen wird, so folgt aus alledem mit Sicherheit eine deutliche erbliche Belastung, die besonders stark im Manifestationsalter der perniziösen Anämie hervortritt. Die erbbiologische Bedeutung der Sekretionsstörung des Magens wird noch dadurch unterstrichen, daß als Folgeerscheinung weitere Erkrankungen des Magen-Darmkanals und seiner Anhangsdrüsen bei den Sippenangehörigen relativ häufig auftreten. So sind nach WERNER 33% der Geschwister und 15% der übrigen Verwandten davon befallen. Erkrankungen der Gallenwege fanden sich bei 15% der Geschwister und bei 2% der entfernteren Verwandten.

Ähnlich wie beim Magen finden sich auch im Blute gewisse Veränderungen bei den Sippenangehörigen, deren prozentuale Verteilung auf bestimmte Verwandtschaftsgrade und Altersklassen auf eine erbliche Grundlage ihrer Entstehung hinweisen. Aus der Literatur ist über derartige Blutveränderungen bei Verwandten von Perniciosakranken bisher wenig zu entnehmen. HANGARTER und WOLBERGS finden in zwei ausgelesenen Perniciosasippen mit weiteren

perniziösen Anämiefällen unter insgesamt 54 selbstuntersuchten Familienangehörigen 17mal (= 32%) hämatologische Veränderungen wie Verminderung der Hämoglobin- und Erythrocytenzahl, Anisocytose, Poikilocytose, Polichromasie, Makrocyten, Mikrocyten, Ovalärformen und schließlich Übersegmentation der neutrophilen Leukocyten (NAEGELI). Auf die Bedeutung der übersegmentierten Neutrophilen für die Erkennung von Frühformen weist auch BREMER hin. Dagegen konnten ZADECK, WILKINSON und BROCKBANK und NEUBURGER keine Veränderungen des roten Blutbildes in Perniciosasippen nachweisen. WERNER kommt an Hand seines großen Untersuchungsmaterials vor allem zu folgenden Feststellungen: Während bezüglich der Hämoglobin- und Erythrocytenwerte keine eindrucksvollen Abweichungen vorliegen, ist eine Häufung von Ovalärformen der Erythrocyten bemerkenswert. Eine Vermehrung dieser Ovalärformen findet sich bei etwa 20% der Familienmitglieder unter

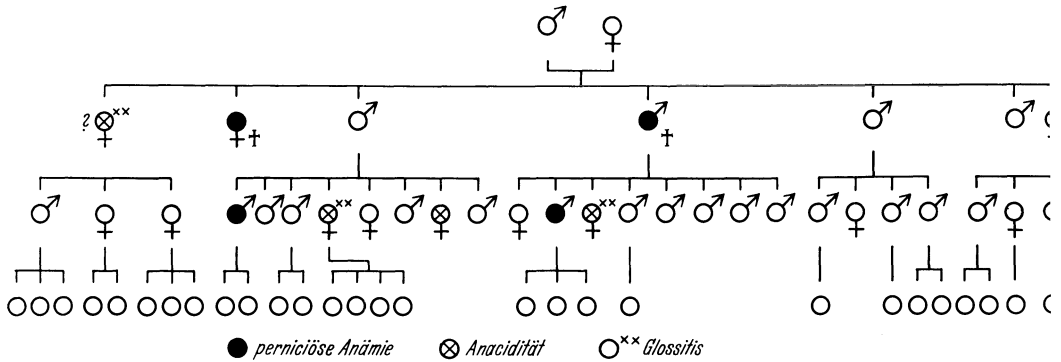


Abb. 26. Perniziöse Anämie. Sippentafel nach MEULENGRACHT.

stärkerer Beteiligung der näheren Angehörigen. Außerdem wurde bei den Erythrocyten eine geringe Erhöhung des Durchmessers bei etwa 20—30% der Familienangehörigen gefunden. Beim weißen Blutbild konnte im Hinblick auf die in der hiesigen Gegend zutage tretende Neigung zur Leukopenie bei der Durchschnittsbevölkerung keine eindrucksvolle Verminderung der Gesamtzahl festgestellt werden. Das gleiche gilt für das Verhalten der Lymphocyten. Dagegen war bei den neutrophilen Leukocyten eine Übersegmentation der Kerne bei 12% der Angehörigen vorhanden mit einer über doppelt so starken Beteiligung der näheren Angehörigen und einer deutlichen Zunahme mit steigendem Alter. Außerdem zeigte sich eine bemerkenswerte Verminderung der Monocyten, besonders bei den näheren Verwandten, jedoch ohne eine deutliche Bevorzugung bestimmter Altersklassen. Entgegen der Angabe von HANGARTER und WOLBERGS konnte bei unserem Beobachtungsgut unter 382 Sippenmitgliedern keine Erhöhung des Bilirubinspiegels im Blute nachgewiesen werden.

Außer den geschilderten Blutveränderungen fanden wir bei unserem Beobachtungsgut in Übereinstimmung mit BREMER und MEULENGRACHT (Abb. 26) sowohl Zungenveränderungen als auch Parästhesien bei den näheren Verwandten derartig gehäuft, daß damit ebenfalls eine erbliche Belastung gesichert erscheint. Über ähnliche Beobachtungen berichten NONNE, SCHAUMANN, LIEPELT u. a.

Bei einer Besprechung der Erbpathologie der perniziösen Anämie kann man heutzutage nicht mehr an der in Perniciosasippen bisweilen kombiniert vorkommenden essentiellen hypochromen Anämie vorübergehen. Dieses Zusammenreffen ist in den letzten Jahren von GRAM, BECKER, HEATH, TEMPKA, ROSEGGER, KAUFMANN und THIESSEN u. a. beschrieben worden. WINTROBE und BEEBE, SCHULTEN sowie WEITZ, die frühzeitig ähnliche Beobachtungen machten,

sehen in der fehlenden Magensaftsekretion die gemeinsame konstitutionelle, bzw. erblich bedingte Ursache für das gleichzeitige familiäre Vorkommen. HOFF und SAUERSTEIN gehen noch einen Schritt weiter in der Annahme, daß beide Krankheiten verwandt und wahrscheinlich oft durch die gleiche Erbstörung bedingt sind. Als Ursache für die verschiedenen Manifestierungen nehmen sie Umwelteinflüsse und die Wirkung von Nebengenen an. Aus der Literatur gewinne ich den Eindruck, daß das Zusammentreffen mit essentieller hypochromer Anämie in *den* Sippen am häufigsten ist, in denen auch die meisten familiären Perniciosafälle vorkommen. Wenn man aber von solchen Paradestammbäumen absieht, so zeigt sich, daß bei einem großen und unausgelesenen Beobachtungsgut wie dem von WERNER in 57 Sippen nicht ein einziger Fall von essentieller hypochromer Anämie vorkommt. Diese gewichtige Tatsache spricht dafür, daß keineswegs von einer häufigen Kombination der perniziösen Anämie mit essentieller hypochromer Anämie die Rede sein kann. Aus diesem Grunde müssen wir uns auch weitgehender Schlüsse hinsichtlich einer gemeinsamen pathogenetischen Wurzel der beiden Blutkrankheiten enthalten, ohne damit einen genetischen Zusammenhang in dem oben-erwähnten Sinne ganz ablehnen zu wollen. Immerhin ist auch daran zu denken, daß ein auf dem Boden der Achylie entstandenes hypochromes Durchgangsstadium der perniziösen Anämie (LENHARTZ) gleichsam als symptomatische Form der essentiellen hypochromen Anämie vorkommt; und es ist auch wohl möglich, daß solche Formen ähnlich wie beim Status praeperniciosus in diesem Durchgangsstadium verharren. Es erscheint mir zweifelhaft, ob es sich hier immer um echte Fälle von essentieller hypochromer Anämie handelt, die ja der Chlorose so nahe steht, und die wir als deren Spätmanifestation aufzufassen geneigt sind. Ein endgültiges Urteil über die Beziehungen der beiden Blutkrankheiten erscheint mir daher heute noch nicht möglich. In dieser Auffassung werde ich dadurch bestärkt, daß WERNER in seinen 57 Perniciosasippen auch auf 4 Leukämien gestoßen ist, was beinahe der Zahl von weiteren familiären Perniciosafällen entspricht, die im selben Beobachtungsgut gefunden wurden. Hier wird niemand so leicht wagen, eine gemeinsame genetische Wurzel anzunehmen, es sei denn, daß man sie in einer ganz allgemeinen Veranlagung zu Blutkrankheiten sieht. Über gemeinsames Vorkommen von Leukämie und perniziöser Anämie in derselben Familie berichten übrigens auch SCHAUMANN, STRANDELL und LEMMING, WINDERITZ u. a.

Trotz zahlreicher Veröffentlichungen über die Beziehungen zwischen perniziöser Anämie und Carcinom ist es auch hier nicht möglich, sichere Schlüsse zu ziehen. Der Gedanke liegt nahe, daß die Achylie eine Disposition für die Krebsentstehung bildet. Wenn man aber die Mitteilung von KASSNER liest, daß unter 1000 Fällen von perniziöser Anämie nicht ein einziger Fall von Krebs vorgekommen ist, dann wird man zurückhaltend.

Von besonderer Bedeutung für die erbliche Bedingtheit sind die Ergebnisse der Zwillingsforschung. Soweit ich sehe, sind bisher 4 Zwillingspaare bekannt, bei denen perniziöse Anämie vorlag. Das erste von BREMER beschriebene weibliche Zwillingspaar zeigte konkordantes Verhalten, indem der eine Zwilling mit 42 Jahren, der andere mit 47 Jahren an perniziöser Anämie starb. Leider ist nicht angegeben, daß es sich um eineiige Zwillinge handelt, was allem Anschein nach der Fall ist. Das nächste von STRANDELL beschriebene weibliche Zwillingspaar, dessen Eineiigkeit ebenfalls nicht bewiesen ist, zeigte scheinbar diskordantes Verhalten. Die eine Schwester erkrankte an perniziöser Anämie mit Strangdegeneration und ging daran zugrunde, während die andere Schwester ohne Blutbildveränderungen zu zeigen, nur lange Zeit an Magenbeschwerden und vorübergehend an einem tauben Gefühl an den Beinen gelitten hatte. Ferner beschreibt DEDICHEN ein 85-jähriges weibliches Zwillingspaar, das zum Verwechseln ähnlich, also wohl eineiig war. Beide hatten eine schwere perniziöse Anämie;

bei der einen fand sich Achylie, während bei der anderen lediglich Subacidität vorlag. Die Partnerin mit der Achylie, die weitere Leberbehandlung ablehnte, starb nach 4monatiger Krankenhausbehandlung, ihre Schwester mit der Subacidität erholte sich und fühlte sich 4 Jahre später noch wohl. Von einem vierten, sicher eineiigen Zwillingpaar berichtet FRANK; der eine Paarling erkrankte im 57., der andere im 58. Lebensjahr an perniziöser Anämie. Außerdem liegt bei beiden ein Turmschädel, eine Paralysis agitans und eine hochgradige Debilität vor. Gleiche Umwelteinflüsse können die weitgehende Übereinstimmung des Krankheitsbildes nicht erklären, da die Zwillinge verschiedene Berufe haben und schon seit dem 14. Lebensjahr getrennt sind. Es kommen demnach nur endogene, erblich bedingte Faktoren in Betracht.

WERNER hat in unserem Beobachtungsgut ein weiteres, also fünftes eineiiges Zwillingpaar feststellen können. Davon war der eine Partner mit 57 Jahren im Anschluß an eine Gastroenteritis mit Icterus catarrhalis an perniziöser Anämie erkrankt, während der andere bei normalem Blutbefund nur eine Achylie hatte. Der jetzt noch gesunde Paarling war von Geburt an in seiner Gesamtkonstitution der kräftigere. Heute, wo er weiß, daß auch in ihm die Anlage zur perniziösen Anämie vorhanden ist, nimmt er von Zeit zu Zeit Leber zu sich. Wir können daher — fast möchte ich sagen leider — den weiteren unbeeinflussten Verlauf nicht mehr verfolgen. Es bleibt deshalb offen, ob überhaupt, bzw. wann die Anlage sich zum vollen Krankheitsbild der perniziösen Anämie entwickelt.

Auf Grund des hier vorgebrachten Tatsachenmaterials müssen wir uns heutzutage von der *Vererbung der perniziösen Anämie* etwa folgende Vorstellung machen. An der Existenz einer erblichen Anlage zu perniziöser Anämie ist nicht zu zweifeln, da eine weit über das Maß des Zufälligen hinausgehende Sippenbelastung von etwa 8—10% vorliegt. Diese Auffassung gewinnt dadurch eine weitere Stütze, daß sich besonders bei den näheren Familienangehörigen in verschiedener Richtung Perniciosasymptome von harmlosen Abweichungen bis zu einem deutlichen Status praeperniciosus mit Magen-Darmstörungen usw. überdurchschnittlich gehäuft nachweisen lassen. Es ist also bei einem Teil der Blutsverwandten ein erblich bedingtes Perniciosageschehen im Gange. In Anbetracht des späten Manifestationsalters wird man damit rechnen müssen, daß ein Teil der Erbträger den Ausbruch der Erkrankung nicht mehr erlebt.

Der Erbfaktor selbst ist mit größter Wahrscheinlichkeit in einer Funktionsstörung des Magen-Darmkanals zu suchen, die in einem Mangel an CASTLESchem Innenfaktor zum Ausdruck kommt. Für die zentrale Stellung dieser Störung spricht die Regelmäßigkeit des Achyliesymptomes bei den Perniciosakranken selbst und ihre Häufigkeit bei den Sippenangehörigen. Der Erbgang dieser Veranlagung dürfte nach den bisherigen Untersuchungsergebnissen dominant sein. Für die Annahme einer recessiven Vererbung finden sich keine Anhaltspunkte. Die Krankheit perniziöse Anämie vererbt sich demnach nicht, sondern nur ihre Vererbungsgrundlage im Magen-Darmkanal, die für die Entwicklung der perniziösen Anämie Voraussetzung ist. Die Belastung mit diesem Erbfaktor bedeutet also noch keineswegs perniziöse Anämie, vielmehr bedarf es zu ihrer Manifestation noch bestimmter Realisationsfaktoren. Dafür sprechen auch die Ergebnisse der Zwillingforschung, wo sich neben konkordantem auch diskordantes Verhalten der eineiigen Zwillinge zeigen kann. Sollte in allen diesen Fällen auch später noch Konkordanz eintreten, so würde das die Bedeutung von Realisationsfaktoren nicht aufheben.

Trotzdem wir die große Bedeutung der Realisationsfaktoren anerkennen, dürfte die Durchschlagkraft des Erbfaktors im Sinne einer *multiplen Allelie* doch die entscheidende Rolle spielen. Sie muß groß sein in den wenigen Sippen mit hoher Morbidität, während in den meisten Sippen mit fehlender oder geringer

Morbidität nur eine schwache Durchschlagskraft vorliegen kann. In diesen Sippen mit schwachem Gen dürfte der Innenfaktor bzw. der antianämische Faktor mengenmäßig ausreichen, um trotz aller in Betracht kommender Realisationsfaktoren die schlimmste Auswirkung des Krankheitsgeschehens, nämlich die perniziöse Anämie zu verhindern.

Wenn wir von den ganz vereinzeltten Fällen mit familiärer Häufung der perniziösen Anämie, in denen eine Eheberatung notwendig ist, absehen, so kommen besondere eugenische Maßnahmen nicht in Frage, da die Krankheit sich in den belasteten Sippen nur selten und dann meist in höherem Lebensalter manifestiert und vor allem ihre therapeutische Beeinflussung durch Leberextrakt einfach und erfolgreich ist.

8. Chlorose und essentielle hypochrome Anämie. (Achyliche Chloranämie.)

Gewichtige Gründe geben mir Veranlassung, die beiden Krankheiten Chlorose und essentielle hypochrome Anämie in einem gemeinsamen Rahmen abzuhandeln. So ist darauf hinzuweisen, daß man sich bei konstitutionellen Krankheiten niemals von einem klinischen Momentbild leiten lassen, sondern daß man außerdem diese Krankheit im Längsschnitt eines Lebens und im Querschnitt einer Sippe gleichsam in einer Zusammenschau erfassen soll. Wir lernen dadurch die Variationsmöglichkeiten solcher Krankheiten im Laufe eines Lebens kennen und ersehen daraus die Bedeutung des Manifestationsalters für das klinische Bild einer Krankheit. Aus dieser Erkenntnis und der weitgehenden klinisch-hämatologischen Übereinstimmung glaube ich die Berechtigung ableiten zu dürfen, die beiden Krankheiten Chlorose und essentielle hypochrome Anämie auf eine gemeinsame Grundlage zu stellen. Diese Grundlage sehe ich in einer angeborenen spezifischen Veranlagung, die unter der Einwirkung bestimmter Realisationsfaktoren zu Funktionsstörung der Blutbildungsstätten und damit zur Krankheit führt; äußerlich kommt diese Anlage, wie HEILMEYER gezeigt hat, in einer Störung des Eisenstoffwechsels zum Ausdruck, so daß man mit Recht von Eisenmangelkrankheiten spricht. Obwohl ich mir im Klaren bin, daß es ohne diese Anlage nicht zur Chlorose und essentiellen hypochromen Anämie kommen kann, so müssen wir doch den Realisationsfaktoren beim Zustandekommen der Krankheiten einen maßgebenden Einfluß einräumen. Eine gefährliche Klippe stellt beim weiblichen Geschlecht die Zeit der Geschlechtsreife dar. Die innersekretorische Umwälzung, bei der die Ovarien eine besondere Rolle spielen, sowie die damit verbundenen Wachstumsvorgänge bedingen höchste Beanspruchung der Blutbildungsstätten. Diese Belastungsprobe, bei der die Menstruationsblutungen mit ihrem Eisenverlust noch eine Rolle spielen, führt zu einem Versagen des Blutbildungsapparates und damit zur Manifestation der Chlorose.

In seiner monographischen Darstellung vertritt v. NOORDEN bezüglich der Ätiologie der Chlorose die Ansicht, daß es sich um „eine funktionelle Schwäche der blutbildenden Organe handelt, die sowohl angeboren als erworben vorkommt“. Allerdings müssen wir eine im üblichen Sinne des Wortes erworbene Form der Krankheit ablehnen, da wir eine angeborene Anlage als notwendige Voraussetzung angenommen haben. Bereits VIRCHOW und IMMERMANN haben mit Nachdruck auf die Bedeutung der erblichen Anlage für die Entstehung der Chlorose hingewiesen. Wir stimmen in dieser Hinsicht ganz der Ansicht von MARTIUS bei, wenn er sagt: „Ein junges Mädchen, das von jeder chlorotischen Anlage frei ist, mag unter ungünstigen hygienischen Verhältnissen anämisch, schwach, tuberkulös oder sonst was werden, meinetwegen verhungern — spezifisch chlorotisch wird es nicht.“ Auch J. BAUER hat ähnliche Vorstellungen, wenn er von einer konstitutionellen Minderwertigkeit des Blutbildungsapparates als Voraussetzung für die Entstehung der Chlorose schreibt.

In ähnlichem Sinne äußern sich AUBERTIN und MONQUIN, TRANK und DREYFUSS u. a. NÄGELI verlegt die krankhafte Anlage in das Ovar, das infolge erblicher mutativer Veränderung zur Chlorose führen soll. Die objektive Untersuchung gibt aber keineswegs regelmäßig die Berechtigung zu der Annahme krankhaft veränderter Sexualorgane, und umgekehrt fehlen bei ausgesprochen krankhaften Genitalbefunden meist jegliche Anzeichen einer Chlorose. Auch ist die auf der zentralen Stellung des Ovars aufgebaute Hormontherapie erfolglos gewesen (v. NOORDEN, ALDER). Mit besonderem Nachdruck weist dann NÄGELI auf konstitutionelle Merkmale wie groben Knochenbau, starken Fettansatz, hypoplastische und infantile Sexualorgane, Pigmentarmut usw. hin, die auf dem Boden innersekretorischer Anomalien entstanden sind. Diese konstitutionellen Merkmale tragen kein einheitliches innersekretorisches Gepräge, vielmehr sind neben Keimdrüsenstörungen auch ausgesprochene Störungen der Hypophyse, der Thyreoidea und der Nebennieren festgestellt worden. Selbst wenn man berücksichtigt, daß dem Ovar schon physiologischerweise in den Entwicklungsjahren eine beherrschende Stellung zukommt und Auswirkung auf andere innere Drüsen zugibt, so fällt es doch schwer, das Zustandekommen der Chlorose ausschließlich in eine einzelne, häufig nicht einmal krankhaft befundene innere Drüse zu verlegen. Angesichts der Verschiedenartigkeit der beobachteten Konstitutionsanomalien könnte man mit derselben Berechtigung eine Störung der Hypophyse und der Thyreoidea (oder die schon vom VIRCHOW angegebene Hypoplasie des Gefäßapparates) als Ursache der Krankheit anschuldigen. Auch anderen Autoren, wie ALDER, BÜRGER, JAGIČ und KLIMA u. a., ist der auf diese Weise gezogene Rahmen der Krankheit zu eng erschienen.

Nachdem wir an verschiedenen Beispielen zeigen konnten, daß Veränderungen des Blutdrüsen- und Skelettsystems auch bei zahlreichen anderen frühmanifestierten Blutkrankheiten vorkommen, so ist es nicht möglich, diese „konstitutionellen Merkmale“ als entscheidenden und integrierenden Bestandteil der Chlorose zu betrachten. Vielmehr sehe ich in deren unregelmäßigem und vielgestaltigem Vorkommen die vermutlich vom Knochenmark zentrifugal ausgehende Streuwirkung auf inneres Drüsen- und Skelettsystem, wie wir sie bei den hämolytischen Anämien und der früh manifestierten Polycythämie in ähnlicher Weise gesehen haben. Hier wird man wohl kaum auf den Gedanken kommen, daß eine bestimmte innere Drüsenstörung die Ursache dieser Erkrankungen sei. Meine Auffassung wird außerdem gestützt durch die Tatsache, daß z. B. beim hämolytischen Ikterus solche innere Drüsen- und Knochenveränderungen nach Milzexstirpation verschwinden können, während die Formanomalie der roten Blutkörper und ihre Resistenzverminderung bestehen bleiben. Nach meiner Ansicht sind also diese Störungen nicht das Primäre, sondern Folgeerscheinungen der Krankheit. Die Chlorose ist demnach die Frühmanifestation einer konstitutionellen Erkrankung mit fakultativ vorkommenden Blutdrüsen- und Skelettanomalien, deren Wesen in einer durch Eisenmangel verursachten Funktionsstörung der Blutbildungsstätten zu suchen ist. Die Frage, worauf dieser Eisenmangel zurückzuführen ist, muß heute noch offen bleiben.

In diesen Krankheitsbereich sehe ich als *Spätmanifestation* die *essentielle hypochrome Anämie* einbezogen, die durch Funktionsstörung des Magen-Darmkanals ausgelöst zu werden scheint (erstmalig K. FABER). Die Einheitlichkeit der beiden hier zusammengefaßten Krankheitsbilder wird wahrscheinlich gemacht durch die vielfach auch ärztlich bestätigte Angabe der Kranken, daß sie zeitlebens blutarm waren, und findet ihre starke Stütze durch Beobachtung von Chlorose und essentieller hypochromer Anämie nicht nur in derselben Familie (PATEK und HEATH), sondern sogar bei demselben Individuum (ALDER und eigene Beobachtungen). Auch habe ich mich selbst vom Vorhandensein von

Grenzfällen überzeugt, die zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr stehen, und die im Hinblick auf das Alter eher zur Chlorose, wegen der gleichzeitig bestehenden Achylie aber ebensogut zur essentiellen hypochromen Anämie gerechnet werden könnten. Auch könnte man manche im 3. oder 4. Lebensjahrzehnt beobachteten „Spätchlorosen“ (ALDER), sofern sie mit Achylie einhergehen, ebensogut als achyliche Chloranämien bezeichnen. Die Notwendigkeit der Annahme eines einheitlichen Krankheitsbildes hat sich auch einer Reihe neuerer Autoren aufgedrängt (BUCHEM, ADAMSON, BLOOMFIELD, GOUNELLE und CHAUDRE, SCHUR, PATEK und HEATH, ROSEGGER, KOMIYA u. a.). Schon KAZNELSON, der als erster das Krankheitsbild herausgearbeitet hat, stellt ja mit der Bezeichnung „achyliche Chloranämie“ die Verbindung zur Chlorose her. Die enge Beziehung beider Krankheiten kommt aber auch in den Namen „Chlorosis chronica tarda“ (NOLEN), „Present day chlorosis“ (MILLS), „Chronic chlorosis“ (CASTLE) oder „Chlorose der Erwachsenen“ (BRUMM) zum Ausdruck, ohne daß allerdings aus dieser Erkenntnis die letzten Konsequenzen gezogen werden.

Auf Grund solcher Vorstellungen müssen wir annehmen, daß außer der Pubertät noch eine Reihe anderer „spezifischer“ Realisations- oder Provokationsfaktoren, so z. B. Blutverluste, Schwangerschaften, falsche Ernährung, Erkrankungen und Funktionsstörungen des für die Blutbildung so wichtigen Magen-Darmkanals im Laufe des Lebens auslösend wirken können. Wenn also schon die Pubertät nicht zur Entwicklung einer ausgesprochenen Chlorose geführt hat, so können bei vorhandener Krankheitsanlage diese später einsetzenden Relisationsfaktoren doch noch zu chlorotischer Blutarmut führen. Damit ließen sich manche Spätformen, deren Existenz von namhaften Hämatologen immer wieder anerkannt wurde, und die in der Literatur unter der Bezeichnung „Rezidive der Chlorose“, „Spätchlorosen“, „verschleppte Chlorosen“ und „Dauerchlorosen“ erscheinen, unschwer erklären.

Wenn sich das Gesicht der Krankheit auch später bei der essentiellen hypochromen Anämie etwas ändert, und die für die Chlorose charakteristischen konstitutionellen Merkmale vermißt werden, so widerspricht das keineswegs unserer Auffassung, denn ich habe ja bei anderen Blutkrankheiten gezeigt, daß Störungen im Blutdrüsen- und Skeletsystem nur entstehen, wenn sich die Krankheit schon in den Entwicklungsjahren manifestiert.

Wenn wir den schwierigen Versuch unternehmen, das Verschwinden der Chlorose und die Häufung der essentiellen hypochromen Anämie zu erklären, so dürfte das nach der dargelegten Ansicht leichter fallen als bei der These von der mutativen Veränderung des Ovars, bei der man gezwungen sein könnte, Mutationsänderungen oder gar Mutationsverlust anzunehmen. Es liegt sicherlich näher, das Verschwinden der Chlorose mit der Wandelbarkeit und wechselnden Durchschlagskraft der Realisationsfaktoren zu erklären. Äußere Gründe, wie Sport, Kleidung, Wohnung, allgemeine Hygiene usw., die vielfach in der Literatur unter Widerspruch für das Verschwinden der Chlorose verantwortlich gemacht worden sind, greifen nicht am Gen an, sondern sind höchstens für die oben erwähnten spezifischen Realisationsfaktoren von Bedeutung. Wenn also heute die Chlorose in vielen Ländern verschwunden ist, so würde das heißen, daß die Pubertät ihre Durchschlagskraft für die Manifestation dieser Krankheit verloren hat, während später einsetzende Realisationsfaktoren — wie etwa die Achylie — scheinbar an Bedeutung gewonnen und zur Häufung der essentiellen hypochromen Anämie geführt haben. Für die wechselnde Stärke der Provokationsfaktoren scheint auch die aus Japan stammende Mitteilung zu sprechen, wonach die früher dort kaum beobachtete Chlorose auffallenderweise heute an der Tagesordnung sein soll (KOMIYA).

Zusammenfassend sehen wir also in der Chlorose und in der essentiellen hypochromen Anämie eine Krankheitseinheit, die sich als *Frühmanifestation* mit fakultativen Blutdrüsen- und Skeletanomalien zur Pubertätszeit *in Form der Chlorose* und als *Spätmanifestation in Form der essentiellen hypochromen Anämie* im 3. und 4. Lebensjahrzehnt zeigt. Die Grenzen des Manifestationsalters scheinen für das weibliche Geschlecht durch Pubertät und Klimakterium abgesteckt, es besteht also offenbar eine Bindung an die Ovarialfunktion. Nach den Angaben der Literatur muß man vielfach fließende Übergänge zwischen den beiden Krankheiten annehmen, zumal wenn eine energische Behandlung gefehlt hat. Beim männlichen Geschlecht wird Erkrankung an Chlorose zumeist geleugnet, wenngleich einzelne Fälle beschrieben sind (GRAWITZ, BECKERT u. a.); demgegenüber ist an dem Vorkommen männlicher essentieller hypochromer Anämie nicht zu zweifeln. Das spricht dafür, daß hier die Keimdrüsen nicht den entscheidenden Einfluß haben, während andere Realisationsfaktoren, wie etwa Störungen der Magen-Darmfunktion eine größere Bedeutung gewinnen.

Das klinische Bild beider Krankheiten zeigt weitgehende Übereinstimmung. Es liegt eine hypochrome Blutarmut mit kleinen, blassen Erythrocyten vor; dazu kommt öfters eine Aniso- und Poikilocytose, während im Blute Zeichen verstärkter Hämolyse und gesteigerter Regeneration in der Regel fehlen. Das Sternalpunktat zeigt zwar eine scheinbar lebhaftere Regeneration, insofern die erythroblastischen Vorstufen vermehrt sind, in Wirklichkeit muß man aber gehemmte Regeneration und Reifungsstörung annehmen. Der gleiche Befund bei beiden Krankheiten entspricht auch hier unserer Vorstellung von einer einheitlichen Grundlage. Daß bei der Chlorose Blutdrüsen- und Skeletveränderungen möglich sind, weil sich die Krankheit im Entwicklungsalter manifestiert, und daß sie bei der später manifestierten essentiellen hypochromen Anämie fehlen müssen, darauf habe ich bereits hingewiesen. Auch dürfte das Manifestationsalter dazu beitragen, daß die essentielle hypochrome Anämie sub- und anacide Säurewerte des Magens hat, während nach den Angaben der Literatur die Chlorose im ganzen normale Magensaftverhältnisse aufweist. Auffällige Nagelveränderungen wie bei der essentiellen hypochromen Anämie finden sich auch bei der Chlorose, wenn sie auch weniger häufig beschrieben sind (v. NOORDEN, PATEK und HEATH). Bemerkenswert ist weiterhin, daß nicht nur bei der Chlorose, sondern auch bei der essentiellen hypochromen Anämie eine Thromboseneigung vorliegt. Schließlich zeigen beide Krankheiten noch Übereinstimmung in der Neigung zu Rezidiven und in der ausgezeichneten Beeinflußbarkeit durch Eisen. Auf eine eingehendere Schilderung sowohl der Chlorose, um deren klinisch-hämatologische Herausarbeitung sich NAEGELI große Verdienste erworben hat, als auch der essentiellen hypochromen Anämie, über die WINTROBE und BEEBE sowie SCHULTEN in letzter Zeit zusammenfassende Schilderungen gegeben haben, möchte ich verzichten, zumal die wichtigsten Punkte bereits im Vorhergehenden erwähnt wurden. Daß die Diagnose Chlorose in früheren Zeiten zu häufig gestellt wurde, wird allgemein angenommen, es besteht aber heute auch für die essentielle hypochrome Anämie die Gefahr, daß alle möglichen sekundären Anämien, die zufällig mit einer Anacidität einhergehen, zu ihr gerechnet werden.

Im folgenden sei noch auf einige Feststellungen über das Vorkommen beider Krankheiten hingewiesen. Bezüglich der Chlorose wissen wir ja, daß sie fast in allen Ländern im Laufe der letzten 2—3 Jahrzehnte so gut wie verschwunden ist, während sie in Japan, wo sie früher kaum bekannt war, jetzt häufig aufzutreten soll (KOMIYA). An ihre Stelle ist bei uns die essentielle hypochrome Anämie getreten, die heute fast häufiger als die perniziöse Anämie beobachtet

wird. Sowohl die Chlorose als auch die essentielle hypochrome Anämie zeigen regionäre Verschiedenheiten in ihrer Verbreitung, was bei konstitutionellen Krankheiten nicht anders zu erwarten ist. Diesen Eindruck gewinnt man auch für Deutschland auf Grund der ständig wachsenden Zahl von Publikationen. Was meine eigenen Erfahrungen anlangt, so habe ich in Tübingen, wo früher NÄGELI noch zahlreiche Chlorosen gesehen hat, später relativ viele essentielle hypochrome Anämien beobachtet, dagegen sind sie in Frankfurt verhältnismäßig selten. Nach den Angaben der Literatur zu schließen, ist mit einer starken Verbreitung in den nordischen Ländern zu rechnen, während sie in den südeuropäischen Ländern offenbar seltener ist. Aus Nordamerika liegen zahlreiche Publikationen vor, doch vermag ich die Verteilung der Krankheit über das ganze Land nicht sicher zu beurteilen. Soweit man bisher übersehen kann, findet sich ebenso wie bei der Chlorose auch bei der essentiellen hypochromen Anämie kein Anhalt für eine Bevorzugung bestimmter Berufe oder sozialer Schichten, auch scheint Rassengebundenheit nicht vorzuliegen.

Zum Schlusse wollen wir uns mit dem *erblichen Verhalten* der beiden so eng miteinander verbundenen Krankheitsbilder befassen. Nach den Vorstellungen, die wir bisher entwickelt haben, muß ein einheitlicher Erbmodus erwartet werden.

Für die *Chlorose* fehlen jegliche Stammbäume. Wir können uns aber auf die Beobachtungen LAACHES, v. NOORDENS und zahlreicher anderer Autoren berufen, auf Grund derer vielfach Geschwister oder Mutter und Tochter erkrankt waren. v. NOORDEN gibt an, daß er bei 20 bleichsüchtigen Mädchen 9mal alle Schwestern chlorotisch gefunden habe, 7mal seien sie nur zum Teil und 4mal nicht erkrankt gewesen. ALLBUTT sagt, daß er in seinem späteren Berufsleben in vielen Familien die Töchter an Chlorose erkranken sah, deren Mütter er früher wegen derselben Krankheit behandelt hatte. Besonders gewichtig für die erbliche Bedingtheit des Leidens ist schließlich die Beobachtung von PAULSEN, der konkordantes Verhalten bei eineiigen Zwillingen feststellen konnte. Dasselbe gilt für die Beobachtung von OLEF bei 19jährigen offenbar eineiigen Zwillingsschwestern. Trotz fehlender Stammbaumuntersuchungen wird man auf Grund der Angaben der Literatur mit Wahrscheinlichkeit sagen dürfen, daß die Chloroseanlage einem *einfach dominanten Erbgang* folgt. Obwohl nur Frauen zu erkranken scheinen, sehe ich mich bei meiner einheitlichen Krankheitsbetrachtung nicht gezwungen, einen geschlechtsgebundenen Erbgang anzunehmen; vielmehr sehe ich in der Pubertät, den Genitalblutungen oder der Gravidität Provokationsfaktoren, die *nur* dem weiblichen Geschlecht gefährlich werden können, während etwa eine Achylie bei beiden Geschlechtern die Krankheit zur Manifestation bringen kann.

Bei der *essentiellen hypochromen Anämie* liegt im Schrifttum eine Reihe kleinerer Familienuntersuchungen vor, es ist aber kein größerer, systematisch untersuchter Stammbaum aufgestellt worden. Nur einige Sippen, bei denen perniziöse Anämie mit essentieller hypochromer Anämie gemeinsam auftrat, sind besonders herausgestellt worden. Auf die sich daraus ergebenden Beziehungen beider Krankheiten bin ich bereits bei der perniziösen Anämie näher eingegangen. Es liegen ferner zahlreiche familiäre Beobachtungen bei Geschwistern sowie Eltern und Kindern vor (ALLEN und McCULLAGH, MEULENGRACHT, WINTROBE und BEEBE, BARROW). Aus jüngster Zeit stammt die oben abgebildete Sippentafel von THIELE und KÜHL (Abb. 27). Für die

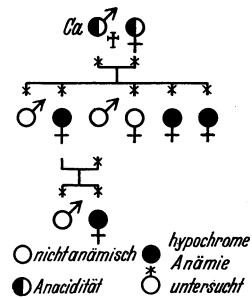


Abb. 27. Essentielle hypochrome Anämie. Sippentafel nach THIELE und KÜHL.

erbliche Natur des Leidens spricht auch das von WEITZ festgestellte konkordante Verhalten bei einem eineiigen Zwillingspaar. Dieses Beobachtungsgut wurde durch LUNDHOLM wesentlich erweitert, der zwei konkordant kranke EZ-Paare und ein sich diskordant verhaltendes ZZ-Paar beschrieben hat. Unter Berücksichtigung der vorhandenen Tatsachen liegt es demnach auch bei der essentiellen hypochromen Anämie am nächsten, eine *einfach dominante Vererbung* anzunehmen. Wenn hier beide Geschlechter erkranken, so beruht der dadurch zutage tretende Unterschied gegenüber der Chlorose auf der für die Geschlechter verschiedenen Wirksamkeit des Realisationsfaktors Pubertät. Wir wissen, daß aber auch bei der essentiellen hypochromen Anämie die Frauen mehr gefährdet sind und häufiger erkranken als die Männer. Eine Schwierigkeit für die einheitliche Krankheitsbetrachtung können wir auch nicht im Unterschied des Erkrankungsalters ersehen, denn im Bereich konstitutioneller Krankheiten ist das Erkrankungs- oder besser gesagt das Manifestationsalter kein trennender Gesichtspunkt. Die bereits klinisch begründete Annahme eines einheitlichen Krankheitsbildes findet also auch in erbbiologischer Hinsicht ihre Bestätigung, so daß ich glaube, von einer Krankheitsgrundlage mit einfach dominantem Erbgang sprechen zu dürfen.

9. Polycythaemia vera.

Im Gegensatz zu den bisher besprochenen Blutkrankheiten, bei denen jeweils eine Blutarmut vorlag, handelt es sich bei der Polycythaemia vera um eine Vermehrung des Blutes, so daß die Kranken mit ihrer Blutfülle vielfach durch die hochrote Färbung des Gesichtes, der Hände und der Schleimhäute auffallen. Über die Erbpathologie dieser Krankheit ist aus den Lehrbüchern wenig zu erfahren. Auch sind die Ansichten verschieden, so daß es sich lohnt, auf Grund eines umfassenden Literaturstudiums einmal dieser Frage nachzugehen. Leider stößt man dabei auf manche unzulängliche Arbeit, die einer kritischen Betrachtung nicht standhält und daher für unser Problem der Vererbung nicht zu verwerfen ist. Obwohl ich das Krankheitsbild der Polycythaemia vera als bekannt voraussetzen darf, so möchte ich doch in Anbetracht gewisser diagnostischer Schwierigkeiten in aller Kürze daran erinnern, daß es sich hier um eine Hyperaktivität des Knochenmarks handelt, die zu einer auffallenden Vermehrung von Erythrocyten und Hämoglobin führt. Nicht nur die morphologische Blutuntersuchung mit dem Nachweis von jugendlichen kernhaltigen Erythrocyten und Reticulocyten, sondern auch die Ergebnisse der Sternalpunktion beweisen das. Aber nicht nur der erythropoetische Apparat, sondern auch der leukopoetische und thrombopoetische Apparat befinden sich in vermehrter Tätigkeit. Das zeigen sowohl die Jugendformen wie auch die häufig erhöhte Zahl von Leukocyten und Thrombocyten. Man wird mit Schwankungen in der Knochenmarkstätigkeit zu rechnen haben, so daß die Untersuchungsbefunde zu verschiedenen Zeiten verschieden ausfallen können.

Zum klinischen Bild gehört dann häufig noch ein mäßiger Milztumor, bisweilen auch ein Lebertumor, braucht aber nicht unbedingt oder im ganzen Verlauf der Krankheit vorhanden zu sein. Als fakultatives Symptom haben wir noch eine Blutdrucksteigerung zu betrachten, die bei entsprechender Beschaffenheit des Gefäßsystems durch die Viscositätssteigerung und Vermehrung des Blutes verursacht werden kann. Milztumor oder Blutdrucksteigerung etwa als Unterscheidungsmerkmal verschiedener Polycythämietypen zu betrachten ist nicht möglich, da sowohl im Querschnitt einer belasteten Familie als auch im Längsschnitt der phänotypischen Variation alle Übergänge vorkommen. Das für die Diagnose leitende Merkmal bleibt die starke Vermehrung der roten Blutkörper, die sich im allgemeinen zwischen 7 und 10 Millionen bewegt. Es sind

noch weit höhere Werte angegeben, doch wichtiger ist die untere Grenze, die überhaupt die Diagnosestellung ermöglicht. Bei vorhandenen klinischen Symptomen dürften 6 Millionen das Minimum sein, das man verlangen muß, wobei wir als normale Schwankungsbreite 4,5—5,8 Millionen zugrunde legen. Im Einzelfall kann man nicht streng genug sein, während bei Untersuchungen in Polycythämiesippen öfters festgestellte Erhöhungen auch geringen Grades schwerer wiegen. Die Hämoglobinwerte sind in der Regel nicht entsprechend erhöht, so daß der Färbeindex oft beträchtlich unter 1 liegt. Da die Blutwerte schwanken und fakultative Symptome wie Milztumor und Hypertonie fehlen können, wird die Krankheit bei Sippenuntersuchungen nicht in allen Fällen dasselbe Gepräge haben, sondern neben voll ausgeprägten Krankheitsbildern werden auch symptomarme Fälle stehen.

Bezüglich der Entstehung der Polycythaemia vera hat schon VAQUEZ, der 1892 zuerst die Krankheit beschrieb, die Vermutung ausgesprochen, daß ihr Wesen in einer funktionellen Hyperaktivität des hämatopoetischen Systems zu suchen sei; allein die Frage, was denn nun der auslösende Faktor dieser Hyperaktivität sei, blieb unbeantwortet. Es zeigte sich bald, daß alle diejenigen exogenen Faktoren, die bei der Entstehung symptomatischer Polyglobulien von Bedeutung sind (Störungen in der Wasserbilanz, Kreislaufstörungen, Intoxikationen und Infektionen, klimatische Einflüsse usw.) für die Entstehung der echten Polycythaemia vera keine Rolle spielen, was nicht ausschließen soll, daß gewisse auslösende Faktoren bei ihrem Zustandekommen mitwirken können. Es ist daher schon in den ersten Monographien über diese Krankheit (SENATOR, GAISBOECK) eine „endogene“ Entstehung angenommen worden. Diese Vorstellungen bekamen dann durch CURSCHMANN eine schärfere Formulierung, wenn er sagt: „daß wir wenigstens in manchen Fällen die Polyglobulie gleich ihrem klinischen Gegenteil der perniziösen Anämie als das Produkt einer spezifischen konstitutionellen Krankheitsanlage auffassen dürfen, zu der dann erst später beliebige exogene ‚auslösende‘ Momente kommen“. Betrachten wir die spätere Entwicklung und den heutigen Stand dieser Probleme, so sind diese Äußerungen CURSCHMANNs recht bedeutsam geworden.

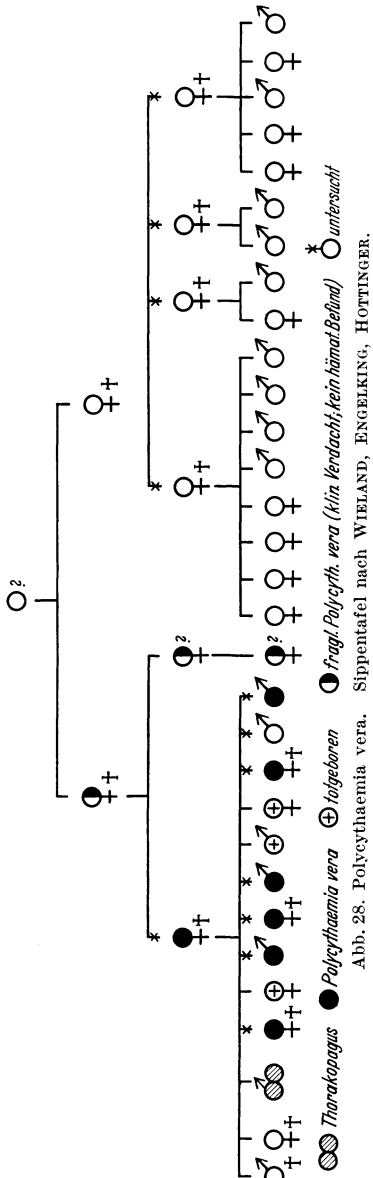
Seitdem CASTLE auf die Bedeutung der Magensekretion insonderheit des „Intrinsicfactor“ für die Blutbildung hingewiesen hat, ist die Gegenüberstellung von Perniciosa und Polycythämie recht aktuell geworden. Dieser Intrinsicfactor, der vornehmlich von der Magenschleimhaut der Pylorusregion abgesondert wird, bildet zusammen mit dem Extrinsic- oder Nahrungsfaktor den antianämischen Stoff, der die Perniciosa heilt. Die heutigen Vorstellungen gehen nun dahin, daß beim Perniciosakranken dieser Stoff mangelt oder ganz fehlt, während er bei der Polycythämie im Übermaß vorhanden sein soll. Öfter beobachtetes gegensätzliches Verhalten der Säurewerte des Magens — Perniciosa mit Anacidität, bzw. Achylie, Polycythämie mit Supercidität und Ulcusneigung — scheint diese Annahme zu unterstreichen, wenngleich der Innenfaktor keineswegs an die Säureproduktion gebunden zu sein braucht. Die mit Sub- oder Anacidität einhergehenden Fälle von Polycythämie (MICHAELIDES, SCHUR) sind daher kein Gegengrund. Eine weitere Stütze dieser Ansicht wären gewisse therapeutische Erfolge bei der Polycythämie durch Absaugen des Magensaftes und durch Magenresektion (HITZENBERGER, OERTING und BRIGGS, BARATH und FÜLÖP, SINGER, HERZOG, HOFF u. a.). Wenn wir uns die Ansicht zu eigen machen, daß für die Bildung des antianämischen Stoffes auch der Extrinsicfaktor eine Rolle spielt, so können wir uns auch gewisse *diätetische* Behandlungserfolge (HERZOG) wohl erklären. Wir sind uns dabei allerdings im klaren, daß diesem Extrinsicfaktor angesichts seiner weiten Verbreitung beim Zustandekommen

der genannten Blutkrankheiten in dem üblichen Sinne eines auslösenden Umweltfaktors keine wesentliche Bedeutung zukommt.

Einige allgemeine statistische Angaben über diese Krankheit erscheinen noch von Wichtigkeit. Was die Häufigkeit anlangt, so kann man sie wohl mit

Recht zu den seltenen Erkrankungen rechnen; man begegnet ihr bei weitem nicht so oft wie der Perniciosa. Nach den in der Literatur bekannt gewordenen Fällen ergibt sich keine besondere Belastung bestimmter Berufsgruppen, auch ist ein unterschiedliches Befallen sein der Stadt- oder Landbevölkerung nicht ersichtlich. Bei der Verteilung der Geschlechter ergibt sich unter Berücksichtigung einer großen Zahl eine gewisse Bevorzugung des männlichen Geschlechts (unter 205 aus der Literatur gesammelten Fällen befinden sich 130 Männer und 75 Frauen). Das in den Lehrbüchern angegebene gehäufte Auftreten der Polycythaemia vera im 3.—5. Lebensjahrzehnt trifft im allgemeinen zu, doch werden in der Literatur eindeutige Fälle in fast allen Altersklassen einschließlich des Säuglingsalters beschrieben. Sicherlich ist oft mit einer früheren Entwicklung der Krankheit zu rechnen, ohne daß zunächst wesentliche subjektive oder klinische Erscheinungen sich bemerkbar machen. Irgendwelche sicheren Schlüsse auf regionale Verschiedenheiten in der Verbreitung der Krankheit lassen sich aus dem Schrifttum nicht ziehen. Rassenmäßig stellt die jüdische Rasse einen überraschend hohen Anteil unter den Erkrankten. Nach der Zusammenstellung von RETZNIKOFF, FOOT und BETHEA befanden sich unter 134 Polycythämiekranken 47,8% osteuropäische Juden. Diesen Eindruck gewinnt man auch aus früheren Veröffentlichungen (schon bei TÜRK unter 7 Fällen 5 Juden).

Für die Beurteilung des Erbanges der Krankheit sind die relativ wenigen bisher vorliegenden Veröffentlichungen von großer Wichtigkeit. Ich möchte mich daher im folgenden mit den für unsere Fragestellung wertvollsten unter ihnen beschäftigen. An die Spitze stelle ich eine Tabelle sämtlicher familiärer Fälle und nehme in meiner Besprechung darauf Bezug (s. Tabelle 1, S. 454—459).



Die erste brauchbare Veröffentlichung stammt von BERNSTEIN aus dem Jahre 1914, nach der Vater und Sohn von der Krankheit befallen waren. Im Jahre 1917 berichtet dann TANCRÉ über das Vorkommen von Polycythaemia vera bei zwei Schwestern, deren Eltern Vetter und Base sind. Außer der Blutsverwandtschaft ist bei dieser Beobachtung bemerkenswert, daß die jüngste erst im 16. Lebensjahr stehende Schwester bereits an einer leichten Form von

Polycythaemia vera erkrankt ist. Mit Recht hält der Verfasser diesen Befund für das „okkulte Objekt“ einer kongenitalen Krankheitsanlage. Weit aus den wertvollsten Stammbaum einer Polycythämiefamilie verdanken wir ENGELKING (1920), WIELAND (1924 und 1932) und HOTTINGER (1927), die Gelegenheit hatten, im Verlauf von 12 Jahren eine befallene Sippe wiederholt und genauestens zu untersuchen. Wenn man die Ergebnisse sämtlicher drei Untersucher zusammenfaßt, so sieht der Stammbaum so aus, wie ihn Abb. 28 wiedergibt.

Nach ENGELKING, der den Stammbaum zuerst aufgestellt hat, läßt sich die Krankheit durch drei Generationen verfolgen, wobei das Leiden entsprechend einem einfach dominanten Erbgang vom Krankheitsträger stets nur direkt auf die nachfolgende Generation übertragen wird. Der Stammbaum zeichnet sich noch dadurch aus, daß das Auftreten der Polycythaemia vera im Kindesalter mehrfach beobachtet wird. Außerdem finden sich auch Belege für die Schwankung der Blutwerte und der Milzgröße im längeren Verlaufe der Krankheit. Da in dem Stammbaum die Befallenen relativ häufig mit innersekretorischen Krankheiten behaftet sind, so sucht ENGELKING die Ursache der Polycythaemia vera in einer innersekretorischen Störung. Die von verschiedenen Seiten geäußerte Vermutung, daß es sich bei dieser Form der Polycythaemia vera um eine besondere Krankheit handelt, wird von WIELAND selbst nicht geteilt.

Im Jahre 1922 beschrieben DOLL und ROTHSCHILD in einer Geschwisterreihe das Zusammentreffen von Polycythaemia vera mit HUNTINGTONScher Chorea; des weiteren berichten ZONDEK und OWEN über familiäre Fälle, und aus dem gleichen Jahr liegt eine Beobachtung von GUTZEIT vor, nach der ein 19jähriger an einer manifesten Polycythaemia vera erkrankt war, dessen Mutter und zwei Schwestern ebenfalls deutlich erhöhte rote Blutwerte zeigten. Ein Jahr später berichtet CURSCHMANN über drei klinisch typische Fälle, in deren nächster Verwandtschaft laut anamnestischer Angabe Zeichen von Polycythaemia vera aufgetreten sind; leider fehlen hier die hämatologischen Untersuchungen, so daß die Fälle nicht sicher verwertet werden können. CURSCHMANN unterscheidet ein Stadium der initialen Latenz und ein Stadium der Dekompensation und Progredienz. Seine Annahme, daß manche Fälle von Polycythaemia vera zeitlebens latent bleiben, könnte uns, in Analogie zu den Erfahrungen bei der hämolytischen Konstitution, manchen hämatologischen Grenzwert zwischen 5,5 und 6,5 Millionen Erythrocyten erklären. Im selben Sinne spricht SIGNORELLI im Jahre 1924 von einer latenten Erythämie „auf dem Boden einer konstitutionellen Hyperplasie des Knochenmarks“ bei der Schwester eines Polycythämiekranken. Weitere Beiträge über das Auftreten der Polycythaemia vera im Kindesalter liefern HERZ und KRETSCHMER in ihren im Jahre 1926 erschienenen Arbeiten. Bei HERZ sind zwei Generationen betroffen, bei KRETSCHMER handelt es sich nur um erkrankte Geschwister. Über weitere Geschwistererkrankungen berichten WEIL und STIEFFEL (1926) und CANCIULESCU (1930). Einen wertvollen Beitrag liefert dann noch die Arbeit von SPODARO und FORKNER aus dem Jahre 1933 (Abb. 29).

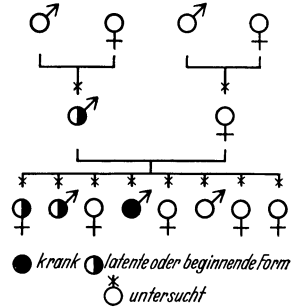


Abb. 29. Polycythaemia vera. Sippentafel nach SPODARO und FORKNER (1933).

Der Stammbaum ist insofern bemerkenswert, als er zeigt, daß auch nur mäßige Erhöhungen der Blutwerte vorkommen können, so daß sich die Autoren veranlaßt sehen, von einer benignen Polycythaemia vera zu sprechen. Eine Sonderstellung nimmt die Arbeit A. v. MENTZINGENS (1934) insofern ein, als in der von ihr beschriebenen Sippe neben Polycythaemia vera auch andere Blutkrankheiten vorkommen. Sie folgert daraus, daß ganz allgemein eine

Tabelle 1. Zusammenstellung

Nr.	Autor, Jahr	Name	Ge- schlecht	Alter	Erythrocyten	Hämo- globin	Leukoeyten
1	NICHANIM 1907	Probandin	♀	20	max. 5,89	119	8 375
		Mutter	♀	—	—	—	—
2	MOEVES 1913	Schwester	♀	—	—	—	—
		Probandin	♀	—	10,0	150	12 000
3	BERNSTEIN 1914	Mutter	♀	—	—	—	—
		Proband	♂	—	12,5	140	—
4	TANCRÉ 1917	Sohn	♂	—	7,5	120	—
		Probandin	♀	32	max. 14,2	173	—
5	ENGELKING (E) 1920	Schwester	♀	16	6,1	148	—
		Emilie (8) ¹	♀	20	10,9 (E)	135 (E)	10 700 (E)
6	WIELAND (W) 1924 u. 1932	Emil (10)	♂	17	12,74 (E)	177 (E)	11 700 (E)
				21	11,39 (W)	150 (W)	9 200 (W)
7	HOTTINGER (H) 1927	Luise (11)	♀	29	9,68 (W)	193 (W)	8 400 (W)
				16	13,6 (E)	184 (E)	10 800 (E)
8		Albert (12)	♂	13	13,24 (E)	179 (E)	15 700 (E)
				17	9,87 (W)	140 (W)	7 500 (W)
9		Hilda (19)	♀	24 ^{1/2}	10,02 (W)	197 (W)	7 200 (W)
				6(E)	12,00 (E)	132 (E)	14 100 (E)
10		Hans (17)	♂	10(W)	—	—	—
				2	—	—	—
11				5 ^{1/2}	8,013 (W)	140 (W)	11 200 (W)
		Mutter von 5—17	♀	13	9,396 (W)	140 (W)	7 000 (W)
12				52	6,1 (E)	85 (E)	—
					8,1 (W)	100 (W)	—
13	DOLL u. ROTH- SCHILD 1922	G. H. (1)	♂	44	6,5	115	6 500
		Schwester	♀	33	6,0	95	—
14		von (1) = (2)	♀	—	5,0	80	—
		Schwester	♀	—	—	—	—
15		von (1) = (3)	♀	—	—	—	—
		P. W.	♂	19	max. 7,004	75	6 000
16	GUTZEIT 1922	Mutter W.	♀	58	max. 6,2	75	—
		Schwester W.	♀	16	max. 5,68	73	9 200
17		Schwester W.	♀	29	max. 5,984	70	—
		Probandin	♀	—	14,0	200	8 000
18	ZONDEK 1922	Tochter	♀	—	6,5	—	—
		Nichte	♀	—	8,0	—	—

¹ Die eingeklammerten Zahlen entsprechen den Zahlen im Stammbaum (Abb. 28).

der familiären Polycythämiefälle.

Milz	Leber	R. R.	Konstitutionsanomalien und -krankheiten	Bemerkungen
+	+	—		Hämatologische Befunde fehlen, daher nicht verwertbar
+	—	—		
+	—	—		
+	+	90/130		Wa. +. Mutter soll die gleiche Bluterkrankung gehabt haben, keine Geschwister
—	—	—		
+	—	—		Vetternehe 1. Grades. 3 weitere Schwestern untersucht und gesund
∅	—	—		
—	—	—		
—	—	—		
+(E)	—	88/100	„Ausgeprägter Infantilismus“.	1921 an Tbc. gestorben (HOTTINGER)
			„Angedeutete Trommelschlegelfinger“ (E)	
+(E)	—	80/100	„Kleiner, infantiler, etwas muskelschwacher Mensch“ (E)	
+(W)	—	110 (W)	„Sehr stark ausgeprägte Trommelschlegelfinger“ (W)	
∅	—	130 (W)		
—	—	80/105	„Geringe kongenitale Ptosis. Leicht infantiler Bau, noch keine Menses“ (E)	
—	—	78/98 ?	„Kleiner, infantil gebauter Knabe mit mäßiger Muskulatur“ (E). „Klein, etwas infantil“ (W). „Starke Trommelschlegelfinger“ (W)	
—	—	95 (W)		
+(W)	—	138 (W)		Gestorben mit 12 Jahren an generalisierter Tbc. Polyc. bis zum Tode (HOTTINGER)
+(E)	—	o. B. (E)	Infantiler Eindruck, Trommelschlegelfinger	
+(W)	—	95 (W)		
	+(W)			
—	—	—	„Fehlen zweier Handwurzelkerne“ (W)	Nicht untersucht, angeblich nicht blau aussehend (E)
∅	—	104 (W)	„Etwas infantiles Verhalten“ (W)	
∅	—	106 (W)	„Trommelschlegelfinger“ (W)	
—	—	—		
—	—	—		
			(1) Mutter von (4). (2) Mutter von (3). (3) Tochter von (2). Fragliche Polycythaemia vera (klinischer Verdacht, kein hämatologischer Befund). (5) ♂ 17 J. † Diphth. (6) ♀ 19 J. † Tbc. (7) Mißgeburt ♂ (Thoracophagus). (9) Totgeburt. (13) Querlage †, Exitus bei Geburt. (14) Pathol. Geburt †, Exitus bei Geburt. (16) ♂ (1927 o. B. (H) und (17) ♂ gesund.	
+	—	—	(1) und (3) sowie 3 weitere Schwestern an Chorea progr. hered. Huntington erkrankt.	
?	—	—	Kirschrote Verfärbung des Gesichts	
∅	—	—		
∅	∅	120/70		Vater soll rot ausgesehen haben
∅	∅	120/70		
∅	+	—		
∅	∅	110/80		
—	—	—	Struma, Exophthalmus	
—	—	—	„ „	
—	—	—	„ „	

Tabelle 1.

Nr.	Autor, Jahr	Name	Geschlecht	Alter	Erythrocyten	Hämoglobin	Leukocyten
9	CURSCHMANN 1923	Proband	♂	33	7,530	124	—
		Probandin	♀	55	9,725	138/172	10 800
		Proband	♂	22	6,7	115	5 510
10	SIGNORELLI 1923	Schwester	♀	59	5,8	94	9 400
		Bruder	♂	55	9,2	155	16 000
11	OWEN 1924	Proband	♂	46	9,7	120	7 520
		Bruder	♂	39	6,12	110	7 250
12	HERZ 1926	1. Paul T.	♂	10 Mo.	6,7	70	20 400
		Anni T.	♀	7	5,9	70	9 200
		Mutter T.	♀	33	7,3	90	6 400
		2. Frieda R.	♀	1 $\frac{1}{4}$	8,0	90	14 000
		Mutter R.	♀	42	6,4	80	10 800
		Robert R.	♂	13	5,9	70	14 200
		Karla R.	♀	4	5,6	70	26 000
		Ernst R.	♂	11	5,5	80	9 200
		3. Gertrud G.	♀	12	6,8	110	10 600
		Mutter G.	♀	37	6,0	70	6 600
Martha G.	♀	13 $\frac{1}{2}$	5,8	75	11 200		
Vater G.	♂	40	5,3	70	8 000		
13	KRETSCHMER 1926	Marg. K.	♀	10	10,2	140	4 700
		Marie K.	♀	7	9,4	140	5 400
		Paul K.	♂	5	5,7	112	5 100
14	WEIL und STIEFFEL 1926	Schwester	♀	49	max. 7,0	130	ungefähr normal
		Bruder	♂	53	6,44	100	10 000

(Fortsetzung.)

Milz	Leber	R. R.	Konstitutionsanomalien und -krankheiten	Bemerkungen
+	—	Hyper- tonisch	Fettleibigkeit	Jude. Starke Blutungsneigung. Vater, 1 Bruder und 1 Schwester sollen „die gleiche schwere Verfärbung der Haut ... und eine ähnliche Neigung zu Blutungen“ gezeigt haben
+	+	130/92		Mutter, 1 Schwester, 1 Sohn (17jährig) hatten gleichartige „Blaurotfärbung der Haut“. Probandin hatte seit Kindheit hochrote Farbe
∅	—	130/80		Seit Schulzeit hochrote Gesichtsfarbe. Großmutter und einzige Schwester hatten angeblich hochrote Gesichtsfarbe.
+	—	130/100		
+	—	110/80		
+	—	150/80		Vater † mit 62 J. an Magen-Ca. Vater und Mutter hatten vermutlich ebenfalls P.
—	—	—		3 Schwestern gesund
∅	∅	—	„Reichliches Fettpolster“	
∅	∅	115/60		
∅	∅	115/110	Ovarielle Dysfunktion	
+ —	∅	80/50	„Ganz erheblich zurückgebliebenes, schwer rachitisches Kind“. Hoher, steiler Gaumen	
∅	—	125/95		
∅	—	?		
∅	∅	80/60		
∅	—	120/90		
∅	∅	115/75		„Auffallend rote Stirn und Wangen“
∅	∅	125/80		
∅	∅	135/100		„Auffallend rote Stirn und Wangen“
∅	∅	140/100		Gastro-Enterostomie
+	—	95/50	Trommelschlegelfinger und -zehen	
∅	—	85/45	Desgl.	
∅	—	110/65	Krampfanfälle mit Bewußtlosigkeit und Einnässen, Dauer 10 Min., retrograde Amnesie. Kein Zungenbiß (Epilepsie?)	
+	+	—		Blaufärbung der Haut seit der Kindheit. Chron. Nephritis
∅	∅	—		Früher in den Tropen „mehrmals Malaria“; zweimal „Gallenfieber mit Hämoglobinurie“, einmal unspezifizierte Diarrhöe. Wa. †

Tabelle 1.

Nr.	Autor, Jahr	Name	Ge- schlecht	Alter	Erythrocyten	Hämo- globin	Leukoeyten
15	CANCULESCU u. HIRSCH 1930	Proband	♂	26	max. 10,00	80	12 000
		Schwester	♀	31	9,00	80	14 000
16	SPODARO und FORKNER 1933	Proband	♂ +O ₁ O ₂ O ₃ O ₄	24	max. 8,39	15,75	—
		Vater		52	max. 7,23	13,57	—
		Mutter		51	max. 6,45	14,59	—
		Schwester		22	max. 7,41	12,71	—
		Bruder		18	max. 6,77	14,51	—
		Schwester		16	max. 5,21	—	—
		Schwester		13	max. 6,56	15,37	—
		Bruder		10	max. 6,79	12,48	—
		Schwester		9	max. 5,57	12,79	—
		Schwester		11	max. 5,63	12,48	—
17	V. MENTZINGEN 1934	Probandin	♀	49	—	—	—
18	NOLLI, B. und BENARJOIO 1936	Probandin	+O	59	7,05	102	8 800
		Tochter		28	6,20	94	5 800
19	LINCK 1936	Proband	♂ +O ₁ O ₂ O ₃ O ₄	30	max. 11,5	160	15 000
		Vater		76	max. 5,552	112	14 100
		Bruder		40	6	109	18 300
		Bruder		36	6,112	112	17 900
		Tochter		5	5,85	100	12 400
		Proband	♂ O ₁	59	5,9	115	11 600
		Sohn		32	8,35	113	5 400
		Tochter		28	6,75	111	6 200
		Proband		55	7,776	132	10 000
		Bruder		57	6,840	122	12 400
		Neffe		30	5,997	112	12 900
		Neffe		29	6,225	115	5 975
		Neffe		19	5,995	103	5 600
		Proband		19	8,83	172	7 600
Schwester	26	8,00	155	14 200			

Auf Heranziehung der familiären Beobachtungen von MUSSIO-FOURNIER und LUSSICH

(Fortsetzung.)

Milz	Leber	R. R.	Konstitutionsanomalien und -krankheiten	Bemerkungen
+	+	—	Sklerodermie. Trommelschlegelfinger und -zehen. Menarche 16 J. Gewicht 41 kg. „Aussehen eines jungen Mädchens“, „wenig entwickelt, rudimentär zurückgebliebene Geschlechtsorgane, infantiler Uterus“. Kinderlos verheiratet. Sklerodermie	Erste Erscheinungen seit dem 6. Lebensmonat; beide an Malaria erkrankt. Proband hatte matte, brüchige, leicht ausfallende Nägel, die teilweise fehlten. Mutter 104kg
+	∅	—		
+	—	114/75	Mit 39 J. Polycythämie. (Er. 6,4, Hb. 125, L. 12 000) Blutungsneigung, Milztumor, R.R. 175/80. Mit 49 J. (1934. Übergang in „schwere Anämie“ (Er. 2,6, Hb. 40, L. 4200). Ausstrich Normoblasten, Polykromasie, Mikroc., Myeloc. und Jugendformen, Thrombocyten 88 000; morphologische Veränderungen; Gerinnungszeit 2 Min., Blutungszeit 7 Min. Von den 22 untersuchten Angehörigen wiesen 20 Veränderungen auf, und zwar zumeist mehrere. 12mal Hb. < 80; 6mal Er. < 4 Mill.; 8mal L. > 10 000; 6mal Blutungszeit verlängert über 10 Min.; 6mal Gerinnungszeit über 10 Min.; 7mal Thrombop. (unter 150 000); 2mal Polycythämie; 8mal starkes Nasenbluten	
—	—	129/85		
—	—	112/76		
+	+	114/70		
+	—	122/76		
∅	—	126/90		
+	—	124/65		
—	—	110/74		
+	—	96/64		
∅	—	94/59		
—	—	—		
+	—	130		
+	—	135/70		
+	—	105/85	„Starke Adipositas“	Schon als Kind immer blau ausgesehen, Mutter an Ca. gestorben
—	+	170/125		
∅	∅	125/70		
∅	∅	150/110		
∅	∅	—		
+	∅	145/75		
∅	∅	—		
∅	∅	—		
∅	∅	160/110		
+	∅	180/135		
—	—	140/105		
(+)	∅	135/100		
∅	∅	130/90		
(+)	∅	125/85		
(+)	∅	160/125		

SIRI (1933) wird in Anbetracht der ermittelten niederen Blutwerte verzichtet.

erbbedingte Minderwertigkeit des blutbildenden Apparates vorliege, die auch für die Entstehung der Polycythaemia vera maßgebend ist. Ich glaube allerdings, daß man die aus dieser interessanten, aber wohl seltenen Beobachtung sich ergebenden Folgerungen nicht verallgemeinern darf.

Aus den letzten Jahren sind dann noch die familiären Beobachtungen von NOLLI und BENAROIO bei Mutter und Tochter zu erwähnen, und außerdem die wertvolle Stammbaumstudie von LINCK (Abb. 30), die zu einem dominanten Erbgang des Leidens kommt, wobei allerdings entsprechend den Beobachtungen von SPODARO und FORKNER im Blutbild mehrfach nur Grenzwerte zu finden sind. Besonders wichtig ist die Arbeit auch deshalb, weil man sieht, wie die Blutwerte im Laufe der Zeit schwanken und sich der Norm nähern können, so daß eine einmalige Blutuntersuchung nicht überwertet werden darf. Zuletzt hat dann BROCKMANN im Jahre 1937 mit dem ausgesprochenen Ziel, die Erblichkeitsverhältnisse bei der Polycythaemia vera unvoreingenommen zu klären, umfangreiche Stammbaumforschungen angestellt.

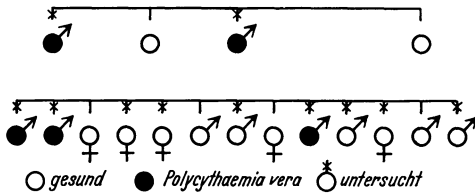


Abb. 30. Polycythaemia vera. Sippentafel nach LINCK.

Während die meisten Autoren über familiäre Fälle berichten, hat er mit den Methoden moderner menschlicher Erblehre systematische Sippenuntersuchungen bei 17 Ausgangsprobanden mit sicherer Polycythaemia vera durchgeführt. Er hat mit seinen mühevollen Untersuchungen eine große Lücke ausgefüllt und sich damit das Verdienst

erworben, das Problem auch nach der negativen Seite gefördert zu haben. Auf diese Arbeit müssen wir später bei der Besprechung des Erbmodus zurückkommen.

Ehe ich zu einer zusammenfassenden Besprechung der Vererbung der Polycythaemia vera übergehe, muß ich nochmals darauf hinweisen, daß in der Literatur mehrfach die Vermutung ausgesprochen wird, daß zwei verschiedene Arten von Polycythaemia vera nebeneinander vorkommen. Die eine soll im Kindesalter auftreten und vererbbar sein — konstitutionelle familiäre infantile Polycythämie (NAEGELI) —, die andere mit ungeklärtem Erbmodus soll sich erst im Erwachsenenalter manifestieren. Ebenso wie WIELAND sehe ich keinen zwingenden Grund, eine derartig ungewöhnliche Trennung eines klinisch einheitlichen Krankheitsbildes nach dem Manifestationsalter vorzunehmen. Es finden sich in den zitierten Arbeiten familiäre Fälle in jedem Lebensalter, auch erkrankt z. B. bei WIELAND die Mutter von 6 befallenen Kindern nachgewiesenermaßen erst im 5. Lebensjahrzehnt mit einwandfreien hämatologischen Zeichen. Umgekehrt liegen auch zahlreiche Beschreibungen von Erwachsenenfällen vor, bei denen nach anamnestischen Angaben bereits mit einer Erkrankung in der Jugendzeit gerechnet werden muß. Im übrigen stehen diese jugendlichen Fälle des ENGELKING-HOTTINGER-WIELANDSchen Stammbaumes nicht allein da, denn es finden sich in den Veröffentlichungen von HERZ und KRETSCHMER, und wenn wir Grenzwerte anerkennen, auch bei anderen Autoren, gleichartige familiäre Fälle. Weitauß die Mehrzahl unter ihnen hat eine vermehrte Leukocytenzahl, so daß im Verhalten des weißen Blutbildes kein wirklich unterscheidendes Merkmal zwischen beiden Formen gesehen werden kann. Auch sind nicht nur im Erwachsenenalter, sondern auch im Kindesalter zahlreiche, scheinbar sporadische Fälle beschrieben (GUGGENHEIMER, STOYE, HALBERTSMA u. a.). Mit diesen Ausführungen soll natürlich keineswegs bestritten werden, daß die Krankheit genau wie die perniziöse Anämie überwiegend zur Spätmanifestation neigt.

Bei kritischer Bearbeitung der in der Literatur angegebenen Fälle fällt mir auf, daß vornehmlich bei den jugendlichen Kranken sich allerlei Kombinationen mit Konstitutionsanomalien und -krankheiten vorfinden. Obwohl sicherlich auf derartige Zusammenhänge gar nicht weiter geachtet wurde, beschreiben GUGGENHEIMER einen 12jährigen und HOTTINGER einen 18jährigen mit Dystrophia adiposo-genitalis. Ähnliche Fälle werden auch von GUILLAIN, LECHELLE und GARCIN beobachtet, dort lag bei einem Kranken auch noch gleichzeitig ein Diabetes vor. ENGELKING findet Infantilismus, WIELAND betont später bei allen seinen jugendlichen Fällen Wachstumsstörungen und weist auf das Offenbleiben der Epiphysenfugen hin, auch registriert er in einem Fall fehlende Handwurzelknochenkerne, was als hypothyreotische Störung aufgefaßt wird. HERZ sah ebenfalls hochgradige körperliche Unterentwicklung bei einer ganzen Reihe seiner untersuchten Polycythämiekranken, unter denen sich auch ein Fall mit ovariellen Ausfallserscheinungen befand, ähnlich wie ihn ZIEGLER geschildert hat. STOYE beschreibt einen 3jährigen Jungen mit konstitutioneller Fettsucht, Riesenwuchs und Polyglobulie, von dessen Großvater schon erzählt wurde, daß er ein „Riese Goliath“ gewesen sei. Bei dem Fall von HERRNHEISER handelte es sich um einen 18jährigen Kranken mit zahlreichen degenerativen konstitutionellen Merkmalen. Über weitere Gleichgewichtsstörungen im endokrinen System berichten HUTCHINSON und MILLER, die Hypoplasie der Nebenniere und Hyperplasie der Schilddrüse feststellten, ferner SENATOR, der persistierende Thymus mit hyperplastischer Schilddrüse sowie TYRELL, der Hyperthyreoidismus kombiniert vorfand; auch ZONDEK macht eine interessante familiäre Beobachtung, nach der Mutter, Tochter und Nichte gleichzeitig mit Polycythaemia vera und Basedow behaftet waren. NEMENOW und JUGENBERG sahen 5mal Zusammentreffen mit Akromegalie. Bei WARD und anderen sind Mongolismus bzw. mongoloide Züge vermerkt.

Wer alle diese innersekretorischen Störungen und Entwicklungsstörungen mit ihren Auswirkungen auf den Habitus der Kranken sich vor Augen hält, der muß zugeben, daß eine auffallende Übereinstimmung mit gleichen oder ähnlichen Beobachtungen bei der hämolytischen Konstitution vorliegt. Dieser Eindruck wird aber noch verstärkt durch übereinstimmende Skeletveränderungen, die wir ja für den hämolytischen Ikterus als besonders charakteristisch kennen gelernt haben. Allerdings finden sich diese Skeletveränderungen, was ja nicht wundernimmt, in erster Linie bei den erkrankten *Jugendlichen*. Bei den wenigen beschriebenen infantilen Fällen finden sich in einem hohen Prozentsatz Schädelanomalien, so spricht HALBERTSMA von einem Turmschädel (Abb. 31), während die verschiedenen Fälle von HERZ und STOYE einen eigenartigen Rundschädel aufweisen. Ich selbst habe bei 3 frühmanifestierten Polycythaemia vera-Fällen große Rundschädel mit Hirndruckerscheinungen (Impressiones digitatae, Drucksellae) feststellen können (Abb. 32 und 33). Von HERZ wird bei einem anderen Kind ausdrücklich noch auf Spitzbogengaugen aufmerksam gemacht. Die für den hämolytischen Ikterus ausgesprochene Ansicht GÄNSSLERS, daß die Schädelanomalie auf eine Hyperaktivität des Knochenmarks zurückzuführen ist, findet hier eine unerwartete Bestätigung, denn auch bei der Polycythaemia vera haben wir es mit einer gesteigerten Knochenmarksfunktion zu tun. Es



Abb. 31. Frühmanifestierte Polycythämie mit Turmschädel (HALBERTSMA).

ist klar, daß diese Skeletveränderungen nur zur Ausbildung kommen können, wenn sich die Krankheit vor Abschluß des Knochenwachstums manifestiert.



Abb. 32. Großer Rundschädel mit starken Druckerscheinungen (Drucksella, Impressiones digitatae und Gefäßimpressionen).



Abb. 33. Großer Rundschädel mit starker Entwicklung des Hinterhaupts und geringen Druckerscheinungen

Ganz ähnlich wie beim hämolytischen Ikterus ist dann auch hier die Neigung zu konstitutionellen Erkrankungen und Anomalien in jeder Hinsicht gesteigert. So ist sehr häufig von Trommelschlegelfingern die Rede (GAISBOECK, ENGELKING-WIELAND, KRETSCHMER u. a.). HERZ beschreibt Epikantus und ellipsoförmige Pupille, HALBERTSMA Hypospadie, ferner wird von DOLL und ROTHSCHILD und CROSETTI Kombination mit HUNTINGTONScher Chorea, von KRETSCHMER mit Epilepsie, von WARD mit Dementia praecox, manisch-depressivem Irresein, mongoloider Idiotie und schließlich von CROSETTI mit neurotischer Muskelatrophie erwähnt. Auch bei den zahlreichen Fällen mit kongenitalen Herzfehlern wird man daran denken müssen, ob die Vermehrung der roten Blutkörper nicht auch einmal durch eine echte Polycythaemia vera bedingt und der kongenitale Herzfehler nur kombiniert ist. Zum Schlusse ist es vielleicht angebracht, auch noch auf die Zwillingmißgeburt (Thoracopagus) im ENGELKINGSchen Stammbaum hinzuweisen, die in einer Polycythämiesippe nicht ohne Bedeutung sein dürfte.

Wenn wir alle diese Anomalien und Konstitutionskrankheiten überblicken, so sind zunächst einmal die Skeletveränderungen als direkte Folgeerscheinungen der Polycythaemia vera aufzufassen, und zwar genau wie bei der Elliptocyten-, Sichelzellen- und Kugelfellenkrankheit als Auswirkungen einer Hyperaktivität des Knochenmarks.

Auch die Blutdrüsenstörungen, die wiederum eine größere Übereinstimmung mit denen beim hämolytischen Ikterus zeigen, sind nicht etwa als die

Ursache, sondern als die Folge der Polycythaemia vera zu betrachten. Ähnlich wie bei den verschiedenen Typen der hämolytischen Konstitution, aber auch wie bei der Chlorose, bei den kindlichen Anämien usw., sehe ich in diesen vielseitigen innersekretorischen Störungen die Streuwirkung einer vom Knochenmark ausgehenden Blutkrankheit („hämatische Dysplasie“). Für die markhyperaktiven Blutkrankheiten, zu denen auch die Polycythämie zählt, die als Folge ihrer Schädelveränderungen im Röntgenbilde Zeichen gesteigerten Hirndrucks aufweisen können, ist teilweise mit einer direkten mechanischen Einwirkung auf die Hypophyse zu rechnen. Eine Voraussetzung für die Entstehung solcher Blutdrüsen- und Skeletanomalien ist allerdings die Frühmanifestation der Blutkrankheit, und deshalb finden wir sie auch in erster Linie bei den jugendlichen Kranken, während sie bei der spätmanifestierten Polycythaemia vera zu fehlen pflegen. Meine Ansicht wird auch dadurch gestützt, daß die gesunden Kinder solcher Familien keine derartigen Anomalien aufweisen, ein zufälliges Zusammentreffen also nicht in Frage kommt. Bei dem Kreis der genannten Konstitutionskrankheiten mag es zweifelhaft sein, ob es sich auch in diesem Fall um die Folgen einer Frühmanifestation handelt, die andere Organe oder Organsysteme in Mitleidenschaft zieht. Ich möchte glauben, daß dem so ist und daß hier die allerfrühesten verhängnisvollen Auswirkungen der Krankheit vorliegen. Auf alle Fälle ist daran festzuhalten, daß Blutkrankheiten wie die Polycythaemia vera und die hämolytische Konstitution den Boden für solche begleitenden Konstitutionskrankheiten schaffen.

Nachdem wir uns bei unseren bisherigen Ausführungen mit guten Gründen auf den Standpunkt gestellt haben, daß die Polycythaemia vera eine *einheitliche* Krankheit ist, die nur verschiedene Variationsmöglichkeiten in bezug auf Symptomenbild und Manifestationsalter zeigt, wenden wir uns abschließend der *Vererbung* zu, wie sie sich uns auf Grund der im Schrifttum niedergelegten familiären und hereditären Beobachtungen darbietet.

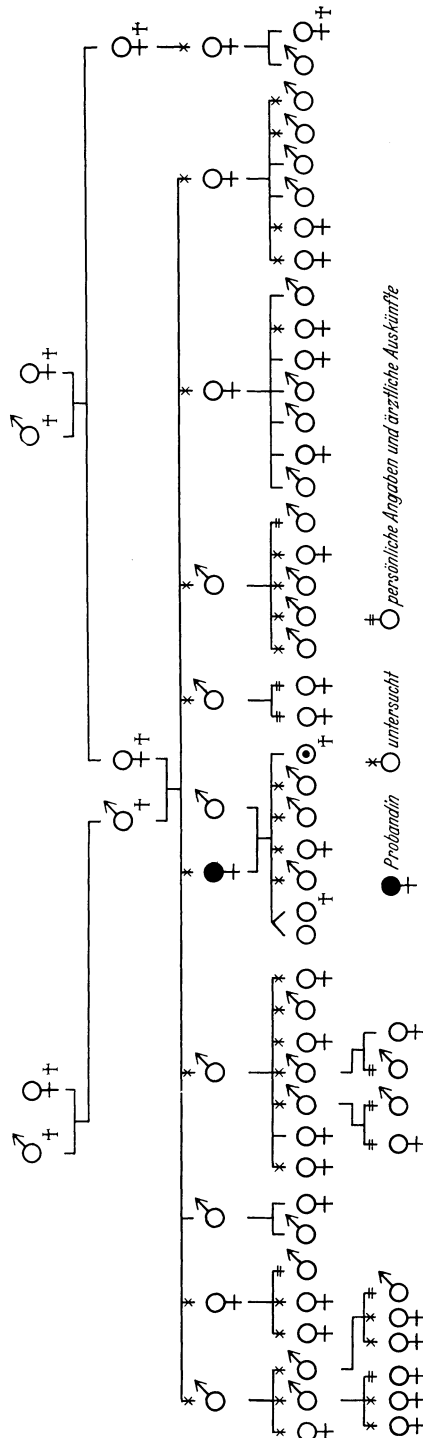


Abb. 34. Polycythaemia vera. Sippentafel nach BROCKMANN.

Auf der einen Seite stehen hier die Publikationen mit den mehr oder weniger zufällig gemachten familiären Beobachtungen, bei denen eine lückenlose Erfassung der Sippe fehlt. Außer bei WIELAND (1932), der zu dem Schlusse kommt, daß es sich um ein heredofamiliäres Leiden mit dominantem Erbgang handelt, werden hier überall eingehendere theoretische Erwägungen zur Frage der Erbbedingtheit der Krankheit vermißt. Auf der anderen Seite stehen die beiden Arbeiten von LINCK und BROCKMANN mit der bestimmten Zielsetzung, auf Grund von Sippenuntersuchungen die Erbpathologie zu klären. Hierbei kommt auch LINCK zu dem Ergebnis, daß in 6 von ihr untersuchten Familien ein dominanter Erbgang vorzuliegen scheint. Zu anderen Schlußfolgerungen gelangt BROCKMANN. Es ist einigermaßen überraschend, daß er in den Sippen seiner 17 Ausgangsprobanden keinen weiteren Krankheitsfall mit sicherer Polycythaemia vera gefunden hat (Abb. 34). Auch glaubt er bei statistischem Vergleich keine Häufung von leichten der Polycythaemia vera nahestehenden Blutbefunden in den Sippen feststellen zu können. Nach diesen Ergebnissen kommt er für das gesamte Bild der Polycythaemia vera zu einer Ablehnung sowohl des dominanten als auch des recessiven Erbganges und hält recessive Polymerie für das Wahrscheinlichste. Es ist fraglich, ob BROCKMANN nicht zu einem anderen Urteil gekommen wäre, wenn er als normale Variationsbreite die in unseren bekannten Lehrbüchern angegebenen Zahlen zugrunde gelegt hätte. Mit nicht unbedeutenden regionären Verschiedenheiten ist zu rechnen; in dem Wohngebiet seiner Sippen dürfte aber die normale Variationsbreite kaum die obere Grenze von 5,8 Millionen überschreiten, und deshalb wären mir Werte über 6 Millionen in Polycythämiesippen unbedingt verdächtig erschienen.

Angesichts dieser Widersprüche ist es notwendig, daß weitere umfangreiche Sippenuntersuchungen angestellt werden. Wir hätten dabei die Schwankungen der Blutwerte im Laufe der Krankheit zu berücksichtigen und deshalb die Sippenmitglieder möglichst oft und zu verschiedenen Zeiten hämatologisch zu untersuchen. Daß eine Einzeluntersuchung, die nur ein Momentbild darstellt, täuschen kann, haben wir ja gesehen. Wir müßten uns bei diesen Erhebungen auch im klaren sein, daß Grenzwerte in Polycythämienstambäumen schwerer wiegen und unter Umständen als Ausdruck latenter Krankheitsformen anzusehen sind. Der chronische Charakter des Leidens und seine überwiegende Spätmanifestation erklären durchaus das Vorhandensein solcher latenter Formen, deren Annahme besonders auch bei Berücksichtigung des klinischen Bildes sich in der Literatur immer wieder aufdrängt. Vielleicht ist es möglich, in Zukunft diese Fälle durch Sternalpunktion schon frühzeitiger zu erkennen. Wenn wir in einer Hyperaktivität des Knochenmarks das Wesen der Polycythaemia vera sehen, so müssen wir auch mit Kompensationsmöglichkeiten infolge vermehrten Abbaus durch die Milz rechnen. Es kann daher ein beträchtlicher Zeitraum verstreichen, bis eine deutliche Vermehrung der roten Blutkörper nachweisbar wird. Auf Grund der überwiegenden Spätmanifestation (nach NÄGELI zwischen 30—50 Jahren, EPPINGER 40—50, HIRSCHFELD 40—60 Jahren) ist dann auch nicht unbedingt zu erwarten, daß die Krankheit voll ausgeprägt in mehr als einer lebenden Generation angetroffen wird. Es ist möglich, daß bei Beachtung solcher Gesichtspunkte sich die bisherigen Widersprüche erklären und vermeiden lassen.

Leider hat die so wichtige *Zwillingsforschung* bisher keinen Beitrag zur Aufklärung der Erbverhältnisse dieser Krankheit liefern können.

Wie wir sehen, ist eine endgültige Entscheidung über den *Erbgang der Krankheit* nach der einen oder anderen Seite heute noch nicht möglich; meines Erachtens haben sich neue Ausblicke ergeben, die das Problem einer baldigen Klärung entgegenzuführen versprechen. Nicht nur die modernen klinischen Vorstellungen von der Bedeutung des CASTLESchen Innenfaktors für die Blut-

bildung, sondern auch die Übereinstimmung im Manifestationsalter, sowie ein ähnliches Verhalten bei der Vererbung, lassen es fruchtbar erscheinen, die beiden Krankheiten Polycythaemia vera und Perniciosa vergleichend gegenüberzustellen. Es ist wohl kein Zufall, daß bei beiden Krankheiten so selten hohe Morbidität in den Stammbäumen gefunden wird. Familien mit einigen wenigen Erkrankten finden sich schon zahlreicher, während „sporadische“ Fälle am häufigsten zu sein scheinen. Dieses Verhalten legt den Verdacht nahe, daß es ähnlich wie bei der Perniciosa gewisse Vererbungsgrundlagen gibt, die für die Entstehung der Polycythaemia vera Voraussetzung sind. *Das klinisch voll ausgeprägte Krankheitsbild der Polycythaemia vera vererbt sich demnach nicht, sondern nur die Krankheitsbereitschaft, die wahrscheinlich einem dominanten Erbgang folgt.* Ein Anlageträger muß keineswegs erkranken, vielmehr ist die Krankheit Polycythaemia vera das Ergebnis einer Auseinandersetzung im Kräftespiel zwischen Erbanlage einerseits und endogenen und exogenen Faktoren andererseits. Unter den endogenen Faktoren wären die Funktionstüchtigkeit der beteiligten Organe, Grad der Blutmauserung, interkurrente Krankheiten usw. zu verstehen, während wir als exogene Faktoren die Lebensverhältnisse im weitesten Sinne betrachten müssen. Ob die angenommene Vererbungsgrundlage in einer übermäßigen Absonderung des CASTLESchen Innenfaktors zu suchen ist, oder ob hier nur ein Realisationsfaktor vorliegt, muß ich heute noch offen lassen.

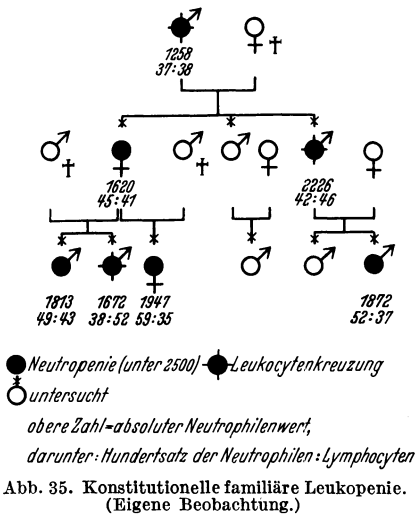
Für die eugenische Beurteilung ergeben sich nachstehende Schlußfolgerungen: Da wir heute den Anlageträger noch nicht sicher zu erkennen vermögen und die Krankheit sich erst im höheren Lebensalter manifestiert, so kommen irgendwelche eingreifende Maßnahmen nicht in Betracht. Das ist auch deshalb nicht nötig, weil es sich um eine relativ gutartige Erkrankung handelt, bei der die Aussicht besteht, durch therapeutische Maßnahmen die Krankheit zu heilen, wie wir heute schon die Möglichkeit besitzen, sie zu mildern.

II. Anomalien und Erkrankungen des leukopoetischen Systems.

1. Konstitutionelle familiäre Leukopenie.

In der Literatur finden sich einzelne Hinweise auf das Vorkommen auffallend niedriger Leukocytenwerte mit relativer und absoluter Verminderung der Neutrophilen und entsprechender Vermehrung der Lymphocyten bei Menschen, deren sonstiger klinischer Befund diese hämatologische Eigentümlichkeit nicht zu erklären vermag (ROBERTS und KRACKE, BALDRIDGE, STEWART und KRACKE, DOAN, STRASSER u. a.). Auch die Untersuchungen GÄNSSLENS über regionäre Verschiedenheiten des normalen weißen Blutbildes haben gezeigt, daß in einem gewissen Prozentsatz der Durchschnittsbevölkerung bei offenbar gesunden Menschen eine auffallende Leukopenie festzustellen ist. In Frankfurt a. M. finden sich z. B. in einer großen Untersuchungsreihe von einigen tausend Menschen etwa 5%, die eine Leukocytenzahl von 4000 und darunter aufweisen. Ausgehend von 4 Probanden, die wegen ihrer hochgradigen Leukopenie mit Werten unter 4000 aufgefallen waren, haben wir hämatologische Sippenuntersuchungen durchgeführt. Es sollte durch diese Untersuchungen die Frage eines etwaigen konstitutionellen Charakters solcher Leukopenien geklärt werden. Dabei hat sich überraschenderweise gezeigt, daß die Leukopenie einen familiären Charakter hat und durch verschiedene Generationen einer Sippe verfolgt werden kann. Das Differentialblutbild dieser Menschen ist dadurch charakterisiert, daß der Hundertsatz der neutrophilen Leukocyten vermindert und der der Lymphocyten vermehrt ist, so daß in vielen Fällen eine eigenartige Leukocytenkreuzung zustande kommt, insofern als die Lymphocytenzahl die Neutrophilenzahl prozentual übersteigt. Die Abwegigkeit des Blutbildes wird am deutlichsten bei Berechnung der absoluten

Zahlen, die regelmäßig eine hochgradige Verminderung der neutrophilen Leukocyten weit unter die normale Schwankungsbreite von 4500—5000 ergibt. Die absoluten Lymphocytenzahlen bewegen sich im allgemeinen in normalen Grenzen (zwischen 1500 und 2000), sind aber bei extremer Leukopenie auch deutlich vermindert. Der im folgenden wiedergegebene Stammbaum (Abb. 35) zeigt, daß die Probandin bei einer Leukocytenzahl von 3600 nur 45% und absolut gerechnet 1620 neutrophile Leukocyten aufweist. Die gleichen Abweichungen, insbesondere die auffallende Verminderung der Granulocyten, fand sich bei den aus zwei Ehen stammenden drei Kindern der Probandin, bei ihrem Vater und bei einem der beiden Brüder und dessen einem Sohn. Die familiär gehäuft auftretende Leukopenie bzw. Neutropenie läßt sich also in



der vorliegenden Familientafel sowohl bei Männern als auch bei Frauen in allen Altersklassen durch drei Generationen hindurch verfolgen. Die Analyse der anderen von mir angestellten Familienuntersuchungen ergibt im wesentlichen gleichsinnige Ergebnisse.

Auf Grund der von uns aufgestellten Stammbäume gewinnt man den Eindruck, daß diese Leukopenie, die in erster Linie eine Neutropenie oder Granulocytopenie ist, eine konstitutionelle und vererbare Anomalie darstellt. Sie kommt sowohl bei Männern als auch bei Frauen vor und scheint dem dominanten Erbgang zu folgen. Die Anomalieträger erscheinen klinisch gesund und frei von den erfahrungsgemäß mit Leukopenie einhergehenden Krankheiten. Irgendeine gemeinsame schädliche Noxe, die als Ursache des leukopenischen

Zustandes in Betracht käme, dürfte im Hinblick auf Verschiedenheit von Alter, Beruf und Wohnsitz ausscheiden. Es ist überraschend, daß Menschen mit so niedrigen Neutrophilenzahlen, deren Werte sogar unter 1000 herabgehen können, erscheinungs- und beschwerdefrei leben. Inwieweit bei dieser familiären konstitutionellen Leukopenie Beziehungen zu aregeneratorischen Erkrankungen des Knochenmarks gegeben sind, läßt sich auf Grund der hier mitgeteilten Ergebnisse nicht entscheiden. Soweit wir feststellen konnten, sind jedenfalls in den von uns untersuchten vier Sippen aregeneratorische Erkrankungen des Knochenmarks, wie Agranulocytose und Panmyelophthise nicht vorgekommen. Trotzdem muß mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß solche Menschen bei Einwirkung entsprechender Schädlichkeiten (Vorkrankheiten und Giftwirkungen) in der Richtung aregeneratorischer Knochenmarkserkrankungen gefährdet sind.

2. Konstitutionelle familiäre Eosinophilie.

Es ist sicherlich sehr schwierig, die eosinophile Diathese (STÄUBLI 1910, KLINKERT 1911) von einer hier zu besprechenden konstitutionellen familiären Eosinophilie (GAUGIN 1909) in allen Fällen einwandfrei zu trennen. Es muß durch mühsame klinische Untersuchungen und umfangreiche anamnestische Erhebungen ausgeschlossen werden, daß irgendwelche allergische oder parasitäre Erkrankungen vorliegen, die zu einer solchen Eosinophilie führen. Die Entscheidung ist also nicht leicht. Dadurch, daß sowohl die symptomatische als auch die genuine Eosinophilie familiär vorkommt, wird die Trennung noch

schwieriger. Trotzdem dürften die heute vorliegenden Beobachtungen für die Annahme einer genuinen erblichen Eosinophilie genügen. Beim Anlegen eines strengen Maßstabes scheinen die Beobachtungen von GAUGIN (2. Beobachtung), BASTAI, CIRIO und CATTANEO verwertbar. Auch die mit aller Kritik verfaßte Arbeit von ARMAND-DELILLE, HURST und SORAPURE ist beachtenswert, während ich die Veröffentlichungen von SMITS, FANTON, DALLA PALMA, ZORINI und STEWART infolge Verquickung mit allergischen, parasitären und anderen Erkrankungen für die Beurteilung nicht heranziehen möchte. Besonders überzeugend erscheint mir der von WEITZ beobachtete und von WEISSENRIEDER beschriebene Stammbaum, den ich im folgenden wiedergebe (Abb. 36).

In den Stammbäumen findet sich bei einer Reihe von Familienmitgliedern eine so hochgradige absolute und prozentuale Eosinophilie, wie sie bei der symptomatischen Form im allgemeinen nicht vorkommt.

Was die Frage der Vererbung anlangt, so scheint ein *einfach dominanter* Erbgang der Anomalie vorzuliegen, die bei Männern und Frauen in gleicher Weise vorkommt.

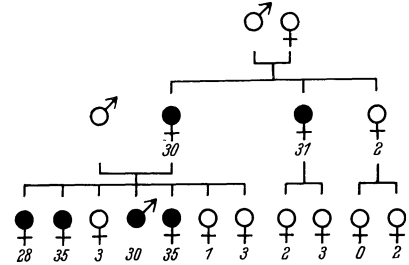


Abb. 36. Konstitutionelle familiäre Eosinophilie. Sippentafel nach WEITZ, WEISSENRIEDER.

3. Familiäre Lymphocytose.

Beweiskräftige Unterlagen für die Existenz eines familiären Vorkommens von Lymphocytose gibt es meines Wissens bis heute nicht. J. BAUER hat von einem sogenannten „degenerativen weißen Blutbild“ mit Lymphocytose und Granulopenie gesprochen, ohne auf familiäre Beobachtungen hinzuweisen. Bei den familiären Fällen von RICHTER handelt es sich um relative Lymphocytosen bei normaler absoluter Zahl. Das hervorstechende Merkmal seiner mitgeteilten Blutbefunde ist nach meiner Ansicht aber nicht die Lymphocytose, sondern die Neutropenie. Über gleichartige familiäre Beobachtungen in vier Sippen berichtete ich in dem Abschnitt über familiäre konstitutionelle Leukopenie, da es mir berechtigt erscheint, unter diesem Titel eine besondere Anomalie der Leukopoese abzutrennen.

Ob es also wirklich familiäre Lymphocytosen gibt, in dem Sinne, daß bei normaler oder leicht erhöhter Leukocytenzahl eine relative und absolute Lymphocytose vorliegt, müssen erst Familienuntersuchungen klären.

4. PELGER-HUËtsche familiäre Kernanomalie der Leukocyten.

Als harmlose Erscheinung der weißen Blutkörper haben wir eine Kernanomalie zu betrachten, die von dem holländischen Arzt PELGER im Jahre 1930 erstmals beobachtet wurde. Die betroffenen Menschen zeigen bei normaler Gesamtleukocytenzahl im Differentialblutbild auffallend viele stabkernige Neutrophile. Die gegenüber der Norm verminderten segmentierten Neutrophilen enthalten fast ausnahmslos zwei durch ein dünnes Fädchen miteinander verbundene Kernsegmente (Abb. 37). In ähnlicher Weise sind auch die eosinophilen und basophilen Leukocyten an der PELGERSchen Anomalie beteiligt; von einigen Autoren (UNDRITZ, DIETZEL u. a.) wird allerdings die charakteristische Bisegmentation der basophilen Zellen vermißt. Diese scheinbar starke Linksverschiebung, die ein extrem regeneratisches weißes Blutbild vortäuscht, ist in Wirklichkeit aber eine Dauererscheinung. PELGER brachte diese Anomalie zunächst mit der bei seinen Patienten vorliegenden Tuberkulose in Verbindung,

spätere Beispiele beweisen aber zur Genüge, daß ein Zusammenhang mit bestimmten Krankheiten nicht besteht. Der Kinderarzt HUËT stieß zwei Jahre später auf dieselben Kernveränderungen bei einem 10jährigen Mädchen, das sich als Nichte der ersten von PELGER beobachteten Patientin herausstellte. Diese Feststellung veranlaßte HUËT zu weiteren Familienuntersuchungen, die dann zur Aufstellung des beifolgenden Stammbaumes führten (Abb. 38). Wir

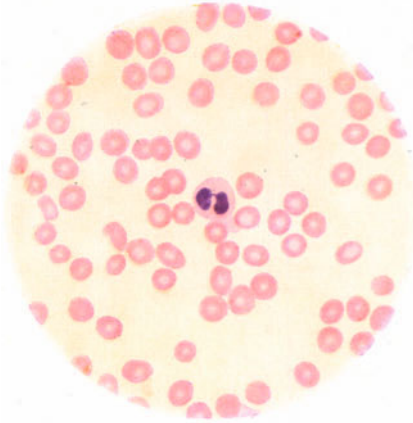


Abb. 37. PELGERSche Kernanomalie. (Eigenes Farb-Mikrophotogramm.)

sehen, daß bei dieser Sippe die Kernanomalien in den drei untersuchten Generationen bei zahlreichen männlichen und weiblichen Mitgliedern des Stammbaumes vertreten ist. Weitere Veröffentlichungen zeigen, daß nicht nur Frauen, sondern auch Männer die Anomalie vererben, so daß ein *einfach dominanter Erbgang* vorliegt. Wegen dieses eindeutigen Erbganges vermag die Anomalie gelegentlich für forensische Zwecke Bedeutung zu erlangen (SCHILLING). Neuerdings hat dann UNDRITZ auf „Teilträger“ dieser Varietät hingewiesen. Die Befunde sind dabei so, wie wenn Normalblut mit PELGER-Blut gemischt wäre, so daß nur ein Teil der weißen Blutkörper von der Anomalie erfaßt ist. Diese

Beobachtung erinnert erbbiologisch an die mutative Veränderung der Erythrocyten beim hämolytischen Ikterus, der Sichelzellenkrankheit oder der Elliptocytose, wo ja auch keineswegs in allen Fällen sämtliche Erythrocyten als Kugeln, Sichelzellen oder Elliptocyten anzusprechen sind. Das Vorhandensein solcher Teilträger ist geeignet, etwaige Abweichungen von der Dominanz in den Stammbäumen z. B. von STAHEL zu erklären. Inwieweit diese Annahme auch für

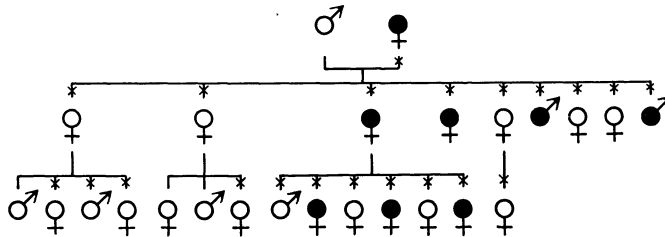


Abb. 38. PELGER-HUËTSche familiäre Kernanomalie der Leukocyten. Sippentafel nach HUËT.

die PELGERSche Anomalie zutrifft oder ob noch ein anderer Erbmodus in Frage kommt, müssen weitere einschlägige Beobachtungen ergeben.

Nach den neuesten Mitteilungen von UNDRITZ sind bisher etwa 40 untereinander nicht verwandte Familien mit PELGERScher Kernanomalie festgestellt worden; sie befinden sich in Holland, in der Schweiz, in Deutschland, in Rußland und in Java. Dieser letzte Fall beweist, daß diese bisher so selten beobachtete Kernanomalie auch außerhalb Europas vorkommt.

5. Die Leukämien.

Über familiäres Vorkommen von Leukämie wird nur spärlich berichtet. Selbst wenn man alle Erscheinungs- und Verlaufsformen der Krankheit, also lymphatische und myeloische Leukämie mit akutem und chronischem Verlauf,

sowie mit und ohne vermehrte Zellausschwemmung zusammenfaßt, so ist nach meinen Erhebungen bisher nur in 31 Fällen familiäres Auftreten von diagnostisch sicherer Leukämie bekannt geworden. SVEND PETRI hat in seiner gründlichen, im Jahre 1933 erschienenen Arbeit zwar insgesamt 33 Beobachtungen aus der Literatur zusammengestellt, nach denen zwei oder höchstens drei Familienmitglieder an Leukämie erkrankt waren. Bei kritischer Sichtung der vorhandenen Literatur kommt PETRI aber zu dem Schlusse, daß von den 33 Beobachtungen 22 wegen unsicherer Diagnose ausgeschieden werden müssen, so daß er nur die Veröffentlichungen von HANSZEL, WEISZ, BARRENSCHEEN, MCGAVRAN, HIRSCHFELD, ROSENOW, SCHERESCHESKY, VERCELLOTTI, RICCITELLI und RAGNOTTI, DAMESHEK, SAVITZ und ARBOR und schließlich seine eigene als restlos gesichert gelten läßt. Aber wenn man auch einen weniger strengen Maßstab anlegen und einige weitere Beobachtungen als einwandfrei anerkennen würde, so bleibt doch familiäres Auftreten der Leukämie, gemessen an der Gesamtmorbidität der Krankheit, bisher eine auffallende Seltenheit. Dabei müssen wir allerdings zugeben, daß abgesehen von den PETRISCHEN und ARDASHNIKOVSKEN Untersuchungen bisher nirgends eine systematische Sippenforschung bei Leukämiekranken durchgeführt worden ist. In bezug auf die vollständige hämatologische Durchuntersuchung aller Familienmitglieder erfüllen aber auch diese beiden Arbeiten nicht die strengsten Anforderungen.

Es ist wohl eine Folge des zunehmenden Interesses für die Fragen der Vererbung, daß seit der PETRISCHEN Arbeit 18 weitere verwertbare Beobachtungen von WEITZ, DECASTELLO, HOFF, HOLBØLL, NAEGELI, MORAWITZ, STEINER, HERING, CURSCHMANN, WÜLLENWEBER, ARDASCHNIKOV und in neuester Zeit je eine von GOTTLIBE, MOHR, HOFMEIER, LAUB und von KRAUSPE gemacht wurden. Es ist außerdem damit zu rechnen, daß mancher weitere familiäre Fall nicht erkannt, bzw. nicht beschrieben worden ist, um so mehr, als man bisher meist ein zufälliges Zusammentreffen anzunehmen geneigt war. Die mir bis jetzt bekannt gewordenen sicheren Fälle habe ich in der folgenden Tabelle 2 zusammengefaßt. Wir sehen, die PETRISCHE Übersicht vom Jahr 1933 hat sich in der Zwischenzeit wesentlich erweitert.

In Anbetracht der kleinen Zahl muß ich mir versagen, irgendwelche weitgehenden Schlüsse daraus zu ziehen, möchte aber doch darauf hinweisen, daß die lymphatische Leukämie am häufigsten familiär vorkommt. In 16 Familien handelt es sich nur um lymphatische Leukämien, bei 7 liegt sichere Kombination mit myeloischer Leukämie vor. Familiäres Auftreten von myeloischer Leukämie allein ist 3 mal (GOTTLIBE, HOFF und HOFMEIER) bekannt geworden. Es ist eigenartig, daß gerade die lymphatische Leukämie an der Zahl der familiären Fälle so stark beteiligt ist. Nur im Kindesalter kennt man ein derartiges Morbiditätsverhältnis zwischen den beiden Leukämieformen, während im Erwachsenenalter, nach großen Statistiken, etwa ein Verhältnis von 1 : 2 zugunsten der myeloischen Form vorliegt. Wenn wir die Beteiligung der Geschlechter in Betracht ziehen, so stehen in der Tabelle 45 Männer 23 Frauen gegenüber, also ein Verhältnis von etwa 2 : 1, während bei großen Ausgangszahlen das übliche Verhältnis etwa 1,6 : 1 beträgt. Nach den bisherigen Beobachtungen sind jeweils nur Angehörige derselben oder einer unmittelbar angrenzenden Generation befallen gewesen, und soweit ich sehe, ist von Verwandten bei den betroffenen Familien nichts bekannt.

Von großer Wichtigkeit für die Vererbung ist die Mitteilung von DAMESHEK und Mitarbeitern, wonach ein offenbar eineiiges Zwillingsspaar konkordantes Verhalten zeigte, indem es an chronischer lymphatischer Leukämie im 56. Lebensjahr erkrankte und in relativ kurzer Zeit verstarb. Auch HOFMEIER sah lymphatische Leukämie bei eineiigen Zwillingsschwestern, deren Tante (Schwester des Vaters) an lymphatischer Leukämie ad exitum gekommen war.

Tabelle 2. Zusammenstellung

Nr.	Autor, Jahr	I				Zeitraum zwischen 1. und 2. Krankheitsausbruch in der Familie	II		
		Geschlecht	Alter bei Beginn	Leukämieform	Dauer		Geschlecht	Alter bei Beginn	Verwandtschaftsgrad
1	HANSZEL 1908	♂	15	Akut	Wenige Wochen	Einige Jahre	♂	20	Neffe
2	WEISZ 1911	♂	15	Chronisch lymphatisch	5 Jahre	Etwa 10 Jahre	♀		Schwester
3	BARRENSCHEEN 1912	♀		Sichere Leukämie		Etwa 1 Jahr	♀	38	Kusine
4	MACGAVRAN 1922	♂	40	Myeloisch		5 Jahre	♂	59	Bruder
5	WEITZ 1924	♂		Chronisch lymphatisch			♂		Bruder
6	HIRSCHFELD 1925	♂	61	Aleukämisch lymphatisch	> 4 Jahre		♂	70	Bruder
7	HIRSCHFELD 1925	♀	70	Unbekannt			♂	63	Bruder
8	ROSENOW 1925	♂	42	Chronisch lymphatisch			♀	71	Mutter
9	DECASTELLO 1925	♂		Akute Leukämie			♂		Neffe
10	SCHERE- SCHEWSKY 1926	♀	54	Chronisch lymphatisch	> 2 Jahre	Nahezu gleichzeitig mit I	♂	61	Bruder
11	VERCELOTTI 1926	♀	55	Chronisch lymphatisch	3 Jahre	Höchstens 2½ Jahre	♂	59	Bruder
12	HOFF, F. 1926	♂		Akute Myeloblasten-Leukämie			♂		Älterer Bruder
13	RICCITELLI und RAGNOTTI 1927	♂	65	Chronisch lymphatisch	Etwa 5 Jahre	Mangelhafte Angaben	♀	< 44	Tochter
14	DAMESHEK, SA- VITZ u. ARBOR 1929	♂	56	Chronisch lymphatisch	2½ Jahre	1¼ Jahre	♂	56	Bruder, Zwillinge
15	HOLBØLL 1929	♂	53	Chronisch lymphatisch	> 7 Monate	Etwa 3 Monate	♂	51	Bruder
16	NAEGELI 1931	♀		Myelose			♂		Bruder
17	MORAWITZ 1933	♂	59	Chronisch lymphatisch	1½ Jahre	Fast gleichzeitig	♂	57	Bruder
18	PETRI ¹ 1933	♂	53	Chronisch lymphatisch	4 Jahre	3 Monate	♂	51	Bruder
19	STEINER 1933	♂	50	Chronisch lymphatisch aleukämisch lymphatisch	5 Jahre	6 Jahre	♂	58	Bruder

¹ Der zweite Fall von PETRI zeigte offenbar am Anfang das typische klinische und Befunde muß man aber eine lymphatische Reaktion annehmen, die nach wenigen Monaten einer echten Leukämie nicht vorkommt. Trotzdem scheint mir diese Beobachtung ihre Fall 5 siehe WEITZ, Vererbung innerer Krankheiten. Fall 9 ohne nähere Angaben. Blutstatus gesichert, die übrigen Angaben erscheinen aber verlässlich.

der familiären Leukämiefälle.

II		Zeitraum zwischen 2. und 3. Krankheitsausbruch in der Familie	III				
Leukämieform	Dauer		Geschlecht	Alter bei Beginn	Verwandtschaftsgrad	Leukämieform	Dauer
Akut lymphatisch	1 Monat	.					
Chronisch lymphatisch	4 1/2 Jahre	4 Jahre	♂		Bruder	Subakut lymphatisch	1 1/2 Jahre
Akut myeloisch	7 Tage	Kurz danach	♂		Vetter (Bruder von II)	Lymphatisch	
Akut lymphatisch	1 1/2 Monate	Gleichzeitig mit II	♂	69	Onkel väterlicherseits	Subakut lymphatisch	> 10 Monate
Myeloische Leukämie							
Lymphatisch							
Chronisch lymphatisch							
Subleukämisch leukämisch lymphatisch							
Chronisch myeloisch							
Chronisch lymphatisch	> 2 Jahre						
Subakut lymphatisch	7 Monate						
Chronisch myeloisch							
Vermutlich keine Leukämie		Unvollkommene Angaben	♀	43	Tochter	Chronisch lymphatisch	> 3 1/2 Jahre
Chronisch lymphatisch	1 1/4 Jahre						
Chronisch lymphatisch	> 6 Monate						
Chronische Lymphadenose							
Chronisch lymphatisch	Etwa 2 Jahre						
Chronisch lymphatisch	Lebte nach 8 Jahren noch						
Chronische subleukämische Myelose							

hämatologische Bild einer lymphatischen Leukämie. Bei Beurteilung der hämatologischen abgeklungen war. In späteren Jahren ist der Fall sogar in Heilung übergegangen, was bei Bedeutung für die erbbiologische Betrachtung der Leukämie zu behalten.
 Fall 12 persönliche Mitteilung. Fall 22, 23, 25 Diagnose jeweils nur in einem Fall durch

Tabelle 2.

Nr.	Autor, Jahr	I				Zeitraum zwischen 1. und 2. Krankheitsausbruch in der Familie	II		
		Geschlecht	Alter bei Beginn	Leukämieform	Dauer		Geschlecht	Alter bei Beginn	Verwandtschaftsgrad
20	CURSCHEMANN 1936	♂	59	Chronisch lymphatisch	> 11 Monate	Etwa 48 Jahre	♂	50—51	Vater
21	WÜLLENWEBER 1937	♀	54	Myeloische Leukämie	> 7 Jahre	Etwa 2 Jahre	♀	56	Schwester
22	ARDASHNIKOV 1937	♂	† 45	Chronisch lymphatisch	Mehrere Jahre	3 Jahre	♂	54	Vetter
23	ARDASHNIKOV 1937	♀	27	Lymphatische Leukämie	2 Jahre	10 Jahre	♂	56	Bruder
24	ARDASHNIKOV 1937	♂	53	Chronisch lymphatisch	> 9 Jahre	5 Jahre	♂	30	Neffe väterlicherseits
25	ARDASHNIKOV 1937	♂	30	Chronisch ?		30 Jahre	♀	25	Nichte mütterlicherseits
26	GOTTLIBE 1938	♀	60	Aleukämische akute Myeloblasten-Leukämie	19 Tage	7 Jahre	♀	60	Schwester
27	MOHR 1938	♀	4 ¹ / ₂	Akute lymphatische Leukämie	1 Monat	10 Jahre	♂	46	Onkel
28	HOFMEIER 1938	♀	2 ¹ / ₂	Lymphatische Leukämie	8 Wochen	1 ¹ / ₂ Jahre	♀	4	EE-Zwillingsschwester
29	LAUB 1939	♀	26	Aleukämische Myelose	< 6 Monate	15 Jahre	♀	32	Mutter
30	KRAUSPE 1939 (persönliche Mitteilung)	♂		Lymphatische Leukämie			♂		Bruder

Wenn man ganz allgemein auf familiäre Kombinationen von Leukämien mit anderen Blutkrankheiten achtet, so ist vielleicht ein über das Maß des Zufälligen hinausgehendes Zusammentreffen zu beobachten. So liegt bei SCHUMANN, bei STRANDELL und LEMMING (2 Familien) sowie KÖHLER Kombination mit perniziöser Anämie vor. Mein Mitarbeiter WERNER findet in seiner groß angelegten Arbeit in 57 untersuchten Perniciosasippen 2mal sichere und 2mal sehr wahrscheinliche, der Nachuntersuchung nicht mehr zugängliche Fälle (†) von leukämischer Erkrankung. Das wäre eine Kombination von 7%, wenn man die sehr wahrscheinlichen Fälle mit einbezieht. Das ist überraschend viel und entspricht sogar dem von ihm ermittelten Hundertsatz von familiären Perniciosafällen. Eine weitere Kombination findet sich bei RICHARDS, der Zusammentreffen von lymphatischer Leukämie beim Vater mit Lymphosarkom bei der Tochter beschrieben hat. Eine ähnliche Beobachtung teilt BAUER mit. Auch familiäres Zusammentreffen von Leukämie mit Lymphogranulomatose ist beobachtet worden (BARRENSCHEEN, HIRSCHFELD). In der Sippe von PETRI lag eine Kombination mit achylischer Chloranämie vor, bei HIRSCHFELD war ein junges Mädchen an akuter Myeloblastenleukämie und ihr Bruder an Aleukie gestorben. Dieselben Krankheiten trafen auch bei WOLFF

(Fortsetzung.)

II		Zeitraum zwischen 2. und 3. Krank- heitsausbruch in der Familie	III				
Leukämieform	Dauer		Ge- schlecht	Alter bei Beginn	Verwandt- schaftsgrad	Leukämieform	Dauer
Chronisch lymphatisch							
Chronisch lymphatisch	Etwa 4 Jahre						
Chronisch lymphatisch	3 Jahre						
Chronisch myeloisch	4 Jahre	25 Jahre	♀	49	Tochter von II	Chronisch lymphatisch	> 2 Jahre
Chronisch myeloisch	4 Jahre						
Chronisch myeloisch	> 4 Jahre						
Subakute Myeloblasten- Leukämie	Etwa 8 Monate						
Chronisch lymphatisch	Lebt noch nach 2 Jahren						
Lymphatische Leukämie	Etwa 1/2 Jahr	gleichzeitig	♀				
Akute myelo- ische Leukämie							
Lymphatische Leukämie							

bei zwei Geschwistern zusammen. HALSE sah in einer Familie Leukämie und Polycytämie. Auf derartige familiäre Kombinationen sollte man in Zukunft noch viel mehr achten, denn es erscheint nicht ganz ausgeschlossen, daß Blutkrankheiten sich bisweilen als genetische Gesellschaft auf dem Boden einer gemeinsamen Anlage entwickeln können (v. MENTZINGEN).

Damit kommen wir zur Frage der Ätiologie, die ja bis heute ein ungeklärtes Problem darstellt. Auch die hier aufgeführten erbbiologischen Tatsachen sind nicht imstande, wesentlich zur Klärung beizutragen, sie scheinen mir aber doch eine gewisse Richtung anzugeben, in der eine solche zu suchen ist. Zunächst glaube ich, daß die mit aller Vorsicht geäußerte Annahme von PETRI, der eine Infektion als Quelle des Leidens anschuldigt, doch nur eine geringe Wahrscheinlichkeit besitzt, weil die allgemeinen Bedingungen für Infektionskrankheiten doch wohl nicht erfüllt sind. Für die Annahme einer gemeinsamen Infektionsquelle sind auch in einigen mitgeteilten familiären Fällen die örtlichen und zeitlichen Zwischenräume viel zu groß (CURSCHMANN, ARDASHNIKOV). Um die Infektionstheorie zu stützen, beruft sich PETRI auch auf das gemeinsame Vorkommen der Erkrankung bei zusammenlebenden, aber nicht verwandten Menschen, wie es von OBRATZOW, CABOT und BIE beschrieben worden ist. Bezüglich

dieser Fälle bin ich aber mit WEITZ der Ansicht, daß sie zum Teil unsicher, zum Teil wohl nur durch Zufall bedingt sind. Auch ist dann merkwürdig, daß nie eine solche Infektion unter Ehegatten stattgefunden hat. Die Beobachtungen von ARNSPERGER und NANTA, die „endemisches“ Auftreten annehmen, ohne allerdings sämtliche Fälle mit Blutbildern zu belegen, würden nach PETRI „für eine gemeinsame, äußere, ursächliche, schädliche Einwirkung oder Infektion“ sprechen. In bezug auf das von diesen Autoren geschilderte „endemische“ Vorkommen habe ich aber meine Zweifel, und ihre Mitteilungen scheinen mir keine genügende Beweiskraft für die Annahme einer Infektionskrankheit zu besitzen.

Die Beobachtung familiärer Fälle mit weitgehender Ähnlichkeit in den Krankheitserscheinungen, das konkordante Vorkommen bei zwei offenbar einiigen Zwillingspaaren, sowie die Kombination mit anderen Blutkrankheiten spricht mir mehr für die Bedeutung eines erblichen Anteils beim Zustandekommen der Krankheit. In demselben Sinne sind wohl auch die tierexperimentellen Ergebnisse bei Meerschweinchenleukämie (SNIJDERS) und bei Mäuseleukämie (MCDOWELL und RICHTER, MAUD SLYE) zu werten, auch wenn sie nicht immer einheitlich ausgefallen sind und eine Tierleukämie nicht ohne weiteres mit einer menschlichen Leukämie in Beziehung gesetzt werden darf. Für eine vererbare Anlage könnten auch die Untersuchungsergebnisse von DEUTSCH, GOTTLIBE und MOHR sprechen, die in Leukämiefamilien eine auffallende Häufung von Lymphocytose feststellten; im Hinblick auf die von mir gemachten Erfahrungen bezüglich der normalen Schwankungsbreite der Lymphocyten sind allerdings diese Ergebnisse mit Vorsicht zu verwerten.

Wenn wir nach dem Gesagten zur Frage einer etwaigen *Vererbung* leukämischer Erkrankungen abschließend Stellung nehmen wollen, so müssen wir zugeben, daß das vorliegende Tatsachenmaterial keineswegs sichere Schlüsse zuläßt und über einen etwaigen Erbmodus der Leukämie erst recht nichts ausgesagt werden kann. Es fehlen vor allem die Untersuchungsergebnisse einer systematischen Sippenforschung mit möglichst lückenlosen hämatologischen Erhebungen. Die Zahl der diagnostisch einwandfreien familiären Beobachtungen ist aber inzwischen so groß geworden, daß man nicht mehr von einem rein zufälligen Zusammentreffen in einer Familie sprechen kann. Ganz abgesehen davon müßte beim Walten eines Zufalles, in Anbetracht der Morbiditätszahlen der beiden Leukämien, wesentlich häufiger familiäres Auftreten von myeloischer Leukämie erwartet werden. In Wirklichkeit ist aber ausschließliches Vorkommen von myeloischer Leukämie bisher überhaupt nur in drei Familien beschrieben worden. Diese Tatsache könnte veranlassen mit WEITZ anzunehmen, daß erbliche Faktoren für die lymphatische Leukämie eine wichtigere Rolle spielen als für die myeloische Leukämie. Sie können aber auch für die myeloische Leukämie nicht einfach abgelehnt werden.

Soweit man das heute beurteilen kann, scheint mir bei der Leukämie ein vererbbarer Anlagefaktor vorzuliegen, bei dem eine von außen einwirkende Schädigung krankheitsauslösend wirkt, in ähnlicher Weise, wie wir uns das heute für einen Teil der Krebserkrankungen vorstellen. Wir sind allerdings nicht in der Lage, über den Erbmodus dieses Anlagefaktors etwas sicheres auszusagen, auch können wir heute nicht entscheiden, ob er in einer Störung innerer Organkorrelationen (NAEGELI), in einer Tumoranlage oder in einer anderen, noch unbekanntem Störung zu suchen ist. Die auslösenden Faktoren, die wir heute noch nicht sicher kennen, scheinen für die Manifestation der Leukämie von erheblicher Bedeutung zu sein. In der Ergründung solcher auslösender Ursachen dürfte das nächste wichtige Ziel der Forschung liegen.

III. Erbliche Blutungsübel.

1. Hämophilie.

Es gibt wohl kaum eine Krankheit, die so frühzeitig als Erbkrankheit erkannt worden ist, wie die Hämophilie. Ihr Erbgang hat allerdings von Anfang an den wissenschaftlichen Forscher vor die größten Rätsel gestellt, die bis heute noch nicht alle restlos geklärt sind. Nach dem Talmud lassen sich die ersten Spuren der Krankheit bis in das 2. Jahrhundert n. Chr. verfolgen. Eine ausführliche Schilderung der geschichtlichen Entwicklung finden wir in dem grundlegenden Werk von SCHLOESSMANN, das auch sonst in umfassender Weise das Krankheitsbild der Hämophilie und ihre Vererbung behandelt. Für die Erbforschung selbst ist von Interesse, daß von Sir W. FORDYCE im Jahre 1784 über erstes familiäres Auftreten berichtet wurde. Im Jahre 1793 folgt in den „Medizinischen Ephemeriden“ (Chemnitz) die erste deutsche Beschreibung des Krankheitsbildes auf Grund ausgezeichnete Beobachtungen in einer sächsischen Bluterfamilie. 1803 wurde dann von J. C. OTTO (Philadelphia) die weitverzweigte Bluterfamilie Smith-Sheppard beschrieben und deren Erbgang erforscht. Dieser Arbeit folgten noch einige weitere amerikanische Veröffentlichungen; unter ihnen ist die von HAY bemerkenswert, in der schon festgestellt wurde, daß die Krankheit von dem Bluter über seine Töchter auf die Enkel übertragen wird. In Bestätigung dieser Anschauungen gewinnt dann die von NASSE im Jahr 1820 aufgestellte Vererbungsregel eine besondere Bedeutung für die Erbpathologie der Hämophilie. Als weiteren verdienstvollen Bearbeiter der Bluterkrankheit haben wir GRANDIDIER zu nennen, der als „Vater der Hämophilie“ in seiner Monographie (1855 und 1877) die im Laufe seines Lebens gesammelten Erfahrungen mit dieser Krankheit niedergelegt hat. Im Jahre 1877 hat H. LOSSEN eine zweite Vererbungsregel aufgestellt, die er auf Grund seiner Studien an der berühmten Familie Mampel gewonnen hatte. Eine exakte Erbforschung der Hämophilie war aber erst möglich, als SAHLI (1905) auf die Bedeutung der Gerinnungsverhältnisse bei der Hämophilie hingewiesen hatte. Wie stark der Mangel einer exakten Diagnosestellung empfunden wurde, zeigt die kritisch-sichtende Arbeit von BULLOCH und FILDES (1911), die von 235 Bluterstambäumen der Weltliteratur nur 44 als zuverlässig gelten lassen. Seit jener Zeit wurden die diagnostischen Methoden immer mehr ausgebaut und damit die Voraussetzungen geschaffen, um das Vererbungsproblem auf der breiten Grundlage exakter Sippenforschungen in Angriff zu nehmen (SCHLOESSMANN, FONIO, GÜNDER u. a.). Abgesehen von den klinischen Erscheinungen, die sich durch eine abnorm erhöhte Blutungsbereitschaft, durch hämophile Spontanblutungen, durch Krankheitsbeginn im Kindesalter und durch die Beschränkung auf das männliche Geschlecht auszeichnen, knüpfen wir heutzutage die Diagnose noch an folgende weitere Merkmale: Die Blutgerinnung ist verzögert, vor allem aber zeigt sich nach SCHLOESSMANN, daß der ganze Gerinnungsablauf gehemmt und das hämophile Fibringerinnsel minderwertig ist. Die Ursache dieser Störung liegt in einer verzögerten Thrombinbildung, die nach FONIO durch eine funktionelle Minderwertigkeit der Plättchen bedingt ist. Als weniger sichere diagnostische Merkmale gelten die Erhöhung des Kochsalzspiegels im Blut und der Mangel an trypanocider Schutzkraft im Serum von Hämophilen.

Die Krankheit kann man im allgemeinen als eine seltene bezeichnen, wenn man von gewissen regionären Häufungen wie in Württemberg und der Schweiz absieht. Mit SCHLOESSMANN wird man wohl annehmen dürfen, daß die Hämophilie ursprünglich in Europa und Vorderasien heimisch war, und von hier aus durch Auswanderung in andere Erdteile und Länder verschleppt wurde. Besonders geht das aus den amerikanischen Bluterfamilien hervor. GRANDIDIER

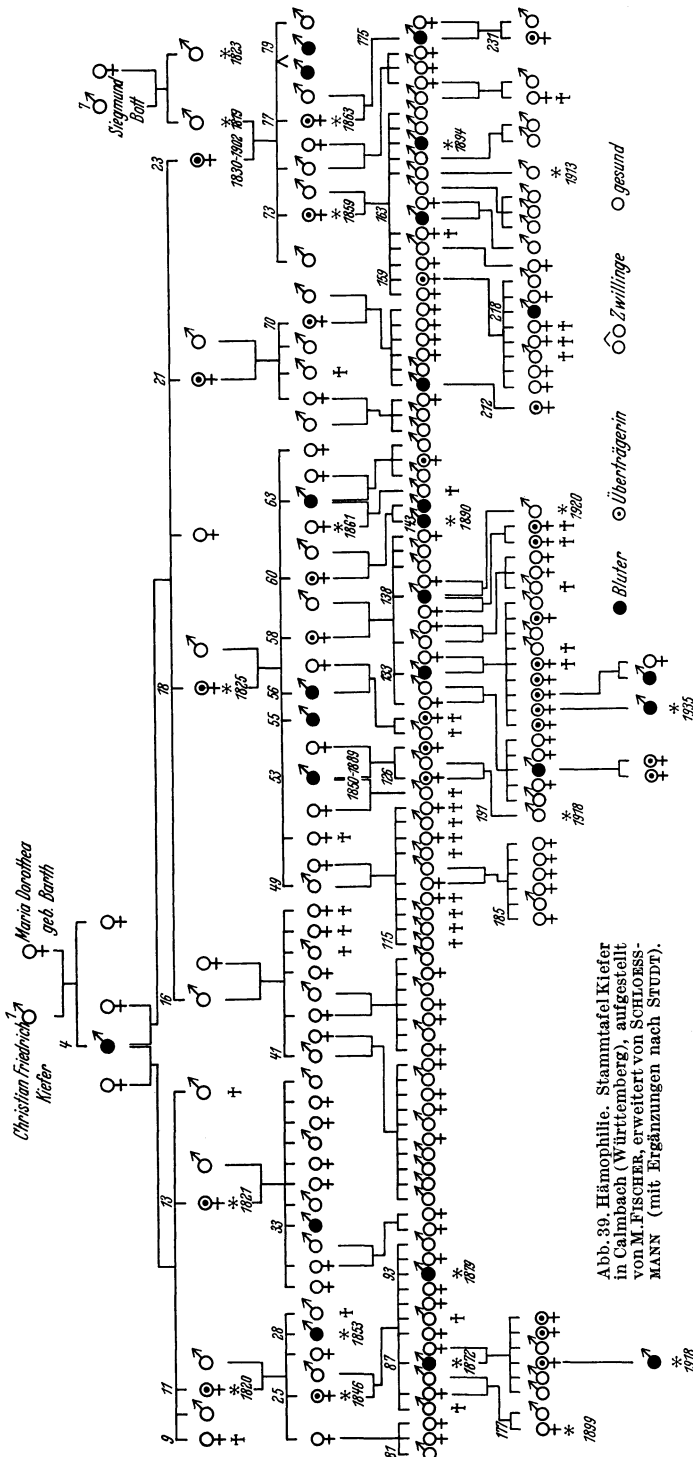


Abb. 39. Hämophilie. Stammtafel Kiefer in Calmbach (Württemberg), aufgestellt von M. FISCHER, erweitert von SCHLOSSMANN (mit Ergänzungen nach STUDDT).

hat darauf hingewiesen, daß in Europa die Krankheit besonders bei den germanischen Stämmen vorkommt, dagegen in den von Slaven und Romanen bewohnten Ländern selten ist. Während die Krankheit in Mitteleuropa ziemlich häufig ist, trifft man sie in Südeuropa und auffallenderweise auch in Nordeuropa, wo doch auch germanische Völker wohnen, nur spärlich an.

Aus allen in der Welt schrifttum niedergelegten Beobachtungen geht hervor, daß in erster Linie die weiße Rasse betroffen ist. In besonderem Maße ist die jüdische Rasse befallen, wozu vor allem die Inzucht beigetragen haben dürfte. Bisher existieren nur einige wenige Veröffentlichungen, in denen die Bluterkrankheit bei Angehörigen der schwarzen Rasse beobachtet wurde. Hier scheint aber eine Vermischung mit der weißen Rasse vorzuliegen. Aus neuester Zeit stammt eine Mitteilung von PACHMANN, in der die Erkrankung bei zwei rassereinen Negeren beschrieben und durch ihre Familiengeschichte belegt wird. Im Hinblick auf die oft unübersichtlichen Zusammenhänge in einzelnen Hämophiliefamilien wird man allerdings daraus noch keine weitgehenden Schlüsse auf das

Vorkommen der Hämophilie bei der schwarzen Rasse ziehen können. Über Hämophilie bei der gelben Rasse liegen eingehende Berichte von FUJII

vor; nach ihm konnte AMAGASA drei große Bluterfamilien aufstellen, so daß zusammen mit den übrigen Beobachtungen bereits eine größere Anzahl von Hämophilieerkrankungen in Japan bekannt geworden ist. Über weitere Erkrankungen bei der gelben Rasse wird auch aus Korea (BAKU) und China (KIMM und VAN ALLEN und SHIH) berichtet. Danach scheint das Vorkommen der familiär-erblichen Hämophilie bei der gelben Rasse bewiesen. Natürlich weiß man auch hier nicht, ob Rassenmischung ganz ausgeschlossen ist, so daß die Frage der Rassenbegrenztheit heute noch nicht entschieden werden kann. Vieles spricht für die von SCHLOESSMANN mit aller Vorsicht ausgesprochene Auffassung, daß die mutative Neuentstehung der Hämophilie einer rassischen Begrenztheit unterliegt. Allerdings darf man dabei nicht übersehen, daß die wissenschaftlich-ärztliche Durchdringung in den einzelnen Erdteilen und damit die Erfassung von Hämophiliekranken und ihren Sippen eine ganz verschiedene ist.

In der Besprechung des Erbmodus der Krankheit folgen wir dem zeitlichen Verlauf und stellen als Beleg für die verschiedenen Vererbungsmöglichkeiten den von M. FISCHER aufgestellten, von SCHLOESSMANN wesentlich erweiterten und von STUDDT ergänzten Stammbaum der Calmbacher Bluterfamilie (Württembergischer Schwarzwald) an die Spitze (Abb. 39). Wir fügen den aus

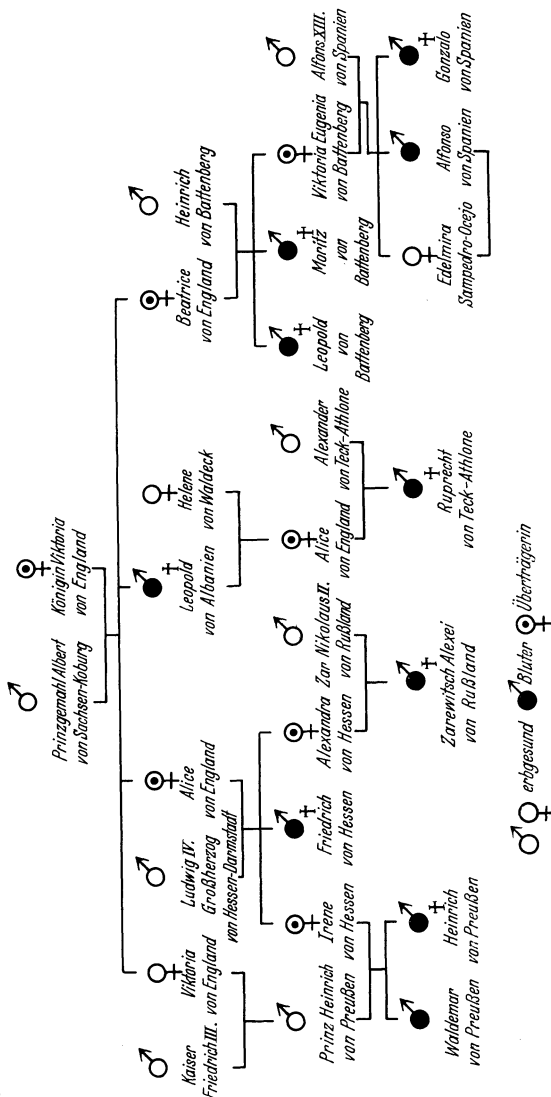


Abb. 40. Hämophilie in europäischen Fürstenhäusern. Sippentafel nach M. FISCHER.

historischen Gründen interessanten Stammbaum M. FISCHERS hinzu, der die Vererbung der Bluterkrankheit in europäischen Fürstenhäusern zeigt (Abb. 40); außerdem verweisen wir auf den von T. HOESSLY-HAERLE aufgestellten Stammbaum der Bluter von Tenna, der von HANHART im Abschnitt über „Erbänderungen beim Menschen“ (Bd. I) aufgenommen ist. In dem Calmbacher Stammbaum sehen wir sowohl die NASSESche als auch die LOSSENSche Erbregel bestätigt. Nachdem schon OTTO und HAY zutreffende Überlegungen über die Vererbung der Bluterkrankheit angestellt hatten, kam bekanntlich NASSE bei kritischer Beurteilung der in der Literatur niedergelegten Bluterstammbäume zu der Schlußfolgerung: „...daß die Bluter jedesmal nur Personen von männlichem Geschlechte sind; die Frauen aus jenen Familien übertragen von ihren Vätern

her, auch wenn sie mit Männern aus anderen, mit jener Neigung nicht behafteten Familien verheiratet sind, ihren Kindern die Neigung. An ihnen selbst und überhaupt an einer weiblichen Person einer solchen Familie äußert sich eine solche Neigung aber niemals.“ Diese Erbregel, die für die Hämophilieforschung von grundlegender Bedeutung ist, hatte etwa 50 Jahre unumschränkte Geltung. Sie wurde zeitweise verdrängt durch eine andere empirische Erbregel, die von LOSSEN auf Grund von Stammbaumstudien in der Familie Mampel in Kirchheim bei Heidelberg aufgestellt wurde. Danach wird „die Anlage zu Blutungen nur durch die Frauen übertragen, die selbst keine Bluter sind; nur Männer sind Bluter, vererben aber, wenn sie Frauen aus gesunden Familien heiraten, die Bluteranlage nicht.“ In der Familie Mampel scheint tatsächlich bis in die neueste Zeit keine Übertragung durch Männer stattgefunden zu haben. Rückschauend müssen wir aber sagen, daß die bei dieser einzelnen Bluterfamilie gemachten Erfahrungen nicht auf den Erbgang in anderen Familien zutreffen. Insofern bedeutete also die LOSSENSche Erbregel einen gewissen Rückschritt, weil sie die Übertragung durch den Mann nicht berücksichtigt.

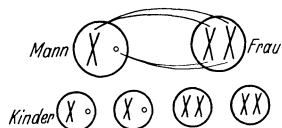


Abb. 41.

Gegenüber diesen mehr genealogisch gewonnenen Erkenntnissen kam dann K. H. BAUER (1922) auf Grund erbtheoretischer Überlegungen zu folgender Erklärung der in Betracht kommenden Vererbungsmöglichkeiten: Ausgehend von der Annahme, daß der Mann ein Geschlechtschromosom und die Frau deren zwei besitzt, und daß die hämophile Anlage an das Geschlechtschromosom gebunden ist, muß das Hämophilie-Gen auch an den Besonderheiten der für

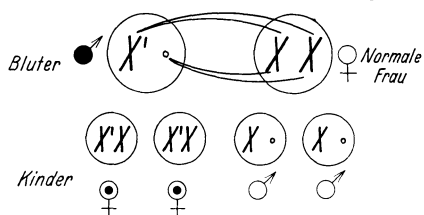


Abb. 42. Die möglichen Gen-Kombinationen bei Ehe zwischen Bluter und gesunder Frau. (Nach SCHLOESSMANN.)

Mann und Frau verschiedenen Geschlechtsvererbung teilnehmen (Abb. 41). Zum besseren Verständnis der Vererbungsmöglichkeiten der Hämophilie bedienen wir uns der instruktiven schematischen Darstellung aus der SCHLOESSMANNschen Arbeit (Abb. 42—44). Nach dem oben gesagten muß also ein männlicher Hämophilie-Anlageträger, da er ein Geschlechtschromosom besitzt, selbst Bluter sein und die Krankheit auf seine Nachkommen vererben.

Im Gegensatz dazu wird bei der weiblichen Anlageträgerin das Hämophilie-Gen durch das zweite Geschlechtschromosom überdeckt, so daß die Frau im klinischen Erscheinungsbild gesund bleibt, aber als sogenannte *Konduktorin* die Krankheit an ihre Kinder weitergibt. Heiratet also ein Bluter eine gesunde Frau, so ergeben sich die in Abb. 42 dargestellten Gen-Kombinationen, d. h. die Töchter sind Konduktorinnen, die Söhne anlagefrei.

In Wirklichkeit heiratet aber viel häufiger ein gesunder Mann eine äußerlich gesunde Konduktorin. Aus dieser Ehe werden Gen-Verbindungen hervorgehen, wie sie in Abb. 43 dargestellt sind, das heißt, daß die Söhne zur Hälfte gesund und zur Hälfte krank sind, während die äußerlich gesunden Töchter zur Hälfte Konduktorinnen sind und die Krankheit vererben. Also nur bei einem Viertel der Kinder wird man mit sichtbaren Zeichen der Krankheit rechnen dürfen. Wenn es sich nur um Mädchen handelt, wird die Krankheit überhaupt nicht in Erscheinung treten, kann aber doch auf die folgenden Geschlechter durch die in 25% zu erwartenden Konduktorinnen übertragen werden. Es ist auch möglich, daß bei dieser Kombination, bei der ja 50% der Nachkommen gesund und anlagefrei bleiben, infolge geringer Kinderzahl überhaupt jegliche

Krankheitsmanifestation in der Nachkommenschaft ausbleibt. Diese auf Grund der theoretischen Überlegungen K. H. BAUERS sich ergebenden Vererbungswege finden in den zahlreichen Stammbäumen der Weltliteratur hinreichende Bestätigung. Insbesondere gelang es in neuerer Zeit SCHLOESSMANN in fünf verschiedenen württembergischen Bluterfamilien 7 mal die Krankheitsvererbung durch männliche Bluter mit Sicherheit nachzuweisen, was einer nachträglichen Anerkennung der NASSESchen Formulierung gleichkommt. Ähnliche Beobachtungen sind auch von NISSE, HOESSLY-HAERLE und anderen gemacht worden.

Die dritte Möglichkeit, bei der ein Bluter eine Konduktorin heiratet, ergibt die in Abb. 44 ersichtlichen Genkombinationen. Theoretisch hätten wir in dieser Ehe mit je einer Hälfte gesunder und kranker Söhne zu rechnen, und unter den Töchtern wäre die eine Hälfte genotypisch und phänotypisch krank, während die andere Hälfte der Töchter als Konduktorinnen die Krankheit weitergeben würde.

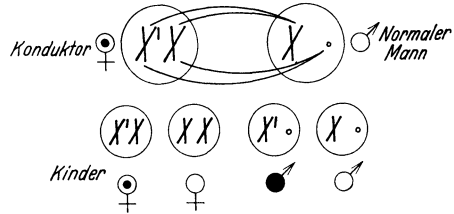


Abb. 43. Die möglichen Genkombinationen bei Ehe zwischen Konduktorin und gesundem Mann. (Nach SCHLOESSMANN.)

Damit berühren wir das erbbiologisch so umstrittene Problem der weiblichen Hämophilie, dessen Schwierigkeit in dem Mangel klinisch einwandfreier Beobachtungen gelegen ist. Nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse läßt sich dazu etwa folgendes sagen: Erbtheoretisch wäre nach BAUERS Vorgehen die Möglichkeit einer homozygoten Bluterin durchaus gegeben, bei der also beide Geschlechtschromosome mit der Hämophilieanlage belastet sind. In dieser Richtung verwertbare Stammbäume existieren aber nicht, denn die Bluter-Konduktorehe in der Familie Mampel hat sich nicht bestätigt (KLUG), und diejenige in der von STAHEL aufgestellten Bluterfamilie im Wald hat nur eine Tochter. Nachuntersuchungen von PFENNINGER haben gezeigt, daß die von STAHEL angenommene Bluter-Konduktorehe nicht zu belegen ist. BAUER und WEHEFRITZ gehen in ihren erbtheoretischen Überlegungen so weit, daß sie annehmen, daß eine homozygote weibliche Bluterin niemals zu erwarten sei, da nach ihrer Auffassung sich diese Kombination als Letalfaktor auswirkt. Wie dem auch sei, wir müssen heute daran festhalten, daß eine echte weibliche Hämophilie selbst bei schwersten klinischen Krankheitserscheinungen nur dann anerkannt werden kann, wenn aus dem Erbgang einwandfrei hervorgeht, daß die betreffende Frau homozygot hämophil ist.

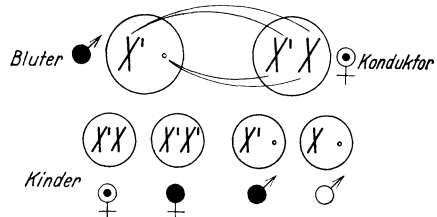


Abb. 44. Die möglichen Genkombinationen bei Ehe zwischen Bluter und Konduktorin. (Nach SCHLOESSMANN.)

Wenn wir auf Grund der Literatur die Frage der weiblichen Hämophilie prüfen, so stellt sich heraus, daß immer wieder solche Fälle veröffentlicht werden (KEHRER, LIEVEN, WARDE u. a.). Früher sind sie im Hinblick auf die mangelhafte Untersuchungstechnik angezweifelt oder abgelehnt worden (BUCURA). In jüngster Zeit berichten aber FONIO und SCHULTZ über Bluterinnen mit einem Krankheitsbild, das sich in nichts von einer echten Hämophilie unterscheidet. Sie hatten charakteristische hämophile Blutungen, insbesondere auch Gelenkblutungen, und gingen an ihrem Leiden zugrunde. Auch die Fälle von BAUER und MELLER sind in diesem Zusammenhang beachtenswert. Besonders wichtig sind die von SCHLOESSMANN, STUDDT, GÜNDER und anderen herausgestellten Konduktorinnen, die neben ausgesprochener

Blutungsneigung auch eindeutige Gerinnungsabweichungen zeigten. Wir müssen also damit rechnen, daß es Konduktorinnen gibt, die als *heterozygote Krankheits-trägerinnen* sichtbare klinische und auch mit hämatologischen Methoden faßbare Zeichen ihrer Hämophilieanlage aufweisen. Zu ihrer Erklärung erörtert bereits SCHLOESSMANN in Anlehnung an die GOLDSCHMIDTSche Quantitätstheorie die Möglichkeit, daß bei den heterozygoten Konduktorfrauen „quantitative Schwankungen in der gegenseitigen Wirksamkeit des recessiven Gens Hämophilie und seines überdeckenden normalen Paarlings zu gewissen Durchbrechungen der Überdeckung und damit zu Änderungen der äußeren Merkmalsausbildung führen können.“ Auch FONIO ist der Ansicht, daß die von ihm gefundene erhöhte Blutungsbereitschaft bei Konduktorinnen mit der Annahme einer ungenügenden Überdeckung des hämophilen Erbfaktors durch das gesunde Geschlechtschromosom bzw. einer erhöhten Durchschlagkraft des Hämophilie-Gens gut in Einklang zu bringen ist.

Wenn wir unsere bisherigen Ausführungen zusammenfassen, so sehen wir, daß sich die Hämophilie über männliche und weibliche Erbträger fortpflanzt. Eine direkte Übertragung vom Vater auf den Sohn wird nicht beobachtet; der Erbgang geht immer über die Töchter auf die Enkel. Man muß demnach mindestens drei Generationen überblicken, wenn man den über die Männer gehenden Erbgang feststellen will. An den männlichen Erbträgern manifestiert sich die Bluterkrankheit, während die weiblichen in der Regel verschont bleiben. Danach handelt es sich bei der Hämophilie auf Grund der vorliegenden Sippenforschungen um *einen recessiven, an das männliche Geschlecht gebundenen Erbgang*. Diese Formulierung wird dadurch etwas eingeschränkt, daß ein Teil der Konduktorinnen abgemilderte klinische, oft auch hämatologisch faßbare Krankheitszeichen aufweist; dazu kommt die mehrfach hervorgehobene familiäre Einheitlichkeit dieser klinischen Erscheinungen. Diese Beobachtungen zeigen zusammen mit den wenigen Fällen von heterozygoten „Bluterinnen“, daß das Hämophilie-Gen eine stärkere Durchschlagkraft besitzen und damit intermediären Erbcharakter annehmen kann. Die Hämophilie ist also ein Beispiel dafür, daß die Begriffe Dominanz und Recessivität keine absolute Geltung besitzen.

Die vorhandenen Zwillingsbeobachtungen entsprechen den erbtheoretischen Erwartungen und haben keine neuen Gesichtspunkte für die Vererbung ergeben (GOULD, v. MANTEUFFEL u. a.).

Wir können die Besprechung der Vererbung nicht abschließen, ohne auch die gelegentlich beschriebenen *sporadischen* Fälle von Hämophilie zu besprechen. Hier besteht einerseits die Möglichkeit, daß es sich um eine neu entstandene Mutation handelt, andererseits ist nach den erbtheoretischen Überlegungen wohl möglich, daß sich die Bluterkrankheit durch eine oder sogar mehrere Generationen hindurch ohne sichtbare Manifestation vererbt. Mit der Annahme neu entstandener Mutationen muß man daher vorsichtig sein. Dazu kommt, daß die Mutation sowohl im Erbgut eines Mannes als auch einer Frau erstmalig auftreten kann. Da die Frau aber nicht manifest erkrankt, sondern nur als Konduktorin die Hämophilie weitergibt, so wird die Aufdeckung des Erbgangs außerordentlich erschwert und man kann nicht mit Sicherheit sagen, wann die Mutation eingefallen ist. Aus alledem geht hervor, wie schwierig es oft sein kann, den Erbgang der Hämophilie in einzelnen Sippen zu beurteilen und den sporadischen Charakter solcher Fälle sicherzustellen.

Zum Schluß wollen wir zu den *eugenischen Maßnahmen* Stellung nehmen, die sich aus der bisher gewonnenen Kenntnis der Hämophilie und ihrer Vererbung ergeben. Im Mittelpunkt aller Maßnahmen müssen erbbiologische Aufklärung und Erziehung und die sich darauf aufbauende Eheberatung stehen. Das Ziel dieser aufklärenden Arbeit wird in schweren Fällen die Verhinderung

von Ehen sowohl von Blutern als auch von Konduktorinnen sein. Bei den Blutern dürfte es leichter fallen, dieses Ziel zu erreichen, um so mehr, als sie schon durch ihre Krankheit vielfach an der Eheschließung gehindert werden. Die Konduktorinnen müssen erst als solche erkannt werden, was heutzutage bei einem Teil derselben durch hämatologische Untersuchungen möglich ist. Ist die Ehe bereits geschlossen, so wird man in schweren Fällen Empfängnisverhütung anempfehlen. Bei einer gesetzlichen Regelung der gesundheitlichen Voraussetzungen zur Eheschließung müßte für Bluter und für erkennbare Konduktorinnen Eheverbot in Betracht gezogen werden. Dabei wird im Einzelfall abzuwägen sein, ob der Ahnenverlust nicht schwerer wiegt als die Ausmerzungen der Krankheit, die als recessives Erbleiden nur einen Bruchteil der Nachkommen befällt. Diese Erwägung ist aber auch notwendig im Hinblick auf die interfamiliäre Variabilität des Leidens und die Tatsache, daß die meisten Bluter keineswegs asoziale Menschen sind, die ihrer Familie oder der Allgemeinheit zur Last fallen, sondern voll ihren Platz im Leben ausfüllen. Für alle diese Fälle möchte ich mich daher der Ansicht v. VERSCHUERS anschließen, daß im Hinblick auf das Volksganze die Gefahr der Weitervererbung der Bluteranlage in Kauf genommen werden muß.

2. Benigne essentielle Thrombopenie und erbliche Thrombopathien.

Bei dieser Gruppe von Blutungsübeln sind die Blutplättchen von entscheidender Bedeutung. Wenn dabei in erster Linie die Zahl, die morphologische Beschaffenheit und das funktionelle Verhalten der Plättchen für die Entstehung der Blutungen verantwortlich gemacht wird, so soll damit die Beteiligung eines Gefäßfaktors nicht ausgeschlossen werden. Das im Schrifttum vorliegende Beobachtungsgut ist leider wegen seiner Uneinheitlichkeit schlecht verwertbar, weil die zur Differentialdiagnose notwendigen feineren Untersuchungsmethoden erst in den letzten Jahrzehnten entwickelt worden sind. Leider muß man sogar sagen, daß auch die heute gewonnenen Untersuchungsergebnisse nicht ohne weiteres vergleichbar sind, weil sie mit verschiedenen Methoden ermittelt wurden.

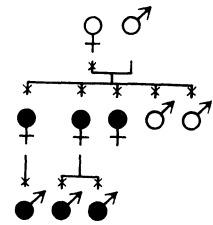


Abb. 45. Benigne essentielle Thrombopenie. (Sippentafel nach DILTHEY.)

Am längsten bekannt ist in dieser Gruppe die mit einer Verminderung der Plättchenzahl einhergehende sogenannte *benigne essentielle Thrombopenie* (Morbus maculosus Werlhofii). Das klinische Bild wird beherrscht durch punkt- und flächenförmige Haut- und Schleimhautblutungen; gelegentlich findet sich ein Milztumor. Das führende hämatologische Symptom ist die Verminderung und morphologische Veränderung der Thrombocyten. Dazu kommt eine verlängerte Blutungs- und Thrombosierungszeit (MORAWITZ und JÜRGENS) bei normaler Gerinnungszeit. Als Ausdruck der gestörten Capillarfunktion erhält man beim Stauungs-, Stich- und Kneifversuch Blutaustritte. Das weibliche Geschlecht wird häufiger befallen als das männliche; eine Bevorzugung bestimmter Altersklassen ist nicht ersichtlich.

Aus dem vorliegenden Schrifttum ist ein klares Urteil über die Erblichkeitsverhältnisse der essentiellen Thrombopenie nicht zu gewinnen. FRANK, der die Krankheit 1925 ausführlich beschrieben hat, sagt, daß es sich um eine im allgemeinen nicht familiäre und nicht hereditäre Erkrankung handelt. Demgegenüber liegen von einer Reihe von Autoren mehr oder weniger umfangreiche familiäre Beobachtungen vor (HESS, KRÖMEKE, LESCHKE, KUGELMASS, DILTHEY u. a.). Danach erscheint die Annahme eines dominanten Erbganges am meisten gerechtfertigt, wenngleich dieser Modus nicht immer überzeugend zutage tritt (Abb. 45).

Die Entscheidung wird dadurch erschwert, daß es akute und chronische Verlaufsformen gibt und besonders dadurch, daß die Plättchenzahl nicht zu allen Zeiten vermindert zu sein braucht. Ein Erbträger kann also im erscheinungsfreien Stadium übersehen werden. Diese diagnostischen Schwierigkeiten müssen auch bei der erbbiologischen Beurteilung der sogenannten sporadischen Fälle berücksichtigt werden. Die endgültige Entscheidung über den Erbgang der benignen essentiellen Thrombopenie muß also weiteren zielbewußten Sippenuntersuchungen vorbehalten bleiben.

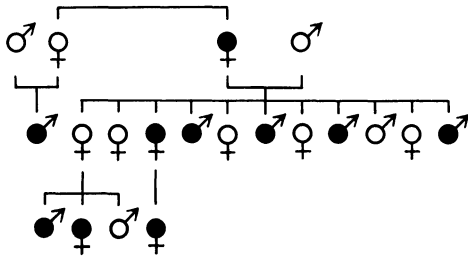


Abb. 46. Hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie. (Sippentafel nach GLANZMANN.)

Während bei der vorhergehenden Krankheit die Plättchenverminderung das hervorstechende hämatologische Merkmal war, müssen wir bei den folgenden *erblichen Thrombopathien* in erster Linie eine funktionelle Minderwertigkeit der morphologisch veränderten, aber in normaler Zahl vorhandenen Plättchen

annehmen. Feinere hämatologische Untersuchungen gestatten eine Einteilung in die *hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie* (GLANZMANN) und in eine *konstitutionelle Thrombopathie* mit verschiedenen Typen. v. WILLEBRAND, JÜRGENS und NAEGELI haben sich um die Differenzierung dieser Typen bemüht. JÜRGENS gibt aber selbst der Ansicht Ausdruck, daß es sich um eine einheitliche Krankheitsgruppe handelt, deren gemeinsame Kennzeichen erbliche Bedingtheit,

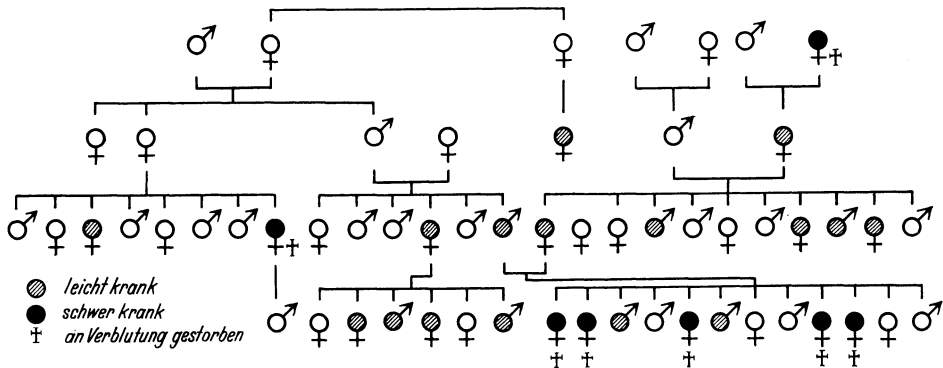


Abb. 47. Hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie. (Nach WILLEBRAND und JÜRGENS.)

funktionelle Minderwertigkeit morphologisch veränderter, in ihrer Zahl aber nicht verminderter Blutplättchen und capillare Gefäßstörungen darstellen.

Die klinischen Erscheinungen zeigen weitgehende Übereinstimmung mit der Thrombopenie, auch scheint das weibliche Geschlecht stärker befallen zu sein; nur treten bei der konstitutionellen Thrombopathie Schleimhautblutungen stärker in Erscheinung. Die Blutungen sind schwer stillbar und können ähnlich wie bei der Hämophilie sogar zum Tode führen. Die Prognose ist also wesentlich schlechter als bei der Thrombopenie. In ihrer erblichen Bedingtheit und in ihrem erblichen Verhalten zeigen alle diese Thrombopathien weitgehend Übereinstimmung. Wie die hier wiedergegebenen Stammbäume erkennen lassen (Abb. 46 und 47), handelt es sich um einen *einfach dominanten Erbgang*.

Angesichts der ungeklärten Erbverhältnisse bei der Thrombopenie und der bisherigen Seltenheit der erblichen Thrombopathien erscheint es heute zwecklos, eugenische Maßnahmen zu diskutieren.

IV. Aregeneratorische Knochenmarkserkrankungen.

Agranulocytose und Panmyelophthise.

Die hier in Betracht kommenden Krankheiten, die Agranulocytose (maligne Neutropenie) und die Panmyelophthise (Aleukia haemorrhagica, maligne Thrombopenie) sind erst in den letzten 10 Jahren einem weiteren Kreis von Ärzten bekannt geworden. Vieles spricht dafür, daß es sich hier um eine einheitliche Krankheitsgruppe handelt, bei der entweder nur eine oder mehrere Partialfunktionen des Knochenmarks geschädigt sein können. Es erscheint daher berechtigt, die Erbpathologie dieser Krankheiten in einer gemeinsamen Besprechung zu behandeln. Das klinische Bild ist im Einzelfall abhängig von der jeweils gestörten Teilfunktion des Markorgans. Ist in erster Linie der Granulocytenapparat geschädigt, so bekommen wir in Form der Agranulocytose (SCHULTZ) eine Erkrankung, die durch eine Angina necrotica und vielfach durch Ikterus charakterisiert ist, oder in anderen Fällen mehr ein hochfieberhaftes septisches Krankheitsbild mit nekrotisierenden, reaktionslosen Geschwüren an den Körperöffnungen. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß die Agranulocytose vorwiegend das weibliche Geschlecht befällt. Ist mehr der Erythrocytenapparat betroffen, so steht eine aplastische Anämie im Vordergrund, während in anderen Fällen bei Lähmung des Thrombocytenapparates eine hämorrhagische Diathese das klinische Bild beherrscht. Bei der klassischen Panmyelophthise (FRANK) sind in gleicher Weise sämtliche Partialfunktionen ergriffen, so daß sich alle genannten klinischen Symptome zu einem schweren Krankheitsbild vereinigen.

Es ist bekannt, daß Röntgenstrahlen und gewisse exogene Noxen wie Salvarsan, Benzol, Amidopyrin, Barbitursäurepräparate und viele andere krankheitsauslösend wirken können; auch wissen wir, daß gewisse Vorkrankheiten, wie Malaria, chronische Osteomyelitis, Lues, Polyarthrits rheumatica und andere chronische Infekte, die eine starke Belastung des hämatopoetischen Systems mit sich bringen, eine Disposition für die genannten aregeneratorischen Blutkrankheiten schaffen. Im Kindesalter, wo das Knochenmark noch reaktionsfähiger ist und derartige schädliche Einwirkungen und Vorkrankheiten fehlen, kommen diese Krankheiten seltener vor. Im Hinblick auf das zutage tretende Mißverhältnis zwischen Häufigkeit der aufgeführten ätiologischen Momente und der Seltenheit dieser Knochenmarkserkrankungen liegt es nahe, noch andere wesentliche Voraussetzungen für ihre Entstehung verantwortlich zu machen. Eine Reihe von Autoren (SCHILLING, BOCK u. a.) ist geneigt, eine allergische Veranlagung der Krankheitsträger anzunehmen. Dafür würde beispielsweise auch die Beobachtung von BENARD und ROTHSCHUH sprechen, daß unter 2300 Rheumatikern, die mit hohen Amidopyrindosen behandelt wurden, nur ein einziger an Agranulocytose erkrankte. Auch macht man bei den Gewerbetätigen (Benzol, Trichloräthylen usw.) die Beobachtung, daß nur ein kleiner Teil der den schädigenden Einflüssen ausgesetzten Personen erkrankt. Viele Autoren sind jedenfalls der Ansicht, daß beim Zustandekommen der Krankheit konstitutionelle Momente eine Rolle spielen. AUBERTIN spricht direkt von einer angeborenen Minderwertigkeit des Knochenmarks als der oft wichtigsten Bedingung für die Entstehung dieser Erkrankungen. Einen ebenso entschiedenen Standpunkt vertritt HOFF, der eine erbbedingte Debilität des Knochenmarks annimmt. Einzelne Beobachtungen aus der Literatur sprechen gleichfalls in diesem Sinne. So berichtet ZINNINGER über familiäres Auftreten bei zwei Schwestern, die im Alter von 63 und 52 Jahren an Agranulocytose erkrankten und starben. DOXIADES beschreibt eine chronische symptomarme Agranulocytose bei einer Kranken, deren 13 Jahre ältere Schwester ebenfalls eine deutliche Leukopenie aufwies. WOLFF konnte bei 2 Geschwistern Agranulocytose

und Myeloblastenleukämie als Reaktionsform auf denselben Infekt feststellen. RAYNAUD und Mitarbeiter haben bei der Mutter und 2 Geschwistern einer an Panmyelophthise verstorbenen Patientin Leukopenie nachgewiesen. Familiäres Zusammentreffen mit anderen Blutkrankheiten, insbesondere mit Leukämien, wird von einer Reihe weiterer Autoren beschrieben (AUBERTIN, BICKEL, SEILER u. a.). Trotzdem ist zuzugeben, daß die wirklich verwertbaren Hinweise auf eine konstitutionelle Natur dieser Erkrankungen bisher relativ spärlich sind. Aus diesem Grunde habe ich mich bemüht, durch Sippenforschungen dem Problem näherzukommen. Zu diesem Zwecke haben wir von 5 Ausgangsprobanden, die an Panmyelophthise verstorben sind, die Familien hämatologisch untersucht. Als Ergebnis dieser umfangreichen Untersuchungen scheint hervorzugehen, daß

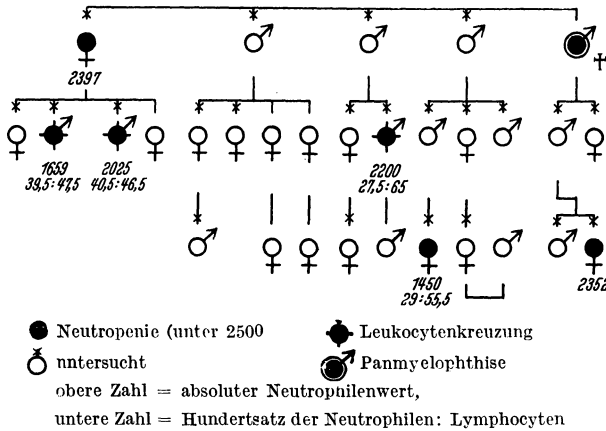


Abb. 48. Panmyelophthise. (Eigene Beobachtung.)

in folgender Richtung Blutbildveränderungen in der Familie möglich sind. In zwei der untersuchten Sippen zeigten weitere Familienmitglieder eine Tendenz zur Leukopenie. Die Verminderung der Leukocytenzahl geht in erster Linie auf Kosten der Granulocyten, was bei Berechnung der absoluten Neutrophilenzahlen besonders deutlich wird. Ein ähnliches Verhalten haben wir bei den von uns aufgestellten Leukopeniesippen gese-

hen, die ich unter der Bezeichnung „konstitutionelle familiäre Leukopenie“ beschrieben habe. In den drei anderen Sippen bewegten sich die Leukocytenzahlen der Familienmitglieder in normalen Grenzen; doch zeigte sich bei einer Reihe der Untersuchten eine auffällige Verschiebung des weißen Blutbildes insofern, als der prozentuale Anteil der Neutrophilen ebenfalls stark vermindert, der der Lymphocyten entsprechend vermehrt war. Ja, in manchen Fällen kam es direkt zu einer Leukocytenkreuzung, indem der Hundertsatz der Neutrophilen unter dem der Lymphocyten lag. Bei Berechnung der absoluten Werte handelt es sich um eine ausgesprochene Neutropenie. Verwertbare Verminderungen der Hämoglobin-, Erythrocyten- und Thrombocytenzahlen sind nicht gefunden worden.

Wenn man die auf diese Weise erhaltenen Stammbäume überblickt (Abb. 48), so gewinnt man den Eindruck, daß hier eine dominant vererbare Anlage vorliegt, die sich in erster Linie in einer starken Verminderung der neutrophilen Leukocyten äußert. Ich glaube, man darf in dieser Anlage eine Schwäche des Granulocytenapparates sehen, die zu aregeneratorischen Knochenmarkserkrankungen disponiert. Es würde sich also nur um eine Vererbungsgrundlage dieser Erkrankungen handeln, die keineswegs eine Manifestation der Krankheit zur Folge haben muß, sondern nur deren anlagebedingte Voraussetzung ist. Solche Menschen mit ausgesprochener Leukopenie bzw. Neutropenie scheinen mir aber gefährdet, und bei Einwirkung entsprechender Realisationsfaktoren (Vorkrankheiten und Giftwirkungen) wird man die Möglichkeit einer Krankheitsmanifestation nicht von der Hand weisen dürfen. Diese Annahme liegt um so näher, als man von den granulocytopenischen Erkrankungen weiß, daß eine Leukopenie bzw. Neutropenie der Manifestation lange Zeit vorausgehen kann (KOMMERELL, REYE, SCHRETZMEIER, KISSLING u. a.), und außerdem bei diesen

Erkrankungen auch ein chronischer, durch die Zeiten völligen Wohlbefindens unterbrochener Verlauf möglich ist (FRANKE, WOLF und AURIN, ALBACHT, STEIN, BOCK, GÄNSSLEN u. a.).

Abschließend läßt sich nach dem heutigen Stand der Forschung sagen, daß bei den aregeneratorischen Knochenmarkskrankheiten mit großer Wahrscheinlichkeit eine konstitutionelle Veranlagung angenommen werden muß. Damit ist natürlich nicht ausgeschlossen, daß bei massiver Einwirkung von Schädlichkeiten auch rein exogen bedingte Erkrankungen dieser Art vorkommen. Als konstitutionelle Veranlagung wäre eine Schwäche und leichte Erschöpfbarkeit des Knochenmarks anzusehen, die vor allem in einer prozentualen und absoluten Verminderung der neutrophilen Leukocyten zum Ausdruck kommt. Nach unseren eigenen Untersuchungen bei der Panmyelophthase scheint es sich um eine dominant vererbte Anlage zu handeln, die als Vererbungsgrundlage die Disposition zu den aregeneratorischen Knochenmarkserkrankungen schafft. Gleichartige Sippenuntersuchungen stehen für die Agranulocytose noch aus. Die Annahme einer erblichen Veranlagung ändert aber nichts daran, daß für die Manifestation der genannten Krankheiten die Realisationsfaktoren von entscheidender Bedeutung sind.

Aus dieser Anschauung erwächst die ärztliche Verpflichtung, solche knochenmarksschwachen Menschen, die in erster Linie an ihrer Granulocytopenie erkrankt werden, den genannten Schädlichkeiten (Strahlen, Medikamenten, Gewerbegiften usw.) nach Möglichkeit nicht in stärkerem Maße auszusetzen.

V. Weitere erblich bedingte Blutkrankheiten.

1. Speicherungskrankheiten.

Man kann heutzutage Zweifel an der Berechtigung haben, die hier berücksichtigten Speicherkrankheiten im Rahmen der Blutkrankheiten zu besprechen, denn namhafte Autoren wie PICK und BÜRGER sind der Ansicht, daß es sich dabei in erster Linie um Stoffwechselerkrankungen, und zwar um angeborene primäre Störungen des Lipoidstoffwechsels handelt. PICK lehnt ausdrücklich eine primäre Störung des reticuloendothelialen Apparates ab, für die nach seiner Ansicht alle greifbaren Unterlagen fehlen. Demgegenüber vertreten andere Autoren den Standpunkt, daß die primäre Erkrankung im reticuloendothelialen System gelegen sei. Da diese Streitfrage noch nicht als endgültig entschieden gelten kann, so sind wir einer Besprechung hier nicht aus dem Wege gegangen, zumal diese Krankheitsbilder in den bisherigen Darstellungen als sogenannte Reticulosen in den Kreis der hämatologischen Erkrankungen einbezogen worden sind. Weitere konstitutionelle Erkrankungen dieser Gruppe, wie etwa die Cholesterinspeicherkrankheit (SCHÜLLER-CHRISTIAN-HAND), fallen wegen ihrer andersartigen Lokalisation nicht in diesen Rahmen.

GAUCHERSche Krankheit. Wir haben es hier mit einer sehr seltenen Erkrankung zu tun, die erstmals im Jahre 1882 von GAUCHER beobachtet und bisher in etwa 100 Fällen beschrieben wurde. Es handelt sich um eine Lipoidose, bei der es zu einer Speicherung der sogenannten Cerebroside in den Zellen des reticuloendothelialen Systems kommt. Dementsprechend wird die entscheidende Diagnose durch den mikroskopischen Nachweis der GAUCHERSchen Speicherzellen in Milz- oder Sternalpunktat gestellt. Als wichtigste klinische Erscheinungen kennen wir einen riesigen Milztumor und auch eine starke Vergrößerung der Leber. Dazu kommt eine bräunliche Verfärbung vor allem derjenigen Körperteile, die der Sonne ausgesetzt sind, und eine charakteristische pingueculaartige Verdickung der Conjunctiven. Als hämatologische Zeichen haben wir eine mäßige, manchmal auch schwere hypochrome Anämie, eine Leukopenie und schließlich auch Thrombopenie mit den Erscheinungen der hämorrhagischen Diathese.

Bisweilen werden bei früher Manifestation der Krankheit infantilistische Züge gefunden, die im Sinne eines hämatischen Infantilismus zu deuten sind. In manchen Familien wird eine ossale Form der Erkrankung beobachtet, bei der die Knochen mit GAUCHER-Zellmassen durchsetzt sind, die zu deformierenden und destruierenden Prozessen führen können. Milzexstirpation hat nur die Bedeutung einer symptomatischen Therapie und ist von sehr umstrittenem Wert.

Die GAUCHERSche Krankheit beginnt in der Regel in der frühesten Jugend, zeigt einen außerordentlich chronischen Verlauf über Jahrzehnte und führt schließlich an interkurrenten Erkrankungen, bei denen die Tuberkulose eine besondere Rolle spielt, in anderen Fällen auch an Kachexie und Anämie zum Tode. Die Angaben der Literatur stimmen darin überein, daß Frauen häufiger als Männer von dem Leiden befallen werden. Die darüber mitgeteilten Zahlen sind sehr verschieden, früher sprach man von einem Verhältnis 7 : 1, in neueren Arbeiten

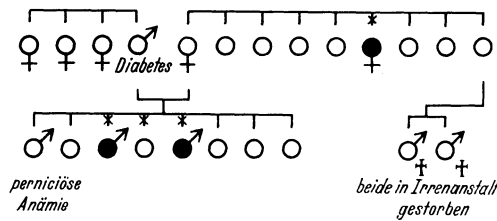


Abb. 49. GAUCHERSche Krankheit. (Sippentafel nach FLEISCHHACKER und KLIMA.)

mit größerem Krankengut etwa von 2 : 1. Die bisher beobachteten Kranken zählen in der Hauptsache zur weißen Rasse und sind in auffallend großer Zahl jüdischer Abstammung; vereinzelt ist auch über die Erkrankung bei Negern (HOFFMANN und MAKLER) und Japanern (REISS und CATO) berichtet worden.

Für die Frage der Vererbung hat uns die Zwillingforschung bisher

keine Anhaltspunkte gegeben, dagegen ist auf Grund zahlreicher Beobachtungen bekannt, daß die GAUCHERSche Krankheit in etwa einem Drittel, nach ATKINSON in der Hälfte der Fälle familiär unter Geschwistern auftritt (COLLIER, BRILL-MANDLEBAUM-LIBMAN, GRAZIDEI, FEIERTAG, HARVIER und LEBÉE, KVEIM, SANTÉE, MÜHSAM u. a.). Dementsprechend ist in den früheren Arbeiten immer nur von familiärem Auftreten gesprochen worden. Andererseits haben schon RETIG und auch BYCHOWSKY in zwei aufeinanderfolgenden Generationen das hereditäre Auftreten der Krankheit beobachtet; später hat ANDERSON einen Stammbaum aufgestellt, der allerdings nur auf anamnestischen Angaben aufgebaut ist. Auch WORINGER verfolgte 10 Jahre lang die Geschichte einer Familie und kommt zu dem Ergebnis, „daß der Morbus Gaucher sich nach den MENDELSchen Gesetzen zu vererben scheint“. Mit Sicherheit haben erst FLEISCHHACKER und KLIMA auf Grund von Sternalpunktionen das hereditäre Vorkommen der Krankheit in zwei Generationen bewiesen (Abb. 49). In Übereinstimmung damit haben auch BLOEM, GROEN und POSTMA dominante Vererbung in zwei Familien sicherstellen können. Wenn bisher fast ausschließlich familiäres Auftreten beschrieben wurde und kaum Stammbäume vorhanden sind, so dürfte das einerseits an der Schwierigkeit der Diagnose liegen, andererseits daran, daß die Krankheit vor der klinischen Manifestation lange Zeit in latenter Form bestehen kann. Durch die Einführung der Sternalpunktion dürfte es in Zukunft leichter sein, in exakter Weise den Erbgang der Erkrankung zu verfolgen. Nach dem bis jetzt vorliegenden Beobachtungsgut ist mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit damit zu rechnen, daß der Morbus Gaucher als kongenitales Leiden einem *dominanten* Erbgang folgt.

NIEMANN-PICKSche Krankheit. Die klinischen Erscheinungen stehen in weitgehender Übereinstimmung mit denen der soeben besprochenen GAUCHERSchen Erkrankung. Nur kommt es bei dieser noch selteneren Lipoidose zu einer Speicherung von Phosphatiden in den Zellen des reticuloendothelialen Systems und darüber hinaus auch in den Zellen der verschiedensten Organe. Die NIEMANN-PICKSche Krankheit zeigt eine ausgesprochene Frühmanifestation und spielt sich

bis zu ihrem tödlichen Ausgang meist in den ersten zwei Lebensjahren ab. Die in etwa $\frac{1}{3}$ der Fälle mit der NIEMANN-PICKSchen Krankheit kombinierte infantile familiäre Amaurose mit Idiotie (TAY-SACHS) wird von der Mehrzahl der Autoren (PICK, BIELSCHOWSKY, SPIELMEYER, KUFFS, KNOX und Mitarbeitern u. a.) auf dieselbe pathogenetische Grundlage zurückgeführt. Dafür würde auch die jüngste Beobachtung von BROWER sprechen, der typische Schaumzellen in Milz und Herzmuskeln bei TAY-SACHSScher Krankheit nachweisen konnte, während schon früher SPIELMEYER die Ablagerung lipoider Stoffe in den Ganglienzellen nachgewiesen hat. Ähnlich wie bei Morbus Gaucher ist auch hier das weibliche Geschlecht stärker bevorzugt als das männliche, und fast ausschließlich sind jüdische Rassenangehörige davon betroffen.

Bisher ist nur familiäres Auftreten beobachtet worden. FREUDENBERG sah konkordantes Verhalten bei einem wahrscheinlich eineiigen Zwillingpaar. Soweit ich sehe, konnten aber nirgends Stammbäume aufgestellt werden. Es lag deshalb die Annahme eines recessiven Erbganges nahe. Wenn man aber die TAY-SACHSSche Krankheit als besondere klinische Erscheinungsform in diesen pathogenetischen Kreis mit einbezieht, so wäre an einen dominanten Erbgang zu denken. Entgegen dem Widerspruch von SCHAFFER haben dann auch die oben genannten Autoren diesen Standpunkt vertreten, und KUFFS konnte einen Stammbaum aufstellen, in dem „bei Vater und Vaters Schwester die Erbkrankheit in Form einer Retinitis pigmentosa repräsentiert wird, in der folgenden Generation (Abkömmlinge des kranken Vaters) von 4 Kindern 2 an der Spätform der amaurotischen Idiotie erkrankten und der kranke männliche Nachkomme am Ende einer jahrzehntelang andauernden, in Schüben verlaufenden amaurotischen Idiotie auch noch von der klinisch scharf ausgeprägten schweren Störung des Lipoidstoffwechsels im Organismus betroffen wurde.“ Im Hinblick auf diesen Stammbaum darf ich als bekannt voraussetzen, daß nach der ophthalmologischen Literatur eine besondere Form der Retinitis pigmentosa mit amaurotischer Idiotie vergesellschaftet vorkommt. VAN BOGAERT sah mehrere Fälle von amaurotischer Idiotie in zwei Generationen einer Familie, in der die Schwester eines Patienten an NIEMANN-PICKScher Erkrankung starb; die Diagnose konnte jeweils autoptisch gesichert werden.

Nach alledem ist heute an einem engen genetischen Zusammenhang zwischen NIEMANN-PICKScher Krankheit und gewissen Formen der amaurotischen Idiotie und der Retinitis pigmentosa nicht zu zweifeln. Um aber zu sicheren erbbiologischen Schlüssen zu kommen, bedarf es weiterer Untersuchungen, die in Zusammenarbeit von Internisten, Psychiatern und Ophthalmologen durchzuführen sind.

2. Familiäre Cholämie. Familiäre konstitutionelle Hyperbilirubinämie.

Die Kleinheit und Uneinheitlichkeit des vorliegenden Beobachtungsgutes, die ungenügende differentialdiagnostische Abgrenzung gegen andere mit Hyperbilirubinämie einhergehende Erkrankungen, besonders gegenüber den auf dem gesicherten Boden der Stammbaumsforschung nachgewiesenen latenten und kompensierten Fällen des hämolytischen Ikterus (GÄNSSLEN), lassen starke Zweifel aufkommen an der Berechtigung eines selbständigen Krankheitsbildes der familiären Cholämie bzw. der konstitutionellen familiären Hyperbilirubinämie. Ehe also diese Frage geklärt ist, erscheint es zwecklos, im Rahmen dieses Handbuches auf die Vererbung der genannten Krankheiten einzugehen.

3. Paroxysmale Hämoglobinurie.

Die Beschäftigung mit der Erbbiologie dieser Krankheit, die teils als Kälte-hämoglobinurie, teils als Marschhämoglobinurie klinisch in Erscheinung tritt, ist unbefriedigend, weil bis heute einigermaßen verwertbare Bearbeitungen

dieses Problems fehlen. Es liegen wohl einzelne Berichte über familiäres Auftreten der Krankheit vor (SAUNDBEY, HERRINGHAM, JOSEPH, TRUMPP, JEHLE, JONES und JONES u. a.), doch beruhen diese zum Teil nur auf anamnestischen Angaben, zum Teil liegen Kombinationen mit Lues vor, die die erbbiologische Auswertung erschweren. Die Frage nach der erblichen Bedingtheit dieser Krankheit muß daher bei dem heutigen Stand des im Schrifttum niedergelegten Beobachtungsgutes offen bleiben.

4. Porphyrrie.

Das Wesen dieser sehr seltenen Krankheit besteht in einer chemischen Stoffwechselstörung, bei der es zu vermehrter Bildung von Porphyrinen im Organismus kommt, die in Stuhl und Urin zur Ausscheidung gelangen. Klinisch überwiegt die durch Krankheiten und exogene Momente hervorgerufene symptomatische Form der Porphyrrie, bei der wir allerdings auch mit einer individuellen, besonders dem weiblichen Geschlecht eigenen Disposition zu rechnen haben. An dieser Stelle wollen wir uns aber nur mit der familiär und hereditär auftretenden, konstitutionellen Porphyrrie befassen. Es sind verschiedene Einteilungsvorschläge gemacht worden, die die Schwierigkeiten einer sinnvollen Gruppierung erkennen lassen. Bei erbbiologischer Betrachtung scheint es zweckmäßig, eine *Porphyria congenita* (GÜNTHER) und eine *Porphyria acuta* zu unterscheiden. Die kongenitale Porphyrrie neigt zu Frühmanifestation und geht mit Lichtempfindlichkeit der Haut einher. Als Folge der Lichteinwirkung kommt es zu Blasenbildung im Gesicht und an den unbedeckten Körperteilen, die dann zu tiefgreifenden Gewebszerstörungen und Verstümmelungen mit braunpigmentierter Hautvernarbung führen können. In der dermatologischen Literatur finden sich diese Fälle vielfach unter der Bezeichnung *Hydroa vaccini-formis*. Die prognostisch ungünstigere *Porphyria acuta*, die vorwiegend im Erwachsenenalter manifest wird, ist durch abdominelle und nervöse Krankheitserscheinungen charakterisiert. Die abdominellen Erscheinungen sind nach GÜNTHER durch die Trias Darmkolik, Erbrechen und Stuhlverhaltung gekennzeichnet; sie sind mitunter recht uncharakteristisch und verschwommen und dadurch der Diagnose schwer zugänglich. Die nervösen Symptome verlaufen unter dem Bild einer Polyneuritis und aufsteigenden Lähmung.

Neben dem Porphyrinnachweis in Urin und Stuhl ist für die Diagnose die rote oder braune Verfärbung des stark sauren Harns von Wichtigkeit, wobei zu beachten ist, daß auch ein normal gefärbter Harn ausgeschieden werden kann, der erst bei längerer Lichteinwirkung charakteristisch nachdunkelt. Von besonderer Bedeutung erscheint für die Erbforschung, daß nach den Erfahrungen WALDENSTRÖMS bei der *Porphyria acuta* latente Stadien der Krankheit vorkommen, in denen zu gewissen Zeiten alle für die Diagnose charakteristischen Zeichen fehlen und lediglich eine Chromogenauscheidung im Urin nachweisbar ist. Inwieweit diese erbbiologisch wichtige Beobachtung von latenten Formen auch für die *Porphyria congenita* zutrifft, muß die weitere Erfahrung lehren.

Es scheint, daß die akute Porphyrrie in gewissen Gegenden (Nordschweden, Ostschweiz) infolge starker Verbreitung der erblichen Anlage relativ häufig vorkommt — so hat WALDENSTRÖM z. B. in seiner schwedischen Heimat allein 103 Fälle von akuter Porphyrrie festgestellt —, während die kongenitale Porphyrrie nach dem vorliegenden Krankengut als eine extrem seltene Erkrankung gelten muß. Die kongenitale Porphyrrie kann sich schon in der frühesten Kindheit äußern und wurde sowohl von VANNOTTI wie auch von GARROD schon bei der Geburt festgestellt. Demgegenüber manifestiert sich die akute Porphyrrie erst im Laufe des Lebens mit einem Gipfel im 3.—5. Lebensjahrzehnt. Was die Geschlechtsverteilung anlangt, so scheint bei der kongenitalen Porphyrrie das

männliche Geschlecht deutlich zu überwiegen, während bei der akuten Porphyrie nach WALDENSTRÖM die Frauen stärker befallen sind (67 Frauen : 36 Männer).

Die Beurteilung der Rassenbeteiligung begegnet Schwierigkeiten, weil aus den einzelnen Arbeiten nicht immer zu schließen ist, ob es sich um eine kongenitale oder akute Porphyrie handelt. Eine rassische Begrenzung ist nicht erkennbar, Porphyrinerkrankungen wurden sowohl bei der weißen als auch bei der gelben und schwarzen Rasse beschrieben.

Bei der Diskussion der *Vererbung* muß festgestellt werden, daß die Mehrzahl der Beobachtungen von *kongenitaler Porphyrie* bisher Einzelfälle darstellen. Von zahlreichen Autoren wurde aber auf familiäres Vorkommen hingewiesen; allerdings sind nicht alle Fälle klinisch einwandfrei gesichert. Entsprechende Beobachtungen sind von GAGEY, ANDERSON, ARZT-HAUSMANN, EHRMANN, SIEMENS, SCHREUS und CARRIÉ und vielen anderen zumeist im dermatologischen

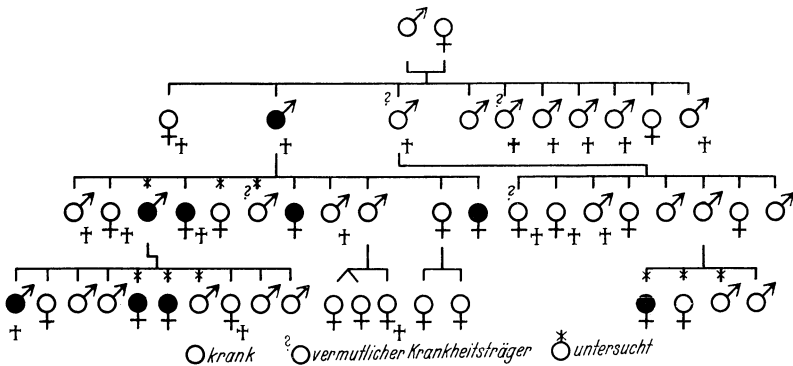


Abb. 50. Porphyria acuta. (Sippentafel nach WALDENSTRÖM.)

Schrifttum niedergelegt. Von besonderer Bedeutung sind diejenigen Fälle, bei denen Konsanguinität der Eltern vorliegt. Soweit ich sehe, gibt es bisher drei Beobachtungen von elterlicher Blutsverwandtschaft, nämlich bei ARZT-HAUSMANN und bei TOYAMA, außerdem hat HOFFMANN zeigen können, daß die ursprünglich sporadischen Fälle von NEBELTHAU-VOLLMER-KLEE und SCHMIDT-LA BAUME derselben Sippe angehören, bei der er zumindest in einem Zweig Konsanguinität gesichert hat. Leider ist auf dieses erbbiologisch wichtige Moment der Verwandtenehe in den meisten früheren Arbeiten überhaupt nicht geachtet worden. Im Hinblick auf das familiäre Auftreten und auf die mehrfach gesicherte elterliche Blutsverwandtschaft wird man in Übereinstimmung mit den meisten Autoren (SIEMENS u. a.) annehmen müssen, daß es sich um einen *recessiven Erbgang* handelt. Der Vollständigkeit halber möchte ich aber darauf hinweisen, daß in einigen wenigen Arbeiten (RADAËLI, BORZOW und GRIFFITH) Stammbäume vorliegen, die scheinbar eine dominante Vererbung einer mit Porphyrinausscheidung einhergehenden Hydroa vacciniformis belegen. Auch werden klinische Mischformen mit dominantem Erbgang beschrieben, wie es etwa bei der Beobachtung von VANNOTTI der Fall zu sein scheint.

Bei der Vererbung der *akuten Porphyrie* können wir uns neben den Beobachtungen von BARKER und ESTES, MICHELI und DOMINICI, LÜTHY, BERONIUS, ENGEL und WALLQUIST und anderen vor allem auf die grundlegenden Untersuchungen von WALDENSTRÖM berufen, der die Stammbäume von 19 Sippen aufgestellt und den *dominanten Erbgang* einwandfrei nachgewiesen hat. Aus seiner sowohl nach der chemischen als auch nach der klinischen und erbbiologischen Seite vorbildlich durchgeführten Arbeit entnehme ich den hier abgebildeten Stammbaum (Abb. 50).

Schrifttum.*Lehr- und Handbücher.*

- ARNETH, J.: Die speziellen Blutkrankheiten im Lichte der qualitativen Blutlehre, Bd. I. Münster i. Westf. 1928.
- BAAR-STRANSKY: Die klinische Hämatologie des Kindesalters. Wien: Franz Deutike 1928. — BAUER, J.: Die innere Sekretion. Berlin u. Wien: Julius Springer 1927. — Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Berlin: Julius Springer 1917 u. 1921. — BAUR-FISCHER-LENZ: Menschliche Erblehre und Rassenhygiene, 4. Aufl., Bd. 1/2. München: J. F. Lehmann 1932 u. 1936. — BRUGSCH, TH.: Lehrbuch der inneren Medizin, 2. Aufl., Bd. 1 u. 2. Berlin u. Wien 1930/31; 3. Aufl. 1936.
- Chirurgie, Die: Herausgeg. von KIRSCHNER u. NORDMANN, Lief. 15, Bd. VI/2. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1927.
- DOMARUS, v.: Einführung in die Hämatologie, 4. Aufl. Leipzig: Georg Thieme 1929.
- EPPINGER, H.: Die Leberkrankheiten. Wien: Julius Springer 1937. — EPPINGER u. RANZI: Die hepato-lienalen Erkrankungen. Berlin: Julius Springer 1920.
- FINKELSTEIN, H.: Lehrbuch der Säuglingskrankheiten, 3. Aufl. Berlin: Julius Springer 1924.
- GRAVITZ, E.: Klinische Pathologie des Blutes nebst einer Methodik der Blutuntersuchungen und spez. Pathologie und Therapie der Blutkrankheiten, 4. Aufl. Leipzig: Georg Thieme 1911.
- Handbuch der praktischen Medizin. Herausgeg. von EBSTEIN u. SCHWALBE, Bd. 1/2. Stuttgart: Ferdinand Enke 1899/1900. — Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe. Herausgeg. von A. SCHITTENHELM, Bd. 1/2. Berlin: Julius Springer 1925. — Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Herausgeg. von HENKE u. LUBARSCH, Bd. I/1. 1926. — Handbuch der inneren Medizin. Herausgeg. von BERGMANN u. STAEHELIN, 2. Aufl., Bd. IV/1,2. Berlin: Julius Springer 1926/27. — Handbuch der Kinderheilkunde. Herausgeg. von PFAUNDLER u. SCHLOSSMANN, 4. Aufl. Berlin: F. C. W. Vogel 1931. — Handbuch der allgemeinen Hämatologie. Herausgeg. von HIRSCHFELD u. HITTMER. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1932. — HERZ: Differentialdiagnose der Blutkrankheiten. Praktische Differentialdiagnostik, Bd. I. Dresden: Theodor Steinkopff 1929.
- JAGIĆ u. KLIMA: Klinik u. Therapie der Blutkrankheiten. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1934.
- Lehrbuch der inneren Medizin. Herausgeg. von ASSMAN, v. BERGMANN u. a., 3. Aufl., Bd. 2. Berlin: Julius Springer 1936.
- MATTHES-CURSCHMANN: Lehrbuch der Differentialdiagnose innerer Krankheiten, 7. Aufl. Berlin: Julius Springer 1934.
- NAEGELI, O.: Allgemeine Konstitutionslehre. Berlin: Julius Springer 1934. — Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 5. Aufl. Berlin: Julius Springer 1931. — Differentialdiagnose in der inneren Medizin, Lief. 2. Leipzig: Georg Thieme 1936. — Neue deutsche Klinik. Herausgeg. von G. KLEMPERER, Bd. 13, Erg.-Bd. 3. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1935. — Neue deutsche Klinik. Herausgeg. von R. COBET u. K. GUTZEIT, Bd. 14, Erg.-Bd. 4. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1936.
- Pathologie, Spezielle, und Therapie innerer Krankheiten. Herausgeg. von KRAUS u. BRUGSCH, Bd. 8 u. 11. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1920 u. 1927.
- ROSENOW, G.: Blutkrankheiten. Berlin: Julius Springer 1925.
- SCHILLING, V.: Das Blutbild und seine klinische Verwertung. Jena: Gustav Fischer 1929. — Blut und Erbe. (Über die Eigenschaften des Blutes, seine Aufgabe im menschlichen Körper usw.) Hamburg: Hanseatische Verlagsanstalt 1936. — SCHLEIP u. ALDER: Atlas der Blutkrankheiten, 3. Aufl. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1936. — SCHULTEN, H.: Die Sternpunktion als diagnostische Methode. Leipzig: Georg Thieme 1937. — Lehrbuch der klinischen Hämatologie. Leipzig: Georg Thieme 1939. — STRÜMPFEL-SEYFARTH: Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten, 31./32. Aufl. Berlin: Julius Springer 1934. — System of Medicine: Ed. by ALLBUTT and ROLLESTON, II. Ed., Vol. V. London: Macmillan & Co. 1909.
- TANDLER: Lehrbuch von TANDLER, Bd. I. Leipzig: F. C. W. Vogel 1926.
- VERSCHUER, Frhr. v.: Erbpathologie, 2. Aufl. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1934.
- WAARDENBURG, P. J.: Das menschliche Auge und seine Erbanlagen. Haag: Martinus Nyhoff 1932. — WEITZ, W.: Die Vererbung innerer Krankheiten. Stuttgart: Ferdinand Enke 1936.
- ZIBORDI, F.: Ematologia Infantile (normale e patologica). Milano: Soc. An. Istituto Editoriale Scientifico 1925.

Einzelarbeiten.

Blutkrankheiten und Vererbung. (Allgemeines.)

ASCHNER, B.: Bericht über neuere Arbeiten aus Deutschland auf dem Gebiete der menschlichen Vererbungslehre. Wien. klin. Wschr. **1935 I**, 765. — ASCHOFF, L.: Konstitution und Erbkrankheiten. Arch. orthop. Chir. **37**, 278 (1937). — ASKANAZI, M.: Die pathologische Anatomie der Anämien im Lichte der geographischen Pathologie. Fol. haemat. (Lpz.) **58**, 289 (1937).

BAUER, J.: Die Beziehungen der Vererbungslehre zur Endokrinologie. Wien. klin. Wschr. **1935 II**, 1103. — Schweiz. med. Wschr. **1936 I**, 456. — BAYER, W.: Sammelreferat der in den Jahren 1929 und 1931 auf dem Gebiete der Pädiatrie erschienenen deutschen hämatologischen Arbeiten. Fol. haemat. (Lpz.) **47**, 451 (1932). — BERNSTEIN, F.: Zusammenfassende Betrachtung über die erblichen Blutstrukturen des Menschen. Z. Abstammungslehre **37**, 237 (1925). — BETHEL, F. H., R. ISAACS, S. M. GOLDHAMER and C. C. STURGIS: Progress in internal medicine. Blood. A review of the recent Literature. Arch. int. Med. **61**, 923 (1938).

CLASSEN, R.: Vererbungen von Krankheiten und Krankheitsanlagen durch mehrere Generationen. Arch. Rassenbiol. **13**, 31 (1921). — CLAUSSEN, F.: Über Erbllichkeit innerer Krankheiten. Zbl. inn. Med. **1937**, 897, 913, 929. — CORYN, G.: Le rôle des endocrines (parathyroïdes exceptées) sur la pathologie des os. C. r. Congr. franc. Méd. **1936**, 173 (24. sess. Paris 1936). — CURTIUS, F. u. R. SIEBECK: Konstitution und Vererbung in der klinischen Medizin. Berlin: A. Metzner 1935. — CZELLITZER, A.: Praktische Ergebnisse des V. internat. Vererbungskongresses. Dtsch. med. Wschr. **1927 II**, 1815.

DONDI, G.: Sindromi emolitiche nell'infanzia. Osp. magg. **1937**, 203 (Monographie, Lit.).

EDENS, E.: Die Konstitution als Krankheitsgrundlage. Klin. Wschr. **1938 I**, 433.

FANCONI, G.: Die primären Anämien und Erythroblastosen des Kindesalters. 45. Kongreß dtsh. Ges. Kinderheilk. 1936. Mschr. Kinderheilk. **68**, 129 (1937). — FISCHER, E.: Die heutige Erblehre in ihrer Anwendung auf den Menschen. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **46**, 9 (1934).

GÄNSSLEN, M.: Vererbung innerer Krankheiten an Hand von Stammbäumen. Z. Abstammungslehre **54**, 299 (1930). — GEBBING, M.: Interne und neurologische Zwillingsstudien. Dtsch. Arch. klin. Med. **178**, 472 (1936). — GLATZEL, H.: Der Anteil von Erbanlage und Umwelt an der Variabilität des normalen Blutbildes. Dtsch. Arch. klin. Med. **170**, 470 (1931). — GLOOR, G.: Die klinische Bedeutung der qualitativen Veränderungen der Leukozyten. Leipzig: Georg Thieme 1929. — GÜNTHER, H.: Die konstitutionelle Morphologie des menschlichen Gebisses. Erg. Path. **29** (1934), 145.

HANHART, E.: Über die Bedeutung der Erforschung von Inzuchtgebieten an Hand von Ergebnissen bei Sippen mit hereditärer Ataxie usw. Schweiz. med. Wschr. **1924 II**, 1143. — HEBERER, G.: Rassenforschung. Überblick über das Schrifttum des Jahres 1936. Jkurse ärztl. Fortbildg., Jan. **1937**. — HEGLER, C.: Blutkrankheiten (Frühsymptome und ihre praktische Bedeutung). Med. Welt **8**, 12, 48 (1934). — HEILMEYER, L.: Erkennung und Behandlung der Anämien. Erg. inn. Med. **55**, 320 (1938). — HIRSCHFELD, H.: Blutkrankheiten und Konstitution. Klin. Fortbild. **3** (1935). — HOFF, F.: Beiträge zur Pathologie der Blutkrankheiten. Virchows Arch. **261**, 153 (1926). — HOFMEIER, K.: Die Bedeutung der Erbanlagen für die Kinderheilkunde. Arch. Kinderheilk. **1938**, Beih. 14, 1.

ISAACS, R.: The bone marrow in anemia. The red blood cells. Amer. J. med. Sci. **193**, 181 (1937).

JUST, G.: Die Tagung der deutschen Gesellschaft für Vererbungswissenschaft in Jena, 4.—6. Juli 1935. Erbarzt **2**, 138 (1935).

KATSUNUMA, S.: Anämie (Japan), klinische Seite. Nagoya J. med. Sci. **11**, 19 (1937). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **92**, 387 (1937). — KLIMA, R.: Sternalpunktion und Knochenmarksbild bei Blutkrankheiten. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1938. — Einteilung der Anämien. Med. Welt **1938 I**, 137. — KRAUS, F.: Krankheiten der sogenannten Blutdrüsen. W. EBSTEIN u. J. SCHWALBES Handbuch der praktischen Medizin, Bd. II, S. 125. 1900.

LATTES-SCHIFF: Die Individualität des Blutes. Berlin: Julius Springer 1925. — LAUDA, E.: Über die Bedeutung der Milz für die Blutkrankheiten. Klin. Wschr. **1937 II**, 977. — LAUER, A.: Zur Kenntnis der erblichen Blutstruktur. Z. gerichtl. Med. **11**, 264 (1928). — LEHMANN, W.: Neue Ergebnisse der Erbforschung. Med. Klin. **1935 II**, 1211. — LEHNDORFF, H.: Familiäre und hereditäre Anämie. Wien. klin. Wschr. **1935 I**, 748. — LIFSCHITZ, M. J.: Zur Klassifikation der Anämien. Fol. haemat. (Lpz.) **43**, 359 (1931).

MARKOFF, N.: Die Beurteilung des Knochenmarks durch Sternalpunktion. Dtsch. Arch. klin. Med. **179**, 113 (1937). — MARTIUS: Konstitution und Vererbung. Berlin: Julius Springer 1914. — MEDVEI, C. V. u. St. BJÖRK: Ungewöhnliche Kombination verschiedener Anämien mit Ikterus. Wien. Arch. klin. Med. **31**, 287 (1937). — MORAWITZ, P.: Erbliche und konstitutionelle Faktoren bei einigen Blutkrankheiten. Münch. med. Wschr. **1936 II**, 2073. — MORRIS, L. M. and E. H. FALCONER: Familial blood dyscrasias. Arch. int. Med. **34**, 757 (1924).

NAEGELI, O.: Ergebnisse und Ziele der heutigen klinischen Hämatologie. Schweiz. med. Wschr. **1923 I**, 789. — Die Analyse der Anämien. Jkurse ärztl. Fortbildg, 17. März **1926**, 32. — Über den familiären Typus gewisser Erbkrankheiten und dessen Bedeutung. Schweiz. med. Wschr. **1932 I**, 177. — Klinische Erbpathologie innerer und Nervenkrankheiten. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **46**, 54 (1934). — Blutkrankheiten als Konstitutions- und Erbkrankheiten. Med. Welt **1934**, 465. — Probleme der heutigen Konstitutionslehre im Gebiete der inneren Medizin. Helvet. med. Acta **1934 I**, 104. — Über die Entstehung und Behandlung der Anämien. Wien. klin. Wschr. **1935 I**, 225. — Grundsätzliche wichtige Ergebnisse der Konstitutionslehre und Konstitutionspathologie. Norsk. Mag. Laegevidensk. **97**, 217 (1936). — Geographisch-medizinische Erforschung der Anämien. Fol. haemat. (Lpz.) **58** 320 (1937).

OSTERTAG, M.: Die Abhängigkeit des Erythrocytendurchmessers und des Blutbildes von erblichen Einflüssen nach Untersuchungen an Zwillingen. Dtsch. Arch. klin. Med. **178**, 201 (1935). — OSWALD, A.: Blutkrankheiten und Inkretion. Klin. Wschr. **1934 I**, 681.

PERNOKIS, E. W.: Blood studies. A report of 2728 cases. J. amer. med. Assoc. **108 II**, 1686 (1937). — PFAUNDLER, P.: Pathologie des Blutes und der Blutungsbereitschaft. FEERS Lehrbuch der Kinderheilkunde, 2. Aufl. 1934.

RICCITELLI, L.: Betrachtung über die klinische Bedeutung der hämoendokrinopathischen Syndrome. Münch. med. Wschr. **1932 II**, 1745. — RÖSSLE, R.: Innere Krankheitsbedingungen, Teil 3 u. 4. ASCHOFFS Pathologische Anatomie, Bd. 1. 1928. — ROHR, K.: Knochenmarksmorphologie des menschlichen Sternalpunktes. Klinische Fortbildung. Neue deutsche Klinik, Erg.-Bd. 4, S. 448. 1936. ROLLESTON, H.: The hereditary factor in some diseases of the haemopoetic system. Lecture I. Bull. Hopkins Hosp. **43**, 61 (1928).

SCHMIDT, R.: Bluterkrankungen und Blutveränderungen in ihren Beziehungen zu Hals-Nasen-Ohren-Erkrankungen. Med. Klin. **1934 I**, 77. — SCHOTTKY, J.: Rasse und Krankheit. München: J. F. Lehmann 1937. — SCHULTZ, W.: Wesen und Bedeutung der menschlichen Konstitution. Grundsätzliches zur Konstitutionslehre der Gegenwart. Konstit. u. Klinik. **1**, 12 (1938). — SCHWEMMLE, J.: Die Rolle des Plasmas für die Vererbung. Erbarzt **2**, 179 (1935). — SEYDERHELM, R.: Neue Ergebnisse aus dem Gebiet der Psychologie und Physiologie der Blutbildung. Z. ärztl. Fortbildg **1936**, 27. — Neuere Ergebnisse auf dem Gebiete der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe. Jkurse ärztl. Fortbildg, 28. März **1937**, 12. — SIEBECK, R.: Allgemeine Erbpathologie innerer Krankheiten. Lehrbuch der inneren Medizin, herausgeg. von ASSMANN, v. BERGMANN u. a., Bd. I. — SIMMEL, H.: Blutkrankheiten und Konstitution. Münch. med. Wschr. **1924 II**, 1189. — STÖTTER, G.: Neuere Gesichtspunkte zur Differentialdiagnose von Blutkrankheiten. Z. ärztl. Fortbildg **34**, 285 (1937).

TOENNIENSEN, E.: Vererbungsforschung und innere Medizin. Erg. inn. Med. **17**, 399 (1919).

VELDEN, R. v. D.: Klinische Konstitutionslehre. MOHR u. STAHELINS Handbuch der inneren Medizin, Bd. 4/1, S. 377. 1926. — VERSCHUER, O. Frhr. v.: Erbprognose bei Krankheiten. Dtsch. med. Wschr. **1934 I**, 88. — Erblichkeit innerer Krankheiten. Dtsch. med. Wschr. **1934 II**, 1194. — Die heutige Erblehre des Menschen. (Allgemeine Erbpathologie.) Mschr. Kinderheilk. **62**, 113 (1934). — Allgemeine Erbpathologie. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **46**, 35 (1934). — Die Eheberatung bei inneren Krankheiten. Erbarzt **3**, 81 (1936).

WEIL, E. P. et L. POLLET: Le sol hématique. Considérations générales sur les maladies familiales du sang. Sang **1**, 307 (1927). — WETZ, W.: Über die Erblichkeit der Erkrankungen des Herzens, der Gefäße, der Nieren und der blutbildenden Organe. W.: KLEIN: Wer ist erbggesund und wer ist erbkrank?. Jena: J. Fischer 1935. — WERNER, M.: Die Bedeutung der Vererbung in der inneren Medizin, Frauenheilkunde, Geburtshilfe und in der Neurologie. Erbarzt **1934**, 10. — Abnorme Konstitution mit Anämie. Ein Beitrag zur Strukturanalyse innerer Krankheiten. Z. Konstit.lehre **17**, 580 (1935). — WILLI, H.: Ergebnisse der Knochenmarkspunktion bei Anämie und hämorrhagischer Diathese. Mschr. Kinderheilk. **68**, 228 (1937). — WINTROBE, M. M.: Anemia. Classification and treatment on the basis of differences in the average volume and hemoglobin content of the red corpuscles. Arch. int. Med. **54**, 256 (1934). — WITTS, L. J.: The pathology and treatment of anemia. Lecture III. Lancet **1932 I**, 601, 653.

ZANATY, A. F.: Die Blutkrankheiten des Sektionsmaterials der letzten 11 Jahre des pathologischen Institutes der Universität Berlin (Charité-Krankenhaus) nebst Anführungen einiger bemerkenswerter Fälle. Virchows Arch. **294**, 315 (1935). — ZIEMANN, H.: Ergebnisse einer hämatologischen Rundfrage. Festschrift NOCHT, S. 683. 1937. — ZÜNDEL, W.: Blutgruppenbestimmungen speziell bei Blutkrankheiten. Klin. Wschr. **1933 II**, 1872.

Elliptocytose.

BABUDIARI, B.: Alcuni nuovi casi di ellipsocitemia. Haematologica (Pavia) **17**, 73 (1936). — Due casi di ellipsocitemia (ovalocitemia). Prima segnalazione in Italia. Haematologica (Pavia) **17**, 135 (1936). — BERNHARDT, H.: Ovalocytose der Erythrocyten als Anomalie.

- Dtsch. med. Wschr. **1928 I**, 987. — BERTELSEN, A.: Danish family with „camoloid“ Blood corpuscles; constitutionell elliptocytosis, ovalocytary anemia. Ugeskr. Laeg. (dän.) **100**, 136 (1938). — BISHOP, W. F.: Elliptical human erythrocytes. Arch. int. Med. **14**, 388 (1914).
- CHENEY, G.: Elliptic human erythrocytes. J. amer. med. Assoc. **98**, 878 (1932). — COOK, J. E. and J. MEYER: Severe anemia with remarkable elongated and sickle-shaped red blood cells and chronic leg ulcers. Arch. int. Med. **16**, 644 (1915).
- DRESBACH, M.: Elliptical human red blood corpuscles. Science (N. Y.) **19**, 469 (1904). — Elliptical human erythrocytes. Science (N. Y.) **21**, 473 (1905).
- FINDEL, A.: Polska Gaz. lek. **10**, 562 (1933). Sammelref. Fol. haemat. (Lpz.) **53**, 347 (1935). — FLINT, A.: Elliptical human erythrocytes. Science (N. Y.) **19**, 796 (1904). — FLORMAN, A. L. and M. M. WINTROBE: Human elliptical red corpuscles. Bull. Hopkins Hosp. **63**, 209 (1938). — FULD, E.: Bemerkungen zu der Arbeit A. A. HLJMANS v. D. BERGH: Elliptische rote Blutkörperchen. Arch. Verdgskrkh. **44**, 266 (1928).
- GIGON, A.: Sitzungsbericht. Münch. med. Wschr. **1938 I**, 157. — GRZEGORZEWSKI, H.: Über familiäres Vorkommen elliptischer Erythrocyten beim Menschen. Fol. haemat. (Lpz.) **50**, 260 (1933). — GÜNTHER, H.: Die klinische Bedeutung der Ellipsenform der Erythrocyten. Dtsch. Arch. klin. Med. **162**, 215 (1928). — Formprobleme an menschlichen Erythrocyten, I. u. II. Fol. haemat. (Lpz.) **35**, 383 (1928); **37**, 306 (1928).
- HLJMANS v. D. BERGH, A. A.: Elliptische rote Blutkörperchen. Arch. Verdgskrkh. **43**, 65 (1928). — Über elliptische rote Blutkörperchen. Dtsch. med. Wschr. **1928 II**, 1244. — On elliptic red blood corpuscles (ovalocytosis). Proc. Akad. Wetensch. Amsterd. **34**, 749 (1931). — HLJMANS v. D. BERGH et REHORST: À propos des hématies elliptiques (l'ovalocytose). Rev. belge Sci. méd. **3**, 683 (1931). — HIRSCHFELD, H.: Die Elliptocytose. Neue deutsche Klinik, Bd. 13. S. 496. 1935. — HUCK, L. J. and R. BIGALOW: Poecilocytosis in otherwise normal blood. Bull. Hopkins Hosp. **34**, 390 (1923). — HUNTER, W. C.: A further study of a white family showing elliptical erythrocytes. Ann. int. Med. **6**, 775 (1933). — HUNTER, W. C. and R. B. ADAMS: Hematologic study of three generations of a white family showing elliptical erythrocytes. Ann. int. Med. **2**, 1162 (1929).
- INTROZZI, P.: Anemia ipocromica splenomegalica con ovalociti (Ellitticitosi), poichilocitosi ed aumento della resistenza osmotica dei globuli rossi. Splenectomia. Haematologica (Pavia) **16**, 525 (1935).
- JANOUSEK, S., O. STANCL a A. K. VACKOVA: Ovalne cervene krvinky u cloveka. Čas. lék. cesk. Ročník. **22**, 872 (1937).
- LAMBRECHT, K.: Die Elliptocytose (Ovalocytose) und ihre klinische Bedeutung. Erg. inn. Med. **55**, 295 (1938). — Dtsch. med. Wschr. **1938 I**, 916. — LAWRENCE, J. S.: Elliptical and sickle-shaped erythrocytes in the circulating blood of white persons. J. clin. Invest. **5**, 31 (1927). — Human elliptical erythrocytes. Amer. J. med. Sci. **181**, 240 (1931). — LEITNER, St. J.: Die familiäre Elliptocytose als vererbare der Erythrocyten. Dtsch. Arch. klin. Med. **183**, 607 (1939). — LIEBERHERR, W.: Über Ovalocytose. Helvet. med. Acta **5**, 589 (1938). — LJUDWINOWSKI, R. I.: Zur Frage der Ovalocytose. Ter. Arch. (russ.) **14**, 721 (1937). Ref. Münch. med. Wschr. **1938 I**, 968.
- MCCARTY, S. H.: Elliptical red blood cells in man. A report of 11 cases. J. Labor. a. clin. Med. **19 I**, 612 (1934).
- PENATI, F.: Sulla deformazione ellittica degli eritrociti. Arch. Sci. med. **54**, 189 (1930). — POLLOCK, L. H. and W. DAMESHEK: Elongation of the red blood cells in a jewish family. Amer. J. med. Sci. **188**, 822 (1934).
- ROSENOW: Elliptische rote Blutkörperchen als familiär vererbare Anomalie. Sitzungsbericht. Klin. Wschr. **1933 I**, 481. — ROTH, O. u. E. JUNG: Zur Kenntnis der Ovalocytose. Fol. haemat. (Lpz.) **44**, 549 (1931). — ROTTER, W.: Elliptische rote Blutkörperchen als familiär vererbare Anomalie. Klin. Wschr. **1933 II**, 1777.
- SCHARTUM-HANSEN, H.: Die Genese der Ovalocytosen. Acta med. scand. (Stockh.) **86**, 348 (1935). — SCHEMENSKY, W.: Die Ovalocytose, eine vererbare Anomalie der Erythrocyten. Med. Welt **1936 II**, 1686. — SCHULTEN, H.: Zum Megaloblastenproblem. Fol. haemat. (Lpz.) **58**, 189 (1937). — Die Sternalpunktion als diagnostische Methode. Leipzig: Georg Thieme 1937. — SÖDERSTRÖM, N.: Ovalocytosis. Nord. med. Tidschr. (Stockh.) **16**, 1996 (1938). — STEINBRINK, W. u. HAHNELT: Über familiäre Ovalocytose. Dtsch. med. Wschr. **1938 I**, 784. — STEPHENS, D. J. and A. J. TATELBAUM: Elliptical human erythrocytes. Observations of size, volume and hemoglobin content. J. Labor. a. clin. Med. **20**, 375 (1935). — STRAUSS, M. B. and G. A. DALAND: Hereditary ovalocytosis. (Human elliptical erythrocytes.) Observations on 10 cases in one family. New England J. Med. **217**, 100 (1937). — SYDENSTRICKER, V. P.: Elliptical human erythrocytes. J. amer. med. Assoc. **81 I**, 113 (1923).
- TERRY, M. C., E. W. HOLLINGSWORTH and VICENTE EUGENIO: Elliptical human erythrocytes. Report of two cases. Arch. of Path. **13**, 193 (1932).
- VISCHER, A.: Untersuchungen über Ovalocytose. Z. klin. Med. **135**, 123 (1938).

Die hämolytische Konstitution (Konstitutioneller hämolytischer Ikterus).
(Hämolytische Anämie, Kugelzellenkrankheit.)

ACUÑA, M.: Sceletal roentgen changes in congenital hemolytic jaundice. *Prensa méd. argent.* **24**, 1878 (1937). — *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 3. Dez. **1937**, No 33. — ADLER, A.: Erworben hämolytischer Ikterus. *Münch. med. Wschr.* **1929 I**, 454. — ALDER, A.: Der angeborene hämolytische Ikterus. KRAUS u. BRUGSCHS Handbuch für spezielle Pathologie und Therapie, Bd. XI, S. 375. 1927.

BAMATTER, F.: Recherches anat.-clin. sur l'ictère hémolytique constitutionnel familial. *Sang* **6**, 1 (1932). — BARRETT, A. M.: A special form of erythrocyte possessing increased resistance to hypotonic saline. *J. of Path.* **46**, 603 (1938). — BATSCHWAROFF, W.: Hämoglobulinurie bei Icterus haemolyticus. *Dtsch. med. Wschr.* **1938 I**, 191. — BAUER, J.: Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten, 3. Aufl. Berlin: Julius Springer 1927. — BAUMGARTEN, P.: Hämolytischer Ikterus bei einem zweieiigen Zwilling und seinem Vater. *Diss. München* 1925 [1926]. — BAUR-FISCHER-LENZ: Menschliche Erblichkeitslehre und Rassenhygiene, Bd. I. München: J. F. Lehmann 1936. — BECKMANN u. JÄDERHOLM: Contribution to the knowledge of familial haemolytic icterus in Sweden with particular reference to results of operation. *Acta chir. scand. (Stockh.)* **69**, 353 (1932). — BEUTLER: Gleichzeitige hämolytische Krisen in einer Familie als erstes Krankheitssymptom bei icterus haemolyticus familiaris. *Dtsch. med. Wschr.* **1924 I**, 459. — BIELLO, J. A.: Surgery of the spleen: Report of two cases of hemolytic jaundice; treated by splenectomy. *U.S. nav. med. Bull.* **32**, 449 (1934). — BOCK, H. E.: Neue Möglichkeiten praktischer Anämiediagnostik. *Münch. med. Wschr.* **1934 II**, 1686. — BOROS, J. v.: Die Sphärocytose als Ausdruck einer pathologischen Funktion der Milz. Bemerkung zur gleichnamigen Arbeit von Dr. HEILMEYER in Bd. 179, S. 292. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **179**, 638 (1937). — BRÄNDLI, S.: Hämolytischer Ikterus (hämolytische Konstitution) und Knochenveränderungen. *Schweiz. med. Wschr.* **1939 I**, 149. — BRÄUNIG, K.: Hämolytischer Ikterus mit Wachstumsdeformität. *Dtsch. Z. Chir.* **184**, 322 (1924). — BRULÉ et LE GENDRE: Sur deux cas d'ictère hémolytique. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 22. Jan. **1909**, 112. — Semaine méd. **1909**, 47. — BRUNSON, C. W.: Hemolytic jaundice: Report of two unusual cases with results following splenectomy. *U.S. nav. med. Bull.* **32**, 441 (1934).

CADE et CHALIER: Ictère hémolytique et cholémie familiale. *Soc. méd. Hôp. Lyon*, 10. Nov. 1908. *Lyon méd.*, 29. Nov. **1908 II**, 930. — CAFFEY, J.: The skeletal changes in the chronic hemolytic anemias. (Erythroblastic anemia, Sick cell anemia, and chronic hemolytic icterus.) *Amer. J. Roentgenol.* **73**, 293 (1937). — CAMPBELL, J.: Early accounts of acholuric jaundice and the subsequent history of Wilsons patients. *Quart. J. Med.* **19**, 323 (1926). — CAMPBELL, J. and E. WARNER: Heredity in acholuric jaundice. *Quart. J. Med.* **19**, 333 (1926). — CANTONI e MILANI: Itteri cronici emolitici acolorici splenomegale. *Riforma med.* **1911**, No 20—30, 757. — CATHALA, J., DUCAS et ABAZA: Anémie splénique hémolytique et dystrophie cranienne. Syndrome de GÄNSSLEN. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, III. s. **51**, 1655 (1935). — CHAUFFARD et FIESSINGER: Ictère congénital hémolytique avec lésions globulaires. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **24**, 1169 (1907). — COOLEY, TH. B.: Likeness and contrasts in the hemolytic anemias of childhood. *Amer. J. Dis. Childr.* **36**, 1257 (1928). — COWEN, S. O.: Familial acholuric jaundice. *Ann. Meeting of Brit. med. Assoc. at Melbourne.* *J. amer. med. Assoc.* **105 II**, 1787 (1935). — The treatment of familial acholuric jaundice. *Med. J. Austral.* **1936 I**, 265. — CURSCHMANN, H.: Über seltene Formen der pluriglandulären Insuffizienz. *Z. klin. Med.* **87**, 19 (1919).

DAWSON OF PENN: Hemolytic icterus. *Brit. med. J.* **1931 I**, 921, 963. — DEBRÉ, R., M. LAMY, G. SÉE et ST. SCHRAMEK: La maladie hémolytique. *Ann. Méd.* **40**, 251 (1936). — La maladie hémolytique familiale. Étude de 25 cas personnels. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 15. Mai **1936**. — DEBRÉ, R., M. LAMY, M. MOZER, G. SÉE et S. KAPLAN: Maladie hémolytique chez deux jumeaux avec des déformations cranio-faciale et linguale. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 26. Nov. **1937**, H. 32. — DECKER, M.: Untersuchungen einer Familie mit hämolytischer Konstitution. *Fol. haemat. (Lpz.)* **60**, 231 (1938). — DEDICHEN, H. G.: „Holla-Krankheit“. Epidemisches Auftreten von anämischen Krisen bei Icterus haemolyticus. *Norsk. Mag. Laegevidensk.* **98**, 279 (1937) (norw., franz. Zusammenfassung). — DIAMOND, L. K.: Congenital hemolytic anemia in infancy and childhood. *Med. Clin. N. Amer.* **21**, 401 (1937). — DOMINICI, G.: Untersuchungen über die klinischen, hämatologischen und biologischen unmittelbaren und Spätwirkungen der Splenektomie in 6 Fällen von konstitutionellem hämolytischen Ikterus. *Haematologica (Pavia)* **17**, 185 (1936).

EAST, T.: Familial acholuric jaundice without increased fragility of the red cells. *Proc. roy. Soc. Med.* **25 II**, 962 (1931/32); **26 I**, 365 (1932/33); **27 I**, 643 (1933/34). — ELLIOTT and KANAVEL: Splenectomy for hemolytic icterus. *Surg. etc.* **21 II**, 21 (1915). — EPPINGER, H.: Allgemeine und spezielle Pathologie des Ikterus. KRAUS-BRUGSCH' Spezielle Pathologie und Therapie, Bd. VI, 2. Hälfte, S. 162. 1923. — Über schwer heilbare Fußgeschwüre beim hämolytischen Ikterus. *Klin. Wschr.* **1930 I**, 10. — Die Leberkrankheiten. Berlin: Julius Springer 1937. — EPPINGER, H. u. C. RANZI: Die hepato-linealen Erkrankungen. Berlin:

Julius Springer 1920. — EWALD: Zit. nach EPPINGER. — EWIG: Zur Frage der erworbenen hämolytischen Anämien. Dtsch. med. Wschr. **1927 I**, 58.

FALCONER, F. H.: Familial hemolytic icterus associated with endocrine dysfunction. *Endocrinology* **20**, 174 (1936). — FINLAYSON: Glasgow Hosp. Rep. **1899**, 39. — FLECKSEDER: Ein Fall von erworbenem hämolytischen Ikterus mit Zeichen von lymphatisch-hypoplastischer Konstitutionsanomalie. Wien. Ges. inn. Med. **1910**, Beibl. Nr. 6 — FREUND, M.: Hemolytic jaundice not influenced by splenectomy. *Amer. J. Dis. Childr.* **43**, 645 (1932). — FREYMANN, G.: Beitrag zur Kenntnis weiterer allgemein pathologischer Beziehungen bei hereditär-hämolytischem Ikterus. *Klin. Wschr.* **1922 II**, 2229. — FRIEDMAN, L. J.: Osseous changes in hemolytic icterus. *Amer. J. Roentgenol.* **20**, 440 (1928).

GÄNSSLEN, M.: Über hämolytischen Ikterus. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **140**, 210 (1922). — Der hämolytische Ikterus und die hämolytische Konstitution. *Klin. Wschr.* **1927 I**, 929. — Die Eropathologie der hämolytischen Konstitution. *Der Erbarzt* **1935**, Nr. 3, 33. — Die hämolytische Konstitution. *Klinische Fortbildung. Neue deutsche Klinik*, Bd. 14, Erg. Bd. 4. S. 607. 1936. — GÄNSSLEN, ZIPPERLEN u. SCHÜZ: Die hämolytische Konstitution. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **146**, 1 (1925). — GAISBÖCK: Beiträge zur Klinik hämolytischer Anämien mit herabgesetzter osmotischer Erythrocytenresistenz. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **110**, 413 (1913). — GENDRE, LE: Ictère urobilinique chronique chez un jeune homme de 18 ans. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, III. s. **24**, 457 (1897). — GORTER: Fall von congenitalem hämolytischem Ikterus mit Muskeldystrophie, infantilem Myxödem und Achondroplasie. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1915 II**, 92. — GRIPWALL, E.: Zur Klinik und Pathologie des hereditären hämolytischen Ikterus. *Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.* **96**, 1 (1938). (Lit.!) — GRULEE, C. G.: Zit. nach COOLEY, WITWER and LEE. — GÜNTHER, H.: Die klinische Bedeutung der Größenbestimmung des Erythrocytendurchmessers. *Zbl. Path.* **43**, 553 (1928). — GUIZZETTI: Hämolytischer congenitaler Ikterus. *Beitr. path. Anat.* **52**, 15 (1912).

HAMPSON, A. C.: Grave familial jaundice of the newly-born. *Lancet* **1929 I**, 429. — HANSEN u. KLEIN: Symptomatologie und Vererbung des hämolytischen Ikterus. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **176**, 567 (1934). — HARTOG, B. DEN u. P. VAN STEENIS: Ein Fall von erworbenem hämolytischen Ikterus mit Milzexstirpation bei einem javanischen Soldaten. *Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië* **66**, 5 (1926). — HATTESEN, H.: Die Familie Röschmann. Ein Beitrag zum erblichen hämolytischen Ikterus. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **37**, 293 (1924). — HAYEM: Sur une variété particulière d'ictère chronique, ictère infectieux chronique splénomégalique. *Presse méd.* **1898**, 121. — HEILMEYER, L.: Die Sphärocytose als Ausdruck einer pathologischen Funktion der Milz. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **179**, 292 (1937). — HESCHELES, PIECHOWSKI u. ROSZOK: Hämolytischer Ikterus. *Pedjat. polska* **4**, 296 (1924). — HICHENS, P.: Congenital familial jaundice. *Brit. J. Childr. Dis.* **10**, 327 (1913). — HIRLEMANN, A.: Sur l'ictère hérolitique constitutionnel et la splénectomie. *Schweiz. med. Wschr.* **1933 II**, 1309, 1334. — HIRSCHFELD, H.: Blutkrankheiten und Konstitution. *Neue deutsche Klinik*, Bd. 13, 3. Erg.-Bd., S. 494. 1935. — HOLLER, G.: Über Icterus haemolyticus. *Wien. klin. Wschr.* **1937 I**, 300. — HUTCHISON and PANTON: A contribution to the study of congenital familial cholaemia. *Quart. J. Med.* **1908/09 II**, 432. — HIJMANS VAN DEN BERGH u. SNAPPER: Die Farbstoffe des Blutsersums. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **110**, 540 (1913).

JACARELLI, E.: Contributo allo studio dell'ittero emolitico. *Policlinico, sez. med.* **40**, 632 (1933). — JAGIĆ u. KLIMA: Klinik und Therapie der Blutkrankheiten, 2. Aufl. Berlin u. Wien 1924.

KAZNELSON: Beitrag zur Entstehung des hämolytischen Ikterus. *Wien. Arch. inn. Med.* **1**, 563 (1920). — Indikationen der Splenektomie. *Wien. Arch. inn. Med.* **7**, 87 (1924). — KOENEN, O.: Ein Familienstammbaum vom hämolytischen Ikterus. *Z. klin. Med.* **135**, 115 (1938). — KURU, MASARU: A case of nonsplenogeneous haemolytic jaundice. *Mitt. med. Ges. Tokyo* **44**, 442 (1930).

LABDENSUN, S.: Ein Fall von familiärem Icterus haemolyticus. *Duodecim (Helsingfors)* **50**, 735 (1934) (dtsch. Zusammenfassung). — LAUX, F.: Unterschenkelgeschwüre bei hämolytischem Ikterus. *Klin. Wschr.* **1931 I**, 409. — LEHDORFF, H.: Hämolytische Anämien. — Die Kugelzellenkrankheit. *Med. Klin.* **1935 I**, 74. — LEPEL, G.: Zur Frage der Pathogenese des hämolytischen Ikterus. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **180**, 245 (1937). — LESCHKE, E.: Hämolytischer Ikterus und Gicht. *Med. Klin.* **1922 II**, 896. — LESNÉ, LAUNAY et HUREZ: Maladie hémolytique familiale. *Bull. Soc. Pédiatr. Paris* **33**, 445 (1935). — LÖWINGER, S.: Das Bild des Knochenmarks bei der konstitutionellen hämolytischen Anämie. *Fol. haemat. (Lpz.)* **54**, 27 (1935/36).

MACAIGNE et VALÉRY-RADOT: Forme intermédiaire entre les ictères hémolytiques acquis et les ictères hémolytiques congénitaux. *Gaz. Hôp. Paris* **1911**, 1219. — MATTHESCURSCHMANN: Differentialdiagnostik innerer Krankheiten, 7. Aufl. Berlin: Julius Springer 1934. — MAYER, KONR.: Über Splenektomie bei kongenitalem hereditärem hämolytischem Ikterus. *Dtsch. Z. Chir.* **171 I**, 1 (1922). — MCGIBBON: Hereditary icterus. *Brit. med. J.* **1913 II**, 124. — MEINERTZ: Der hämolytische Ikterus. Zur Frage des „erworbenen“

hämolytischen Ikterus. *Med. Klin.* **1933 I**, 73, 539. — MEULENGRACHT: Über die Erblichkeitsverhältnisse beim chronischen hereditären hämolytischen Ikterus. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **136**, 33 (1921). — MICHELI, F.: Splenomegalie emolitica primitiva. I. Splenomegalia emolitica costituzionale. *Riforma med.* **45**, 1413, 1598 (1929). — MINKOWSKI: Über eine hereditäre unter dem Bilde eines chronischen Ikterus, Urobilinurie, Splenomegalie und Nierensiderosis verlaufende Affektion. *Verh. dtsch. Kongreß inn. Med. Wiesbaden* **1900**, 316. — MORAWITZ u. DENECKE: Erkrankungen der Milz. *BERGMANN-STAEHELINS Handbuch der inneren Medizin*, Bd. 4/I. 1926. — MURCHISON: *Diseases of the liver*, 3rd, 481. Ed. 1885. Zit. nach HUTCHISON u. PANTON.

NAEGELI, O.: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin: Julius Springer 1931. — NETOUŠEK, M.: Postsplenektomische Hyperglobulie bei hämolytischem Ikterus. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1529. — NEUBURGER: Die Beziehung der Tuberkulose zum hämolytischen Ikterus und zur perniciosen Anämie. *Dtsch. med. Wschr.* **1927 I**, 997. — NONNENBRUCH: Chronischer hereditärer hämolytischer Ikterus mit tödlichem Ausgang. *Münch. med. Wschr.* **1922 II**, 1343. — NOORDENBOS, W.: Over het voorkomen van icterus haemolyticus congenitalis gepaard gaande met mongoloiden habitus, torenschedel en andere skeletveranderingen bij een zesjarig kind. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **73**, 1013 (1929).

OETTINGER, M.: Sur un cas d'ictère hémolytique acquis suivi d'autopsie. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 9. Okt. **1908**, 391. — OULEMONT et BOIDIN: Ictère hémolytique acquis avec hypercholestérinémie. *Presse méd.* **20 II/I**, 525 (1912).

PASCHKIS, K.: Zur Frage des erworbenen hämolytischen Ikterus. *Wien. med. Wschr.* **1929 I**, 285. — Über den Ikterus haemolyticus. *Wien. klin. Wschr.* **1930 I**, 166. — Zur Symptomatologie der paroxysmalen Hämoglobinurien. *Med. Klin.* **1930 I**, 51. — PAXTON, W. T. W.: Four cases of familial acholuric jaundice. *Arch. Dis. Childh.* **10**, 421 (1935). — POINTON: Familial acholuric jaundice. *Proc. roy. Soc. Med.*, 7. Jan. **1913/14** (51. Sect. Childr. Dis.). — Case of familial jaundice, 20 years observed. *Lancet* **1923 II**, 935. — PREIDT: Ikterus haemolyticus als Unfallfolge. *Münch. med. Wschr.* **1931 II**, 1298.

QUADRI, G.: Splenomegalia haemolytica mit interkurrentem acholurischem Ikterus, *Virchows Arch.* **215**, 151 (1914).

RAVENSWAY, A. C. VAN and A. VAN RAVENSWAY: Hemolytic icterus unimproved by splenectomy with ultimate remission following liver therapy. Report of case. *Missouri State med. Assoc. J.* **31**, 198 (1934). — RESCH: Beitrag zur Frage des kongenitalen hämolytischen Ikterus. *Jb. Kinderheilk.* **105**, 301 (1924). — RIETTI, F.: Les ictères hémolytiques avec augmentation de la résistance globulaires. *Ann. Méd.* **41**, 405 (1937). — ROSENBERG, W.: Lebertherapie des durch Lungentuberkulose komplizierten hämolytischen Ikterus. *Med. Klin.* **1931 I**, 93. — ROSENOW: Sitzgsber. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 570. — ROSIN, H.: Ikterus haemolyticus. *Erg. inn. Med.* **1920 I**, 448.

SAITO, Y.: Etiology of congenital hemolytic jaundice. *J. of orient Med.* **23 II**, Nr 3, (1935) (jap., engl. Zusammenfassung). — SALARIS, C.: Ictero emolitico perniciosiforme. *Giorn. Clin. med.* **18**, 1424 (1937). — SAUERBRUCH, F. u. E. KNAKE: Über Beziehungen zwischen Milz und Hypophysenvorderlappen. *Klin. Wschr.* **1937 II**, 1268. — SCHERK, G.: Zur Diagnose des hämolytischen Ikterus. *Dtsch. med. Wschr.* **1931 II**, 1146. — SCHILING, V.: Indikationen und Ergebnisse der Splenektomie als Frühoperation. II. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 682. — Über die hämatologische Aufklärung einer angeblichen Kohlenoxydvergiftung als mehrfach komplizierten Ikterus haemolyticus und über die allgemeine Wichtigkeit der Blutuntersuchungen zur Beurteilung von Traumen. *Arch. Gewerbepath.* **7**, 691 (1937). — SCHITTENHELM: Lehrbuch der inneren Medizin. Berlin: Julius Springer 1934. — SCHLODTMANN: Über die pathologisch verzögerte Rückbildung der Pupillarmembran und ihren Zusammenhang mit anderen Erkrankungen. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **93**, 623 (1934). — SCHRAMMECK, St.: La maladie hémolytique. Monographie. Paris: Amédée Legrand 1937. — SCHÜPBACH, A.: Über den chronischen hereditären hämolytischen Ikterus. *Erg. inn. Med.* **25**, 821 (1924). — SEAR, H. R.: Osseous changes in chronic hemolytic jaundice. *Med. J. Austral.* **1928 II**, 531. — SEMAH, Fr.: L'ictère emolitico costituzionale. *Riv. Clin. pediatr.* **35**, 97 (1937) (Lit.). — SHARPE, J. C.: Hemolytic jaundice. *Internat. Clin.*, II. s. **47**, 146 (1937). [Ausführl. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **91**, 492 (1937)]. — SIEGMUND: Zwei Fälle von hämolytischem Ikterus mit polyostotischer Ostitis deformans des Schädelknochens usw. *Dem. Med. Ges. Kiel. Klin. Wschr.* **1936 I**, 662. — SIMONETTI-GUIZZA, R.: Ictero emolitico costituzionale. *Policlinico infant.* **1935**. — SMITH, G. O.: Chronic hereditary hemolytic jaundice. *J. amer. med. Assoc.* **105 II**, 1187 (1935). — STRÜMPEL-SEYFARTH: Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten. 31./32. Aufl., Bd. 1/2. Berlin: Julius Springer 1934.

TALLERMANN, K. H.: Acholuric familial jaundice in the third (? fourth) generation of manifestation of the disease. *Proc. roy. Soc. Med.* **30**, 1073 (1937) (Sect. Dis. Childr.). — TANDLER: Lehrbuch von TANDLER, Bd. 1. Leipzig: F. C. W. Vogel 1926. — THOMPSON, W. P.: Hemolytic jaundice. *J. amer. med. Assoc.* **107 II**, 1776 (1936). — TILESTON and GRIFFIN: Chronic family jaundice. *Amer. J. med. Sci.*, N. s. **139**, 847 (1910).

VAUGHAN, J. M.: The Anemias. London 1936. — VERSCHUER, O. Frhr. v.: Erbpathologie, 2. Aufl. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1934. — VIGNOLO, U. e F. SEMAH: Sopra un caso di ittero emolitico costituzionale. Riv. Clin. pediatr. **35**, 385 (1937). — VOGT, E. and K. DIAMOND: Congenital anemias, roentgenologically considered. Amer. J. Roentgenol. **23**, 625 (1930).

WADE, R. B. and J. STEIGRAD: Cases of chronic hemolytic jaundice. (Changes in the osseous system.) Med. J. Austral. **15** II, 530 (1928). — WEBER, OSK.: Über den Eisengehalt von Kindermilzen bei familiärem hämolytischem Ikterus und bei lymphatischer Leukämie. Mschr. Kinderheilk. **23**, 484 (1922). — WEBER, P. F. and DORNER: Vier Fälle von kongenitalem acholurischem (sog. hämolytischem) Ikterus in einer Familie. Fol. haemat. (Lpz.) **9**, 518 (1910). — WEERDT, W. DE: L'aspect de la moelle osseuse dans l'ictère hemolytique. Sang **12**, 738 (1938). — WILSON: Some cases showing hereditary enlargement of the spleen. Trans. clin. Soc. Lond. **23**, 162 (1890). — WILSON and STANLEY: A sequel to some cases showing hereditary enlargement of the spleen. Trans. clin. Soc. Lond. **26**, 163 (1893). — WISE, W. D.: Hemolytic jaundice. Report of 5 splenectomies in one family. Amer. J. Surg., N. s. **20**, 722 (1933). — WITTRIN: Hämolytischer Ikterus nach Milztrauma. Inaug.-Diss. Königsberg 1926.

YANG, C. S.: Congenital hemolytic jaundice. Report of a case in a Chinese girl. Nat. med. J. China **15**, 795 (1929).

ZAPPA, P.: Alcune considerazioni sopra un caso di ittero emolitico congenito prima e dopo la splenectomia. Atti Congr. Pediatr. ital. **1828**, 616. — ZIMMERMANN, O.: Zur Klinik des hämolytischen Ikterus. Wien. klin. Wschr. **1932** II, 958.

Die Sichelzellenanämie.

ALDEN, H. S.: Sickle-cell anemia, report of two cases from Ohio, illustrating its hemolytic nature. Amer. J. med. Sci. **173**, 168 (1927). — ANDERSON, H. B.: Sickle-cell anemia. Report of an active case. Amer. J. med. Sci. **171**, 641 (1926). — ANDERSON, W. W. and L. R. WARE: Sickle-cell Anemia. J. amer. med. Assoc. **99** I, 902 (1932). — ARCHIBALD, R. G.: Case of sickle-cell anemia in the Sudan. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **19**, 389 (1926). — ARENA, J. M.: Vascular accident and hemiplegia in a patient with sickle-cell anemia. Amer. J. Dis. Childr. **49**, 722 (1935).

BAILY, H.: Sickle-cell anemia. Brit. med. J. **2**, 554 (1926). — BELL, A. J., R. H. KOTTE, A. G. MITCHELL, TH. B. COOLEY and P. LEE: Sickle-cell anemia. Amer. J. Dis. Childr. **34**, 923 (1927). — BRANDAU, G. M.: Incidence of the sickle cell trait in industrial workers. Amer. J. med. Sci. **180**, 813 (1930). — BROWNE, Z. EARL: Sickle-cell anemia. Med. Clin. N. Amer. **9**, 1191 (1926).

CAFFEY, J.: The skeletal changes in the chronic hemolytic anemias (erythroblastic anemia, sickle-cell anemia and chronic hemolytic icterus). Amer. J. Roentgenol. **37**, 293 (1937). — CARDOZO, W. W.: Immunologic studies of sickle-cell anemia. Arch. int. Med. **60**, 623 (1937). — CARNETT, J. B.: Surg. Clin. N. Amer. **10**, 1309, 1319, 1325, 1329 (1930). — CASTANA, V.: I gigantociti e le anemie semilunari. Pediatria **33**, 431 (1925). — CHING, R. E. and L. W. DIGGS: Splenectomy in sickle cell anemia. Arch. int. Med. **51**, 100 (1933). — COMBY, J.: Anémie à cellules falciformes. Arch. Méd. Enf. **31**, 489 (1928). — COOKE, J. V. and J. KELLER MACK: Sickle-cell anemia in a white American family. J. of Pediatr. **5**, 601 (1934). — COOKE and MEYER: Severe anemia with remarkable elongated and sickle-shaped red blood cells and chronic leg ulcer. Arch. int. Med. **16**, 644 (1915). — Cooley, TH. B. and J. BRENNEMANN: Practice of Pediatrics, Inc. III, Kap. 16. p. 37. Hagerstown, Md.: W. F. Prior Co. 1936. — COOLEY, TH. B. and P. LEE: The sickle cell phenomenon. Amer. J. Dis. Childr. **37**, 334 (1926). — Sickle cell anemia in a Greek family. Amer. J. Dis. Childr. **38**, 103 (1929). — COOLEY, TH. B., E. R. WITWER and P. LEE: Anemia in children with splenomegaly and peculiar changes in the bones, report of cases. Amer. J. Dis. Childr. **34**, 347 (1927). — CORRIGAN, J. C. and J. W. SCHILLER: Sickle-cell anemia. Report of 8 cases; one with autopsy. New England J. Med. **210**, 410 (1934).

DALE, G. C.: Sickle cell anemia. South med. a. Surg. **99**, 14 (1937). — DIGGS, L. W.: Sickle-cell phenomenon. I. The rate of sickling in moist preparations. J. Labor. a. clin. Med. **17**, 1913 (1932). — The blood picture in sickle-cell anemia. South med. J. **25**, 615 (1932). — Negativ results in the treatment of sickle-cell anemia. Amer. J. med. Sci. **187**, 521 (1934). — Siderosis of the spleen in sickle-cell anemia. J. amer. med. Assoc. **104** I, 538 (1935). — DIGGS, L. W., C. F. AHMANN and J. BIBB: The incidence and significance of sickle cell treat. Ann. int. Med. **7**, 769 (1933). — DIGGS, L. W. and R. E. CHING: Pathology of sickle-cell anemia. South med. J. **27**, 839 (1934). — DIGGS, L. W., H. N. PULLIAM and J. C. KING: The bone changes in sickle-cell anemia. South med. J. **30**, 249 (1937). — DOLGOPOL, V. B. and R. H. STITT: Sickle-cell phenomenon in tuberculosis patients. J. amer. med. Assoc. **92** II, 1795 (1929). — DREYFOOS, M.: Sickle-cell anemia. Arch. of Pediatr. **43**, 436 (1926).

EMMEL, V. E.: A study of the erythrocyts in a case of severe anemia with elongated and sickle-shaped red blood corpuscles. *Arch. int. Med.* **20**, 586 (1917).

FRADKIN, W. Z. and L. S. SCHWARTZ: Sickle-cell anemia. *J. Labor. a. clin. Med.* **15**, 519 (1930).

GRAHAM, G. S.: A case of sickle-cell anemia with necropsy. *Arch. int. Med.* **34**, 778 (1924). — GRAHAM, G. S. and S. H. MCCARTY: Notes on sickle-cell anemia. *J. Labor. a. clin. Med.* **12**, 536 (1927). — GRINNAN, A. G.: Roentgenologic bone changes in sickle-cell and erythroblastic anemia. Report of 9 cases. *Amer. J. Roentgenol.* **34**, 297 (1935).

HADEN, R. L. and F. D. EAVANS: Sickle-cell anemia in the white race. Improvement in two cases following splenectomy. *Arch. int. Med.* **60**, 133 (1937). — HAHN, E. V.: SICKLE-cell (depranocytic) anemia. *Amer. J. med. Sci.* **175**, 206 (1928). — HAHN, E. V. and E. B. GILLEPSIE: Sickle-cell anemia. Report of a case greatly improved by splenectomy. Experimental study of sickle-cell formation. *Arch. int. Med.* **39**, 233 (1927). — HAMILTON, J. F.: A case of sickle-cell anemia. *U. St. Vet. Bur. Med. Bull.* **2**, 497 (1926). — HAMMAN, L.: Sickle cell anemia: Clinico-pathological conference; case of severe anemia- and cardiac manifestation. *South. med. J.* **26**, 665 (1933). — HARDEN, A. S. jr.: Sickle-cell anemia. Changes in the wessels and in the bones. *Amer. J. Dis. Childr.* **54**, 1045 (1937). — HARGROVE, M. D. and W. R. MATHEWS: A fatal case of sickle cell anemia with autopsy findings. *J. Labor. a. clin. Med.* **19**, 126 (1933). — HEILBRUNN N.: Sickle cell anemia with autopsy. *Arch. of Path.* **16**, 153 (1933). — HEIN, G. E., R. L. MCCALLA and G. W. THORNE: Sickle cell anemia. *Amer. J. med. Sci.* **173**, 763 (1927). — HERRICK, J. B.: Peculiar elongated and sickle shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Arch. int. Med.* **6**, 517 (1910). — HUCK, J. G.: Sickle-cell anemia. *Bull. Hopkins Hosp.* **34**, 335 (1923).

JAFFE, H. R.: Die Sichelzellenanämie. *Virchows Arch.* **265**, 452 (1927). — JAMISON, S. C.: Sickle-cell anemia. Case report. *South. med. J.* **18**, 795 (1925). — JOHNSON, F. B. and E. W. TOWNSEND: Sickle cell anemia. *South. med. a. Surg.* **99**, 377 (1937). — JOSEPHS, H. W.: Sickle cell anemia. *Bull. Hopkins Hosp.* **40**, 77 (1927). — Clinical aspects of sickle cell anemia. *Bull. Hopkins Hosp.* **43**, 397 (1928).

KILLINGSWORTH, W. P. and S. A. WALLACE: Sicklemia in Southwest. *South. med. J.* **29**, 941 (1936).

LANDON, J. F. and V. LYMAN: Sickle-cell anemia with case report of splenectomy. *Amer. J. med. Sci.* **178**, 223 (1929). — LANDON, J. F. and H. A. PATTERSON: An evaluation of splenectomy in the treatment of sickle-cell anemia. Late results of two cases. *J. of Pediatr.* **7**, 472 (1935). — LASH, A. F.: Sickle-cell anemia in pregnancy. *Amer. J. Obstetr.* **27**, 79 (1934). — LAWRENCE, J. S.: Elliptical and sickle-shaped erythrocytes in the circulating blood of white persons. *J. clin. Invest.* **5**, 31 (1927). — LEVY, F. E. and T. G. SCHNABEL: Abdominal crises in sickle-cell anemia. *Amer. J. med. Sci.* **183**, 381 (1932). — LEVY, J.: The origin and the fate of sickle-shaped red blood cells. *Arch. of Path.* **7**, 820 (1929). — LE WALD, L. T.: Roentgen evidence of osseous manifestations in sickle-cell (depranocytic) anemia and in Mediterranean (erythroblastic) anemia. *Radiology* **18**, 792 (1932). — LEWIS, A. W. jr.: Sickle-cell anemia with pregnancy. *Amer. J. Obstetr.* **33**, 667 (1937).

MARIE, P. L.: L'anémie à hématies falciformes. *Presse méd.* **33**, 678 (1925). — MASON, V. R.: Sickle-cell anemia. *J. amer. med. Assoc.* **79** II, 1318 (1922). — MILLIKEN: Case of active sickle-cell anemia. *Med. Rec. a. Ann.* **22**, 49 (1928). — MIYAMOTO, K. and J. H. KORB: Meniscocytosis (latent sickle cell anemia), its incidence in St. Louis. *South. med. J.* **20**, 912 (1927). — MOORE, S. H.: Bone changes in sickle-cell anemia: Similiar changes observed in skulls of ancient Mayen Indians. *Missouri State med. Assoc. J. (Fulton)* **26**, 533 (1929). — Sickle-cell anemia. Further observations on sickle-cell anemia. A case of splenic atrophy with calcium and iron incrustations (nodular splenic atrophy). *Missouri State med. Assoc. J. (Fulton)* **26**, 561 (1929). — MOSER, A. and W. SHAW: Sickle cell anemia in northern negro. *J. amer. med. Assoc.* **84** I, 507 (1925). — MULHERIN and HOUSEAL: Sickle cell anemia. *Trans. Sect. Pediatr. amer. med. Assoc.* **1924**, 77.

O'ROKE, E. C.: Sickle cell anemia in deer. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **34**, 738 (1936).

POLLOCK, H. L. and W. DAMESHEK: Elongation of the red blood cells in a jewish family. *Amer. J. med. Sci.* **188**, 822 (1934).

RICH, A. R.: Sickle-cell anemia; the splenic lesion. *Bull. Hopkins Hosp.* **43**, 398 (1928). — ROSENFELD, S. and B. PINCUS: The occurrence of sicklemia in the white race. *Amer. J. med. Sci.* **184**, 674 (1932). — RYERSON, C. S. and K. L. TERPLAN: Sickle cell anemia. Two unusual cases with autopsy. *Fol. haemat. (Lpz.)* **53**, 353 (1935).

SCRIVER, J. B. and T. R. WAUGLI: Studies on a case of sickle-cell anemia. *Canad. med. Assoc. J.* **23**, 375 (1930). — SIGHTS, W. P. and S. D. SIMON: *J. of Med.* **12**, 177 (1931). *Zit. nach COOKE u. MACK. KELLER.* — SMITH, jr. and J. HOLMES: Sickle cell anemia. *Med. Clin. N. Amer.* **11**, 1171 (1928). — STEINBERG, B.: Sickle-cell anemia. *Arch. of Path.* **9**, 876 (1930). — STEINFELD, E. and J. V. KLAUDER: Sickle-cell anemia. *Med. Clin. N. Amer.* **10**, 1561 (1927). — STEWART, W. B.: Sickle-cell anemia; report of a case with splenectomy.

- Amer. J. Dis. Childr. **34**, 72 (1927). — SYDENSTRICKER, N. P.: Further observations on sickle-cell anemia. J. amer. med. Assoc. **83** I, 12 (1924). — Sickle-cell anemia. Med. Clin. N. Amer. **12**, 1451 (1929). — Sickle-cell anemia. Oxford Loose Leaf Med. **2**, 849 (1930). — SYDENSTRICKER, N. P., W. A. MULHERIN and R. W. HOUSEAL: Sickle-cell anemia: Report of two cases in children with necropsy in one case. Amer. J. Dis. Childr. **26**, 132 (1923).
 VAUBEL, E.: Die Sichelzellenanämie. Erg. inn. Med. **52**, 504 (1937).
 WALLACE, S. A. and W. P. KINGSWORTH: Sicklemia in the Mexican race. Amer. J. Dis. Childr. **50**, 1208 (1935). — WASHBURN, R. E.: Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. Virginia Med. Semi-Month. **15**, 490 (1911). — WOLLSTEIN, M. and K. V. KREIDEL: Sickle-cell anemia. Amer. J. Dis. Childr. **36**, 998 (1928).
 YATER, W. M. and M. MOLLARI: The pathology of sickle-cell anemia. Report of a case with death during an abdominal crisis. J. amer. Assoc. **96** II, 1671 (1931).

Die Erythroblastenanämien.

COOLEYSche Anämie — Mediterrane Anämie.

- ACUÑA, M.: Résultats éloignés de la splénectomie dans l'anémie érythroblastique. Bull. Soc. Pédiatr. Paris **35**, 632, 647 (1937). — ACUÑA, M. y P. WINOCUR: The alimentary anaemias of infancy. Arch. lat.-amer. Pediatr. **22**, 61 (1928). — ARAVANTINOS, A. u. G. DELIJANNIS: Über das Auftreten der Erythroblastenanämie bei Erwachsenen. Klin. Wschr. **1936** II, 1792. — ARIES: Erythroblastic anemia in infancy. Amer. J. Dis. Childr. **45**, 1369 (1933). — AUDÉOUD: Trois cas d'anémie infantile grave. Arch. Méd. Enf. **38**, 288 (1935). — AURICCHIO, L.: Su alcune sindromi di anemia con splenomegalia a carattere familiare nell'infanzia. Pediatr. Riv. **36**, 1023 (1928).
 BASERGA: Contributo allo studio della patogenesi dell'anemia di JAKSCH-LUZET. Arch. ital. Pediatr. **1**, 419 (1933). — BATY, J. M.: Anemia in infants and children. New England J. Med. **203**, 319 (1930). — BATY, J. M., K. D. BLACKFAN and K. L. DIAMOND: Blood studies in infants and children. I. Erythroblastic anemia. Clinical and pathological study. Amer. J. Dis. Childr. **43**, 667, 1221 (1932). — BETERVIDE et BIANCHI: L'anémie de v. JAKSCH-LUZET. (Hémo-histioblastose erythroleucémique erythropoïétique.) Arch. Méd. Enf. **28**, 144 (1925). — BLASI, DE: Anemia di COOLEY o anemia eritroblastica familiare dell'infanzia. Scritti med. in onore R. Jemma I, 353 (1934). — BLONDEL-CHIGHIN: L'anémie infantile érythroblastique. Type COOLEY. Thèse de Lyon (Bosc et Kiou) **1936**. — BORZELL, F. F.: Erythroblastic anemia. (COOLEY's syndrome.) Amer. J. Roentgenol. **30**, 657 (1933). — BRADFORD, W. L. and J. DYE: Observations on the morphology of the erythrocytes in Mediterranean disease-Thalassaemia. J. of Pediatr. **9** II, 312 (1936). — BYWATERS, E. G. L.: The Cooley Syndrom in an English child. Arch. Dis. Childh. **13**, 173 (1938).
 CACCIAPUOTI: Mielosi eritroleucemica infantile o morbo di JAKSCH-COOLEY a tipo familiare. Gazz. Osp. **55**, 808 (1934). — CAFFEY, J.: The skeletal changes in the chronic hemolytic anemias. (Erythroblastic anemia, sickle cell anemia and chronic hemolytic icterus.) Amer. J. Roentgenol. **37**, 293 (1937). — CAMINOPETROS, J.: Erythroblastike Anaimia (griechisch). Anémie erythroblastique (COOLEY) considérée comme particulière des races de la méditerranéennes et un nouveau type d'anémies (Anémie des Géophages). Kliniké (Athen) **24** (1935). — Recherches sur l'anémie érythroblastiques infantile des peuples de la Méditerranée orientale. Ann. Méd. **43**, 104 (1938). — CAMUS et DREYFUSS: Un cas d'anémie pseudoleucémique infantile. Type v. JAKSCH-LUZET. Sang **8**, 1020 (1934). — CAPPER, A.: The nature of v. JAKSCH's anemia and the effect of splenectomy. Amer. J. med. Sci. **181**, 620 (1931). — CARRAU y ETCHEVERRY: Arch. españ. Pediatr. **5** (1929). Zit. nach CERZA. — CARREDU: Anemia splenica infantile e terapia attinica. Riv. Clin. pediatr. **27**, 1 (1929). — CASTAGNARI: La sindrome radiografica dell'anemia mediterranea o anemia eritroblastica di tipo COOLEY. Boll. Soc. ital. Pediatr. **3**, 513 (1934). — CERZA: Contributo alla conoscenza delle anemie con splenomegalia a carattere familiare nell'infanzia. Pediatría **40** II, 685 (1932). — CHEVALLIER, COLIN, GORSE et ÉLY: Deux cas de chlorose erythroblastique de la première enfance. Sang **10**, 102 (1936). — CHOREMIS, K. u. G. SPILIOFULOS: Über die Ätiologie und Therapie der COOLEYSchen Anämie. Jb. Kinderheilk. **148**, 315 (1937). — CLERICI BAGOZZI, U. e G. DONDI: Contributo anatomico-clinico alla conoscenza dell'anemia di COOLEY. Arch. ital. Anat. **6**, Suppl., 783 (1935). — COMBY: Thalassanémie ou anémie méditerranéenne. Arch. Méd. Enf. **37**, 732 (1934). — COOLEY, TH. B.: v. JAKSCH anemia. Amer. J. Dis. Childr. **33**, 786 (1927). — Likenesses and contrasts in the hemolytic anemias of childhood. Amer. J. Dis. Childr. **36**, 1257 (1928). — Erythroblastic anemia. Scritti med. in onore R. Jemma I, 317 (1934). — Nature of the constitutional hemolytic anemias. Amer. J. Dis. Childr. **52**, 491 (1936). — COOLEY, TH. B. and P. LEE: A series of cases of anemia with splenomegaly and peculiar bone changes. Trans. amer. pediatr. Soc. **37**, 29 (1925). — Erythroblastic anemia: additional comments. Amer. J. Dis. Childr. **43**, 705 (1932). — COOLEY, TH. B., E. R. WITWER and P. LEE: Anemia in children with splenomegaly and peculiar changes in the bones. Amer. J. Dis.

Childr. **34**, 347 (1927). — CRAWFORD, R. and R. WILLIAMSON: Erythroblastic anemia of childhood. Amer. J. Dis. Childr. **46**, 565 (1933).

DALLA VOLTA, A.: Contributo alla malattia di JAKSCH-LUZET. Mielosi eritroleucemica splenomegalica infantile. Haematologica (Pavia) **12**, 339 (1931). — Splenomegalia emolitica familiare eritremica (sindrome di COOLEY). Arch. Pat. e Clin. med. **15**, 34 (1935). — Sindrome di COOLEY in adulto. Haematologica (Pavia) **16** II, 1 (1935). — DESSYLLA: Contributo alla malattia di JAKSCH-LUZET. Mielosi eritroleucemica splenomegalica infantile. Haematologica (Pavia) **12**, 339 (1931). — DONDI, G.: Anemia splenomegalica emolitica con eritroblastosi, tipo COOLEY. Osp. magg. **13**, Nr 12 (1934). — Sindromi emolitiche nell'infanzia. Osp. magg. **1937**. (Monogr., Lit.).

D'ESPINE, A. et JEANNERET: Anémie pseudo-leucémique infantile chez deux jummeaux rachitiques. Arch. Méd. Enf. **10**, 641 (1907).

FANCONI, G.: Présentation de deux cas d'anémie COOLEY. Soc. Suisse Pédiatr. 1935. — Über konstitutionell bedingte Anämien. Schweiz. med. Wschr. **1936** I, 772. — Die Erythroblastosen und primären Anämien. Kinderärztl. Prax. **7**, 425 (1936). — FEINGOLD, B. F. and T. I. CASE: Roentgenologic skull changes in the anemias of childhood. Amer. J. Roentgenol. **29**, 194 (1933). — FERRI: Considerazioni su quattro casi di anemia di JAKSCH-LUZET. Haematologica (Pavia) **15**, 217 (1934). — FLAX, A. et WALDSTEIN fils, M.: Contribution à l'étude des erythroblastoses concernant un cas d'erythroblastose familial. Arch. méd. Enf. **41**, 346 (1938). — FORNARA, P. e G. DONDI: Contributo alla conoscenza delle anemie splenomegaliche nell'infanzia. I. Boll. Soc. ital. Pediatr. **4**, 42 (1935). — FOWLER: Auftreten von Anaemia pseudoleucaemica in derselben Familie und bei Zwillingen. Brit. med. J., 6. Sept. **1912**. Zit. nach D'ESPINE et JEANNERET. — FRIES, DUHAN and SHAIR: Erythroblastic anemia. J. of Pediatr. **2**, 487 (1933). — FRONTALI: Il fattore emolitico nell'anemia splenica infantile. Atti Soc. med.-chir. Padova **13**, 21 (1935).

GANDOLFO: Reperti di autopsia e note istopatologiche in un caso di cosiddetta anemia splenica infantile. Riv. Clin. pediatr. **25**, 462 (1927). — GRINNAN, A. G.: Roentgenologic bone changes in sickle-cell and erythroblastic anemia. Amer. J. Roentgenol. **34**, 297 (1935). — GUGLIELMO, DI: Le malattie del sangue e degli organi emopoietici. Trattato ital. Med. internat. Milano **4** (1931).

HALBERTSMA, T. J.: En geval van anaemie bij tweelingen, waarbij het eenkind behandeld werd met bloedtransfusie, het andere met geneesmiddelen. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **65** II B, 1837 (1921). — HAYEM, G.: Du sang et de ses altérations anatomiques. Paris: G. Masson 1889. — HIRSCHFELD, H.: Über Anaemia pseudoleucaemica infantum. KRAUS-BRUGSCH' Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 8. 1920. — HITZROT, J. M.: Unclassified type of splenomegaly in children. Ann. Surg. **88** II, 361 (1928). — HUTCHISON, R.: Some disorders of the blood and bloodforming organs in early life. Lancet **1904** I, 1253, 1323.

JAKSCH, R. v.: Über Leukämie und Leukocytose im Kindesalter. Wien. klin. Wschr. **1889** I, 435, 456. — Über Diagnose und Therapie der Erkrankungen des Blutes. Prag. med. Wschr. **1890** I, 389, 403.

KARSHNER, R. G.: Roentgen studies of the bones in certain diseases of the blood and hematopoietic system. Amer. J. Roentgenol. **20**, 433 (1928). — KATO and DOWNEY: The hematology of erythroblastic anemia (Typ COOLEY). Fol. haemat. (Lpz.) **50**, 55 (1933). — KLEINSCHMIDT, H.: Aplastische (aregeneratorische) hämolytische Anämie im Kindesalter. Jb. Kinderheilk. **81**, 1 (1915). — Über alimentäre Anämie und ihre Stellung unter den Anämien des Kindesalters. Jb. Kinderheilk. **83**, 97, 221 (1916). — KOCH, L. A. and B. SHAPIRO: Erythroblastic anemia. Review of cases reported showing roentgenographic changes in bones and 5 additional cases. Amer. J. Dis. Childr. **44**, 318 (1932).

LEHNDORFF, H.: Die Erythroblastosen im Kindesalter. Z. Kinderheilk. **56**, 423 (1934). — Familiäre und hereditäre Anämien. Wien. klin. Wschr. **1935** I, 748. — Die Erythroblastenkrankheiten. Schweiz. med. Wschr. **1935** I, 333. — Die Erythroblastenanämie. Erg. inn. Med. **50**, 568 (1936). — Zum Problem der Anaemia pseudoleucaemica infantum. Wien. med. Wschr. **1936** II, 793. — LEONE, A. ed E. LUGAS: Sulla anemia eritroblastica con osteoporosi. (Sindrome di COOLEY.) Clin. pediatr. **18**, 463 (1936). — LE WALD, L. T.: Roentgen evidence of osseous manifestations in sickle cell anemia and in Mediterranean (erythroblastic) anemia. Radiology **18**, 792 (1932). — LUDBROOK, S. L.: Familial splenic anemia. Arch. Dis. Childr. **6**, 239 (1931). — LUZET, CH.: Études sur les anémies de la première enfance et sur l'anémie infantile pseudoleucémique. Thèse de Paris **1891**, No 113.

MACCANTI: Contributo alla conoscenza dell'anemia splenica infantile a tipo familiare. Riv. Clin. pediatr. **26**, 620 (1928) (ital. u. franz. Lit.). — MANDEVILLE, F. B.: Roentgen-ray findings in erythroblastic anemia. Radiology **15**, 72 (1930). — MARCIALIS: Considerazioni cliniche ed ematologiche su qualche caso di anemia pseudoleucemica infantum. Clin. pediatr. **15**, 508 (1933). — MARQUARD, E.: Über Anaemia pseudoleucaemica infantum (v. JAKSCH-HAYEM) bei Zwillingen. Arch. Kinderheilk. **72**, 251 (1922). — MILIO: Mielosi eritroleucemice

tipo familiare. *Rinasc. med.* **7**, 445 (1930). — MITROPOULES: Sur les cas d'anémie grave d'enfance. *Kliniké (Athen)* **1933**, 704. Zit. nach BLONDEL-CHIGHIN. — MONTCRIEFF and WHITBY: COOLEY's anemia. *Lancet* **1934 II**, 648. — MUKHERJI, M.: COOLEY's Anemia. *Indian. J. Pediatr.* **5**, 1 (1938).

NICOTRA, R.: Relievi radiologici in un caso di sindromi di COOLEY in adulte. *Boll. Soc. med.-chir. Catania* **6**, 293 (1938). — NOTO-CAMPANELLA: Sopra un caso di anemia eritroblastica o morbo di COOLEY in lattante. *Boll. Soc. ital. Pediatr.* **3**, 420 (1934). — NUSBAUM, A.: Anemia of infancy and childhood. *Arch. of Pediatr.* **48**, 578 (1931).

ORGLER, A.: Beobachtungen an Zwillingen. *M Schr. Kinderheilk.* **9**, 170 (1910). — ORTOLANI, M.: Über die sogenannte COOLEYSche Erkrankung. *M Schr. Kinderheilk.* **71**, H. 3/4, 174 (1937). — The hemo-osteopathy of COOLEY. *Lattante* **7**, 549 (1936).

PACHE, H. D.: Die Erythroblastose der Neugeborenen als Familienkrankheit. *Z. Kinderheilk.* **59**, 73 (1937) (Lit.). — PANOFF, A.: Beitrag zur COOLEY-Anämie. *M Schr. Kinderheilk.* **73**, 184 (1938). — PARADISO: Contributo allo studio dell'eritroblastosi leucemica. *Lattante* **8** (1930). — Su alcuni casi d'anemia con eritroblastosi ed alterazioni scheletriche a base prevalentemente osteoporotica. *Pediatr. Medico prat.* **9**, 519 (1934). — PARKER: Erythroblastic anemia. *New England J. Med.* **208**, 1147 (1933). — PARMELEE: Anemia with peculiar bone-changes in the skull. *Amer. J. Dis. Childr.* **39**, 1364 (1930). — PARSONS and HAWSKLEY: Anaemia in infancy and childhood. V. The haemolytic (erythronoclastic) anaemias of later infancy and childhood. *Arch. Dis. Childh.* **8**, 184 (1933). — PARSONS, G. P. and W. C. SMALLWOOD: The anaemias of infancy and childhood. *Practitioner* **134**, 298 (1935). — PÉHU, M.: Altérations osseuses et maladies sanguines dans l'enfance. *Schweiz. med. Wschr.* **1936**, 1007. — PÉHU, M., L. NOVÉ JOSSEYRAND et R. NOËL: Anémie type COOLEY observé à Lyon, chez deux soeurs nées de parents sardes. *Rev. franç. Pédiatr.* **11**, 390 (1935). — PÉHU, M. et R. NOËL: Les érythroblastoses infantiles à type familial ou racial. *Bull. Acad. Méd. Paris* **113**, 269 (1935). — Quelques remarques sur l'anémie erythroblastique type COOLEY. *M Schr. Kinderheilk.* **68**, 203 (1937). — PINCHERLE: Presentazione di due casi di sindrome tipo COOLEY. *Boll. Sci. med.* **12**, 106 (1934). — PONTONI, L.: Eritremia cronica familiare, tipo COOLEY. Quadri morbosi conclamati e frusti. *Haematologica (Pavia)* **18**, 377 (1937). — Aspects cliniques et pathogéniques de l'érythémie chronique familiale, type COOLEY. *Rev. belge Sci. méd.* **10**, 216 (1938).

RAVENNA, F. e C. CANELLA: Una forma nuova di grave anemia infantile associata ad osteoporosi diffusa. *Policlinico, sez. prat.* **41**, 807 (1934). — ROBIN: Leuko-erythroblastic anemia with account of four cases. *Guy's Hosp. Rep.* **85**, 163 (1935). — RUDDER, B. DE u. F. WESENER: Ein Beitrag zur Kenntnis der kindlichen Anämien. *Z. Kinderheilk.* **41**, 478 (1926).

SANTILLANA, A.: Contribution à l'étude de l'anémie de v. JAKSCH-LUZET de forme familiale type COOLEY. *Arch. méd. Enf. Paris* **41**, 356 (1938). — SANTORO: La roentgenoterapia dell'anemia pseudo-leucemia dei bambini. *L'Actinoter.* **10**, 147 (1935). — SCHMIDT, M. B.: Theoretische Grundlagen der Anämien im Kindesalter. *M Schr. Kinderheilk.* **68**, 110 (1937). — SPILIOPOULOS, G.: Welcher Natur sind die bei der COOLEYSchen Anämie auftretenden Knochenveränderungen. *Jb. Kinderheilk.* **148**, 329 (1937) (griech. Lit.). — SPYROPOULOS, M. S.: Contribution à l'étude de l'anémie pseudoleucémique des enfants. *Arch. Méd. Enf.* **39**, 73 (1936). — Anémie erythroblastique maligne primitive chez un jumeau de 9 mois. *Bull. Soc. Pédiatr.* **34**, 245 (1936). — STILLMANN, R. G.: A study of v. JAKSCH anemia. *Amer. J. med. Sci.* **153**, 218 (1917). — STRANSKY, E.: Beiträge zur klinischen Hämatologie im Kindesalter und Säuglingsalter. *Z. Kinderheilk.* **51**, 111, 239 (1931).

TALAMO, L.: Su di un nuovo segno riscontrato a carico del cranio nei casi di eritremia cronica tipo COOLEY. *Boll. Soc. med.-chir. Catania* **6**, 86 (1938).

VALDÉS, J. M. y P. DEPETRIS: Familiäre Anemia splenica. Erythroblastenanämie. *Arch. argent. Pédiatr.* **6**, 504 (1935). — VASILE: Contributo clinico alla conoscenza dell'anemia pseudoleucaemica di JAKSCH-HAYEM. *Pediatria* **38**, 997 (1931). — Malattia di JAKSCH-LUZET a forma eritremica. *Pediatria* **41**, 1412 (1933). — VELASCO BLANCO, COPELLO y ETCHEGARAY: Anémie erythroblastique de COOLEY. *Arch. amer. Med. (span.)* **8** (1932). — VOGEL: Erythroblastic or Mediterranean anemia. *med. Soc. Jersey New* **32**, 185 (1935). — VOGT, E. C. and K. L. DIAMOND: Congenital anaemias roentgenologically considered. *Amer. J. Roentgenol.* **23**, 623 (1930).

WHIPPLE, G. H. and W. L. BRADFORD: Racial or familial anemia of children, associated with fundamental disturbances of bone and pigment metabolism (COOLEY-v. JAKSCH). *Amer. J. Dis. Childr.* **44**, 336 (1932). — Mediterranean disease — Thalassemia. (Erythroblastic anemia of COOLEY.) *J. of Pediatr.* **9 II**, 279 (1936). — WHITCHER, B. R.: Erythroblastemia of infants. (v. JAKSCH disease.) *Amer. J. med. Sci.* **179**, 236 (1930). — WOLLSTEIN, M. and K. V. KREIDEL: Familial hemolytic anemia of childhood — v. JAKSCH: *Amer. J. Dis. Childr.* **39**, 115 (1930).

Fetale Blutkrankheiten.

ABBOTT, K. H. and F. F. ABBOTT: Idiopathic anemia of the new-born. Amer. J. Dis. Childr. **49**, 725 (1935).

BAAR-STRANSKY: Die klinische Hämatologie des Kindesalters. Wien: Franz Deutike 1928. — BAUER: Anämie bei einem eineiigen Zwilling. (Vorläufiger Sitzungsbericht.) Mschr. Kinderheilk. **70**, 156 (1937). — Latente und manifeste Anämie bei eineiigen Zwillingen. Dtsch. med. Wschr. **1937 I**, 776. — BERNHEIM-KARRER: Über Icterus gravis beim Neugeborenen. Z. Kinderheilk. **58**, 105 (1937). — BERNHEIM-KARRER u. GROB: Zur Prophylaxe des Icterus neonatorum gravis. Z. Kinderheilk. **50**, 672 (1931). — BLECHMANN, G. et P. P. LÉVY: Rev. méd.-chir. Mal Foie etc. **10**, 433 (1935). Zit. nach YLPPÖ. — BONAR and SMITH: Anemia in the new-born. Amer. J. Dis. Childr. **45**, 594 (1933). — BRANDENBERG: Anämie bei Neugeborenen. Nord. med. Tidskr. **1936**, 1919. — BROWN, MORRISON and MEYER: Anemia of the new-born without erythroblastosis. Amer. J. Dis. Childr. **48**, 335 (1934).

CREVELD, VAN et HEYBROEK: Anémie de la mère et de l'enfant. Rev. franç. Pédiatr. **11**, 365 (1935).

DIAMOND, BATY and BLAKFAN: Erythroblastosis fetalis. J. of Pediatr. **1**, 269 (1932). EICHELBAUM, H. R.: Über die Erythroblastose (Hydrops congenitus) der Neugeborenen und ihre Beziehung zum Icterus neonatorum. Arch. Gynäk. **119**, 149 (1923).

FANCONI, G.: Die primären Anämien und Erythroblastosen im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. **68**, 129 (1937).

GELSTON and SAPPINGTON: Primary anemia in the newborn. Amer. J. Dis. Childr. **39**, 807 (1930). — GIERKE, E. v.: Über fetale Erythro-Leukoblastose. Virchows Arch. **275**, 330 (1929). — Über fetale Blutkrankheiten. Klin. Wschr. **1931 II**, 2295. — GUGLIELMO, DI: Le eritremie. Haematologica (Palermo) **17**, Fasc. VI (1936).

HILGENBERG, F.: Beitrag zur Frage des familiären, habituellen Icterus gravis neonatorum. Mschr. Geburtsh. **70**, 261 (1925). — HOFFMANN, W. u. M. HAUSMANN: Icterus neonatorum gravis, Folgezustände und Pathogenese. Mschr. Kinderheilk. **33**, 193 (1926). — HONECKER, L.: Die erbbiologische und praktische Bedeutung der fetalen Blutkrankheiten. Arch. Gynäk. **157**, 604 (1934). — HOTZ: Über schwere Anämie bei Neugeborenen. Schweiz. med. Wschr. **1934 II**, 1047. — HUENKENS: Anemia of the newborn. J. of Pediatr. **9**, 427 (1936).

KLEINSCHMIDT: Icterus neonatorum gravis. Klin. Wschr. **1930 II**, 1951.

LAMY: Les anémies des nourissons. Rev. méd.-soc. Enf. **4**, 1 (1936). — LANGE, C. DE: Angeborener Icterus bei normal gebildeten Gallenwegen. Jb. Kinderheilk. **114**, 15 (1926). — Icterus familiaris gravior und Hydrops foetalis cum Erythro-leukoblastosi. Acta paediatr. (Stockh.) **13** (1932). — Weiterer Beitrag zur Kenntnis des Icterus familiaris gravior. Jb. Kinderheilk. **142**, 253 (1934). — Kernikterus (ORTH-SCHMORL) mit und ohne Erythroblastose. Jb. Kinderheilk. **145**, 273 (1935). — LANGE, C. DE u. ARNTZENIUS: Über Icterus familiaris gravis. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1928**, 5276. — Icterus familiaris gravior und Hydrops congenitum univers. foet. Jb. Kinderheilk. **124**, 1 (1929). — LEHNDORFF, H.: Anaemia neonatorum. Erg. inn. Med. **52**, 611 (1937) (Lit.). — LELONG, M.: Les hémopathies congénitales avec erythroblastose. Paris méd. **1937 II**, 59.

MACKLIN: Erythroblastosis foetalis. A study of its mode of inheritance. Amer. J. Dis. Childr. **53**, 1245 (1937). — MCNIEL: Primary anemia in the new-born. Edinburgh med. J. **37**, 175 (1930). — MANNHEIMER: Case of anemia in the newborn. Acta paediatr. (Stockh.) **52**, 52 (1932). — MARCHAND: Anscheinend familiäre Erkrankung der blutbildenden Organe. Münch. med. Wschr. **1907 I**, 636.

OBRADOR, A. R. y E. P. MARTINEZ: Blutstudien bei drei Fällen von eineiigen Zwillingen (span.). An. med. int. **3**, 597 (1934). — OPITZ: Erkrankungen des Blutes und der blutbereitenden Organe. PFAUNDLER-SCHLOSSMANN'S Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. 1. 1931.

PACHE, H. D.: Die Erythroblastose der Neugeborenen als Familienkrankheit. Z. Kinderheilk. **59**, 73 (1937). — PASACHOFF and WILSON: Congenital anemia of the new-born. Necropsy and review of the literature. Amer. J. Dis. Childr. **42**, 111 (1931). — Association of universal edema of the fetus and congenital anemia of the newborn. Amer. J. Dis. Childr. **49**, 411 (1935). — Congenital anemia of the newborn. Amer. J. Obstetr. **29**, 415 (1936). — PÉHU et NOËL: Sur les anémies du nouveau-né. Sang **11**, 445 (1937). — PÉHU, M., R. NOËL and A. BROCHIER: Recent cases of grave familial icterus of the newborn. Rev. franç. Pédiatr. **13**, 565 (1938). — PRITCHARD and SMITH: Case of severe anemia in the newborn infant. Arch. Dis. Childh. **6**, 325 (1931).

ROSS, S. G. and T. R. WAUGH: Certain types of icterus gravis. Amer. J. Dis. Childr. **51**, 1059 (1936).

SALOMONSON, L.: Über fetale Erythro-Leukoblastose. Z. Kinderheilk. **51**, 181 (1931). — Erythroblastosis neonatorum temporaria. Acta paediatr. (Stockh.) **18**, 357 (1936). — SAXL, O.: Icterus gravis und kongenitale Anämie. Jb. Kinderheilk. **148**, 271 (1937). — SCHLEUSSING:

Beitrag zu den sogenannten Anämien der Neugeborenen. Verh. dtsch. path. Ges. **21**, 371 (1926). — SCHULZ, H.: Knochensystemstudien bei Hydrops foetus universalis. Mschr. Geburtsh. **96**, 36 (1933). — SEGAR and STÖFFLER: Anemia of the new-born in three successive siblings. J. of Pediatr. **1**, 485 (1932). — SORRENTINO: Un caso di mielosi eritoleucemia a tipo megaloblastico in un lattante. Pediatria **38**, 441 (1930). — STRANSKY, E.: Beiträge zur klinischen Hämatologie im Säuglingsalter. Z. Kinderheilk. **39** (1925). — Über die primäre Anämie der Neugeborenen. Z. Kinderheilk. **51**, 229 (1931).

THOENES, F.: Über Icterus neonatorum gravis. Mschr. Kinderheilk. **65**, 225 (1936). — THURLOW, M. M.: Erythroblastosis foetalis. A study of its mode of inheritance. Amer. J. Dis. Childr. **53**, H. 5 (1937).

VELDHUYSEN: Over congenitale Anaemieën. Mschr. Kindergeneesk. **4**, 197 (1935). — VOGT, E.: Vitamin C und Fortpflanzung. Jkurse ärztl. Fortbildg **27**, 1 (1936). — VOLHARD, E.: Über die hämatogene Hyperbilirubinämie und den hämato-hepatogenen Icterus der Neugeborenen. Erg. inn. Med. **37**, 465 (1930).

WINTROBE and SHUMACKER: Comparison of hematopoiesis in the fetus and during recovery from pernicious anemia; together with a consideration of the relationship of fetal hematopoiesis to macrocytic anemia of pregnancy and anemia in infants. J. clin. Invest. **14**, 837 (1935).

YAGUDA, A.: Erythroblastosis in the newborn and in early childhood. Amer. J. clin. Path. **5**, 266 (1935). — YLPPÖ, A.: Zum Entstehungsmechanismus der Blutungen bei Frühgeburten und Neugeborenen. Z. Kinderheilk. **38**, 32 (1924). — Pathologie der Frühgeburt und des Neugeborenen. Mschr. Kinderheilk. **65**, 174 (1936). — Über die Pathologie und Mortalität der Frühgeburten und Neugeborenen (Übersichtsref.). Mschr. Kinderheilk. **69**, 407 (1937).

Konstitutionelle familiäre perniziösartige Kinderanämie (FANCONI).

FANCONI, G.: Familiäre infantile perniziösartige Anämie. (Perniziöses Blutbild und Konstitution.) Jb. Kinderheilk. **117**, 257 (1927).

LEEUWEN, H. C. VAN: Ein Fall von „konstitutioneller infantiler perniziösähnlicher Anämie“ (FANCONI). Fol. haemat. (Lpz.) **49**, 434 (1933).

UEHLINGER, E.: Konstitutionelle infantile (perniziösartige) Anämie. Klin. Wschr. **1929 II**, 1501.

WEIL, P. ÉMILE: Myélose aplasique infantile familiale avec malformations et troubles endocrines. Contribution à l'étude du syndrome de FANCONI, Sang **12**, 369 (1938).

Perniziöse Anämie.

ASKANAZI, W.: Die pathologische Anatomie bei Anämien. Votr. internat. Kongreß geogr. Path. Stockholm 1937.

BARTLETT, J. C.: Family pernicious anemia with report of cases. J. amer. med. Assoc. **60**, 176 (1913). — BECART, A.: Maladie de BIERMER (anémie pernicieuse, Addison anemia). Rev. Méd. **1936**, 313. — BECKER, G.: Über die Behandlung der Botriocephalusanämie mit Leber und mit Leberpräparaten und mit Magenpräparat. Acta med. scand. (Stockh.) **75**, 227 (1931). — BEEBE, R. T. and G. E. LEWIS: The maintenance dose of potent material in pernicious anemia. Amer. J. med. Sci. **181**, 796 (1931). — BINSWANGER, M.: Zur Kenntnis der BIERMERschen Anämie. (Auf Grund von 230 Fällen.) Z. klin. Med. **105**, 249 (1927). — BIRKELAND, I. W.: „Botriocephalus anemia“, Diphyllbothrium latum und pernicious anemia. Medicine **1932**, 1. — BORGBJOERG, A. u. M. C. LOTTRUP: Blutuntersuchungen bei der Achylie, speziell mit Rücksicht auf die perniziöse Anämie. Acta med. scand. (Stockh.) **72**, 535 (1929). — BOROS, J. v.: Über Größe, Volumen und Form der menschlichen Erythrocyten und deren Zusammenhang. Wien. Arch. inn. Med. **14**, 219 (1927). — BOROWANSKÁ-FELKLOWÁ: Familiäres Bild der perniziösen Anämie. Čas. lék. česk. **1928**, H. 24. — BRAMWELL, B.: Anemia and some of the diseases of the blood-forming organs and the ductless glands. Edinburgh and London 1899, p. 56. — BREMER, F. W.: Zentralnervensystem und perniziöse Anämie. Erg. inn. Med. **41**, 150 (1931). — Über die Pathogenese der perniziösen Anämie. Klin. Wschr. **1932 II**, 1657. — Spezielle Erbpathologie: Perniziöse Anämie. Erbarzt **1**, 17 (1934). — BROWN, M. R.: The pathology of the gastro-intestinal tract in pernicious anemia and subacute combined degeneration of the spinal cord. New England J. Med. **210 I**, 473 (1934).

CABOT, R. C.: Pernicious anemia in a system of medicine. OSLER and McCRAE: Modern Medicine, Ed. I, Vol. 4, p. 612. 1908. — CACCINI, M. V.: Trois cas d'anémie pernicieuse essentielle dans une même famille. Ref. Semaine méd. **1900**, 345. — CARR, J. G.: Pernicious anemia. A study of one hundred and forty-eight cases. Amer. J. med. Sci. **160**, 737 (1920). — CASTLE, W. B.: Observations on the etiological relationship of achylia gastrica to pernicious anemia. Amer. J. med. Sci. **178**, 748 (1929). — The etiology of pernicious and related macrocytic anemias. Science (N. Y.) **82**, 159 (1935). — CASTLE, W. B. and T. H. HAM: Observations on the etiological relationship of achylia gastrica to pernicious anemia. J. amer. med.

Assoc. 107, 1456 (1936). — CHEVALIER, P., FR. MONTIER etc.: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris III. s. 50, 1606 (1934). — CONNER, H. M.: Hereditary aspect of achlorhydria in pernicious anemia. J. amer. med. Assoc. 94, 606 (1930). — Coexistence of pernicious anemia and lesions of the gastrointestinal tract. Ann. int. Med. 7, 89 (1933). — CURSCHMANN, H.: Die Spinalerkrankung als frühzeitiges Symptom der perniziösen Anämie. Med. Klin. 1920 II, 969.

DAVIDSON, L. S. P.: L'anémie pernicieuse. Recherches expérimentales et cliniques. Sang 3, 277 (1929). — DECASTELLO, A.: Über familiäre perniziöse Anämie. Wien. klin. Wschr. 1923 I, 258. — DORST, S. E.: Familial pernicious anemia. A discussion of an unusual group of cases with a consideration of achlorhydria as the dominant etiologic factor. Amer. J. med. Sci. 172, 173 (1926). — DROOGLEEVER, A. B.: Inheritance of harelip and cleft palata in man. Genetica ('s Gravenhage) 17, 349 (1935). — DUBLIN, L. I. and A. J. LOTKA: Twenty-five years of health progress. p. 533. New York: Metropolitan Life Insurance Co. 1937.

EASON, J.: An inquiry regarding the age and sex incidence of pernicious anemia. Edinburgh med. J. 25, 389 (1920). — ELLIOTT, CH. A. and A. B. KANAVAL: Splenectomy for hemolytic icterus. Surg. etc. 21 II, 21 (1915).

FABER, K.: Achylia gastrica mit Anämie. Med. Klin. 1909 II, 1310. — FABER, K. and H. C. GRAM: The association of achylia and anemia of different types in three members of the same family and the behaviour of the colour index in pernicious anemia. Arch. int. Med. 34, 827 (1924). — FABER, K. u. A. NYFELDT: Anämie und Intestinaltractus. Erg. Med. 11, 273 (1928). — FILO, E.: Über die Schwangerschaftsperniciosa. Fol. haemat. (Lpz.) 44 (1931) 446. — FRANK, H.: Erblichkeit der Anaemia perniciosa und Beobachtung an eineiigen Zwillingen. Dtsch. Arch. klin. Med. 175, 96 (1933). — FRIEDLANDER, R. D.: The racial factor in pernicious anemia: A study of 500 cases. Amer. J. med. Sci. 187, 634 (1934).

GÄNSSLEN, M.: Der derzeitige Stand unserer Kenntnis von der perniziösen Anämie und ihrer Behandlung. Med. Welt 1932 II, 1633 (Lit.). — GIFFIN, H. Z. and J. P. BOWLER: Diseases which may be associated with pernicious anemia. Minnesota Med. 6, 13 (1923). — GILBERT et E. WEIL: L'anémie pernicieuse familiale. Semaine méd. 1910, 574. — GILFORT, H.: ADDISON'S anaemia. Lancet 1923 I, 64. Zit. nach CONNER. — GRAM, K. C. v.: Die Ätiologie und Pathogenese der perniziösen Anämie. Ugeskr. Laeg. (dän.) 88, 79 (1926). — Further observations on a family showing many cases of pernicious anemia. Acta med. scand. (Stockh.) 1929, 106. — A study of development of pernicious anemia. Fol. haemat. (Lpz.) 39, 461 (1930). — GRANADY, J. T. W.: Pernicious anemia in Negro with report of four cases. J. Nat. Med. Amer. 29, 9 (1937). — GÜNTHER, H.: Die klinische Bedeutung der Ellipseform der Erythrocyten. Dtsch. Arch. klin. Med. 162, 215 (1928). — GULLAND and GOODALL: The blood: A guide to its examination and to the diagnosis and treatment of its diseases. 3rd Ed. p. 126. 1925 (Monogr.). — GUTZEIT, K.: Die Gastroenteritis und ihre Folgeerscheinungen. Münch. med. Wschr. 1932 II, 1591, 1830.

HANGARTER, W. u. H. WOLBERGS: Erbliche Disposition bei perniziöser Anämie. Erbarzt 1936, H. 12, 177. — HANSEN, O.: The decrease in mortality from pernicious anaemia in Norway. Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. 90, 436 (1938). — HARING, W.: Magenpolypen und perniziös-anämisches Syndrom. Fortschr. Röntgenstr. 45, 521 (1932). — HEATH, C. W.: The interrelation of pernicious anemia and idopathic hypochromic anemia. The study of a family in which both conditions occurred singly and combined. Amer. J. med. Sci. 185 (1933). — HEUDORFER: Untersuchungen über die Konzentration des Bluteserums bei Anämien und Blutkrankheiten. Z. klin. Med. 79, 103 (1914). — HOFF, F.: Beobachtungen bei perniziöser Anämie. Dtsch. Arch. klin. Med. 155, 235 (1927). — Blutpathologie und Magensekretion sowie ihre erbpathologischen Beziehungen. Münch. med. Wschr. 1935 I, 531, 580. — HOFF, F. u. H. SAUERSTEIN: Botrioccephalusanämie. Klin. Wschr. 1936 I, 131. — HORSTERS, H. u. W. KROHN: Über Vererbung und Erbgebundenheit der Blutgruppen bei Anaemia gravis. Dtsch. Arch. klin. Med. 173, 271 (1932). — HURST, A. F.: Guy's Hosp. Rep. 76, 287 (1926). Zit. nach WILKINSON u. BROCKBANK. — The pathogenesis, prophylaxis and treatment of pernicious anemia. Brit. med. J. 1927, 676. — Guy's Hosp. Rep. 80, 244 (1930).

JEDLIČKA u. BERANEK: Das neutrophile Blutbild bei der perniziösen Anämie. Fol. haemat. (Lpz.) 34 I, 210 (1927). — JOHANNESSEN: Perniziöse Anämie bei 2 Brüdern. Dtsch. med. Wschr. 1925 II, 1953. — JUNG, F. A. R.: Die Häufigkeit und Erblichkeit von Magen-Darmbefunden in Familien. Arch. Verdgskrkh. 8, 86 (1902).

KASSNER: Zur Frage des Vorkommens von Ulcus und Krebs bei perniziöser Anämie. Vortr. internat. Kongreß geogr. Path. Stockholm 1937. — KAUFMANN, O. u. K. THIESSEN: Zur Erbbiologie der perniziösen Anämie. Z. klin. Med. 136, 474 (1939). — KLEIN, A.: Zur Ätiologie der sekundären perniziösen Anämie. Wien. klin. Wschr. 1891 I, 721. — KUHN, A.: Über das familiäre und konstitutionelle Moment in der Ätiologie der Anaemia perniciosa. Inaug.-Diss. München 1934.

LENHARTZ, H.: Diagnostische und therapeutische Erwägungen bei der perniziösen Anämie. *Münch. med. Wschr.* **1930 I**, 669. — LEVINE, S. A. and W. S. LADD: Pernicious anemia. A clinical study of 150 consecutive cases with special reference to gastric anacidity. *Bull. Hopkins Hosp.* **33**, 254 (1921). — LICHTENSTEIN, K.: Über die Disposition zur perniziösen Anämie. *Krkh.forsch.* **6**, 195 (1928). — LIEPELT, A.: Über familiäre Spinalerkrankung bei familiärer BIERMERScher Anämie. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **90**, 201 (1926).

MACLACHLAN and KLINE: The occurrence of anemia in four generations. *Amer. J. med. Sci.* **172**, 533 (1926). — MARTIUS, FR.: Achylia gastrica und perniziöse Anämie. *Med. Klin.* **1916 I**, 481. — MATTHES, M.: Über die HUNTERSche Glossitis bei perniziöser Anämie. *Verh. dtsch. Kongreß inn. Med.* **30**, 290 (1913). — MCGOWAN, I. P.: Pernicious anemia. Some considerations in regard to its nature and pathogenesis. *Edinburgh med. J.* **42**, 293 (1935). — MEULENGRACHT, E.: Fünf Fälle von perniziöser Anämie in einem Geschlecht. *Fol. haemat. (Lpz.)* **28**, 217 (1923). — Die Bedeutung und Anwendung des Erblichkeitslehre bei der Erkennung von Krankheitsursachen. *Ugeskr. Laeg. (dän.)* **86**, 1 (1924). — The hereditary factor in pernicious anemia. *Amer. J. med. Sci.* **169**, 177 (1925). — Erblichkeit und perniziöse Anämie. *Fol. haemat. (Lpz.)* **32**, 300 (1926). — Pernicious anemia in intestinal stricture. *Acta med. scand. (Stockh.)* **72**, 231 (1929). — MEULENGRACHT, E. and S. J. HARTFALL: ADDISON'S (pernicious) anemia and GRAVE'S disease. *Guy's Hosp. Rep.* **84**, 25 (1934). — MEYER: Die Bedeutung früherer Erkrankungen für das Entstehen der perniziösen Anämie und das Schicksal der Kranken mit perniziöser Anämie. *Diss. Frankfurt a. M.* 1937. — MICHELI, F.: Achilia gastrica e anemia. *Arch. ital. Mal. Appar. diger.* **3**, 528 (1935). — MONTGOMERY, E. W.: Studies in pernicious anemia. I. The outstanding clinical problem and the geographical distribution in Western Canada. *Canad. med. Assoc. J.* **16 I**, 244 (1926). — MORRIS and FALCONER: Familial blood discrasias. *Arch. int. Med.* **34**, 757 (1924). — MOSCHOWITZ, E.: The relation of achlorhydria to pernicious anemia. *Arch. int. Med.* **48**, 171 (1931). — MURPHY, W. P.: Pernicious anemia. *Med. Clin. N. Amer.* **1**, 333 (1937). — MURPHY, W. P. and J. HOWARD: An analysis of the complications occurring in a series of patients with pernicious anemia. *Rev. Gastroenterol. (Boston)* **3**, 98 (1936). — MUSTELIN, O.: Erblichkeit und perniziöse Anämie. *Acta med. scand. (Stockh.)* **56**, 411 (1922).

NAEGELI, O.: Ist die perniziöse BIERMERSche Anämie eine konstitutionelle Krankheit? *Fol. haemat. (Lpz.)* **34**, 1 (1927). — Über perniziöse Anämie. Neuere Auffassungen und therapeutische Beobachtungen. *Jkurse ärztl. Fortbildg* **19**, 19 (1928). — Wesen und Begriffsfassung der perniziösen Anämie. *Rev. belge Sci. méd.* **3**, 524 (1931). — Über die Entstehung und Behandlung der Anämien. *Wien. klin. Wschr.* **1935 I**, 225. — Die Beziehungen des Magen-Darmkanals zur Blutbildung und zur Entstehung von Anämien. *Helvet. med. Acta* **3**, 581 (1936). — Die Anämien und ihre geographische Verbreitung. *Internat. Kongreß geogr. Pathol. Stockholm 1937.* (Vortr. STAEHELIN.) — NEUBURGER, J.: Über das familiäre und konstitutionelle Moment in der Ätiologie der Anaemia perniciosa. *Dtsch. med. Wschr.* **1925 II**, 1557. — Das konstitutionelle Moment der perniziösen Anämie. *Morbus Biermer und Carcinom. Med. Klin.* **1927 I**, 173. — NONNE: Sitzgber. *Ärztl. Ver. Hamburg. Münch. med. Wschr.* **1896 I**, 329. — Über Rückenmarksuntersuchungen bei letaler Anämie; Vergleichung derselben mit den Rückenmarksveränderungen bei Sepsis und im Senium (Sitzgber.) *Dtsch. med. Wschr.* **1899 I**, 228.

OESTREICH, C.: Über die Häufung der Fälle von Anaemia perniciosa, ihre Ursachen und einige prinzipielle Gesichtspunkte. *Krkh.forsch.* **2**, 389 (1926). — OLIVER, TH. A. and J. F. WILKINSON: *Quart. J. Med.* **1933 II**, 431.

PANTON, P. N., M. A. G. JONES and G. RIDDOCH: *Lancet* **1924 I**, 529. — PASCHKIS, K.: Zur Erbbiologie der Blutkrankheiten. II. *Mittl. Die Anaemia perniciosa. Wien. Arch. inn. Med.* **28**, 125 (1936). — PATEK, A. J.: Family pernicious anemia. *J. amer. med. Assoc.* **12**, 1315 (1911).

QUECKENSTEDT, J.: Die perniziöse Anämie. *Dtsch. med. Wschr.* **1913 II**, 1143.

RIDDER, O.: Achylia gastrica und familiäres Vorkommen von Blutkrankheiten, insbesondere Anaemia perniciosa. *Münch. med. Wschr.* **1936 I**, 138. — RILEY: *Bull. Battle Greek san. a. hosp. Clin.* **18**, 195 (1922). *Zit. nach CONNER.* — ROTH, O.: Zur Kenntnis der perniziösen Anämie. *Z. klin. Med.* **79**, 266 (1914).

SCHAUMANN, O.: Botriocephalus Anaemie. Berlin 1894. Monographie. — Welche Rolle spielt das konstitutionelle Moment in der Pathogenese der Botriocephalusanämie? *Dtsch. med. Wschr.* **1910 II**, 1218. — Über das familiäre Auftreten von perniziöser Anämie. *Finska Läk.sällsk. Hdl.* **60**, 526 (1918). — Perniziöse Anämie und innere Konstitution. *Z. angew. Anat.* **6**, 258 (1920). — SCHAUMANN, O. u. F. SALTZMANN: In SCHITTENHELM: Die Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe, Bd. II. 1925. — SCHEIDEL, H.: Über das Vorkommen, die Ätiologie, die Symptomatologie und den Verlauf der perniziösen Anämie. *Münch. med. Wschr.* **1933 I**, 302. — SCHILLING, V.: Die Zunahme der perniziösen Anämie. *Med. Klin.* **1927 I**, 426. — SCHNEIDER, J. P. and J. B. CAREY: The clinical significance of primary achlorhydria. *J. amer. med. Assoc.* **91 II**, 1763 (1928). — SCHROLL: „Pseudo-Sprue“. *Ugeskr. Laeg. (dän.)* **88**, 276 (1926). *Zit. nach CONNER.* — SCHULTEN, H.:

Über die essentielle hypochrome Anämie (achylische Chloranämie) und ihre Beziehungen zur perniziösen Anämie. *Münch. med. Wschr.* **1932 I**, 665. — Zur Klinik der essentiellen hypochromen Anämie. *Münch. med. Wschr.* **1935 I**, 697. — SINKLER and ESHNER: Three cases of essential anemia in one family. *Amer. J. med. Sci.* **112**, 287 (1896). — STRANDELL, B.: Pernicious anemia. A study of 117 cases. *Acta med. scand.* (Stockh.) **48**, Suppl. 5 (1931). — Akute Mikromyelocytenleukämie und perniziöse Anämie in derselben Familie. *Acta med. scand.* (Stockh.) **87**, 557 (1936). — Perniziöse Anämie und Krebs. Vortr. internat. Kongreß geogr. Path. Stockholm 1937. — STRANDELL, B. and R. LEMMING: Pernicious anemia and myelocytic leucemia in two brothers. *Acta med. scand.* (Stockh.) **75**, 21 (1931). — STRAUSS, H.: Achylia gastrica und Anaemia perniciosa. *Arch. Verdgskrkh.* **43**, 450 (1928). — STUB, O.: The death-rate of pernicious anemia in Norway. *Acta med. scand.* (Stockh.) Suppl. **59**, 162 (1934).

TEMPKA, T.: Das Problem der BIERMERSchen perniziösen Anämie als klinische Einheit. *Wien. med. Wschr.* **1935 I**, 85, 116, 148. — THIELE, W.: Perniziöse Anämie und Magen-carcinom unter besonderer Berücksichtigung ihres familiären Auftretens. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 921. — TSCHERNING, R.: BIERMERSche Anämie bei 3 Geschwistern. *Dtsch. med. Wschr.* **1922 II**, 1545. — BIERMERSche Anämie bei 3 Geschwistern. *Dtsch. med. Wschr.* **1926 II**, 707.

UNGLEY, C. C. and M. M. SUZMAN: Subacute combined degeneration of the cord: Symptomatology and effects of the liver therapy. *Brain* **52**, 271 (1929).

VALDOS, CH. et E. BONDARENKO: Étiologie et pathogénie de l'anémie de BIERMER. *Sang* **8**, 369 (1934). — VANZANT, FR. R., W. C. ALVAREZ, G. B. EUSTERMAN, H. S. DUNN and J. BERKSON: The normal range of gastric acidity from youth to old age. *Arch. int. Med.* **49**, 345 (1932). — VEDDER, A.: Zur Pathogenese der perniziösen Anämie. (ADDISON-BIERMERSche Krankheit.) *Erg. inn. Med.* **38**, 272 (1930).

WAUGH, TH. R.: Pernicious anemia in an individual with familial hemolytic jaundice. *Fol. haemat. (Lpz.)* **53**, 291 (1935). — WEIL, E. P.: Die Konstitution bei perniziöser Anämie und aplastischen Knochenmarkskrankheiten. Vortr. internat. Kongreß geogr. Path. Stockholm 1937. — Le terrain morbide dans le BIERMER et les états d'aplasie médullaire. *Sang* **11**, 783 (1937). — WEINBERG, F.: Achylia und perniziöse Anämie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **126**, 447 (1918). — Der Blutbefund bei der konstitutionellen Achylia gastrica. *Z. angew. Anat.* **6**, 289 (1920). — WEITZ, W.: Über Erblichkeit bei essentieller hypochromer Anämie. *Erbarzt* **1934**, 103. — Perniziöse Anämie. Die Vererbung innerer Krankheiten, S. 87. Stuttgart: Ferdinand Enke 1936. — WERNER, M.: Über die Erblichkeit der perniziösen Anämie auf Grund von klinischen Untersuchungen in 57 Sippen. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **50**, 303 (1938). — WILKINSON and BROCKBANK: The importance of familial achlorhydria in the aetiology of pernicious anemia. *Quart. J. Med.* **24**, 219 (1931). — WILLSON, R. N.: The spinal cord in pernicious anemia with the report of an interesting case of family involvement. *J. amer. med. Assoc.* **59**, 767 (1912). — WILLSON, R. N. and F. A. EVANS: An analysis of the clinical histories of patients with pernicious anemia in the Johns Hopkins Hosp. from 1918—1922 inclusive. *Bull. Hopkins Hosp.* **35**, 38 (1924). — WINTERNITZ, L.: Su i fattori ereditari nella genesi delle malattie del sangue con particolare riguardo all'anemia perniciosa. *Haematologica (Pavia)* **13 I**, 169 (1932). — WINTROBE and BEEBE: Idiopathic hypochromic anemia. *Medicine* **12**, 187 (1933). — WITTS, L. J.: Simple achlorhydric anemia. *Guy's Hosp. Rep.* **80**, 253 (1930).

ZADEK, J.: Frühstadium kryptogenetischer perniziöser Anämie. *Berl. klin. Wschr.* **1921 II**, 1213. — Laboratoriumsbefunde bei perniziöser Anämie. *Z. klin. Med.* **103**, 646 (1926).

Chlorose.

ADAMSON, J. D. and F. H. SMITH: Chronic chlorosis. *Canad. med. Assoc. J.* **24**, 793 (1931). — ALDER, A.: Über Spätformen der Chlorose. *Fol. haemat. (Lpz.)* **52**, 384 (1934). — ALLBUTT, T. C.: A system of Medicine, 2nd Ed., Vol. V, p. 681. London: Macmillan & Co. 1909. — ARNETH, J.: Parallel laufende Magensaft- und Blutuntersuchungen bei der Chlorose. *Dtsch. med. Wschr.* **1906 I**, 666. — AUBERTIN, M. CH. et M. MONQUIN: Chloro-anémies. *Nouveau traité méd.* **9**, 3 (1927).

BECKERT, W.: Ein Beitrag zum Vorkommen der Chlorose beim männlichen Geschlecht. *Münch. med. Wschr.* **1938 I**, 823. — BEUTLER, A.: Zur Kenntnis der innersekretorischen Zusammenhänge bei Chlorose. *Fol. haemat. (Lpz.)* **29**, 121 (1923). — BLOOMFIELD, A. L.: Relation between hypochromic anemia and chlorosis. *Arch. int. Med.* **50**, 328 (1932). — BRUGSCH, TH.: Chlorose. *Lehrbuch der inneren Medizin*, Bd. I, S. 796. 1930. — BÜRGER, M.: Die sekundäre Anämie, Chlorose. *Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe*, Bd. II, S. 1. Berlin: Julius Springer 1925.

CAMPBELL, J. M. H.: Chlorosis: A study of the Guy's Hospital cases during the last 30 yaers. *Guy's Hosp. Rep.* **73**, 247 (1923). — CHEVALIER, COLIN, GORSE et ÉLY: Deux cas de Chlorose érythroblastique de la première enfance. *Sang* **10**, 102 (1936).

- DAVIDSON, L. S. P., H. W. FULLERTON and R. M. CAMPBELL: Nutritional iron-deficiency anemia. *Brit. med. J.* **1935 II**, 195.
- FABER, K.: Achylia gastrica mit Anämie. *Med. Klin.* **1909 II**, 1310. — FILO, E.: Čas. lék. česk. **1932**, Nr 16. Zit. nach BECKERT.
- GRAWITZ: Klinische Pathologie des Blutes, 1911. Zit. nach BECKERT.
- HEILMEYER, L.: Über die Pathogenese der echten Chlorose. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **182**, 150 (1938). — HOESSLIN, H. v.: Zur Abnahme der Chlorose. *Münch. med. Wschr.* **1926 I**, 853. — HOFFMANN, A.: Das Seltenerwerden der Chlorose. *Münch. med. Wschr.* **1925 II**, 1630.
- IMMERMANN, H.: Chlorose. Bleichsucht. In v. ZIEMSEN: *Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie*, S. 131, 523. Leipzig: F. C. W. Vogel 1875.
- JAGIĆ, N. v.: Zur Pathogenese und Symptomatologie der Chlorose. *Med. Klin.* **1915 I**, 69.
- KOTTMANN, K.: Über innere Sekretion und Autolyse. *Bl. Schweiz. Ärzte* **40**, 1129 (1910).
- LAACHE, S.: Krankheiten des Blutes. W. EBSTEIN u. I. SCHWALBE: *Handbuch der praktischen Medizin*, Bd. II, S. 21. 1900.
- MCCANN, W. S. and J. DYE: Chlorotic anemia with achlorhydria, splenomegaly and small corpuscular diameters. *Ann. int. Med.* **4**, 918 (1931). — MORAWITZ, P.: Pathologie und Therapie der Chlorose und sekundäre Anämien. *Münch. med. Wschr.* **1922 I**, 937. — MORAWITZ, P. u. G. DENECKE: Blut und Blutkrankheiten. MOHR u. STAEBELINS *Handbuch der inneren Medizin*, Bd. 4/I, S. 139. 1926. — MORRIS, L. M. and E. H. FALCONER: Familial blood dyscrasias. *Arch. int. Med.* **34**, 757 (1924).
- NAEGELI, O.: Über die Konstitutionslehre in ihrer Anwendung auf das Problem der Chlorose. *Dtsch. med. Wschr.* **1918 II**, 841. — Über den Antagonismus von Chlorose und Osteomalazie als Hypogenitalismus und Hypergenitalismus. *Münch. med. Wschr.* **1918 I**, 609. — Über die Entstehung und Behandlung der Anämien. *Wien. klin. Wschr.* **1935 I**, 225. — Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 5. Aufl., S. 306. — NOORDEN, K. v.: Die Bleichsucht. H. NOTHNAGELS *Spezielle Pathologie und Therapie*, Bd. VIII, S. 1. 1909 (Lit.).
- OLEF, J.: Chlorosis. *Ann. int. Med.* **10**, 1654 (1937). — OERUM, H. P. T.: Quantitative Blutuntersuchungen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **93**, 356 (1908).
- PATEK, J. jr. and C. W. HEATH: Chlorosis. *J. amer. med. Assoc.* **106**, 1463 (1936). — PAULSEN, J.: Beobachtungen an eineigen Zwillingen. *Arch. Rassenbiol.* **17**, 165 (1925/26). — POLLITZER, H.: Typen der Regeneration und Degeneration des Blutes bei Anämien. *Z. klin. Med.* **75**, 367 (1912).
- ROSENBACH: Die Entstehung und hygienische Behandlung der Bleichsucht. Leipzig: C. G. Naumann 1892.
- SCHAUMANN, O.: Die abnehmende Chlorosefrequenz und ihre etwaigen Ursachen. *Acta med. scand.* (Stockh.) **3**, Suppl., 246 (1921). — SCHMITT, A.: Über Störungen der inneren Sekretion bei Chlorose. *Münch. med. Wschr.* **1914 I**, 1333. — SEILER, F.: Über „larvierte Chlorose“. *Korresp.bl. Schweiz. Ärzte* **39**, 601 (1909). — STIEDA: Chlorose und Entwicklungsstörungen. *Z. Geburtsh.* **32**, 60 (1895). — STOCKMAN, R.: A summary of 63 cases of chlorosis. *Edinburgh med. J.* **45 I**, 413 (1895).
- TZANCK, A. et A. DREYFUSS: Essai de classement des anémies. *Sang* **11**, 794 (1937).
- WILLEBRAND, E. A. v.: Der Gesundheitszustand bei Personen, die früher an Chlorose gelitten haben. *Acta med. scand.* **3**, Suppl. 257 (1921). — WITTS, L. J.: Late chlorosis. *Guy's Hosp. Rep.* **81**, 205 (1931).
- ZANDER: Zur Lehre von der Ätiologie, Pathogenie und Therapie der Chlorose. *Virchows Arch.* **84**, 177 (1881).

Essentielle hypochrome Anämie. (Achyliche Chloranämie.)

- ALLEN and McCULLAGH: Simple achlorhydric anemia in children. *Ulster med. J.* (Belfast) Jan. **1932**. — ALTSCHULLER, G.: Sur la pathogénie de l'anémie hypochrome chronique, dite achylique. *Acta med. scand.* (Stockh.) **70**, 119 (1929).
- BARROW, W. H.: The hereditary and familial factor in hypochromic anemia with achlorhydria. *Ann. int. Med.* **7**, 1135 (1934). — BODE, O. B. u. G. KRUMM: Die einfache achlorhydrische Anämie. *Fol. haemat.* (Lpz.) **46**, 226 (1932). — BODE, O. B. u. W. WEISSWANGE: Die einfache achlorhydrische Anämie. *Dtsch. med. Wschr.* **1932 II**, 1995. — BODE, O. B. u. H. HEYRODT: Die primäre hypochrome Anämie. *Münch. med. Wschr.* **1938 II**, 1306. — BRUGSCH: *Lehrbuch der inneren Medizin*, 3. Aufl. 1936. — BRUMM, P.: Achyliche Chloranämie. *Zbl. inn. Med.* **57**, 257 (1936). — BUCHEM, F. P. S. VAN: Chloranämie mit Achylia gastrica. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1931 II**, 4408.
- CHAUDRE, L.: L'anémie hypochrome chronique, dite idiopathique. Thèse de Strasbourg **1934**. — CHEVALLIER, P., ALAJOUANINE et W. STEWART: Syndrome neuro-anémique révélateur d'une anémie hypochrome achylique. *Sang.* **8**, 1005 (1934). — CHEVALLIER, P. et Z. ÉLY: La moelle osseuse dans l'anémie hypochrome achylique. *Sang.* **8**, 1012 (1934). — CHEVALLIER, P., Z. ÉLY et A. FIEHRER: Anémie hypochrome cryptogénétique de l'âge

adulte (chlorose tardive d'Hayem). Sang 8, 365 (1934). — CHEVALLIER, P., FOUBERT et W. STEWART: Modifications des os chez une malade atteinte d'anémie hypochrome achylique avec syndrome neuro-anémique. Sang 8, 1008 (1934). — CORDA, D.: Anemia ipocromica achilica in bambina di sei anni. (Osservazioni cliniche e considerazioni patogenetiche.) Riv. Clin. pediatr. 23, 704 (1935).

FABER, K.: Anämische Zustände bei der Achylia gastrica. Klin. Wschr. 1913 I, 958. — Gastritis und Anämie. Münch. med. Wschr. 1932 I, 164. — FABER, K. and H. C. GRAM: The association of achylia and anemia of different types in three members of the same family, and the behaviour of the colour index in pernicious anemia. Arch. int. Med. 34, 658 (1924). — FORSGREN, E.: Über die Hypochylia und Achylia gastrica, ihre Behandlung und Komplikationen. Hygiea 99, 705 (1937).

GOUNELLE, H. et L. CHAUDRE: L'anémie hypochrome chronique idiopathique. Sang 8, 1068 (1934). — GRAM, H. C.: A study of development of pernicious anemia. Fol. haemat. (Lpz.) 39, 461 (1930). — GUIMARÃES, G.: Kindliche hypochrome Anämie vom Chlorosetyp, hartnäckig auf anti-anämische Therapie. Arch. Pediatr. (port.) 7, 381 (1935). Ref. Zbl. Kinderheilk. 31, 326 (1936).

FARTFALL, St. J.: Some observations on achlorhydria and anemia. Brit. med. J. 1934, Nr 3812, 136. — HOFF, X.: Blutpathologie und Magensekretion sowie ihre erbpathologischen Beziehungen. Münch. med. Wschr. 1935 I, 531.

JAGIĆ u. KLIMA: Klinik und Therapie der Blutkrankheiten, 2. Aufl. 1934. — JENSEN, K.: Über essentielle hypochrome Anämie. Dtsch. med. Wschr. 1935 II, 1550.

KAPP, H.: Zur Klinik und Pathogenese der essentiellen hypochromen Anämie. Helvet. med. Acta 1935 II, 490. — KAZNELSON, P., F. REINMANN u. P. WEINER: Achylische Chloranämie. Klin. Wschr. 1929 I, 1071.

LEHNHARTZ, H.: Diagnostische und therapeutische Erwägungen bei perniziöser Anämie. Münch. med. Wschr. 1930 I, 669. — LUNDHOLM: Über die Erblichkeitsverhältnisse bei Anaemia hypochromica. essentialis (achylic et non achylic). Internat. Kongreß Stockholm 1937. — Über den Erbgang bei Anaemia hypochromica essentialis (achylia et non achylia). Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. 89, 157 (1938).

MASSOBRIO, E. e R. GIACCHERO: Contributo alla conoscenza dell'anemia ipocromica essenziale. Arch. Sci. med. 60, 291 (1935). — McCANN, W. S. and J. DYE: Chlorotic anemia with achlorhydria, splenomegaly and small corpuscular diameter. Ann. int. Med. 4 II, 918 (1930/31). — MEULENGRACHT, E.: Simple achylic anemia. Acta med. scand. (Stockh.) 78, 387 (1932). — MICHELI: Arch. ital. Mal. Appar. diger. 3, 528 (1935). — MILLS, E. S.: Idiopathic hypochromemia. Amer. J. med. Sci. 182, 554 (1931).

NAEGELI, O.: Über die Entstehung und Behandlung der Anämien. Wien. klin. Wschr. 1935 I, 225. — NOLEN, W.: Chlorosis chronica tarda cum achylia gastrica. (Ein Beitrag zur Kenntnis der Chlorose.) Geneesk. Bl. (holl.) 42; 325 (1925).

PARSONS, L. G.: Remarks on the deficiency anemias of childhood. Brit. med. J. 1933 I, 631.

RIDDER, O.: Achylia gastrica und familiäres Vorkommen von Bluterkrankungen, insbesondere Anaemia perniciosa. Münch. med. Wschr. 1936 I, 138. — ROSEGGER, H.: Die achylische Chloranämie (KAZNELSON). Med. Welt 10 II, 1499 (1936).

SCHIED, W.: Psychische Störungen im Verlauf der essentiellen hypochromen Anämie. Z. Neur. 157, 304 (1937). — SCHINZ, F.: Achylische Chloranämie (KAZNELSON). Fol. haemat. (Lpz.) 54, 33 (1935). — SCHULTEN, H.: Über die essentielle hypochrome Anämie (achylische Chloranämie) und ihre Beziehungen zur perniziösen Anämie. Münch. med. Wschr. 1932 I, 665. — Über die essentielle hypochrome Anämie und verwandte Krankheitsbilder. Erg. inn. Med. 46, 236 (1934). — Zur Klinik der essentiellen hypochromen Anämie. Münch. med. Wschr. 1935 I, 697. — Über die essentielle (primäre) hypochrome Anämie. Münch. med. Wschr. 1938 II, 1599. — SCHUR, M.: Über Eisenmangelanämien. Wien. Arch. inn. Med. 25, 321 (1934). — SINGER, K.: Achylie und Anämie. Zur Kenntnis ihrer Beziehungen. Klin. Wschr. 1932 II, 1459.

THIELE, W. u. H. KÜHL: Über die essentielle hypochrome Anämie, I. u. II. Klin. Wschr. 1938 II, 1137, 1191.

WATKINS, C. H.: A classification of chronic idiopathic secondary anemia. J. amer. med. Assoc. 93 II, 1365 (1929). — WEITZ, W.: Über Erblichkeit bei essentieller hypochromer Anämie. Erbarzt 1934, 103. — WINTROBE and BEEBE: Idiopathic hypochromic anemia. Medicine 12, 187 (1933). — WITTS, L. J.: Simple achlorhydric anemia. Guy's Hosp. Rep. 80, 253 (1930).

Polycythaemia vera.

AMBARD et FIESSINGER: Cyanose congenitale avec polyglobulie vraie. Arch. Méd. expér. et Anat. path., I. s. 19, 164 (1907). — ANDERS, J. M.: Chronic polycythaemia and cyanosis with enlarged spleen. Amer. J. med. Sci. 133, 829 (1907). — AUBERTIN, CH. et M. MONQUIN: Les polyglobulies. Nouveau traité méd. 9, 193 (1927).

BARÁTH u. FÜLÖP: Über den pathogenetischen Zusammenhang von perniziöser Anämie und Polycythaemia vera. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1077. — BAUER, J.: Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten, S. 202. Berlin: Julius Springer 1927. — BERNSTEIN, J.: Three cases of Polycythaemia rubra. *W. Lond. med. J.* **19**, 207 (1914). — BLUMENTHAL, R.: Sur l'origine myélogène de la polycythémie vraie. *Arch. Méd. expér. et Anat. path.* **1907**, No 5, 697. — BÖTTNER, A.: Der jetzige Stand der Lehre der Polycythaemia vera. *Fortschr. Med.* **38/39**, 460 (1921). — BROCKBANK, W.: Neurologic aspects of Polycythemia vera. *Amer. J. med. Sci.* **178**, 209 (1929). — BROCKMANN, H.: Untersuchungen über die Erblichkeit der Polycythaemia vera rubra. *Z. menschl. Vererbgslehre* **20**, 380 (1937). — BROWN, G. E. and H. Z. GIFFIN: Studies of capillaries and blood volume in Polycythemia vera. *Amer. J. med. Sci.* **166**, 489 (1923). — Peripheral arterial disease in Polycythemia vera. *Arch. int. Med.* **46**, 705 (1930).

CANCIULESCU et R. HIRSCH: Deux cas d'érythémie familiale. *Bull. Soc. méd. Hôp. Bucarest* **12**, 163 (1930). — CASSIRER u. BAMBERGER: Ein Fall von Polycythämie und Zwangsvorstellungsneurose. *Dtsch. med. Wschr.* **1907 II**, 1444. — CASTEX: Prensa méd. argent. *Zit. nach MUSSIO-FOURNIER et LUSSICH SIRI.* — CHRISTIAN, H. A.: The nervous symptoms of Polycythaemia vera. *Amer. J. med. Sci.* **154**, 547 (1917). — Clinical similarities between patients with pernicious anemia and polycythemia. *Med. Clin. N. Amer.* **8**, 1403 (1925). — CROSETTI, L.: Policitemia vera ed affezioni degenerative del sistema nervoso. *Arch. Sci. med.* **53**, 96 (1929). — CURSCHMANN, H.: Polycythaemia rubra und Kriegsdienst. *Med. Klin.* **1917 I**, 35. — Über konstitutionelle und familiäre Hyperglobulie. *Med. Klin.* **1923 I**, 133. — Über familiäre und konstitutionelle und familiäre Polycythaemia rubra. *Acta med. scand. (Stockh.)* **57**, 228 (1923).

DETRE, L.: Ein in Panmyelophthisis übergegangener Fall von Polycythaemia rubra. *Med. Klin.* **1926 II**, 1297. — DOLL, H. u. K. ROTHSCHILD: Familiäres Auftreten von Polycythaemia rubra in Verbindung mit Chorea progressiva hereditaria Huntington. *Klin. Wschr.* **1922 II**, 2580. — DROOGLEEVER, A. B.: Subheritance of harelip and cleft palate in man. *Genetica (s³-Gravenhage)* **17**, 349 (1935). — DU BOIS, M.: Über das Zusammenwirken von Milz, Schilddrüse und Knochenmark. *Biochem. Z.* **82**, 141 (1917).

ENGELBACH, W. and O. H. BROWN: Polycythaemia. *J. amer. med. Assoc.* **47**, 1265 (1906). — ENGELKING, E.: Über familiäre Polycythämie und die dabei beobachteten Augenveränderungen. *Mbl. Augenheilk.* **64**, 645 (1920). — Über Polycythämie als vererbare Störung der inneren Sekretion. *Dtsch. med. Wschr.* **1920 II**, 1140. — ERGGELET, H.: Frühfall von Polycythaemia rubra mit Nephritis und normalem Augenbefund. *Berl. klin. Wschr.* **1916 II**, 947. — ESCUDERO, P.: *Trab. Clin. Escudero* **1926**. *Zit. nach MUSSIO-FOURNIER et LUSSICH SIRI.*

FALTA, W. u. F. R. KAHN: Klinische Studien über Tetanie mit besonderer Berücksichtigung des vegetativen Nervensystems. *Z. klin. Med.* **74**, 108 (1912). — FLEISCHACKER, H. u. R. KLIMA: Über Anämien nach Magen- und Darmoperationen. *Z. klin. Med.* **129**, 227 (1935).

GAISBÖCK, F.: Die praktische Bedeutung der Blutdruckmessung. *Verh. dtseh. Kongreß inn. Med.* **1904**, 97. — Die Bedeutung der Blutdruckmessung für die Praxis. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **83**, 363 (1905). — Die Polycythämie. *Erg. inn. Med.* **21**, 204 (1922) (reichl. Lit.). — GÜNTHER, H.: Über die Beziehung endokriner Organe zur Entstehung der Polyglobulie und über klinische Typen hormonal bedingter Polyglobulie. *Endokrinol.* **4**, 96 (1929). — GUGGENHEIMER, H.: Über Eunuchoidie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **107**, 518 (1912). — GUILAIN, G., P. LEHELLE et R. GARCIN: La polyglobulie de certains syndromes hypophysaires et hypophysio-tubériens. *C. r. Soc. biol. Paris* **106 I**, 515 (1931). — GUTZEIT, K.: Zur Pathologie und Genese der Polycythaemia rubra. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **141**, 30 (1922).

HALBERTSMA, T.: Polycythemia in childhood. *Amer. J. Dis. Childr.* **46**, 1356 (1933). — HALIB, O. v.: Zur Kasuistik der Erythrocytosen. *Wien. Arch. inn. Med.* **13**, 407 (1927). — HALSE, Th.: Ein Fall von Polycythaemia megalosplenica mit Milzextirpation. *Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.* **50**, 242 (1932). — HARROP, G. A.: Polycythemia. *Medicine* **7**, 291 (1928) (reichl. Lit.). — HAUN, R. G.: Polycythaemia with enlarged spleen without cyanosis in a girl aged 18. *Proc. roy. Soc. Med.*, 4. Febr. **1908 I**. — HEDENUS: Beitrag zur Kenntnis der Polycythämie. *Ref. fol. haemat. (Lpz.)* **15 II**, 203 (1914). — HERRNHUISER, G.: Polycythaemia rubra vera. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **130**, 315 (1919). — HERZ, O.: Polycythaemia idiopathica. *Z. Kinderheilk.* **40**, 151 (1926). — HERZOG, F.: Die Behandlung der Polycythämie mit an tierischem Eiweiß sehr armer Diät. *Dtsch. med. Wschr.* **1936 I**, 960; **1936 II**, 2012. — HIRSCHFELD, H.: Zur Frage der Beziehungen zwischen Erythämie und Leukämie. *Fol. haemat. (Lpz.)* **26 I** (1921). — Blutkrankheiten und Konstitution. *Neue deutsche Klinik*, Bd. 13. *Erg.-Bd. 3*, S. 494. 1935. — HITZENBERGER, K.: Die Rolle des Magens in der Blutbildung. *Klin. Wschr.* **1934 II**, 1345. — Pathogenese der Polycythaemia vera. *Z. klin. Med.* **129**, 778 (1936). — HOEGLER, F.: Ein Beitrag zur Symptomatologie, Pathogenese und Radiumtherapie der Erythämie. *Wien. Arch. inn. Med.* **4**, 65 (1922). — HOFF, F.: Blutpathologie und Magensekretion sowie ihre erbpathologischen Beziehungen. *Münch. med.*

Wschr. 1935 I, 531, 580. — HOLLÄENDER, L.: Symptomatologie und Therapie der Polycythämie. Wien. Arch. inn. Med. 10, 283 (1925). — HÖTTINGER, A.: Beiträge zur Kenntnis der kindlichen Polycythämie. Z. Kinderheilk. 44, 61 (1927). — HUTCHISON and MILLER: A case of splenomegalic polycythaemia with report of postmortem examination. Lancet 1906 I, 744.

JEDWABNIK: Drei Fälle von Polycythaemia rubra splenomegalica. Inaug.-Diss. Berlin 1913. — JÜRGENS, R. u. K. BACH: Thrombosebereitschaft bei Polycythaemia vera. Dtsch. Arch. klin. Med. 176, 626 (1934).

KLEMPERER, G. u. P. FLEISCHMANN: Polycythämie. Neue deutsche Klinik, Bd. 9, S. 100. 1932. — KOMOCKI, W.: Über die Zahl der roten Blutkörperchen bei gesunden erwachsenen Menschen. Virchows Arch. 253, 386 (1924). — KRETSCHMER, M.: Über familiäre, idiopathische Polycythämie im Kindesalter. Z. Kinderheilk. 40, 225 (1926).

LANGHOUT, J.: Polycythaemia rubra. Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1917 I, 294. — LECHELLE, P., D. DOUDY et JOSEPH: Syndrome adipo-génital, diabète sucré, exophthalmie bilaterale et hémiparalysie droite des nerfs de l'étage antérieur du crâne dus à un méningiome ou à un sarcome partiellement calcifié. Erythrocytose cutanée avec polyglobulie. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 44, 1131 (1928). — LEE, R. J.: A case of Polycythemia vera or erythremia. Med. Clin. N. Amer. 21, 369 (1937). — LINCK, R.: Gibt es ein familiäres Auftreten der Polycythaemia rubra vera? Ziel u. Weg (ZNS. Ärztebund) 6, 270 (1936). — LÖWY, J.: Über Polycythaemia rubra. Med. Klin. 1912 II, 1464. — LOMMEL, F.: Über Polycythämie. Dtsch. Arch. klin. Med. 92, 83 (1908). — LUCAS, W. S.: Erythremia or polycythemia with chronic cyanosis and splenomegaly. Arch. int. Med. 10, 597 (1912). — LÜDIN, M.: Ein Beitrag zur Kenntnis der Symptomatologie und Therapie der primären Polycythämie. Z. klin. Med. 84, 460 (1917). — LUTEMBACHER, R.: L'érythémie: Contribution à l'étude de la polyglobulie myélogène primitive et chronique, et plus particulièrement de sa forme splénomégalique (maladie de VAQUEZ). Paris: Steinheil 1912.

MARSH, H. E.: Report of 15 cases of erythremia. Med. Clin. N. Amer. 3, 141 (1919). — MENTZINGEN, A. Frfr. v.: Über einen ungewöhnlichen Fall von Polycythämie und dessen erbbiologische Strukturanalyse. Ein Beitrag zur erblichen Systemminderwertigkeit des Blutbildungsapparates. Klin. Wschr. 1934 I, 585. — MICHAELIDES, F.: Über einen Fall von Polycythaemia vera und Achylia gastrica. Wien. klin. Wschr. 1932 II, 1250. — MINOT, G. R. and T. E. BUCKMAN: Erythremia (Polycythemia rubra vera). Amer. J. med. Sci. 166, 469 (1923). — MOEVES, C.: Über Polycythaemia rubra. Dtsch. Arch. klin. Med. 111, 281 (1913). — MOSSE: Die Polyglobulien. KRAUS-BRUGSCH' Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 8. 1920. — MÜLLER, E.: Über psychische Störungen bei Polycythämie. Fol. haemat. (Lpz.) 9 I, 233 (1910). — MUSSIO-FOURNIER, J. C. et J. J. LUSSICH SIRI: Forme congénitale de la polycythémie idiopathique familiale. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris III. s. 49, 121 (1933).

NAEGEL, O.: Polyglobulien und Polycythämien. Jkurse ärzt. Fortbildg 25, 50 (1934). — NEMENOW, M. u. A. JUGENBERG: Röntgendiagnostik und -therapie der Hypophysentumoren. Ref. Endokrinol. 3, 214 (1928). — NICHAMIN, S. B.: Ein Fall von Erythämie. Ref. Fol. haemat. (Lpz.) 6, 301 (1908). — NOLLI, B. ed O. BENAROLO: Il morbo di VAQUEZ. Haematologica (Pavia) 17, 645 (1936). — NORDENSON, N. G.: Primäre Polycythämien und myeloide Leukämien. Hygiea (Stockh.) 98, 161 (1936).

OERTING, H. and J. F. BRIGGS: The influence of gastric lavage on familial and non-familial erythremia. J. amer. med. Assoc. 104 I, 250 (1935). — ORLOWSKI, W.: Contribution à l'étude de la „polycythemia rubra“. Progrès méd. 10, 117 (1912). — OSLER, W.: Chronic cyanosis with polycythaemia and enlarged spleen: A new clinical entity. Amer. J. med. Sci. 76 (Aug. 1903). — A clinic lecture of erythraemia. Lancet 1908 I, 143. — OTTO, H.: Vorkommen und Ursache der Erythrocytose. Med. Klin. 1935 II, 1635. — OWEN, T.: A case of polycythemia vera with special reference to the familial features and treatment with phenylhydrazine. Bull. Hopkins Hosp. 35, 258 (1924).

PARKINSON, J.: Erythremia with an account of 6 cases. Lancet 1912 II, 1425. — PICK, E. u. P. KAZNELSON: Über eine eigenartige Dermatose bei Polycythaemia rubra. Dermat. Wschr. 1925 I, 159. — POLLACK, L. J.: A case of chorea and erythremia. J. amer. med. Assoc. 78, 724 (1922).

RECKZEH, P.: Klinische und experimentelle Beiträge zur Kenntnis des Krankheitsbildes der Polycythämie mit Milztumor und Cyanose. Z. klin. Med. 57, 215 (1905). — RENCKI, R.: Weitere Beobachtungen über Polycythaemia rubra myelopathica. Ref. Fol. haemat. (Lpz.) 6, 293 (1908). — REZNIKOFF, P., N. CH. FOOT and J. M. BETHA: Etiologic and pathologic factors in polycythemia vera. Amer. J. med. Sci. 189, 753 (1935). — ROMBACH, K. F.: Morbus Addisonii mit Polycythämie und Milztumor. Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1907 I, 425.

SABRAZÈS, J., L. MURATET et J. PAJAND: Extrait des Procès verbaux de la Soc. Linnéenne de Bordeaux 1907. Zit. nach ZADEK. — SCHMIDT, R.: Über die „konstitutionelle“ Achylie. Med. Klin. 1912 I, 595. — SCHNEIDER, N.: Ein Beitrag zur Frage der Polycythämie. Wien. klin. Wschr. 1907 I, 413, 824. — SCHNETZ, H.: Polycythaemia vera mit

Ausgang in Agranuloctose und Thromboarteriitis pulmonalis. *Fol. haemat. (Lpz.)* **57**, 110 (1937). — SCHUR, M.: Vortrag in der Gesellschaft für innere Medizin in Wien. *Wien. med. Wschr.* **1932 I**, 766. — SENATOR, H.: Über Erythrocytosis megalosplenica. *Z. klin. Med.* **60**, 357 (1906). — Polycythämie und Plethora. Berlin: August Hirschwald 1911 (Monogr.). — SEYDERHELM, R.: Klinische Abhandlungen über Blutkrankheiten. IV. Diagnose und Therapie der Polyglobulien. *Dtsch. med. Wschr.* **1925 I**, 389. — SIGNORELLI, E.: Su due casi familiari d'iperglobulia con splenomegalia e cianosi. *Haematologica (Pavia)* **4**, 437 (1924). — SINGER, K.: Physiologie und Pathologie des Antiperniciosa-Prinzips. *Erg. inn. Med.* **47**, 421 (1934). — SPODARO, A. and CL. E. FORKNER: Benign familial polycythaemia. *Arch. int. Med.* **52**, 593 (1933). — STOYE, W.: Konstitutionelle Fettsucht mit Riesenwuchs und Polyglobulie. *Z. Kinderheilk.* **37**, 119 (1924).

TANCRÉ, E.: Zur Polycythaemia rubra. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **123**, 435 (1917). — TUCHFELD, F.: Ulcus duodeni und Polyglobulie. Zur Frage: Magenfunktion und rotes Blutbild. *Med. Klin.* **1931 I**, 130. — TÜRK: Beiträge zur Kenntnis des Symptomenbildes: Polycythämie mit Milztumor und „Zyanose“. *Wien. klin. Wschr.* **1904 I**, 153, 189. — TYRELL, E. J.: Polycythaemia vera complicated with hyperthyroidism. *Brit. med. J.* **11**, 596 (1919).

UMBER: Zwei Fälle von Polycythämie mit Milztumor. *Berl. klin. Wschr.* **1911 II**, 1616. — UMNEY, W. F.: Notes on a fatal case of splenomegalic polycythaemia. *Lancet* **1909 I**, 1243.

VAQUEZ: Cyanose accompagnée d'hyperglobulie excessive et persistante. *Semaine méd.* **1892**, 195.

WAKASUGI, K.: Zur Pathogenese der Polycythämie. *Dtsch. med. Wschr.* **1912 II**, 2217. — WARD, G. R.: Some cases of polycythaemia. *Proc. roy. Soc. Med.* **6 II**, 55 (1912/13) (med. Sect.). — WEBER, P. F.: Polycythaemia rubra. London: Lewis & Co. 1921 (Monogr.). — The constitutional and familial factor in primary and secondary polycythaemia rubra. *Med. Presse* **124**, 128 (1927). — WEBER, P. F. and WATSON: Chronic polycythaemia with enlarged spleen, probably a disease of the bone marrow. *Brit. med. J.* **1904 I**, 729. — WEIL, E. et R. STIEFFEL: Deux cas de pléthore polyglobulique familiale. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris III* s. **50**, 1248 (1926). — WEINTRAUD, W.: Polyglobulie und Milztumor. *Z. klin. Med.* **55**, 91 (1904). — WERTHER: Pruriginöses Ekzem (Sitzgeber). *Zbl. Hautkrkh.* **14**, 295 (1924). — WIELAND, E.: Über Polycythaemia idiopathica beim Kinde. *Z. Kinderheilk.* **38**, 647 (1924). — Weitere Untersuchungen über Polycythaemia vera im Kindesalter. *Z. Kinderheilk.* **53**, 703 (1932). — Polycythaemia vera idiopathica. *Schweiz. med. Wschr.* **1933 I**, 178. — WINTERFELD, H. K. v.: Über die Kombination der Polycythaemia rubra mit leukämischer Myelose. *Z. klin. Med.* **100**, 498 (1924).

ZADEK, J.: Erythromelalgie bei Polycythaemia vera. *Berl. klin. Wschr.* **1918 II**, 1193. — Die Polycythämien. *Erg. Med.* **10**, 355 (1927) (Lit.). — ZIEGLER, K.: Beitrag zur Lehre von der Polycythämie und ihrer Pathogenese. *Z. exper. Med.* **42**, 119 (1924). — ZONDEK, H.: Der Einfluß kleiner Thyreodinnengen auf das rote Blutbild. *Dtsch. med. Wschr.* **1922 II**, 1033. — ZYPKIN: Über die Pathogenese der Erythämie. *Virchows Arch.* **239**, 153 (1922).

Konstitutionelle familiäre Leukopenie.

BALDRIDGE, C. W. and R. J. NEEDLES: Idiopathic neutropenia. *Amer. J. med. Sci.* **181**, 533 (1931). — BICKEL, L.: Über Beziehungen zwischen akuter aplastischer Anämie, aleukämischer Lymphadenose und Agranulozytose. *Wien. klin. Wschr.* **1929 II**, 1186.

DOAN, CH. A.: The neutropenic state. *J. amer. med. Assoc.* **99**, 1, 194 (1932). — DOXIADIS, TH.: Über chronische symptomarme Agranulozytose. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 419.

GÄNSSLEN, M.: Regionale Verschiedenheiten des weißen Blutbildes. *Dtsch. med. Wschr.* **1937 I**, 505.

HART, V. R.: Combined LUDWIG's angina, agranulocytic angina and septicemia. *The Laryngoscope* **37**, 357 (1927). — Further observations on agranulocytic angina. *The Laryngoscope* **37**, 798 (1927).

RICHTER, H.: Über familiäre Lymphozytose. *Arch. Ohrenheilk.* **138**, 172 (1934). — ROBERTS, S. R. and R. R. KRACKE: Agranulocytosis. *Ann. int. Med.* **5**, 40 (1931/32).

STRASSER, U.: Über Leukopenie unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. *Wien. Arch. klin. Med.* **25**, 283 (1934).

Konstitutionelle familiäre Eosinophilie.

ARMAND-DELILLE, P. F., A. F. HURST and V. E. SORAPURE: Familial Eosinophilia. *Guy's Hosp. Rep.* **80**, 248 (1930). — ARMAND-DELILLE, P. F. et PIERREDON: *Bull. Soc. Pédiatr. Paris* **25**, 424 (1927).

BASTAI, P.: Dell'eosinofilia costituzionale. *Haematologica (Pavia)* **4**, 23 (1923).

CATTANEO, L.: Contributo allo studio dell'eosinofilia costituzionale. *Haematologica (Pavia)* **12**, 263 (1931). — CIRIO, L.: *Riforma med.* **42**, 219 (1926). *Zit. nach* ARMAND-DELILLE, HURST and SORAPURE.

- DALLA PALMA, M.: Sulla eosinophilia famigliare. *Policlinico, sez. med.* **38**, 605 (1931).
 FANTON, E.: *Clin. pediatr.* **10**, 295 (1928). Zit. nach HIRSCHFELD.
 GAUGAIN: Un cas d'éosinophilie familiale. *Ref. Semaine méd.* **29**, 329 (1909).
 HENSCHEN, C.: Über hochziffrige Eosinophilämien und Neutrophilämien, eosinophile und neutrophile Präleukämien und Leukämien. *Dtsch. Z. Chir.* **243**, 1 (1934).
 KLINKERT, D.: Über familiäre (erbliche) Eosinophilie. *Berl. klin. Wschr.* **1911**, 938.
 LOTTRUP, M. C.: Hochgradige Eosinophilie und eosinophile Leukämie. *Fol. haemat. (Lpz.)* **54**, 66 (1935) (Lit.).
 MEYER, K.: Die klinische Bedeutung der Eosinophilie. Monographie. Berlin 1905.
 SCHWARZ, E.: Die Lehre von der allgemeinen und örtlichen Eosinophilie. *Erg. Path.* **1**, 137 (1914) (Lit.). — SMITS, E.: Ein Fall von konstitutioneller Eosinophilie. *Münch. med. Wschr.* **1927 I**, 896. — STÄUBLI, C.: Die klinische Bedeutung der Eosinophilie. *Erg. inn. Med.* **6**, 192 (1910). — STEWART, S.: Familial eosinophilia. *Amer. J. med. Sci.* **185**, 21 (1933). — STHEEMAN, H. A.: Eosinophilie als constitutie-Kenmark. *Nederl. Mschr. Verloskde en Vrouwenz. en Kinderz.* **2**, 239 (1913).
 WEISSENRIEDER, M.: Über familiäre Eosinophilie. *Erbarzt* **1935**, 81.
 ZORRINO, A. O.: *Haematologica (Pavia)* **12**, 97 (1932).

Familiäre Lymphocytose.

- DEUTSCH, V.: Die Bedeutung der Konstitution für die Entstehung der lymphatischen Leukämie. *Mschr. Kinderheilk.* **51**, 280 (1932).
 HIRSCHFELD, H.: Blutkrankheiten und Konstitution. *Neue deutsche Klinik*, Bd. 13, Erg.-Bd. 3, S. 523. 1935.
 MORAWITZ, P.: Familiäres Vorkommen von Lymphocytose und Granulopenie. *Münch. med. Wschr.* **1934 I**, 724. — MORAWITZ u. DENECKE: Blut und Blutkrankheiten. BERGMANN u. STAHELINS Handbuch der inneren Medizin, 2. Aufl., Bd. IV/1, S. 1. 1926.
 RICHTER, H.: Über familiäre Lymphocytose. *Arch. Ohrenheilk.* **138**, 172 (1934).

Die PELGER-HUËTSche Kernanomalie der Leukocyten.

- ALIEFF, M. u. R. REEKERS: Weitere Beiträge der PELGERSchen Kernanomalie. *Klin. Wschr.* **1936 II**, 1522. — ARNETH, J.: Über die qualitativen Blutbefunde bei der „PELGERschen Kernanomalie der Leukocyten“. *Fol. haemat. (Lpz.)* **57**, 353 (1937). — Über Blut- und Knochenmarksuntersuchungen bei der PELGERSchen Kernanomalie. *Dtsch. med. Wschr.* **1938 I**, 385.
 BURGER, G. C. E.: Over familiäre Linksverschuiving der Leukocyten. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **76 IV**, 5342 (1932).
 DIETZEL, K.: Die PELGERSche familiäre Anomalie der Leukocyten unter Mitteilung der ersten in Deutschland beobachteten Familien. Inaug.-Diss. Erlangen 1935.
 HADORN, W. u. W. BLUM: Über PELGER-HUËTSche familiäre Kernanomalie der Leukocyten. *Helvet. med. Acta* **5**, 93 (1938). — HARTOG JAGER, E. W. DEN u. V. SCHILLING: PELGER-HUËTSche familiäre Kernanomalie bei einem Eingeborenen aus Java. *Med. Welt* **1936**, 993. — HIRSCHFELD, H.: Die PELGERSche familiäre Kernanomalie. *Klin. Fortbild* **1935**, 494. — Die PELGERSche familiäre Kernanomalie. *Neue deutsche Klinik*, Bd. 13, S. 517. 1935. — HUËT, G. J.: Über eine familiäre Anomalie der Leukocyten. *Mschr. Kinder-geneesk.* **1**, 173 (1931). — Über eine bisher unbekannte familiäre Anomalie der Leukocyten. *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1264.
 JORDANS, G. H. W.: Een zelden voorkomende Afwijking in de witte bloedcellen. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **76 IV**, 5338 (1932).
 LEITNER, J. u. J. J. VAN LEEUWEN: Die PELGER-HUËTSche familiäre Kernanomalie der Leukocyten (pseudoregeneratives Blutbild). *Klin. Wschr.* **1935 I**, 17. — LEITNER, St. J.: Weitere Untersuchungen über die PELGER-HUËTSche familiäre Kernanomalie der Leukocyten. *Fol. haemat. (Lpz.)* **60**, 329 (1938). — LUDTMANN, H.: *Med. Welt* **1938 I**, 388.
 NAEGELI, O.: Allgemeine Konstitutionslehre, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1934. — *Helvet. med. Acta* **1934 I**, Nr 1.
 ROOS, C. J.: Die familiäre Kernanomalie der Leukocyten von PELGER und HUËT. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1936**, 1906.
 SCHILLING, V.: Die PELGERSche familiäre Kernanomalie der Leukocyten (Pseudokernverschiebung). *Das Blutbild usw.*, 9. u. 10. Aufl., S. 181. Jena: Gustav Fischer 1933. — Neue Fälle der PELGERSchen familiären Kernanomalie der Leukocyten. *Dtsch. med. Wschr.* **1933 I**, 724. — SCHLEIP u. ALDER: Die Leukocyten des menschlichen Blutes. *Atlas der Blutkrankheiten*, 3. Aufl., S. 32. Berlin u. Wien 1936. — SCHMIDT, R.: Bluterkrankungen und Blutveränderungen in ihren Beziehungen zu Hals-Nasen-Ohrenerkrankungen. *Med. Klin.* **1934 I**, 77. — STAHEL, R.: Über einen Fall von PELGERScher konstitutioneller Zweikernigkeit der Neutrophilen ohne nachweisbaren Erbgang. Inaug.-Diss. Zürich 1936. — Neue Ansichten über Wesen und Bedeutung der PELGERSchen Varietät. *Schweiz. med.*

Wschr. 1937 I, 308. — STEINBERG, L. D. u. E. N. KANIBOLOZKAJA: Über eine eigenartige hereditäre Anomalie des weißen Blutes. *Sovet. Pediatr.* 1935, H. 6, 86. — STODTMEISTER, R.: Neuere Erhebungen zur PELGERSchen familiären Kernanomalie. II. Teil. Das Verhalten des Knochenmarks bei der PELGERSchen familiären Kernanomalie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 179, 159 (1937).

TILESTON, W.: Familial shift to the left of the leukocytes (PELGER's nuclear anomaly of the leukocytes), with report of a case. *Ann. int. Med.* 11, 675 (1937). — TISCHENDORF, W.: Zwei weitere Familien mit PELGERScher Kernanomalie. *Fol. haemat. (Lpz.)* 62, 254 (1939).

UNDRITZ, E.: Über das Vorkommen einer Familie im Wallis mit „pseudoregenerativem“ weißem Blutbild, bedingt durch eine erbliche Kernform- und Strukturvarietät der Leukozyten. I. Mitt. *Schweiz. med. Wschr.* 1933 I, 286. — Über das Vorkommen einer Familie im Wallis mit „pseudoregenerativem“ weißem Blutbild (PELGERSche Varietät). Folgerungen für die Hämatologie. II. Mitt. *Schweiz. med. Wschr.* 1934 I, 10. — Die PELGERSche Varietät nebst Mitteilung über eine bisher nicht beschriebene seltene Form (Teilträger). *Fol. haemat. (Lpz.)* 56, 416 (1937). — Blut- und Knochenmarksuntersuchungen. I. Neue Ergebnisse von Blut- und Knochenmarksuntersuchungen bei Vollträgern und dem Teilträger der PELGER-HUËTSchen Varietät. *Dtsch. med. Wschr.* 1937 II, 1686. — Blutvarietäten und Vererbung. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* 50, 307 (1938).

ZÜNDEL, W.: Ein Fall von PELGERScher familiärer Kernanomalie. *Fol. haemat. (Lpz.)* 54, 1 (1936). — Neuere Erhebungen zur PELGERSchen familiären Kernanomalie. I. Teil. Beobachtungen an zwei weiteren Familien mit PELGERScher familiärer Kernanomalie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 179, 151 (1937).

Die Leukämien.

ARDASHNIKOV, S. N.: The genetics of leukaemia in man. *J. of Hyp.* 37, 286 (1937). — ARNSPERGER, L.: Endemisches Auftreten von myeloider Anämie. *Münch. med. Wschr.* 1905 I, 9.

BARRENSCHEEN, H. K.: Zur Frage der akuten Leukämie. *Wien. klin. Wschr.* 1912 I, 293. — BATY, J. M. and E. C. VOGT: Bone changes of leukemia in children. *Amer. J. Roentgenol.* 34, 310 (1935). — BÉZY, P. et CHATELLIER: Leucémie congénitale. *Presse méd.* 1930 II, 1114. — BIE, V.: To Tilfaelde af Leukaemi i samme Husstand. *Ugeskr. Laeg. (dän.)* 72, 1607 (1910). — BIERMER: Ein Fall von Leukämie. *Virchows Arch.* 20, 552 (1861). — BIRCH-HIRSCHFELD: GERHARDT's Handbuch für Kinderkrankheiten, Bd. III, S. 311. 1878. — BRANDENBERG, F.: Über familiäres Auftreten der chronischen Leukämie. *Fortschr. Med.* 27, 1166 (1909). — BRAUN, E.: Gehäuftes familiäres Vorkommen von Pseudoleukämie (malignem Lymphom) und von Sarkom, bei erblicher Belastung mit Tuberkulose. *Münch. med. Wschr.* 1913 II, 1912. — BRÜGGER: Familiäres Vorkommen von Leukämie. *Münch. med. Wschr.* 1927 I, 683. — BÜNGELER, W.: Angeborene Leukämie. *Frankf. Z. Path.* 41, 257 (1931).

CAMERON, J. C.: The influence of leukemia upon pregnancy and labour. *Amer. J. med. Sci.* 95, 28 (1888). — CAMPBELL: Einlage in die Diskussion über das Thema: Myelogenous leukemia. *Roy. Acad. of Med. in Ireland., Sect. of Med. Lancet* 1912 I, 1473. — CLERC, A.: Affections du sang et de médecine. *Paris* 9, 327 (1927). *Zit. nach ARDASHNIKOV.* — CURSCHMANN, H.: Über den Ausbruch akuter und chronischer Leukämien nach Entfettungskuren. *Klin. Wschr.* 1927 I, 245. — Über familiäre Leukämie. *Klin. Wschr.* 1936 I, 185. — Über „leukämoide“ Reaktion und echte Leukämien bei Spätluet. *Dtsch. med. Wschr.* 1936 I, 762.

DAMESHEK, SAVITZ and ARBOR: Chronic lymphatic leukemia in twin brothers. *J. amer. med. Assoc.* 92, 1348 (1929). — DECASTELLO, A.: Akute Leukämie und Sepsis. *Wien. Arch. klin. Med.* 11, 217 (1925). — DEUTSCH, V.: Die Bedeutung der Konstitution für die Entstehung der lymphatischen Leukämie. *Mschr. Kinderheilk.* 51, 280 (1932). — DOCK, G.: The influence of complicating diseases upon leukemia. *Amer. J. med. Sci.* 127, 563 (1904).

EHRlich, J. and S. FORER: Periosteal ossification in myelogenous leukemia. *Arch. int. Med.* 53, 938 (1934). — ELLERMANN, V.: Hønsle-Leukosen i komparativ-pathologisk Belysning. *Festschr. Univ. Kopenhagen, Sept. 1920.* — EPPINGER, H.: Diskussion über den Vortrag STERNBERG's. (Über akute myeloische Leukämie.) *Wien. klin. Wschr.* 1911 II, 1655. — EVANS, W. H. and R. E. ROBERTS: Splenomedullary leukemia in an X-ray worker. *Lancet* 1928 II, 748.

GÄNSSLEN, M.: Regionäre Verschiedenheit des normalen weißen Blutbildes. *Dtsch. med. Wschr.* 1937 I, 505. — GLOOR, W.: Die Leukämien. *Fol. haemat. (Lpz.)* 45, 207 (1931). — GOTTLIBE, P.: Über familiäres Vorkommen von Leukämie. *Münch. med. Wschr.* 1938 I, 140.

HALSE, TH.: Ein Fall von Polzythämia megalosplenica mit Milzextirpation. *Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.* 50, 242 (1932). — HANSZEL, F.: Zur Diagnose der akuten lymphoiden Leukämie im Rachen. *Wien. klin. Wschr.* 1908 I, 594. — HERING, E. M.: Ein

Beitrag zur chronischen Leukämie unter besonderer Berücksichtigung der Erbllichkeit und des Auftretens im höheren Lebensalter. Med. Diss. Leipzig 1935. — HIRSCHFELD, H.: Pathogenese und Ätiologie der akuten Leukämien: Leukämie und verwandte Zustände. Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe, Bd. 1, S. 431. 1925. — HOFF, F.: Aussprache zum Diskussionsvortrag KISSLING. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 47, 234 (1935) u. persönl. Mitt. — HOFMEIER, R.: Die Bedeutung der Erbanlagen für die Kinderheilkunde. S. 153. Stuttgart: Ferdinand Enke 1938. — HOLBØLL, S. A.: Untersuchungen über den Grundumsatz bei Patienten mit Leukämie und Lymphogranulomatose. Acta med. scand. (Stockh.) 72, 326 (1929).

JEWETT, CHR.: Notes of leukemia with a report of three cases. Philad. med. J. 17, 816 (1901).

KELLET, C. E.: Acute myeloid leukaemia in one of identical twins. Arch. Dis. Childh. 12, 239 (1937).

LAUB, R.: Über familiäres Auftreten der Leukämie. Schweiz. med. Wschr. 1939 I, 71. — LINDBOM, O.: Studier över akut leukämi. Disputats Stockholm 1910.

MACDOWELL, E. C., J. C. POTTER and J. VICTOR: Leukemia studies. Ann. rep. dep. genetics. Carnegie Inst. Washington, year book. 1934/35, Nr 34. Zit. nach ARDASHNIKOV. —

MACDOWELL and RICHTER: Studies on mouse leukemia; hereditary susceptibility to inoculated leukemia. Biol. Zbl. 52 (1932). — MANNABERG: Zit. nach BAUER: Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten, S. 211. Berlin: Julius Springer 1921. —

McGAVRAN, CH. W.: Three cases of leukemia in one family. Amer. J. med. Sci. 164, 545 (1922). — MOHR, W.: Lymphatische Leukämie und Erbllichkeit. Dtsch. med. Wschr. 1938 I, 704. — MORAWITZ, P.: Erbllichkeit und Konstitution bei Leukämien. Münch. med. Wschr. 1933 II, 1201.

NAEGELI, O.: Blutkrankheiten und Diagnostik, 5. Aufl., S. 447. 1931. — NANTA: Les leucémies dans la région toulousaine. Province méd. 7 (Sept. 1912). — NOBEL: Sitzungsbericht über zwei Fälle. Wien. klin. Wschr. 1911 II, 1657.

OBRASTZOW, W. P.: Zwei Fälle von akuter Leukämie. Dtsch. med. Wschr. 1890 II, 1150. — ORTNER, N.: Beitrag zur Leukämie im Kindesalter. Jb. Kinderheilk., N. F. 32, 252 (1891).

PATRASSI, G.: Leukemia with destructive process in the bones. Beitr. path. Anat. 86, 643 (1931). — PETRI, S.: Familiäres Vorkommen von Leukose. Acta med. scand. (Stockh.) 74, 532 (1931). — Über familiäres Auftreten der Leukämie. Acta path. scand. (Københ.) 10, 330 (1933). — PINKUS, F.: „Die Pseudoleukämie“. Die lymphatische Leukämie. H. NOTHNAGEL'S Spezielle Pathologie und Therapie, Bd. 8, S. 81. Wien 1901. —

POYNTON, F. J. and R. C. LIGHTWOOD: Lymphatic leukemia with infiltration of periosteum simulating acute rheumatism. Lancet 1932 I, 1192.

QUERNER u. WOHLWILL: Über „Panmyelose“. Zbl. inn. Med. 20, 788 (1932).

RICCITELLI, L. ed E. RAGNOTTI: Sulla leucemia famigliare. Ann. Fac. Med. Perugia 30, 25 (1927). — RICHARDS, CH.: Two cases of lymphatic disease in the same family, with roentgen findings. Amer. J. Roentgenol. 8, 514 (1921). — ROSENHAUPT, H.: Kasuistische Beiträge zur Vererbungsfrage bei akuter Leukämie. Kinderarzt 26, H. 4 (1915). —

ROSENOW, G.: Die Blutkrankheiten. Berlin: Julius Springer 1925.

SCHERESCHESWSKY, E.: Über einen Fall von Geschwisterleukämie. Zbl. inn. Med. 47, 643 (1926). — SCHMORL: Diskussion über den Vortrag STERNBERG'S: Über akute myeloische Leukämie. Zbl. Path. 22, 906 (1911). — SCHUMANN, C.: Pernicious anemia with diabetes; leukemia in daughter. J. amer. med. Assoc. 85, 677 (1925). — SENATOR, H.: Zur Kenntnis der Leukämie und Pseudoleukämie im Kindesalter. Berl. klin. Wschr. 1882 II 533. —

SLYE, M.: The relation of hereditary to the occurrence of spontaneous leukemia, pseudo-leukemia, lymphosarcoma and allied diseases in mice. Amer. J. Canc. 15, 3, 1361 (1931). —

SMITH, H. C.: Leukopenic myeloid leukemia associated with arthritis. Amer. J. Dis. Childr. 45, 123 (1933). — ŠNJDERG, E. P.: Over en overentbare leukaemia bij cavia's. Nederl. Tijdschr. Geneesk. 70 II, 1256 (1926). — STAGELSCHEIDT, PH.: Zur Klinik der Leukämien. Fol. haemat. (Lpz.) 51, 50 (1934). —

STEINER, F.: Familiäre Leukämie. Münch. med. Wschr. 1933 II, 1822. — STERNBERG: Über die akute myeloische Leukämie. Wien. klin. Wschr. 1911 II, 1623. — STRANDELL, B.: Über Mikropromyelozytenleukämie und perniciose Anämie in derselben Familie. Acta med. scand. (Stockh.) 87, 557 (1936). —

STRANDELL, B. u. R. LEMMING: Pernicious anemia and myelocytic leukemia in two brothers. Acta med. scand. (Stockh.) 75, 21 (1931).

TRUSEN, M.: Lymphatic leukemia with spontaneous fractures in bones. Mschr. Kinderheilk. 50, 45 (1931). — TÜRK, W.: Diskussion über den Vortrag STERNBERG'S: Über akute myeloische Leukämie. Wien. klin. Wschr. 1911 II, 1656.

VERCELLOTTI, G.: Linfadenosi leucemica famigliare. Clin. med. ital. 57, 437 (1926).

VOLLENWEIDER, P.: Diss. Zürich 1914. Zit. nach BRANDENBERG.

WARD, G. R.: Secondary or symptomatic leukaemia. Proc. roy. Soc. Med., VII 2, Med. Sect., 126 (1913/14). — WEISZ, J.: Diskussion über den Vortrag STERNBERG'S Über

akute myeloische Leukämie. Wien. klin. Wschr. **1911 II**, 1656. — WEITZ, W.: Die Bedeutung der Erblichkeit für die Ätiologie. In BRUGSCH: Erg. Med. **5**, 468 (1924). — Die Vererbung innerer Krankheiten. Stuttgart: Ferdinand Enke 1936. — WILLI, H.: Die Leukosen im Kindesalter. Abh. Kinderheilk. **43** (1936). — WOLFF, E.: Agranulocytose und Myeloblastenleukämie als Reaktionsformen auf denselben Infekt bei zwei Geschwistern. Fol. haemat. (Lpz.) **44**, 38 (1931). — WÜLLENWEBER, G.: Über familiäre Leukämie. Dtsch. med. Wschr. **1937 I**, 488.

Hämophilie.

AMAGASA: Zit. nach FONIO. Erg. inn. Med. **51** (1936). — AURICCHIO: L'emophilia nell'infanzia. *Pediatria* **60** (1923).

BARINSTEIN: Zur Pathologie der Hämophilie und Thrombopenie. Arch. klin. Chir. **147**, 749 (1929). — BARLARO, P. M.: Los sindromes hemorragicos. Diagnostico y tratamiento. *Prensa méd. argent.* **20**, 180 (1933). — BAUER, H. u. J. MELLER: Zur Frage der weiblichen Hämophilie. Z. klin. Med. **130**, 889 (1936). — Weibliche Hämophilie und Thrombopenie. Med. Klin. **1937 I**, 268. — Über weibliche Hämophilie. Wien. klin. Wschr. **1937 I**, 495. — BAUER, K. H.: Zur Vererbungs- und Konstitutionspathologie der Hämophilie. Dtsch. Z. Chir. **176**, 109 (1922). — Über die Erbbiologie der Hämophilie und deren Bedeutung für unsere Vorstellungen von der Natur der Gene. Z. Abstammungslehre **30**, 314 (1923). — BAUER, K. H. u. E. WEHEFRITZ: Gibt es eine Hämophilie beim Weibe? Arch. Gynäk. **121**, 462 (1924). — BAUM, E.: Die Hämophilie als Erbkrankheit. Med. Welt **8**, 1168 (1934). — BAUR, FISCHER, LENZ: Menschliche Erblichkeitslehre, Bd. I, S. 441. München: F. Lehmann 1927. — BENDIEN, W. M. and S. VAN CREVELD: Investigations on hemophilia. J. Dis. Childr. **54**, H. 4 (1937). — BERNUTH, F. v.: Über das Verhalten von Capillaren, insbesondere bei der Hämophilie. Arch. Kinderheilk. **76**, 54 (1925). — BIRCH, C. L.: Hemophilia and the female sex hormone. J. amer. med. Assoc. **97**, 244 (1931). — Homophilia. J. amer. med. Assoc. **99**, 1566 (1932). — Hemophilia: Clinical and genetic aspects. Illinois med. a. dent. Monographs (Urbana: Univ. of Illinois). **1937**. — BOGGS, R.: Spontaneous hemophilia. Report of six cases in brothers. Amer. J. med. Sci. **188**, 811 (1934). — BONIS, P.: History of hemophilic family. Gyógyászat **75** (1935). Zit. nach GÜNDER. — BUCURA: Über Hämophilie beim Weibe. Wien: Alfred Hölder 1920. — BULLOCH and FILDÉS: Haemophilia treamty of human inheritance, Parts V a. VI. London 1911.

CADY and SCHRADER: J. Labor. a. clin. Med. **9**, 618 (1924). — CHELIUS, v.: Beobachtung einer Bluterfamilie. Heidelberg. klin. Ann. **3**, 344 (1827). — CHEVALIER, P. et R. GOLDBERG: Les hémophilies. L'hémophilie essentielle ou familiale. Hypo-hémophilie constitutionnelle. Rev. Méd. **48**, 126 (1931). — CRANDALL, N. F.: Hemophilia in the negro. Amer. J. med. Sci. **192**, 745 (1936). — CZYBORRA, A.: Über Hämophilie bei Frauen. Mschr. Geburtsh. **37**, 487 (1913).

DAGUERRE: Gac. méd. Asturiana **1929**. Zit. nach SCHLOESSMANN. — DAVIDSON, E. C. and J. MCQUARRIA: A study of the blood, the clinical course and the heredity in three cases. Bull. Hopkins Hosp. **36**, 343 (1925). — DELMAS: Hémophilie héréditaire remontant a la 4me génération. Mém. et Bull. Soc. méd. et chir. Hôp. Bordeaux **3**, 336 (1868). — DIAS, A.: Hämophilie und Theorie der inneren Sekretion. Ref. Z.org. Chir. **16**, 331 (1922). — DOMARUS, A. v.: Zur Kenntnis der Hämophilie. Klin. Wschr. **1931 I**, 446. — DUNN, T. D.: Haemophilia. Amer. J. med. Sci. **85**, 68 (1883).

ELÓSEGUI y LLOPIS: Vitamine und Hämophilie. Archivos Cardiol **1926**, No 8. — ETLINGER, v.: Zur Kasuistik der Hämophilie im Kindesalter. Jb. Kinderheilk. **54**, 24 (1901).

FALEWITSCH, J.: Beitrag zur Kasuistik der Hämophilie. Diss. Basel 1912. — FEISSLY, R.: Beiträge zum Wesen und zur Therapie der Hämophilie. Jb. Kinderheilk. **110**, 297 (1925). — FEISSLY, R. u. A. FRIED: Die Blutplättchen des hämophilen Blutes. Klin. Wschr. **1924 I**, 831. — FISCHER, M.: Zur Kenntnis der Hämophilie. Inaug.-Diss. München 1889. — Hämophilie und Blutsverwandtschaft. Z. Konstit.lehre **16**, 502 (1932). — Die Bluterkrankheit. Dienst am Leben **1933**, H. 12/13. — Bluterkrankheit und Verwandtenehen. Öff. Gesdh.dienst, Ausg. B. I, **1935/36**, 265. — Der Begriff der erblichen Belastung am Beispiel der Bluterkrankheit. Öff. Gesdh.dienst, Ausg. B. I, 504 **1935/36**. — Die Verbreitung der Bluterkrankheit. Volk u. Rasse **1**, 14 (1936). — Die Bluterkrankheit als Erbliden. Forschn u. Fortschr. **12**, 383 (1936). — Erbbiologie und Eugenik der Bluterkrankheit. Ärztl. Sachverst.-Ztg. **42**, 185 (1936). — FONIO, A.: Bericht über einen neuen hämophilen Stammbaum im Kanton Graubünden, Verh. schweiz. naturforsch. Ges. **1932**, 424. — Der neue hämophile Stammbaum Pool-Pool aus Soglio, Bergell (Graubünden). Z. klin. Med. **125**, 129 (1933). — Über das Vorkommen einer latenten hämophilen Erbanlage bei klinisch nicht hämophilen Söhnen einer Bluterfamilie nebst weiteren gerinnungsbiologischen Untersuchungen. Z. klin. Med. **126**, 424 (1934). — Die Hämophilie. Erg. inn. Med. **51**, 443 (1936). — Der gegenwärtige Stand der Hämophiliefrage (I). Med. Welt **12**, Nr 15, 513 (1938). — FONIO, A. u. A. TILLMANN: Die Bluterkrankheit im Kanton Bern. Arch. Klaus.-Stiftg **12**, 497 (1937). — FORDYCE, W.: Fragmenta chirurg. et medica. London 1784. Zit. nach SCHLOESSMANN. —

FORESTI, C. B.: Hemofilia familiar. An. Fac. Med. Montevideo **16**, 424 (1931). — FOULIS, M. A. and J. W. CRAWFORD: Female „bleeders“. Brit. med. J. **1934 II**, 594, Nr 3847. — FRIEDBERG, S.: Über Nachforschungen von Blutungserscheinungen bei Frauen, die heterozygot für das Gen der Hämophilie sind. Med.-biol. Z. (russ.) **6**, 423 (1930). — FUJII, O.: Studien über Hämophilie. I. Mitt. Mitt. med. Ges. Tokyo **47**, 206 (1933). — Studien über die Hämophilie. I. Mitt. Jap. J. med. Sci., Trans. VIII. Int. Med. etc. **4**, 71 (1936).

GOÑALONS, G. P.: El tratamiento de la hemofilia por la opoterapia ovarica. Prensa méd. argent. **20 II**, 2306 (1933). — GOULD: Family of bleeders. Boston med. J. **1857**, 56. — GOVAERTS, P. et A. GRATIA: Contribution à l'étude de l'hémophilie. Rev. belge Sci. méd. **3**, 689 (1931). — GRAHAM: A case of hemophilia. Austral. med. Gaz. (Sidney) **6** (1886). — GRANDIDIER: Die Hämophilie oder die Bluterkrankheit nach eigenem und fremden Beobachtungen monographisch bearbeitet. Leipzig 1855 (Monogr.). — Die Hämophilie. Leipzig 1877 (Monogr.) Lit. bis 1877). — GRAW: Die Hämophilie im modernen Kriege und ihre Bedeutung für die Frage der Kriegsverwendungsfähigkeit. Diss. Berlin 1917. — GÜNDER, R.: Gerinnungsprüfungen in einer großen, bisher nicht beschriebenen Blutersippe. Arch. Rassenbiol. **32**, 10 (1938) (Lit.). — GÜNTHER, H.: Über Lähmungen bei Hämophilie. Mschr. Psychiatr. **91**, 33 (1935). — GUN, W. T. I.: Haemophilia in the royal caste. Eugenics Rev. **29**, 245 (1938).

HANHART: Über die Bedeutung der Erforschung von Inzuchtgebieten an Hand von Ergebnissen bei Sippen mit hereditärer Ataxie usw. Schweiz. med. Wschr. **1924 II**. — HAY: Account of remarkable haemorrhagic disposition existing in many individuals of the same family. New England J. Med. a. Surg. (Boston) **1813**. — HIRSCHFELD, H.: Bluterkrankheiten und Konstitution. Neue deutsche Klinik, Bd. 13, Erg.-Bd. 3, S. 533. 1935. — HOESSLI: Geschichte und Stammbaum der Bluter von Tenna. Diss. Basel 1885. — HOESSLY-HÄRLE, T.: Der Stammbaum der Bluter von Tenna. Arch. Klaus-Stiftg **1931**. — HOPE: A case of hemophilia. Austral. med. Gaz. (Sidney) **7** (1887).

JONES, H. W. and L. M. TOCATINS: The treatment of Hemophilia. J. amer. med. Assoc. **103 II**, 1671 (1934). — JUST, G.: Multiple Allelie und menschliche Erblehre. Erg. Biol. **12**, 311 (1935).

KAHN, M.: Hipp joint changes in hemophilia. Radiology **22**, 286 (1934). — KEHRER, F. A.: Die Hämophilie beim weiblichen Geschlechte. Arch. Gynäk. **10**, 201 (1876). — KIMM, H. T. and C. M. VAN ALLEN: Hemophilia: Prevention and treatment of bleeding with ovarian extract. J. amer. med. Assoc. **99 I**, 991 (1932). — KLINGER, R.: Studien über Hämophilie. Z. klin. Med. **85**, 335 (1918). — KLUG, W. J.: Über die Kirchheimer Bluterfamilien (Mampel). Dtsch. Z. Chir. **199**, 145 (1926). — KUBÁNYI, A.: Blutgruppenuntersuchungen in einer hämophilen Familie. Klin. Wschr. **1926 I**, 321. — Blutgruppenuntersuchung an der hämophilen Familie Mampel zu Heidelberg. Klin. Wschr. **1927 II**, 1517. — Hämophile Familien in Ungarn. Ref. Klin. Wschr. **1931 II**, 1973. — KUGELMASS: Clinical control of chronic hemorrhagic states in childhood. J. amer. med. Assoc. **102 I**, 204, 287 (1934).

LACEY, M. DE: Haemophilia in a twin. Lancet **1931 II**, 1074. — LANG, E.: Die Hämophilie im Kanton Bern, in geographischer, erbbiologischer und gerinnungsbiologischer Hinsicht. Diss. Bern 1936. — LANGE: Die geographische Verbreitung der Bluterkrankheit. Med. Z. Ver. Heilk. Preußen (Berlin) **1847**. — LEAK, W. N.: Female „bleeders“. Brit. med. J. **1934 II**, Nr 3849, 700. — LEGLERC, F. et J. CHALIER: Hémophilie familiale. Essai d'auto-sérothérapie. Lyon méd. **119**, 589 (1912). — LEGG, W.: A treatise on haemophilia etc. London 1872. — LEHNDORFF, H.: Bluterkrankheiten. Bücher ärztl. Prax. **42**, 1 (1934). — LENZ, F.: Die Frage des Erbgangs der Bluterkrankheit und ihr Experimentum crucis. Z. Chir. **182**, 284 (1923). — LEVIT, S. G. and N. N. MALKORA: A new mutation in man: Haemophilia. J. Hered. **1930**, 73. — LIEVEN, F.: Über Hämophilie bei Frauen. Zbl. Gynäk. **43 I**, 428 (1919). — LITTEN: Die Hämophilie. Die Deutsche Klinik am Eingang des 20. Jahrhunderts, Bd. 3, S. 420. 1903. — Hämophilie. NOTHNAGEL'S Spezielle Pathologie und Therapie, Bd. 8, S. 310. 1909. — LLOPIS, F.: Hämophilie und ihre Behandlung. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1929. — LÖFGREN, S.: Über Konduktorenbestimmung und Blutgruppenverteilung bei Hämophilie. Klin. Wschr. **1937 II**, 1782. — Die Genese der Hämophilie und das Auftreten der Hämophilie beim Weibe. Nord. med. Tidskr. **1937**, 1373. — LOSSEN, H.: Die Bluterfamilie Mampel aus Kirchheim bei Heidelberg. Dtsch. Z. Chir. **7**, 358 (1877). — Die Bluterfamilie Mampel in Kirchheim bei Heidelberg. Dtsch. Z. Chir. **76**, 1 (1905). — LOSSEN, W.: Über Vererbung und familiäre Merkmale, speziell den Vererbungsmodus der Bluterkrankheit und Versuch seiner Erklärung. Dtsch. Z. Chir. **128**, 182 (1914).

MACKLIN, M.: Heredity in hemophilia. Amer. J. med. Sci. **175**, 218 (1928). — MAGNUS, G.: Über den Vorgang der Blutstillung. Arch. klin. Chir. **125**, 612 (1923). — MANTEUFFEL, Z. V.: Bemerkungen zur Blutstillung bei Hämophilie. Dtsch. med. Wschr. **1893 I**, 665. — MECKEL: Über ungewöhnliche Neigung zu Blutungen. Dtsch. Arch. Physiol. **2**, 138 (1816). — MEUMANN: Weibliche Hämophilie. Sitzgs-Bericht. Zbl. Gynäk. **46 I**, 590 (1922). — MONTANUS: Fall

von sporadischer Hämophilie. Schweiz. med. Wschr. **1921 I**, 289. — MONTELEONE, R.: Osservazioni cliniche e ricerche in una famiglia di emofilici. Policlinico, sez. pratico. **33**, 361 (1926). — MORAWITZ, P.: Hämophilieprobleme. Ther. Gegenw. **71**, 1 (1930). — MORAWITZ, P. u. G. DENECKE: Die Hämophilie. MOHR-STAEHELIN: Handbuch der inneren Medizin, Bd. IV/1, S. 265. 1926. — MORAWITZ, P. u. H. LOSSEN: Über Hämophilie. Arch. klin. Med. **94**, 110 (1908). — MORRIS: Notes on a case of hemophilia. S. africa. med. Rec. **4**, 300 (1906). — MUIR, J.: Heredity in haemophilia in South Africa. J. med. Assoc. S. Africa **2**, 509 (1928).

NAEGELI, O.: Allgemeine Konstitutionslehre. Berlin: Julius Springer 1927. — Hämophilie, Bluterkrankheit. Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 5. Aufl. Berlin: Julius Springer 1931. — NASSE: Von einer erblichen Neigung zu tödlichen Blutungen. Horns Arch. **1820**, 385. — NEUFFER: Über Milzbestrahlung bei Hämophilie. Münch. med. Wschr. **1921 I**, 40. — NEUMANN, H.: Über Pituglandol bei einem Falle von Hämophilie. Med. Klin. **1923 I**, 115. — NISSÉ, B. S.: The evidence of transmission of haemophilia through the male with a new pedigree. Ann. of Eugen. **2**, 25 (1927).

OPITZ, H.: Über Hämophilie. Erg. inn. Med. **29**, 628 (1926) (Lit.). — Die Blutkrankheit. Med. Welt **1933 I**, 833. — OPITZ, H. u. H. ZWEIF: Die Hämophilie kein örtliches Gerinnungsproblem, sondern eine universellere konstitutionelle Frage. Jb. Kinderheilk. **107**, 155 (1924). — ORELL, H.: Über die Vererbung der Bluterkrankheit. Wien. klin. Wschr. **1935 I**, 853. — OTTO, J. C.: An account of an haemorrhagic disposition existing in certain families. The med. Repository. New York 1803.

PACHMANN, D. J.: Hemophilia in negroes. Three cases and two genealogic charts. J. of Pediatr. **10**, 809 (1937). — PAZ, B.: Complicaciones de origen apendicular en un emofilico. Prensa méd. argent. Zit. nach FONIO. — PFENNINGER, H.: Der Stammbaum der Bluter vom Wald mit besonderer Berücksichtigung der Blutgruppenzugehörigkeit. Arch. Klaus-Stiftg. **9**, 49 (1934). — PLATE: Ein Versuch zur Erklärung der gynephoren Vererbung. Arch. Rassenbiol. **1911**. — PREROVSKY: Hämophilie bei Frauen. Bratislav. lék. Listy. **11**, H. 1—4 (1931). Ref. Zbl. inn. Med. **63**, 168 (1932). — PRIEST, W. M.: Epidural haemorrhage due to haemophilia causing compressing of the spinal cord. Lancet **1935 II**, 1289.

RADOVICI et JAGNOW: Le traitement de l'hémophilie par la peptone Witte. Une famille hémophilique. Paris méd. **1921**, 167. — REIMOLD, W., TH. STÖBER u. K. KLINKE: Beobachtungen und Studien an einem Falle atypischer Hämophilie. Jb. Kinderheilk. **114**, 79 (1926). — RIEBOLD, G.: Erklärung der Vererbungsgesetze der Hämophilie auf Grund der MENDELSCHEN Regeln. Med. Klin. **1913 I**, 240. — RIDDELL, W. J. B.: Haemophilia and colour blindness occurring in the same family. Brit. J. Ophthalm. **21**, 113 (1937). — ROSIN, H.: Hämophilie nebst Einleitung über die Blutgerinnung. KRAUS-BRUGSCH' Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, Bd. 8, S. 871. 1920 (Lit.). — ROTHSCHILD: Über das Alter der Hämophilie. Inaug.-Diss. München 1882. — RUTHERFURD, W. J.: A pedigree of haemophilia. Brit. J. Childr. Dis. **29**, 276 (1932).

SCHLEBLE, H.: Zur Anämie im frühen Kindesalter. Jb. Kinderheilk. **68**, 410 (1908). — SCHLOSSMANN, H.: Neue Forschungsergebnisse über Hämophilie. Arch. klin. Chir. **133**, 686 (1924). — Die Hämophilie in Württemberg, genealogische, erbbiologische und klinische Untersuchungen an 24 Bluterfamilien. Arch. Rassenbiol. **16**, H. 1—4 (1924). — Die Geschichte der Hämophilie. Klin. Wschr. **1928 II**, 1577. — Die Hämophilie. Neue deutsche Chirurgie. Stuttgart: Ferdinand Enke 47. 1930 (Monogr.). — Die Hämophilie in ihrer Bedeutung als Erbkrankheit. Arch. klin. Chir. **183**, 101, 371 (1935). — SCHÖNLEIN: Allgemeine und spezielle Pathologie und Therapie, Teil 3. St. Gallen 1839. — SCHRÖDER, C. H.: Beitrag zur Vererbung und Behandlung der Hämophilie. Münch. med. Wschr. **1935 II**, 1281. — SCHÜLKE, H.: Über Hämophilie bei Frauen. Inaug.-Diss. Bonn 1931. — SCHULTZ, W.: Zur Kenntnis der Hämophilie bei männlichen und weiblichen Verwandten. Fol. haemat. (Lpz.) **42**, 310 (1930). — SCOLARI, E.: Su due famiglie emofilliche. Boll. Soc. ital. Pediatr. **3**, 335 (1934). — SEDDONS, H. J.: Brain **53**, 306 (1930). Zit. nach GÜNTHER. — SEYFARTH, C.: Demonstration von 2 Fällen echter familiärer Hämophilie. Klin. Wschr. **1929 II**, 1430. — SHIH, H. E.: VOLKMANNS contracture with report of case. Nat. med. J. China **17**, 315 (1931). Zit. nach FONIO. — SHINSHI: On the knowledge of haemophilia and a report on a case with internal haemorrhages. Sey-i-kwai med. J. Tokio. Zit. nach BULLOCH u. FIELDS. — SIEMENS, H. W.: Gibt es eine Hämophilie beim Weibe? Arch. Gynäk. **124**, 375 (1925). — SIMMEL, H.: Zur Kenntnis der Hämophilie. Klin. Wschr. **1931 I**, 789. — SIRKS, M. J.: Haemophilia as a proof for mutation in man. Genetica ('s-Gravenhage) **19**, 417 (1937). — SOLIS-COHEN, L. and S. LEVINE: Bone and joint changes in haemophilia. Amer. J. Roentgenol. **31**, 487 (1934). — SOMMERLAD: Die Geschichte der Hämophilie. Inaug.-Diss. Leipzig 1927. — SPIEGELBERG, R. u. H. H. FLEISCHER: Darf einem Bluter geraten werden Kinder zu bekommen? Erbarzt **2**, 47 (1935). — STAHEL: Die Hämophilie im Wald. Inaug.-Diss. Zürich 1880. — STEINER, W. R.: Haemophilia in the negro. Bull. Hopkins Hosp. **11**, 44 (1900). — STEPFEL, W.: Die Hämophilie. Sammelreferat der Arbeiten

von 1889—1899. Zbl. Grenzgeb. Med. u. Chir. **3**, 721, 753, 785, 817 (1900). — STETSON, R. P., C. E. FORKNER, W. B. CHEW and M. L. RICH: Negative effect of prolonged administration of ovarian substances in hemophilia. J. amer. med. Assoc. **102**, 1122 (1934). — STUBER, B. u. K. LANG: Über das Wesen der Hämophilie. Z. klin. Med. **108**, 423 (1928). — STUDD, H.: Die Bluter von Calmbach. Arch. Rassenbiol. **31**, 214 (1937).

TARTTER, E.: Über Hämophilie. Med. Diss. Heidelberg 1930. — TRAUM, E., G. SCHAAF u. H. LINDEN: Beitrag zur Frage der Konduktorenbestimmung in hämophilen Familien. Klin. Wschr. **1931 I**, 111.

VERSCHUER, Frhr. v.: Bluterkrankheit. Erbarzt **2**, **32**, 48 (1935). — Die Eheberatung bei inneren Krankheiten. Erbarzt **3**, 81 (1936). — VICKERAY: Boston med. J. **1897**, Nr 10. Zit. nach OPITZ. — VIELI: Observations sur les Bluters ou hommes saignants. J. Méd. et Chir. prat. (Paris) **17**, 340 (1846).

WACHSMUTH: Die Bluterkrankheit. Z. dtsh. Chir.-Ver. **1849**. — WAEBER, P.: Ein Fall von Hämophilie bei einem Neugeborenen. Gynäk. Rdsch. **6**, 207 (1912). — WARDE, M.: Haemophilia in the female. Brit. med. J. **1923 II**, 599. — WEIL, E. P.: De l'hémophilie au point de vue clinique et hématologique. Semaine méd. **1906**, 538. — WEINBERG, W.: Zur Hämophilie. Arch. Rassenbiol. **10**, 339 (1913). — Weitere Fälle von Hämophilie in Württemberg. Arch. Rassenbiol. **17**, 319 (1925/26). — WILSON, E. B.: Haemophilia. Practitioner **1905**, 829. — The sex Chromosoms. Arch. mikrosk. Anat., Abt. II, **77**, 249 (1911). Zit. nach BAUER. — WINOGRODOW: Zur Pathologie der Hämophilie. Ukraini skij. med. Vistn. **1924**, Nr 1. Ref. Zbl. ges. Chir. **33**, 660 (1926). — WITTKOWER, E.: Ein Beitrag zur Hämophilie. Klin. Wschr. **1926 II**, 2167. — WÖHLISCH, E.: Die Hämophilie. SCHITTENHELM'S Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe, Bd. 2, S. 567. 1925. — WRIGHT: Haemophilia. ALLBUTT and ROLLESTON'S System of medicine, Vol. V, p. 918. 1909.

Benigne essentielle Thrombopenie. Erbliche Thrombopathie.

ARDASHNIKOV, S. N.: A hereditary case of a peculiar hemorrhagic diathesis. J. Hered. **29**, 14 (1938). — ASCHNER, B.: Zur Erbbiologie der Blutkrankheiten. Die hämorrhagischen Diathesen. Z. klin. Med. **127**, 415 (1934).

BAILEY, F. R. and K. R. McALPIN: Familial purpura. Amer. J. med. Sci. **190**, 263, 501 (1935). — BECKS, H.: Zur Nosologie der hämorrhagischen Diathesen. Acta med. scand. (Stockh.) **62**, 474 (1925). — BLACHER, L.: Recherches sur la pathogénie de la thrombopénie essentielle de WERLHOF. Sang **12**, 26 (1938). — BUCKMAN, TH. E.: Atypical pathologic hemorrhage in early life. Amer. J. med. Sci. **175**, 307 (1928).

CATEL, W.: Differentialdiagnose der hereditären hämorrhagischen Thrombasthenie. Kinderärztl. Prax. **5**, 394 (1934). — Differentialdiagnose der hämorrhagischen Diathesen. Mschr. Kinderheilk. **68**, 181 (1937). — CATHALA, J. et P. DUCAS: Purpura chronique héréditaire. Hémophilo-hémogénie. Splénectomie. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. **51**, 1994 (1935). — CONITZER, E. H.: Syndrome of GLANZMANN'S essential thrombo-asthenia in a child. Riv. Clin. pediatr. **35**, 41 (1937). — COUSIN, M.: Ann. Méd. et Chir. Enf. **17**, 633 (1913). Zit. nach MORRIS u. FALCONER. — CURSCHMANN, H.: Über familiäres Nasenbluten als Ausdruck einer „Pseudohämophilie.“ Klin. Wschr. **1930 I**, 677. — Über atypische familiäre und sporadische monosymptomatische Bluterdiathesen. Zbl. inn. Med. **40**, 785 (1930).

DAVIDSON, L.: Congenital thrombopenia. Amer. J. Dis. Childr. **54**, H. 6 (1937). — DILTHEY, CH.: Zur Differentialdiagnose der Thrombopenie. Jb. Kinderheilk. **147**, 277 (1936).

FARBER, J. E.: A familial hemorrhagic condition simulating hemophilia and purpura hemorrhagica. Amer. J. med. Sci. **188**, 815 (1934). — FLEISCHHACKER u. WALTERSKIRCHEN: Zur Genese der Thrombopenien. Fol. haemat. (Lpz.) **58**, 164 (1937). — FONIO, A.: Blutstatus und Gerinnung bei einem Fall von infantiler hereditärer Thrombasthenie nach GLANZMANN. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **42**, 166 (1930/32). — FOWLER, W. M.: Hereditary pseudohemophilia. Amer. J. med. Sci. **193**, 191 (1937). — FRANK, E.: Die essentielle Thrombopenie. Berl. klin. Wschr. **1915 I**, 454, 490. — Über hämorrhagische und pseudohämophile Diathese. Erg. Med. **3**, 171 (1922). — Die hämorrhagischen Diathesen. SCHITTENHELM'S Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe, Bd. II, S. 289. 1926.

GLANZMANN, E.: Beiträge zur Kenntnis der Purpura im Kindesalter. Jb. Kinderheilk. **83**, 271, 379 (1916). — Hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie. Jb. Kinderheilk. **88**, 1, 113 (1918). — GRIFFIN, H. Z.: Unusual types of hemorrhagical disease. Amer. J. med. Sci. **175**, 44 (1928). — GRUNKE, W.: Hämorrhagische Diathese und Blutstillung. Zbl. inn. Med. **43**, 865 (1935).

HANDLEY, R. S. and A. M. NUSSBRECHER: Hereditary pseudo-haemophilia. Quart. J. Med. **4**, 165 (1935). — HAVLÁŠCH, L.: Děložní krvácení při thrombopenických purpúrách. Bratislav. lék Listy **17**, 32 (1937). — HAYEM: Du Purpura. Presse méd. **1895 I**, 233. — HESS, A. F.: The blood and the blood vessels in hemophilia and other hemorrhagic diseases.

Arch. int. Med. **17**, 203 (1916). — HOLLER u. N. FEUERLICHT: Ein kasuistischer Beitrag zum Krankheitsbild der chronischen essentiellen Thrombopenie. Wien. med. Wschr. **1935 I**, 652.

JÜRGENS, R.: Beitrag zur Pathologie und Klinik der Blutungsbereitschaft. Z. klin. Med. **123**, 649 (1933). — Über erbliche Thrombopathien. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **46**, 104 (1934). — Die erblichen Thrombopathien. Erg. inn. Med. **53**, 795 (1937). — Die klinische Abgrenzung verschiedener Blutungstypen nebst Hinweisen zur Erkennung der Thrombosebereitschaft. Dtsch. med. Wschr. **1938 I**, 629.

KRISTIANSEN, K.: WERLHOFSche Krankheit und Milzhypoplasie. Norsk. Mag. Laegevidensk. **96**, 1060 (1935) (engl. Zusammenfassung). — KRÖMECKE, F.: Zur Frage der hereditären hämorrhagischen Diathese (Thrombasthenie). Dtsch. med. Wschr. **1922 II**, 1102. — KUGELMASS, N.: The management of hemorrhagic problems in infancy and childhood. J. amer. med. Assoc. **99 I**, 895 (1932).

LESCHKE, E.: Klinik und Pathogenese der thrombopenischen Purpura (WERLHOFSche Krankheit). Dtsch. med. Wschr. **1925 II**, 1352. — LEVIT, S. G. and N. N. MALKOVA: A new mutation in man: hemophilia-a. J. Hered. **21** 73 (1930). — LINDSEY, A. W.: Pseudo-Hemophilia. Eugenics News **19**, 145 (1934). — LITTLE, W. D. and W. W. AYRES: Hemorrhagic disease. J. amer. med. Assoc. **91**, 1251 (1928).

MINOT, R. G.: A familial hemorrhagic condition associated with prolongation of the bleeding time. Amer. J. med. Sci. **175**, 301 (1928). — MORAWITZ, P.: Die hämorrhagischen Diathesen. J. Kurse ärztl. Fortbildg **3**, 9 (1919) (Lit.). — MORAWITZ, P. u. R. JÜRGENS: Gibt es eine Thrombasthenie? Münch. med. Wschr. **1930 II**, 2001.

NABGEL, O.: Hämorrhagische Diathese. J. Kurse ärztl. Fortbildg **21**, H. III, 10 (1930). — Die Bedeutung der Mutation für den Menschen. Klin. Wschr. **1934 II**, 1849. — Zit. nach JÜRGENS: Erg. inn. Med. **53**, (1937). — NAGY, G.: Über das Problem des hämorrhagischen Syndroms und seine konstitutionellen Beziehungen. Dtsch. med. Wschr. **1928 I**, 740. — NIEMI, T.: Ein Fall von hereditärer hämorrhagischer Thrombasthenie. Duodecim (Helsingfors) **51**, 651 (1935) (deutsche Zusammenfassung).

RISAK, E.: Konstitution und hämorrhagische Diathesen. Wien. klin. Wschr. **1934 II**, 1192. — Die Fibrinopenie. Z. klin. Med. **128**, 605 (1935). — ROSENFELD, A. S.: Idiopathic purpura with unusual features. Arch. int. Med. **27**, 465 (1921). — ROSENTHAL, N.: The blood picture in purpura. J. Labor. a. clin. Med. **13**, 303 (1928). — ROSLING, E.: Über hereditäre hämorrhagische Diathesen. Acta med. scand. (Stockh.) **72**, 104 (1929). — ROSEGGER, H.: Die hämorrhagischen Diathesen. Zbl. inn. Med. **59 II**, 721 (1938). — ROTHMAN, P. E. and N. K. NIXON: Familial purpura hemorrhagica without thrombopenia: Hereditary hemorrhagic thrombasthenia. J. amer. med. Assoc. **93**, 15 (1929).

SANDFORD, H. N., E. J. LESLIE and M. M. CRANE: Congenital thrombocytopenia. Amer. J. Dis. Childr. **51**, 1114 (1936). — SCHMIDT, M. B.: Über die hämorrhagischen Diathesen. Verh. 25. Tagg. dtsch. path. Ges. **1930**, 10. — SCHULTZ, W.: Die Purpuraerkrankungen. Erg. inn. Med. **16**, 32 (1918). — Aplasien mit besonderer Berücksichtigung der hämorrhagischen Diathesen. Med. Welt **1938**, 113.

WALTNER, K.: Ein Fall von angeborenen manifesten Symptomen des Morbus Werlhofii. Jb. Kinderheilk. **106**, 307 (1924). — WEEKS, E.: Familial bleeding. Report of two cases. Amer. J. Dis. Childr. **47**, 1318 (1934). — WILLEBRAND, E. A. v.: Hereditäre Pseudohämophilie. Helsingfors. Finska Läk.sällsk. Hdl. **68**, 87 (1926). — Über hereditäre Pseudohämophilie. Acta med. scand. (Stockh.) **76**, 521 (1931). — WILLEBRAND, E. A. v. u. R. JÜRGENS: Über eine neue Bluterkrankheit, die konstitutionelle Thrombopathie. Klin. Wschr. **1933 I**, 414. — Über ein neues vererbbares Blutungsübel. Die konstitutionelle Thrombopathie. Dtsch. Arch. klin. Med. **175**, 453 (1933). — WINTROBE, M. M., E. M. HANRAHAN jr. and C. B. THOMAS: Purpura haemorrhagica. J. amer. med. Assoc. **109 II**, 1170 (1937). — WISKOTT, A.: Familiärer angeborener Morbus Werlhofii? Mschr. Kinderheilk. **68**, 212 (1936). — WITTS, J. L. and E. T. CONYBEARE: Case of familial essential thrombocytopenia in a boy of 7 years. Ref. Fol. haemat. (Lpz.) **52**, 81 (1934). — WITTS, L. J.: The haemorrhagic states. Brit. med. J. **1937**. — WÜHRMANN, F.: Neue Untersuchungen zur Pathologie und Therapie der Blutgerinnungsstörungen. Dtsch. Arch. klin. Med. **179**, 533 (1937).

ZANDE, F. VAN DER: Die hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie (GLANZMANN). Ref. Zbl. Kinderheilk. **14**, 461 (1923).

Aregeneratorische Knochenmarkserkrankungen

Agranuloctose, Panmyelophthise.

AARNE, E.: Granulosytopeniasta. Duodecim (Helsingfors) **50**, 584 (1934). — ALBACHT: Aussprache. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **47**, 240 (1935). — AUBERTIN, CH., BLANCSTEIN et P. LEHMANN: Deux cas d'agranuloctose chez des syphilitiques traités par l'acétylarsan et le bismuth. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **45**, 678 (1929). — AUBERTIN, CH. et ROBERT-LEVY: Sur un cas d'agranuloctose pure. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **44**, 456 (1928).

BANTZ, R.: Beitrag zur Frage der „Agranulocytosis“. Münch. med. Wschr. **1925 II**, 1200. — BARBERI, S.: Über die sogenannte Agranulocytose oder Granulocytopenie im Kindesalter. *Pediatr. Riv.* **41**, 392 (1933). — BENARD, M. u. K. E. ROTHSCUH: Zur Frage der Häufigkeit der Amidopyrin-Agranulocytose. *Med. Welt* **1937**, 76. — BICKEL, L.: Über Beziehungen zwischen akuter aplastischer Anämie, akuter aleukämischer Lymphadenose und Agranulocytose. *Wien klin. Wschr.* **1929 II**, 1186. — BOCK, H. E.: Pathogenese der Agranulocytose und anderer leukopenischer Zustände. *Zbl. inn. Med.* **1935**, 282, 321. — BOCK, H. E. u. K. WIEDE: Über Agranulocytose, Aleukie, Amyelhämie und andere Hämoctototoxikosen. *Fol. haemat. (Lpz.)* **42**, 7 (1930). — BORCHARDT, L.: Übergang von Agranulocytose in Myeloblastenleukämie. *Med. Klin.* **1930 I**, 341. — BROGSITTER, AD. u. H. v. KRESS: Über die „Agranulocytose“-Krankheit. *Virchows Arch.* **276**, 768 (1930).

CHALIER, J., J.-F. MARTIN et H. NAUSSAC: Sur l'agranulocytose. *Sang* **6**, 962 (1932). — CHRISTOF, N.: Agranulocytose im Säuglingsalter. *Wien klin. Wschr.* **1929 I**, 335.

DAMESHEK, W. and A. COLMES: Die Wirkung von Arzneien bezüglich der Erzeugung von Agranulocytose mit besonderer Berücksichtigung der Überempfindlichkeit gegenüber Amidopyrin. *J. clin. Invest.* **15**, 85 (1936). — DARLING, R., F. PARKER jr. and H. JACKSON jr.: The pathological changes in the bone marrow in agranulocytosis. *Amer. J. Path.* **12**, 1 (1936). — DISSELMEYER, H. u. O. ZORN: Agranulocytose und Pyramidonüberempfindlichkeit. *Münch. med. Wschr.* **1937 I**, 247. — DOXIADES, TH.: Über chronische symptomarme Agranulocytose. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 419.

FASSEINER, S.: Hämorrhagische Aleukie auf konstitutioneller Grundlage (konstitutionell-aplastische Anämie nach ULLRICH). *Z. Kinderheilk.* **55**, 395 (1933). — FRANK, E.: A. SCHITTENHELM'S Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe, Bd. II, S. 390. Berlin: Julius Springer 1925. — FRANKE, O.: Über rezidivierende Agranulocytose. *Fol. haemat. (Lpz.)* **40**, 419 (1930). — FRIEDEMANN, U.: Über Angina agranulocytotica. *Med. Klin.* **1923 II**, 1357.

GANSER, R.: Zwei Fälle von Agranulocytose bei Kindern. *Frankf. Z. Path.* **44**, 329 (1932). — GOETZ: Inaug.-Diss. Hamburg 1935.

HARTWICH, A.: Das Krankheitsbild der Agranulocytose. *Erg. inn. Med.* **41**, 202 (1931). — HELLY, K.: Aplastische Leukopenie. *Arch. Sci. med.* **50**, 429 (1929). — HENSCHEN, C. u. A. JETZLER: Aleukämische Myelose unter dem Bilde der Panmyelophthiase. *Z. klin. Med.* **128**, 343 (1935). — HERLEMANN, A.: Zur Ätiologie der Agranulocytose. *Fol. haemat. (Lpz.)* **55**, 386 (1936). — HEUPER, W. C.: Agranulocytosis (SCHULTZ) and the agranulocytic symptom complex. *Arch. int. Med.* **42**, 893 (1928). — HIRSCHFELD, H.: Blutkrankheiten und Konstitution. *Neue deutsche Klinik*, Bd. 13. Erg.-Bd. 3, S. 494. 1935. — HOFF, F.: Diskussionsbemerkung auf dem Kongreß der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin, 1935. *Zbl. inn. Med.* **1935**, 509. — HUBER, H.: Stammbaumuntersuchungen bei Panmyelophthisekranken. *Klin. Wschr.* **1939 II**, 1145.

KIRBERG: Inaug.-Diss. Köln 1938. — KISSLING, K.: Granulocytopenie und Gelenkrheumatismus. *Med. Welt*, **1935**, 1535. — KOMMERELL, B.: Ein Beitrag zur Klinik der Agranulocytose. *Med. Klin.* **1929 II**, 1816. — KRACKE, R. R. and F. P. KARKER: The etiology of granulopenia (agranulocytosis) with particular reference to the drugs containing the benzene ring. *J. Labor. a. clin. Med.* **19**, 799 (1934). — KÜPPER, A.: Zur Nosologie und Statistik der Agranulocytose. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1684.

LAUBRY, CH., G. MARCHAL et H. DANY: Un cas de leucémie aiguë à forme leucopénique et à évolution ondulante. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, III. s. **49**, 1273 (1933). — LETULLE, R.: Les agranulocytoses. *Presse méd.* **44 II**, 2066 (1936). — LEUCHTENBERGER, R.: Beitrag zur Frage der Agranulocytose. *Fol. haemat. (Lpz.)* **39**, 63 (1929). — LOVISATO, L.: Über einen Fall von reiner Agranulocytose. *Haematologica (Pavia)* **16**, 637 (1935).

MATTHES, H. G.: Beitrag zu Ätiologie und Verlauf der Panmyelophthiase. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **180**, 68 (1937). — MAZZOLENI, L. e L. SANSONE: Agranulocytose und neutropenische Syndrome. Ätiologisch-pathogenetische Bedeutung und kasuistischer Beitrag. *Haematologica (Pavia)* **18**, 509 (1937).

NAEGEL, O.: Geographisch-medizinische Erforschung der Anämien. *Fol. haemat. (Lpz.)* **58**, 320 (1937). — NIPPERDEY, W.: Zur Frage der Agranulocytose. *Dtsch. med. Wschr.* **1930 II**, 1997.

OLIVEIRA, G. DE: Über Panmyelose. *Virchows Arch.* **292**, 203 (1934). — OSATO, SH., T. HASHIMOTO u. T. TAKIGAWA: Über die aplastische Anämie oder Panmyelophthiase. *Fol. haemat. (Lpz.)* **53**, 42 (1934).

PLUM, P.: *Clinical and experimental in agranulocytosis*. Kopenhagen a. London: H. R. Lewis & Co. 1937.

RAYNAUD, R., CH. IMBERT et J. R. D'ESHONGUES: Facteur constitutionnel familial dans la pathogénie des syndromes agranulocytaires. *Sang* **12**, 327 (1938). — RAYNAUD, R. CH. J. et J. R. D'ESHONGUES: Facteur constitutionnel familial dans la pathogénie des syndromes agranulocytaires. *Sang* **12**, 327 (1938). — REYE, E.: Zur Frage der Agranulocytose. *Med. Klin.* **1929 I**, 257. — ROBERTS, ST. and R. KRACKE: Agranulocytosis. Its

classifications. Cases and comments illustrating the granulopenie trend from 8000 blood counts in the South. *Ann. int. Med.* **5**, 40 (1931). — ROCH, M. et S. JENDT: Agranulocytose récidivante. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, III. s. **53**, 988 (1937). — ROHR, K.: Aktuelle Agranulocytoseprobleme. *Münch. med. Wschr.* **1935 I**, 460. — ROSENTHAL, N.: Hematological aspects of agranulocytosis and other diseases accompanied by extreme leukopenia. *Amer. J. Path.* **1**, 7 (1931). *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **61**, 642 (1931).

SABRAZÈS, J. et R. SARIC: Angines lympho-monocytaires. Agranulocytoses. Leucémies leucopéniques, S. I. Paris: Masson & Cie. 1935. *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **82**, 125 (1935). — SCHATTEBERG, H. J.: Present day conception of agranulocytic angina. *New Orleans med. J.* **90**, 38 (1937). — SCHILLING, V.: Versuche mit Pyramidon, Luminal und ähnlichen Mitteln zur Nachprüfung der Agranulocytosefrage. *Med. Welt* **1935 II**, 1808. — SCHRETZMAYR, A.: Über Panmyelophthase. *Med. Klin.* **1935 I**, 417. — SCHULTZ, W.: Neuere Erfahrungen über Agranulocytose. *Münch. med. Wschr.* **1928 II**, 1667. — Über Agranulocytose. *Ther. Gegenw.* **72**, 481 (1931). — Aplasien mit besonderer Berücksichtigung der hämorrhagischen Diathese. *Med. Welt* **1938 I**, 113. — SEILER, J.: Zur Frage der reaktiven Blutkrankheiten. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **177**, 170 (1935). — STAEHELIN, R.: Aussprache. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **47**, 236 (1935). — Über Granulocytose und Panmyelophthase. *Münch. med. Wschr.* **1938 II**, 1419. — STEALY, CH.: Chronic granulocytopenia of five years' duration with recurrent acute attacks. *Amer. J. med. Sci.* **189**, 633 (1935). — STEIN, J.: Über die Frage der Granulocytopenie. *Schweiz. med. Wschr.* **1935 I**, 353.

THUMS, R.: Über Aleukia haemorrhagica (FRANK). *Z. klin. Med.* **116**, 697 (1931).

VESLOT, J. et G.-A. PATEY: Les syndromes agranulocytaires de l'enfant. *Bull. méd.* **1935**, 450. — VIDEBECK, H.: Agranulocytose et amidopyrine. *Ann. d'Otolaryng.* **1936**, Nr 4, 386. — VRIES, jr. S. J. DE: Rezidivierendes agranulocytäres Syndrom. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1933**, 4443.

WEILL, J., L. LÉBOURG et FRÉCHIN: Purpura hémorragique avec anémie et granulocytopenie. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, III. s. **51**, 1540 (1935). — WEINDEL, R. u. C. ENGEL: Zur Symptomatologie der Panmyelophthase. *Med. Klin.* **1935 II**, 1235. — WITTS, L. J.: Prophylaxis and treatment of agranulocytosis. *Brit. med. J.* **1**, 1061 (1936). — WOLF, H. J. u. W. AURIN: Chronische Agranulocytose mit akuten Schüben. *Med. Welt* **8**, 1, 368 (1934). — WOLFF, E.: Agranulocytose und Myeloblastenleukämie als Reaktionsform auf denselben Infekt bei 2 Geschwistern. *Fol. haemat. (Lpz.)* **44**, 38 (1931).

ZETTERQVIST, A.: Zur Frage der Agranulocytosen. *Acta med. scand. (Stockh.)* **67**, 172 (1927). — ZINNINGER, P.: Granulocytopenia. *J. amer. med. Assoc.* **102**, 518 (1934). — ZONTSCHOFF, W. F.: Zur Ursache der Granulocytopenie (Agranulocytose). *Dtsch. med. Wschr.* **1935 II**, 1552.

Speicherungskrankheiten.

ABRIKOSOFF, A. u. H. HERZENBERG: Zur Frage der angeborenen Lipoidfarbstoff-wechselanämien. *Virchows Arch.* **274**, 146 (1929). — AGHION, H.: La maladie de GAUCHER dans l'enfance (forme cardio-rénale). *Diss. Paris* 1934. — ANDERSON, J. P.: Hereditary GAUCHER'S disease. *J. amer. med. Assoc.* **101 I**, 979 (1933). — AFERT, E.: La maladie de GAUCHER. Les diverses variétés et particulièrement ses variétés précoces. *Bull. méd.* **1927**, No 1. — ATKINSON, F. R. B.: GAUCHER'S disease in children. *Brit. J. Childr. Dis.* **35**, 1 (1938).

BARCHASCH, P. A. u. B. J. GURIN: Klinik und intravitale Erkennung des Morbus Gaucher. *Fol. haemat. (Lpz.)* **45**, 1 (1931). — BAUMANN, ESSER u. WIELAND: Neuere Untersuchungen über Klinik und Pathologie der NIEMANN-PICKSchen Krankheit. *Schweiz. med. Wschr.* **1936 I**, 6. — BAUMANN, TH.: Zur Klinik und Pathogenese der NIEMANN-PICKSchen Krankheit. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1743. — BAUMANN, TH., E. KLENK u. S. SCHEIDEGGER: Die NIEMANN-PICKSche Krankheit. Eine klinische, chemische und histopathologische Studie. *Erg. Path.* **30**, 183 (1936). — BIELSCHOWSKY, M.: Amaurotische Idiotie und lipid-zellige Splenohepato-megalie. *Jb. Psychiatr.* **36** (1928). — Über amaurotische Idiotie. *Psychiatr. Bl. (holl.)* **1936**, Nr 5. — BLOEM, TH. F., J. GROEN and C. POSTMA: GAUCHER'S disease. *Quart. J. Med.*, N. s. **5**, 517 (1936). — BOGAERT, VAN L.: *Bull. Acad. Méd. Belg.* **14**, 323 (1934). — BRILL, N. E., F. S. MANDLEBAUM and E. LIBMAN: Primary spleno-megaly of the GAUCHER type: a report on the second of four cases occurring in a single generation of one family. *Amer. J. med. Sci.* **137**, 849 (1909). — BROUWER, R.: The spleen, the liver and the brain. *Proc. roy. Soc. Med., Sect. Neur.* **29**, 27 (1936). — BÜRGER, M.: Die Klinik der Lipoidosen. *Neue deutsche Klinik*, Bd. 12, *Erg.-Bd.* **2**, S. 583. 1934. — BYCHOWSKY, Z.: Zur Kasuistik der heredofamiliären Splenomegalie. *Wien. klin. Wschr.* **1911 II**, 1519.

COLLIER, W.: Case of enlarged spleen in a child aged 6. *Trans. path. Soc. Lond.* **46**, 143 (1894/95). — CORCAN, P., CH. OBERLING et G. DIENST: *Rev. franç. Pédiatr.* **3**, 789 (1927). *Zit. nach BROUWER.* — CUSHING, E. H. and A. P. STOUT: GAUCHER'S disease with report of a case showing bone disintegration and joint involvement. *Arch. Surg.* **12**, 539 (1926).

DAVISON, CH. and SH. A. JACOBSON: Generalized lipoidosis in a case of amaurotic idiocy. *Amer. J. Dis. Childr.* **52**, 345 (1936). — DIENST, G.: Über einen Fall von lipoidzelliger Splenohepatomegalie. *Jb. Kinderheilk.* **123**, 181 (1929). — DRUSS, J. G.: Pathologic changes in the ear in NIEMANN-PICK's disease. *Arch. of Otolaryng.* **15**, 592 (1932). — DUBINSKAJA, B. u. A. MELNIKOWA-RASWEDENKOWA: Morbus Gaucher in der U.d.S.S.R. *Virchows Arch.* **276**, 587 (1930).

EPPINGER, H.: Der Morbus Gaucher. Die NIEMANN-PICK'sche Krankheit. Die Leberkrankheiten, S. 402. Wien: Julius Springer 1937.

FEIERTAG, J.: Zur chronischen familiären Splenomegalie. „Typ GAUCHER.“ *Petersburg. med. Z.* **38**, 298 (1913). — FISCHER, A. W.: Zur Pathologie und Chirurgie der GAUCHER'schen Krankheit. *Brun's Beitr.* **141**, 290 (1927) (Lit.). — Das Röntgenbild der Knochen, besonders des Femur, in der Diagnose des Morbus Gaucher. *Fortschr. Röntgenstr.* **37**, 158 (1928). — FLEISCHHACKER, H. u. R. KLIMA: Die diagnostische Bedeutung der Sternalpunktion bei Morbus Gaucher und bei Knochenmarksmetastasen. *Münc. med. Wschr.* **1936 II**, 2051. — FREUDENBERG, E.: Klinische Beobachtungen und Untersuchungen an einem Zwillingsspaar mit NIEMANN-PICK'scher Krankheit. *Z. Kinderheilk.* **59**, 313 (1937).

GAUCHER, E.: De Pépithélioma primitif de la rate. Hypertrophie idiopathique de la rate sans leucémie. Thèse de Paris 1882. — GRAZIADAI: Splenomegalia familiare tipo GAUCHER. *Riv. crit. Clin. med.* **1910**, No 29. *Zit. nach GUGLIELMO.* — GUGLIELMO, G. DI: La cellula di GAUCHER nell sangue periferico. *Haematologica (Pavia)* **12**, 615 (1931) (Lit.).

HAMBURGER, R.: Lipoidzellige Splenohepatomegalie (Typus NIEMANN-PICK) in Verbindung mit amaurotischer Idiotie bei einem 14 Monate alten Mädchen. *Jb. Kinderheilk.* **116**, 41 (1927). — HARVIER, P. et LEBÉE: Splénomégaly chronique familial type GAUCHER. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **1923 I**, 87. — HÄSSIN, G. B.: NIEMANN-PICK's disease. *Arch. of Neur.* **24**, 61 (1930). — HERZENBERG, H.: Die Skeletform der NIEMANN-PICK'schen Krankheit. *Virchows Arch.* **269**, 614 (1928). — HÖRA, J.: Ein Fall von NIEMANN-PICK'scher Erkrankung mit besonderer Beteiligung des Rückenmarks. *Beitr. path. Anat.* **99**, 16 (1937). — HOFFMANN, S. J. and M. J. MAKLER: GAUCHER's disease. A review of the literature and report of a case diagnosed from section of an inguinal lymph gland. *Amer. J. Dis. Childr.* **38**, 775 (1929). — HOLLOS, L. J.: Über Morbus Gaucher. *Orvosképzés (ung.)*, APONYI-Sonderh. **24**, 132 (1934). *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **79**, 459 (1935). — HORSLEY, J. S., J. P. BAKER and F. L. APPERLY: GAUCHER's disease of late onset with kidney involvement and huge spleen. *Amer. J. med. Sci.* **190**, 511 (1935).

JUNGHAGEN, S.: Röntgenologische Skeletveränderungen bei Morbus Gaucher. *Acta radiol. (Stockh.)* **5**, 506 (1926).

KARSHNER, R. G.: Roentgen studies of the bones in certain diseases of the blood and hematopoietic system. *Amer. J. Roentgenol.* **20**, 433 (1928). — KLERCKER, AF: Beitrag zum Morbus Gaucher, besonders in klinischer Hinsicht. *Acta paediatr. (Stockh.)* **6** (1927). — KNOX, M. A. and G. W. RAMSEY: NIEMANN-PICK's disease. (Essentiel lipoid histiocytosis.) *Ann. int. Med.* **6**, 218 (1932). — KNOX, M. A., R. WAHL and H. C. SCHMEISSER: GAUCHER's disease. A report of two cases in infants. *Bull. Hopkins Hosp.* **27**, 1 (1916). *Zit. nach BROUWER.* — KRAMER, B.: Lipoid-cell splenohepatomegaly, NIEMANN-PICK type. *Med. Clin. N. Amer.* **2**, 905 (1928). — KRAUS, FR.: Ein Fall von Splenomegalie. *Berl. klin. Wschr.* **1913 II**, 1420. — KRYSZEK u. FAJWLEWICZ: Morbus Gaucher. *Polska Gaz. lek.* **8**, 657 (1936). — KUFES, H.: Sind die familiär-amaurotische Idiotie (TAY-SACHS) und die Splenohepatomegalie (NIEMANN-PICK) in ihrer Pathogenese identisch? *Arch. f. Psychiatr.* **91**, 101 (1930). — KVEIM, A.: Drei Fälle von Morbus Gaucher. *Norsk. Mag. Laegevidensk.* **96**, 696 (1935).

LANGE, C. DE: *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **75**, 2037 (1931). — Über die GAUCHER'sche Erkrankung. *Rev. belge Sci. med.* **1931**, 2037. — LEITER, A.: Zur Frage der familiären Splenomegalie. *Inaug.-Diss. Freiburg i. Br.* 1911. — LESNÉ, E., R. CLÉMENT et P. GUIL-LAIN: Maladie de GAUCHER améliorée par splénectomie. *Arch. Méd. Enf.* **37**, 129 (1934). — LETTERER: Die Untersuchung eines weiteren Falles von NIEMANN-PICK'scher Krankheit mit TAY-SACHS'scher Idiotie in erbbiologischer, morphologischer und chemischer Hinsicht. *Zbl. Path.* **66**, 253 (1937).

MARINESCO, G.: *Arch. roum. Path. expér.* **5**, 411 (1932). *Zit. nach BROUWER.* — MEYER, R.: A proposito di un nuovo caso di malattia di GAUCHER nel lattante. *Pediatr. Riv.* **45**, 434 (1937). — MONCRIEFF, A.: The infantile type of GAUCHER's disease. *Arch. Dis. Childh.* **5**, 265 (1930). — MÜHSAM, R.: Familiärer Morbus Gaucher. *Dtsch. med. Wschr.* **1928 I**, 551. — MÜLLER, H.: Über die sogenannten primären Lipoidosen. *Z. Kinderheilk.* **59**, 476 (1938).

NIEMANN, A.: Ein unbekanntes Krankheitsbild. *Jb. Kinderheilk.* **79**, 1 (1914).

OBERLING, C. et P. WORINGER: La maladie de GAUCHER chez le nourrisson. *Rev. franç. Pédiatr.* **3**, 475 (1927).

PACK, G. T. and S. M. SIVERSTONE: GAUCHER's disease. Amer. J. Surg. N. s. **41**, 77 (1938). — PICK, L.: Morbus Gaucher und die ihm ähnlichen Erkrankungen. Erg. inn. Med. **29**, 519 (1926) (Lit.). — Über die lipoidzellige Spleno-hepatomegalia Typus NIEMANN-PICK, Med. Klin. **1927 II**, 1483. — PICK, L. u. M. BIELSCHOWSKY: Über lipoidzellige Splenomegalie (Typus NIEMANN-PICK) mit amaurotischer Idiotie. Klin. Wschr. **1927 II**, 1631. — PONCHER, G. H.: Lipoid histiocytosis (NIEMANN-PICK's disease). Amer. J. Dis. Childr. **42**, 77 (1931). — POSTMA, C.: Huidaandoening bij splenomegalie. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **70 II**, 1590 (1926). — POUNDERS, C. M.: The lipid degenerative diseases. J. of Pediatr. **2**, 216 (1933).

REISS and CATO: GAUCHER's disease. A clinical study of special reference to the roentgenography of bones. Amer. J. Dis. Childr. **43**, 365 (1932) (Lit.). — RETTIG, P.: Über Splenomegalie „Typ GAUCHER“. Berl. klin. Wschr. **1909 II**, 2047.

SACHS, B.: Amaurotic family idiocy and general lipid degeneration. Arch. of Neur. **21** (1929). — SANTEE, H. E.: GAUCHER's disease with report of two cases in brothers. Ann. Surg. **86**, 707 (1927). — SÁNTHA, K. v.: Über das Verhältnis zwischen TAY-SACHS und NIEMANN-PICK mit besonderer Berücksichtigung des biochemischen Mechanismus der beiden Prozesse. Arch. f. Psychiatr. **101**, 593 (1933). — SCHAFERSTEIN, S. J.: Die NIEMANN-PICK'sche Krankheit. Acta paediatr. (Stockh.) **10**, 523 (1931). — SCHAFFER, K.: Sind die familiär-amaurotische Idiotie (TAY-SACHS) und die Splenohepatomegalie (NIEMANN-PICK) in ihrer Pathogenese identisch? Arch. f. Psychiatr. **89**, 814 (1930). — SCHEIDEGGER, S.: Das gegenseitige Verhalten der NIEMANN-PICK'schen Krankheit und der amaurotischen Idiotie. Schweiz. med. Wschr. **1938 I**, 274. — SCHITTENHELM, A.: Klinik des retikulendothelialen Systems. Die Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe. Bd. II, S. 557. 1925 (Lit.). — SCHLAGENHAUFER: Über meist familiär vorkommende histologisch charakteristische Splenomegalien (Typus GAUCHER). Virchows Arch. **187**, 520 (1907). — SPACKMAN and MACKIE: Indian Gaz. **60**, 69 (1925). Zit. nach HOFFMANN u. MAKLER. — SPIELMEYER, W.: Störungen des Lipoidstoffwechsels bei Erbkrankheiten des Nervensystems. (Am Beispiel der familiären amaurotischen Idiotie.) Klin. Wschr. **1933 II**, 1273. — STENBERG, S.: Psychosis and blood lipoids. Stockholm 1929. — SRENGEL, F.: Der Morbus Gaucher und das Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses. Ziel u. Weg (Z.N.S. Ärztebund) **7**, 14 (1937). — STRANSKY: Jb. Kinderheilk. **126** (1930).

ULLRICH, O.: Splenektomiefolgen bei Morbus Gaucher. Zbl. Kinderheilk. **55**, 1 (1933).

WAGNER, R.: Die Speicherkrankheiten (Thesaurismosen). Erg. inn. Med. **53**, 586 (1937) (Lit.). — WARREN, L. F.: GAUCHER's disease. Warthin Ann. **1927**. — Geo. Wahr. Ann. Arbor. **1927**, 535. — WASCOWITZ, B.: NIEMANN-PICK's disease (essential lipid histiocytosis). Amer. J. Dis. Childr. **42**, 356 (1931). — WEIL, E. P. et P. CHEVALIER: La maladie de GAUCHER. Paris méd. **16** (1926). — WEIL, E. P., P. ISCH-WALL, S. PERLÈS et ASCHKENAZY: Trois cas de maladie de GAUCHER familiale. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris III. s. **54**, 601 (1938). — WELT, S., N. A. ROSENTHAL and B. S. OPPENHEIMER: GAUCHER's splenomegaly with especial reference to skeletal changes. J. amer. med. Assoc. **92**, 637 (1929). — WELTMANN u. DEUTICKE: Untersuchungen an 2 Fällen von Splenomegalie Typ GAUCHER. Wien. klin. Wschr. **1927 II**, 937. — WINTER, SH. J.: Lipoid histiocytosis (NIEMANN-PICK). Amer. J. Dis. Childr. **43**, 1150 (1932). — WORINGER, P.: Cinquième enfant atteint de maladie de GAUCHER dans une même famille. Soc. Pédiatr. 20. März 1934. Ref. Sang **8**, 973 (1934). — WORTH, H. M.: A case of GAUCHER's disease. Brit. J. Radiol. **9**, 753 (1936).

ZADEK, I.: Morbus Gaucher. Med. Klin. **1924 I**, 78.

Familiäre Cholämie. — Familiäre konstitutionelle Hyperbilirubinämie.

EPPINGER, H.: Die Leberkrankheiten. Wien: Julius Springer 1937.

GILBERT, A.: Acholurischer Ikterus simplex. Wien. med. Ztg **58**, 383, 395, 407, 419, 429, 437 (1913). — GILBERT, A. et P. LEREBOLLET: Les icteres acholuriques simplex. Gaz. Méd. et Chir. **90**, 1096 (1900). — Sur la teneur en bilirubine du sérum sanguin dans la Cholémie simple familiale. C. r. Soc. Biol. Paris **57**, 937, 971 (1905). — GILBERT, LEREBOLLET et HERSCHER: Les trois cholémies congénitales. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 15. Nov. **1907**, 1203.

HIJMANS v. D. BERGH, A. A.: Der Gallenfarbstoff im Blut. Leyden 1928. — HIJMANS v. D. BERGH, A. A. u. J. SNAPPER: Untersuchungen über den Ikterus. Berl. klin. Wschr. **1914 I**, 1109, 1180.

LEPEHNE, G.: Die Erkrankungen der Leber und Gallenwege. München: J. F. Lehmann 1930.

MERTENS, E.: Farbstoffe des Serums. HIRSCHFELD u. HITTMAIRS Handbuch der allgemeinen Hämatologie, Bd. II/2, S. 932. 1934 (Lit.).

SCHLJVESCHUURDER, W.: Über familiären Ikterus. Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië **1938**, 1411. — SCHRUMPF, A.: Ein Fall von familiärer Cholämie. Z. klin. Med. **127**, 609 (1935).

TECON, R. M.: Les hyperbilirubinémies héréditaires. Arch. des Mal. Appar. digest. **28**, 567 (1938).

WEIL, É. P. et L. POLLET: Le sol hématique. Sang. **1**, 307 (1927). — WELTMANN, O. u. F. JOST: Adsorption des Bilirubins an das Eiweiß, ihre Bestimmung und klinische Wertung. Dtsch. Arch. klin. Med. **161**, 203 (1928). — Eine Verbesserung der quantitativen Bilirubinbestimmung. Med. Klin. **1928 II**, 1125. — WIDAL, ABRAMI et BRULÉ: Pluralité d'origine des ictères hémolytiques. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1907**, H. 34, 1354. — WITT STETTEN, DE: The surgical value of the estimation of the bile pigmentation (Icterus index) of the blood serum. Ann. Surg. **76**, 191 (1922).

Paroxysmale Hämoglobinurie.

BURMEISTER, J.: Über paroxysmale Hämoglobinurie und Syphilis; zugleich ein Beitrag zum Problem der Erkältungskrankheiten. Z. klin. Med. **92**, 19 (1921 (Lit.)).

CATTANEO, L.: Emoglobinuria parossistica a frigore. Giorn. ital. Dermat. **72**, 1159 (1931). — CHVOSTEK: Über das Wesen der paroxysmalen Hämoglobinurie. Leipzig u. Wien: Franz Deuticke 1894.

DONATH u. LANDSTEINER: Über Kältehämoglobinurie. Erg. Hyg. **7**, 206 (1925).

HERRINGHAM, W. P.: Paroxysmal Haematuria. St. Barth. Hosp. Rep. **22**, 133 (1887).

JAMADA: Über paroxysmale Hämoglobinurie. Mitt. med. Ges. Tokyo **23**, H. 23 (1909). — JEHL, L.: Beitrag zur sogenannten „Marschhämoglobinurie“. Wien. klin. Wschr. **1913 I**, 325. — JONES, C. M. and B. B. JONES: A study of hemoglobin metabolism in paroxysmal hemoglobinuria. Arch. int. Med. **29**, 669 (1929). — JOSEPH: Über akutes umschriebenes Ödem der Haut und paroxysmale Hämoglobinurie. Arch. f. Dermat. **21**, Erg.-H. (1889).

KASHIDA: Zit. nach MATSUA. — KUMAGAI, T. u. M. NAMBA: Weitere Beiträge zur Kenntnis der paroxysmalen Hämoglobinurie. Dtsch. Arch. klin. Med. **156**, 257 (1927).

LICHTWITZ: Klinische Chemie, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1930.

MACKENZIE, G. M.: Paroxysmal hemoglobinuria. A review. Medicine **8**, 159 (1929). —

MATSUA, J.: Über die klinischen und serologischen Untersuchungen der paroxysmalen Hämoglobinurie, zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der Isolysine. Dtsch. Arch. klin. Med. **107**, 335 (1912). — MERTENS, E.: Farbstoffe des Serums. HIRSCHFELD u. HITTMAIRS Handbuch der allgemeinen Hämatologie, Bd. II/2, S. 923. 1934. — MEYER, E.: Die paroxysmale Hämoglobinurie. KRAUS u. BRUGSCH' Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 8, S. 921. 1920. — Die Hämoglobinurien. BETHE-BERGMANN'S Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. VI/1, S. 586. 1928. — MORAWITZ, P. u. G. DENECKE: Blut und Blutkrankheiten. BERGMANN u. STAEHELIN'S Handbuch der inneren Medizin, 2. Aufl., Bd. IV/1, S. 273. 1926. — MURRI: Zit. nach DONATH u. LANDSTEINER.

PORGES u. STRISOWER: Marschhämoglobinurie. Wien. klin. Wschr. **1913 I**, 193.

SALÉN, E. B.: Beitrag zur Kenntnis über Verlauf und Prognose der Kältehämoglobinurie. Acta med. scand. (Stockh.) **75**, 612 (1931). — SAUNDBY: Case of continued haemoglobinuria apparently hereditary. Med. Tim. a. Gaz. 1880. — SCHELLONG, F.: Die paroxysmalen Hämoglobinurien. SCHITTENHELM: Die Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe, Bd. II, S. 595. 1925. — STEMPER, W.: Die Hämoglobinurie. Zbl. Grenzgeb. Med. u. Chir. **5**, 177, 267 (1902).

TRUMPP, J.: Zwei Fälle von paroxysmaler Hämoglobinurie bei Geschwistern. Münch. med. Wschr. **1897 I**, 472.

WITTS, L. J.: The paroxysmal haemoglobinurias. Lancet **1936 II**, 115.

Porphyrie.

ANDERSON, McCALL: Hydroa aestivale in two brothers, complicated with the presence of haematoporphyrin in the urine. Brit. J. Dermat. **10**, 1 (1898). — ARZT, L. u. W. HAUSMANN: Zur Kenntnis der Hydroa. Strahlenther. **11**, 444 (1920). — ASHBY, H. T.: Congenital porphyria. Quart. J. Med. **19**, 375 (1925/26).

BARKER, L. F. and W. L. ESTES: Family haematoporphyrinuria and its association with chronic gastroduodenal dilatation, peculiar fits and acute polyneuritis. J. amer. med. Assoc. **59 II**, 718 (1912). — BEJUL, A. and J. GELMAN: Ein Fall akuter essentieller Hämato-porphyrurie (Koproporphyrurie), welche mit stürmischer Hämolyse und spastischem Ileus einherging. Münch. med. Wschr. **1929 I**, 745. — BERCKEL, G. J. J. VAN: Porphyrien und Porphyrin. Übersicht und gleichzeitige Mitteilung von 2 neuen Fällen akuter idiopathischer Porphyrie. Geneesk. Bl. (holl.) **25**, 1 (1926). — BERONTIUS, H.: Heredofamiljära fall av p.-sjukdom. Nord. med. Tidskr. **10**, 1344 (1935). Zit. nach WALDENSTRÖM. — BETTMANN: Hydroa vacciniiforme. RIECKES Lehrbuch, S. 202. 1918. — Hydroa vacciniiformis. (Demonstration.) Med. Klin. **1921 I**, 641. — BEXELIUS, G.: Ein Fall von akuter Porphyrinurie mit teilweise sonderbarem Verlauf. Sv. Läkartidn. **1936**, 1811. — BORST, M. u. H. KÖNIGSDÖRFER: Untersuchungen über Porphyrie. Leipzig: S. Hirzel 1929. — BRUGSCH, J.: Die sekundären Störungen des Porphyrinstoffwechsels. Erg. inn. Med. **51**, 86 (1936).

CARRIÉ, C.: Die Porphyrine, ihr Nachweis, ihre Physiologie und Klinik. Leipzig: Georg Thieme 1936.

- DRIGALSKY, W. v.: Über akute Porphyrrie und Hämoglobinurie. *Klin. Wschr.* **1937 II**, 1779.
- EHRMANN, S.: Versuche über Lichtwirkung bei Hydroa aestivale. *Arch. f. Dermat.* **77**, 163 (1905). — ENGEL u. WALLQUIST: Hereditär porphyrinsjukdom. *Nord. med. Tidskr.* **10**, 1521 (1935). *Zit. nach WALDENSTRÖM.*
- GAGEY, C. L.: Cas d'hémoglobinurie au cours d'un Xeroderma pigment. Thèse de Paris 1896. *Zit. nach VANNOTTI.* — GARROD, A. E.: Inborn errors of metabolism. London 1923. — Congenital porphyrinuria. *Quart. J. Med.* **29**, 475 (1936). — GRAY, A. M. H.: Congenital porphyrinuria. *Quart. J. Med.* **19**, 381 (1925/26). — GRIFFITH, G. M.: Hydroa aestivale. *Proc. roy. Soc. Med.* **29 II**, 1638 (1936). — GROSSMANN: Hydroa vacciniformis familiaris Bazin. *Ref. Zbl. Dermat.* **12**, 306 (1909). — GÜNTHER, H.: Die Hämatorporphyrie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **105**, 88 (1912). — Haematoporphyria congenita. SCHITTENHELMs Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe, Bd. II, S. 656. 1925. — Porphyrrie (Haematoporphyrie). *Neue deutsche Klinik*, Bd. 14, Erg.-Bd. 4, S. 256. 1937.
- HENSCHEN, C.: Über hochziffrige Eosinophilämien und Neutrophilämien, eosinophile und neutrophile Präleukämien und Leukämien. *Dtsch. Z. Chir.* **243**, 1 (1934). — HILJMANS v. D. BERGH u. W. GROTEPASS: Ein bemerkenswerter Fall von Porphyrrie. *Wien. klin. Wschr.* **1937 I**, 830. — HOESCH, K. u. C. CARRIÉ: Beobachtungen bei der Porphyrrie. *Z. klin. Med.* **129**, 214 (1935). — HOFMANN: Über die Vererbung der Hydroa vacciniforme. *Dermat. Z.* **53**, 301 (1928).
- KLEE: Demonstration eines Falles von kongenitaler Porphyrrie. *Münch. med. Wschr.* **1923 II**, 1376. — KREN: Hydroa aestivale. *Zbl. Hautkrkh.* **44**, 505 (1933). — Zur Porphyrria congenita. *Wien. klin. Wschr.* **1937 II**, 1533.
- LEWITUS: Augenauffektion bei Hydroa aestivale vacciniformis. *Zbl. Ophthalm.* **2**, 104 (1914). — LICHTWITZ, L.: Krankheiten des Stoffwechsels und Krankheiten als Folge der Ernährung. *Lehrbuch der inneren Medizin*, herausgeg. von v. BERGMANN u. Mitarb., Bd. II, S. 93. 1934. — LÜTHY: Porphyrrie und Polyneuritis. *Schweiz. med. Wschr.* **1933 II**, 1140.
- MACKEY, L. and A. E. GARROD: A further contribution to the study of congenital porphyrinuria (haematoporphyria congenita). *Quart. J. Med.* **19**, 357 (1925/26). — MAUGERI, S.: Porfirinuria familiare e porfiria idiopathica. Osservazioni cliniche e considerazioni patogenetiche. *Riforma med.* **1936**, 919. — MICHELI u. DOMINICI: Über zwei Fälle familiärer Porphyrrie mit letalem Ausgang. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **171**, 154 (1931).
- NAEGELI-(Bern)-VANNOTTI: Papulo-vesiculo-bullöse Lichtdermatose bei kongenitaler Porphyrrie. *Schweiz. med. Wschr.* **1938 I**, 706.
- PELLEGRINI, M.: Fattore emolitico ed epatico nella genesi della porfirinuria. *Fisiol. e Med.* **5**, 795 (1934).
- RADAËLI: Contributo alla conoscenza dell'hydroa vacciniformis di Bazin. *Giorn. ital. Mal. vener. e pelle* **46**, 93 (1911). — RICCIPELLI, L.: Porfirine e porfirie. Bologna: Licinia Capelli-editore. 1937. — ROBITSCHKEK, W.: Über Haematoporphyria congenita. *Z. klin. Med.* **101**, 540 (1925). — ROTH, E.: Über zwei besondere Fälle von chronischer Porphyrrie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **178**, 185 (1935). — ROTHMANN, PH.: Haematoporphyria. *Amer. J. Dis. Childr.* **32**, 219 (1926).
- SATO, A. and H. TAKAHASHI: A new form of congenital hematoporphyria: Oligochromemia Porphyrinuria (Megalosplenica congenita). *Amer. J. Dis. Childr.* **32**, 325 (1926). — SCHMIDT-LA BAUME, F.: Ein besonders exzessiver Fall von Hydroa vacciniforme. *Arch. f. Dermat.* **153**, 368 (1927). — SIEMENS, H. W.: Studien über Vererbung von Hautkrankheiten. II. Hydroa vacciniforme. *Arch. f. Dermat.* **140**, 314 (1922).
- TOYAMA, J.: The further course of the congenital porphyrinuric anemia previously reported. *Jap. J. of Dermat.* **23**, Nr 5, 440 (1923). — TURNER, W. J.: Studies on Porphyrria. *Arch. int. Med.* **61**, 762 (1938).
- VANNOTTI, A.: Klinik und Pathogenese der Porphyrrien. *Erg. inn. Med.* **49**, 337 (1935). — Porphyrine und Porphyrikrankheiten. Berlin: Julius Springer 1937. — VOLLMER, E.: Hereditäre Syphilis und Hämatorporphyrinurie. *Arch. f. Dermat.* **65**, 221 (1903).
- WALDENSTRÖM, J.: Studien über Porphyrrie. *Acta med. scand. (Stockh.)* **87**, Suppl. 1 (1937) (Lit.). — WHITE: Hydroa vacciniforme? *J. cutan. a. vener. Dis.* **16**, 5 (1898).

Erbbiologie und Erbpathologie des Verdauungsapparates.

Die Erbanlagen für Gebiß und Zähne.

Von H. EULER und R. RITTER, Breslau.

Mit 20 Abbildungen¹.

Wie sämtliche Organe und Teile unseres Körpers, so ist auch unser Gebiß, sein Aufbau, seine Funktionen von Erbanlagen abhängig und geformt, wobei natürlich auch die Umwelt einen wesentlichen Einfluß ausübt. Zwar haben wir Menschen alle ein in der Grundgestaltung ähnliches Gebiß, kurz gekennzeichnet durch je 4 Incisivi, 2 Canini, 4 Prämolaren und 6 Molaren im Ober- und Unterkiefer, ferner durch eine in der Aufsicht im Oberkiefer ellipsenförmige und im Unterkiefer parabelförmige Anordnung der Zahnreihen, doch ähnelt außer bei EZ ein Gebiß kaum einem anderen so, daß eine Verwechslung möglich wäre. Abgesehen davon, daß zahlreiche exogene Ursachen mannigfache Veränderungen im Aufbau oder in der Funktion des Gebisses verursachen, beherrschen Erbfaktoren maßgebend Kiefergestaltung und Gebiß selbst. Sind die, den einzelnen Teilen des Gebisses entsprechenden Gene krankhaft verändert oder fehlen einige, so kommt es, wie auch sonst auf erbpathologischem Gebiet zu Mißbildungen, von denen hier zunächst die Anomalien der Zahnzahl besprochen werden sollen.

I. Anomalien der Zahnzahl und Vererbung.

Bei den Anomalien der Zahnzahl ist zu trennen die *Überzahl* und die *Unterzahl*. Bei der Überzahl unterscheidet man eine wirkliche und eine scheinbare Überzahl, wobei die letztere nur durch Stehenbleiben der Milchzähne (*Milchzahnpersistenz*) vorgetäuscht wird; bei der Unterzahl wird die gleiche Unterscheidung in eine wirkliche und eine scheinbare Unterzahl getroffen, wobei die letztere Form besagt, daß die Zähne zwar angelegt sind, aber nicht sämtlich zum Durchbruch gelangten (*Zahnretention*). Bei allen vier Formen kann die Vererbung eine Rolle spielen, nur ist die Rolle dabei so verschieden, daß schon deshalb eine getrennte Betrachtung notwendig wird.

Wirkliche Überzahl. Für das Zustandekommen selbst werden zweierlei Erklärungen gegeben: Einmal Abspaltung von regulären Zahnkeimen und dann Überproduktion der Zahnleiste. Die Abspaltung, die zu vollständiger oder unvollständiger Zwillingsbildung führt, wird zunächst auf mechanische Einflüsse während der Entwicklungszeit zurückzuführen sein; als typisches Beispiel dafür kann die Zwillingsbildung des oberen seitlichen Schneidezahnes bei der Lippen-Kieferspalte angesehen werden, über die an anderer Stelle berichtet wird. Soweit

¹ Die Abb. 1, 2, 8—15 und 18—20 sind entnommen aus RITTER: Über die Vererbung der Anomalien der Kiefer und der Zähne. Leipzig: Hermann Meusser 1937.

die Kieferspalte unter den Erbgang fällt, wird man ihn auch mit diesen Fällen von Zahnüberzahl ohne weiteres in Zusammenhang bringen können; es scheint aber, als ob namentlich auch die unvollständige Zwillingsbildung, die durch eine abnorme Breite der Zahnkrone leicht erkenntlich ist, öfter im Erbgang entsteht, wenigstens werden von den Patienten selbst gelegentlich darauf hindeutende Angaben gemacht. Eine exakte Familienforschung auf diesem Gebiet fehlt leider noch.

Bei der Überproduktion der Zahnleiste ist das auffällige, daß bestimmte Zahntypen relativ oft in einfacher Überzahl erscheinen: Schneidezähne, Prämolaren, Molaren. Unter diesen Umständen ist es verständlich genug, wenn man hier zu der phylogenetischen Deutung im Sinne eines Rückschlages in eine frühere Zahnformel (3 J, 1 C, 4 P, 4 M) kam. In neuester Zeit rücken aber fast alle Autoren mit Ausnahme der BOLKSchen Schule davon ab. MATHIS möchte höchstens die (1 bis 2) überzähligen Prämolaren als Rückschlagserscheinung gelten lassen, das Auftreten von überzähligen Zahngebilden im Schneidezahn- und Molarenbereich dagegen betrachtet er mit ADLOFF und anderen als eine paratypische Überproduktion der Zahnleiste. Unter den Gründen, die zur Ablehnung der atavistischen Deutung führten, werden besonders hervorgehoben: 1. Daß es auch eine Eckzahnüberzahl gibt, die in die phylogenetische Normenformel überhaupt nicht hineingeht; 2. daß die meisten überzähligen Zähne so wenig Ähnlichkeit mit normalen Zähnen haben; 3. daß die Entwicklung der überzähligen Zähne zeitlich so oft ganz anders liegt wie die der regulären beiden Dentitionen.

Die Ablehnung der stammesgeschichtlichen Deutung kann aber nicht zur Ablehnung der Möglichkeit des Erbganges überhaupt führen, denn es gibt doch auch gar wichtige Gründe, die für diesen sprechen, nämlich a) die klinische Beobachtung mit der Häufigkeit des symmetrischen Auftretens der gar nicht so geringen Zahl von gleichem Auftreten in Milch- und bleibendem Gebiß bei dem gleichen Individuum, dem gelegentlichen Auftreten bei mehreren Geschwistern (z. B. Bericht PAPADANOPOULOS), b) die Zwillingsforschung, die bemüht ist, eine Beantwortung der Frage nach der Ätiologie herbeizuführen.

Allerdings sind die Beobachtungen, die bisher an Zwillingen gemacht worden sind, noch gering. So berichten AHLFELD und PRAEGER von je einem EZ-Paar mit konkordant sich manifestierenden Zapfenzähnen hinter den natürlichen oberen mittleren Schneidezähnen. SIEMENS und HUNOLD haben einen Zapfenzahn bei nur einem Partner eines EZ-Paares beobachtet.

Einen von den bisherigen Berichten, die sich nur auf verkümmerte Zähne beziehen, abweichenden Befund hat KORKHAUS veröffentlicht, der einen überzähligen, in der Form gut ausgebildeten, unteren linken seitlichen Schneidezahn diskordant bei einem ZZ-Paar beobachtet hat.

Diskordante Befunde hat RITTER ferner bei 2 ZZ-Paaren gefunden, die überzählige Zapfenzähne im Bereiche der Schneidezähne aufweisen. Bemerkenswert ist, daß die Partnerin eines dieser ZZ-Paare gleichzeitig Unterzahl aufweist, da ihr der rechte obere seitliche Schneidezahn fehlt, während der homologe Zahn der linken Seite verkümmert ist. Diskordanz hinsichtlich überzähliger Zähne hat RITTER auch bei einem EZ-Paar beobachtet, wobei das Zwillingsmädchen, das einen überzähligen seitlichen oberen linken Schneidezahn hat, gleichzeitig auf derselben Seite mit einer Gaumenspalte behaftet ist.

Die erwähnten Befunde tragen jedoch wenig zur Klärung der genotypischen Ätiologie der überzähligen Zähne bei. RITTER hat deshalb im Tierzuchtversuch die Frage noch weiter zu klären versucht. Bei einem weiter unten noch näher

zu besprechenden Kreuzungsversuch zwischen einem aus einer Hochzucht stammenden Schäferhund mit normal bezahntem Gebiß von der Formel $\frac{J^3 C^1 P^4 M^2}{J_3 C_1 P_4 M_3}$ und einer Boxerhündin, die ebenfalls aus einer Hochzucht gestammt hat, bei der aber P_1 gefehlt und P^1 verdoppelt gewesen ist, sind die aus der Stammbaumtafel ersichtlichen Anomalien der Zahnzahl zustandegekommen (Abb. 1).

In der F_2 -Generation, gezüchtet durch Kreuzung der einen überzähligen letzten linken unteren Molaren aufweisenden F_1 -Hündin mit dem F_1 -Hund, der einen überzähligen mittleren oberen Schneidezahn aufweist, hat sich ebenfalls Überzahl eingestellt. Auch bei der Rückkreuzung zwischen einer normal bezahnten F_1 -Hündin und einem normal bezahnten Boxer weitläufigen Stammbaumes ist wieder Zahnüberzahl aufgetreten, und zwar bei 4 von 9 Bastarden.

Obwohl erfahrungsgemäß sämtliche Hunderassen im Zahnbestand starke Schwankungen zeigen (HILZHEIMER hat z. B. unter 400 Haushundeschädeln 95 mit anormalem Zahnbestand gefunden) kann man doch hieraus folgern, daß die Überzahl genotypisch bedingt ist. Wahrscheinlich handelt es sich beim Hund und vielleicht auch beim Menschen um eine dominante, sich labil manifestierende Anlage, deren Quantität aber erheblichen Schwankungen unterworfen ist, wie das Auftreten von kleinsten verkümmerten Zapfenzähnen bis zum voll ausgebildeten Doppelzahn beweist.

Milchzahnpersistenz (scheinbare Überzahl). Sie hat vor allem 3 Gründe: a) Der Nachfolger im bleibenden Gebiß ist nicht angelegt, b) der Nachfolger im bleibenden Gebiß ist angelegt, aber am Durchbruch verhindert, c) der Kiefer ist abnorm groß. Wie außerordentlich wichtig und umfangreich die Rolle der Vererbung bei den beiden ersten Gründen ist, wird in den nachfolgenden Unterabschnitten „Unterzahl“ und „Retention“ noch eingehender dargelegt, so daß es sich erübrigt, hier weiter darauf einzugehen, aber auch bei dem dritten Grund wird man ohne Annahme einer Erbanlage meist nicht auskommen.

Wirkliche Unterzahl. Diese ist eine verhältnismäßig recht oft vorkommende Erscheinung, jedenfalls wesentlich häufiger als die Überzahl. Während die letztere nach der Statistik von STAFNE (berechnet nach 48550 Röntgenstatus) 9,1 im Tausendsatz entspricht, fanden sich nach den Untersuchungen von DOLDER an 10000 Schulkindern 340 Kinder mit im ganzen 709 Nichtanlagen = 3,4 im Hundertsatz. Als Gründe für die Unterzahl werden hauptsächlich drei angegeben: 1. Stammesgeschichtlich verankerte Rückbildungserscheinung als Folge verringerter Funktion, 2. Unterzahl im Rahmen weitgehender Entwicklungsstörungen im Ektodermalbereich, 3. Unterzahl zurückzuführen auf interkurrente Erkrankungen nach der Geburt, wobei hauptsächlich Infektion und Trauma voranstehen. Von den vorstehenden Gründen scheidet der dritte für die Vererbungsfrage ohne weiteres aus, da es sich ja um nachträgliche

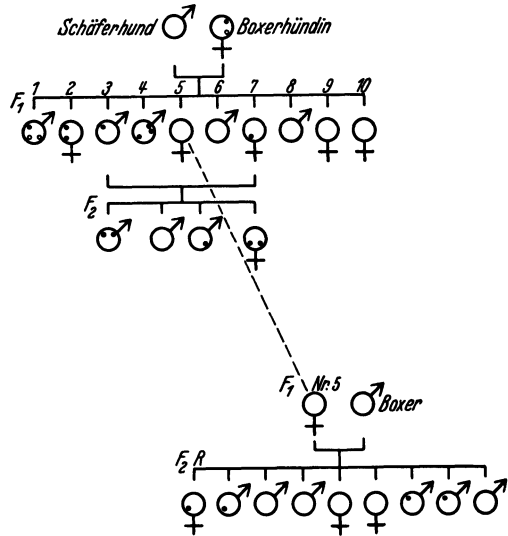


Abb. 1. Stammbaum der Hundezüchtung für Zahnüber- bzw. Zahnunterzahl. \odot Über- bzw. Unterzahl im rechten Ober- und Unterkiefer; \ominus Überzahl im linken Oberkiefer; \odot Überzahl im linken Unterkiefer; \ominus Überzahl im rechten Unterkiefer.

Schädigung an sich gesunder Zahnkeime handelt, eine um so größere Rolle aber spielt die Erbanlage bei den beiden ersten Gründen.

Bei der zweiten oben angegebenen Ursache für die Zahnunterzahl handelt es sich mehr um ektodermale Störungen und die Unterzahl stellt hier lediglich eine Teilerscheinung dar, allerdings eine Teilerscheinung, die recht umfangreich sein und bis zum fast völligen Zahnmangel gehen kann. Andere Erscheinungen im gleichen Rahmen sind hauptsächlich Mangel an Schweißdrüsen und mangelhafte Ausbildung der Nägel. Daß das Grundleiden, die ektodermale Störung, und mit ihr der Zahnmangel in dominantem Erbgang vererbt werden können, ist hinreichend bekannt; bemerkenswert ist aber nach vorliegenden Berichten, daß die übrigen Erscheinungen im Erbgang verschwinden können und nur noch der Zahnmangel in wechselndem Umfange in den folgenden Generationen erscheint. Ausführlichere Beobachtungen hierzu haben GARDNER, BALTERSBY u. a. mitgeteilt.

Was Punkt 1, die phylogenetische Reduktion, anlangt, so kehren ganz bestimmte Zähne, oder vielmehr ihre Unterzahl, mit einer solchen Häufigkeit wieder, daß schon dadurch der Gedanke an eine Vererbung auf viel weiterer Grundlage zwingend wird, und zwar handelt es sich (in statistischer Reihenfolge) um den Weisheitszahn, den seitlichen Schneidezahn und den zweiten Prämolaren. In der Tat gibt es heute auch nur ganz vereinzelte Autoren (TRAUNER, PREISECKER), die eine solche Deutung nicht ohne weiteres anerkennen wollen. Sie könnten sich darauf stützen, daß die Familienforschung (soweit eine solche überhaupt betrieben wurde!) im Verhältnis zu den vielen Fällen von Unterzahl recht selten die Vererbung eindeutig erkennen lassen, so fand DOLDER bei den vorhin angegebenen 340 Kindern mit Unterzahl nur 18 = 5% mit sicheren familiärem Auftreten der Reduktion, PLAETSCHKE sah bei 1000 Kleinkindern unter 7 Fällen von Unterzahl nur einmal sichere Vererbung. Diesen Angaben steht eine ganze Fülle von Berichten gegenüber, nach denen durch eine Reihe von Generationen hindurch die Unterzahl aufgetreten ist, so in dem Fall von BRADLAW, in dem beide Großeltern Unterzahl des oberen seitlichen Schneidezahnes hatten und von 14 Nachkommen 11 die gleiche Unterzahl aufwiesen. Interessant ist auch ein Bericht von MCLEAD über die Wahrnehmungen bei 4 Familien mit Unterzahl, die untereinander versippt waren. Die bisher vorliegenden Ergebnisse der Zwillingsforschung haben ebenso wertvolles Material für die Bedeutung der Erbanlage bei der Zahnunterzahl erbracht, so berichten SIEMENS und HUNOLD, daß sie 5mal bei EZ Unterzahl beobachteten.

RITTER kann folgenden Stammbaum verzeichnen:

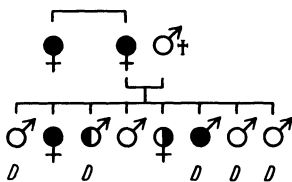


Abb. 2. Stammbaum über das Fehlen der seitlichen Schneidezähne. ● die seitlichen Schneidezähne 2|2 fehlen; ● linksseitiges, ○ rechtsseitiges Fehlen der seitlichen Schneidezähne. ∅ Diastema.

KORKHAUS hat 2 EZ-Paare und 1 ZZ-Paar mit konkordanter Zahnunterzahl beobachtet, und zwar fehlen bei einem EZ-Paar die seitlichen Incisivi des Oberkiefers, bei dem anderen Paar die zweiten Prämolaren des Unterkiefers. Bei einem Partner der ZZ sind die seitlichen oberen Incisivi als verkümmerte Zapfenzähne ausgebildet gewesen, während bei dem anderen Partner der linke seitliche Incisivus ganz gefehlt und der rechte ebenfalls nur als Zapfenzahn erschienen ist. Auch PRAEGER beschreibt 1 EZ-Paar, bei dem ein oberer Prämolare konkordant gefehlt hat. Zu diesen Befunden stehen diejenigen

von RITTER in einem gewissen Gegensatz, der hinsichtlich Zahnunterzahl 6 diskordante EZ-Paare und 9 ZZ-Paare, von denen nur 2 eine ungleichmäßige Konkordanz aufweisen, untersucht hat.

Bei diesen 6 EZ-Paaren haben gefehlt: 1. die seitlichen unteren Schneidezähne bei einer Zwillingsschwester, 2. bei einem anderen Paar ist der linke obere seitliche Schneidezahn bei einem Zwilling verkümmert (Abb. 3), 3. von einem weiteren Paar ist der linke seitliche Schneidezahn des Unterkiefers bei einem Partner nicht ausgebildet, 4. eine von den bekannten Vierlingsmädchen aus Beuthen (Oberschlesien), die 2mal EZ darstellen, weist den rechten seitlichen unteren Schneidezahn nicht auf (Abb. 16), 5. auch im Bereich der oberen Prämolaren hat sich bei einem EZ-Paar Diskordanz gezeigt, und zwar ist bei einem Mädchen der zweite linke Prämolare des Oberkiefers nicht angelegt. Ganz besonders interessant ist folgender Befund: 6. Bei einem EZ-Paar fehlen bei einem Jungen die seitlichen oberen Schneidezähne, bei dem Partner sind sie vorhanden, in der Form normal, jedoch sehr klein ausgebildet. Bei 2 älteren Schwestern (13 und 15 Jahre) der Zwillinge fehlen die seitlichen Schneidezähne des Oberkiefers ebenfalls, während sie bei dem jüngeren Bruder (8 Jahre) nur als Zapfenzähne ausgebildet sind. Sämtliche untersuchten 6 EZ- und 9 ZZ-Paare sind 8—14 Jahre alt gewesen. Die Vermutung, daß die fehlenden Zähne früher extrahiert oder durch Unfall verloren gegangen sind, ist von den Eltern nicht bestätigt worden, und im Fall 5 hat der Zahnwechsel noch gar nicht stattgefunden.

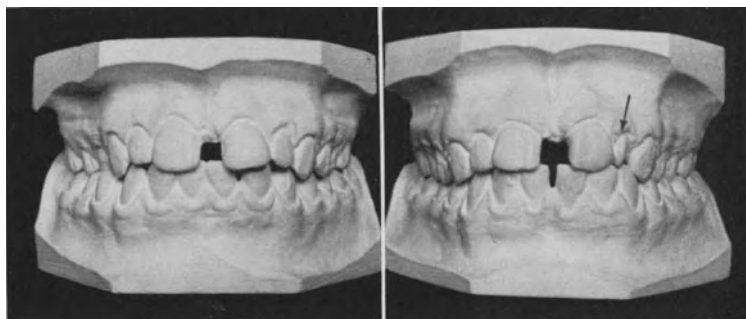


Abb. 3. Konkordantes Diastema bei EZ, 15 J. Zapfenzahn, L 2, nur bei einem Zwilling.

Würden uns nicht die Befunde von erblicher Zahnunterzahl an Hand von Familienuntersuchungen und Zwillingbefunden zur Verfügung stehen, und würden nicht die 3 Geschwister eines der EZ-Paare ebenfalls Unterzahl aufweisen, so gäben die Befunde von RITTER wohl Veranlassung anzunehmen, daß Unterzahl von Zähnen mit dem Genotypus keinen Zusammenhang habe. Es ist aber eine bekannte Erscheinung in der Erbpathologie, daß viele Anomalien sich häufig in verschiedenen Graden dokumentieren. Auch am Zahnsystem kennen wir diese Gradunterschiede. Das Fehlen eines oder mehrerer Zähne, über die makroskopische zur lediglich mikroskopischen Unterentwicklung einerseits, und die Mehrfachbildung vom kleinen überzähligen Höckerchen über den Zwilling Zahn bis zum voll ausgebildeten Doppelzahn andererseits, wären sechs mögliche Abartungen der Manifestation der normalen Erbfaktoren des Zahnsystems.

Während die Diskordanz bei den ZZ uns durchaus natürlich erscheint, bzw. die teilweise vorliegende Konkordanz auf gleiche peristatische Einflüsse zurückzuführen wäre, muß man hinsichtlich der Zahnunterzahl für die EZ-Paare, wenn exogene Ursachen zur Erklärung nicht vorhanden sind, annehmen, daß die Quantität der anomalen Anlage bedeutende Unterschiede gehabt hat, die vielleicht auf peristatischen Ursachen beruhen. Qualitativ kann die pathologische Anlage der seitlichen Schneidezähne im Fall 6 als dieselbe angesehen werden, da es bei beiden Zwillingen zu einer Defektbildung gekommen ist. Unterschiede in der Intensität müssen in dem bezeichneten Fall ebenfalls zur Geltung gekommen sein; denn während bei einem Partner die pathologische Erbanlage sich vollkommen durchgesetzt hat, erscheint sie bei dem anderen in abgeschwächter Form, und bei den übrigen 5 Fällen ist sie äußerlich gar nicht in Erscheinung getreten. Die Intensität ist bestimmend für das Prävalenzverhältnis gegenüber

dem normalen Allel. Ein pathologischer Faktor kann sich manifestieren, wenn er imstande ist, den normalen Paarling zu verdrängen, d. h. wenn er dominant ist. Hat er dagegen recessiven Charakter, so kann allgemein betrachtet, nur Homozygotie zur Manifestation führen, während er sich in heterozygotem Zustande recessiv verhalten kann, meistens seinen pathologischen Einfluß aber doch ausübt, aber häufig nur vom geübten Auge erkannt wird.

Zusammenfassend kann man also sagen, daß Zahnunterzahl auf Grund der bisherigen Familienuntersuchungen und der allerdings noch nicht sehr zahlreichen Zwillingsbefunde ein Erbmerkmal darstellt. Die Befunde RITTERS an 6 EZ-Paaren sprechen eigentlich dagegen. Da es sich aber aller Wahrscheinlichkeit nach um eine Erbanlage handelt, die zwar dominant ist, deren Manifestation aber sehr von peristatischen Bedingungen abhängig ist, so kann man die Befunde nur unter diesen Gesichtspunkten werten.

Zahnretention (scheinbare Unterzahl). Die größere Zahl von Fällen, vor allem die Fälle von Einzelretention sind zweifellos peristatisch zu erklären, während bei den Fällen mit gehäufte Zahnretention vor allem eine Erkrankung als letzte Ursache dahinter steht, über deren Vererbbarkeit heute keine Zweifel mehr bestehen, das ist die Dysostosis cleidocranialis. Oft ist es gerade die multiple Zahnretention, die den Anstoß zur Untersuchung und Diagnosestellung gibt.

1. Vererbung der Zahn- und Wurzelzahl.

Anomalien der Wurzelzahl und Vererbung. Während die Wurzelzahl bei den Milchzähnen eine verhältnismäßig hohe Konstanz aufweist, ist sie bei den bleibenden Zähnen recht erheblichen Schwankungen unterworfen. Das gilt am meisten für die oberen, weniger die unteren Weisheitszähne, bei denen sich eine sichere Angabe, wie viel Wurzeln ein solcher Zahn hat, nie vorher machen läßt, so daß geradezu eine Kontraindikation für die konservierende Behandlung draus erwachsen kann. Aber von Einzelzähnen ganz abgesehen wiederholt sich namentlich *eine* Erscheinung ganz allgemein sehr häufig, das ist die Vereinigung mehrerer Wurzeln zu einem gemeinsamen Wurzelstock, und zwar so häufig, daß hier nicht mehr von einer Anomalie gesprochen werden kann. Infolgedessen läßt sich auch von einer eigentlichen *Wurzelunterzahl* als Anomalie nichts sagen und als wirkliche Abweichung von der Norm können lediglich die *überzähligen* Wurzeln gelten. Hier lassen sich allerdings um so vielfältigere Beobachtungen machen, so daß man gut tut — gerade vom Standpunkt der Vererbungsbetrachtung aus — eine gewisse Gruppierung vorzunehmen. Es sind nämlich zu trennen die Fälle von „scheinbarer“ Überzahl, bei denen es sich in Wirklichkeit um die Verwachsung zweier benachbarter Zahngebilde handelt, deren Wurzeln getrennt verlaufen, dann die Fälle, bei denen schon regulär 2 Wurzelkanäle in einer Wurzel verlaufen und nur durch Aufspaltung dieser Wurzel jeder Kanal auch seine selbständige Wurzel erhält und endlich die Fälle von reiner Überzahl, d. h. mit Bildung einer neuen, einer „akzessorischen“ Wurzel.

Für die „scheinbare“ Wurzelüberzahl gilt dasselbe hinsichtlich der Vererbung, was bei der Überzahl der Zähne ausgeführt wurde, d. h., daß wenigstens für einen bescheidenen Teil der Fälle die Annahme eines Genotypus sicher berechtigt erscheint. Für die beiden anderen Gruppen aber ist es insofern schwierig, zuverlässiges Material für die Vererbungsforschung zu erlangen, als die Wurzelüberzahl gewöhnlich nur als Zufallsbefund bei der Extraktion erscheint und auch das Röntgenbild hier leicht Täuschungen aufkommen lassen kann. Familien- und Zwillingsforschung vermag deshalb hier nur wenig zu fördern, dagegen ist zunächst eine praktische Beobachtung vom Standpunkt einer Vererbungsmöglichkeit aus betrachtet recht wichtig, das ist das häufige

symmetrische Auftreten von Wurzelüberzahl bei gleichnamigen Zähnen der beiden Seiten. Hat z. B. der 1. Molar in der linken Unterkieferhälfte statt zwei 3 Wurzeln oder der 1. Molar im linken Oberkiefer statt drei 4 Wurzeln, so liegt aus der Erfahrung heraus der Verdacht immer nahe, daß auf der andern Seite die gleichen Verhältnisse zu treffen sein dürften. Dann müssen aber hier wenigstens die Versuche Erwähnung finden, gewisse Fälle von Wurzelüberzahl von der stammesgeschichtlichen Seite her zu erfassen, Versuche, die vor allem an BOLK und seinem Schüler DE JONGE COHEN geknüpft sind. Zu diesen Fällen sind zu rechnen: zweiwurzelige untere Eckzähne, dreiwurzelige obere Prämolaren, zweiwurzelige untere Prämolaren — alles recht häufige Vorkommnisse. Bei den Eckzähnen wird dabei an eine fortschreitende Anpassung an die Prämolaren (mit gleichzeitiger stärkerer Entwicklung des tuberculum), eine „Prämolarisation“, bei den genannten Prämolaren an eine Anpassung an die Molaren, eine „Molarisation“ gedacht. Auch die Wurzelüberzahl des 1. Molaren soll wenigstens zum Teil stammesgeschichtlich erklärbar sein, insofern als es sich hier um den Rest eines verloren gegangenen Prämolaren aus der früheren Formel P 4 handeln könnte, weshalb auch von den beiden genannten Autoren diese überzählige Wurzel mit dem Namen „radix praemolarica“ belegt wurde. Neuerdings hat v. RECKOW in eingehender Untersuchung gezeigt, daß mit den überzähligen Molarenwurzeln meist auch charakteristische feine Veränderungen an der Krone verbunden sind. Es könnten demnach umgekehrt auch die Erfahrungen über eine genotypische Bedingtheit der Zahnkrone unter Umständen auf die Wurzeln übertragen werden und für eine weitere Anzahl von überzähligen Wurzeln in der Vererbung eine Erklärung gefunden werden.

2. Vererbung der Kronenform.

Eine Charakteristik der Kronenform der einzelnen Zähne des menschlichen Gebisses hier zu geben, würde zu weit führen. Nur einzelne Gruppen und an ihnen hervortretende Merkmale sollen hinsichtlich ihres Geno- oder Phänotypus hier gekennzeichnet werden.

Jedes fertige Gebiß stellt den Endzustand einer durchschnittlich 14—16jährigen Entwicklung dar. Winzige peristatisch-pathologische Einflüsse in der ersten Entwicklungszeit können entscheidenden Einfluß auf die Gestaltung des Gebisses und auf die Kronenform ausüben. Diese, zu den Ausnahmen zählende und noch weiter unten zu besprechende Formgestaltung der Zahnkronen tritt jedoch gegenüber der Grundgestaltung zurück, die genotypischer Art ist.

Die Kronenform der einzelnen Zähne ist individuell verschieden. Reine Typen, die sich hinsichtlich der oberen Schneidezähne in das von WILLIAMS erstmalig erwähnte Schema der quadratischen, dreieckigen und ovalen Zahnform einordnen lassen, sind verhältnismäßig selten zu finden. Die Mischtypen überwiegen bei weitem. Noch seltener finden wir das von WILLIAMS angestrebte und in der zahnärztlichen Prothetik zu berücksichtigende Ideal vertreten, daß nämlich zu einem länglichen, ovalen, quadratischen oder in der Grundform dreieckigen Gesicht gleichgeformte Zähne gehören.

Durch den Kauakt, durch Caries, durch Unfälle ist die Unversehrtheit der Zähne nur von kurzer Dauer und für Erbstudien, die die Kronenform betreffen, deshalb auch wenig geeignet. Es eignen sich für diese Zwecke auch nur Zwillinge im Alter von 8 bis durchschnittlich 16 Jahren, da bei älteren Individuen die Feinheiten der Kronenform durch den Kauakt bereits verloren gegangen sind. Unmöglich ist es, Familienstudien in dieser Hinsicht vorzunehmen, da die Eltern ja meistens schon einen Teil ihrer Zähne eingebüßt haben, wenn wir die Kinder untersuchen, ganz zu schweigen von den Großeltern.

Charakteristisch für die oberen Sechsjahrmolaren ist, daß sie häufig auf der palatinalen Seite das sog. CARABELLISCHE *Höckerchen* aufweisen.

Eineiige Zwillinge weisen bei vorhandener Manifestation des erwähnten Höckerchens stets vollkommene Konkordanz auf (Abb. 4). ZZ-Paare zeigen diese regelmäßige Konkordanz nicht.

Unter 126 ZZ-Paaren sind z. B. 10 Paare mit einem Tuberc. Carabelli von fast gleicher Form und Größe vertreten, bei 4 Paaren sind quantitative Unterschiede vorhanden und bei 8 Paaren besteht vollkommene Diskordanz.

Die Befunde an den EZ-Paaren zeigen, daß es sich bei dem Tuberc. Carabelli um ein genotypisches Merkmal handelt. Unterschiede in der Quantität machen sich oft besonders schön bemerkbar, sieht man doch Manifestationsgrade von

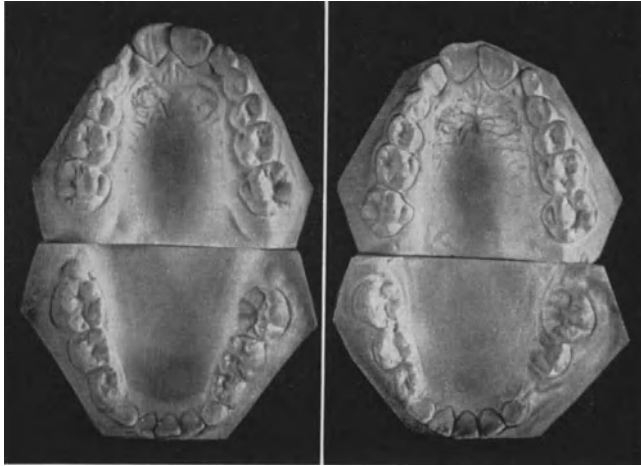


Abb. 4. EZ ♂, Tuberculum Carabelli, gleichmäßig schmaler Oberkiefer, Protrusion der oberen Frontzähne, Engstand, keine Lutschprotrusion.

der kleinsten Andeutung bis zum fast kauhöcker großen Tuberculum. Bei EZ ist die Manifestation stets dieselbe, Unterschiede in der Quantität zeigen sich dagegen bei ZZ und bei Geschwistern. Der Erbgang ist dominant.

Während für einzelne Merkmale der menschlichen Zähne der genotypische Charakter nachzuweisen ist und durch Zwillingstudien auch ersichtlich ist, daß die Kronenform und -größe als solche genotypisch festgelegt wird, denn EZ haben stets dieselbe Kronengröße und Kronenform, kann man doch andererseits nichts sicheres über die Entstehung der Mischformen sagen, die viel zahlreicher vertreten sind als die reinen Typen. Zwar sind dem ungeübten Auge feinere Unterschiede in der Kronenform nicht auffällig, für den Kenner bestehen aber diese Unterschiede doch und sind besonders an den oberen Schneidezähnen zu erkennen.

Will man deshalb auch den genotypischen Charakter der Mischformen nachweisen, so muß man sich des Tierzuchtversuchs bedienen, indem man zwei verschiedene Genotypen miteinander kreuzt. Bei der bereits erwähnten Kreuzung von Schäferhund und Boxerhündin, die nicht nur im Gebißaufbau, sondern auch in der Kronenform erhebliche Unterschiede zeigten, haben sich in der F₁-Generation die Folgen dieser Bastardierung bereits bemerkbar gemacht. Die Zähne des Schäferhundes sind kräftig entwickelt, Höcker und Fissuren sind gut geformt gewesen. Die Zähne der Boxerhündin sind, was die Form der Höcker und Fissuren anbetrifft, nicht so gut durchgebildet. Schneide- und Eckzähne

sind viel schlanker, haben nicht die breite und lebhaftige Prägung der Frontzähne des Schäferhundes.

Die F_1 -Generation zeigt die beschriebenen Unterschiede nicht mehr, weder in der Form noch in der Größe der Zähne, die eine Zwischenstellung zu den elterlichen Zahnformen und -größen einnehmen.

Es ist nicht anzunehmen, daß beim Menschen andere Gesetzmäßigkeiten gelten. Die intensive Bastardierung hat auch die oben beschriebenen Grundformen verwischt, die infolgedessen nur selten sich manifestieren, wenn homozygote Genotypen zur Kreuzung gelangen. Ob irgend eine von den 3 Grundformen der menschlichen oberen Schneidezähne dominanten oder recessiven Charakter hat, erscheint unwahrscheinlich, ist auch nicht zu beweisen.

3. Vererbung der Zahngröße.

Ähnlich wie die Zahnform ist auch die Zahngröße nicht einheitlich, sondern individuell verschieden. Meistens wird angenommen, daß die Zahngröße mit der Körpergröße, zumindest aber mit der Größe der Kiefer und des Gesichtes in Korrelation stehen müßte. Durchschnittlich trifft dies auch zu, in einer aber gar nicht so geringen Anzahl von Fällen ist die Korrelation nicht vorhanden. Äußere Einflüsse haben auf die in der Entwicklung begriffenen Zähne, insbesondere des sichtbaren Teiles, der Krone, nur einen beschränkten Einfluß.

Hauptsächlich scheint die Zahngröße genotypischen Einflüssen wie die Kronenform zu unterliegen. W. ABEL hat die Beobachtung z. B. bei den Buschmann-, Hottentotten-, Negerbastarden gemacht, und RITTER hat im Tierzuchtversuch dafür den Beweis erbringen können. Dabei ist gleichzeitig auch ein Vergleich zu den ABELschen Untersuchungsergebnissen bezüglich der Korrelation zwischen Zahn- und Kiefergröße möglich gewesen. W. ABEL hat bei seinen Untersuchungen festgestellt, daß Zahn- und Kiefergröße nicht immer miteinander harmonieren, daß sie manchmal einer getrennten Vererbung unterliegen und daß durch diese Diskordanz Anomalien des Gebisses entstehen können. Diese, in der zahnärztlichen Orthopädie zur Zeit noch bestrittene Feststellung hat einer Nachprüfung bedurft, die auf breitester Basis an menschlichen Gebissen oder durch systematische Kreuzung von Tieren (Hunden) mit verschiedener Zahngröße vorgenommen werden mußte. Da man jedoch aus menschlichen Gebissen über den vorliegenden Zahngrößen-Genotypus nie Klarheit gewinnen, sondern nur Vermutungen hegen kann, es sei denn, daß reine Rassen zur Kreuzung gelangen, hat sich die Kreuzung zweier, aus einer Hochzucht stammender Hunde mit verschiedenen Zahngrößen als zweckmäßiger erwiesen.

Wie bereits oben erwähnt, ist auch die Kiefergröße der beiden Elternhunde verschieden gewesen.

So betragen z. B. die Summe der mesio-distalen Zahnbreiten des Oberkiefers	
beim Schäferhund	119,5 mm
bei der Boxerhündin	92,0 mm
die Kieferlänge, gemessen von J^1-M^2	
beim Schäferhund	113,0 mm
bei der Boxerhündin	85,0 mm
die Zahnbogenbreite des Oberkiefers, gemessen bei P^4	
beim Schäferhund	59,0 mm
bei der Boxerhündin	64,0 mm
Die größte Zahnbogenbreite betrug	
beim Schäferhund	114,0 mm
bei der Boxerhündin	125,0 mm
Die elterlichen Maße unterscheiden sich also ziemlich erheblich.	

Die F_1 -Bastarde haben, was Zahngröße, Zahnbreite und Kieferlänge anbetrifft, eine Zwischenstellung zu den elterlichen Größen aufgewiesen. Auch die Zahnbogenbreite ist bei 3 Bastarden intermediär, 7 erreichen aber nicht einmal die

geringere Breite des Vaters. Auch die Jochbogenbreite des Schäferhundes wird von 4 Bastarden nicht erreicht, 2 sind ihm gleich und 4 nähern sich den größeren Breitenmaßen der Mutter.

Wie aus den Angaben bereits ersichtlich ist, besteht eine strenge Gebundenheit zwischen Zahn- und Kiefergröße nicht. Aus dieser Tatsache hat ABEL bereits gefolgert, daß dadurch Anomalien des Gebisses entstehen können. Zwar wird man nicht zu befürchten brauchen, daß durch diese Disharmonie schwere Bißanomalien entstehen, aber einzelne Stellungsanomalien (s. unten) sind höchstwahrscheinlich doch darauf zurückzuführen.

II. Vererbung pathologischer Erscheinungen am Zahnsystem.

1. Hypoplasien.

Wenn im folgenden von Hypoplasie die Rede ist, so wird damit die mangelhafte Schmelzbildung gemeint, wie sie am durchgebrochenen Zahn in den charakteristischen Formen der Grübchen, Furchen, Bänder usw. auftritt und in der Regel auch mit gewissen Veränderungen im Dentinbild verbunden ist. Die Ursache ist in Kalkstoffwechselstörungen während der Schmelzbildungszeit zu suchen, die ihrerseits die allernünftigsten Gründe haben, also z. B. Rachitis, Tetanie, Dysfunktion der glandulae parathyreoideae anderer Art, Avitaminosen (und zwar nicht nur D-Avitaminose!), Infektionskrankheiten usw. Hier die Frage der Vererbbarkeit aufwerfen, heißt nichts anderes als prüfen, welche der verursachenden Krankheiten direkt oder in ihrer Disposition vererbbar sind, wobei naturgemäß in erster Linie an Rachitis als die häufigste Ursache für (Schmelz-) Hypoplasien gedacht wird. Daneben muß es aber, wie wir aus einem selbstbeobachteten Falle und eigenen histologischen Untersuchungen schließen müssen, auch eine dominante, nicht geschlechtsgebundene Vererbbarkeit einer verringerten Schmelzbildung geben, die nur eine ganz dünne Schmelzglasur an den Milch- und bleibenden Zähnen zustande kommen läßt. In dem betreffenden durch 3 Generationen verfolgbaren Falle gehörten auch Ärzte den Familien an, die aus naheliegenden Gründen besonders sorgfältig, aber vergeblich nach irgend welchen Kalkstoffwechselstörungen gefahndet hatten. Immerhin scheinen *diese* Fälle recht selten zu sein. Dem Buchstaben nach korrekt, dem zahnärztlichen Sprachgebrauch nach irreführend werden gelegentlich auch als Hypoplasien Fälle bezeichnet, die man treffender als rudimentäre Zähne oder Verkümmierungsformen anspricht. Hier kann eine dominante, nicht geschlechtsgebundene Vererbbarkeit ohne weiteres als gesichert gelten. Einen besonders charakteristischen Fall derart hat KLEY, allerdings auch unter der irreführenden Bezeichnung Hypoplasie veröffentlicht, in dem durch 4 Generationen hindurch die bleibenden Zähne verkümmert waren.

Bei dem zweifellos interessantesten und häufigsten Vorkommen der Hypoplasien, dem auf dem Boden der Kalkstoffwechselstörungen ist die Frage, wie weit hier der Vererbung eine Bedeutung zukommt, in dem letzten Jahrzehnt ganz wesentlich durch die Zwillingforschung gefördert worden. PRAEGER, WEITZ, SIEMENS und HUNOLD hatten bereits auf Grund ihrer Untersuchungen auf die Möglichkeit einer idiotypischen Disposition hingewiesen, hauptsächlich neben dem konkordanten Auftreten der Hypoplasien an sich bei EZ-Paaren auch bestimmt durch die auffallende Ähnlichkeit in den Hypoplasieformen. Dann aber hat KORKHAUS 1930 einen eingehenden Bericht über die Frage erstattet, aus dessen Zusammenhang zwei Sätze herausgegriffen werden sollen: „Die Zwillingbefunde zeigen bezüglich der Hypoplasien, daß eine nicht geringe idiotypische Disposition zu den Krankheiten besteht, die für die Schmelzhypoplasien verantwortlich gemacht werden können“ und „Unterschiede in der

Ausbildung der Hypoplasien, die auch bei eineiigen Zwillingen vorkommen können, sind lediglich ein äußeres Zeichen von paratypischen Entwicklungsdifferenzen! 1936 konnte RITTER die hohe Konkordanz hinsichtlich der Hypoplasien an den Zähnen bei EZ bestätigen. Im gleichen Jahre erschien noch eine ausführliche Abhandlung von W. LEHMANN über die Bedeutung der Erbveranlagung bei der Entstehung der Rachitis, wobei auch die Zähne eine eingehende Würdigung fanden. Als wichtigstes Ergebnis dieser Abhandlung ist die Feststellung zu verzeichnen, daß es in der Tat einen Genotypus „Rachitisdisposition“ gibt und zwar monomerer Anlage. In dem untersuchten Material fanden sich unter 50 ZZ-Paaren 12 konkordant = 25%, eine Zahl, die „sich zwischen den bei einfach dominantem Erbgang zu erwartenden 33% und dem bei einfach recessiven Erbgang zu erwartenden 14,3% bewegt“. Der Genotypus „Rachitisdisposition“ manifestiert sich phänotypisch nicht immer einheitlich; die phänotypische Manifestationsschwankung beträgt ungefähr 5%. Diese Feststellungen sind natürlich auch für die Zahnheilkunde von grundlegender Bedeutung.

Eine eigenartige Erscheinung, die mitunter auch den Hypoplasien zugerechnet wird, sei hier noch erwähnt. Es handelt sich um die Abnützung namentlich der Frontzähne weit über die Berührungs- („Okklusions-“) Möglichkeit hinaus. Meist ergibt allerdings die genaue Nachprüfung, daß es sich um chronische chemische Schädigungen handelt. Nach einer Feststellung von HODGE und FINN bei 3 Familien scheint es aber doch, daß auch eine mangelhafte Verkalkung — durch den Erbweg bedingt — zu einer solchen abnormen Abnutzung führen kann. Damit erfahren ältere Berichte über ähnliche Fälle, ebenfalls im Erbgang aufgetreten, von KAFTAN (1926) und von KESSLER (1934) ihre Bestätigung. Charakteristisch für solche Zähne ist die abnorme Transluzenz, die Weichheit der harten Zahnschubstanz und die Neigung zu Verfärbung neben der raschen Abnutzbarkeit. Die beiden letztgenannten Autoren glauben die Erscheinung der „Odontochronose“ zuteilen zu müssen.

2. Zahncaries.

Bei der Caries — und für die Parodontose gilt genau dasselbe — kann die Beurteilung der Rolle, welche der Vererbung zukommt, nur unter allem Vorbehalt geschehen, denn jede Prüfung der Frage stößt immer wieder auf die gleiche Schwierigkeit: das Cariesproblem im ganzen ist noch viel zu wenig geklärt! Nach wie vor sehen die einen in der Caries einen rein lokalen Prozeß, die anderen eine reine Konstitutionsfrage, wieder andere ein Zusammenwirken von beiden Faktorengruppen; selbst der Gedanke, daß es sich lediglich um einen Infektionsprozeß mit einer ganz bestimmten Erregergruppe handelt, hat heute noch wie früher seine große Anhängerschar.

Diese Unsicherheit mag mit ein Grund sein, warum die Frage der Vererbung bei der Caries bis heute in der zahnärztlichen Literatur noch keine umfangreichere Bearbeitung gefunden hat; vielleicht ist sie auch mit ein Grund dafür, daß die bis jetzt vorliegenden Arbeitsergebnisse in der Auswertung keineswegs völlig übereinstimmen. Insofern ist es wohl zu begrüßen, daß zunächst das Grundproblem der Caries in den letzten Jahren nachdrücklicher angegangen wurde und dabei Teilresultate erzielt wurden, die gerade für die Vererbungsforschung auch von größerem Interesse sein dürften. Mit Rücksicht hierauf sei zunächst ein kurzer Bericht über diese Arbeiten eingeschaltet. Zielsetzung war, in ähnlicher Weise wie das PRAEGER in seiner Arbeit über die Vererbungs-pathologie des menschlichen Gebisses schon versucht hat, nur eben in ganz systematischer Form und unter möglichster Berücksichtigung der Umweltbedingungen die Entwicklung der Caries im Laufe der letzten 4 Jahrtausende zu prüfen, die

wichtigsten Erscheinungen im Laufe dieser Entwicklung herauszuarbeiten und daraus die entsprechenden Schlußfolgerungen, besonders für die Cariesprophylaxe zu ziehen.

Die Untersuchungen wurden vorerst im Gebiet des heutigen Schlesiens von EULER und WERNER durchgeführt, und zwar beginnend mit dem Ende der Steinzeit, für welche Epoche 120 Grabfunde zur Verfügung standen. Die Cariesfrequenz betrug damals für das Milchgebiß 0,7% auf die Zähne und 4,35% auf die Person berechnet, für das bleibende Gebiß 1,76% auf die Zähne und 22% auf die Person berechnet. Über die weitere Entwicklung orientieren am besten die Kurven in Abb. 5, von denen Ziffer 3 die schlesische Kurve für carieskranke Menschen und Ziffer 4 die schlesische Kurve für carieskranke Zähne bis zur Gegenwart darstellen. Der erste Blick zeigt schon, wie der verheerende Anstieg in der Erkrankung erst in die letzten Jahrhunderte, teilweise erst in das 18. Jahrhundert fällt.

Im Hinblick auf die *Rassenfrage*, dann auch im Hinblick auf eventuelle Unterschiede in den Umweltbedingungen der damaligen Zeit wurden nun nach den gleichen Gesichtspunkten

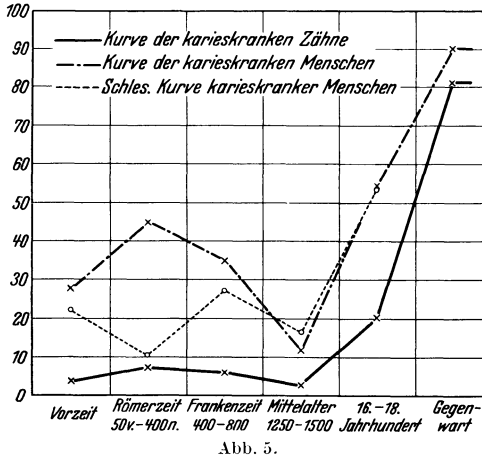


Abb. 5.

vorn zu den Schneidezähnen; 3. die Zunahme der Milchzahncaries und 4. dementsprechend eine immer häufigere Erkrankung der 6-Jahr-Molaren. Hand in Hand mit diesen 4 Kennzeichen der Erkrankungszunahme laufen folgende Beobachtungen: 1. Änderung in der Zusammensetzung der Nahrung, 2. Änderung in der Zubereitung der Nahrung, 3. Änderung im Getreidemahlverfahren und in der Brotform, 4. Nachlassen der funktionellen Beanspruchung der Zähne (d. h. Nachlassen des Grades der Abkautung), 5. Zunahme im Verbrauch von Zucker und Süßigkeiten, 6. Minderung im Einfluß von Luft und Sonne. Am auffälligsten war überall die Übereinstimmung in der Beziehung zwischen dem Grad der Abkautung und der Cariesfrequenz: je geringer die Abkautung, um so mehr Caries! Dadurch wurde diesem Faktor (Nachlassen der funktionellen Beanspruchung) ein gewisses Übergewicht vor den andern Punkten zuteil.

Ein besonderes Interesse verdient die Paralleluntersuchungen aus dem Westen des Reiches, speziell vom Mittelrhein, wo sich am deutlichsten zeigen mußte, wie stark die Auswirkungen auf die Cariesfrequenz sein würden, wenn — wie hier durch das Jahrhunderte währende Auftreten der Römer — von anderwärts gewisse Änderungen in die Lebensverhältnisse hineingetragen werden. Das Ergebnis ist aus den Kurven Ziffer 1 und 2 in Abb. 5 zu ersehen und zugleich der Vergleich mit Schlesien unmittelbar möglich. Beachtenswert ist dabei unter anderem zweierlei: einmal, daß der Anstieg verhältnismäßig rasch ging, der Abstieg der Kurve aber recht langsam, d. h.: die Zahnverhältnisse sind rasch verschlechtert gewesen, aber nur langsam wieder besser geworden! Und zweitens: wie sehr auch hier der Unterschied zwischen der Zahl bzw. Linie der erkrankten Zähne und derjenigen der erkrankten Menschen ins Auge fällt. Also nicht darin ist der Anstieg der Cariesfrequenz zu sehen, daß zuerst cariesdisponierte Menschen mehr kranke Zähne bekamen, sondern daß zunächst die Zahl der Menschen zunimmt, die erste Anzeichen von Caries aufweisen. Das kann doch wohl nur so gedeutet werden, daß nicht einzelne auf dem Vererbungsweg ein schlechteres Gebiß bekommen, sondern daß die Umweltbedingungen in ihrer Veränderung das Auftreten der Caries überhaupt begünstigen. Diese letztere Annahme wird erhärtet durch das, was vorhin in Punkt 1—4 als Kennzeichen der Cariesfrequenzsteigerung aufgezählt wurde, d. h. daß die Entwicklung der Caries durch die Jahrtausende

wie in Schlesien in andern Gebieten des heutigen Deutschland Paralleluntersuchungen durchgeführt, so in Süddeutschland (von KRAUS), in Mitteldeutschland (von MOHAUPT) und im Westen des Reichs (von GRETH). Die Annahme von gewissen umweltbedingten Unterschieden bereits für das Ende der Steinzeit erwies sich als richtig und kam unter anderem auch in verhältnismäßig großen Abweichungen von der schlesischen Cariesziffer zum Ausdruck. Sonst aber war in den Hauptpunkten eine für das ganze Cariesproblem und die Entwicklung zum heutigen Umfang recht wichtige Übereinstimmung zu verzeichnen. Danach ist die Zunahme in der Cariesfrequenz vor allem durch folgende Punkte gekennzeichnet: 1. ein immer stärkeres Auftreten der Fissurencaries; 2. die Ausbreitung der Approximalkaries von den Backzähnen allmählich nach

nicht durch die Vererbung immer der gleichen Erscheinungen, sondern durch das Auftreten immer neuer Erscheinungen gekennzeichnet ist. Eine andere merkwürdige Übereinstimmung bei allen Bearbeitungen ist die, daß um das 12. Jahrhundert in allen Teilen Deutschlands ein ganz auffälliger Rückgang der Carisfrequenz zu verzeichnen ist, der beinahe bis an die niedrigen Ziffern der Steinzeit herangeht und wohl schwer mit Vererbungsfragen, aber vielleicht eher mit einer um diese Zeit überall in Deutschland aufgetretenen Vereinfachung der Lebenshaltung erklärt werden könnte. Gegenüber so vielen Übereinstimmungen ist eine Nichtübereinstimmung besonders herauszuheben: das Alter, in dem die Erkrankung der bleibenden Zähne einsetzte, ist in den verschiedenen Teilen Deutschlands sehr verschieden gewesen.

Neben diesen mehr geschichtlichen Studien liefen noch histologische Untersuchungen (EULER) an den Kiefern und Zähnen von Versuchstieren, welche einer veränderten Ernährung (Mangelnahrung) unterworfen waren. In Bestätigung der Beobachtungen von WALKHOFF u. a. konnte gezeigt werden, wie wenig Tage Fehlernahrung etwa bei einem trächtigen Meerschweinchen nötig sind, um bei den Zahnanlagen der Tierfeten schon deutliche pathologische Veränderungen hervorzurufen. Auch diese Feststellung dürfte bei einer Prüfung der Vererbungsfrage von Interesse sein.

Damit soll der Bericht über diese Gruppe von Arbeiten abgeschlossen sein; bei den nun folgenden Einzelerörterungen, für die der Übersicht halber nach dem Beispiel von PRAEGER die Unterteilung in Rassenforschung, Familienforschung und Zwillingsforschung gewählt wurde, wird sich ja mehrfach Gelegenheit ergeben, die erzielten Resultate dieser Arbeiten zu kritischen Bewertungen heranzuziehen.

Rassenforschung. Wenn man nach den großen Statistiken aus amerikanischen ethnographischen Sammlungen einen bündigen Schluß ziehen will, dann dürfte eigentlich überhaupt kein Zweifel mehr darüber bestehen, daß zwischen Rasse und Cariesfrequenz die engsten und stärksten Beziehungen bestehen. Sie werden damit erklärt, daß die rassenmäßige Schädelform auch rassenmäßig die Zahnstellung bestimmt und hieraus bei der einen Rasse mehr, bei der anderen weniger eine Cariesdisposition erwächst; weiterhin kann die Bißform rassenmäßig bedingt sein, die auch in Beziehung zur Cariesfrequenz gebracht wird. Im einzelnen auf diese Dinge hier einzugehen, erübrigt sich. Es bliebe hier somit nur die Kronenform als mögliches Rassenmerkmal, das als genotypischer Faktor bei der Cariesdisposition eine Rolle spielt. Die Möglichkeit hierzu wäre, wie bei der Fissurencaries noch gezeigt wird, sehr wohl denkbar, aber gerade im Zusammenhang mit der Rassenfrage spielt sie ganz gewiß nur eine höchst untergeordnete Rolle.

Im übrigen liegen durchaus nicht nur zustimmende Urteile in der Abhängigkeit der Cariesfrequenz von der Rassenfrage vor; das gilt ganz besonders soweit die Schädelform als Rassenmerkmal in Betracht kommt. Zwar glaubt LENHOSSEK an Hand des Schädels von Nagysap, der dem ersten Vertreter der brachycephalen Menschen in Europa am Ende des Diluviums entspreche und auch die erste sichere Caries aufgewiesen habe, dartun zu können, daß erst mit dem Auftreten der Brachycephalen die Caries eingesetzt habe; in der Folge sind auch mehrfach Veröffentlichungen, so von SCHULTKA, erschienen, die ihm zustimmen und auch PRAEGER schreibt: Tatsache ist und bleibt, daß wir mit dem Erscheinen des Kurzkopfes auch die Cariesepidemie vorfanden. Der gleiche Autor PRAEGER mußte aber bei den von ihm untersuchten Funden der Ofnetstraße (aus der Zeit etwa 13500 Jahre vor Christus) feststellen, daß sich die Gebisse mit Caries auf das ganze Gebiet von der Kurz- bis zur Langschädeligkeit verteilten. Und SCHULTKA schreibt im Anschluß an seine Untersuchungsergebnisse, daß allerdings das Material von PROELL sich nicht mit seinen Beobachtungen decke. Die Ansicht, daß die Langgesichter durchschnittlich mehr Caries haben als die Breitgesichter, war schon von ROESE auf Grund seiner Untersuchungen vertreten

worden und SCHULTKA glaubte, an den Alemannenschädeln eine Bestätigung dafür gefunden zu haben, daß schon die Mesocephalen, aber noch mehr die Brachycephalen eine höhere Cariesfrequenz aufwiesen. Wir selbst können nach unseren eigenen Untersuchungen an den zahlreichen schlesischen Grabfunden aus der Jungsteinzeit nur das unterstreichen, was PRAEGER bezüglich der Ofnetleute gesagt hat, denn auch wir fanden die damaligen Fälle von Caries ganz unterschiedslos auf die verschiedenen Schädelformen verteilt und auch die Paralleluntersuchungen ergaben im großen und ganzen dasselbe. Wir müssen deshalb bei vorsichtiger Formulierung zu der Überzeugung kommen, daß über die Bedeutung der Rasse für Cariesdisposition, speziell soweit die Schädelform als Rassenmerkmal in Betracht kommt, das letzte Wort noch gesprochen werden dürfte; zur Zeit jedenfalls scheint uns nach den eigenen Beobachtungen eine solche Bedeutung noch keineswegs erwiesen.

Offen bleibt dabei natürlich immer die Möglichkeit, daß mit der Versetzung einer Rasse in eine andere Umwelt und Ernährungsweise, wie sie die ersten Völkerwanderungen mit sich gebracht haben, auch günstigere Bedingungen peristatischer Art für die Entstehung und Verbreiterung der Caries geschaffen wurden. Daß das aber nicht immer der Fall sein muß, geht daraus hervor, daß mit dem Einbruch der Slawen in Deutschland vom Osten her dank deren einfachen Lebensform ein ausgesprochenes Nachlassen der Cariesfrequenz — für Schlesien zahlenmäßig leicht nachzuweisen — eingetreten ist. Eine andere, schon mehrfach diskutierte Frage ist die, wie weit aus den bei solchen Wanderungen sich ergebenden Rassenmischungen wie überhaupt aus der *Rassenmischung* heraus eine Beeinflussung der Cariesfrequenz — natürlich nach der ungünstigen Seite hin — sich ergibt. ABEL hat den Einfluß der Rassenmischung auf Kiefer und Zähne an Schädeln von Buschmännern, Hottentotten, Nergern und Mischlingen dieser Rasse untersucht und gefunden, daß auf dem Wege über Disharmonien von Größenverhältnissen zwischen Zähnen und Kiefern, vielleicht auch durch Korrelationsstörungen in den Wachstumsbeziehungen der Zähne und Kiefer Stellungsanomalien und Engstand der Zähne auftreten können, die zu prädisponierenden Momenten für die Cariesentwicklung führen. WITTHAUS sowie WINKLER pflichten ihm in dieser Auffassung durchaus bei und SCHULTKA glaubt sogar bei den Germanen aus der Mischung von Germanen und Kelten eine Verschlechterung im Gesundheitszustand der Zähne im damaligen Deutschland ableiten zu können. Auch hierzu kann aus unseren Paralleluntersuchungen keinerlei Bestätigung erbracht werden, obwohl eine solche durch die Aufteilung in verschiedene Untersuchungsgebiete am ehesten hätte erwartet werden dürfen.

Als Gegenbeweis hat man schon oft angeführt, daß es auch heute noch Völker gibt mit einem fast cariesfreien Gebiß, daß also doch etwas an der rassenmäßigen Bedingtheit sein müßte. In der Tat haben sehr umfangreiche Untersuchungen in Grönland, in Südamerika, in Südafrika (durch PROELL), wie sie gerade in den letzten 10 Jahren durchgeführt worden sind, das Vorhandensein solcher Völker durchaus bestätigt. Aber immer kann man dabei zweierlei feststellen: 1. daß solche Völker in ihrer Ernährung und Lebensweise der Natur näher geblieben sind und 2. daß sie sehr rasch schlechte Zähne bekamen, wenn, etwa als Folge ihrer „Entdeckung“, nun eine andere Lebensweise eintrat. Ein Beispiel für Punkt 1: PROELL fand einen Volksstamm in Südafrika mit einer Cariesziffer, die ungefähr gleich war wie die Zahl am Ende der Steinzeit in Deutschland; aber die Brotmühle, die dort heute noch in Benutzung steht, ist ganz genau die gleiche Art, wie sie damals im heutigen Deutschland benutzt wurde. Und ein Beispiel für Punkt 2, auf das auch HRUSKA hinweist und das die nomadisierenden Lappen betrifft: solange sie für sich lebten, waren die Zahnverhältnisse sehr gut; sobald sie aber in den südlicheren Kulturbereich kamen, konnten sie

geradezu von einer Carieswelle erfaßt werden. In diesem Zusammenhang sei auch nochmals auf die Carieskurve verwiesen, die in Abb. 5 gebracht wurde und den Einfluß der verfeinerten römischen Kultur am deutlichsten illustriert. Schon die Schnelligkeit, mit der eine Verschlechterung der Zahnverhältnisse aus solchen Gründen entstehen kann, spricht nicht gerade dafür, daß es sich bei den Betroffenen um genotypische Momente beim Anstieg der Cariesfrequenz handelt. So kann man im ganzen nur KORKHAUS zustimmen, wenn er sagt, die rassenmäßigen Unterschiede sind recht wenig beweisend für eine genotypische Grundlage der Caries, da man unter ihrem suggestiven Einfluß zu leicht vergißt, die gänzlich verschiedenen Lebensverhältnisse dieser Völker, die besondere Zusammensetzung ihrer Nahrung und ihre vielfach fern von aller Kultur ablaufende Körperentwicklung in Rechnung zu stellen.

Recht als Bestätigung der Ansicht von KORKHAUS kann man die Tatsache bezeichnen, daß es durchaus nicht notwendig ist, nur auf Völkeruntersuchungen sich in dieser Hinsicht zu stützen; man kann schon im eigenen Lande ähnliche Beobachtungen machen. So fand sich z. B. bei unseren Untersuchungen (KOLODZIEJ) in einem schlesischen Landbezirk ein Dorf, das durch seine vorzüglichen Zähne (und zwar auch bei den Kindern) auffiel. In diesem Dorf wurde das Brotbacken nach alter Sitte im Gemeindebackofen streng weitergeführt, für die Lieferwagen mit Weißbrot aus Stadtbäckereien war hier kein Absatz möglich! Das eindruckvollste Bild in dieser Hinsicht entrollt die Schilderung von SEILER und noch mehr die ungemein lebendige Darstellung von Roos über die Zahnverhältnisse im Gomser Tal in Wallis. An Hand der beigefügten Karten kann man studieren, wie fast von Poststation zu Poststation sich die Dinge ändern!

Im Zusammenhang mit der Ernährungsfrage sei hier auch der Theorie von KRANZ gedacht. Nach seiner Ansicht läßt sich die Caries zum großen Teil als die Reaktion des Organismus auf eine Abänderung der Zusammensetzung der Nahrung deuten, an die er sich im Laufe unzähliger Generationen angepaßt hat. Mehr Anhänger hat allerdings die Darstellung gefunden, wie sie in einer gleichzeitig erschienenen Veröffentlichung von BÖHME im Anschluß an die Arbeiten von STEPP gebracht wird. Darnach wäre die Cariesfrequenzsteigerung so zu erklären, daß bei den großen Ernährungsfehlern vieler Generationen, besonders aber bei dem langen B-Mangel auf dem Erbweg eine größere Anfälligkeit für Caries infolge Gen-Änderung eintreten mußte.

Im Rahmen der gesamten Rassenfrage wird ohnehin des öfteren die Frage erörtert, wie weit die hohe Cariesfrequenz der Gegenwart auf eine *Entartung des menschlichen Gebisses* zurückzuführen sei etwa im Sinne der SIEMENSschen Definition, nach der Entartung die Zunahme idiotypischer Krankheiten von Generation zu Generation bedeutet. Schon die Tatsache allein, daß die Krankheitsausbreitung so rasch fortschreite, wird auf wenigstens zum Teil vererbliche Entstehungsfaktoren zurückgeführt. KNOCHE hat sich in einer längeren Arbeit mit der Frage der Degeneration des Gebisses beschäftigt. Er glaubt, daß der schlechte Gebißzustand der europäischen Rassen durch Herabsetzung seines Selektionswertes ausreichend erklärt sei; da mit einer Erhöhung des Selektionswertes im Bereich der abendländischen Kultur nicht zu rechnen wäre, so blieben eben auch die Faktoren, die die rassenmäßige Verschlechterung des Gebisses verursacht haben, weiterhin bestehen. KROEMER, um noch eine andere Ansicht hier wiederzugeben, glaubt viel weniger an eine spezielle Degeneration des menschlichen Gebisses als solche als vielmehr an eine viel weitergehende Form, nämlich eine Systemerkrankung des *ganzen* Stützgewebes, bei der die Caries nur eine der konsekutiven Gesundheitsstörungen darstellt. Nun, die Bedenken, die bereits bei dem vorausgegangenen mitgeteilt worden sind, lassen sich ohne weiteres auch hier ins Feld führen; es muß aber in diesem

Zusammenhang auch noch besonders auf die eingangs erwähnten Tierexperimente sowie auf Kleinkinderuntersuchungen hingewiesen werden, von denen nachher noch genaueres berichtet werden wird, um daran zu erinnern, wie rasch eine an sich gute Zahnanlage in der intrauterinen Zeit ungünstig beeinflusst ist, und andererseits, wie leicht unter Umständen die gute Zahnanlage noch gefördert werden kann. Mit einer erbmäßig verankerten Gebißdegeneration lassen sich diese Beobachtungen schlecht vereinbaren!

Familienforschung. Berücksichtigt man, daß die Caries heute die verbreitetste Volkskrankheit ist und über 80% der Menschen *mindestens einen* an Caries erkrankten oder behandelten Zahn aufzuweisen haben, so liegt die Frage nahe genug, ob unter diesen Umständen von der Familienforschung überhaupt viel zu erwarten sein dürfte. Immerhin liegen verschiedene Arbeiten auf diesem Gebiet vor und es ist interessant die Ergebnisse zu verfolgen. Von PFANNER wurden 100 Familien auf die Möglichkeit einer Vererbung der Zahncaries untersucht. Das Ergebnis, zu dem der Verfasser kam, lautet: Die Caries und die Cariesresistenz sind vor allem erbbedingt, während die äußeren Momente, Ernährung, soziale Verhältnisse, Zahnpflege usw. nur eine zusätzliche Rolle spielen. In einem Referat über diese Arbeit kommt HELD zu der Bemerkung, es scheine, daß die Caries ein dominanter (!) Faktor ist. LENZ meint in bezug auf die gleiche Arbeit sowie eine ähnliche von DIETRICH, sie hätten gezeigt, daß Elternpaare mit schlechten Zähnen in der Regel Kinder mit schlechten Zähnen, Elternpaare mit guten Zähnen auch Kinder mit guten Zähnen haben; Umwelteinflüssen käme insofern eine Rolle zu, als Ernährungsstörungen im Säuglingsalter ungünstig auf die Beschaffenheit der bleibenden Zähne wirkten. Dann berichtet auch PECKERT über Familienuntersuchungen, die auf seine Veranlassung unternommen wurden, und zwar nach Maßgabe schlechter Zähne bei Schulkindern im Hinblick auf die Vererbung schlechter Zähne und nach Maßgabe guter Zähne, namentlich bei Soldaten, im Hinblick auf die Vererbung guter Zähne. Er kommt zu folgendem Schluß: „Unter den Ursachen, welche die strukturelle Beschaffenheit eines Gebisses und damit seine Widerstandsfähigkeit bestimmen, scheint mir die Vererbung mit in vorderster Linie zu stehen. Die angestellten Untersuchungen haben die nicht mehr gefühlsmäßige, sondern mit Zahlen belegte Bestätigung erbracht, in wie hohem Maße die elterliche Gebißbeschaffenheit maßgebend ist für die Erhaltung des Gebisses der Kinder und deren Krankheitsbereitschaft gegenüber dem Cariesangriff.“

Die stark positive Einstellung dieser Autoren, zu denen sich unter anderen auch noch E. HATTON gesellt hat, wird erst recht verständlich, wenn man sich einzelne Ziffern aus der vorhin zitierten, unter Leitung von HANHART entstandenen Arbeit von DIETRICH vor Augen hält. Darnach bestand, wenn beide Eltern keine bis mäßige Caries aufwiesen, bei den Kindern ein Verhältnis von 32 mit keiner bis mäßigen Caries zu 6 mit starker Caries. Hatten aber beide Eltern starke Caries, so ergab sich für deren Kinder das Verhältnis von 19 Kindern mit keiner bis mäßiger Caries zu 84 mit starker Caries. Wenn 1 Elter keine bis mäßige Caries, der andere aber starke Caries zeigte, so ergab sich bei den Kindern ein Verhältnis von 147 mit keiner bis mäßiger zu 127 Kindern mit starker Caries. Unter der Leitung von HANHART ist noch eine Reihe anderer Arbeiten entstanden, die hier Erwähnung verdienen: JÖHR und WALKER haben andere Gegenden in der Schweiz untersucht wie DIETRICH, ebenfalls Gegenden mit starker Inzucht, und dabei nur eine Bestätigung der Resultate von DIETRICH gesehen. A. ZEHNDER hat die Verhältnisse bei mongoloider Idiotie, E. ZEHNDER beim endemischen Kretinismus geprüft. Beide Autoren konnten eine erhöhte Cariesanfälligkeit gegenüber Normalen nicht feststellen.

Von unserer Seite aus sind Untersuchungen veranlaßt worden, die man im gewissen Sinne ebenfalls der Familienforschung zurechnen könnte und die besser als viele Worte die Schwierigkeit einer Familienforschung bzw. deren Auswertung bei der Caries dartun; von URBAN und KOŁODZIEJ wurden zahlreiche Kleinkinder untersucht und besonders in Fällen von gehäufter Caries die Ernährung der Mutter speziell in der Schwangerschaft und Stillperiode eingehend geprüft. Eine sehr vielsagende Beobachtung war dabei folgende: In einem von unbemittelten Eltern besichtigten Kleinkindergarten hatten die Kinder bis zu 95% gute Milchzähne; in einem anderen von Eltern gleicher wirtschaftlicher Lage besichtigten Hort wiesen die Kinder 95% schlechte Milchzähne auf! Die Nachforschung ergab, daß die Eltern im ersteren Falle fast alle ein Stück Schrebergarten besaßen und den Ertrag gut ausnutzten, im andern Falle die Schrebergärten und mit ihnen die Erträge, Salat, Gemüse, Obst fehlten und statt dessen Suppen eine Hauptrolle in der Ernährung während der Schwangerschaft und Stillzeit bildeten. Die Untersuchungen wurden von der Großstadt auch auf die Kleinstadt und das Land ausgedehnt (KOŁODZIEJ) und stets wurde das erste Ergebnis bestätigt.

Allein schon nach diesen Feststellungen erscheint die Frage berechtigt, ob man bei den vorliegenden Ergebnissen der Familienforschung nicht wenigstens eine Umstellung vornehmen müßte, d. h. daß nicht das wichtigere das mitgegebene Erbgut bei den Zähnen ist, sondern die Ernährung und jede einzelne ernährungsbedingte Zahnentwicklung und daß die Vererbung nur zusätzliche Bedeutung hat — sofern man überhaupt nicht trotz der eindrucksvollen Zahlen von DIETRICH die Bedeutung in Zweifel ziehen will. Nach den großzügigen Klassenexperimenten von Frau MELLANBY, nach den Ernährungsexperimenten in holländischen Internaten, in einem Schwangerenheim (Frau Dr. TOVERUD) wird man geradezu zwangsläufig zu dem Gedanken geführt, daß es wirklich nicht allzuschwer zu fallen scheint, bei den Kindern ohne Rücksicht auf die Zahnbeschaffenheit der Eltern einen mehr oder minder ausgesprochenen Stillstand der Caries zu erreichen. Schließlich sind in diesem Zusammenhang auch die Erfolge der Schulzahnpflege nicht zu vergessen! Daß das alles möglich sein soll, wenn der Vererbungsfaktor in der Familie überwiegt, ist nicht gut vorstellbar.

Überblickt man das Vorstehende, so muß hinsichtlich der Bedeutung der Familienforschung für die Frage der Cariesvererblichkeit gesagt werden, daß trotz vorliegender scheinbar stark positiver Familienforschungsergebnisse doch sehr gewichtige Einwände bestehen, die geeignet sind, die Bedeutung dieser Art von Forschung etwas einzuschränken. Auf alle Fälle könnte immer nur innerhalb der Familie eine Disposition zur Caries vererbt werden, aber natürlich nie die Caries selbst.

Zwillingsforschung. Zwillingsforschungen liegen auch auf dem Gebiete der Caries bereits in etwas größerem Umfange vor. Eine der ersten genaueren Untersuchungen stammt von PRAEGER. Er ging von der Überzeugung aus, daß im allgemeinen eine Caries nicht vorkommt außer an den sog. 4 Prädiaktionspunkten, nämlich Fissuren, Approximalflächen, foramina coeca, Winkel zwischen Zahn und Zahnfleisch am Zahnhals. Von diesen sei wohl der letzte paratypisch, die andern 3 aber seien alle idiotypisch, und zwar Punkt 1, weil die Kronenform festliege und erblich sei, Punkt 2, weil die Raumenge, die zur Approximalcaries führe, auch erblich sei, und Punkt 3 aus dem gleichen Grunde. PRAEGER fand im übrigen eineiige Zwillinge an gleichen Zähnen rechts und links in 40% erkrankt, an dem gleichen Zahn der gleichen Seite in 4%; derselbe einzelne Zahn, jedoch auf der Gegenseite erkrankt, fand sich in 2%, derselbe Zahn der gleichen

Seite, dazu noch ein gleicher Zahn der Gegenseite in 17% bei EZ. Aus alledem kam PRAEGER zu dem Schluß, daß die Caries zu $\frac{1}{2}$ bis $\frac{2}{3}$ in erblichen Faktoren begründet sei.

In einer im gleichen Jahre (1924) erschienenen Arbeit kommt WEITZ zu einer ähnlich positiven Einstellung. Auch er sieht eine wichtige Bestätigung für die Berechtigung hierzu in der Tatsache, daß bei EZ die Caries gewöhnlich die einander entsprechenden Zähne befällt und daß die Erkrankung an den gleichen Stellen und im gleichen Umfang eintritt; Abweichungen hiervon stellten ausgesprochene Ausnahmen dar. Man kann all das, meint WEITZ, ohne Annahme einer den entsprechenden Zähnen gemeinsamen in der Erbanlage begründeten Anfälligkeit gegen Caries auf keine Weise erklären. Nach TÜRCCKHEIM, der sich dabei auf Untersuchungen von KAUFMANN stützt, ist übrigens nicht so sehr die Übereinstimmung von Carieserkrankung an typischen Stellen, sondern das symmetrische Auftreten an atypischen Stellen das wichtigste Moment für die konstitutionelle Bedingtheit der Caries und damit auch für die Erbforschung. Ähnliche Gesichtspunkte wie die vorstehenden wurden auch von LEWIN bei seinen Zwillingsforschungen berücksichtigt und teilweise mit erstaunlich hohen übereinstimmenden Ziffern belegt, die zum Teil noch erheblich über die von PRAEGER hinausgehen. Insbesondere spielt bei der Übereinstimmung auch wieder die Kauflächencaries und der I. Molar eine große Rolle. Trotzdem möchte übrigens der Autor nicht ganz die rückhaltlose Bejahung der Erbllichkeit aussprechen wie PRAEGER. Diesen Autoren, die in der Hauptfrage doch grundsätzlich stark positiv eingestellt sind und zu denen neuerdings noch URSULA FRÖLICH getreten ist, stehen vor allem SIEMENS und HUNOLD sowie KORKHAUS gegenüber, die aus ihrem Zweifel an der Bedeutung der Vererbung bei der Caries keinen Hehl machen. Die beiden ersteren gelangen auf Grund ihrer statistischen Erhebungen zu dem Ergebnis, daß den Erbanlagen eine praktisch irgendwie ins Gewicht fallende Bedeutung nicht zukommt. KORKHAUS meint zwar, daß der Wechsel der Carieslokalisation auf eine phylogenetisch veränderte Form der Zahnkronen und auf eine heute ungünstigere Form des Interdentalraumes hindeute, Momente, die als idiotypische Faktoren cariesfördernd wirken; ob ihr Einfluß jedoch im Zusammenspiel mit den andern sehr groß sei, könne mit Recht bezweifelt werden; keinesfalls ließe sich bis jetzt mit Bestimmtheit etwas über erbliche Disposition zur Caries sagen, soweit die strukturelle Minderwertigkeit im Aufbau in Betracht kommt. RITTER möchte die genotypische Bedeutung bei der Caries höchstens auf die Fälle beschränkt wissen, bei denen symmetrische Verkalkungsstörungen eine Disposition für ihre Entstehung schaffen würden.

KORKHAUS hat auch die wichtigsten Punkte, die für PRAEGER und seine Einstellung maßgeblich waren, mit guten Gründen widerlegt, so daß nurmehr wenig dazu zu sagen bleibt. Vor allem eine wichtige Feststellung, nachdem immer die Vererbung einer veränderten Kronenform und vertiefter Furchen als idiotypischer Grund herausgehoben wird: von WEIDEMANN sind die Zähne der schlesischen Grabfunde aus der Jungsteinzeit auf das genaueste nach dieser Richtung untersucht worden und nichts hat sich — abgesehen von den Weisheitszähnen — deutlich verändert erwiesen außer der Größe der Pulpahöhle. Die Cariesziffer aber betrug, wie schon erwähnt, damals 1,73% und der Anteil an Fissurencaries war gleich Null; selbst im 17. Jahrhundert, wo doch die Cariesziffer bereits deutlich hinaufgegangen war, war nach den Untersuchungen von GERHARDT die Fissurencaries fast noch unbekannt — wenigstens in Schlesien. Weiterhin: wenn hauptsächlich vom I. Molaren und dem symmetrischen Auftreten der Caries gerade an diesem Zahn als positivem Beweisbefund bei der Zwillingsforschung gesprochen wird, so ist nicht zu vergessen, daß es ja der

Zahn ist, der zuerst von der 2. Dentition in dem in 90% milchzahncaries-verseuchten Mund auftritt und am längsten in diesem Milieu stehen muß; die darin liegende große Gefahr gilt doch für den 1. Molaren der rechten Seite genau so wie für den der linken Seite! Damit decken sich auch die Untersuchungen von STEVENS (zit. nach TÜRKHEIM), daß die Milchzahncaries direkt proportional der Erkrankung der 1. Molaren ist. Nun hat man, und zwar gerade auch wieder im Hinblick auf den 1. Molaren und sein so häufiges Befallensein von Hypoplasien davon gesprochen, daß die enorme Cariesziffer dieses Zahnes durch die ererbte strukturelle Minderwertigkeit bedingt sei. Wie schon früher von CALTEUX, so ist neuerdings von KOLDE indessen gezeigt worden, daß speziell die Hypoplasien (als Ausdruck struktureller Minderwertigkeit) nur dann zur Cariesbegünstigung werde, wenn die nach der Geburt eingetretenen Kalkstoffwechselstörung zu solchen Defekten im Schmelz geführt hat, welche eine Retention von gärfähigem Material begünstigten. Daß diese Schmelzdefekte symmetrisch an den 1. Molaren auftreten, ist ganz selbstverständlich, da ja alle vier 1. Molaren auch gleichmäßig von der eingetretenen Kalkstoffwechselstörung befallen werden.

Man sieht, im ganzen bleiben von den als beweiskräftig bei der Zwillingforschung angegebenen Punkten nur wenige, die als unwidersprochen gelten können. Dazu gehören vor allem der Engstand der heutigen Zähne und die heute so häufigen Stellungsanomalien sowie ungünstige Bißverhältnisse. Aber darüber wird ja an anderer Stelle ausführlicher berichtet. Im übrigen sind schon vor 4000 Jahren Stellungsanomalien der Zähne keineswegs etwas seltenes gewesen, nur die Caries war selten!

Die bisherigen Ausführungen könnten den Eindruck erwecken, als ob mit Ausnahme der ganz zuletzt aufgezählten Punkte der Vererbung bei dem Cariesproblem überhaupt jede Bedeutung abgesprochen werden sollte. Davon ist keine Rede! Nur daß das, was bis jetzt als Beweis für eine dominierende Rolle des Vererbungsfaktors, sei es aus der Rassen-, der Familien- oder der Zwillingforschung vorgebracht worden ist, nicht ausreichen kann, um von dieser dominierenden Rolle zu überzeugen, das ist das eine, was hier als Zusammenfassung gesagt werden muß. Bis jetzt hat man im Gegenteil viel stärker den Eindruck, daß gerade bei der Caries die Ernährung und Umweltfaktoren, also die peristatischen Momente vor allem aber die funktionelle Seite viel entscheidender sind als idiopathische Momente. Und doch kann man sich, insbesondere beim Blick über die jahrtausende alte Entwicklung der Cariesfrequenz, dem Eindruck nicht entziehen, daß es sowohl eine vererbte Cariesresistenz wie eine erhöhte vererbte Cariesanfälligkeit geben muß; aber dieses — günstige oder ungünstige — Erbgut genauer zu erfassen, das muß wohl noch der Zukunft überlassen bleiben, wobei zu wünschen wäre, daß vor allem *auswahlsfreie* Zwillinguntersuchungen (und nicht nur eineiige, sondern auch zweieiige und Pärchenzwillinge!) in großer Zahl mithelfen, dieses Ziel recht bald zu erreichen.

3. Parodontose.

Im Eingang zu dem Abschnitt Zahncaries ist bereits gesagt worden, daß auch bei der Parodontose das Grundproblem erst noch einer völligen Klärung bedarf. Ganz besonders ist es das Gebiet der Ätiologie, dem ja auch die Frage der Ererbbarkeit zuzurechnen wäre, auf dem die Unterschiede in der Ansicht noch stark auseinandergehen. Früher unterschied man „Lokalisten“ (die nur in örtlichen Momenten die Ursache sahen), „Konstitutionalisten“ (die ausschließlich von konstitutionellen Momenten eine Entstehung ableiteten) und die „Fusionisten“ (die in einem Zusammenwirken von örtlichen und konstitutionellen

Faktoren die Ursache erblickten). Heute könnte man fast noch die gleiche Unterscheidung treffen, nur daß die „Konstitutionalisten“ außerordentlich an Boden gewonnen haben und — damit auch die Anhänger einer Vererbungsmöglichkeit! Die Schwierigkeit liegt aber nicht nur in der Verschiedenheit der Auffassung von der Ätiologie, sondern viel mehr noch in der Verschiedenheit der Auffassung von dem Begriff Parodontose überhaupt und — was aber schließlich auch anderwärts vorkommt — in der unterschiedlichen Auffassung von dem Begriff Konstitution. Die einen gehen bei dem Begriff Parodontose von dem bekannten klinischen Bilde der Lockerung, Entblößung, Taschenbildung und eventuellen Absonderung aus (also einem letzten Endes rein entzündlichen Zustand, der sog. Parodontitis), die andern gehen von dem aus, was vorher aufgetreten sein muß, damit sich dieses Bild überhaupt erst hat entwickeln können und diese zweite, große Gruppe führt natürlich ihr Weg im besonderen zum Begriff der Konstitution. Gemeinsam ist beiden Gruppen aber wenigstens die eine Erkenntnis, daß, sobald sich gleichviel aus welchen Gründen am Zahnhalteapparat erst pathologische Zustände eingestellt haben, schon die physiologische Belastung genügen kann, um sich als pathologisch auszuwirken und die Erkrankung zu dem unerfreulichen Ende des Zahnverlustes zu führen. Um so mehr ist eine besondere und weit verbreitete Art von Überbelastung allgemein gefürchtet, die in dem Zähneknirschen und -pressen (dem sog. KAROLYI-Effekt) besteht. Diese Überbelastung soll schon bei Kindern in 80% vorkommen und man hat beobachtet, daß sie in manchen Familien bei allen Angehörigen verbreitet ist. JARNER spricht geradezu von einem Knirschertypus, zu dem unter anderen Spasmophile und Neurastheniker ein Hauptkontingent stellen sollen.

Unter den geschilderten schwierigen Verhältnissen läßt sich die Rolle der Vererbung übersichtlich nur behandeln, wenn wir von einer klaren Einteilung der krankhaften Zustände am Zahnhalteapparat ausgehen. Als Sammelname dient die Bezeichnung „*Parodontopathien*“, das sind die Parodontosen im weitesten Sinne, also alle pathologischen Erscheinungen am Zahnhalteapparat überhaupt. Sie zerfallen in zwei große Gruppen, die *Parodontosen im engeren Sinne*, die an sich entzündungsfrei sind und bei denen erst sekundär die Entzündung hinzutritt, und die *Parodontitiden*, bei denen die entzündlichen Erscheinungen von Anfang an das Bild beherrschen. Die Parodontosen im engeren Sinne sind zunächst rein als quantitative regressive Metamorphosen im Sinne der Atrophie oder aber als qualitative regressive Metamorphose im Sinne einer Gewebsminderwertigkeit aufzufassen. Die Parodontitiden (gemeint sind jetzt nur die hier allein in Betracht kommenden marginalen Formen) zerfallen in eine rein örtlich bedingte Untergruppe (die Parodontitis marginalis superficialis) und in eine konstitutionell plus örtlich bedingte Untergruppe (Parod. marg. progressiva), die entweder vom Anfang der Erkrankung an mit dem Bilde der Entzündung klinisch feststeht oder als beinahe unvermeidliche Folge sich an die Parodontosen im engeren Sinne anschließt.

Die vorstehende Einteilung läßt mit den beigegebenen kurzen Erläuterungen schon ungefähr erkennen, wo überall der Erbeinfluß zur Geltung kommen kann. Am stärksten muß er sich ja bei der ersten Gruppe, den Parodontosen im engeren Sinne, bemerkbar machen, insofern sie fast ganz auf ein und dieselbe Formel gebracht werden kann: konstitutionelle Bereitschaft für die Erkrankung des Zahnhalteapparates; aber auch für die zweite Gruppe, die Parodontitiden mit ihrer infektiösen Entzündung kann der Erbfaktor insofern ebenfalls zum Verhängnis werden, als er gleicherweise den Widerstand gegen die Infektion wie auch die reparatorischen und regenerativen örtlichen Leistungen zu beeinflussen vermag. Insofern also kann man BOBER und MUNZEL nur Recht geben,

wenn sie sagen: „Die Parodontose ist zu einem Problem der Konstitutionsmedizin geworden; Konstitutionsforschung aber ist nicht möglich ohne Erbforschung.“

Vielfach wird angegeben, daß bestimmte Konstitutionstypen, so die pyknischen und hypertensiven Formen, dann der asthenische Typ wegen der Begünstigung der Entstehung von Dystrophien, viel mehr zu Parodontose prädisponieren wie andere Typen. Nach CITRON sollen 80% aller Parodontotiker Vagotoniker sein, nach BOEHNHEIM und CITRON sollen 60—75% einen veränderten Grundumsatz haben. Gern wird auch mit dem Schlagwort Arthritismus gearbeitet, wofür aber BOBER und MUNZEL keine Berechtigung gefunden haben; am meisten findet man aber in der Literatur Hinweise auf das neurovegetative und endokrine System. Nun wäre natürlich grundfalsch, alles der Vererbung zuzuschreiben, es gibt vielmehr, wie WESKI richtig sagt, keine Allgemeinstörung, die nicht für das Auftreten parodontaler Erscheinungen verantwortlich zu machen wäre. Bezeichnend dafür ist, daß wir z. B. bei Tieren, die unter Vitamin C-Mangelnahrung standen, alle Veränderungen am Zahnhalteapparat feststellen konnten, die vorhin im Rahmen der Parodontopathien aufgezählt wurden. Etwas ähnlich verhält es sich auch mit den erworbenen Störungen der innersekretorischen Funktion. Es handelt sich eben nicht um eine einzige bestimmte Ursache, die Parodontose ist „vielmehr eine Störung im Aufbau des konstitutionellen Gesamtgefüges der Person und steht somit gleichwertig *neben* innersekretorischen, nervösen, funktionellen und morphologischen Abwegigkeiten im Sinne extremer Variation als Krankheitsdisposition überhaupt“ (BOBER und MUNZEL).

Nummehr noch ein paar spezielle Angaben, und zwar zunächst über die *Rassenforschung*. Die stärkste Betonung einer Beziehung zwischen Rasse und Parodontose finden wir bei HRUSKA, der aber doch etwas über das Ziel hinausschießen dürfte, wenn er (zum Teil auf Grund von Studien in Lappland) meint, es habe den Anschein als ob die Parodontose eine solche Erbständigkeit besitze, daß die Umwelterscheinungen auf sie keinen Einfluß hätten. Nach seiner Ansicht stellte die Parodontose, soweit sie nicht auf Stellungsanomalie und Überlastung zurückzuführen ist, eine Erscheinung dar, die in Europa nur bei solchen Menschen vorkomme, welche Erbteile vorderasiatischer und südasiatischer Völker in sich tragen. Eine rasche Widerlegung erfolgte durch eine Zahnärztin in Abessinien, Frau DABBERT, die feststellte, daß in Äthiopien, wo wir es mit hamitischen (orientalisch-negritischen) Rassen zu tun hätten, die ganz bestimmt Erbteile der südasiatischen Rassen in sich trügen, die Rolle der Umwelt für das Vorkommen der Parodontose *sehr* betont sei. Die Europäer, die nach Abessinien kämen, würden auch schon parodontosekrank, aber nur wegen der radikalen Änderungen der Lebensverhältnisse und der einschneidenden Klimaänderung. KOCH berichtet aus Brasilien, daß die Zahnverhältnisse dort im allgemeinen um so besser wären, je stärker die Pigmentierung ist, also am besten bei den Negern; dagegen seien sie schlecht in den Großstädten, die hauptsächlich von einer rassistisch-gemischten Bevölkerung besiedelt seien. Im übrigen glaubt KOCH, daß auch die Parodontose durch Domestikation gefördert werde und erfährt hierin durch STÄRKE eine Zustimmung. KNOCHE spricht von einer degenerationsbedingten Beeinträchtigung der Funktion bei den Gebissen der europäischen Rassen.

Im Zusammenhang mit dieser Frage der Rassenforschung ist es vielleicht interessant, etwas über die Verhältnisse bzw. der Parodontose in frühesten Zeiten zu hören. Daß bei den alten Ägyptern, wahrscheinlich schon Jahrtausende vor Christus, die Parodontose verbreitet war, kann als sicher gelten und wird zum Teil mit der überfeinerten Kultur erklärt. Von europäischen Funden glaubt man am Schädel von La Chapelleaux-Saints und noch sicherer am Ehringsdorfer Unterkiefer I Parodontose nachgewiesen zu haben. Bei den Grabfunden

der Jungsteinzeit war — wenigstens nach unseren eigenen Untersuchungen — zwar zusammen mit reichlich Zahnstein die harmlosere Parodontitis marginalis superficialis gar nicht selten, aber die progressive Form, um die es sich ja hier hauptsächlich dreht, ist bestimmt auch schon vorgekommen, und zwar in Mitteldeutschland, nicht aber im Osten des heutigen Deutschlands, wobei allerdings Umweltbedingungen die Hauptrolle gespielt haben dürften.

Sehr aufschlußreich haben sich die anthropologischen Untersuchungen gestaltet, wie sie neuerdings von A. J. HELD, dann aber auch von R. SCHWARZ u. a. durchgeführt worden sind. Mit ihren Ergebnissen decken sich vollkommen die Resultate, zu denen EULER bei der Betrachtung der geschichtlichen Entwicklung der Parodontosen kam: Als einen wichtigen ätiologischen Faktor bei der heutigen starken Verbreitung der Parodontosen müssen wir eine hauptsächlich durch Fehlernährung allmählich entstandene biologische Minderwertigkeit des Zahnstützgewebes ansehen. Diese findet ihren Ausdruck a) in einer verminderten Widerstandsfähigkeit gegenüber der Ausbreitung der Zahnfleischrandentzündung nach der Tiefe zu; b) im Wegfall eines kompensatorischen Knochenanbaues gegenüber dem entzündlichen Abbau am Margo alveolaris; c) in der verlorengegangenen Fähigkeit, gewisse Okklusionsschwierigkeiten durch starke Abkautung auf natürlichem Wege auszugleichen. Dazu kommt, daß der gefährliche Überbiß allmählich häufiger und immer hochgradiger wird.

Familienforschung. Auf diesem Wege ist bisher noch nichts uneingeschränkt Verwertbares für die Bedeutung der Vererbung bei der Parodontose geliefert worden. Es liegt zwar ein Bericht vor, wonach unter 61 Parodontosepatienten im Alter von 21—46 Jahren bei 35%, d. h. also über 50% erbliche Belastung, „festgestellt“ worden sei. Da der betreffende Autor aber hierzu bemerkt: „unter erblicher Belastung waren alle Fälle zusammengefaßt, die angegeben hatten, daß bei ihren Familienangehörigen in verhältnismäßig jungen Jahren die Zähne von allein herausgefallen seien, ferner Nachkommen von Stoffwechsel-, Kreislauf- und Nervenkranken sowie Kranken mit endokrinen Störungen“, so kann man einem solchen Material keine wissenschaftliche Beweiskraft zusprechen. Solange die Familienforschung bei der Parodontose nicht streng nach den geltenden Richtlinien geführt wird, dürfte man kaum von dieser Seite her eine Förderung unserer Kenntnisse über die Vererbungsbedeutung erfahren.

Zwillingsforschung. Hier liegen die Dinge insofern ähnlich wie bei der Familienforschung, als sicheres Material zur Zeit noch nicht vorliegt, wobei freilich zugegeben werden muß, daß gerade hier eine Beschaffung außerordentlich schwierig ist, denn in dem günstigsten Alter der Forschung bei Zwillingen gibt es im allgemeinen noch keine Parodontosen. PRAEGER ist anscheinend der einzige, der darüber etwas mehr sagt, wobei er allerdings gleich hinzufügt, daß das Material, das vorliegt (er hatte zwei in Betracht kommende Paare) nicht sehr reichhaltig ist; er glaubte aber gleichwohl darin einen Fingerzeig für die Bedeutung der erblichen Faktoren bei der Parodontose sehen zu können. WEITZ fand Zahnstein bei einem Zwilling des ersten Paares, woraus kaum ein Schluß zu ziehen wäre, obwohl „damit nicht gesagt ist, daß idiotypische Einflüsse bei seiner (des Zahnsteins) Entstehung nicht außerdem noch mitspielen. In der Tat finden sich in der zahnärztlichen Literatur auch sonst mancherlei Hinweise, daß der Zahnstein, der ja als eine der hauptsächlichsten *lokalen* Ursachen bezeichnet wird, erbmäßig in reichlicher Menge gebildet wird, wobei teilweise an ererbte besondere Speichelverhältnisse gedacht wird.

Zusammenfassend ist über die Rolle der Vererbung bei der Parodontose folgendes zu sagen: Daß die Rolle sehr bedeutend ist, wesentlich bedeutender vielleicht als bei der Caries, darüber herrscht bei den Autoren gleich viel welcher Richtung eine weitgehende Übereinstimmung. Worin aber im einzelnen die Rolle

besteht, darüber bestehen zur Zeit lediglich Vermutungen; nur so viel scheint sicher zu sein, daß die Vererbung — gleichwertig mit anderen Faktoren wie Vitaminmangel, Störung der inneren Sekretion, nervösen und funktionellen Komponenten — direkt oder indirekt zur Bereitschaftsstellung für die Erkrankung des marginalen Zahnhalteapparates erheblich beitragen kann. Sonst ist es aber leider derzeit noch so, wie der bekannteste Interpret der Parodontose, WESKI, vor einiger Zeit in bezug auf den gesamten endogenen Ursachenkomplex gesagt hat: „Lediglich allgemeine Formulierungen sind das bisherige Ergebnis diesbezüglicher Forschungen gewesen.“ Um so mehr ist zu wünschen, daß weitere Untersuchungen im Sinne von BOBER und MUNZEL bald auch über die Einzelheiten bei der Rolle der Vererbung Klarheit verschaffen.

III. Die Vererbung der Anomalien der Kiefer.

1. Bißanomalien.

Das menschliche Gebiß unterliegt, wie bereits erwähnt worden ist, sehr starken peristatischen Einflüssen, so daß es schwierig ist, die vorwiegend genotypisch bedingten Eigenschaften der Über- und Unterzahl von Zähnen, des Tuberculum Carabelli, der Kronenform und Größe der Zähne zu erkennen. Die Schwierigkeiten steigern sich aber noch bei der Entscheidung der Frage nach der genotypischen oder peristatischen Bedingtheit der Bißanomalien und der Stellungsanomalien einzelner Zähne.

Von anerkannt erblichem Charakter sind unter den Bißanomalien die *Progenie* und der *Deckbiß*, unter den Stellungsanomalien das *Diastema* zwischen den mittleren oberen Schneidezähnen, wobei aber, das sei vorausgeschickt, zwischen dem echten und falschen Diastema zu unterscheiden ist, welches peristatischer Natur ist und weiter unten noch näher charakterisiert wird. Wenn auch der genotypische Charakter der Progenie, des Deckbisses und des Diastemas erkannt ist, so ist andererseits der Erbgang dieser Anomalien bisher noch unklar gewesen.

Ein großes Verdienst in der Erforschung der Progenie fällt RUBBRECHT zu. An Hand von Bildnissen ist es ihm gelungen, die bekannte Progenie oder wie der Laie sagt, die hängende *Unterlippe der Habsburger* über 5 Jahrhunderte zu verfolgen, wobei er festgestellt hat, daß dort, wo homozygote Progenieanlagen zur Kreuzung gelangt sind, die Anomalie ganz besonders stark in Erscheinung getreten ist. Von den wahrscheinlich intermediären Formen, die man im orthodontischen Sprachgebrauch mit Retrognathie und mit Rückstand der oberen Frontzähne zu bezeichnen pflegt, nimmt RUBBRECHT an, daß sie zwar peristatischer Natur sein können, häufig aber auch genotypischen Charakter haben. Progenie und Retrognathie sind nach RUBBRECHT's Feststellungen dominante Erbmerkmale. RITTER hat unter 96 EZ-Paaren 2 Paare mit konkordanter Progenieanlage und bei 122 ZZ-Paaren 1 Paar beobachtet, bei dem nur ein Zwilling eine Progenie gehabt hat. Vater und Großvater und die älteste Schwester dieses ZZ-Paares haben ebenfalls eine Progenie, während die ältere Schwester keine Bißanomalien hat (Abb. 6 und 7). Bei 3 weiteren ZZ-Paaren findet sich ferner eine Progenieanlage nur bei einem Zwilling.

RUBBRECHT hat bereits darauf hingewiesen, daß die phänotypische Auswirkung der Progenieanlage recht verschiedene Grade annehmen kann. RITTER hat diese Ansicht an seinem Zwillingmaterial bestätigt gefunden und im Tierzuchtexperiment verschiedene Abstufungen von der normalen Okklusion bis zur voll ausgebildeten Progenie herausgezüchtet. Den Zuchtversuchen hat folgende Überlegung zugrunde gelegen:

Zur Erklärung der Bißanomalien sind bisher hauptsächlich peristatische, auf das Gebiß einwirkende Faktoren herangezogen worden. Nur der Progenie, dem Deckbiß und dem Diastema hat man erblichen Charakter zugestanden. Es besteht wohl auch darüber Einigkeit, daß ein gutgeformtes, fehlerfreies Gebiß genotypischer Art und frei von Einflüssen der Umwelt ist. Über die zahlreichen

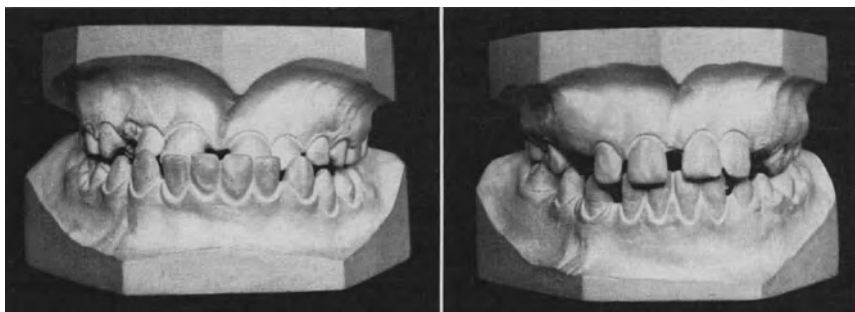


Abb. 6. ZZ ♂, 10 J. Progenie in der Entwicklung nur bei einem Zwilling; verschieden großes Diastema bei beiden Zwillingen.

Formen zwischen normal und anormal, über die intermediären Typen, sei es, daß es sich nur um Stellungsanomalien einzelner Zähne oder um Bißanomalien handelt, sind die Ansichten aber durchaus verschieden. RITTER ist deshalb, um auch hier zu einer Entscheidung beizutragen, von der Voraussetzung ausgegangen, daß Anomalien des Gebisses, wenn sie nicht nur peristatischen, sondern auch

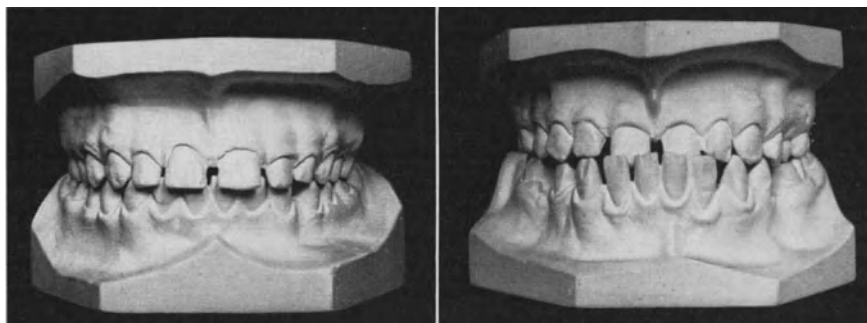


Abb. 7. Zwei ältere Schwestern der ZZ in Abb. 6. Progenieanlage bei einem Mädchen. Lücken zwischen den Zähnen.

genotypischen Charakter haben, auch durch eine bestimmte Zuchtwahl, nämlich durch Kreuzung im Genotypus verschiedener Gebißformen gezüchtet werden können. Beim Menschen ist eine solche Zuchtwahl nicht möglich, deshalb ist der Tierzuchtversuch zur Anwendung gekommen.

Bei der oben bereits erwähnten Kreuzung zwischen einem langschädeligen Schäferhund und einer breitschädeligen Boxerhündin sind die sonst intermediär erscheinenden 10 Bastarde der F_1 -Generation in der Gebißgestaltung hauptsächlich dem Gebiß des Schäferhundes ähnlich gewesen. Nur bei 3 Bastarden haben sich Anomalien bemerkbar gemacht, und zwar ist bei einem Hund ein sog. Kopfbiß der Schneidezähne, bei einem anderen ein Vorbiß der linksseitigen und bei einem dritten Hund ein Vorbiß sämtlicher unteren Schneidezähne aufgetreten. Die voneinander verschiedenen elterlichen Gebißformen

haben also bei der F_1 -Generation teilweise Anomalien im Schneidezahnbereich hervorgerufen, die man sonst wohl nicht als Unterform einer Progenie ansehen würde. Da aber hier die Progenie der Boxerhündin bekannt ist, dürfte an dieser Diagnose kein Zweifel bestehen. Die beschriebenen Anomalien sind jedoch nur geringfügige Abweichungen von der sonst dominant gebliebenen Gebißart des Schäferhundes.

Die Dominanz hat aber nur phänotypische Bedeutung, indem sie das äußere Erscheinungsbild bestimmt. Genotypisch ist sie bedeutungslos, da ein mit dominanten Eigenschaften ausgestatteter Bastard dieselben reinen Geschlechtszellen bei der weiteren Fortpflanzung bildet, wie ein Bastard mit intermediärem Erscheinungsbild.

Wie stark die Verschiedenartigkeit der elterlichen Gebißgenotypen sich auf die Gebißgestaltung der Nachkommenschaft auswirken kann, geht hauptsächlich aus folgendem Kreuzungsversuch hervor: Die aus der F_1 -Generation stammende, mit dem linksseitigen Vorbiß der unteren Schneidezähne behaftete Hündin (Nr. 5) ist mit einem aus einer Hochzucht stammenden Boxer rückgekreuzt worden. Vergleicht man die Schädel der aus der Rückkreuzung stammenden Bastarde, so erkennt man, daß das dominante Schäferhundgebiß sich auch heterozygot manifestiert hat, während die recessive Erbanlage des Boxergebisses nur im homozygoten Zustand phänotypisch klar in Erscheinung getreten ist. Bei der Kreuzung der heterozygoten F_1 -Hündin mit dem homozygoten recessiven Boxergebiß (Progenie) hätten zur Hälfte Schäferhund- und Boxergebisse entstehen müssen, was aber auch ungefähr den Tatsachen entspricht; denn 4 Gebisse sind dem Boxer- und 5 dem Schäferhundgebiß ähnlich. Allerdings muß bemerkt werden, daß das recessive Boxergebiß sich in reiner Form nur einmal findet, die 3 übrigen Gebisse stellen bereits intermediäre Typen dar. Von den restlichen 5 Gebissen sind ebenfalls 2 intermediärer Art, sind aber schon mehr dem Schäferhundgebiß ähnlich, die übrigen 3 aber gehören zum Typus des Schäferhundgebisses.

Bei der Rückkreuzung haben sich also ganz besonders die verschiedenen intermediären Typen manifestiert. Die Quantität des Schäferhund- oder Boxergebisses zeigt sich in gleichmäßiger Abstufung. Die Intensität des progenen Boxergebisses hat sich nur in homozygotem Zustande infolge ihrer Recessivität behaupten können. Teilweise ist aber die Intensität doch so stark, daß sie auf die zum Gebißtypus des Schäferhundes gehörige Gebißart ihren unverkennbaren Einfluß ausübt (Abb. 8—15).

Für die Frage der peristatischen oder genotypischen Ätiologie der Biß- oder Stellungsanomalien dürfte noch die bei drei von den Rückkreuzungsbastarden sich in fast identischer Form dokumentierende Asymmetrie von Bedeutung sein. Es ist wohl nicht möglich, daß eine fast identische Asymmetrie bei 3 Hunden sich in gleicher Weise auf peristatische Grundlage dokumentieren sollte. Die Asymmetrie der Okklusion im Schneidezahnbereich scheint also genotypischer Art zu sein. Vielleicht ist sie zustande gekommen infolge verschiedener zeitlicher Auswirkung der gleichen Erbfaktoren, vielleicht ist aber auch das Interferenzprodukt der elterlichen Paarlinge auf beiden Seiten verschieden gewesen.

Die geschilderten Tierzuchtversuche zeigen also, daß es wohl möglich ist, Anomalien des Gebisses zu züchten. Die Verhältnisse können wir ohne weiteres auf den Menschen übertragen. Sehr selten, man kann vielleicht sogar sagen, nie ist hinsichtlich der Gebiß- oder Gesichtsgestaltung, ihrer Größe und Form eine bewußte Gattenauslese getroffen worden. Breit- und Schmalgesichter, kräftige große und grazile kleine Gebisse gelangen wahllos zur Mischung. Nicht immer braucht daraus eine Anomalie des Gebisses oder eine Disharmonie der Gesichtszüge zu entstehen. Es besteht durchaus die Möglichkeit, daß die Kreuzung zweier extremer Typen einen intermediären Typ ergeben, den wir noch als normal



Abb. 8. Deutscher Schäferhund-Stammhund nachfolgender Zucht, aus einer Hochzucht stammend.

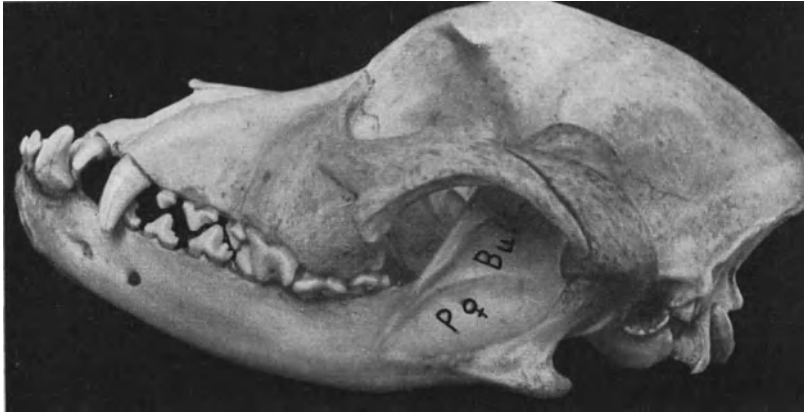


Abb. 9. Boxerhündin-Stammhündin nachfolgender Zucht, aus einer Hochzucht stammend. Breiter, kurzer Oberliefer, oberer rechter 1. Prämolare verdoppelt, unterer rechter 1. Prämolare fehlt.



Abb. 10. Hündin F₁, Nr. 5. Mutter von den Rückkreuzungsbastarden. Linksseitiger Vorbiß der unteren Schneidezähne.



Abb. 11. Hündin F_1 , Nr. 7. Mutter von der F_2 -Generation. Vorbiß der unteren Schneidezähne, überzähliger 4. unterer linker Molar.

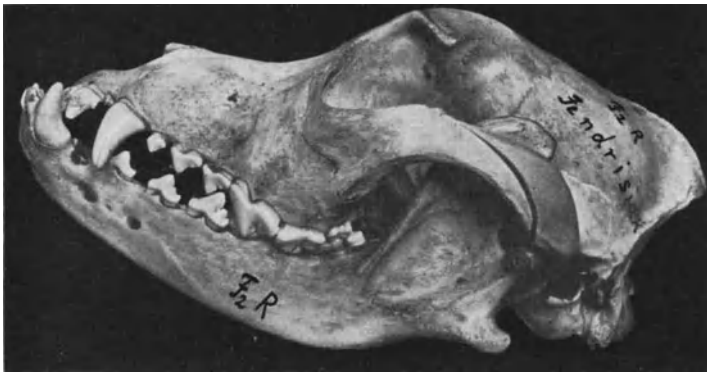


Abb. 12. Hund F_2R , Nr. 2. Retrognathe Stellung des Oberkiefers, jedoch nicht mehr in dem Maße wie bei der Stammhündin Abb. 9. Asymmetrische Okklusion der 3. oberen Schneidezähne, der linke okkludiert distal vom linken unteren Eckzahn, der rechte steht mit dem rechten unteren Eckzahn auf fast gleicher Höhe. Überzähliger unterer 1. Prämolare im linken Unterkiefer. Bei der Macerierung des Schädels sind der normale und der überzählige Prämolare verlorengegangen.



Abb. 13. Hündin F_2R , Nr. 5. Vorbiß der unteren Schneidezähne. Die oberen 3. Schneidezähne okkludieren bereits vor den unteren Eckzähnen, so daß die typische retrognathe Stellung des Oberkiefers (wie bei der Stammhündin und F_2R , Nr. 1 sowie teilweise auch bei F_2R , Nr. 2, 3 und 4) nicht mehr vorhanden ist.

empfinden. Andererseits können aber doch die verschiedensten Zwischenformen auftreten, die besonders beim Gebiß, wo die einzelnen Teile (Zähne) für die

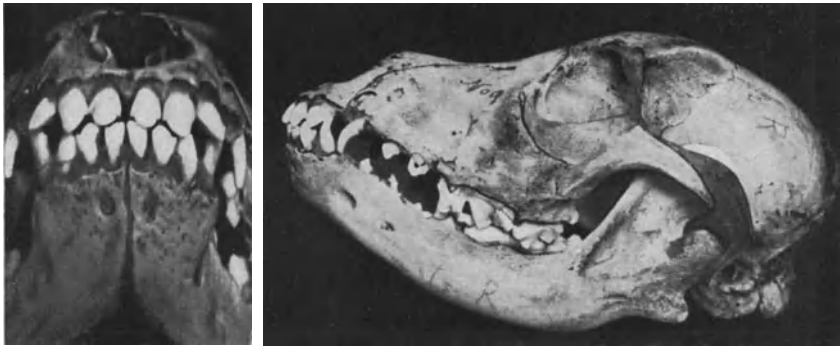


Abb. 14. Hund F₂R, Nr. 9. Die retrognathe Erbanlage der F₁-Bastardhündin (Nr. 5) und des Vaters (Boxer) hat sich bei diesem Hunde gar nicht bemerkbar gemacht. Die bereits durchgebrochenen Schneidezähne okkludieren genau so wie z. B. bei dem rassereinen Schäferhund (Abb. 8). Leider hat dieser Hund getötet werden müssen (Staupe), als der Zahnwechsel noch nicht beendet gewesen ist.

Normalokklusion sehr genau aufeinander abgestimmt sein müssen, zu Anomalien Veranlassung geben. Treten zu den genotypischen Ursachen, die eine Anomalie

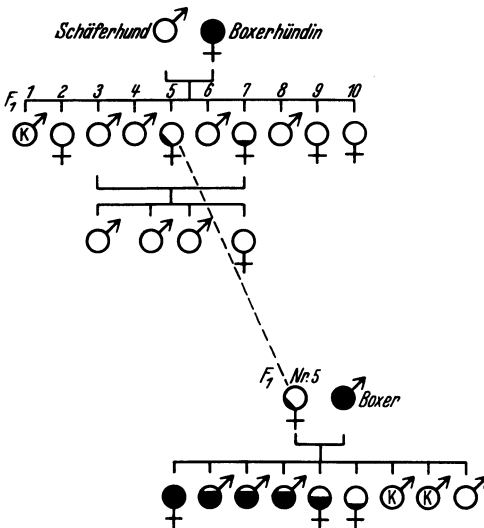


Abb. 15. Stammbaum der Hundezucht für die Vererbung der unterschiedlichen Gebißmerkmale. ○ Schäferhundgebiß; ● Boxergebiß; (K) Kopfbiß der Schneidezähne; ○ linkseitiger Vorbiß der unteren Schneidezähne; ○ symmetrischer Vorbiß der unteren Schneidezähne; ● und ○ intermediäre Gebisse.

des Gebisses bewirken können, noch äußere deformierende Kräfte hinzu, so ergibt sich oft das Bild schwerster Entstellung. Die Abgrenzung der kausalen genotypischen und peristatischen Momente ist in solchen Fällen nicht leicht und deshalb mit Vorsicht zu beurteilen.

Auf Grund der bisherigen Untersuchungsbefunde ergibt sich die weitere Aufgabe zu prüfen, ob nicht der Rückstand des Unterkiefers, der *Distalbiß* oder die zu weit nach vorn gerichtete Entwicklung des Oberkiefers, die *Prognathie*, ebenfalls unter genotypischen Einfluß stehen. Zweifellos sind für diese beiden Anomalien exogene Faktoren mehrfach die Ursache. Zu nennen wären hier vor allem die als Säugling begonnene und in der Kindheit fortgeführte Unart des Fingerlutschens, ferner die adenoiden Wucherungen. Die durch sie entstehende erschwerte Nasenatmung soll einen allseitig komprimierenden Druck auf den Kiefer aus-

üben, wodurch es zur Kompression, hauptsächlich des Oberkiefers und zur Protrusion der oberen Frontzähne kommt. Nun kann man aber auch die Beobachtung machen, daß Patienten wohl einen *Distalbiß*, aber keine Kompression der Kiefer und keine adenoiden Wucherungen haben. Andererseits sieht man häufig normal gestaltete Gebisse mit starken adenoiden Wucherungen

vergesellschaftet. Wahrscheinlich haben auch diese Anomalien oft eine viel weiter zurückliegende Ursache, die im Genotypus begründet ist.

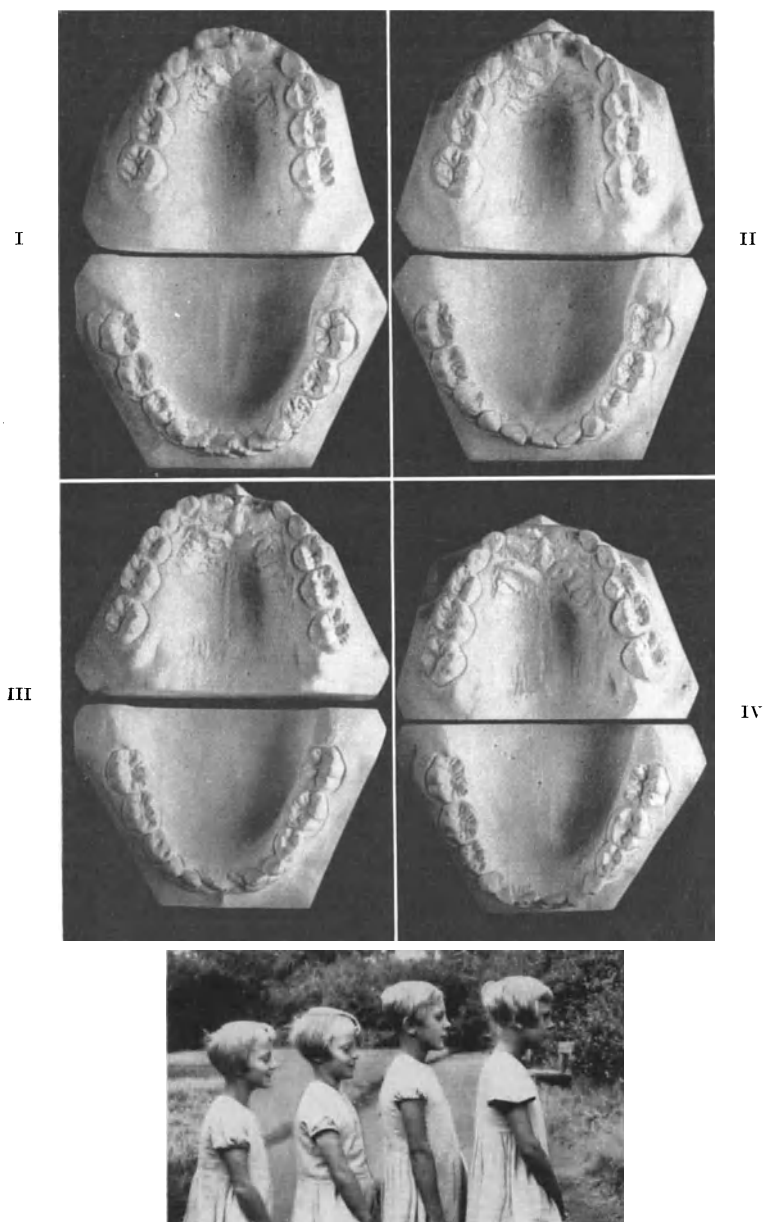


Abb. 16. Vierlinge ♀ (2mal EZ), 8 J. Bei Vierling II fehlt 2 $\bar{1}$. Gleichmäßiger Schneidezahnwechsel bei Vierling I und II bzw. III und IV.

RITTER hat 6 EZ-Paare mit konkordantem beiderseitigem und 1 EZ-Paar mit einem konkordantem rechtsseitigen (links Höcker auf Höckerbiß) Distalbiß beobachtet. Ein EZ-Paar hat linksseitigen Kopfbiß gehabt, während bei einem

weiteren EZ-Paar ein Zwilling beiderseitigen, der andere einseitigen Distalbiß, auf der anderen Seite Höcker- auf Höckerbiß gehabt hat. Auch von den bekannten Vierlingsmädchen in Beuten (Oberschlesien) hat ein Paar, nämlich das größere und stärkere einen konkordanten Distalbiß und eine gleichmäßige Kompression des Oberkiefers mit leichter Protrusion der oberen Frontzähne. Das kleinere und schwächere Pärchen hat ein normal gestaltetes Gebiß (Abb. 16). Nur zwei EZ-Paare haben Diskordanz hinsichtlich des Distalbisses gezeigt. Von den ZZ-Paaren hat nur 1 Paar konkordanten Distalbiß, 12 Paare sind diskordant.

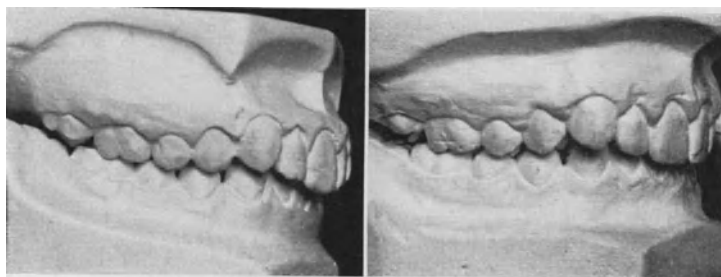


Abb. 17. EZ ♂, 12 J. Konkordanter Distal- und Deckbiß.

Entschieden fällt hier die hohe Konkordanz bei den EZ-Paaren und die Diskordanz bei den ZZ-Paaren auf, so daß man, wenn peristatische Faktoren mit Sicherheit ausgeschaltet werden können, auch dieser Anomalie genotypische Eigenschaft zuerkennen muß. Auch RUBBRECHT, der der Entwicklung des Distalbisses eine längere Betrachtung gewidmet hat, folgert, daß der Distalbiß und

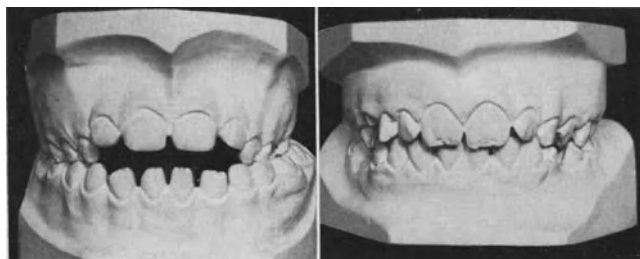


Abb. 18. ZZ ♀, 8 J. Offener Biß bei einem Zwilling, Hypoplasien an den mittleren Schneidezähnen bei dem anderen.

die Prognathie zwar nicht streng erblich sind, daß aber diese oder jene in unterschiedlichem Maße sich forterbe und sogar dominanten Charakter habe. Seine Ansicht gilt jedoch nur in beschränktem Umfange. Nicht immer wird sich eine Anomalie in gleicher Form vererben, Variationen zum Normalen und extremen Anormalen werden hier und da in Erscheinung treten. Daß die verschiedenen Formen des Distalbisses, insbesondere auch des Deckbisses in einer nicht geringen Anzahl von Fällen erblicher Art sind (Abb. 17), beweist RUBBRECHT durch Familienbefunde. Auch in der Manifestation des Distalbisses gibt es mannigfache Abstufungen, die, falls sie nicht peristatischer Art sind, als intermediäre Typen zu deuten sind, was RUBBRECHTS Ansicht widerspricht, der Dominanz annimmt; denn es besteht die Möglichkeit, daß normale elterliche Erbanlagen hinsichtlich Kiefergröße und -form oder die der Vorfahren disharmonieren und zur Entstehung des Distalbisses oder einer Prognathie bei Kindern oder Enkeln Veranlassung gegeben haben. Mangels eines geeigneten Tierversuches kann hier nur die Vermutung ausgesprochen werden.

WEIDENREICH hat sich bereits ähnlich geäußert: „Es ist also nicht nur nicht unmöglich, daß etwaige Disharmonien der Kiefer auf Disharmonien des Erbgutes zurückgehen, sondern von vornherein das Nächstliegende, womit nicht gesagt sein soll, daß das für alle oder auch nur für die Mehrzahl der Fälle zutreffen muß. Denn, wie ZEIGER schon hervorhob, es können auch Umweltfaktoren der mannigfachsten Art auf in sich harmonisches Erbgut derart verändernd einwirken, daß Disharmonien entstehen“.

Eine Anomalie, die noch der Besprechung bedarf, ist der *offene Biß*. Ob er genotypischen oder peristatischen Ursprungs ist, ist noch nicht erwiesen. RITTER hat die Anomalie bei einem einzigen EZ-Paar konkordant und bei 6 ZZ-Paaren diskordant beobachtet. Weitere Zwillingbefunde liegen noch nicht vor, das Material ist also noch zu gering, um daraus die genotypische oder peristatische Bedingtheit der Anomalie abzuleiten. Der offene Biß ist häufig mit hypoplastischen Zähnen vergesellschaftet, was einen Kalkmangel in der Entwicklungszeit als Ursache der Anomalie vermuten läßt. Oft ist diese Kombination aber nicht vorhanden. So hat z. B. das eben erwähnte EZ-Paar keine hypoplastischen Zähne gehabt, ebenso 3 ZZ-Paare, die offenen Biß diskordant aufweisen. Andererseits ist bei 2 ZZ-Paaren der offene Biß mit Hypoplasien der Zähne (bei einem Partner) verbunden gewesen, während bei einem anderen Paar gerade das Mädchen offenen Biß hat, das an den Zähnen keine Hypoplasien zeigt, die Zwillingsschwester dagegen zwar Hypoplasien, aber keinen offenen Biß hat (Abb. 18).

2. Die Vererbung von Stellungsanomalien einzelner Zähne.

Wenn man den Kiefer- und Bißanomalien in einer gewissen Anzahl von Fällen den genotypischen Charakter nicht mehr absprechen kann, so bleibt doch noch zu prüfen, welcher Art die anormale Stellung einzelner Zähne ist. Zweifellos werden Stellungsanomalien häufiger durch peristatische als durch genotypische Einflüsse hervorgerufen und zwar besonders durch Verstümmelung des Milchgebisses. Es gibt Kinder, die der Unart des Lutschens an einem oder mehreren Fingern noch zur Zeit des Zahnwechsels fröhnen und sich auf diese Weise nicht nur das Milch- sondern auch das bleibende Gebiß verstümmeln. Der Lutschefinger, der den Frontzähnen des Oberkiefers anliegt und gleichzeitig auf die unteren Schneidezähne drückt, zwingt diese in eine von der Norm abweichende, gedrehte oder gekippte Stellung. Bei EZ, die häufig dieselben Gewohnheiten haben, ergibt sich oft dasselbe Bild, so daß man ein genotypisches Merkmal zu erkennen glaubt. Eine genaue Anamnese kann hier vor Fehlentscheidungen bewahren, auf die auch KORKHAUS hingewiesen hat. Eine gewisse Form von Zahndrehungen, die sich besonders im Oberkiefer schön manifestieren, ist allerdings für den Genotypus charakteristisch, und zwar nicht als Anomalie selbst, sondern als Folge genotypischer Einflüsse. Sie zeigen eine besonders hohe Konkordanz bei EZ-Paaren. KORKHAUS bringt sie mit der Kieferkompression in Zusammenhang und macht mit A. M. SCHWARZ ferner darauf aufmerksam, daß gewisse Drehungen besonders der oberen Schneidezähne, der Lagerung der Zahnkeime zweiter Dentition entsprechen, wenn sie noch im kindlichen Kiefer ruhen. Hier liegen sie dachziegelartig über- und untereinander, die mittleren Schneidezähne häufig auch in spitzen, nach palatinal geöffnetem Winkel. Normalerweise gleicht sich diese gedrängte Lage der Zahnkeime im Laufe des Kieferwachstums wieder aus. Unter pathologischen Verhältnissen (Lutschen, Kompression der Kiefer durch erschwerte Nasenatmung, behindertes Wachstum durch rachitische Einflüsse) bleibt dieser Zustand erhalten. Die von RITTER erhobenen Zwillingbefunde lassen aber auch einen starken genotypischen Einfluß erkennen. Wahrscheinlich sind auch Stellungsanomalien Folgeerscheinungen der menschlichen Bastardierung, die stattgefunden hat zwischen großkieferigen und kleinkieferigen, zwischen langkieferigen und breitkieferigen, zwischen Menschen mit großen und solchen mit kleinen Zähnen. Zweifellos tritt, wie an den

Hundebastarden erwiesen ist, im Genotypus eine intensive Mischung der elterlichen genotypischen Eigenschaften auf. Kommt z. B. eine Kombination zwischen großen Zähnen und kleinen Kiefern zustande, so muß die unabweisliche Folge eine Bißanomalie der Kiefer oder eine gedrängte, mit Drehungen verbundene Zahnstellungsanomalie sein. Die umgekehrte Kombination — kleine Zähne, große Kiefer — hat Lücken zwischen den Zähnen zur Folge, die allerdings nicht als Anomalie aufgefaßt werden (Abb. 6 und 7).

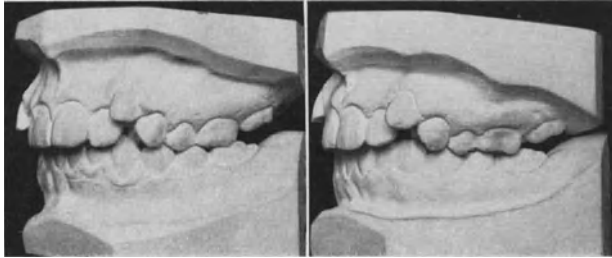


Abb. 19. EZ ♂, 12 J. Konkordanter Eckzahnhochstand.

Für jeden Organismus ist eine Wachstumsgrenze gesetzt, die endgültige Form und Größe ist genotypisch bestimmt, die allerdings durch peristatische Einflüsse in negativem oder positivem Sinne beeinflußt werden kann. Ein Eckzahnhochstand kann z. B. durch vorzeitigen Verlust der als Platzhalter wirkenden Milchzähne zustande kommen. Genotypischen Charakter erhält die Anomalie aber dann, wenn ein beschränktes, genotypisch festgelegtes Kieferwachstum ihn daran vielleicht gehindert hat, in die obere Zahnreihe sich normal einzugliedern.

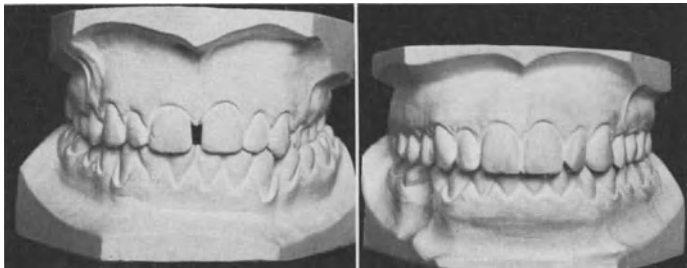


Abb. 20. ZZ ♀, 23 J. Diskordantes Diastema.

Besonders eindrucksvoll manifestiert sich der (nicht immer!) genotypische Charakter dieser Anomalie an EZ, wo ihn RITTER an 4 von 95 EZ-Paaren konkordant beobachtet hat (Abb. 19), während unter 122 ZZ-Paaren sich kein einziger konkordanter Fall befunden hat. Zwar werden bei ZZ-Paaren häufig dieselben gleichzeitigen Milchzahnverluste zu verzeichnen sein, so daß es ebenfalls zu Eckzahnhochstand und anderen konkordanten Anomalien kommt, die als Extraktionsfolgen zu verzeichnen wären. Die Konkordanz der Anomalie bei 4 EZ spricht doch aber sehr für häufig genotypisch bedingte Ursachen der Anomalie.

Eine besondere Besprechung erfordert das echte Diastema zwischen den mittleren Schneidezähnen des Oberkiefers (Abb. 3 und 20), das nur genotypischen Ursprungs ist und mit dem erworbenen Diastema nicht verwechselt werden darf. Genotypischen Charakter hat das Diastema nur dann, wenn in einem vollbezahnten ausgewachsenen Gebiß zwischen den mittleren Schneide-

zähnen eine Lücke klafft, über deren Breite Beobachtungen von 2—8 mm vorliegen. Auch bei einem im Wachstum begriffenen Gebiß kann eine Lücke zwischen den mittleren Schneidezähnen sowohl des bleibenden als auch des Milchgebisses auftreten. Häufig kommt aber im Laufe des Wachstums noch ein vollkommener Lückenschluß zustande, so daß die letzte Entscheidung über die genotypische oder peristatische Natur der Lücke erst nach beendetem Durchbruch der bleibenden Zähne getroffen werden kann. Über die Ätiologie des Diastemas bestehen verschiedene Theorien, deren Aufzählung hier nicht möglich ist. Oft beobachtet man, daß nicht nur eine Lücke zwischen den mittleren Schneidezähnen, sondern auch zwischen den übrigen Zähnen des Oberkiefers und auch des Unterkiefers vorhanden ist. Vielleicht sind dies Fälle, wo die zu geringe Größe der Zähne zur Größe der Kiefer in Disharmonie steht und infolge dessen zwischen den Zähnen Lücken auftreten. Vielleicht ist die Entstehung des Diastemas überhaupt auf diese Disharmonie zurückzuführen, nur die Manifestation, ob Lücke zwischen den mittleren oder auch zwischen den übrigen Zähnen, besonders den Schneidezähnen, mag verschieden sein.

Zusammenfassend läßt sich also von den Stellungsanomalien der Zähne sagen, daß ein Teil peristatischen Ursprungs ist, ein gewisser Prozentsatz aber genotypischen Charakter hat. Der Erbgang des Diastemas scheint dominant zu sein, vielleicht stellt es aber auch eine Intermediäerscheinung dar, die bedingt ist durch eine Disharmonie zwischen Zahn- und Kiefergröße in der Kombination: kleine Zähne — große Kiefer.

Schrifttum.

ABEL, W.: Zähne und Kiefer in ihren Wechselbeziehungen bei Buschmännern, Hottentotten, Negern und deren Bastarden. *Z. Morph. u. Anthropol.* **31** (1933). — ADLOFF: Einige Bemerkungen über die überzähligen Zähne in der Schneidezahngegend des Menschen. *Dtsch. Mschr. Zahnheilk.* **1918**, 1.

BOLK: Das CARABELLISCHE Höckerchen. *Vjschr. Zahnheilk.* **1915**, 81. — Die überzähligen oberen Incisivi des Menschen. *Dtsch. Mschr. Zahnheilk.* **1917**, 185.

DIETRICH, OTTO: Familienforschungen über die Zahnverhältnisse im oberen Schächental. Diss. Zürich 1932.

FRÖHLICH, EUGEN: Die Erblichkeit der Dysostosis cleidocranialis. *Dtsch. Mschr. Zahnheilk.* **1937**, H. 3, 157.

GASPAR, JOH.: Analyse der Erbfaktoren des Schädels bei einer Paarung von Ceylon-Nackthund und Dackel. — GOLDSCHMIDT, R.: Physiologische Theorie der Vererbung. Berlin: Julius Springer 1927. — GÜTT-RÜDIN-RUTKE: Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses. Gesetz und Erläuterungen, 2. Aufl. 1936.

HERMANN, M.: Ein Fall von Dysostosis cleidocranialis. *Vjschr. Zahnheilk.* **1932**, 471. — HESSE, G.: Weitere Befunde am Zahnsystem dysostotischer Individuen. *Z. Stomat.* **1926**, H. 3. — HODGE and FINN: Hereditary opalescent Dentin. *J. Hered.* **1938**, H. 9, 359.

JÖHR, A. C.: Reduktionserscheinungen an den oberen seitlichen Schneidezähnen. *Arch. Klaus-Stiftg* **9**, H. 1 (1934).

KAFTAN: Eigenartige Verfärbungen und Zerstörungen der Zähne. *Zahnärztl. Rdsch.* **1926**, H. 13, 222. — KESSLER: Eine eigenartige ererbte Konstitutionsanomalie der Zähne (Odontochromose?). *Zahnärztl. Wschr.* **1934**, 700. — KORKHAUS: Die erste Dentition und der Zahnwechsel im Lichte der Zwillingforschung. *Vjschr. Zahnheilk.* **1929**. — Zahnkaries und Vererbung. Ergebnisse der Zwillingforschung. *Dtsch. zahnärztl. Wschr.* **1929**. — Die Vererbung der Anomalien der Zahnzahl. *Korresp.bl. Zahnärzte* **1929**. — Der erbliche Anteil an der Entstehung der Zahnwurzelform. *Schweiz. Mschr. Zahnheilk.* **1929**. — Anormale Merkmale der äußeren Kronen- und Wurzelform und die Frage ihrer erblichen Bedingtheit. *Dtsch. Mschr. Zahnheilk.* **1930**, 593. — Die Vererbung der Zahnstellungsanomalien und Kieferdeformitäten. *Z. Stomat.* **1930**. — Die Vererbung der Zahnfarbe. *Beitr. zur Zwillingforschung. Z. Konstit.lehre* **1930**. — Ätiologie der Zahnstellungs- und Kieferanomalien. *Fortshr. Orthodont.* **1931**. — KNOCHE: Die Progenie in der Nachkommenschaft Goethes. *Dtsch. Mschr. Zahnheilk.* **1916**, 220. — KRANZ: Die innere Sekretion als biologischer Faktor bei der Entwicklung des Skeletts, spez. der Zähne der Säugetiere. *Dtsch. Mschr. Zahnheilk.* **1916**.

LEHMANN, W.: Die Bedeutung der Erbveranlagung bei der Entstehung der Rachitis. *Z. Kinderheilk.* **1936**.

- MEYER, W.: Normale Histologie und Entwicklungsgeschichte der Zähne des Menschen, 1932.
- PETER, K.: Atlas der Entwicklung der Nase und des Gaumens beim Menschen, 1913. —
- PFANNER, K.: Vererbung der Zahnkaries. Schweiz. Mschr. Zahnheilk. 1937, H. 2, 200. —
- PRAEGER, W.: Pathologische Befunde bei einem Zwillingpaar. Dtsch. zahnärztl. Wschr. 1933.
- RITTER, R.: Anomalien an Hundegebissen. Fortschr. Orthodont. 1933. — Untersuchungen über die mesio-distalen Größenverhältnisse der Zähne des Oberkiefers zu denen des Unterkiefers. Fortschr. Orthodont. 1933. — Vererbung von Anomalien der Kiefer und Zähne. Berlin: Hermann Meußner 1937. — RUBBRECHT: Der Unterkieferprognathismus und dessen Vererbung nach dem MENDELSchen Gesetz. Province dent. 1930, 322. — Die Unterkieferprognathie im Hause Habsburg und ihre Vererbung. Rev. belge Stomat. 1930, 175. — Über maxillo-faziale, sagittale Variationen und die Erbllichkeit nach MENDEL. Rev. belge Stomat. 1930, 1, 61, 119.
- SCHWARZ, A. M.: Der Wandel in unserer Auffassung über die Genese der Okklusionsanomalien. Fortschr. Orthodont. 1931.
- TRAUNER, R. u. O. PREISSECKER: Zur Klinik und Vererbung der Zahnunterzahl. Z. Stomat. 1933, 1159.
- VERSCHUER, O. v.: Die vererbungsbiologische Zwillingsforschung. Ihre biologischen Grundlagen. Studien an 102 eineiigen und 45 zweieiigen Zwillings- und an 2 Drillingspaaren. Erg. inn. Med. 1927. — Die Konstitutionsforschung im Lichte der Vererbungswissenschaft. Klin. Wschr. 1929. — Erbpathologie, 1934.
- WALKER, RUDOLF: Familienforschungen über die Zahnverhältnisse in 3 ernerischen Tälern. Diss. Zürich 1936. — WEIDENREICH: Körperbautypus, Gesichts- und Kiefergestaltung und die Selbstregulation von Disharmonien. Parodontium 1931, H. 1. — WERTZ: Über die Bedeutung der Erbmasse für das Gebiß nach Untersuchungen von eineiigen Zwillingen. Dtsch. Mschr. Zahnheilk. 1924. — Über die Vererbungsfragen in der menschlichen Pathologie. Klin. Wschr. 1926. — WILLNER, HANS: Ektodermale Mißbildungen. Dtsch. Z. Mund- und Kieferheilkde 1936.
- ZEHNDER, ARNOLD: Zur Kenntnis der Somatologie der mongoloiden Idiotie unter besonderer Berücksichtigung der Kiefer- und Zahnverhältnisse auf Grund der Untersuchung von 36 Fällen. Diss. Zürich 1937. — ZEHNDEr, EUGEN: Zur Kenntnis der Somatologie des endemischen Kretinismus unter besonderer Berücksichtigung der Kiefer- und Zahnverhältnisse auf Grund der Untersuchung von 78 Fällen. Diss. Zürich 1937. — ZILKENS: Zahnbefunde bei zwei Fällen von Dysostosis cleidocranialis. Dtsch. Mschr. Zahnheilk. 1927, H. 11.

Erbpathologie der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten.

Von W. LEHMANN, Breslau und R. RITTER, Breslau.

Mit 11 Abbildungen.

I. Entwicklung des normalen Gaumens.

Mehrere Gewebsleisten umrahmen bei einem 4 Wochen alten Embryo die Mundbucht, und zwar setzen sie sich zusammen aus dem Stirnfortsatz, den paarigen Ober- und Unterkieferfortsätzen, die dem ersten Kiemenbogen entstammen. Der Stirnfortsatz zerfällt wieder in den Proc. nasalis medialis und in die Proc. nasales laterales, die die Nasenöffnung umschließen. Die Mundwinkel werden durch einen Einschnitt zwischen Ober- und Unterkieferfortsätzen angedeutet. Seitliche Nasenwand und Nasenflügel entstehen später aus den äußeren Nasenfortsätzen, während der mittlere Nasenfortsatz, das Nasenseptum, den mittleren Teil der Oberlippe und den Zwischenkiefer bildet. Die Oberlippen-seitenteile und die Unterlippe entstehen durch Einsenkung des verdickten Epithels aus den Kieferfortsätzen, wobei sich gleichzeitig der Mundvorhof, das Vestibulum oris anzudeuten beginnt. Die Verkleinerung der zunächst noch verhältnismäßig großen Mundspalte nimmt von den Mundwinkeln ihren Ausgang.

Während der eben geschilderten Vorgänge schreitet die Entwicklung in der Mundhöhle selbst auch ständig fort. Um die 8. Embryonalwoche herum entstehen an der Innenfläche der Oberkieferfortsätze Leisten, die sich allmählich entgegenwachsen, um schließlich miteinander und mit dem Zwischenkiefer zur Gaumenplatte zu verschmelzen. Canalis incisivus, Sutura palatina und Sutura incisiva stellen später noch die Verschmelzungsstellen dar.

II. Entstehung der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten.

Aus jeder der eben geschilderten Vereinigungsstellen kann nun bei der Entwicklung das Zusammenwachsen ganz oder teilweise ausbleiben, woraus sich die außerordentliche Mannigfaltigkeit der Spalten ergibt. Obwohl die genealogische Mißbildungsforschung noch immer eifrig bemüht ist, die Ätiologie der Spaltbildungen zu erforschen, so scheint sich aber doch gerade in den letzten Jahren die Erkenntnis Bahn gebrochen zu haben, daß die Spalten weniger auf fehlerhafter Entwicklung beruhen, sondern in der Erbanlage verankert sind. G. JUSR kennzeichnet den gegenwärtigen Stand der Vererbungsforschung um die Lippen-Kiefer-Gaumenspalten wie folgt:

„Wenn sich aus dem Für und Wider der bis in die neuere Zeit hinein geführten Diskussion über *amniogene* oder *genische Bedingtheit von Hasenscharten und Gaumenspalten* als Ergebnis in aller Klarheit herausstellte, daß die auf mechanische Verursachung zurückführbaren Gesichtsspalten der genannten Art durchaus in der Minderzahl gegenüber den *erblichen* Gesichtsspalten sind, so läßt sich auf die sich nun sofort erhebende Frage nach der spezifischen Art und Weise, in welcher diese erblichen Mißbildungen vererbt, bzw. ererbt werden, auf die Frage also nach ihrem Erbgang, keine so eindeutige Antwort geben. Dies erscheint vielleicht auch als nicht weiter verwunderlich, wenn man allein daran

denkt, daß Charakter und Ausmaß dieser Spaltbildungen in außerordentlich weiten Grenzen zu variieren vermögen.“ BIRKENFELD glaubt, daß eine größere Anzahl von Erbfaktoren für die Ausbildung der verschiedenen Grade der Spaltbildung notwendig ist“. C. H. SCHRÖDER vertritt die Auffassung, „daß es mehrere verschiedene Biotypen der Lippen-Kiefer-Gaumenspalte gibt, deren jede für sich erblich ist“, wobei der Erbgang am häufigsten recessiv, daneben geschlechtsgebunden recessiv und unregelmäßig dominant zu sein scheint.

Die amniogene Mißbildungstheorie, die von v. WINKEL, FRONHÖFER und DRAUDT besonders vertreten worden ist, wird jetzt fast ausschließlich abgelehnt. Die in den Spalten beobachteten Reste von SIMONARTSCHEN Bändern werden von H. COENEN als Folge, nicht aber als Ursache der Spalten bezeichnet. C. H. SCHRÖDER nimmt an, daß Amnionstränge sich in den offenen Scharten oder an dem vorspringenden Zwischenkiefer verfangen und auch verwachsen. Da diese Amnionstränge häufig mit anderen Mißbildungen auftreten, folgert er daraus, „daß die primäre Entwicklungsstörung nicht nur die Frucht selbst, sondern auch den frühembryonalen Ektodermaabkömmling, das Amnion betrifft“. Bei gleichzeitiger Frucht- und Amnionmißbildung scheint eine gemeinsame kranke Erbanlage die Ursache zu sein, wobei eine Amnionmißbildung keine Fruchtmißbildung zur Folge zu haben braucht, also eine Spalte ursächlich nicht durch Amnionverwachsungen im Bereich der Spalte entstanden ist. Als amniogen bezeichnet C. H. SCHRÖDER nur solche Spalten, die nicht den physiologischen embryonalen Furchen entsprechen. Es herrscht hier eine gewisse Systemlosigkeit, die auch DEBRUNNER, HELLNER und KIEWE bei anderen durch amniotische Einflüsse verursachten Mißbildungen des menschlichen Körpers beobachtet haben.

Auch AXHAUSEN lehnt die amniogene Entstehungsursache ab: „Die lange Zeit angeschuldigte Wirkung amniotischer Stränge darf heute wohl als gegenstandslos betrachtet werden“.

Die Nachkommen eines Lippen-Kiefer- oder Gaumenspaltenträgers können erfahrungsgemäß, wenn Vererbung stattfindet, die mannigfachsten Formen der Spaltbildung erben, angefangen von der kleinsten Lippenkerbe bis zur breit klaffenden Lippen-Kiefer-Gaumenspalte. Diese Manifestationsmöglichkeiten sind scheinbar ganz von der Intensität oder der Durchschlagskraft des pathologischen Gens gegenüber dem normalen Allel, vielleicht aber auch von der Stärke peristatischer Einflüsse einerseits und dem individuellen Widerstand des Genotypus andererseits abhängig. LENZ vermutet, daß ein und dieselbe Anlage verschieden schwere Grade zur Folge haben kann, daß es sich also um eine entwicklungslabile Anlage handelt. G. JUST rechnet mit der Möglichkeit, „daß bei der Vererbung der Gesichtsspalten mit ihrer hohen Variabilität quantitative Gen-Verschiedenheiten eine Rolle spielen könnten, daß also hier ein Prinzip gültig sein könnte, das neuerdings (vgl. JUST, 1930, 1934) auch in der menschlichen Erbbiologie eine immer höhere Bedeutung zu gewinnen beginnt: das Prinzip der multiplen Allelie.

Wie JUST bereits betont hat, ist eine genaue Prüfung der erwähnten ätiologischen Möglichkeiten jedoch schwer durchzuführen.

„Erstens ist es nicht immer ohne weiteres möglich, Schwere des klinischen Befundes und Schwere der Störung des Entwicklungsgeschehens als solcher gleichzusetzen. Eine relativ leichte Störung im Entwicklungsverlauf, über deren Wesen im Sinne kausalentwicklungsphysiologischen Verständnisses wir ja für die Gesichtsspalten nicht genügend wissen, könnte doch zu einem, was den individuellen Endzustand der Entwicklung betrifft, schwer krankhaften Prozeß führen, oder könnte, je nachdem, in welche entwicklungsphysiologische Gesamtsituation der Störungsvorgang jeweils individuell hineinfiel, zu einem bald leichteren, bald schwereren pathologischen Endergebnis führen.

Zweitens muß die Variabilität berücksichtigt werden“ (JUST).

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen zwei verschiedenen Phänotypen von Spaltbildungen, nämlich zwischen den quantitativen Variationen nach dem Grad der Mißbildung (Lippenkerbe bis zur durchgehenden einseitigen Kiefer-Gaumenspalte) und zwischen den Schwankungen nach der symmetrischen oder asymmetrischen Ausdehnung des Merkmals. Beide können dieselbe Ursache haben. Oft tritt die Mißbildung bilateral-symmetrisch auf, öfter jedoch einseitig rechts oder links, wobei wieder die linke Seite häufiger bevorzugt wird. Darin ist eine erb- oder umweltbedingte Disposition zu erblicken, wofür zur Zeit noch keine Erklärung gegeben werden kann. So sah C. H. SCHRÖDER unter 255 Fällen 83 Patienten mit linksseitiger (32,6%) 40 Patienten mit rechtsseitiger (15,7%) und 64 Patienten mit doppelseitiger (25,1%) Spaltbildung. Die restlichen 68 Fälle (26,6%) betrafen mediane Spalten des harten oder weichen Gaumens.

H. FUSS stellte bei 64 Mißbildeten 29mal Linksseitigkeit und 16mal Rechtsseitigkeit fest (64,4% : 35,6%).

C. H. SCHRÖDER mißt dem vorwiegenden Befallensein des männlichen Geschlechts für die Beurteilung der Erblichkeit besondere Bedeutung bei. Unter den eben genannten 255 Fällen betrafen das männliche Geschlecht 164 (64,3%) und das weibliche 91 (35,7%) Fälle. J. SANDERS verzeichnete unter 392 Spaltenträgern 63,8% männliche und 36,2% weibliche. BIRKENFELD stellte unter 385 Fällen 61,3% männliche und 38,7% weibliche fest. Schließlich beobachteten noch H. FUSS ein Verhältnis von 62,5% : 37,5%, EICKER (unter 69 Fällen) 58,3% : 41,7% und LOFFING 56,4% zugunsten des männlichen Geschlechts. H. FUSS glaubt das Überwiegen des männlichen Geschlechts bei den Spaltbildungen damit zu erklären, daß mit einer Spalte behaftete Männer mehrfach zur Fortpflanzung kommen, als entstellte Frauen. „Da aber die Mißbildung häufiger gleichgeschlechtlich als wechselgeschlechtlich übertragen wird, könnte so ein Überwiegen des männlichen Geschlechts resultieren. Allerdings ist damit das Überwiegen bei recessivem Erbgang nicht geklärt. Doch kann hier gelegentlich der „von SCHRÖDER beobachtete geschlechtsgebundene Erbgang eine Rolle spielen“.

III. Familien- und Zwillingsbeobachtungen zur Erbpathologie der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten.

Bei den Lippen-Kiefer-Gaumenspalten handelt es sich in vielen Fällen um eine schwere und auffällige Mißbildung. Trat nun einmal eine derartige Mißbildung nicht nur bei einem Mitglied einer Sippe auf sondern vielleicht bei mehreren Geschwistern, bei einem Elternteil und deren Kindern oder gar in drei und mehr Generationen, so konnte ein solches Vorkommnis nicht verborgen bleiben und führte dazu, daß derartige Familien genauer untersucht und als besonders interessant beschrieben und veröffentlicht wurden. Daher ist es nicht verwunderlich, daß Familien, in denen mehrere Sippenangehörige Gesichtsspalten haben, schon seit langem immer wieder beobachtet worden sind. Das Schrifttum, besonders das der älteren Zeit, weist nun eine ganze Anzahl derartiger Beobachtungen auf.

Die älteste Aufzeichnung über das Vorkommen von Gesichtsspalten in einer Sippe ist wohl die von JAK. TREW aus dem Jahre 1757 im ersten Band der Nova Acta der Kaiserlich Leopoldinischen Deutschen Akademie der Naturforscher in Halle. TREW berichtet über Hasenscharten und Gaumenspalten und sonstige Spaltbildungen, die nicht beschrieben sind, bei 10 von insgesamt 18 aufgezählten Familienmitgliedern, die sich auf 4 Generationen verteilen. Schon diese

erste Sippenbeobachtung läßt zweierlei erkennen (Abb. 1). Erstens, daß das männliche Geschlecht häufiger als das weibliche von der Mißbildung befallen ist und zweitens, daß nicht eine bestimmte Spaltbildung bei allen betroffenen Familienangehörigen vorherrscht, sondern daß neben einfachen Hasenscharten auch Gaumenspalten und sonstige allerdings nicht näher bezeichnete Spaltbildungen in Erscheinung traten. Das Vorkommen von Gesichtsspalten in mehreren Geschlechtern deutet auf dominanten Erbgang hin. Noch in dem gleichen Jahrhundert (1795) sah LUCAS 4 Geschwister mit einer Hasenscharte. Auf die Möglichkeit, daß eine erbliche Anlage die Ursache für diese Spaltbildung sein könnte, geht der Autor nicht ein. Die Rolle der Erblichkeit betont hingegen ANNA, der 1805 eine Familie beschrieb, in der der Proband an einer Hasenscharte litt. Sein Vater war äußerlich gesund. Mit seiner ersten Frau hatte dieser

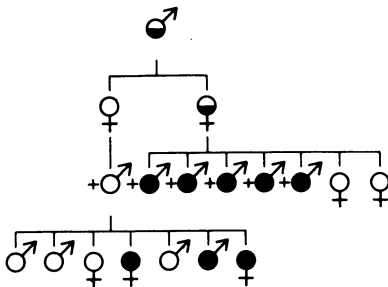


Abb. 1. Stammbaum aufgestellt nach den Angaben von JAK. TREW aus dem Jahre 1757; der zweite nicht angegebene Elter kann als gesund betrachtet werden. (Nach SCHRÖDER.)

● doppelseitige Hasenscharte; +○ höckeriger, ungleichmäßig geformter Gaumen; ● Lippen-Kiefer-Gaumenspalte; +● sonstige Spaltbildungen.

9 Kinder, von denen sieben tot zur Welt kamen, die zwei lebenden hatten einen Wolfsrachen. Das erste Kind seiner zweiten Frau hatte ebenfalls eine Hasenscharte wie auch das dritte. In der Verwandtschaft des Vaters fanden sich noch zwei Hasenscharten-träger. In den folgenden Jahrzehnten berichten eine ganze Anzahl von Autoren über Sippen mit gehäufterem Auftreten von Spaltbildungen. Derartige Mitteilungen liegen vor von MECKEL (1812), NICATI (1822), STEINHAUSEN (1836), HOUSTON (1842), CANARD (1845), RENNERT (1846) und ROUX (1848). Da es sich zunächst nur um kasuistische Beobachtungen an Sippen handelt, lohnt es sich nicht, im einzelnen auf sie einzugehen.

Eingehendere Beobachtungen von gehäufterem Vorkommen von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten in 3 Familien hat DEMARQUAY (1845) veröffentlicht. Er betont, daß eine erbliche Anlage eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Spalten in diesen Sippen spielen dürfte. In dieser Hinsicht ist auch eine Mitteilung von J. J. MURRAY aus dem Jahre 1860 lehrreich. In der von MURRAY beschriebenen Familie hatten der Vater und einige seiner 8 Kinder Mißbildungen. Während bei dem Vater eine doppelseitige Lippen-Kiefer-Gaumenspalte aufgetreten war, hatte die älteste Tochter nur eine Gaumenspalte. Das dritte Kind, ein Mädchen, litt wie der Vater auch an einer doppelseitigen durchgehenden Spalte, das jüngste Kind, ein Knabe, hatte diese Mißbildung ebenfalls, aber nur linksseitig. MURRAY fand unter den 8 Geschwistern noch weitere Anomalien. Ein Kind wies eine Syndaktylie auf, ein anderes einen hohen und spitzen Gaumen. Eine Syndaktylie konnte übrigens auch noch bei der Großmutter väterlicherseits der Kinder nachgewiesen werden. Spaltbildungen sogar in 5 Generationen will FERGUSON (zit. nach RISCHBIETH) gesehen haben. Einzelheiten hierüber sind uns nicht bekannt, da uns die Originalmitteilung nicht zugänglich war. Erwähnenswerte Sippenbeobachtungen liegen noch aus den drei folgenden Jahren vor. So berichtet 1861 RICHEL über familiäres Auftreten doppelseitiger Hasenscharten in 3 Generationen. Die betroffenen Sippenmitglieder zeigten gleichzeitig noch einen vorstehenden Zwischenkiefer und eine Mißbildung des Unterkiefers. 1862 hat PASSAVANT die Stammtafel einer Sippe veröffentlicht, die wir nebenstehend abbilden (Abb. 2). In dieser 24köpfigen Familie kamen bei 6 Mitgliedern in buntem Wechsel Hasenscharten und Wolfsrachen vor. Beachtenswert erscheint, wie ein Blick auf die Stammtafel lehrt, daß mehrfach Spaltbildungen

bei Sippenmitgliedern in Erscheinung traten, deren Eltern oder Nachkommen offenbar frei von einer Mißbildung geblieben waren, so daß eine direkte Vererbung des Merkmals anscheinend nicht vorlag. Schließlich verdient noch die Beobachtung von SPROULE (1863) hervorgehoben zu werden, da sie sich auf seine eigene Familie erstreckt. Sein älterer, gesunder Bruder hatte eine Tochter, die mit einer Hasenscharte behaftet war. Bei seinem jüngeren Bruder war eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte aufgetreten. Bei 3 von dessen 8 Kindern zeigten sich ebenfalls Gesichtsspalten.

Es lassen zwar die bisher im Schrifttum wiedergegebenen Familienbeobachtungen von gehäufterem Vorkommen von Spaltbildung in zwei und mehr Generationen vermuten, daß bei der Entstehung dieser Mißbildung ein Erbfaktor eine Rolle spielt, man darf jedoch nicht übersehen, daß es sich hierbei lediglich um rein kasuistische Mitteilungen handelt, die eine Auslese nach „interessanten“ Fällen darstellt.

Die Frage nach der Ätiologie der Spaltbildungen nahm an Bedeutung zu, als es in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts den Chirurgen durch die Ausarbeitung besonderer operativer Methoden gelang, Träger von Lippen - Kiefer - Gaumenspalten durch eine Plastik von ihrer oftmals stark entstellenden Mißbildung weitgehend zu befreien. Aus den Jahrzehnten nach 1870

haben nun eine ganze Reihe von chirurgischen Kliniken in Deutschland und in der Schweiz durch Dissertationen Statistiken über durchgeführte Operationen von Gesichtsspalten veröffentlicht lassen. In diesen Arbeiten nimmt die Frage nach der Rolle eines etwaigen Erbfaktors einen mehr oder weniger breiten Raum ein. Angeregt durch die früher im Schrifttum niedergelegten Familienbeobachtungen versuchten die Autoren in den ihnen zur Verfügung stehenden Krankengeschichten nach weiteren Fällen von Gesichtsspalten in den Sippen der einzelnen Probanden zu fahnden. Allerdings stützen sich die Nachforschungen durchweg nur auf Anamnesen und nicht auf intensive Sippenuntersuchungen. Die Nachteile derartiger anamnestischer Erhebungen für die Erbforschung liegen auf der Hand, so daß nicht näher auf diese eingegangen zu werden braucht. Mit Hilfe solcher Methoden wird man niemals die gesamte Sippe der Probanden erfassen und beurteilen können. Es ist daher nicht verwunderlich, daß die Ergebnisse der

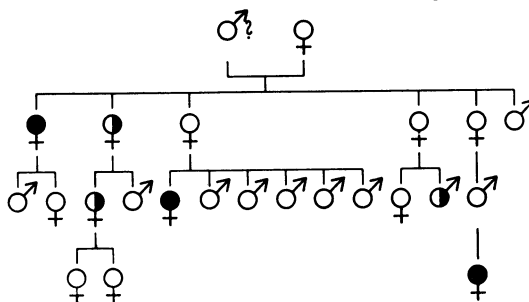


Abb. 2. Familie mit Hasenscharten und Gaumenspalten (nach den Angaben) von PASSAVANT (1862).

● Hasenscharte + Gaumenspalte; ● Hasenscharte;
○? ob mißbildet, unsicher.

Tabelle 1. Dissertationen über Hasenschartenoperationen aus Chirurgischen Kliniken Deutschlands und der Schweiz zwischen 1870 und 1900.

Autoren	Zahl der Fälle	Davon erblich	%	Autoren	Zahl der Fälle	Davon erblich	%
1878 FRITZSCHE .	50	10	20,0	1890 FIEGE . . .	29	4	13,8
1883 STOBWASSER	70	4	5,7	1892 SALOMON . .	24	5	20,0
1884 HERRMANN .	197	7	3,6	1892 BOSCH . . .	78	2	2,5
1884 DISSMANN .	287	5	1,8	1896 FRICCIUS . .	116	22	1,9
1885 GOTTHELF .	56	3	7,0	1896 FAHRENBACH	210	12	5,7
1885 EIGENBRODT	55	5	9,1	1899 WIES . . .	50	3	6,0
1886 MÜLLER . .	270	32	12,0	1900 SCHMITZ . .	43	1	2,3
1890 RENTEL . .	53	4	7,5	1900 FRANKE . .	35	3	8,5
1890 BEIN . . .	52	9	19,0				

Nachforschungen recht unterschiedlich sind. Der Hundertsatz des Vorkommens von weiteren Fällen von Spaltbildungen in den Sippen der Ausgangsfälle schwankt bei den einzelnen Autoren zwischen 1% und 20%, wie aus der vorhergehenden Tabelle 1 zu ersehen ist.

Der Vollständigkeit wegen führen wir die Namen einiger Autoren an, die in der Zeit zwischen 1870 und 1900 über familiäres Auftreten von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten in zwei und mehr Generationen berichteten. Derartige Mitteilungen liegen vor von THIELEMANN (1885), PLICQUE (1890), FEIN (1896) und FRONHÖFER (1896). Da diese Familienbeobachtungen keine neuen Gesichtspunkte zur Frage der Erbanlage bei der Entstehung der Gesichtsspalten enthalten, erübrigt sich die Besprechung derselben.

Im Laufe des 19. Jahrhunderts hat es nun nicht an Stimmen gefehlt, die sich mehr oder weniger stark gegen die Bedeutung der Mitbeteiligung eines Erbfaktors bei der Entstehung der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten ausgesprochen haben. Nach Ansicht von ROUX und GEOFFROY ST. HILAIRE spielt die Erbveranlagung eine geringe Rolle. Auch v. BRUNS spricht sich dahin aus, daß die Erblichkeit gegenüber anderen ursächlichen Faktoren unwesentlich sei. Die Anschauung der Entstehung von Gesichtsspalten auf erblicher Grundlage schien gegen Ende des Jahrhunderts durch die amniogene Theorie von v. WINCKELS (s. oben) ins Wanken zu geraten. Mit Hilfe seiner Theorie glaubte von v. WINCKEL die Entstehung der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten erklären zu können. Gegen die Ansichten von v. WINCKELS hat sich sehr bald (1903) HAYMANN geäußert. Zwar konnte er in seinem Material von 244 Hasenschartenträgern nur in 20% weitere Fälle von Gesichtsspalten in den Sippen der Probanden feststellen, doch aus theoretischen Erwägungen heraus lehnt er die ausschließlich amniogene Entstehung der Gesichtsspalten ab. Er machte darauf aufmerksam, daß bei Trägern von Gesichtsspalten nicht selten andere Anomalien gleichzeitig vorkommen. Seine Meinung formuliert er folgendermaßen: „Nehmen wir hierzu das häufige Zusammentreffen von Hasenscharten mit Bildungshemmungen des Hirns, des Rückenmarks, der Sinnesorgane, des Gefäßsystems, des Urogenitalsystems und der Bauchdecken, vergegenwärtigen wir uns endlich, daß mit 11 Hasenschartenfällen statt der vom mechanischen Standpunkte aus zu erwartenden amniogenen Amputation Polydaktylien verbunden waren, dann erscheint uns die Hasenscharte nicht als amniogenes Trauma, sondern als *primäre Bildungshemmung aus inneren Ursachen*.“ Die endogene Entstehung der Gesichtsspalten erscheint HAYMANN also als die wichtigste Ursache. Als erster setzte sich übrigens HAYMANN dafür ein, daß zur Aufklärung der Ätiologie dieser Mißbildung genaue Stammbäume aufgestellt werden müßten.

Die Anschauungen HAYMANNs unterstützte ein Jahr später HAUG durch seine Untersuchungen an Hasenschartenträgern. Unter 555 Fällen fand er in den Sippen von 66 Probanden weitere Mitglieder, die mit der Mißbildung behaftet waren (rund 12%). HAUG führt insbesondere an, daß gegen die häufige Entstehung von Gesichtsspalten durch amniotische Bänder eine Reihe von Bedenken erhoben werden könnten. „Es bleibt so völlig unerklärlich, warum die Hasenscharten häufiger links als rechts entstehen, warum bei Knaben häufiger als bei Mädchen.“

Diesen Arbeiten aus den ersten Jahren nach der Wiederentdeckung der MENDELSchen Regeln, als man sich den Fragen der Erblichkeit der Krankheiten und Mißbildung in erhöhtem Maße zuwandte, kommt eine besondere Bedeutung zu. Eindeutig setzen sich HAYMANN und HAUG für die endogene Entstehung der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten ein.

Auch in der Folgezeit hat man sich immer wieder durch die Mitteilung von Familienbeobachtungen um die Aufklärung der Ätiologie der Gesichtsspalten bemüht. RISCHBIETH kommt das Verdienst zu, 75 bis zum Jahre 1909 bekannt gewordene Stammbäume von Sippen mit Spaltbildungen zusammengetragen

und in der Sammlung „*Treasury of Human Inheritance*“ veröffentlicht zu haben. Ein großer Teil der Stammbäume ist allerdings nicht sehr vollständig und beschränkt sich nur auf wenige Familienmitglieder. Immerhin vermittelt die Zusammenstellung eine gute Übersicht über das Schrifttum bis zum Jahre 1909. Nach dem Jahre 1910 sind noch eine Reihe weitere Familienbeobachtungen hinzugekommen. Wir nennen die Mitteilungen von TICHY (1920), LENZ (1921), BROPHY (1924), LEVEN (1928) und Frenzel (1936). Zum Teil enthalten die Veröffentlichungen recht eindrucksvolle Stammtafeln mit gehäuften Vorkommen von Gesichtsspalten in mehreren Generationen. Wir erwähnen schließlich noch einige statistische Arbeiten, in denen von den Autoren Angaben über mehrfaches Auftreten von Spaltbildungen in den Sippen der untersuchten Ausgangspersonen gemacht wurden. EDBERG (zit. nach BIRKENFELD) errechnete, daß in seinem Material in 10% weitere familiäre Fälle von Gesichtsspalten vorhanden waren, BIRKENFELD (1926) in 20%, EICKER (1930) in 32%, LOFFING (1930) in 11,4%, HÄNTZSCHEL (1935) in 20,4%, FUSS (1935) in 19%, ÜBERMUTH (1938) in 14% und GEBIGKE (1938) in 34%. Auch bei diesen statistischen Arbeiten fallen ähnliche starke Schwankungen in den mitgeteilten Prozentsätzen der erblichen Belastung auf, wie wir sie bereits bei den oben erwähnten Dissertationen aus den Jahren nach 1870 antrafen. Die Unterschiede dürften durch eine verschieden intensive Durchforschung der Sippen der Ausgangspersonen bedingt sein.

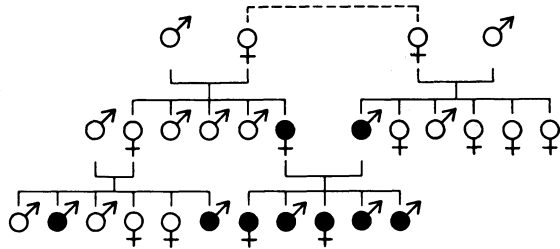


Abb. 3. Sippe mit Hasenscharten nach CUNNINGHAM (umgezeichnet).

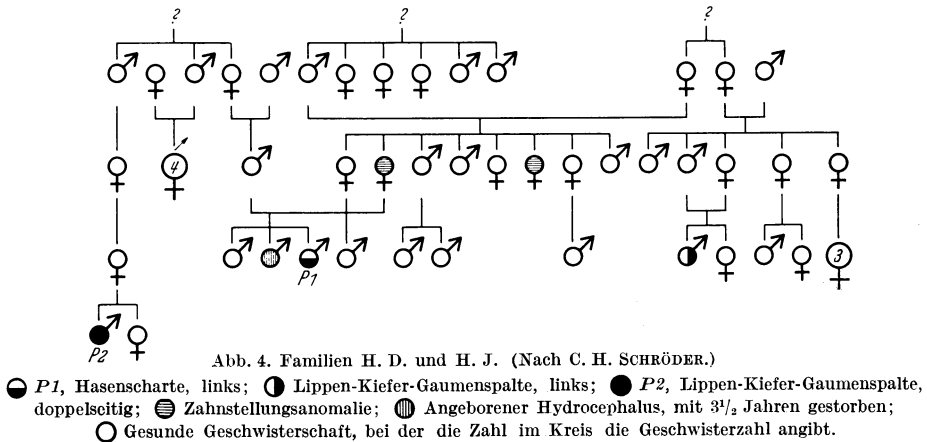
Die Unterschiede dürften durch eine verschieden intensive Durchforschung der Sippen der Ausgangspersonen bedingt sein.

Eine eindrucksvolle Sippentafel, die von CUNNINGHAM stammt, sei an dieser Stelle eingefügt (Abb. 3). Ein Elternpaar mit Hasenscharten hatte 5 Kinder, die ebenfalls alle Gesichtsspalten aufwiesen. Die Eltern waren blutsverwandt. In der Verwandtschaft fanden sich noch 2 weitere Fälle von Hasenscharten.

Überschauen wir das bisher mitgeteilte Beobachtungsmaterial zur Erbpathologie der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, so erkennen wir, daß die Forschung über eine Fülle von einzelkasuistischen Familienbeobachtungen mit gehäuften Vorkommen von Gesichtsspalten verfügt. Auch eine Anzahl statistischer Arbeiten liegen vor, die sich, gestützt auf eine mehr oder weniger große Zahl von Ausgangspersonen, bemühen, die Häufigkeit des Vorkommens von weiteren Fällen von Spaltbildungen in den Sippen der Probanden festzustellen. Wir vermissen jedoch Untersuchungen, die sich auf eingehende, lückenlose Nachforschungen berufen können. Wie wir sehen werden, sind derartige Untersuchungen nötig, damit in den Sippen nicht nur die auffällig mißbildeten Verwandten der Probanden erfaßt werden, sondern auch jene Personen, die auf den ersten Blick zwar keine deutliche Spaltbildung aufweisen aber vielleicht nur eine Mikroform der Mißbildung etwa nur eine Zahnstellungsanomalie oder dergleichen, zeigen. Auch zu statistischen Berechnungen von Erbgängen sind lückenlose Untersuchungen an möglichst vielen Sippen ein Erfordernis.

Die erste Arbeit, die sich bemüht, an einem unausgelesenen Ausgangsmaterial intensive Familienforschungen an möglichst vielen Sippenangehörigen durchzuführen, ist die von SCHRÖDER, die 1931 erschien. Das Ausgangsmaterial stellten 180 operierte Personen mit Hasenscharten und Gaumenspalten dar. In 35 Familien (20%) konnte SCHRÖDER weitere Verwandten mit Gesichtsspalten ausfindig machen. Er betont aber, daß dieser Prozentsatz eher zu niedrig ist.

Der Autor ist der Ansicht, daß am häufigsten ein recessiver daneben auch ein recessiv-geschlechtsgebundener und unregelmäßiger Erbgang vorzukommen scheint. SCHRÖDER hat in den folgenden Jahren Erblichkeitsuntersuchungen an weiteren 75 Trägern von Gesichtsspalten angestellt und das Ergebnis 1935 veröffentlicht. Unter diesen 75 Probanden fand er durch eingehende Familienuntersuchungen in den Sippen von 32 Ausgangspersonen (42,7%) weitere Verwandte mit einer Gesichtsspalte. Die Durchmusterung der wiedergegebenen Stammtafeln läßt erkennen, daß in den Familien schwere und leichte Formen der Gesichtsspalten in buntem Wechsel vorkommen. SCHRÖDER hat besonders auf Zahnstellungsanomalien in den Sippen geachtet. Betrafen diese den Eckzahn, d. h. jene Stelle, wo sich bei Merkmalsträgern eine Spalte befindet, so faßte er derartige Stellungsanomalien als rudimentäre Manifestierung der krankhaften



Anlage auf. Mehrfach konnte er eine solche Anomalie bei einem äußerlich gesunden Elter oder bei anderen Verwandten feststellen. Analog hierzu betrachtet SCHRÖDER als rudimentäre Ausprägung einer Gaumenspalte oder Hasenscharte die Zäpfchenspalte bzw. den Einkniff am Lippenrot. Das Vorkommen von Zahnstellungsanomalien in den Sippen von Trägern von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten war übrigens schon FRITZSCHE, HAYMANN und anderen aufgefallen (Abb. 4). Auf die erbbiologische Bedeutung dieser Mikroformen der Erbanlage kommen wir später noch zurück. Die Ergebnisse der Untersuchungen SCHRÖDERS in bezug auf den Erbgang der Mißbildung werden wir in einem gesonderten Abschnitt besprechen.

Eine zweite Arbeit, die sich auf eine Durchforschung einer großen Zahl von Sippen stützt, bedarf der Erwähnung. SANDERS veröffentlichte 1934 eine umfangreiche Untersuchung, die sich auf 392 operierte Ausgangsfälle der Kliniken in Rotterdam und Schiedam gründet. Ein großer Teil der Probanden entstammte nahe beieinanderliegenden ländlichen Bezirken. SANDERS konnte nun mittels genauer genealogischer Nachforschungen eine nicht unerhebliche Blutsverwandtschaft unter den Probandeneltern feststellen. Eine solche bestand bei 175 von den 392 Probandeneltern, d. h. bei rund 45%. Diese Tatsache erklärt den Hundertsatz von Fällen, in denen SANDERS in den Sippen der Probanden weitere Verwandte fand, die Träger der Mißbildung waren. Der festgestellte Prozentsatz belief sich nämlich auf 44,5. Seine Ansichten über die Erbgangsverhältnisse werden wir später erörtern.

Schließlich sei noch eine dritte, 1939 erschienene Sippenuntersuchung von MENGELE hervorgehoben. Die umfangreiche Arbeit geht von 17 Probanden

aus, die größtenteils durchgehende Lippen-Kiefer-Gaumenspalten aufwiesen. 1222 Personen wurden erfaßt, von denen in 746 Fällen ärztliche Befunde vorlagen. 583 Sippenangehörige konnte MENGELE persönlich untersuchen. Bei seinen Erhebungen über die Erblichkeitsverhältnisse stieß der Autor in 8 von den 17 untersuchten Sippen auf je einen weiteren Sippenangehörigen mit einer Spaltbildung im Bereich der Lippe, des Kiefers oder des Gaumens. In einer weiteren Sippe konnte MENGELE eine „Mißgeburt“ mit einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte und 6 Fingern und 6 Zehen feststellen. Somit ließ sich in ungefähr der Hälfte der durchforschten Sippe der Nachweis der Erblichkeit erbringen, und zwar waren dreimal Spaltbildung bei dem Probanden und einem Elter, einmal bei Proband und Bruder der Mutter und fünfmal Spaltbildung zum zweitenmal bei einem entfernten Blutsverwandten aufgetreten. Das kleine Material gestattet zwar nicht eine Errechnung der prozentualen Häufigkeit der familiären Fälle, MENGELE glaubt jedoch, daß die von ihm festgestellte Erblichkeit der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten etwa den Zahlen nahekommmt, die von SANDERS mit 44,5% und SCHRÖDER mit 42,7% angegeben wurden.

Auch diese Arbeit, die sich auf eine sehr gründliche Sippendurchforschung stützen kann, zeigt, daß in ungefähr der Hälfte der untersuchten Familien die Erblichkeit sich nicht unmittelbar nachweisen ließ. MENGELE wirft nun die Frage auf, ob in diesen Sippen mit recessivem Erbgang gerechnet werden muß, oder ob es sich um nichterbliche Fälle handelt. Wie schon aus älteren Untersuchungen, insbesondere der von SCHRÖDER hervorging, äußert sich das Merkmal „Lippen-Kiefer-Gaumenspalte“ nicht nur in typischer Weise, sondern oftmals nur in rudimentärer Form als Zäpfchenspalte, Einkniff am Lippenrot oder Zahnstellungsanomalie, d. h. also in Gestalt einer *Mikroform* der Anlage. Diese Beobachtungen weisen darauf hin, daß es sich bei dem Merkmal „Lippen-Kiefer-Gaumenspalte“, wie MENGELE sich ausdrückt, um eine „labil manifestierende“ Anlage handelt. Auf das Auftreten von Kleinformen des Merkmals hat MENGELE nun besonders geachtet. Zu diesen rechnet er: 1. submuköse Gaumenspalte; 2. ganz oder teilweise gespaltenes Zäpfchen, Kerbe des Zäpfchens; 3. Einkniff in der Oberlippe; 4. hoher, steiler, spitzbogiger oder dachreiterförmiger, meist schmaler Gaumen; 5. Verdoppelung, median gelegene Kerbenbildung, Reduktion oder Fehlen des Incisivus 2, einseitig und doppelseitig, und 6. Stellungsanomalien des (meist reduzierten) Incisivus 2 und Caninus. Meist „Verkantung“ oder „Vertauschung“. Die Beziehungen der unter 1—3 genannten Kleinformen mit den Spaltbildungen sind klar. Aber auch die restlichen Mikroformen sind, wie MENGELE betont, mit großer Wahrscheinlichkeit als Folgeerscheinung der Hemmungsbildung, d. h. des gestörten Spaltenschlusses anzusehen, wenn man die Entwicklungsgeschichte der Gesichtsbildung bzw. die Entstehungsbedingungen, die zu den Lippen-Kiefer-Gaumenspalten führen, berücksichtigt. Allerdings dürfen die genannten Anomalien nicht ohne weiteres immer als Kleinformen der Spaltbildung herangezogen werden, weil einige von ihnen mit einer gewissen Häufigkeit auch in der Durchschnittsbevölkerung auftreten. Vorsicht in der Bewertung ist demnach am Platz. Auch bei bestimmten Systemerkrankungen und auch als Degenerationszeichen bei Geisteskrankheiten (PROELL) finden sich Zahnstellungsanomalien und hoher Gaumen. Die Heranziehung der Kleinformen in den Kreis der Manifestationsformen der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten darf daher, wie MENGELE hervorhebt, nur nach kritischen differentialdiagnostischen Erwägungen vorgenommen werden. Für den Nachweis der Erblichkeit des Merkmals „Lippen-Kiefer-Gaumenspalte“ fordert dann MENGELE, daß außer den Hauptformen des Merkmals mindestens zwei verschiedene Mikroformen bei ein und derselben Person oder im gleichen engeren Erbkreis vorhanden sein müssen. Nur so wird vermieden, daß eine

solche Kleinform als Manifestation der Spaltbildung angesehen wird, während sie in Wirklichkeit in einer bestimmten Familie für sich erblich vorkommt. Nach Einbeziehung auch der Mikroformen des Merkmals konnte MENGELE in 13 von den 17 untersuchten Sippen den Erbnachweis erbringen. In 8 Familien davon war der Beweis der Erbllichkeit schon durch das Auffinden eines weiteren

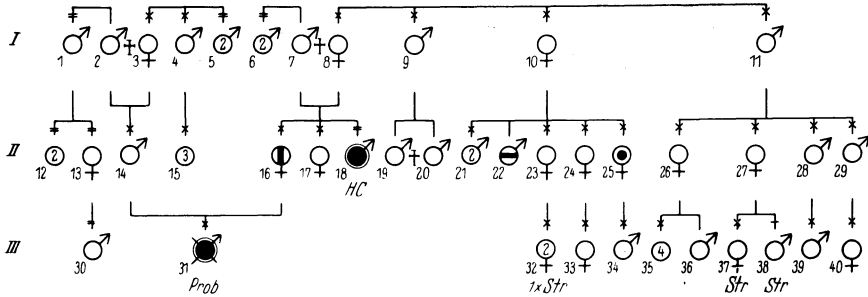


Abb. 5. Sippe mit Kleinformen der Spaltbildung. (Nach MENGELE.)

● Lippen-Kiefer-Gaumenspalte; ● hoher, spitzer, steiler Gaumen; ① Zäpfchenspalte oder submuköse Gaumenspalte; ⊖ typischer Zahnstellungsfehler bzw. Fehlen des Incisivus 2.

Sippenangehörigen mit einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte gelungen. In den restlichen 5 Sippen kamen Mikroformen des Merkmals zur Beobachtung, so daß auch in diesen Fällen die Erbllichkeit sehr wahrscheinlich gemacht werden konnte.



Abb. 6. Eineiige Zwillinge: Hildegard B. (Hasenscharte links) und Irmgard B. (Hasenscharte rechts) im Alter von 5 Monaten. (Nach W. BIRKENFELD.)

Eine Sippe mit Kleinformen bei mehreren Blutsverwandten zeigt die Abb. 5.

Die sehr sorgfältige Arbeit von MENGELE läßt zwar wegen der kleinen Zahl der erfaßten Sippen nicht die Möglichkeit der Errechnung einer prozentualen Häufigkeit der familiären Fälle zu, bedeutet aber einen Fortschritt in der Erforschung der Erbpathologie der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, weil auf die Bedeutung und die Rolle der Mikromanifestation des Merkmals hingewiesen wird. Dadurch

wird auch ein neues Licht auf die Erbgangsverhältnisse geworfen, wovon noch im folgenden Abschnitt zu sprechen sein wird.

Soweit die bisher vorliegenden Familienforschungen über die Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. Wir schließen hieran die im Schrifttum niedergelegten *Zwillingsbeobachtungen*. In den Arbeiten von BIRKENFELD (Abb. 6), SANDERS und SCHRÖDER finden sich einige unausgelesene Serien, die nur eine geringe Zahl von Paaren enthalten. Eine umfassende Bearbeitung einer großen unausgelesenen Reihe von Zwillingen mit Gesichtsspalten gibt es bisher noch nicht. Im Schrifttum verstreut sind nur eine Anzahl kasuistischer Beobachtungen vorhanden. In der nachstehenden Übersicht haben wir das gesamte Material unter Benutzung früherer Zusammenstellungen von JUST und BRANDER, die wir ergänzt haben, geordnet.

Betrachten wir die Übersicht, so geht aus ihr hervor, daß von 33 EZ und Doppelbildungen 18 Paare sich konkordant und 15 diskordant verhalten. Auf

der anderen Seite findet sich Konkordanz bei den 16 ZZ und PZ nur bei *einem* PZ-Paar; bei allen übrigen erbverschiedenen Zwillingen wies jeweils nur ein Paarling eine Mißbildung auf. Aus dem Konkordanz-Diskordanzverhältnis kann

Tabelle 2. Zwillinge mit Gesichtsspalten unter Benutzung von Zusammenstellungen von JUST und BRANDER. (Nach dem neueren Schrifttum ergänzt.)

		EZ		ZZ		PZ				EZ		ZZ		PZ	
<i>I. Zwillinge.</i>		K ¹	D ¹	K	D	K	D	<i>II. Doppelmißbildungen.</i>		K ¹	D ¹	K	D	K	D
DISSMANN	1894	—	—	—	—	—	1	AHLFELD	6	14	—	3	—	1	12
WOLFFSON	1901	1	—	—	—	—	—	THOMAS	1	—	—	—	—	—	—
LEDEGANK	1902	1	—	—	—	—	—	DULOROY	1	—	—	—	—	—	—
DAVIS	1922	1	—	—	—	—	—	MAYER (zit. n. AHLFELD)	1	—	—	—	—	—	—
DAHLBERG	1926	—	—	—	1	—	—	SCHORR	1	—	—	—	—	—	—
BIRKENFELD	1927	1	—	—	—	1	2	RIETZ (BROMANN)	1	—	—	—	—	—	—
V. VERSCHUER	1927	—	1	—	—	—	—	TULPIUS	1	—	—	—	—	—	—
SCHRÖDER	1931	—	—	—	—	—	2	BARKOW	—	1	—	—	—	—	—
NITSCHKE u.								SOEMMERING I	1	—	—	—	—	—	—
ARMKNECHT	1933	—	1	—	—	—	1	” II	1	—	—	—	—	—	—
SANDERS	1934	—	1	—	2	—	3	VAN DEN BROOK	1	—	—	—	—	—	—
DE SNOO (zit.								(zit. n. SANDERS)	1	—	—	—	—	—	—
n. SANDERS	1934)	—	1	—	—	—	—	POPPIUS	1	—	—	—	—	—	—
BRANDER	1935	—	1	—	—	—	—	MARCHAND (n. SCHORR)	1	—	—	—	—	—	—
ORGLER	1935	—	1	—	—	—	—		18	15	—	3	—	1	12
FRENZEL	1936	—	—	—	—	—	1	<i>III. Zwillingspaare, von denen nicht bekannt, ob EZ oder ZZ</i>							
STEINER	1935	—	2	—	—	—	—				K			D	
LEHMANN	1936	—	2	—	—	—	—	FRITZSCHE	1878	1	—	—	—	—	—
AXHAUSEN ²	1937	—	2	—	—	—	—	BRAMANN	1890	1	—	—	—	—	—
LEHMANN-								DISSMANN	1894	1	—	—	—	—	—
RITTER	1939	—	2	—	—	—	2	FRICIUS	1896	1	—	—	—	—	—
SCHRÖDER	1939	2	—	—	—	—	—	FRONHÖFER	1896	1	—	—	—	—	—
								BIRKENFELD	1927	1	—	—	—	3	—
								SANDERS	1934	1	—	—	—	—	—
										6	14	—	3	—	1

gefolgert werden, daß die Erbanlage sicherlich eine bedeutende Rolle bei der Entstehung der Lippen-Kiefer-Gaumenspalte spielt. Wir sind uns aber darüber im klaren, daß die Schlußfolgerung, die wir soeben aus den vorliegenden



Abb. 7. EZ Eva und Ruth L., 8½ Jahre. Diskordante Lippen-Kiefer-Gaumenspalte links. Keine Anlage (auch röntgenologisch) bei dem phänotypisch gesunden Mädchen zu erkennen. (Beobachtung W. LEHMANN und RITTER.)



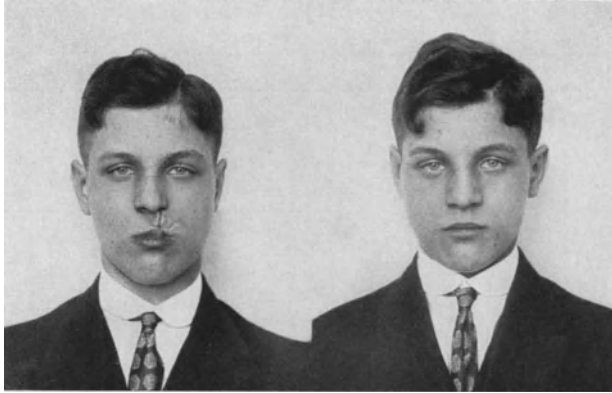
Abb. 8. EZ Ack, 1½ Jahre. Diskordante Lippen-Kieferspalte links. (Beobachtung W. LEHMANN und RITTER.)

kasuistischen Beobachtungen gezogen haben, nur mit Vorbehalt ausgesprochen werden dürfen, da auslesefreie Zwillingsreihen noch nicht vorliegen.

Wir möchten noch auf die nicht unbeträchtliche Zahl von diskordanten EZ-Paaren (Abb. 7, 8, 9) hinweisen, die zeigen, daß die Anlage zu Spaltbildung

¹ K Konkordant, D Diskordant. — ² Briefliche Mitteilung.

des Gesichtes *Manifestationsschwankungen* unterliegt. Derartige Schwankungen in der Manifestation der Anlage zeigten sich schon in den bereits erwähnten zahlreichen Familienbeobachtungen und werden durch die Zwillingsforschung bestätigt.



Paarling I

Paarling II

Abb. 9. EZ. Paarling I mit Lippen-Gaumenspalte, Paarling II frei von einer Spaltbildung. (Nach CLAUSSEN)



Abb. 10. Röntgenbilder der Zähne von Paarling I. (Nach CLAUSSEN.)

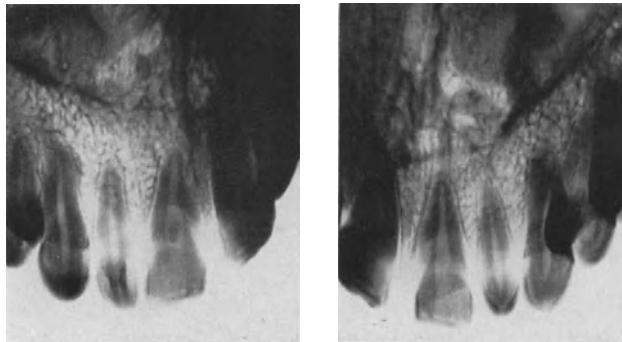


Abb. 11. Röntgenbilder der Zähne von Paarling II. (Nach CLAUSSEN.)

Nun wird es verständlich, warum in manchen Sippen außer dem Probanden sich überhaupt keine oder nur ganz wenige weitere Merkmalsträger finden. Die Ergebnisse der Zwillingsforschung beweisen, daß die Anlage sich in einer Anzahl von Fällen bei genotypisch als krank anzusehenden Menschen überhaupt

nicht bzw. nur in Mikroformen manifestiert. Leider geht aus den Arbeiten der Autoren, die diskordante EZ beschrieben haben, nicht immer hervor, ob sie auf Mikroformen bei den äußerlich gesunden Paarlingen geachtet haben. NITSCHKE und ARMKNECHT untersuchten EZ mit Konkordanz bezüglich einer Skoliose. Der eine Paarling wies außerdem noch einen Wolfsrachen auf, der andere hatte einen hohen Gaumen. Auf Grund dieses Befundes kann dieses Paar als scheinbar diskordant angesehen werden, wenn man den „hohen Gaumen“ als Mikromanifestation des Merkmals betrachtet. Wie sehr man bei der Untersuchung von diskordanten Zwillingen auf die Mikromanifestierung der Anlage zu Spaltbildungen achten soll, geht ebenfalls aus der nachfolgenden Beobachtung hervor.

Bei dem von v. VERSCHUER 1927 beschriebenen diskordanten EZ-Paar wurde bei einer durch CLAUSSEN vor kurzem vorgenommenen Nachuntersuchung ein bemerkenswerter Befund bei dem gesunden Paarling erhoben. CLAUSSEN fand eine geringfügige Reduktion des linken oberen seitlichen Schneidezahnes. Gegenüber dem rechten war er deutlich kleiner und kegelförmig. Da die Verkleinerung den Schneidezahn betrifft, der im Verlauf der beiden Partner vorhandenen typischen Kieferspalte liegt, liegt der Schluß nahe, daß die Verkleinerung bei dem gesunden Paarling eine Mikroform der Spaltung darstellt (Abb. 9—11). Zahnärztlicherseits wurde dieser Schluß für richtig gehalten. Diese Beobachtung zeigt, wie wichtig die eingehende Untersuchung des gesunden Paarlings ist, wenn es sich um diskordante EZ-Paare handelt.

Auffällig war auch noch, daß beide Paarlinge einen angeborenen Herzfehler und deutlichen Hypogonitismus aufwiesen. Dieser war bei dem Gesichtsspaltenträger etwas ausgesprochener als bei seinem Paarling.

IV. Der Erbgang der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten.

Bei Betrachtung der zahlreichen im Schrifttum niedergelegten Stammtafeln möchte man annehmen, daß die Anlage zu Lippen-Kiefer-Gaumenspalten dem *dominanten* Erbgang folgt, da sehr oft das Leiden durch zwei und mehr Generationen verfolgt werden konnte. Kasuistische Mitteilungen stellen, wie wir schon früher betonten, zumeist eine Auslese nach „interessanten Fällen“ dar; es darf nicht allzuviel aus ihnen herausgelesen werden. Aber auch in den zahlreichen statistischen Arbeiten der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts wird hin und wieder über das Vorkommen von Gesichtsspalteln bei einem Elternteil berichtet. Sehr oft wurden allerdings auch nur Spaltbildung bei Kindern gesehen, deren Eltern phänotypisch gesund waren.

Zur Frage des Erbganges haben sich neben anderen Autoren ausführlich BIRKENFELD, SANDERS und SCHRÖDER geäußert. Die Autoren sind sich darin einig, daß in der Hauptsache die Lippen-Kiefer-Gaumenspalten dem *recessiven* Erbgang folgen. BIRKENFELD nimmt in 80% seiner Fälle Recessivität an und in 20% Dominanz. Er glaubt, die in seinen Sippen gefundene verschiedenartige Ausprägung der Erbmerkmale durch eine „größere Anzahl von Erbfaktoren“ erklären zu können. SCHRÖDER gelangte 1935 zu ähnlichen Prozentsätzen für *recessiven* bzw. *dominanten* Erbgang wie BIRKENFELD. Die Variabilität in der Manifestierung der Erbanlage erklärte SCHRÖDER durch die Annahme „mehrerer verschiedener Biotypen der Spaltbildung, deren jeder für sich erblich ist“. Auch SANDERS sprach sich dahin aus, daß die Gesichtsspalteln nach dem *recessiven* Erbmodus weiter gegeben werden. Nach seinen Berechnungen kommt aber nicht Monomerie sondern nur Polymerie in Frage. Fünf Erbfaktoren führen seiner Ansicht nach zu Spaltbildungen und zwar je 2 Faktoren für die Oberlippe (rechts und links), je zwei für den harten Gaumen und je einer für den weichen Gaumen (s. Schema):

	<i>männliches Geschlecht:</i>		<i>weibliches Geschlecht:</i>	
	rechts	links	rechts	links
Oberlippe	/	/	/	/
harter Gaumen	/	/	/	/
weicher Gaumen		/		/

Eine besondere Berücksichtigung erfordert die Annahme von SANDERS, daß auf Grund seiner Forschungsergebnisse die Gesichtspalten dem recessiven Erbgang folgen sollen. LENZ hat gegen diese Ansicht schwerwiegende Bedenken erhoben. Er führt hierzu aus: „SANDERS, der für recessiven Erbgang eintritt, hat zwar in vielen Fällen „Belastung“ von beiden Seiten gefunden; da sein Material zum großen Teil aber aus einer Kleinstadt stammt, in der rund 1% aller Kinder mit Kieferspalt geboren wurden, mußten bei eingehender genealogischer Nachforschung auf jeden Fall zahlreiche Träger des Leidens mit doppelter „Belastung“ gefunden werden. So erklärt es sich auch, daß er „Belastung“ in rund 45% fand, während frühere Untersucher nur rund 20% gefunden hatten. Die Fälle von Blutsverwandtschaft, die SANDERS beigebracht hat, betreffen bezeichnenderweise fast alle entfernte Grade, während bei recessivem Erbgang eine ausgesprochene Häufung von Vettern-ehen ersten Grades zu erwarten wäre“.

Erwähnt werden soll noch, daß FORTUYN und DROOGLEEVER auf Grund einer statistischen Bearbeitung der von BIRKENFELD, SCHRÖDER und SANDERS beigebrachten Familienbeobachtungen zu folgender Hypothese über den Erbgang der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten gelangte. Sie sprechen von 2 recessiven Genen; das eine soll in einem Autosom, das andere im Geschlechtschromosom gelagert sein. Zu dieser Hypothese ist zu bemerken, daß sie schon deshalb wenig an Wahrscheinlichkeit gewinnen kann, weil es nach unserer Ansicht nicht möglich ist, das Familienbeobachtungsmaterial dreier Autoren, das hinsichtlich des Umfangs und der verschieden intensiven Durchforschung ungleichwertig ist, miteinander erbstatistisch zu bearbeiten und daraus Schlüsse über die Erblichkeitsverhältnisse zu ziehen.

Zu den Ansichten der genannten Autoren ist anzuführen, daß sicherlich recessiver Erbmodus in manchen Sippen vorkommen mag, daß dieser aber der hauptsächlichste Erbgang sei, ist noch nicht bewiesen. Nicht außer acht gelassen werden darf, daß ein nicht unerheblicher Teil der Sippentafeln dominante Vererbung zeigt. Am ungezwungensten dürfte die Annahme von LENZ und v. VERSCHUER sein, daß ein unregelmäßig dominanter Erbgang für die meisten Fälle in Betracht kommt. Diese Vermutung gewinnt um so mehr an Wahrscheinlichkeit, als zu bedenken ist, daß die Manifestation der Anlage, wie die Zwillingforschung zeigt, erheblichen Schwankungen unterworfen ist. Sehr oft prägt sich die Anlage eben überhaupt nicht aus oder nur als Mikroform. Da die Bedeutung der Kleinformen des Merkmals besonders in den älteren Arbeiten nicht erkannt bzw. nicht genügend gewürdigt worden ist, wird es verständlich, warum die Autoren einen recessiven Erbgang annehmen zu müssen glaubten, wenn sich außer dem Probanden in vielen Sippen kein weiterer Blutsverwandter mit einer typischen Lippen-Kiefer-Gaumenspalte auffinden ließ. Nach Einbeziehung auch der Mikroformen des Merkmals in den Erbkreis der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten schließt MENGELE aus seinen oben schon ausführlich erwähnten Sippenbefunden, daß ein unregelmäßig einfach dominanter Erbgang der Anlage am wahrscheinlichsten ist. Die von LENZ und v. VERSCHUER geäußerte Vermutung über den Erbgang der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten erhält durch die Untersuchungen MENGELES eine wichtige Stütze.

Nicht geklärt ist die Frage, wie man sich die verschiedenen Grade der Ausprägung des Erbmerkmals in den Sippen erklären soll. Wir erwähnten schon BIRKENFELD, der hierfür „eine größere Anzahl von Erbfaktoren“ verantwortlich macht, und SCHRÖDER glaubt, „mehrere Biotypen der Spaltbildung, deren jeder für sich erblich ist“, annehmen zu müssen. LENZ hat sich in der 1936 erschienenen letzten Auflage des Standardwerkes „BAUR, FISCHER, LENZ: Menschliche Erb- lehre, Bd. 1“, dahin ausgesprochen, daß die verschiedenen schweren Formen der Gesichtspalten durch sog. entwicklungs-labile Anlagen bedingt werden. Was LENZ unter „Entwicklungs-labilität“ versteht, geht am deutlichsten aus seinen eigenen Ausführungen hervor, die wir darum wörtlich zitieren:

„Es gibt Unterschiede der Entwicklung, z. B. Polydaktylie an einer Hand, während die andere normal ist, oder eine Hasenscharte bei nur einem von zwei eineiigen Zwillingen, die man nicht auf Unterschiede der Erbmasse, aber auch nicht auf Umwelteinflüsse im gewöhnlichen Sinne zurückführen kann. Ich vermute vielmehr, daß sie durch sozusagen zufällige kleine Schwankungen während der frühen Embryonalentwicklung zustande kommen. Ich vergleiche sie jenen kleinen Schwankungen, die bei einem Springbrunnen zu der immer wechselnden Auflösung des Wasserstrahles in einzelne Tropfen führen. Die Gestaltung der einzelnen Tropfen ist nicht durch die Anlage des Brunnens, auch nicht durch das Zusammenwirken mit äußeren Ursachen, wie der Luftströmung, bestimmt; sie entsteht vielmehr

infolge kleinster Schwankungen der Ausbalancierung des Strahles, die man etwa BRAUNSchen Molekularbewegungen vergleichen kann. Im ähnlichen Sinne zufällig, wie die Gestaltung dieser Tropfen es ist, dürfte bei gegebener Anlage die Ausbildung bzw. Nichtausbildung eines überzähligen Fingers oder einer Hasenscharte sein. Da ein Einfluß im allgemeinen um so größere Folgen hat, auf je früherer Entwicklungsstufe er wirksam wird, können es ganz geringfügige Unterschiede der Entwicklungsbedingungen sein, die man den sonstigen Umwelteinflüssen nicht an die Seite stellen kann. Das ist es, was ich ‚Entwicklungsstabilität‘ genannt habe; und Anlagen, die in dieser Weise modifizierbar sind, nenne ich eben entwicklungsstabil“.

Am Schlusse dieses Abschnittes streifen wir kurz die Hypothese, die JUST 1934 über den Erbgang der Gesichtsspalten aufgestellt hat (vgl. S. 562). Auf Grund des Studiums der im Treasury of Human Inheritance von RISCHBIETH gesammelten dominanten und recessiven Stammtafeln glaubt JUST, daß erstens „reine Hasenscharten vorzugsweise dominanten, Gaumenspalten demgegenüber in höherem Maße recessiven Erbgang“ zeigen und zweitens „bei einer Intensitätssteigerung der Manifestation in dem Sinne, daß in den betreffenden Familien neben Hasenscharten Lippen- Kiefer-Gaumenspalten auftreten, sind die Fälle recessiven Erbgangs vermehrt“. JUST betont nun, daß nicht eine „absolute Deckung von Mißbildungsgrad und spezifischen Erbgang“ erwartet werden dürfe, sondern nur eine „Häufigkeitsbeziehung zwischen beiden“. Der Grund hierfür liegt in den weiten Schwankungsgrenzen der Phänovariabilität der Anlage zu Spaltbildungen des Gesichtes. Die Prüfung der Stammbäume im Treasury, die JUST unternahm, führte zu den schon unter 1. und 2. genannten Ergebnissen. Nach der Ansicht von JUST ergeben sich somit einige Hinweise dafür, daß mit der Möglichkeit des Nachweises der multiplen Allelie bei der Vererbung der Gesichtsspalten gerechnet werden kann. Diese Annahme bezeichnet JUST ausdrücklich als Arbeitshypothese, da die Verarbeitung eines kasuistischen Stammbaummaterials nur mit Vorbehalt erfolgen kann. Zum Nachweis der von JUST postulierten Häufigkeitsbeziehungen zwischen der Schwere der Spaltbildung einerseits und Erbgang andererseits kann nur an einem großen, unausgelesenen Material von Stammtafeln erfolgen, das zur Zeit noch nicht vorliegt. SCHRÖDER glaubt durch seine Familienbeobachtungen, die Hypothese von JUST unterstützen zu können. In einer Anzahl von Sippen mit geringgradigen Spaltbildungen war ein Überwiegen der Fälle mit dominantem Erbgang zu erkennen, während recessiver Erbgang dort häufiger vorkommt, wo hochgradige Spalten in den Sippen auftreten. Die Zahl der von SCHRÖDER beigebrachten Sippen ist aber zu klein, so daß nach wie vor die Annahme JUSTs der Nachprüfung an einem großen Material bedarf.

V. Das Vorkommen von Gesichtsspalten und anderen Mißbildungen und Anomalien.

Schon im älteren Schrifttum finden sich Hinweise, daß Träger von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten neben der Gesichtsmißbildung auch andere Anomalien der äußeren Körperform zeigten. Aber nicht nur bei den Merkmalsträgern selbst wurden andere Anomalien vorgefunden, sondern bei Verwandten, die frei von Gesichtsmißbildungen geblieben waren. In neuerer Zeit hat man sehr auf das Zusammentreffen von Gesichtsspalten und anderen Mißbildungen geachtet. RISCHBIETH hat im Treasury 122 Fälle von gemeinsamen Vorkommen der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten mit anderen Anomalien, wie Mißbildungen an den Gliedmaßen (Poly- und Syndaktylien), unvollständiger Spaltenschluß an Schädelknochen und Wirbelsäule (Spina bifida, Meningocystocele), Spaltbildungen am Auge (Iris- und Aderhautkolobome), Ohrmuschelmißbildungen, Hernien, Klumpfüße, Kryptorchismus, Hypogenitalismus, sowie Schwachsinn und andere geistige Störungen beschrieben. Auch BIRKENFELD, SANDERS, ÜBERMUTH, HÄNTZSCHEL u. a. haben ähnliche Beobachtungen gemacht.

So veröffentlichte SCHRÖDER eindrucksvolle Sippentafeln, in denen bei verschiedenen Sippenangehörigen in buntem Wechsel Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, Klumpfuß, Gabelung

der oberen Wirbelsäule, Spina bifida, Hydrocephalus und Bauchspalte aufgetreten waren. KOMPE berichtete von mehreren Geschwistern einer Sippe, von denen ein Mädchen neben einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte mit Spalthänden und Spaltfüßen behaftet war; eine Schwester wies ebenfalls eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte mit völlig angeborenem Defekt von Zwischenkiefer und Filtrum auf; bei einem Bruder fand sich eine Hasenscharte. FUSCH beschrieb u. a., daß in 3 Fällen von doppelseitigen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten in einem Fall eine Regelwidrigkeit in der Anlage der Knochenkerne der oberen Halswirbel nebst Hydrocephalus bestand, in einem weiteren Fall Spalthände und Spaltfüße angetroffen wurden und im dritten Fall neben den Gesichtsspalten eine Luftröhrenmißbildung und Nabelbruch vorhanden waren. Aus dem Schrifttum ließen sich noch weitere Beobachtungen anführen.

In der schon mehrfach genannten Arbeit von MENGELE finden sich ebenfalls ganz ähnliche Angaben über das Vorkommen anderer Mißbildungen und Anomalien des Körpers und des Geistes, die, soweit möglich, in ihrer Häufigkeit mit dem Auftreten derselben in der Durchschnittsbevölkerung verglichen werden. So errechnete MENGELE z. B. für Hernien in seinen Sippen eine Häufigkeit von 8,4%, während diese in der Durchschnittsbevölkerung nur mit etwa 5,0% vorkommen. Der Autor betont, daß in der Gesamtheit seines Materials andere Mißbildungen und Anomalien des Körpers und des Geistes sicher häufiger als in der Durchschnittsbevölkerung vorkommen; ein exakter Vergleich läßt sich jedoch nicht durchführen, da genaue Zahlen über die Häufigkeit des Auftretens der genannten Mißbildungen und Anomalien in der Durchschnittsbevölkerung nicht vorliegen.

Die Beobachtungen der Autoren weisen also darauf hin, daß neben den Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, die durch eine Entwicklungshemmung bedingt werden, noch andere Hemmungsmißbildungen, wie ein mangelnder Spaltenschluß der Wirbelsäule und der Schädelknochen, ferner Differenzierungsstörungen der Gliedmaßen (Poly- und Syndaktylien) bei den Trägern von Gesichtsspalten oder bei ihren Blutsverwandten auftreten können. Diese Tatsachen veranlaßten MENGELE zu folgender Hypothese: „Wir möchten also die Erbanlage für die Lippen-Kiefer-Gaumenspalte zwar für eine selbständig meldernde Anlage halten, die jedoch in einem Teil der Fälle als Erbanlage für eine allgemeine Entwicklungsstörung anzusehen ist oder bei anderweitigen Entwicklungsstörungen manifest wird.“ Seine Befunde, wonach in seinen Sippen Mißbildungen und Anomalien, die auf eine Störung der Gesamtentwicklung und Differenzierung beruhen, gehäuft auftreten, sind eine wichtige Unterlage für seine Behauptung. Angefügt sei noch, daß sich v. VERSCHUER, ausgehend von den Untersuchungen MENGELES, kürzlich (1939) zu folgender Auffassung bekannte. Seiner Ansicht nach gibt es mehrere Erbtypen der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, wobei zunächst zwischen einer allgemeinen und einer lokal begrenzten Entwicklungshemmung zu unterscheiden ist.

So sehr die Anschauungen von MENGELE und v. VERSCHUER einen Fortschritt bezüglich unserer Kenntnisse über die Erblichkeitsverhältnisse der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten bedeuten, so kann zu ihnen noch nicht endgültig Stellung genommen werden, da das bis heute vorliegende Beobachtungsgut über die Gesichtsspalten, insbesondere über das Vorkommen anderer Anomalien, die durch eine Entwicklungshemmung verursacht werden, noch unzureichend ist. Zukünftige umfangreiche Sippenuntersuchungen werden bestrebt sein müssen, genaue Zahlenangaben über die prozentuale Häufigkeit jener Anomalien und Mißbildungen beizubringen, die dann mit der Durchschnittsbevölkerung verglichen werden können. Dies setzt allerdings voraus, daß derartige Zahlen für die Durchschnittsbevölkerung bekannt sind, was bislang noch nicht der Fall ist. Die Untersuchungen MENGELES, wie auch die neueren von SCHRÖDER (1939), weisen die Richtung, in der sich weitere Forschungen bewegen müssen, damit die Frage der erblichen Beziehungen der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten zu anderen körperlichen Mißbildungen und Anomalien weitgehend aufgeklärt wird.

VI. Exogene Entstehungsmöglichkeiten der Spaltbildungen.

Seit Jahrzehnten bemüht man sich vergeblich, für die Lippen-Kiefer-Gaumenspalten eine einheitliche Ätiologie festzulegen. Die Mannigfaltigkeit der Phänotypen läßt alle Versuche dieser Art scheitern. Nun scheint es fast, als ob die Vererbungsforschung die exogene Mißbildungstheorie der Spaltbildungen verdrängen würde. Es ist vielleicht auch überflüssig, in einem Handbuch der Vererbungslehre zu dieser fast schon überholten Theorie nochmals das Wort zu ergreifen. Da sie aber lange Zeit doch die herrschende war, seien ihr noch einige Zeilen gewidmet.

Als häufigste exogene Ursachen werden genannt: Amnionstränge, zu starker intrakranieller Druck, Fruchtwassermangel, überzählige Zähne, Tumoren der Zunge, Nabelschnurumschlingungen, Haltungsanomalien der Extremitäten, Krankheiten der Mutter im entscheidenden Moment des Zusammenwachsens der Gaumenplatten. Die Literatur darüber ist so umfangreich, daß es unmöglich ist, hier näher darauf einzugehen. Es seien deshalb nur die wichtigsten Vertreter der exogenen Mißbildungstheorie genannt.

Die meisten Anhänger hat wohl die amniogene Spaltbildungstheorie gefunden, deren Hauptvertreter v. WINCKEL gewesen ist. H. COENEN erwähnt dagegen, daß die in den Spalten gefundenen Reste der SIMONARTSchen Bänder nicht die Ursache, sondern die Folge der Spaltbildung sind. H. COENEN und C. H. SCHRÖDER weisen darauf hin, daß die offenen Kieferspalten sehr oft die Ursache dafür sein können, daß Amnionstränge sich darin verfangen, besonders an dem vorspringenden Zwischenkiefer, bei doppelseitiger Spalte später verwachsen und dann irrtümlich als Ursache der Spalte angesehen werden, während der wahre Grund der Spalte oder des verbildeten Amnions im kranken Genotypus zu suchen ist.

Einige Beobachtungen von PANUM und BIRKENFELD deuten darauf hin, daß eine Spalte gelegentlich durch eine zwischengelagerte Extremität verursacht wird, was aber nur selten eintreten kann, da, wie SCHORR erwähnt, das Gesicht im 2. Fetalmonat infolge der Nackenbeuge gegen die Brust gepreßt ist und die Extremitäten noch zu kurz sind.

Gelegentlich können natürlich Tumoren der Zunge, des Zahnfleisches oder der Lippen ätiologisch für eine Spaltbildung des Gesichtes in Frage kommen. Solche Beobachtungen sind aber selten (KIRMISSON, FERNET, LANELONGUE, RITTER).

Vielleicht verhindert die Zunge gelegentlich selbst auch den Zusammenschluß der Gaumenplatten. DURSÝ, HIS, FRIEDRICH, FICK, KRAMER äußern diese Ansicht. Diese, nur für Gaumenspalten gültige Entstehungsmöglichkeit soll dann eintreten, wenn die Zunge gegen Ende des 2. Fetalmonats sich nicht unter die Gaumenplatten senkt.

AHLFELD glaubt, daß ein starker intrakranieller Druck es verhindern könne, daß die Gaumenplatten zusammenwachsen.

SCHORR beobachtete Feten mit Hydrocephalus und vermutete nur ein zufälliges Zusammentreffen von Spaltbildung und Hydrocephalus.

WARNEKROS bringt fast alle Lippen- und Gaumenspalten mit einem überzähligen Zahn oder einer Zahnanlage in ursächlichen Zusammenhang. Nach unserer heutigen Kenntnis sind aber überzählige Zähne nicht die Ursache für eine Spalte, sondern Folgeerscheinungen einer stattgefundenen Spaltung, die auch die Zahnkeime in frühester Anlage betroffen hat. Wir können oft feststellen, daß nicht nur die Milchzähne, sondern auch die *bleibenden* Zähne (meistens die oberen seitlichen Schneidezähne) gespalten sind, die zur Zeit der Spaltbildung, vor der 7.—8. Woche, mikroskopisch in ihrer Anlage noch nicht nachweisbar sind. Diese zunächst erstaunliche Tatsache der Spaltung der bleibenden Zähne, die erst in der 13.—14. Woche gebildet werden, erklärt sich aber nach den einwandfreien Untersuchungen von W. MEYER einfach daraus,

daß aus der Epithelzunge, die aus dem Milchzahnkeim sozusagen heraus und von dort nach lingual zu weiter wächst, die Ersatzzähne entstehen. Wird ein Milchzahn bei einer Gaumenspalte gespalten, so entstehen zwei selbständige Milchzähne und als deren Nachfolger zwei (wenn auch gewöhnlich verkleinerte) bleibende Zähne.

BENNECKE vermutet, daß Platzmangel im Uterus ätiologisch für die Spaltbildungen in Betracht gezogen werden muß. Seine diesbezüglichen Erklärungen sind aber nicht recht beweiskräftig. Neben einem besonders starken Wachstum des Fetus soll Enge des Amnions die Ursache sein. Die Zunge soll von unten her zwischen die Gaumenfortsätze gepreßt werden und deren Zusammenschluß verhindern, denn eine Gaumenspalte finde sich oft mit anderen Mißbildungen vereinigt, die auf eine Raumbegung im Amnion hinweisen.

Auch K. PETER schließt sich, was die exogene Entstehungsmöglichkeit der Spalten anbetrifft, der Ansicht von BENNECKE an, der Raumbegung im Amnion als Ätiologie bezeichnet.

Die exogene Mißbildungstheorie gewann einen gewissen Auftrieb, als es HOENICKE gelang, durch Einwirkung von Alkohol und abnorme Ernährung Spaltbildungen bei Mäusen zu erzeugen. Seitdem besteht die Vermutung, daß akute oder chronische Krankheiten, Ernährungsstörungen oder Gifteinflüsse bei der Mutter zur Zeit des Zusammenwachsens der Gaumenfortsätze hindernd und die Spaltbildung begünstigend wirken können. AXHAUSEN spricht auch die Vermutung aus, daß Krankheit oder Entwicklungsschwäche des Fetus zur Spaltbildung führen kann.

Natürlich kann dieselbe peristatische Ursache nicht bei allen Individuen die gleiche Wirkung, nämlich eine Spaltbildung haben. Dafür ist vielleicht eine gewisse genotypische Bereitschaft anzunehmen, die, durch die Peristase ausgelöst, dann ihre verhängnisvolle Entwicklung nimmt.

Allgemein betrachtet, hat aber die exogene Spaltbildungstheorie keine überzeugende Beweiskraft erworben. Sie verliert auch immer mehr an Bedeutung gegenüber den sehr eindrucksvollen Ergebnissen der Familienforschung, bei denen in einem verhältnismäßig hohen Prozentsatz und trotz schwieriger Nachforschungsarbeit sich die genotypische Bedingtheit der Spaltbildungen ergab.

Schrifttum.

I. Zusammenfassende und umfangreiche Arbeiten.

BIRKENFELD, W.: Vererbungspathologische Untersuchungen an Zwillingen mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. *Brun's Beitr.* **141**, 257—267 (1927). — BRANDER, T.: Beobachtungen über die geistige und körperliche Entwicklung bei Zwillingen. *Mscr. Kinderheilk.* **61**, 414—431 (1935).

JUST, G.: Über eine weitere Möglichkeit des Nachweises multipler Allelie beim Menschen. *Z. Morph. u. Anthropol.* **34**, 120—126 (1934).

PETER, K.: Atlas der Entwicklung der Nase und des Gaumens beim Menschen, 1913.

RISCHBIETH, H.: Hare-lip and cleft palate. In: *Treasury of human inheritance*, Part IV. London 1910.

SANDERS, J.: Inheritance of Harelip and Cleft Palate. *Genetica* ('s-Gravenhage) **15**, 433—510 (1934). — SCHRÖDER, C. H.: Untersuchungen über die Vererbung der Hasenscharte und Gaumenspalte mit besonderer Berücksichtigung des Erbganges. *Arch. klin. Chir.* **182**, 299—330 (1935).

II. Einzelarbeiten.

AHLFELD, FR.: Beiträge zur Lehre von den Zwillingen. *Arch. Gynäk.* **9**, 196—261 (1876). — Die Mißbildungen des Menschen. Leipzig 1880. — ANNA, F. J.: Beschreibung und Abbildung eines Wolfsrachens. *Med.-chir. Z.* **4**, 209—212 (1805).

BARKOW, J. C. L.: *Commentatio anatomico physiologica de monstris duplicibus vesticibus inter se junctis. Cum tabulis aeneis*, IV. Leipzig: Leop. Voß 1821. *Zit. nach SCHWALBE*. — BEIN, G.: Zweiundfünfzig Fälle von Hasenscharten usw. *Inaug.-Diss.* Bern 1890. — BIRKENFELD, W.: Über die Erbllichkeit der Lippenspalte und Gaumenspalte. *Arch. klin. Chir.* **141**, 729—753 (1926). — BOSCH, B.: Über das Schicksal der Hasenschartenkinder. *Inaug.-Diss.* Erlangen 1892. — BRAMANN, F.: Über die Dermoide der Nase. *Arch. klin.*

Chir. 40, 101—136 (1890). — BROOK, VAN DEN: Zit. nach SANDERS. — BROPHY, T.: South. California Practitioner 1911, Nr 7. Zit. nach BIRKENFELD. — Cleft palate in young infants. N. Y. State J. Med. 24, 483—488 (1924). Ref. Z.org. Chir. 28, 142 (1924). — BRUNS, V. v.: Handbuch der praktischen Chirurgie, Bd. 1, Abt. 2, S. 268—272. Tübingen 1859.

CANARD, E.: Recherches sur le bec-de-lièvre. Thèse présentée à la faculté de médecine de Strasbourg. Strasbourg 1845. Zit. nach RISCHBIETH. — CLAUSSEN, F.: Nachuntersuchungen an Zwillingen nach 10 Jahren. Verh. dtsh. Ges. Rassenforsch. 9, 50—52 (1938). — Phäno-genetik vom Menschen. Z. Abstammgslehre 76, 14—46 (1939). — COENEN, H.: Chirurg 1931, 501. — CUNNINGHAM, B.: Inheritance of Harelip. J. Hered. 15, 370 (1924).

DAHLBERG, G.: Twin birth and twins from a hereditary point of view. Stockholm 1926. — DAVIS, ALBERT D.: Tripartite cleft palate and double harelip in „identical“ Twins. Surg. etc. 35, 586—592 (1922). Ref. Z.org. Chir. 21, 342 (1923). — DEMARQUAY, J. N.: Quelques considérations sur le bec-de-lièvre. Gaz. Med. et Chir. Paris 13, 52—54 (1945). Zit. nach RISCHBIETH. — Bec-de-lièvre. Nouveau Dictionnaire de Médecine et Chirurgie pratique, Tome IV, p. 655—715. Paris 1866. Zit. nach RISCHBIETH. — DISSMANN, C.: Die Hasenscharten in der Bonner Klinik in den letzten 20 Jahren. Inaug.-Diss. Bonn 1884. — DRAUPT: Beitrag zur Genese der Gesichtsspalten. Dtsch. Z. Chir. 82, 226—232 (1906). — DROOGLEEVER-FORTUYN, A. B.: Inheritance of harelip and cleft palate in man. Genetica ('s-Gravenhage) 17, 349—369 (1935). — DULOROV: Monstres doubles et dystocie foetale. Bull. Soc. Anat. Paris 70, 278 (1895).

EDBERG: Sv. Läkartidn. 20, Nr 19, 441. Zit. nach BIRKENFELD. — EICKER, K.: Die Hasenscharten unter Berücksichtigung des Materials der chirurgischen Klinik aus den Jahren 1918—1930. Inaug.-Diss. Marburg 1930. — EIGENBRODT, K.: Beitrag zur Statistik der Hasenschartenoperationen. Berl. klin. Wschr. 1887 I, 87—91. — ERNST, FR.: Über die Erfolgsmöglichkeiten der chirurgischen Beseitigung der Hasenscharten und Gaumenspalten. Kinderärztl. Prax. 5, H. 3.

FAHRENBACH, E.: Die Hasenscharten auf der Göttinger chirurgischen Klinik von April 1885 bis Oktober 1895. Dtsch. Z. klin. Chir. 44, 81—100 (1896). — FEIN, J.: Ein Fall von vererbter Gaumenspalte. Wien. klin. Wschr. 1896 I, 982—983. — FERGUSON, Sir WM.: Meeting Roy. Med. a. Chir. Soc., 25. Nov. 1862. — Lancet 1862 I, 718. — FIEGE, W.: Die Hasenscharten der Greifswalder Klinik 1885—1890. Inaug.-Diss. Greifswald 1890. — FRANCKE, G.: Die Hasenscharten der chirurgischen Poliklinik des Anscharkrankenhauses zu Kiel 1896—1900. Inaug.-Diss. Kiel 1900. — FRENZEL, A.: Die erbbiologische Bedeutung der Hasenscharten. Erbarzt 3, 10, 11 (1936). — FRICCIUS, P.: Ein Beitrag zur Hasenschartenstatistik aus der chirurgischen Poliklinik und dem Anscharkrankenhaus zu Kiel. Inaug.-Diss. Kiel 1896. — FRITZSCHE, CH. F.: Beiträge zur Statistik und Behandlung der angeborenen Mißbildungen des Gesichtes. Zürich 1878. — FRONHÖFER, E.: Die Entstehung der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten infolge amniotischer Adhäsionen. Arch. klin. Chir. 52, 883—901 (1896).

FÜSS, H.: Über Hasenscharten und ihre Behandlung. Arch. klin. Chir. 182, 253—272 (1935). — GEIGKE, E.: Zur Frage der Erbllichkeit der Lippengaumenspalte. Inaug.-Diss. Köln 1938. — GEOFFROY, St. et J. HILAIRE: Histoire générale et particulière des anomalies de l'organisation chez l'homme et les animaux, Tome I, p. 583, 584. Paris 1832. Zit. nach RISCHBIETH. — GOTTHELF, F.: Die Hasenscharten der Heidelberger Klinik 1877—1883, mit besonderer Berücksichtigung der Mortalitätsstatistik und einem Beitrag zur Odontologie. Arch. klin. Chir. 32, 355—402, 573—605 (1885).

HÄNTZSCHEL, K.: Die eugenische Bedeutung der angeborenen Spaltbildungen im Bereiche von Lippe, Kiefer und Gaumen. Inaug.-Diss. Leipzig 1935. — HAUG, G.: Beitrag zur Statistik der Hasenscharten auf Grund von 555 Fällen der von BRUNSSchen Klinik. Bruns' Beitr. 44, 254—277 (1904). — HAYMANN, TH.: Amniogene und erbliche Hasenscharten. Arch. klin. Chir. 70, 1033—1077 (1903). — HERMANN, E.: Beiträge zur Statistik und Behandlung bei Hasenscharten. Inaug.-Diss. Breslau 1884. — HOUSTON, J.: Meeting Surg. Soc. Ireland Dublin Med. Press., 2. Mar. 1842, Vol. 7, p. 129. Zit. nach RISCHBIETH.

JUST, G.: Spezielle Vererbungslehre. Im BRUGSCH-LEWY: Biologie der Person, Bd. I. Berlin 1926.

KIRMISSON-DEUTSCHLÄNDER: Chirurgische Krankheiten angeborenen Ursprungs. Stuttgart: Ferdinand Enke 1899. — KOMPE, K.: Kasuistische Beiträge zur Lehre von den Mißbildungen. Münch. med. Wschr. 1903 I, 165, 166. — KRAMER: Zur Entstehung der angeborenen Gaumenspalte. Zbl. Chir. 1911, Nr 11, 385.

LEDEGANCK: 30 Jahre Hasenschartenchirurgie 1871—1901. Zit. bei HAUG. — LEHMANN, W.: Die Bedeutung der Erbveranlagung bei der Entstehung der Rachitis. Z. Kinderheilk. 57, 603—643 (1936). — LEHMANN, W. u. R. RITTER: Die Stellung der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten im Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses. Z. menschl. Vererbgslehre 22, 1—16 (1939). — LENZ, F.: Ein Stammbaum über Hasenscharten und Gaumenspalte. Arch. Rassenbiol. 25, 220—222 (1931). — In BAUR-FISCHER-LENZ: Menschliche Erblehre, Bd. 2, 4. Aufl. 1936. — Wer wird schizophren? Erbarzt 1937, 154—157. — LEVEN: Familiäres Auftreten von Hasenscharten und Gaumenspalten. Arch. Rassenbiol. 20, 71 (1928). — LOFFING, W.: Die Hasenscharten und Gaumenspalten der chirurgischen Universitätsklinik

zu Göttingen aus den Jahren 1921—1929. Inaug.-Diss. Göttingen 1930. — LUCAS, J.: Remarks upon peculiarities in the Human System apparently arising from disease before birth. Mem. med. Soc. Lond., Vol. IV, p. 101. London 1795. Zit. nach RISCHEBIETH.

MARCHAND: Zit. nach SCHORR. — MECKEL, J. F.: Handbuch der pathologischen Anatomie, Bd. I, S. 19—20 u. 521—548. Leipzig 1812. Zit. nach RISCHEBIETH. — MENGELE, J.: Sippenuntersuchungen bei Lippen-Kiefer-Gaumenspalte. Z. menschl. Vererbgslehre **23**, 17—42 (1939). — MEYER, W.: Normale Histologie und Entwicklungsgeschichte der Zähne des Menschen, 1932. — MÜLLER, E.: Die Hasenscharten der Tübinger chirurgischen Klinik. Bruns' Beitr. **2**, 220—309 (1886). — MURRAY, J. J.: Un described malformation of the lower lip occurring in four members of one family. Brit. med. chir. Rev. **26**, 502—509 (1860). Ref. Arch. klin. Chir. **3** (1862).

NICATI, C.: De labii leporini congeniti natura et origine Specimen inaugurale, Trajecti ad Rhumm et Amstelodami 1822, p. 62. Utrecht u. Amsterdam 1822. Zit. nach RISCHEBIETH. — NITSCHKE, F. u. PH. ARMKNECHT: Orthopädische Leiden bei Zwillingen. Z. Orthop. **58**, 518—537 (1933).

ORGLER, A.: Über Erbgleichheit eineiiger Zwillinge. Med. Klin. **1935 I**.

PASSAVANT, G.: Zweiter Artikel über die Operation der angeborenen Spalten des harten Gaumens und der damit komplizierten Hasenscharten. Arch. Heilk. **3**, 305—338 (1862). — PLOCQUE, A. F.: Note sur l'hérédité du bec-de-lièvre. Progrès méd. II. s., **12**, 294 (1890). Zit. bei RISCHEBIETH. — POPPIUS: Finska Läk.sällsk. Hdl. **1927**, 633. Zit. nach BRANDER. — PROELL, F.: Vererbung von Zahn- und Kieferleiden. Fortschr. Erbp. u. Rassenhyg. **1**, 121—134 (1935).

REED, SH. C. and H. D. SHELL: Harelip, a new mutation in the house mouse. Anat. Rec. **51**, 43—50 (1931). — RENNERT: Trois cas de conture congéniale de la lèvre supérieure ou bec-de-lièvre cicatricé dans le ventre de la mère. Gazette des Hôpitaux, p. 117. 1848. — RENTEL, W.: Beitrag zur Statistik der Hasenscharten. Inaug.-Diss. Berlin 1890. — RICHET: Bec-de-lièvre double et vice de conformation fort intéressant de la lèvre inférieure. Gazette des Hôpitaux, p. 174. Paris 1861. — Bull. Soc. Chir. Paris, II. s. **2**, 280 (1861). Zit. bei RISCHEBIETH. — ROUX: Du bec-de-lièvre et des opérations proposées contre cette difformité. Gazette des Hôpitaux, p. 45, 46. Paris 1846. — Bec-de-lièvre unilateral. Gazette des Hôpitaux, p. 274. Paris 1847. Zit. nach RISCHEBIETH.

SALOMON, A.: Über die Ergebnisse der Hasenscharten-Operationen an der Würzburger Klinik seit 1886. Inaug.-Diss. Würzburg 1892. — SCHMITZ, C.: Statistik der vom 1. Oktober 1895 bis 1. Oktober 1899 in der Bonner kgl. Klinik und im St. Johannis-Hospital operierten Hasenscharten. Inaug.-Diss. Bonn 1900. — SCHORR: Zur Entwicklungsgeschichte des sekundären Gaumens (bei einigen Säugetieren und beim Menschen). Anat. Anz. **30**, 24—26 (1907). Anat. H. **36**, 69—106 (1908). — Über Wolfsrachen vom Standpunkt der Embryologie und pathologischen Anatomie. Virchows Arch. **197**, 16—39 (1909). — SCHRÖDER, C. H.: Die Vererbung der Hasenscharten und Gaumenspalte. Arch. Rassenbiol. **25**, 369—394 (1931). — Eineiige Zwillinge mit Hasenscharte und Gaumenspalte. Zbl. Chir. **1939**, Nr 42, 2299—2308. — Mißbildungsvererbung in der Chirurgie. Erg. Chir. **32**, 457—526 (1939). — Erbliche Beziehungen der Hasenscharte und Gaumenspalte zu anderen körperlichen Mißbildungen, insbesondere zu Wirbelsäulenmißbildungen. Bruns' Beitr. **169**, 402—413 (1939). — SCHWALBE, E.: Die Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere, Teil I. Jena 1906. — SOEMMERING, S. T.: Abbildungen und Beschreibungen einiger Mißbildungen. Mainz 1791. — SPROULE, J.: Heredity Nature of Hare-lip. Brit. med. J. **1**, 412 (1863). — SREINER, F.: Nachgeburtsbefunde bei Mehrlingen und Ähnlichkeitsdiagnose. Arch. Gynäk. **159**, 509—523 (1935). — STEINHAUSEN: Merkwürdige Heilung einer Hasenscharte. Med. Z. **5**, 73, 74 (1836). — STOBWASSER, C.: Die Hasenscharten in der Göttinger chirurgischen Klinik von Oktober 1875 bis Juli 1882. Dtsch. Z. klin. Chir. **19**, 11—23 (1884).

THIELEMANN, M.: Hasenscharten und ihre Bedeutung. Inaug.-Diss. Würzburg 1885. — TICHY, H.: Beitrag zur Vererbung der Hasenscharten. Münch. med. Wschr. **1920 II**, 1356. — TRENDLENBURG, F.: Verletzungen und chirurgische Krankheiten des Gesichtes. BILLROTH u. LUECKE: Deutsche Chirurgie, Bd. 2, S. 220—309. 1886. — TREW, CH. JAC.: Sistens plura exempla palati deficientis. Nova Acta phys.-med. Acad. Caes. Leop. Car. **1**, Obs. C III, 445—447 (Norimbergae 1757). — TULPIUS: Zit. nach SOEMMERING.

ÜBERMUTH, H.: Über die erbbiologische Bewertung der Lippen- und Gaumenspalten. Arch. klin. Chir. **193**, 224—229 (1938).

VERSCHUER, O. v.: Die vererbungsbiologische Zwillingsforschung. Ihre biologischen Grundlagen. Studien an 102 eineiigen und 45 gleichgeschlechtlichen zweieiigen Zwillingen und an 2 Drillingspaaren. Erg. inn. Med. **31**, 35—120 (1927). — Woran erkennt man die Erblichkeit körperlicher Mißbildungen? Arch. klin. Chir. **193**, 185—203 (1938). — Bemerkungen zur Genanalyse beim Menschen. Erbarzt **7**, 65—69 (1939).

WARNEKROS, L.: Gaumenspalten, 2. Aufl. Berlin: August Hirschwald 1909. — Arch. f. Laryng. **21**, H. 1 (1909). — WIES: Zit. nach HAYMANN. — WINCKEL, v.: Slg klin. Vortr. **1904**, 373. — WOLFFSON: Über ein Zwillingpaar mit angeborenem gleichem Gaumendefekt. Dtsch. Mschr. Zahnheilk. **19**, 479 (1901).

Erbpathologie des Verdauungsapparates.

Von **K. GUTZEIT**, Breslau und **W. LEHMANN**, Breslau.

Mit 20 Abbildungen.

Vorbemerkungen.

Bei der handbuchmäßigen Darstellung eines Kapitels über die Erbpathologie der Krankheiten des Verdauungsapparates stellt sich, wenn man die vorhandene Literatur berücksichtigt, immer wieder die Tatsache heraus, daß nur in ganz wenigen Arbeiten des Schrifttums die grundlegenden Bedingungen berücksichtigt sind, aus denen man einen sicheren Schluß auf den Anteil von Erbe und Umwelt für diese Erkrankungen ableiten könnte. Bei allen Erkrankungen des Verdauungsapparates, auch wenn exogene Entstehungsbedingungen noch so stark im Vordergrund stehen, wird ein endogenes Entstehungsmoment mehr oder weniger mit eine Rolle spielen. Die Bedeutung dieser endogenen Faktoren und ihr prozentualer Anteil an der Entstehung von Verdauungskrankheiten und -anomalien ist aber in den allermeisten Fällen weder allgemein noch im speziellen Fall heute übersehbar und wird ein wichtiges Gebiet zukünftiger Forschung darstellen. Wir haben heute nach der Kenntnis der Krankheitsverläufe und nach dem Wissen um Art und Zeit der Krankheitsentstehung vielfach nur einen ungewissen Eindruck davon, ob in dem einen Fall genetische Faktoren, im anderen Fall Umweltfaktoren zur Manifestation pathologischen Krankheitsgeschehens geführt haben. Daß beim Fehlen gröberer äußerer Anlässe genetische Bedingungen eine hervorstechende Rolle spielen, nehmen wir allgemein an. Aber auch beim Bestehen von sichtbaren äußeren Bedingungen ist es nur selten möglich, das Mitwirken von pathologischen Erbfaktoren an der Entstehung von Verdauungskrankheiten überhaupt und an der Ausbildung bestimmter Formen derselben mit einer gewissen Sicherheit auszuschließen. Vielfach werden Erbfaktoren erst beim Vorhandensein äußerer Anlässe manifest, und andererseits können die gleichen äußeren Anlässe ganz verschiedene Erbfaktoren in Erscheinung treten lassen und so mannigfaltige Folgeerscheinungen zeitigen. Ist eine solche Verflechtung von erbbedingten Krankheitsanlagen und äußeren Umständen ganz allgemein für die Entstehung von Krankheiten von Bedeutung, so insbesondere auch für die Störung von seiten der Verdauungsorgane.

Wenn wir nun aber die weitere Frage stellen, wie groß und wie wichtig der genetische und der peristatische Einfluß auf die Entstehung einer Erkrankung im Verdauungskanal ist, so stoßen wir überall auf die schon oben bezeichneten Schwierigkeiten. Eine sichere Auskunft über diese Verhältnisse könnte eine auslesefreie Zwillingsstatistik für die einzelnen Erkrankungen geben, zu deren Vervollständigung eine Familienuntersuchung notwendig wäre. Eine solche Statistik scheint uns bisher nicht zu existieren. Auch der von CAMERER angestellten Zwillingsuntersuchung beim *Ulcus ventriculi und duodeni* kann unseres Erachtens das Urteil der Auslesefreiheit nicht zuerkannt werden, weil das biologische Verhältnis der Zahl der eineiigen und zweieiigen Zwillinge nicht eingehalten ist, und es sich offenbar hierbei um eine Auslese nach Eineiigen handelt.

So sind wir also bei der Zusammenstellung der an sich sehr zahlreichen Familien- und Einzelkasuistiken bezüglich des Ergebnisses aller dieser Arbeiten auf eine sehr vorsichtige Bewertung angewiesen, weil die zur Verfügung stehenden Untersuchungen entweder Einzelfälle oder Erhebungen auf Grund von Anamnesen und Rundfragen enthalten, lückenlose Zwillings- und Familienserien aber im Gesamtmaterial fast völlig entbehrt werden.

Um eine einigermaßen objektive Abgrenzung des Stoffes zu erreichen, haben wir uns entschlossen, die Abhandlung auf diejenigen Erkrankungen und Krankheitszustände zu beschränken, über die im Schrifttum durch Beobachtungen belegte Beziehungen zur Vererbung bestehen. Über diese hinaus gibt es zweifelsohne eindrucksmäßig noch viele Erkrankungen, die ihre Entstehung und ihren Verlauf zu einem mehr oder weniger großen Teil pathologischen Erbanlagen verdanken. Da sie aber zur Zeit nicht genügend erforscht sind, wollen wir auf ihre Darstellung verzichten.

I. Oesophagus.

1. Anomalien, Lage- und Formveränderungen.

Für eine Reihe von Anomalien und Erkrankungen des Oesophagus spielen Erbfaktoren ganz sicher eine Rolle. Dazu gehören insbesondere verschiedene *Entwicklungsanomalien*, wie die kongenitalen Atresien der Speiseröhre, die kongenitalen Oesophagotrachealfisteln und deren Residuen, die angeborenen Divertikel der vorderen Oesophaguswand in der Höhe der Bifurkationsstelle der Trachea. Auch cystische Geschwülste an dieser Stelle können als Reste solcher Fistelgänge in Erscheinung treten. Nach der vorliegenden Literatur ist über familiäres Auftreten und Erblichkeit dieser Mißbildungen zwar nichts bekannt, doch muß bei der meist tödlichen Auswirkung solcher Entwicklungshemmungen das Vorhandensein von Letal- und Subletalfaktoren für die derzeitige Unkenntnis über die Erbgenese verantwortlich gemacht werden.

In zweiter Linie kommen *Verengerungen der Speiseröhre* an den 13 ringförmigen physiologischen Engen des Oesophagus (MEHNERT) in Betracht. Sind diese stark ausgeprägt, so liegen sie in der Höhe des Ringknorpels, der Bifurkation und des Zwerchfells. Über die Erblichkeit dieser Stenosen ist aus dem Schrifttum nichts Sicheres bekannt.

Oesophaguserweiterungen haben, falls nicht reine Stauungserweiterungen, entzündliche Prozesse (Oesophagitis) oder neurogen bedingte Erkrankungen vorliegen, wahrscheinlich eine vorwiegend erbbedingte Genese. Sie sind von ARNOLD und LUSCHKA als angeborene Anomalien zuerst beschrieben und unter anderem auch von ZENKER und FLEINER beobachtet worden. Als partielle sackartige Ektasien der unteren Speiseröhre können sie im Sinne degenerativer Stigmata beschwerdelos verlaufen, sind im anderen Falle aber auch in der Lage, funktionelle Störungen im Ablauf der Speisepassage zu erzeugen. Sie sitzen unmittelbar ober- oder unterhalb des Foramen oesophageum des Zwerchfells und werden auch als „Vormagen“ oder als „Antrum cardiacum“ bezeichnet. Da sie angeboren sind und äußere Ursachen zu fehlen scheinen, werden sie wahrscheinlich durch pathologische Erbfaktoren verursacht.

Lageveränderungen der Speiseröhre verdanken ihre Entstehung verschiedenen Einflüssen der Oesophagusumgebung. So können Verkrümmungen der Wirbelsäule, Vergrößerungen des Herzens und Erweiterungen der Aorta, Tumoren des Mediastinums, der Bronchien und der Schilddrüse, entzündliche Erkrankungen der Lungen u. a. sekundär zu Verlagerungen der Speiseröhre führen. Erbliche Momente spielen für das Zustandekommen solcher Lageanomalien kaum eine Rolle.

2. Entzündungen der Speiseröhre,

sei es unspezifischer oder spezifischer Natur (Tuberkulose, Syphilis, Pilzkrankungen u. a.), sei es akuten oder chronischen Verlaufs sind von Erbeeinflüssen unabhängig.

Das Ulcus pept. oesophagi dürfte die gleichen Erb- und Umweltbeziehungen haben wie das später noch zu beschreibende Ulcus ventriculi und duodeni. Soweit seine Entstehung von der Anwesenheit von Magenschleimhautinseln im Oesophagus abhängig gemacht wird (FRÄNKEL, TILESTON), können erbliche Faktoren verantwortlich gemacht werden, da Keimversprengungen Bildungsanomalien darstellen. Sichere Anhaltspunkte für solche Möglichkeiten sind in der Literatur jedoch nicht zu finden.

3. Oesophagusvaricen

sind im allgemeinen Folge von Stauungen im Pfortaderkreislauf. In seltenen Fällen sind beim Erwachsenen lokalisierte Oesophagusvaricen mit Blutungen als konstitutionelle Anomalie ohne Beteiligung des übrigen Venensystems von VORPAHL beobachtet worden. Bei kleinen Kindern kommen Varicenbildungen mit tödlichen Hämorrhagien ebenfalls ohne nachweisbare Zirkulationshindernisse (DIONISI, EBERT, FRIEDRICH, JOLASSE, MARCHAND, ROKITANSKY, SCHLEIFKE) vor. Daß auch Mißbildungen der Pfortader zu Varicenbildungen führen können, haben BEIZKE, PICK, RIESEL und VERSÉ beschrieben. Soweit es sich dabei nicht um Entwicklungsstörungen oder keimplasmatische Hemmungsbildungen handelt, kann mit erblichen Einflüssen gerechnet werden. Sichere Familien- oder Zwillingsbeobachtungen sind nicht vorhanden.

4. Neuro-muskuläre Störungen

des Oesophagus kommen in verschiedener Form und in Abhängigkeit von mannigfaltigen Ursachen vor.

Der *Oesophaguskrampf* kann das gesamte Organ erfassen, tritt aber vorzugsweise an den vorgebildeten Engen der Speiseröhre und ihrer unmittelbaren Umgebung auf. Er wird entweder als lokale Äußerung einer allgemeinen neuropathischen Anlage oder in Abhängigkeit von Erkrankungen des Zentralnervensystems beobachtet. Gelegentlich spielen auch Umgebungsveränderungen des Oesophagus (Drüenschwellungen) für die Krampfauslösung eine Rolle und schließlich kommen Reflexkrämpfe von entferntliegenden Organen vor. Es ist anzunehmen, daß für die meisten dieser Krampfstände eine gewisse Krampfbereitschaft vorhanden ist, die als Teilerscheinung einer neuropathischen Konstitution angesehen werden muß. Gesonderte Erbfaktoren für das Auftreten solcher Krämpfe können somit ausgeschlossen werden. Das Zusammenwirken vieler Erbfaktoren hingegen ist für die Krampfentstehung immerhin wahrscheinlich. Das hervorstechendste Symptom dieser Erkrankung ist die schmerzhaft empfundene Schluckstörung (Dysphagie) und das oesophageale Erbrechen. Treten die Krämpfe vornehmlich an der Kardie auf, so kommt es bei länger dauernden Störungen zur sog. kardiospastischen Dilatation des Oesophagus, die röntgenologisch leicht nachgewiesen werden kann. Diese Erweiterung ähnelt in der Form den noch später zu beschreibenden idiopathischen, spindelförmigen Erweiterungen des Oesophagus, wenn sie auch meist weniger hochgradig als die letzteren sind.

Lähmungen und Atonien der Speiseröhre, wie sie im Tierexperiment nach Vagusdurchschneidung zur Beobachtung gelangen, treten beim Menschen bei toxischer oder infektiöser Schädigung des zentralen oder peripheren Vagusanteils auf. Erbbedingte Lähmungen und Atonien des Oesophagus sind nicht bekannt.

Die *Schlußfähigkeit* der Kardia ist bei den einzelnen Menschen unterschiedlich. Das drückt sich z. B. in der mehr oder weniger großen Schwierigkeit mancher Menschen zum Erbrechen und Aufstoßen aus. Bei der *Kardiainsuffizienz* tritt beim Schluckakt ein in der Norm nicht hörbares Durchspritzgeräusch (KRON-ECKER, MELTZER) auf. Infolge von Überdruck im Abdomen kommt eine Regurgitation von Speisen in den Oesophagus, unter Umständen bis in den Mund zustande. Bei *Rumination* oder Merycismus steigen Speisen oder Bissen gewohnheitsmäßig bis in den Mund nach der Nahrungsaufnahme auf. Diese werden dann je nach Geschmack ausgespuckt oder wiedergekaut. Bei dieser Schluckanomalie wird die Zugehörigkeit der betreffenden Personen zu neuropathischen Familien immer wieder betont. Auch mehrere Mitglieder derselben Familie weisen solche Störungen auf. Dabei spielt einerseits der Nachahmungstrieb, andererseits aber auch eine erbliche Veranlagung offenbar eine Rolle. Von den meisten Autoren wird der Nachahmungstrieb als Ursache der Familiarität solcher Störungen abgelehnt.

In den Arbeiten über die Rumination von JOHANNESSEN und KÖRNER finden sich kurze Hinweise über familiäres Auftreten dieser Anomalie bei Vater und Sohn (WINDTHIER, ZEPPENFELD, v. GULAT-WELLENBERG). LEVA und LÖWE fanden diese Störung bei einem Elter und mehreren Kindern der gleichen Familie. Mit besonderem Lustempfinden (Wohlgeschmack) gingen diese Störungen in einem Fall eines 20jährigen jungen Mannes einher, der von Kindheit an ruminerte, und dessen Vater das gleiche Leiden hatte (KÖRNER). In einer vielköpfigen Wiederkäuferfamilie (L. R. MÜLLER) vererbte sich diese Anomalie direkt durch mehrere Generationen, wobei die Imitation offenbar keine Rolle spielte. In anderen Fällen fand man solche Ruminatoren auf Jahrmakttvorstellungen. So produzierte sich ein 63jähriger Mann durch 30maliges Austrinken eines Wasserbehälters mit lebenden Fröschen und Fischen mit folgender Rumination. Eine Schwester von ihm und sein Sohn brachten bereits als Säuglinge alle Milch wieder heraus. In einer Beobachtung von CURSCHMANN hatten von 6 Probanden 2 noch weitere Verwandte, die ebenfalls ruminerten. In einem Fall handelte es sich um die Großmutter und die Mutter, im anderen Fall um Vater und Sohn.

Über den Erbgang der Rumination ist aus diesen Beobachtungen kein Schluß zu ziehen, immerhin könnte in einer Reihe von Fällen dominante Erbfolge vorgelegen haben.

5. Erweiterungen der Speiseröhre.

Neben den oben erwähnten lokalen Erweiterungen im unteren Speiseröhrenabschnitt, die als konstitutionelle Anomalien angesehen werden, ist die häufigste Form der Speiseröhrenerweiterung die diffuse gleichmäßige Dilatation (Synonyma: idiopathische, atonische, spasmogene, kardiospastische Dilatation; konstitutioneller Megaesophagus; spindelförmige Ektasie). Diese Erweiterungen der Speiseröhre sind heute durch das Röntgenverfahren leicht nachweisbar. Der Oesophagus ist im Kardierteil zugespitzt, in Bifurkationshöhe weit und im oralen Abschnitt wieder etwas enger. Das Fassungsvermögen des Oesophagus kann in solchen Fällen bis auf 1—1½ l gesteigert sein. Die Oesophagusmuskulatur ist hypertrophisch, in seltenen Fällen auch atrophisch. Häufig bestehen neben hypertrophischen atrophische Areale von Muskelfasern. Die Peristaltik läuft über die Oesophaguswand in tiefdurchschneidenden Wellen ab, ohne daß es zu einer Entleerung durch die Kardia in den Magen kommt. Die Ansichten über die Pathogenese dieser Störungen gehen weit auseinander. Die Ätiologie der spindelförmigen Oesophagusdilatation ist wohl auch nicht ganz einheitlicher Natur. Neben dem primären Kardiospasmus wird von einigen Autoren die primäre Atonie der Speiseröhre mit sekundärer Entzündung als Ursache für die Speiseröhrenerweiterung angenommen. Auch primäre Oesophagitiden sind beschuldigt worden. Am meisten Verbreitung hat die Ansicht von KRAUS erfahren, wonach Störungen in der parasymphatischen Innervation das Symptomenbild herbeiführen sollen. Vagusschädigungen haben im Tierversuch eine Erschlaffung der

Oesophagusmuskulatur und einen abnormen Kardiaschluß zur Folge. Das Auftreten solcher Innervationsstörungen beim Menschen ist zwar nicht bewiesen, wird dadurch aber wahrscheinlich gemacht, daß Kranke mit Oesophagusdilatation oft Familien mit den mannigfaltigsten neuropathischen Stigmata angehören. Da aber andere Symptome einer parasymphatischen Innervationsinsuffizienz zu fehlen pflegen, ist es unwahrscheinlich, daß eine Vagusschädigung allein dem krankhaften Bild zugrunde liegt, und so wird heute die Zurückhaltung der Speisen im Oesophagus und dessen sekundäre Erweiterung auf eine mangelhafte Koordination zwischen Oesophagusperistaltik und Kardiaschließung zurückgeführt, während echte Spasmen der Kardiaschließung mit schmerzhaften Sensationen nicht aufzutreten pflegen. Über die Erblichkeit solcher Motilitätsstörungen im Oesophagus-Kardiaschließungsgebiet liegt in der Literatur keine Angabe vor. Die eigenen Erfahrungen bei solchen Kranken sprechen nicht für einen wesentlichen Einfluß von Erbfaktoren.

Der von ZUSCH beschriebene Fall einer Oesophagusdilatation (Beschwerden bei Bruder und Schwester) gibt infolge eines zwar sehr genauen, untersuchungstechnisch aber unvollkommenen Untersuchungsbefundes keine sichere Auskunft über die Art des vorliegenden Beschwerdebildes. Wenn ZUSCH ohne brauchbare Röntgenuntersuchung eine idiopathische Dilatation nur des unteren Oesophagusendes (s. oben) annimmt, so kann es sich nach unseren heutigen Erfahrungen bei dem erhobenen Untersuchungsbefund auch um eine diffuse Speiseröhrendehnung infolge mangelhafter motorischer Koordination handeln. Als konstitutionelle Anomalien infolge einer angeborenen Mißbildung und eines Widerstandsmangels der Oesophaguswand werden Speiseröhrendilatationen von BARD, FAURE, GOUDET, OETTINGER und CABALLERO, REBATTU, SARGNON u. a. beschrieben. Sie werden von ALEZAIS und BARD als lokal viscerale Riesenwuchsformen bezeichnet (BARD). Von HELM und PENNATO ist das gleichzeitige Vorkommen von Megacolon und Megaesophagus beobachtet worden, und in einem Fall von BAUMGARTNER bestand bereits bei 6 Wochen alten Säuglingen eine solche Dilatation.

Das Auftreten von Oesophaguserweiterungen in früher Jugend spricht bis zu einem gewissen Grade für eine konstitutionelle Anlage des Leidens. Doch sind alle die Beobachtungen der älteren Literatur diagnostisch so stark angreifbar, daß es fast unmöglich ist, sich über die Art der pathologischen Veränderung ein einigermaßen klares Bild zu machen. Inwieweit erbliche Einflüsse an der Entstehung von Speiseröhrenerweiterungen maßgeblich beteiligt sind, ist nach dem vorhandenen Beobachtungsgut nicht zu erschließen. Bewiesen ist die Erblichkeit solcher Erkrankungen bisher in keinem einzigen Falle.

6. Divertikel der Speiseröhre.

Es werden nach der Entstehungsart Pulsions- und Traktionsdivertikel des Oesophagus unterschieden. Während die Traktionsdivertikel ätiologisch überwiegend auf Umgebungsveränderungen der Speiseröhre, meist entzündlicher Art, zurückzuführen und eropathologisch ohne Bedeutung sind, liegen die Pulsionsdivertikel, ganz gleichgültig welcher Lokalisation, an muskelschwachen Stellen des Oesophagus. Teils sind diese Partien wie z. B. an der Grenze zwischen Pharynx und Speiseröhre präformiert und geben den Boden für die an der Hinterwand des oberen Oesophagus im von Längsmuskulatur entblößten sog. LAIMERSchen Dreieck gelegenen ZENKERSchen Divertikel ab, teils entwickeln sich die schwachen Stellen der Oesophaguswand erst im Laufe des Lebens und sind im allgemeinen an Gefäß- und Nervendurchtrittsstellen sowie an Fettgewebslücken gebunden. Schon der Sitz an solchen bevorzugten Orten läßt erbliche Einflüsse für die Entstehung des Leidens vermuten.

So berichtete UMBER über eine Beobachtung eines ZENKERSchen Divertikels bei einem 57jährigen Mann, dessen Beschwerden im 15.—16. Lebensjahr begonnen hatten und zuletzt in Schluckschmerzen bestanden. Röntgenologisch wurde in der Höhe des Ringknorpels ein Pulsionsdivertikel festgestellt. Sein Vater hatte viele Jahre unter ähnlichen Beschwerden gelitten. Beim Essen und Trinken floß ihm das eben Verschluckte aus Mund und Nase wieder herauf. Nähere Angaben wurden von UMBER nicht gemacht.

Alle Pulsionsdivertikel werden heute als erworben betrachtet. Sie sind nicht angeboren, entwickeln sich vielmehr erst im Laufe des Lebens und treten meist erst nach dem 40. Lebensjahr in Erscheinung. Ihr spezieller Sitz an den physiologischen Engen erklärt sich einerseits aus dem Vorhandensein präformierter schwacher Stellen der Oesophaguswand und andererseits aus dem an den Engen gesteigerten Innendruck im Oesophaguslumen. Die Tatsache der Späntstehung solcher Divertikel spricht nicht gegen ihre Abhängigkeit von erblichen Anlagen. Das altersbedingte Nachlassen der Festigkeit des Stützapparates könnte genotypisch angelegte Schwächen der Oesophaguswand in Erscheinung treten lassen und aus der latenten Wandschwäche eine manifeste Divertikelbildung entstehen lassen. Einwandfreie Beobachtungen hingegen über familiäres Auftreten von Oesophagusdivertikeln sind ebensowenig bekannt wie Zwillinguntersuchungen, so daß ein Beweis für die Erbllichkeit solcher Störungen bisher nicht erbracht ist.

II. Magen und Zwölffingerdarm.

1. Lage des Magens.

Der normale Magen liegt mit seinem Fornix-Corpusteil in der linken und mit seinem Antrumgebiet in der rechten Bauchhälfte und ändert seine Lage mit der Körperhaltung. Durch einige Aufhängebänder locker fixiert, ist der Magen seitlich verschieblich und je nach dem Füllungszustand dehnbar. Der untere Magenpol befindet sich je nach Körperbau höher oder tiefer, im Mittel etwa in der Höhe des Nabels oder der Verbindungslinie der *Cristae iliacae ant. sup.* Die Magenlage ist von dem gesamten Bauchinhalt, von der Bauchpresse, von Lage und Füllung des Darmes und vom Kontraktionszustand des Zwerchfelles abhängig. Sie kann durch verschiedene krankhafte Prozesse der Magenwand und ihrer Umgebung (Verwachsungen, Tumoren, u. a.) verändert werden. Erbeeinflüsse spielen hierbei keine Rolle.

Eine Lageveränderung besonderer Art stellt der *Situs inversus* dar. Während bei seiner „totalen“ Ausprägung alle visceralen Organe seitlich vertauscht vorgefunden werden, liegen beim *Situs partialis* nur die abdominellen Organe seitenverkehrt. In beiden Fällen ist die Magenverlagerung lediglich ein Teilsymptom. Ein reiner *Situs inversus* des Magens ist nicht bekannt. Der *Situs inversus totalis* ist eine sehr seltene Erscheinung. Er kommt im Sektionsmaterial von LE WALD in der Häufigkeit von 1:5000 vor, wird nach MATTISSON bei physikalischen Untersuchungen im Verhältnis von 1:35000 und bei Röntgenbefunden in 1:1400 Fällen gefunden. Die durchschnittliche Frequenz dürfte bei 1:3000 liegen (MATTISSON). In einer Reihe von Fällen ist familiäres Vorkommen beobachtet worden.

KEGEL, LEROUX, LÖWENTHAL, OCHSENIUS, REID berichten über *Situs inversus* bei 2 Brüdern, CARPENTER, LIOTTO, ÔSHIMA bei 3 Brüdern, BIANCHI, BRIMBLECOMBE, CAHAN, COCKAYNE, CURSCHMANN, FELDMAN, HOFMANN, MANSON, NEUHOF, OCHSENSIUS, ROGI bei Bruder und Schwester, FRÖHLICH bei 2 Brüdern und einer Schwester, GALL und WOLF, GÜNTHER, MITTELBACH, MÜLLER-POLLACK bei 2 Schwestern. In 2 Generationen fand MEYER-HÜRLMANN diese Anomalie bei Vater und Sohn. Die röntgenologische Bestätigung wurde aber nur bei dem Vater erbracht, während MATTISSON bei Mutter und Tochter die Diagnose durch Röntgenuntersuchung erhärten konnte. COCKAYNE erwähnt schließlich, daß RANDOLPH *Situs inversus* bei einem Knaben und dessen Großvater mütterlicherseits feststellte und KATZMANN bei 2 Basen mit gleichem Zunamen, wobei dieser Autor nicht erwähnte, ob die Väter oder Großväter dieser Basen Brüder waren. COCKAYNE selbst beobachtete die Anomalie in 2 Fällen bei Onkel und Neffe. Über die Art der Diagnosedstellung läßt sich COCKAYNE allerdings nicht näher aus.

Über das Vorkommen von *Situs inversus* bei Zwillingen finden sich im Schrifttum einige wenige Hinweise.

REINHARDT, BOCCIA und MAGLIONE sowie COCKAYNE konnten konkordantes Auftreten von Situs inversus bei sehr ähnlichen Zwillingen, höchstwahrscheinlich EZ, feststellen. DUBREUIL-CHAMBARDEL sah ebenfalls sehr ähnliche Zwillinge, von denen jedoch nur ein Paarling die Anomalie aufwies, während bei dem anderen die Organe regelrecht gelagert waren. Schließlich enthält das Schrifttum noch 3 weitere Zwillingbeobachtungen mit unsicherer Eiigkeitsdiagnose. Konkordanz bezüglich eines Situs inversus zeigte sich bei den von PEZZI und CAMGATI sowie von ARAKI beschriebenen Zwillingspaaren, während MILLER Zwillinge erwähnt, von denen nur der eine Paarling invers gelagerte Organe hatte.

Wir haben in unserem klinischen Material (Med. Klinik, Breslau) von 3 Probanden ausgehend deren Familien zum Teil recht genau röntgenologisch untersucht. In keinem Falle konnte diese Anomalie bei einem weiteren Familienmitglied aufgefunden werden.

Während MATTISSON auf Grund des vorliegenden Materials eine Erbbedingtheit dieser Anomalie annimmt, wird von GÜNTHER diese Ansicht bestritten, da bei zahlreichen Kreuzungsversuchen zwischen seitenverschieden angelegten Versuchsobjekten (Schnecken) niemals inverse Nachkommen beobachtet wurden. Die Ansicht GÜNTHERS, daß auch beim Menschen keine Inversionen in mehr als einer Generation gefunden worden sind, ist durch die Beobachtung von MEYER-HÜRLIMANN, MATTISSON (1933) und PERNKOPF widerlegt. Die nicht geringe Anzahl von Beobachtungen über das Vorkommen von Situs inversus bei Geschwistern oder in zwei Generationen sowie auch die Zwillingbeobachtungen, sprechen für die Erblichkeit dieser Anomalie; ein einwandfreier Beweis erscheint uns jedoch noch nicht erbracht zu sein. Hinsichtlich des mutmaßlichen Erbganges hat sich COCKAYNE auf Grund erbstatistischer Erwägungen dahin ausgesprochen, daß die Anomalie durch ein einfaches recessives autosomales Gen vererbt wird. Das Vorkommen von Inversionen in zwei Generationen läßt aber auch die Möglichkeit eines dominanten Erbganges zu. Zur Klärung der Erblichkeitsverhältnisse muß für zukünftige Forschungen die Forderung nach der röntgenologischen Untersuchung *aller* Sippenangehörigen erhoben werden. Dieses Erfordernis erscheint uns nur in wenigen der bisher mitgeteilten Beobachtungen erfüllt worden zu sein.

Eine besonders interessante Beobachtung hat kürzlich PERNKOPF mitgeteilt.

Er konnte ein bald nach der Geburt verstorbene Kind untersuchen, bei dem eigentlich nur der Magen ein ausgesprochen inverses Verhalten aufwies, während die übrigen Organe zum Teil normale und zum Teil partiell inverse Lage- und Formverhältnisse darboten. Bei manchen Organen (Herz, Leber, Nabelschleife, Duodenum) zeigte sich eine Tendenz zur Symmetrie. Das Herz z. B. war in der Mitte des Brustkorbes zwischen den beiden Lungenflügeln eingebettet. Die Herzspitze war fast direkt „ventricaudal“, also weder nach links noch nach rechts gerichtet. Die Leber dehnte sich fast gleichmäßig nach beiden Seiten aus, lag also fast in der Mitte. Bei der röntgenologischen Untersuchung der Eltern hatte die Mutter normal gelagerte Organe, während beim Vater Herz, Magen, Gallenblase, Duodenum, Blinddarm und Colon seitenverkehrt angelegt waren.

Als Erklärung für die eigenartige Bildungsanomalie glaubt PERNKOPF an das Zusammenwirken einer normalisierenden mütterlichen und einer invertierenden väterlichen Tendenz, die in einer Art intermediärer Vererbung zu dieser merkwürdigen Form geführt hat. Eltern und Geschwister des Vaters hatten normale Eingeweideverhältnisse. Hieraus glaubt PERNKOPF eine „unmittelbar erbliche Übertragung der Anlage zur Inversion“ ablehnen und als Ursache für das abnorme kindliche Verhalten eine einzelne, „atypisch konstruierte“ invers gerichtete Keimzelle des Vaters annehmen zu können. Infolge der ungenügenden Durchschlagskraft sowohl der normalisierenden als auch der invertierenden Tendenz soll ein intermediärer Vererbungsmodus zur Ausbildung gelangt sein.

So interessant diese Beobachtung von PERNKOPF auch ist, so ist sie vorläufig die einzige ihrer Art und muß auch als solche gewertet werden. Aus den Veröffentlichungen von MATTISSON und MEYER-HÜRLIMANN gehen ähnliche Feststellungen nicht hervor.

2. Form des Magens.

Der Magen besteht aus dem unmittelbar unter dem Zwerchfell gelegenen Magengewölbe (Fornix) mit der Magenblase, dem Magenkörper (Corpus), dem an der Umbiegungsstelle der großen Kurvatur und am Angulus gelegenen Sinus ventriculi, sowie dem Antrum pylori. Fornix, Corpus und Sinus stellen den Längsmagen dar und gehören zum sog. Saccus digestorius (FORSELL), während das Antrum pylori als Canalis egestorius mit dem Sinus zusammen den Quermagen bildet. Der caudale Pol des Magens liegt beim normalen Menschen ungefähr in Nabel- bzw. Cristahöhe.

Zwei große Formtypen des Magens, die Angelhakenform (RIEDER) und die Stierhornform (HOLZKNECHT) werden als physiologisch angesehen. Der sog. Langmagen stellt eine besonders verlängerte Angelhakenform dar und zeichnet sich durch einen tiefstehenden Pylorus und eine große Hubhöhe aus. Die Magenform hängt zum großen Teil mit dem Wachstumstyp der verschiedenen Menschen zusammen; im allgemeinen ist die Stierhornform dem pyknischen und die Angelhakenform dem asthenischen und athletischen Konstitutionstyp zugeordnet. Bei besonders schmalen, langaufgeschossenen Menschen pflegt der Langmagen die Regel zu sein. Immerhin sind Übergänge der einzelnen Magenformen in Abhängigkeit von äußeren Bedingungen beobachtet worden. So übt die Bauchpresse, die Gravidität, die Lagerung des Menschen einen wesentlichen Einfluß auf die Gestaltung des Magens aus, auch der Fettgehalt und die Füllung der Eingeweide spielen eine nicht unwesentliche Rolle. Das Zwerchfell hat ebenfalls Einfluß auf die Magenform. So geht die Relaxatio diaphragmatis und die Hernia diaphragmatica oft mit Lage- und Formveränderungen des Magens einher. Einseitige Zwerchfellatrophien mit abnormem Hochstand einer Zwerchfellhälfte kommen zwar angeboren vor, ohne daß über die Erblichkeit solcher Störungen etwas bekannt ist. Ebensowenig sind bisher bei der Hernia diaphragmatica genotypische Einflüsse aufgefunden worden.

Die *Gastroptose* besteht in einem Tiefstand des caudalen Magenpols mit gleichzeitigem Tiefertreten des Pylorus. Dabei liegt der Sinus ventriculi nicht selten tief im kleinen Becken. Sie ist häufig nur eine Teilerscheinung der Enteroptose bzw. Splanchnoptose. Als Entstehungsbedingungen sind außer dem Korsetttragen Formveränderungen des Brustkorbes, Tonusverlust der Bauchdecken, mangelhafte Festigkeit der Ligamente, Magenwanderschaffungen, Störungen der vegetativen Innervation mit Dysergie im statischen Tonus- und Haltungssynergismus der Bauchhöhle (KATSCH) verantwortlich gemacht worden. Immer wieder zieht sich durch die gesamte Literatur entsprechend der Ansicht STILLERS und TANDLERS von der „asthenischen“ und „hypotonischen“ Konstitution der Gedanke, daß bei der Gastroptose außer äußeren Ursachen für die angetroffene Gewebsschlaffheit ein Veranlagungsfaktor maßgeblich beteiligt ist. Nach WEITZ ist die Gastroptose eine Anomalie, die dem dominanten Erbgang folgt. Wenn auch diese Ansicht sich nur auf Grund von Eindrücken aus Einzelbeobachtungen gebildet hat, so würde die Tatsache, daß sowohl WEITZ als auch LENZ für den asthenischen Habitus einen dominanten Erbgang für möglich halten, mit dieser Meinung gut übereinstimmen. Die Gastroptose stellt an sich noch kein pathologisches Stigma dar. Unkompliziert ist sie mit einer vollkommen normalen Magenfunktion und mit Beschwerdefreiheit vereinbar. Erst bei der Manifestation der für solche Menschen charakteristischen Bereitschaft zur Neurose, die ebenfalls konstitutionell begründet sein kann, kommt es zum Beschwerdebild und zur Krankheit. Meist pflegt in solchen Fällen zur einfachen Gastroptose eine Hypotonie der Magenmuskulatur hinzuzutreten. Die bei der einfachen Ptose erhaltene peristolische Magenfunktion ist bei der Atonie erloschen, so daß der Speisebrei, ohne von der Magenwand festgehalten zu werden.

in Klumpen bis zum caudalen Pol hinabfällt. Der Magen füllt sich hierbei von unten nach oben auf, während dies in der Norm umgekehrt ist.

Ebenso wie bei der Gastropse kann auch bei der *Magenatonie* bzw. *Hypotonie* eine völlig normale Entleerungsfunktion bestehen. Immerhin disponiert die hypotonische Magenform und das peristolische Versagen zur Austreibungsschwäche. Nach ROEMHELD soll die Magenatonie der Ausdruck einer erbbedingten motorischen Organminderwertigkeit sein und die Disposition zur motorischen Insuffizienz des Magens und zur akuten Dilatation nach Bauchoperation und bei toxisch infektiösen Einflüssen schaffen. Auch nach GROTE soll die Magenatonie erblich sein und das Milieu für die Ausbildung verschiedener Magenkrankungen darstellen. Diese Ansicht ist aber lediglich eindrucksmäßig gewonnen (persönliche Mitteilung).

Hypertonische Magenformen, zu denen früher auch die reinen Stierhornmägen gerechnet wurden, findet man im allgemeinen als Symptom bei vegetativen Schmerzanfällen (Gallen-Nierenkoliken) und bei allgemeiner parasymphatischer Übererregbarkeit. Der Angelhakenmagen kann infolge von Hypertonisierung seiner Muskulatur zu einem Stierhornmagen werden, ohne daß letzterer allgemein auf einem Hypertonus zu beruhen braucht. Über die Erbbedingtheit des Hypertonus ist nichts bekannt. Während hypertonische Mägen eher klein sind, erscheinen hypotonische Mägen eher groß.

Von diesen Veränderungen werden 2 Magenformen abgetrennt, die man als Mikro- und Megalogastrie bezeichnet hat. Während die letztere unter dem Einfluß der Polyphagie in Erscheinung treten soll, ist für die Mikrogastrie eine besondere Entwicklungshemmung angenommen worden. Es erscheint uns jedoch zweifelhaft, ob es überhaupt eine echte Mikrogastrie als Bildungsanomalie gibt. Es ist vielmehr anzunehmen, daß in solchen Fällen pathologische Organveränderungen (Scirrhus, Linitis plastica, Schrumpfung) die besondere Kleinheit des Magens verursachen. Auch die Megalogastrie erscheint uns als Bildungsanomalie recht problematisch. Polyphagen haben häufig einen keineswegs vergrößerten Magen. Echte Megalogastrie kann mit oder ohne akromegale Wachstumsstörungen bei hypophysären Überfunktionszuständen in Erscheinung treten, meist als Teilerscheinung einer Splanchnomegalie.

Magenform und *-lage* sollen nach Untersuchungen von WEITZ an eineiigen Zwillingen (EZ) im wesentlichen von *erblichen Einflüssen* abhängig sein. Bei 45 EZ bestand meist eine so auffallende Ähnlichkeit der Magenform und -größe, daß man bei Betrachtung der Magenbilder die zusammengehörenden Paare leicht herausfinden konnte. Einige Besonderheiten seien erwähnt.

Bei zwei 14jährigen, nicht besonders kräftigen Mädchen fanden sich gegen die Erwartung Stierhornmägen, bei zwei 46jährigen kräftigen Frauen dagegen ausgesprochen ptotische Magenformen. Bei einem anderen Paar bestanden ebenfalls Langmägen, obwohl ein Paarling $6\frac{1}{2}$ cm größer war als der andere. Daß aber auch Umwelteinflüsse von Bedeutung sind, zeigt ein weibliches Zwillingpaar, dessen Partner infolge eines starken Fettbauches sich durch einen 2,8 cm betragenden höheren Stand des unteren Magenpols auszeichnete.

Somit erscheint die Magenform zwar von erblichen Einflüssen abhängig zu sein, Umweltbedingungen können aber Form und Lage des Magens verändern.

In einem weiteren von WEITZ beschriebenen Zwillingpaar scheint auch die *Entfaltungstendenz* des Magens von Erbfaktoren beeinflusst zu werden.

Ein 9jähriges ♀ EZ-Paar hatte einen Sackmagen, dessen Form von WEITZ auf eine mangelhafte Einfaltung des Pylorusteiles zurückgeführt wurde. Es erscheint uns nicht ausgeschlossen, daß hier organische Veränderungen (Ulcus, Pylorusgastritis) für diese eigenartigen Formveränderungen des Magens verantwortlich gemacht werden können.

Eigene Untersuchungen an 3 EZ-Paaren und 1 ZZ-Paar bestätigen und ergänzen die von WEITZ gemachten Beobachtungen.

Bei dem einen ♂ 30jährigen EZ-Paar bestanden eine große Magenblase, verbreiterte, im Corpus wirt durcheinander laufende Schleimhautfalten und ein konisch zugespitztes und später gut entfaltetes Antrum. Nach Vollfüllung zeigte sich bei beiden Paarlingen ein Hakenmagen mit glatten Konturen und mittelgrober Kerbung der großen Kurvatur.

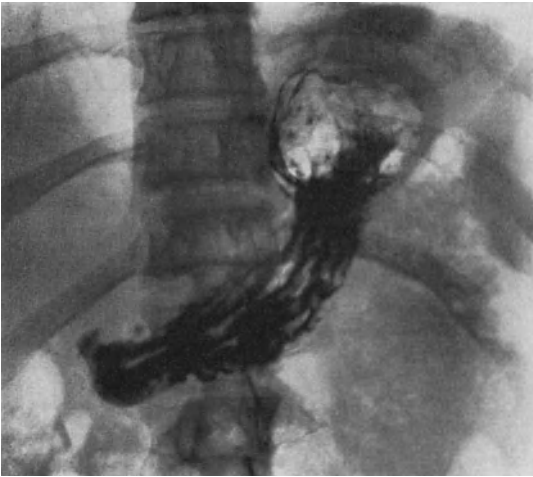


Abb. 1. ZZ ♂, Magenreliefaufnahmen.
(Aufnahmen von Dr. RATING, Med. Klin., Breslau.)

Daraus ergeben sich bei den EZ-Paaren gleiche Form der Magenblase, des ganzen Magens, der Magenfalten, des Schleimhautfaltenverlaufes, der Schleimhautfaltenbreite, die gleiche Lage des caudalen Pols; gleiche Verhältnisse im zeitlichen Beginn und im Ablauf der Peristaltik bestanden jedoch nur bei zwei von den 3 Paaren. Sehr ähnliche Verhältnisse konnten bezüglich der Bulbusform und des Duodenalverlaufes beobachtet werden. Die Magenentleerung hingegen war nur bei dem einen Paar zur gleichen Zeit beendet, bei den beiden anderen EZ-Paaren waren Abweichungen vorhanden.

Bei den von uns beobachteten 27jährigen ♂ ZZ zeigten sich schon Unterschiede in der Oesophaguspassage. Während bei dem einen Paarling eine leichte Hemmung des Brei-

Die Form beider Mägen war vollkommen gleich. Der caudale Pol stand ein querfingerbreit unterhalb der Cristahöhe, die Peristaltik war träge, die Bulbuskonfiguration dreieckförmig und überaus ähnlich. Selbst eine kleine Duodenalschleife war bei beiden Brüdern in gleicher Form vorhanden. Nur die Entleerungszeit des Magens war verschieden. Während der eine Magen nach 3 Stunden noch halb gefüllt war, zeigten sich beim anderen zu gleicher Zeit nur noch Restbeschlüge im Antrum und Bulbus duodeni.

Bei dem zweiten ♀ 25jährigen EZ-Paare fand sich ein sehr schlaffer Langmagen von gleicher Form mit einem drei querfingerbreit unterhalb der Cristahöhe stehenden caudalen Pol. Die gleichmäßig zarten Schleimhautfalten zogen glatt durch, der Bulbus duodeni hatte die gleiche Form und Lage, während die Magenblase bei etwas verschiedener Größe die gleiche Form aufwies. Die Peristaltik setzte bei beiden nahezu gleichzeitig ein und die Entleerung war nach 3 Stunden gerade erfolgt.

Bei einem dritten 20jährigen ♀ EZ-Paar zeigte sich bei beiden Paarlingen Hakenform des Magens, breite Schleimhautfalten im Magen und Zwölffingerdarm und beschleunigte Passage der oberen Dünndarmschlingen. Verschieden war dagegen der Tonus und die Peristaltik. Während Paarling II einen guten Tonus und sofort einsetzende und gut ablaufende Peristaltik aufwies, hatte Paarling I einen hypotonischen Magen und sehr trägen Ablauf der Peristaltik. Auch bezüglich der Magenentleerung waren Unterschiede zu beobachten. Bei Paarling I war nach $2\frac{1}{2}$ Stunden ein noch geringfügiger Restbeschlag zu sehen, dagegen war dieser bei Paarling II noch 3 Querfinger hoch.

durchtrittes in Höhe des Aortenknopfes bestand, passierte der Kontrastbrei bei dem anderen Partner glatt. Beide hatten eine hochliegende Kaskade mit vorderem Ablauf, deren Größe bei dem einen Paarling wesentlich ausgeprägter als beim anderen war. Verbreiterte Schleimhautfalten fanden sich bei beiden. Beide Mägen wiesen Angelhakenform auf. Der Stand des caudalen Pols variierte um eine Querfingerbreite. Die Konfiguration der Krümmatur war sehr ähnlich, die Bulbuskonfiguration dagegen unähnlich. Die Magenentleerung war zu gleicher Zeit beendet (Abb. 1).

Hieraus geht hervor, daß gewisse Unähnlichkeiten in der Oesophaguspassage, in der Magenform und in der Standhöhe des caudalen Magenpols bei unseren ZZ vorhanden waren.

Aus diesen wenigen Beobachtungen läßt sich natürlich noch nichts Eindeutiges über den Einfluß des Erbgutes auf die Magenform und die funktionellen Verhältnisse aussagen. Weder unsere Untersuchungen noch die von WEITZ

reichen zur Beantwortung der Frage nach Umweltbedingungen und Erbeeinflüssen auf die Gestaltung des Magens aus, da unser Material noch zu klein ist und das von WEITZ keine Beobachtungen über erbverschiedene Zwillingspaare enthält.

Der *Kaskadenmagen* stellt eine besondere Magenform dar. In vielen Fällen ist er sicherlich von Umweltbedingungen abhängig. Er wird beim *Ulcus ventriculi*, bei Adhäsionen in abdomine, bei Colonblähungen und Lageanomalien des Darmes, bei Zwerchfellhernien, bei Leber- und Pankreaserkrankungen angetroffen und ist selten mit dem Symptom der *Ärophagie* nosologisch verbunden. Auch bei nervösen Störungen, wie bei der *Tabes* und nach der *FOERSTER*-

Hinterstrangdurchtrennung ist er beobachtet worden. Ob auch Erbeeinflüsse für die Ausbildung des *Kaskadenmagens* von Bedeutung sind, ist bisher noch eine offene Frage.

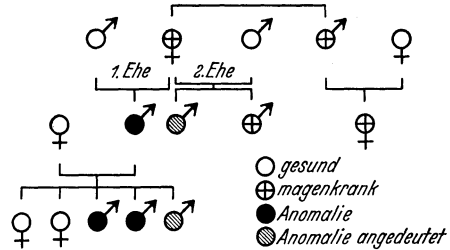


Abb. 2. Sippe mit Häufung einer Duodenalanomalie. (Nach HASEMEYER und KUHLMANN.)

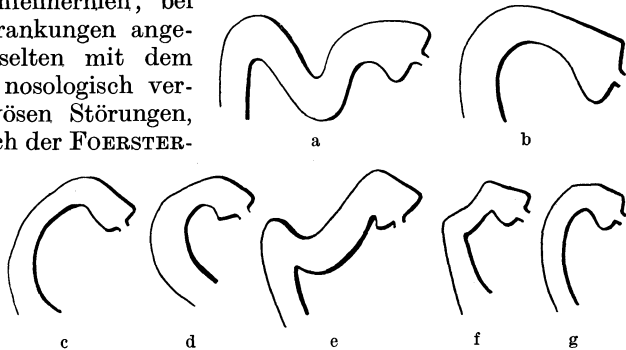


Abb. 3 a—g. Pars superior horizontalis duodeni. Schematische Zeichnungen nach Röntgenaufnahmen. Sippe mit Häufung einer Duodenalanomalie nach HASEMEYER und KUHLMANN.

3. Duodenalform.

Über die Häufung einer Duodenalanomalie in einer Familie berichten HASEMEYER und KUHLMANN. Bei dieser Anomalie handelt es sich um die Pars superior horizontalis duodeni, die stark verlängert und in einem nach unten gerichteten Bogen verlaufen kann und die als Schleifenbildung oder auch als Schlingenbildung des oberen Duodenalastes bezeichnet wird.

Gelegentlich einer Röntgenuntersuchung von 2 magenkranken Brüdern wurden die Autoren auf die mögliche Vererbung dieser Anomalie aufmerksam. Es gelang ihnen jedoch erst bei der Durchleuchtung eines weiteren Kranken mit einer Schleifenbildung am Duodenum auch weitere Familienmitglieder zu untersuchen. Bei dem Probanden, der seit Jahren magenkrank war, fand sich neben einem hochgradig verändertem Bulbus duodeni am oberen Duodenum eine deutliche Schleife (Abb. 3a), das übrige Duodenum zeigte normalen Verlauf. Bei 2 Söhnen des Probanden — 10 und 4 Jahre alt — (Abb. 2 und 3e und f) konnten HASEMEYER und KUHLMANN ebenfalls eine deutliche Schleifenbildung und ein verlängertes oberes Duodenalstück beobachten, während bei dem jüngsten Sohn (Abb. 3g) der oberste Duodenalabschnitt ebenfalls stark ausgebildet war, aber gradlinig verlief. Die

Pars superior duodeni war bei dem Stiefbruder des Probanden (vgl. Abb. 2 und 3b) relativ lang und verlief horizontal. Nach den Beobachtungen der Autoren war die Anomalie bei dem Probanden und 2 Söhnen deutlich ausgeprägt, bei einem dritten Sohn und dem Stiefbruder nur angedeutet vorhanden.

Sie schließen aus ihren Befunden, daß es sich um eine vererbliche Anomalie handelt, wobei die Geschlechtsbegrenzung auffällig ist. HASEMEYER und KUHLMANN betonen, daß diese Anomalie nach ihren Erfahrungen sehr häufig mit Magen-Zwölffingerdarmerkrankungen einhergeht, sie geben jedoch nicht an, wie häufig die Anomalie auch bei magengesunden Menschen zur Beobachtung gelangt. Solange hierüber keine Klarheit herrscht, bleibt die Behauptung der Autoren unseres Erachtens noch unbewiesen.

4. Magenmotorik.

Über die *Peristaltik* des Magens und ihre Abhängigkeit von Erbeeinflüssen liegen außer den oben bereits erwähnten Zwillingsbeobachtungen im Schrifttum keine Untersuchungen vor. In den von uns untersuchten 3 EZ-Paaren und 1 ZZ-Paar zeigte sich bei 2 EZ-Paaren eine auffallend ähnliche bei dem dritten EZ-Paar und dem ZZ-Paar eine verschiedene Peristaltik. In diesem Zusammenhang sei noch auf ein im Ulcuskapitel erwähntes ♂ EZ-Paar mit konkordantem Auftreten von *Ulcus duodeni* verwiesen. Auch bei diesem bestand bei beiden Paarlingen gleichmäßig ablaufende Peristaltik. Wenn wir für die Diskordanz im Peristaltikablauf bei unseren dritten ♀ EZ-Paar eine Erklärung zu geben versuchen, so konnte daran gedacht werden, daß der Paarling mit einem trägen Peristaltikablauf wegen Cholecystitis, Ischias und Zahngranulomen in Behandlung kam, während die Zwillingschwester zur gleichen Zeit beschwerdefrei und gesund war. Es könnte also für die Diskordanz in diesem Falle das gleichzeitige Bestehen anderer Krankheiten verantwortlich gemacht werden.

Wenn auch aus diesem verhältnismäßig kleinen Material noch kein sicherer Schluß auf die idiopathische Bedingtheit der Peristaltik abgeleitet werden darf, so ist doch die große Ähnlichkeit bei den EZ auffallend. Es scheinen demnach für den Ablauf peristaltischer Vorgänge im Magen Erbeeinflüsse nicht ohne Bedeutung zu sein.

Die *Verweildauer der Speisen* im Magen ist von einer Vielheit von Faktoren abhängig, wobei neben dem Tonus der Magenmuskulatur und der Peristaltik, also motorischen Funktionen, auch die Menge der Saftabscheidung eine gewisse Bedeutung hat. Es ist wahrscheinlich, daß erbliche Momente für die Verweildauer von Bedeutung sein können, wobei es bei der Vielheit der möglichen Einflüsse im Einzelfall schwer sein dürfte, erbliche und peristaltische Faktoren zu trennen. An einem von uns bereits oben beschriebenen EZ-Paar konnten deutliche Unterschiede in der Magenentleerung festgestellt werden, während bei dem ZZ-Paar eine gleiche Entleerungszeit in Erscheinung trat.

Zu den *pathologischen Bewegungsvorgängen* im Magen gehört

1. die schon im Kapitel Oesophagus erwähnte *Regurgitation* und *Rumination*. Wir können auf das oben Gesagte verweisen und erinnern an das familiäre Auftreten dieser Störung in einer Reihe von Fällen.

2. Das *Erbrechen* als habituelle Erscheinung. An sich ist das Erbrechen ein physiologischer Vorgang, der eine Schutzvorrichtung des Organismus darstellt. Zu seinem Zustandekommen bedarf es eines sehr komplizierten neuromuskulären Mechanismus, zu dessen Auslösung Ekelempfindungen und gewisse Reizungen des vegetativen Nervensystems und des Brechzentrums von Bedeutung sind, wodurch Kontraktionen der Bauch- und Oesophaguskulatur in Bewegung gesetzt werden. Beim Brechakt wird der Pylorus geschlossen, das Antrum

kontrahiert, die Nahrung in den Fornix emporgedrückt und durch die offenstehende Kardia in den Oesophagus regurgitiert. Eine retrograde Oesophagusbewegung sorgt dann für die Bewegung nach außen. Neben exogenen Umständen (Magenüberladung, Aufnahme und Ausscheidung von Giftstoffen, allgemeine Intoxikation, Urämie, Reizungen des Brechzentrums, des Vestibularapparates u. a. m.) und abdominellen Erkrankungen (Gastritis, Ulcus ad pylorum, Gallen- und Nierenkoliken u. a.) führen offenbar auch gelegentlich endogene Bedingungen zum Erbrechen, das dann gewohnheitsmäßig aufzutreten pflegt. Welcher Teil des komplizierten Brechmechanismus in diesen Fällen zunächst in Bewegung gesetzt wird, läßt sich meist nicht beurteilen. Familiäre Beobachtungen über diese Anomalie liegen nicht vor.

Lediglich v. VERSCHUER beschreibt ein ♀ EZ-Paar mit gewohnheitsmäßigem Erbrechen. Beide Paarlinge litten von Kindheit an an häufigem Erbrechen und Durchfällen. Paarling II erbrach jeden Morgen vor dem Gang in die Schule, während sie in den Ferien beschwerdefrei war. Paarling I verlor das Erbrechen, seitdem sie besseres Essen bekam.

Auffallend ist bei dieser Zwillingsbeobachtung, daß in einem Fall offenbar eine Ekelempfindung vor der Schule, also ein rein psychisches Moment, im anderen Fall die Nahrungsqualität den Brechakt in Bewegung gesetzt haben. Es dürfte eher für eine *erbliche* Anlage sprechen, wenn bei dieser Anomalie ganz verschiedene äußere Ursachen zur gleichen Erscheinung führen.

Spasmen des Magens gehören zu den pathologischen Bewegungsvorgängen. Sie kommen als „viscero-viscerale Krämpfe“ (v. BERGMANN) bei verschiedenen Erkrankungen der Bauch- und Brusteingeweide vor. Auch bei Vergiftungen (Morphium u. a.) sind sie nicht selten. Als totale oder partielle Spasmen, intermittierende oder Dauerspasmus haben sie ein unterschiedliches Erscheinungsbild. Über Erblichkeit dieser Vorgänge ist nichts bekannt. Eine besondere Rolle spielen die *Pylorusspasmen* des Säuglingsalters. Sie werden nach HOFMEIER zu häufig diagnostiziert und sollten vom habituellen Spucken streng abgetrennt werden. Ein echter Magenpfortnerkrampf liegt nach Ansicht der meisten Kinderärzte nur dann vor, wenn klinisch oder operativ eine Hypertrophie der Pylorusmuskulatur besteht. Die Beziehungen des Pylorospasmus zur erblichen Veranlagung geht aus zahlreichen Familien- und Zwillingsuntersuchungen hervor.

Zwillingsbeobachtungen über im ganzen 6 EZ-Paare wurden von VARDEN, BILDERBACK, MOORE (beide zit. nach VARDEN) von SOMMER, LANZ und SMIDT VAN GELDERN (zit. nach HALBERTSMA) mit dem Ergebnis durchgehender Konkordanz des Pylorospasmus gemacht.

Nur der Fall von SOMMER ist eingehend beschrieben worden. Die weiblichen EZ erkrankten 1½ Wochen nach der Geburt an Erbrechen, hatten beide einen dicken, durch die Bauchdecken tastbaren Pylorustumor und genasen sofort nach Durchführung der RAMSTEDTSchen Operation. In einer von DAVIS mitgeteilten Zwillingsbeobachtung mit operativ als fibröser Pfortnerhypertrophie verifizierten, konkordanten Pylorospasmus fehlt leider die Eiigkeitsdiagnose. Während somit bei EZ überwiegend Konkordanz besteht, erkrankte bei zwei verschiedengeschlechtlichen Zwillingspaaren in je einer Beobachtung von HALBERTSMA und von LEHMANN jeweils nur der männliche Partner. Pylorospasmus ist nach allgemeiner Erfahrung bei ♂ ungleich *viel* häufiger als bei ♀. Die Diagnose bei dem von HALBERTSMA beschriebenen Zwilling wurde durch die Obduktion, bei dem von LEHMANN beschriebenen Paarling durch die Operation gesichert. Weiterhin sah MONRAD unter 228 Kindern mit Pylorospasmus 3mal Zwillinge, von denen jeweils nur der eine Paarling erkrankt war. Über die Eiigkeit fehlen Angaben.

Diese Zwillingsbeobachtungen sind, da sie eine Auslese nach EZ darstellen, für die Erblichkeit des Pylorospasmus noch nicht beweisend, so daß Beobachtungen an einer auslesefreien Serie, sowie an ZZ dringend notwendig sind.

Über familiäres Vorkommen von Pylorospasmus liegen im kinderärztlichen Schrifttum eine ganze Anzahl von Mitteilungen vor. Das Auftreten bei 2, 3 oder gar 4 Geschwistern haben eine ganze Reihe von Autoren beobachtet [HENSCHEL, IBRAHIM, RAMSTEDT, LIEFMANN, REICHE, FINKELSTEIN, HEUBNER, FEER,

SCHULTEN (zit. nach FEER), ASHBY, BRATUSCH-MARRAIN, SAUER, HEILE, ROSENHAUPT, BOMMERS, FREUND, SCHOTTEN und HALBERTSMA]. HALBERTSMA, dem eingehende Angaben über Pylorospasmus bei Geschwistern in mehreren Familien zu verdanken sind, erwähnt auf Grund persönlicher Mitteilungen noch eine Anzahl weiterer Autoren, die Pylorospasmus gehäuft unter Geschwistern auftreten sahen (SCHIPPERS, CARSTENS, GORTER, SMIDT VAN GELDERN). COCKAYNE schließlich hat 4 Sippentafeln mit Pylorospasmus bei Vettern oder Basen I. bzw. II. Grades veröffentlicht. In einem großen Teil der kasuistischen Mitteilungen, auf die wir im einzelnen nicht eingehen, wurde die Diagnose Pylorospasmus durch eingehende klinische Untersuchung bzw. Operation oder Autopsie gesichert. In einer Anzahl der Mitteilungen sind die klinischen Angaben allerdings nur sehr allgemein gehalten.

Über das Vorkommen von Pylorospasmus bei einem Elter und Kindern ist mehrfach berichtet worden.

Nach ASHTON sollen Mutter und Kind daran gelitten haben. CAULFIELD operierte ein Kind, dessen Vater an einer gutartigen Pylorusstenose gelitten hatte. Ob es sich bei dem Vater um einen echten Pylorospasmus gehandelt hatte, erscheint jedoch zweifelhaft. HALBERTSMA sah die gleiche Erkrankung bei Vater und 2 Söhnen. Allerdings ist die Diagnose bei dem Vater nicht ganz sichergestellt.

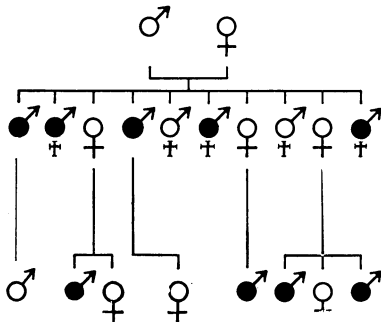


Abb. 4. Geschlechtsgebundener Erbgang bei Pylorospasmus. (Nach BRENDLE [gekürzt] aus HOFMEIER.)

Von Wichtigkeit ist eine umfangreiche Sippe von BRENDLE. In ihr waren von 10 Kindern 5 Brüder an einem Pylorospasmus erkrankt, 3 davon starben in den ersten Lebensmonaten an ihren Leiden. Die bisher einzigen Kinder der männlichen Mitglieder in dieser Sippe waren gesund, während die männlichen Kinder der gesunden Töchter in dieser Sippe wiederum an Pylorospasmus litten (s. Sippentafel, Abb. 4). Deutet die Beobachtung dieser Sippe auf Geschlechtsgebundenheit der Anlage

hin, so muß doch einschränkend gesagt werden, daß offenbar die Diagnose nicht in allen Fällen durch eigene klinische Untersuchungen gesichert, sondern bei einigen Familienmitgliedern nur auf Grund von Anamnesen gestellt wurde, ein Mangel, der den Wert der vorliegenden Mitteilung sehr herabmindert.

Die bisher vorliegenden Einzelbeobachtungen über Pylorospasmus bei Zwillingen und in Familien machen es wahrscheinlich, daß eine erbliche Anlage bei der Entstehung dieses Leidens von Bedeutung ist. Zur genauen Klärung der Frage des Umfangs des Erbanteiles sind auslesefreie Untersuchungen an Zwillingen und Familien sehr notwendig, die bisher noch völlig fehlen. Auf Grund des vorliegenden Materials kann auch die Frage noch nicht geklärt werden, ob es sich beim Pylorospasmus um eine echte Mißbildung (Pylorushypertrophie) handelt, wie HALBERTSMA annehmen möchte, oder um einen Spasmus auf konstitutioneller Grundlage. Im Sinne der letzteren Möglichkeit würden die Beobachtungen einer ganzen Anzahl von Autoren sprechen, die in manchen Sippen der Pylorospastiker bei den Kranken und den Verwandten gehäuft neuropathische Erscheinungen festgestellt haben wollen. Allerdings sind die Angaben hierüber zumeist sehr allgemein gehalten. Es ist die Rede von „nervösen“ bzw. neurasthenischen Kindern. HOFMEIER spricht aus diesem Grunde von dem Magenpfortnerkrampf als einer Teilbereitschaft der „neuro-psychasthenischen Diathese“ oder „Neurallergie“. HOFMEIER, der diesen Begriff eingeführt hat, faßt hierunter alles zusammen, „was uns beim Kinde als erblich bedingte „Schwäche“ von Funktionen imponiert, die durch das Nervensystem

und das, was wir als „Psyche“ bezeichnen, beherrscht werden. Derartige „Funktionsschwächen“ sind bisher z. B. als Neuropathie, Psychopathie, Neurasthenie, Psychasthenie, Vagotonie, Nervosität, Hysterie, Zwangsneurose, u. a. m. bezeichnet worden.“ Die Einordnung des Pylorospasmus in diese Diathese erscheint HOFMEIER zwar gewagt, doch glaubt er sich hierzu auf Grund eigener Beobachtungen berechtigt. Er fand bei der überwiegenden Mehrzahl aller von ihm und von anderen beobachteten Fällen eine recht deutliche Belastung der Kranken im Sinne der neuro-psychasthenischen Diathese. Eine endgültige Klärung auch dieser Frage wird erst erfolgen können, wenn genügende Unterlagen an zahlreichen Familien vorliegen, wobei gerade auf das gehäufte Vorkommen von Psychopathien usw. in solchen Sippen mit Pylorospasmus sorgfältig geachtet werden muß. Es wird sich dann herausstellen, in wie weit solche Sippen wirklich „belastet“ sind, oder ob es sich nur um ein zufälliges Zusammentreffen verschiedener Anlagen handelt.

Wie unsicher noch die Bedingungen für das Auftreten des Pylorospasmus sind, beweist die ganz andersartige Auffassung STOLTES, der diese Erkrankung überwiegend häufig bei Brustkindern findet, bei deren Müttern noch keine totale Rückbildung des Uterus eingetreten ist. STOLTE nimmt das Übertreten von wachstumsfördernden Stoffen vom mütterlichen auf den kindlichen Organismus durch die Brustnahrung an und sieht bei ♂ Kindern den Pylorus, bei ♀-Säuglingen den Uterus hyperthrophieren.

Abschließend wäre noch auf den vermutlichen Erbgang der Anlage zum Pylorospasmus kurz einzugehen. Die Mehrzahl der Beobachtungen sprechen für einen recessiven Erbgang der Anlage, da Pylorospasmus im allgemeinen nur bei Geschwistern gefunden wurde. Die wenigen oben erwähnten Beobachtungen über das Auftreten von Pfortnerkrampf bei einem Elternteil halten kritischen diagnostischen Forderungen nicht stand. Auffallend ist, daß die Erkrankung häufiger bei Knaben als bei Mädchen auftritt. Dies würde für eine gewisse Geschlechtsbegrenzung der Anlage sprechen. Doch ist diese keineswegs eine absolute, wie die Erkrankung ♀ EZ im Falle von SOMMER eindeutig zeigt.

5. Magensekretion und Magenchemismus.

pflügen wir heute methodisch einheitlich mittels der von KATSCH und KALK in Deutschland eingeführten Magenverweilsondenmethode zu untersuchen. Wir achten dabei auf die Nüchternsekretmenge, ihre Farbe, ihre Acidität und ihren Schleimgehalt, auf den Verlauf der Aciditätskurve nach einer Reizlösung. Bei der Beurteilung der Aciditätskurve ist ihr Höchstwert, der Zeitpunkt des Kurven Gipfels, die Dauer der Sekretion, die Nachsekretion, die Entleerungsgeschwindigkeit und der Kurvenablauf zu berücksichtigen. Daneben ist für die Erkennung organischer Substanzen im Magen der Abstand der Werte für die freie Säure und die Gesamtacidität von Bedeutung. Aus einer so gearteten Untersuchungsmethodik kann durch kurvenmäßige Darstellung ein gewisser Anhalt für die sekretorische Magentätigkeit gewonnen werden, wobei jedoch zu berücksichtigen ist, daß Kurvenform und festgestellte Aciditätsverhältnisse nicht von der Säuresekretion allein, sondern auch von der Motorik und der Entleerungsfunktion des Magens wesentlich abhängig sind. Wir wollen uns entsprechend den Grenzen dieser Darstellung auf die Frage beschränken, inwieweit 1. die Menge und Art des Nüchternsekretes, 2. die Aciditätsverhältnisse, 3. die Mengenverhältnisse des auf den Reiztrunk sezernierten Magensaftes, 4. die Sekretionsdauer nach Reiztrunk, 5. die Reiztrunkentleerungszeit mehr von peristatischen oder idiotypischen Bedingungen abhängig sind.

Über die Untersuchungen der Magenfunktion mit Hilfe der Verweilsondenmethode liegt eine größere Untersuchung an Zwillingen von GLATZEL vor.

GLATZEL stellte Untersuchungen an 12 EZ und 12 ZZ im Alter zwischen 12 und 23 Jahren an. Die Zwillinge waren gesund, insbesondere litt keiner von ihnen zur Untersuchungszeit an irgendwelchen Krankheitserscheinungen von seiten des Magen-Darmkanals. Die Prüfung der Magenfunktion wurde in üblicher Weise mittels der fraktionierten Ausheberung nach Alkoholprobetrunk mit Zusatz von Methylenblau vorgenommen (Methode nach KATSCHE). GLATZEL untersuchte 1. das erste Nüchternsekret und die Menge des gewonnenen Magensaftes, wobei er fand, daß der mathematische Unterschied in der Differenz der gewonnenen Mittelwerte für die freie Säure und die Sekretmengen bei EZ und ZZ nicht gesichert war. Das gleiche galt für die zweite Nüchternsekretausheberung. Zu denselben Ergebnissen kam er 2. bei Bestimmung der Gesamtcacidität. Sie erwies sich bei der ersten und zweiten Nüchternausheberung bei vereinzelt ZZ verschieden, während EZ die gleiche Gesamtcacidität im Nüchternsekret erkennen ließen. Folgerungen werden wegen der Kleinheit des Materials nicht gezogen. 3. Die Farbe des Sekretes bei der ersten und zweiten Nüchternausheberung war bei EZ häufiger gleich als bei ZZ. Trotz der Kleinheit des Materials wird ein Einfluß der Erbanlagen bezüglich der Farbe des Sekretes angenommen. 4. Das Maximum der Gesamtcacidität nach Probetrunk wurde bei EZ viel häufiger gleich gefunden als bei ZZ, so daß trotz der Kleinheit der Zahlen ein deutlicher Einfluß erblicher Faktoren erkennbar war. Dasselbe gilt 5. für den Zeitpunkt des Säuregipfels, während 6. im Abstand zwischen den Werten für die Gesamtcacidität und die freie Säure EZ und ZZ keine deutlichen Unterschiede aufwiesen. 7. Der Vergleich der Kurventypen ließ bei einer mathematischen Verarbeitung aller Kurven keine deutlichen Unterschiede zwischen EZ und ZZ erkennen. Doch zeigte sich, daß bei der gruppenweisen Betrachtung sich immerhin einige Unterschiede zwischen EZ und ZZ herausfinden ließen. 8. Die Entleerungszeit und die Nachsekretionsmenge verhielten sich diskordant, während der Rückfluß von Duodenalinhalt bei EZ eine weitgehende Konkordanz, bei ZZ eine ebenso große Diskordanz erkennen ließ.

Die Untersuchungen von GLATZEL an einem Zwillingmaterial sind trotz der relativ geringen Zahl von Fällen mit einer einwandfreien Methodik durchgeführt worden. Sie gestatten also einen zuverlässigen Schluß auf den Anteil von Erbe und Umwelt bei einer Reihe von Einzelheiten der Magenfunktion. GLATZEL fand 1. daß Erbfaktoren als gesichert anzusehen sind bezüglich der Farbe des Nüchternsekrets, der Höhe des Aciditätsmaximums nach Eingießung des Reiztrunkes, des Kurventyps und der Duodenalrückflußmenge. 2. Nicht gesichert werden konnte die idiosyncratische Bedingtheit des Zeitpunktes des Aciditätsmaximums nach Einguß des Reiztrunkes und die Veränderung der Sekretion auf den mechanischen Sondenreiz. 3. Bei der phänotypischen Ausgestaltung der Merkmale: Menge und Acidität des Nüchternsekrets, Abstand der Aciditätskurven, Entleerungszeit und Menge der Nachsekretion spielen Erbfaktoren offenbar eine untergeordnete Rolle. Betrachtet man nach GLATZEL idiosyncratisch beeinflusste und umweltbedingte Merkmale als Teilfaktoren eines übergeordneten „Merkmals“, so scheinen Höhe und zeitlicher Ablauf der Säureabscheidung vorwiegend erbbedingt, Kurvenabstand als Ausdruck der Schleimsekretion und Entleerungszeit vorwiegend umweltbedingt zu sein.

WERNER hat fraktionierte Ausheberungen nach Alkoholprobetrunk und nach subcutaner Injektion von 0,6 mg Histamin bei 10 EZ und 10 ZZ vorgenommen. Nach diesen Untersuchungen war die Höhe der Gesamtsäure und der freien Säure bei den ZZ im Durchschnitt unterschiedlicher als bei den EZ. Daß für die festgestellten Unterschiede in der Reaktionsweise des Magens auf Histamin bei den ZZ neben Umwelteinflüssen auch Verschiedenheiten der Erbanlage maßgebend sind, konnte statistisch gesichert werden.

Die Nachprüfung einer auf Grund von Eindrücken geäußerten Behauptung von HURST (1922), nach der die Teilfunktionen des Magen-Darmkanals bei Familienmitgliedern sehr ähnlich verlaufen sollten, veranlaßten APPERLEY und NORRIS zu einer ausgedehnten Familienuntersuchung der Mageninhaltsverhältnisse nach Alkoholprobetrunk. Sie wurden hierzu durch eine Beobachtung von APPERLEY bestärkt, in der in 2 Fällen eine große Ähnlichkeit in den Probe-frühstücksbefunden bei Eltern und Kind bestand.

Die Autoren führten ihre Ausheberungsversuche an 86 Personen durch, die 31 Familien angehörten. Sie berücksichtigten bei den einzelnen Versuchen 1. die Entleerungszeit, 2. den Verlauf der Kurven und 3. die Aciditätsverhältnisse und verglichen die Befunde bei den Mitgliedern der einzelnen Familien. Ihre Untersuchungsergebnisse in den einzelnen Familien teilten sie in mehrere Gruppen, je nachdem die Familienmitglieder in allen drei der oben genannten Punkte, oder nur in zwei, einem oder in keinem eine Ähnlichkeit erkennen ließen. Das Ergebnis der Untersuchungen ergibt sich aus der folgenden Übersicht:

Gruppe	I (10 Familien mit 29 Mitgliedern)	Ähnlichkeit in 3 Merkmalen
„	II (6 „ „ 14 „)	„ „ 2 „
„	III (5 „ „ 15 „)	„ 1 Merkmal
„	IV (6 „ „ 20 „)	„ „ keinem Merkmal

APPERLEY und NORRIS schließen ganz allgemein aus der weitgehenden Übereinstimmung in zwei oder drei Merkmalen bei der Mehrzahl der Familien auf die Mitbeteiligung von Erbfaktoren bei der Ausprägung der Magenfunktionen, die durch fraktionierte Ausheberung des Magensaftes erfaßt werden können.

Unter *Hyperchlorhydrie* wird die vermehrte Säurekonzentration des Magensekretes verstanden, die unter geeigneten Nebenbedingungen zur Superacidität des Mageninhaltes führen kann. Während eine Reihe von Physiologen der Meinung huldigen, daß das abgeschiedene Magensekret stets die gleiche Acidität habe (Isochlorhydrie) und daß Aciditätsschwankungen des Mageninhaltes lediglich durch variable Nebenabscheidungen und Motilitätsverhältnisse ihre Erklärung finden, gibt es nach ROSEMANN physiologische Schwankungen der Konzentration des Magensekretes in Abhängigkeit von der Reizstärke, so daß das Symptom der Hyperchlorhydrie sowohl von dem stattgefundenen Reiz als auch von der Reizbarkeit der Magenschleimhaut abhängen kann. Während der variable Reiz einen exogenen Charakter hat, könnte die Reizbarkeit mit einer Konstitutionsanlage in Beziehung stehen, also unter Umständen auch erblichen Charakter tragen. So wird also immerhin mit der erblichen Bedingtheit von Hyperchlorhydrie und Hypochlorhydrie als Ausdruck der vermehrten oder verminderten Reizbarkeit der Magenschleimhaut zu rechnen sein. J. BAUER hat in diesem Zusammenhang von einer organischen Minderwertigkeit des Magens gesprochen und nimmt scheinbar auch hierfür erbliche Faktoren an.

GROTE betrachtet die Übersäuerung des Magens als partielle Konstitutionsanomalie, die einer angeborenen, niedrigen Reizschwelle der sekretorischen Nerven ihre Entstehung verdankt.

Während die Hyperchlorhydrie klinisch als Symptom nicht mit absoluter Sicherheit nachweisbar ist, sondern sich nur unter Berücksichtigung aller sekretorischen und motorischen Funktionsabläufe des Magens erschließen läßt, ist die *Acidität des Magensaftes* und seine Feststellung Gegenstand direkter Prüfung durch die Alkalititrationmethode.

Die *Superacidität* ist nach KATSCH eine Störung der Nivellierfähigkeit, die eine Harmonisierung zu den motorischen und sekretorischen Leistungen darstellt. Sie ist also abhängig vom Säuregehalt des Sekretes, von der Flüssigkeitssekretion, von der Schleimsekretion, von der Pylorusfunktion und der Peristaltik des Magens, also die Resultante aus einer komplexen Zahl von Faktoren. Nach GLATZEL scheint dieses Sammelsymptom „Acidität“ von erblichen Einflüssen abhängig zu sein. Das gilt natürlich nur vom gesunden Magen, beim kranken Magen könnten exogene Einflüsse und pathologische Veränderungen z. B. die Pylorusstenose diese Verhältnisse wesentlich verändern.

Eine normale Acidität im wahrsten Sinne des Wortes gibt es nicht. Es gibt gesunde Menschen mit einer verhältnismäßig geringen und andere mit einer verhältnismäßig hohen Acidität des Magensaftes. Die Höhe der Acidität ist konstitutionell bedingt. Wenn aber J. BAUER in New York und Krakau gehäuft

Superacidität gefunden hat, während in Wien und Innsbruck eine solche Aciditätssteigerung im allgemeinen vermißt wurde, so hängt das unseres Erachtens nach nicht mit konstitutionellen und erblichen Einflüssen, sondern mit größerer Wahrscheinlichkeit mit regionären Verschiedenheiten in der Ernährung und im Lebensstil zusammen. Das gleiche gilt auch für die von WESTPHALEN beschriebene regionäre Verbreitung der Superacidität, die der Autor ganz unverständlicherweise in einer ererbten Anlage auf Grund einer vorwiegenden Fleischkost früherer Generationen erblicken möchte. Das würde die Vererbung erworbener Eigenschaften bedeuten, eine Ansicht, die heute allgemein abgelehnt wird. Wenn RIEGER und v. TABORA für gewisse Fälle idiotypischer Hyperchlorhydrie konstitutionelle Entstehungsmomente annehmen und JUNG familiäres Auftreten solcher Sekretionsmerkmale gehäuft angetroffen hat, so würden diese Beobachtungen Parallelen zu den exakten an Zwillingen gewonnenen Untersuchungsergebnisse von GLATZEL und WERNER und zu den Familienbeobachtungen von APPERLEY und NORRIS darstellen, nach denen die sekretorische Magenfunktion von erblichen Einflüssen abhängig ist. Andererseits bestätigen diese Beobachtungen die Ansicht von GROTE und KATSCH von der konstitutionellen Bedingtheit der Reizantwort der Magenschleimhaut auf äußere Einflüsse. Ob dieses Konstitutionsmerkmal in der Funktionsstärke des sezernierenden Epithels (v. STRÜMPFELL) oder der nervösen Regulation besteht, dafür gibt es bisher keine sicheren Anhaltspunkte.

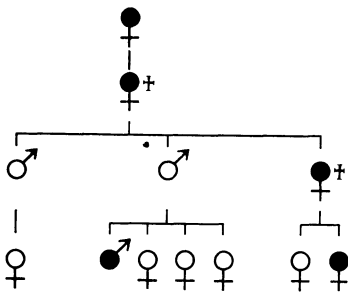


Abb. 5. Sippe mit QUINCKEschem Ödem.
(Nach STROEBE.)

Die *Supersekretion* des Magens, der Magensaftfluß, früher als REICHMANNsche Krankheit, später von RIEGER als Funktionsstörung angesehen, hat im Laufe der Jahre immer mehr die Bedeutung einer Krankheit verloren und die Bedeutung eines Symptoms angenommen. Sie ist das konstanteste Symptom des Ulcus duodeni und der Magenausgangsstenose geworden. Wir nehmen eine Supersekretion an, wenn eine Sekretanhäufung im Magen besteht und Anzeichen eines verlängerten Sekretionsvorganges wie z. B. bei der Nachsekretion oder der Sekretion ohne Nahrungszufuhr festgestellt wird. Außer beim Ulcus duodeni besteht ein Magensaftfluß in periodischer Form bei verschiedenen organischen Erkrankungen des Nervensystems wie z. B. bei der tabischen Krise, weiterhin aber auch bei allergischen Paroxysmen wie beim QUINCKEschen Ödem. Zustände von QUINCKEschem Ödem mit Anfällen von Magensaftfluß sind verschiedentlich beobachtet und zuerst von STRÜBING 1885 beschrieben worden.

KATSCH berichtet von einem jungen Soldaten, den er wochenlang wegen Hautödem und danach abwechselnd auch wegen Magenkoliken behandelt hat, bis er ihn schließlich wegen schwersten Glottisödems tracheotomieren mußte.

Die Periodicität von Ödemanfällen und Saftsekretionsparoxysmen soll nach CASSIRER weniger bei den Fällen von toxisch-infektiöser Form des QUINCKEschen Ödems auftreten als gerade bei der hereditären Form. STROEBE hat 1922 festgestellt, daß das erbliche neuropathische Ödem bei Männern häufiger vorkommt als bei Frauen und auch durch Männer häufiger weiter vererbt wird. Bei 78 von ihm zusammengestellten Fällen von QUINCKEschem Ödem sind 27 Kranke mit Magenkoliken verzeichnet. In einer von STROEBE beschriebenen Familie waren QUINCKEsche Ödeme in 4 Generationen aufgetreten (Abb. 5).

Bei einer Anzahl von Familienmitgliedern bestanden Magenbeschwerden zum Teil von Kindheit an. Nach psychischen Erregungen oder geistiger Überanstrengung kam es

bei ihnen zu plötzlich auftretenden „Magenkoliken“ mit Erbrechen und leicht aufgetriebenem Leib. Die Ödeme traten an verschiedenen Stellen des Körpers auf, entweder im Gesicht und an den Gliedmaßen oder im Rachen. Ein Zusammenhang mit bestimmten aufgenommenen Speisen konnte nicht beobachtet werden.

Die Sippentafel zeigt, daß die allergische Anlage durch mehrere Generationen lückenlos weitergegeben wird. Dies spricht sehr für einen dominanten Erbgang. STROEBE hat aus dem Schrifttum eine Anzahl ähnlicher Familienbeobachtungen (DINKELACKER, OSLER, SCHLESINGER, STRÜBING, KÜLL, MENDEL, HARBITZ, STRÄUSSLER, GRIFFITH, MORRIS, BOLTEN) herangezogen. Die Durchsicht der in diesen Arbeiten mitgeteilten Anamnesen ergibt, daß einige Familienmitglieder neben der Erkrankung an Ödemen auch an Magen-Darmbeschwerden, die zum Teil schon lange Jahre bestanden, gelitten haben.

Schließlich sei noch eine Untersuchung von BONORINO erwähnt. Die spanische, in Südamerika erschienene Originalarbeit lag uns nicht vor, wir geben nur das Referat wieder. BONORINO gelangte auf Grund der Untersuchung von 86 Patienten zu der Ansicht, daß eine weitgehende Übereinstimmung zwischen gewissen Konstitutionstypen und bestimmten Magensaftsekretionsverhältnissen besteht. Die schlanken Astheniker neigten seiner Beobachtung nach mehr zu Achylien und Subaciditäten, während die übrigen Konstitutionstypen mehr mit Superaciditäten behaftet waren. Hieraus ergeben sich seiner Meinung nach wichtige diätetische Fingerzeige.

Nach allen diesen Untersuchungen ist heute die Annahme berechtigt, daß neben mannigfachen äußeren Einflüssen auf die Sekretions- und Aciditätsverhältnisse des Magens auch idiotypische Besonderheiten die sekretorischen Magenfunktionen grundlegend steuern. Wie stark die Erbeeinflüsse ins Gewicht fallen, läßt sich im Einzelfalle schwer abschätzen. Je stärker aber die endogene Anlage zur vermehrten Säurebildung in Erscheinung tritt, um so geringer brauchen die äußeren Einflüsse zu sein, um Übersäuerungen hervorzubringen. Für das Zustandekommen der Magenübersäuerung spielt also die Bereitschaft zur Säurebildung als idiotypisches Merkmal wahrscheinlich eine nicht unwesentliche Rolle.

Ebenso wie die Hyperchlorhydrie, die Peracidität und die Supersekretion sowohl auf einer Magenschleimhautfunktionsanomalie als auch auf einem Koordinationsmangel der motorischen und sekretorischen Magenfunktionen beruhen können, so gilt das gleiche auch für die entsprechenden Minusvarianten, die Hypochlorhydrie, die Subacidität und die Subsekretion. Während die Plusvarianten in der Pathogenese des *Ulcus ventriculi* von einiger Bedeutung sind, haben die letzteren pathogenetische Beziehungen zu einer Reihe von Verdauungsstörungen, die sich im Bereich des Darmkanals auswirken (Dyspepsie, gastrogene Diarrhoe).

Im allgemeinen ist damit zu rechnen, daß die Hypochlorhydrie, die Subsekretion, die Subacidität auf einer Sekretionsschwäche des Magens beruhen, aber es sind auch Zustände denkbar, bei denen dieses Symptomenbild auch bei normaler Magenschleimhaut mit herabgesetzter Reizbarkeit zu finden ist. Man hält diese Störungen heute für einen geringeren Grad des als *Achyilia gastrica* bezeichneten Endzustandes, bei dem die Salzsäuresekretion und die Fermentproduktion auch bei Anwendung stärkster Reize (Histamin) nicht mehr zustande kommt. EINHORN hat erstmalig die Verminderung oder das Versiegen der sekretorischen Magentätigkeit auch ohne das Vorhandensein einer Parenchymschädigung beschrieben und MARTIUS hat diese Form der *Achyilia gastrica* mit einer Konstitutionsanomalie in Zusammenhang gebracht, der eine angeborene Sekretionsschwäche, eine konstitutionelle Magenschwäche, zugeordnet sein sollte. Die Untersuchungen von EINHORN und MARTIUS haben das Verdienst, darauf hingewiesen zu haben, daß die Konstitution für die Magenarbeit eine Rolle zu spielen in der Lage ist. Sie haben aber andererseits den Mangel, die Schleimhautverhältnisse bei solchen Mägen nicht genügend untersucht zu haben. Das war damals methodisch nicht möglich, und so konnten denn FABER, KUTTNER u. a. später zeigen, daß bei den achylischen Mägen fast durchweg entzündliche

Schleimhautveränderungen vorhanden waren. Die Frage, ob eine primäre Magenschleimhautschwäche zur Entzündung geführt hatte oder eine primäre Entzündung sekundär die Schleimhautsekretion zum Versiegen gebracht hatte, blieb ungeklärt. Wenn R. SCHMIDT (zit. nach J. BAUER) die Diagnose einer konstitutionellen Achylie von einem möglichst wenig spezialistischen und einem möglichst umfassenden allgemein medizinischen Standpunkt gefaßt wissen möchte, so muß dazu doch gesagt werden, daß man eine Achylie eben nur aus der ganz spezialistischen Untersuchung der Magenfunktionsprüfung diagnostizieren kann. Woher die Achylia gastrica kommt, ist dann eine weitere Frage. Es ist heute bei der klaren Erfassungsmöglichkeit der Sekretionsverhältnisse des Magens durch die Verweilsondenmethode und durch Anwendung stärkster Reize (Histamin) einwandfrei möglich, eine Achylia gastrica zu erkennen oder sie auszuschließen. Andererseits kann mit einwandfreier Methodik (Gastroskopie) festgestellt werden, ob eine Magenschleimhautentzündung (Gastritis) vorliegt oder nicht, und bei entsprechender Anwendung beider Methoden ist die Feststellung, ob es eine Achylia gastrica bei unveränderter Schleimhaut gibt oder nicht, einwandfrei möglich. Bei solchen Untersuchungsbedingungen ergibt sich, daß es eine Achylia gastrica bei unveränderter Magenschleimhaut *nicht* gibt. Sie kommt nur vor, wenn die Magenschleimhaut entzündlich verändert ist oder wenn sie atrophisch ist. Die Atrophie könnte der Restzustand einer Entzündung, sie könnte aber auch der Ausgang degenerativer Veränderungen sein und schließlich auf einer mangelhaften Anlage der Schleimhaut beruhen. Letzteres ist bisher in keinem Falle sicher nachgewiesen worden und deswegen höchst unwahrscheinlich. Auch die primäre Entwicklung einer rein degenerativen Magenschleimhautatrophie ist noch niemals beobachtet worden. Allein bekannt und untersuchungstechnisch genau festgelegt und wiederholt bestätigt ist die Entwicklung der Magenschleimhautatrophie aus akuten oder chronisch rezidivierenden Gastritiden. Die Tatsache, daß ALBU bei Kindern unter 10 Jahren familiär gehäuft eine sog. angeborene Sekretionsschwäche der Magenschleimhaut als konstitutionelle Anomalie des Protoplasmas der Drüsenzellen (STILLER) gefunden haben will, spricht nicht gegen diese Auffassung, zumal ALBUS Kinder auch sonst keineswegs gesund waren, sondern an Blutarmut und sonstigen Magen-Darmstörungen gelitten haben. Also auch bei ihnen bestand die Möglichkeit, daß eine sog. konstitutionelle Sekretionsschwäche bzw. die Achylia gastrica aplastica, wie sie ALBU nennt, das Resultat rezidivierender von früher Jugend an bestehenden Gastritiden gewesen ist (s. auch GROTE, ROEMHELD, KUTNER).

Die Frage, ob es eine konstitutionelle Achylie, die familiär und erblich ist, gibt oder nicht, verschiebt sich nach dem soeben Gesagten zu der Frage, ob eine besondere konstitutionell bedingte Entzündungsbereitschaft des Magens existiert, die sich in solchen Fällen nicht erst im späteren Leben wie gewöhnlich, sondern schon im frühen Kindesalter auswirkt. Dann würde die in früher Jugend entstandene Magenentzündung zum frühzeitigen Auftreten der Achylia gastrica führen können. Der sog. schwache Magen, der vielfach familiär und erblich vorkommt, würde also in diesem Falle einem durch abgelaufene Entzündungsprozesse geschwächten, empfindlich gewordenen und widerstandswarmen Organ entsprechen. Was nun die familiäre Häufung und die erbliche Bedingtheit solcher Mägen angeht, so ist zu bedenken, daß auch in früher Jugend bereits ungünstige oder gar schädliche, familiegebundene Umweltbedingungen (Ernährungstorheiten im Kindesalter) auch ohne idiotypische Anlagen Gastritiden und Magen- und Darmentzündungen hervorbringen können. Wenn in solchen Fällen nicht alle Familienmitglieder und alle Kinder hieran erkranken, so kann das in Resistenzschwankungen ihren Grund haben, die anlagemäßig bedingt

sein können, die aber ebenso gut auch durch exogene Momente (Infektion, schlechte Ernährung, Vitaminmangel) erworben sein können. So ist heute nach objektiven Maßstäben gemessen unsere Kenntnis über die Erbbedingtheit des empfindlichen Magens und das von genotypischen Einflüssen abhängige familiäre Vorkommen des sog. schwachen Magens noch keineswegs gesichert und bleibt vorerst ein durch ärztliche Beobachtung immer wieder verstärkter und gefestigter Eindruck. Auf keinen Fall soll aber ein Erbeinfluß für das Vorhandensein einer Resistenzschwäche der Magenschleimhaut gegenüber äußeren Einflüssen abgelehnt werden. Ja, eine ganze Reihe von Beobachtungen sowie die allgemein ärztliche Erfahrung spricht durchaus dafür. So beschreibt WERTZ in seiner ersten größeren Zwillingsarbeit EZ, „von denen beide EZ einen schwachen Magen hatten, der ein Erbstück aus der Familie des Vaters war. Schwere Speisen konnten sie nicht vertragen, besonders kein neugebackenes Brot und keinen Kuchen.“ WERTZ fügt hinzu, er habe den Eindruck, daß ein „empfindlicher Magen“ auch häufig in einfacher Dominanz vererbt wird.

In diese Reihe gehören weiterhin Beobachtungen von R. SCHMIDT, bei denen neben einer Achylia gastrica eine Lingua geographica, Lingua scrotalis, Syndaktylie, Lageanomalien des Colons, Fehlen der Würg- und Konjunktivalreflexe angetroffen wurden. Auch sind Beobachtungen von KATSCH über das Vorhandensein von Achylia gastrica in ausgesprochenen Fällen von Infantilismus und Morbus Addisonii, sowie von ZONDEK über Achylie bei polyglandulärer Insuffizienz im Zusammenhang mit der Frage der konstitutionellen Achylie beschrieben worden. Dabei ist jedoch zu bedenken, daß Veränderungen in der Inkretorik mit ihrem Einfluß auf das vegetative Nervensystem erbliche Bedingtheit haben können, aber nicht zu haben brauchen. Ganz abwegig scheint es uns zu sein, die Achylie in Kropfgegenden, bei Myxödem, bei Stoffwechselliden, wie beim Diabetes und bei der Gicht und bei chronischen Arthritiden als konstitutionell oder gar als erblich anzusehen. Denn alle diese Erkrankungen gehen mit so vielen Änderungen im Chemismus des Organismus, in der vegetativen und endokrinen Gesamtsituation einher, daß genügend äußere Momente für das Auftreten solcher Achylien Bedeutung gewinnen könnten. Über die Achylia gastrica der perniziösen Anämie soll in diesem Kapitel nur andeutungsweise gesprochen werden, weil an anderer Stelle darauf eingegangen werden wird (s. Abschnitt Blutkrankheiten). Auch bei dieser Form der Achylia gastrica, die der Anaemia perniciosa stets vorangeht, wird die Frage nach der Entstehung der Anämie so beantwortet werden müssen, wie das für die gewöhnliche Achylie in unseren Ausführungen bereits geschehen ist. Man hat allerdings bei der Achylia gastrica der perniziösen Anämie — das soll eigens betont werden —, in der Mehrzahl der Fälle bei der gastrokopischen Untersuchung den morphologischen Eindruck, als handle es sich hierbei um eine viel gleichmäßigere und allgemeinere Störung der Magenschleimhaut. Während die gewöhnliche Form der Achylie sich im allgemeinen durch fleckförmige, atrophische Magenschleimhautveränderungen auszeichnet, fanden wir bei der perniziösen Anämie fast ausschließlich eine sehr gleichmäßige und diffuse Atrophie (Anämie) der Schleimhaut. Wenn es sich hierbei nicht um diffuse, degenerative, anlagemäßig bedingte Veränderungen handelt, wie heute von der Mehrzahl der Autoren angenommen wird und wofür auch das familiäre Vorkommen sprechen könnte (MARTIUS u. a.), so muß damit gerechnet werden, daß diese totale Atrophie im Falle ihrer entzündlichen Genese bis zu ihrer Ausbildung eine sehr lange Zeit benötigt hat, in der von Jugend an entzündliche Vorgänge schließlich die Gesamtschleimhaut völlig vernichtet haben. Hierüber existieren bisher nur vereinzelte Untersuchungen. Wir selbst kennen einige Fälle, in denen die perniziöse Anämie sich erst jahrelang nach der gastrokopischen Feststellung einer echten Gastritis entwickelt hat, so daß auch bei

der Entstehung der perniziösen Anämie die gastritische Genese der Anämie zumindest möglich erscheint. Wenn man andererseits die gastroskopische Erfahrung berücksichtigt, daß selbst ausgedehnte und schwere Atrophien der Magenschleimhaut innerhalb kurzer Zeit nach akut verlaufenden Gastritiden sich entwickeln können, so muß heute auch für die Entstehung der perniziösen Anämie viel mehr als früher die entzündliche Genese der Magenschleimhaut-anadenie Berücksichtigung finden und auch für die Bewertung von erblichen Faktoren bei der Anämieentstehung in Anschlag gebracht werden. Es könnte — und da müssen wir auf das Gastritiskapitel verweisen — die Magenschleimhaut, die ja an sich nur recht einformige formale Reaktionsmöglichkeiten hat und auf die verschiedenen äußeren Schädigungen mit Entzündung antwortet, bei solchen zur Perniciosa disponierten Menschen, konstitutionell zu einer Form der Entzündung neigen, die zur Atrophie strebt.

Eine seltene Sekretionsanomalie ist die *Gastro-myxorrhoe*, die von DAUBER und KUTTNER 1905 als Schleimsekretionsneurose angesehen und von den üblichen Schleimvermehrungen, wie bei der Gastritis eindeutig abgetrennt wird. Diese Erkrankung wird von KUTTNER und von ALDOR mit der Colica mucosa des Darmes analogisiert. Sicherlich sind diese Störungen sehr selten, wir selbst haben bei einem sehr großen Magenmaterial ähnliche Beobachtungen noch nie gemacht. Daß bei starken Brechneigungen sehr viel Schleim aus dem Magen erbrochen wird, ist bekannt. Insbesondere findet man bei der akuten Gastritis sehr hochgradige Schleimmengen im Magen. Entzündliche Zustände scheinen uns bei der Entstehung hochgradiger Schleimsekretion aber doch immer eine Rolle zu spielen. In einem Fall der Literatur (FRENKEL-TISSOT) ist eine solche Gastro-myxorrhoe familiär gehäuft vorgefunden worden.

Es handelt sich um eine magenkranke Familie, bei der die Probandin von Kindheit an Magenschleimabsonderungen litt, die stets digestiv und besonders oft im Anschluß an saure Speisen auftraten. Die Kranke mußte oft unmittelbar nach dem Genuß solcher Speisen eine mehr oder weniger große Menge Schleim ausbrechen. Danach erfolgte ein Magenkrampf. Diese Erscheinung trat mit großen Unterbrechungen auf. Ihre 44jährige Schwester litt an Asthma und starken Schleimanfällen, die im 26. Lebensjahr erstmalig im Anschluß an Magen-Darmbeschwerden sich entwickelt hatten. Damals begann die Erkrankung mit einem Magenkatarrh. Mit 38 Jahren wurde ein Magenculcus und 2 Jahre danach ein zweites Ulcus ad pylorum festgestellt. Ihre 23jährige Tochter (von FRENKEL-TISSOT nicht selbst untersucht) soll sehr nervös gewesen sein und besonders glänzende Augen gehabt haben. Seit dem 15. Lebensjahr litt sie ebenfalls an Schleimkoliken, besonders nach Genuß von sauren Speisen.

In dieser Beobachtung tritt der Zusammenhang von Schleimerbrechen und Magenschleimfluß mit organischen Magenerkrankungen deutlich hervor, soweit genauer untersucht worden ist. Bei der Probandin und bei ihrer Nichte sind genaue Untersuchungen offenbar nicht vorgenommen worden, so daß sich über organische Magenerkrankungen nichts aussagen läßt. Auch KUTTNER findet diese Schleimsekretionsneurose bei subaciden Gastritiden und bei Ulcuskranken, bisweilen im Wechsel mit salzsauren Supersekretionszuständen. Für erbliche Anlage bei solchen Gastromyxorrhoeen lassen sich aus der Literatur keine weiteren Anhaltspunkte gewinnen.

Sodbrennen ist eine schmerzhaft brennende Empfindung, die vom Magen in den Oesophagus hinaufsteigt. Früher überwiegend mit Übersäuerungszuständen im Magen in Zusammenhang gebracht, wird diese Erscheinung bei genauer Untersuchung sowohl bei Säureüberschuß als auch bei normaler Acidität als auch sogar bei Inacidität gefunden. Es besteht die Ansicht, daß das Sodbrennen durch Übertritt von Magensaft in den Oesophagus bei offenstehender Kardia entsteht, wobei der Säuregehalt des Magensaftes von unwesentlicher Bedeutung zu sein scheint; denn auch bei Magenresizierten kommt Sodbrennen vor und ist wohl der Regurgitation von Darmsaft in den Oesophagus zuzuschreiben.

Nach gastrokopischen Untersuchungen besteht bei einer großen Zahl von Fällen von Sodbrennen eine Oesophagitis im kardialen Abschnitt, so daß auch ohne Rückfluß diese Oesophagitis allein Grund genug zur Beschwerde darstellen kann. Über erbliche Einflüsse auf das Zustandekommen dieses Symptoms ist nichts bekannt. Lediglich eine Beobachtung von WEITZ zeigt ein familiäres Vorkommen dieser Störungen durch 4 Generationen.

In einer von CLOSS übernommenen Arztsippe (Abb. 6) litt der Vater des Probanden nach anamnestischen Nachforschungen an Sodbrennen, lebte aber zur Untersuchungszeit nicht mehr. Ein Bruder und zwei Schwestern des Probanden waren frei von Beschwerden. Zwei seiner Söhne, von denen einer Arzt war, hatten das gleiche Leiden. Bei dem einen von ihnen bestanden erhöhte Säurewerte (90 freie Salzsäure, 120 Gesamtcidität). Der Proband wurde über 1½ Jahre wegen eines Magenkatarrhs mit Salzsäurewerten von 45 freier Salzsäure und 60 Gesamtcidität behandelt. Eine Schwester der beiden Brüder zeigte das Symptom nicht, während ein Sohn des peraciden Arztes bereits im Alter von 2½ Jahren Sodbrennen gehabt haben soll. Im gleichen Familienstammbaum sind dann noch drei weitere Angehörige mit Sodbrennen verzeichnet, und zwar der Bruder des verstorbenen Vaters und zwei echte Vettern des Probanden.

Es scheint sich in dieser Familie also um einen dominanten Erbgang des Sodbrennens zu handeln. Doch darf nicht verschwiegen werden, daß diese Familie dauernd Natron mit sich herumtrug und sogar in Kutschen und Autos Natriumbicarbonat dauernd vorrätig hielt. So muß bei diesem sehr eindrucksvollen Stammbaum zumindest erwogen werden, ob wirklich eine

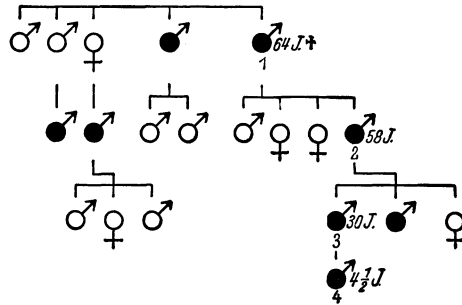


Abb. 6. Sodbrennen. (Nach CLOSS, aus WEITZ.)

echte Erblichkeit vorlag oder ob nicht vielmehr familien-eigentümliche Mißbräuche, wie die zur Peracidität führende Natronüberfütterung als exogener Faktor die Erscheinung in dieser Familie hervorgerufen hat.

6. Gastritis.

Die Lehre von der Gastritis, durch BROUSSAIS auf Grund von falscher Deutung kadaveröser Veränderungen 1803 begründet, hat eine eigenartige Entwicklung genommen. Schon in Frankreich wurde ihre Bedeutung bald abgelehnt, in Deutschland konnte sie unter dem Einfluß funktioneller Betrachtungsweise in der Zeit LEUBES, RIEGELS, REICHMANNs, EINHORNs und MARTIUS neben den Begriffen „Super- und Subacidität, Supersekretion und Dyspepsie“ lange nicht an Boden gewinnen. Erst seit FABER (1924) wurde die Gastritisdiagnose häufiger, war aber noch an vielen Orten geradezu verpönt. Heute hat die exakte Magendiagnostik durch Röntgenuntersuchung und Gastroskopie die überragende Bedeutung und Häufigkeit der Gastritis für die Pathologie der Verdauungskrankheiten einwandfrei sichergestellt. Wir unterscheiden klinisch die subacide, die normacide und die peracide Form der Gastritis, oberflächenanatomisch den Oberflächenkatarrh, den Schwellungskatarrh, die hypertrophische und atrophische Gastritis, und wir trennen ätiologisch die exogene von der endogenen Gastritis ab. Sowohl exogene als auch endogen entstandene Magenentzündungen brauchen keine Beziehungen zu genotypischen Anlagen zu haben. Diätfehler, verdorbene Nahrungsbestandteile, Ätzgifte als exogene Faktoren, aber auch endogen entstandene Gifte wie bei der Urämie, bei Infektionskrankheiten, bakterielle und bakteriotoxische Gifte und schließlich reflexogene Beeinflussungen der Magenschleimhaut z. B. von einer Appendicitis aus können zur Gastritis führen. Nach KAUFFMANN spielen körperfremd gewordene Eiweißzerfallprodukte

bei jeder Infektion für die Entstehung der Gastritis eine nicht unwesentliche Rolle. Andererseits wissen wir heute durch chirurgische (ORATOR) und gastroscopische Erfahrungen (GUTZEIT, HENNING, TRITGE), daß beim *Ulcus ventriculi* stets neben der perulcerösen auch gleichzeitig eine ulcusferne Begleitgastritis vorhanden ist (GUTZEIT). Diese Tatsache zwingt geradezu dazu, die Pathogenese des *Ulcus ventriculi* und der Gastritis unter einem gemeinsamen übergeordneten Gesichtspunkt zu sehen. Bei der großen Zahl von exogenen und endogenen, im Laufe des Lebens auf die Magenschleimhaut einwirkenden Schädlichkeiten, die zur Gastritis führen, wird denn auch vielfach an eine idiotypische Anlage bei der Entstehung der Gastritis nicht gedacht oder eine solche sogar abgelehnt. So überzeugend eine solche Einstellung bei der Vielzahl der magenwirksamen Schädigungsmöglichkeiten auch zunächst sein mag, so ist doch ebenso wie für die Sekretions- und Motilitätsstörungen des Magens auch für den sog. „schwachen Magen“, der bei genauerer gastroscopischer Diagnostik immer mehr in das Bild der Gastritis unterzugehen scheint, zumindest die Betrachtungsweise berechtigt, ob nicht hinter den durch exogene und endogene Schäden zum Ausbruch gelangenden Gastritiden doch eine erblich angelegte Minderwertigkeit der Magenschleimhaut steckt, die erst die Grundlage für eine leichtere Angreifbarkeit der sog. exogenen Noxen an der Magenschleimhaut darstellt. Eine solche Betrachtungsweise ist um so mehr berechtigt, als eine ganze Reihe von Gastritiden entstehen, ohne daß wir in der Lage wären, wirksame äußere Bedingungen aufzudecken oder die vermuteten ätiologischen Faktoren als genügend wirksam anzuerkennen. Eine Reihe von Gastritiden entsteht ohne Hervortreten einer eindrucksvollen Schädigung, so z. B. bei unregelmäßiger Lebensweise, bei Menschen mit einem überstürzten Arbeitstempo, die sich nicht genügend Muße zum Essen nehmen können, in anderen Fällen tritt die Gastritis nach sog. Diätfehlern auf. Ist schon im ersten Falle eine eigentliche Ursache für die Entstehung der Krankheit nicht offenkundig, so gilt das erst recht vom sog. Diätfehler. Die gleiche Kost verursacht beim einen Menschen den Beginn der Magenentzündung, beim andern wird sie anstandslos vertragen. Hier treten also schon individuelle und dispositionelle Momente für die Krankheitsbereitschaft hervor. Auch diese könnten erworben sein. Wir erinnern an das bei der *Achylia gastrica* im Kindesalter Gesagte. Es bestehen bisher keine Untersuchungen über die Häufigkeit in früher Kindheit durch exogene Bedingungen z. B. Ernährungstorheiten, aber auch durch Infektionskrankheiten erworbener Gastritiden und über den Einfluß ihrer Restzustände für die Disposition zu erneuten gastritischen Schüben im späteren Leben.

Immerhin fällt dem Kenner sowohl bei der Mehrzahl der Ulcusträger als auch bei den an Gastritis leidenden Menschen die Zugehörigkeit zu einem besonderen Menschentyp auf. v. BERGMANN und JAENSCH haben diese Typen als B- und T-Typen bezeichnet. Es sind Menschen, die sich nicht in die KRETSCHMERSCHEN Konstitutionen, die asthenischen oder pyknischen Körperbautypen, einordnen lassen, sondern sich durch besondere Reaktionen oder durch Reaktionsbereitschaften, abnorme Ansprechbarkeiten oder gewisse Torpiditäten des vegetativen Nervensystems auszeichnen, ohne daß das eine oder andere Symptom dabei analytisch immer einwandfrei zu fassen wäre. Begriffe wie „vegetative Dysharmonien“ oder „Dysergien“ ohne feste Beziehungen entweder zum Sympathicus oder zum Parasympathicus scheinen uns diese Erscheinungen noch am besten zu charakterisieren. Kalte und feuchte Hände, Schweißneigung, große glänzende Augen, Neigung zu Tachykardien, innere Spannungen, Neigung zu Situationsneurosen, abnorme Gefäßreaktionen, Dermographismen u. a. m. sind einige Symptome solcher Korrelationsstörungen. Oft sind auch die hormonalen Funktionen verändert. Über- oder Unterfunktionen einer oder mehrerer endokriner

Drüsen treten hervor, oft deutlich, oft untersuchungstechnisch nicht recht faßbar, mehr eindrucksmäßig bestehend. So tritt immer wieder die Frage auf, ob diese meist auf dem vegetativen Boden sich abspielenden Abwegigkeiten, zumal sie in Familien gehäuft gefunden werden, nicht doch ein Stück Erbe in ihrem Entstehungskomplex eingeschlossen haben, und ob auch für die Entstehung der Gastritis idiotypische Faktoren von Bedeutung sind. Es dürfte sich bei solcher Erbgebundenheit wohl kaum um ein Gen, sondern um ein vielfaches Zusammenwirken von Erbfaktoren handeln, wenn solche überhaupt eine Rolle spielen. Diese Rolle wäre zu suchen in einer mangelhaften Widerstandsfähigkeit der Magenwand gegenüber den verschiedenen und vielfältigen äußeren Schädigungsmöglichkeiten, und man wird um so eher eine solche Widerstandsverminderung des Magens annehmen können, je geringgradiger die äußeren Anlässe zu sein brauchen, in deren Gefolge eine Gastritis in Erscheinung tritt. Wenn wir diese Eigenschaft der Resistenzschwäche der Magenwand analytisch aufspalten wollen, so müssen wir einerseits an die Beschaffenheit des HCl sezernierenden Drüsenparenchyms, andererseits an die Funktion der motorischen und sekretorischen Innervation und schließlich an die Tätigkeit des ernährenden Gefäßapparates denken. An allen diesen Teilen dieses komplexen Mechanismus, der nur im Falle einer fein abgestimmten Regulation den normalen Gewebsbestand und Funktionsablauf des Magens garantiert, kann eine Störung bei äußeren Anlässen auftreten und dann zum Schaden und zur reaktiven Entzündung führen. v. BERGMANN hat diese Zustände treffend mit „Betriebsstörung“ bezeichnet und BÜCHNER hat, den Magensaft und seine im Tierversuch erweisbaren Schädigungsmöglichkeiten mehr in den Vordergrund stellend, von einer Störung der Korrelation Magensaft-Magenwand gesprochen. Beide Ansichten liegen auf dem gleichen Boden, betonen lediglich Teilerscheinungen stärker. Wir möchten dem Magensaft und der Salzsäure keine so große Rolle zuweisen wie BÜCHNER. Abnorme Arbeit der Drüsen, der Muskulatur oder auch nur die mechanische Beanspruchung des Oberflächenepithels ohne genügende und entsprechende Ernährung durch einen nervös und humoral regulierten, je nach Bedarf ansprechenden Gefäßapparat, genügen, wie wir doch heute vom Herzen wissen, um Gewebsschädigungen und Entzündungen auch am Magen hervorzubringen.

So löst sich also die Frage nach den erblichen Einflüssen für die Entstehung der Gastritis in verschiedene Teilfragen auf: Spielen Erbeeinflüsse entweder eine Rolle

- a) für die Innervation der Magenwand,
 1. der Drüsen,
 2. der Muskulatur,
 3. der Magenwandgefäße?

In allen Fällen könnten erbpathologische Bedingungen zum Schleimhautschaden und zur Gastritis führen. Oder sind Erbeeinflüsse von Bedeutung

b) für das korrelative Zusammenspiel aller zur Magenfunktion notwendigen Zell- und Gewebsskomplexe mit Einschluß des motorischen und sekretorischen Nervensystems und des ernährenden Gefäßsystems und seiner Innervation?

Es gibt keinen von den Einzelfaktoren: Drüsenparenchym, Gefäßsystem und seine neuro-muskuläre Versorgung, der nicht gesondert für die Entstehung der zur Gastritis oder zum Ulcus ventriculi führenden Magenwandschädigungen verantwortlich gemacht worden wäre. In Tierversuchen, auf deren fast unübersehbare Fülle hier nicht eingegangen werden kann, ist es denn auch vielfach gelungen, durch Einzelschädigung aller dieser Elemente Gastritiden und Ulcerationen im Magen zu erzeugen. Und beim Menschen ist es vor allem das Capillarsystem, das bei Ulcus- und Gastritisträgern durch OTFRIED MÜLLER und seine

Schule und von pathologisch-anatomischer Seite durch SCHMINCKE als verändert vorgefunden wurde. Allein hierin könnte also bereits ein wesentlicher dispositioneller Faktor für die Entstehung entzündlicher Magenerkrankungen gegeben sein, zumal diese Capillaranomalien mit ihren Strömungsveränderungen nicht nur in der Magenschleimhaut, sondern auch in anderen Körpergebieten wie Lippe und Nagelfalz bei solchen Menschen anzutreffen sind. LEHMANN und HARTLIEB haben die große Ähnlichkeit der Hautcapillaren bei EZ und die auffällige Unähnlichkeit bei ZZ und damit ihre erbliche Abhängigkeit wahrscheinlich machen können. So ist also auch nach diesen Untersuchungen für die Entstehung entzündlicher Magenerkrankungen bei ihrer Abhängigkeit von der capillaren Blutversorgung die Mitwirkung erblicher Einflüsse verständlich.

Es darf nun aber nicht übersehen werden, daß, wie ebenfalls Untersuchungen aus der OTFRIED MÜLLERSchen Schule ergeben haben (GAENSSLEN u. a.), Capillarweite, Capillarform und Capillarströmung von der Umwelt beeinflussbar sind, wobei neben der Kälte und der Wärme wahrscheinlich auch die Ernährung eine große Rolle spielt. So sah GAENSSLEN bei einer überwiegenden Fleischnahrung geschlängelte und ungleichmäßig weite Capillaren mit einer trägen Strömung und bei Rohkost eine Streckung der Capillaren und Strömungsvermehrung auftreten. Es zeigt sich also, daß bei aller Anerkennung der Ergebnisse der Zwillingsforschung über die Eigenschaften der Hautcapillaren und bei noch so großer Wahrscheinlichkeit der Zusammenhänge zwischen Capillarform und -funktion mit erblichen Einflüssen, Umweltfaktoren eine eindrucksvolle Wirkung auf den Capillarapparat und seine Funktion auszuüben in der Lage sind. So ist es außerordentlich schwierig, bei einer Koinzidenz von Capillaranomalien und Darmerkrankungen in späteren Lebensjahren zu entscheiden, ob diese Capillaranomalien durch Umwelteinflüsse erworben oder erblich angelegt sind. Eine Beantwortung dieser Frage wäre unseres Erachtens nur dann möglich, wenn Capillaruntersuchungen bei Angehörigen von Gastritikerfamilien und gastritisfreien Sippen in großer Zahl ganz systematisch durchgeführt würden.

Eigenartigerweise bestehen über die Erblichkeit der Gastritis in der Literatur bisher überhaupt keine Beobachtungen. Es ist hierin deswegen kein Nachteil zu erblicken, weil die exakte Gastritisiagnose nicht ganz leicht ist und einer geschulten Untersuchungsmethodik bedarf. Die exakte Diagnose der Gastritis muß unbedingt für solche Untersuchungen Grundlage sein. Sie läßt sich heute lediglich mit dem Gastroskop stellen. Bei der Schwierigkeit, geringgradige anatomische Veränderungen gastroskopisch zu erkennen, werden trotzdem immer noch eine Reihe von Fällen übrig bleiben, deren Gastritis durch keine klinische Methode erkannt werden kann. Die Tatsache, daß es eine ganze Reihe von Gastritiden gibt, die, ohne Beschwerden zu verursachen, erhebliche Grade erreichen können, und daß es andererseits nur mit dem Gastroskop gelingt, eine Gastritis sicher zu stellen, muß alle aus Umfragen, Anamnesen und klinischem Beschwerdebild auch unter Einschluß der Röntgenuntersuchung gewonnenen Untersuchungen über die Erblichkeit der Gastritis wertlos machen.

Die einzige Zwillingsbeobachtung der Literatur über Gastritis stammt von SIEMENS, der bei sehr ähnlichen Zwillingen (EZ?) gleichzeitig einen Magenkatarrh fand, in dessen Verlauf sich bei beiden ein Ikterus einstellte. Wir verweisen weiterhin auf das von uns im Abschnitt Motilität beschriebene EZ-Paar, bei dem eine Vergrößerung und eine Verbreiterung der Magenfalten das Bestehen einer Gastritis, übrigens ohne Beschwerden, sehr wahrscheinlich machte. Eine von diesen Zwillingen hat in späterer Zeit Magenbeschwerden bekommen, während die andere zwei Jahre nach unserer Untersuchung beschwerdefrei geblieben ist. Beobachtungen an ZZ oder Familienbeobachtungen fehlen für die Gastritis in der Literatur völlig.

Sind schon Untersuchungen über die Vererbung der Gastritis oder der Bereitschaft zu entzündlichen Magenveränderungen bisher überhaupt nicht in Angriff

genommen worden, so gilt das natürlich auch für die genotypische Bedingtheit der Gastritisart, d. h. ihrer pathologisch-anatomischen Ausdrucksform. Wie erwähnt, unterscheiden wir zwischen Oberflächen-, Schwellungskatarrhen, hypertrophischen und atrophischen Gastritiden. Es ist oft und lange danach gesucht worden, ob die Magenschleimhaut auf bestimmte Noxen mit einer bestimmten gastritischen Reaktionsform anspricht. Aber nach gastroskopischen Befunden können bei allen äußeren und inneren Schädlichkeiten alle Formen der Entzündung in Erscheinung treten. Selbst bei ganz eindeutigen, regelmäßig auf die Magenschleimhaut schädlich einwirkenden Giften (Blei u. a. m.) treten bei einem Menschen einfache Schwellungskatarrhe, beim anderen atrophische und bei wieder anderen hypertrophische Magenschleimhautveränderungen zutage (GUTZEIT). Es scheint demnach die Reaktionsform der Magenschleimhaut auf die verschiedenen Noxen beim einzelnen Menschen überwiegend individuell gebunden zu sein, so daß der Gedanke nahe liegt, daß für diese individuellen Reaktionen erbliche Einflüsse von Bedeutung sind (s. Abschnitt Achylia gastrica bei perniciosöser Anämie).

Untersuchungen zu dieser Frage fehlen aber bisher völlig. Sie müßten an einem Zwillingsmaterial unter Zuhilfenahme der Gastroskopie zu einem einwandfreien Ergebnis führen und würden weit über die Gastritis hinaus für die Erb- und Umweltbedingtheit der Entzündungsreaktionen überhaupt Bedeutung haben müssen.

7. Ulcus pepticum ventriculi, duodeni, jejuni, oesophagi.

Das Magen- und Zwölffingerdarmgeschwür, sowie das Ulcus jej. pept. und das seltene Ulcus oesophagi können gemeinsam abgehandelt werden, weil alle diese Geschwüre unserer heutigen Auffassung gemäß pathogenetisch eine Einheit bilden. Sie kommen nur an Stellen vor, an die der Magensaft hingelangen kann, (Ulcus pepticum) und haben ihren Sitz am häufigsten im Zwölffingerdarm und im Magen und in letzterem vornehmlich in der Nähe des Winkels der kleinen Kurvatur und in der Pylorusgegend. Im kardialen Oesophagus, im operativ angeschlossenen Jejunum (bei der Gastroenteroanastomose) oder im Dünndarm neben einem von Magenschleimhaut ausgekleideten MECKELschen *Divertikel* kommt das Geschwür ebenso selten vor wie aboral vom Bulbus duodeni in der Pars descendens duodeni. Schon dieser Sitz des Ulcus pepticum auf oder in unmittelbarer Umgebung einer peptisches Verdauungsssekret produzierenden Schleimhaut weist auf die Magensalzsäure als einen für die Entstehung solcher Ulcera wichtigen Faktor hin, und in der Tat geht ein großer Teil der Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre mit peraciden Säurewerten im Magensaft einher. Der Säurefaktor ist für die Genese des Ulcus pepticum gerade in neuerer Zeit (BÜCHNER, KALK) auf Grund von experimentellen Beobachtungen am Tier wieder stark in den Vordergrund gerückt worden, während von anderen Autoren (v. BERGMANN, GUTZEIT u. a.) seine überragende oder ausschließliche Bedeutung trotz der positiven Tierversuche geleugnet oder doch wesentlich niedriger bewertet wird. Auch für die Anerkennung erblicher Einflüsse auf die Geschwürsbildung ist dieser Meinungsstreit nicht ganz ohne Belang, weil ja, wie wir oben ausgeführt haben, die Höhe der Magensaftacidität von idiotypischen Bedingungen abhängig zu sein scheint. Unterstellt man die Richtigkeit dieser Annahme, so wäre es nur ein kurzer Weg, über die erbliche Aciditätssteigerung des Magensaftes auch seine Folge, die Ulcusbildung, als Resultat genotypischer Einflüsse aufzufassen. Doch die Dinge liegen offenbar viel komplizierter. Wir kennen die Ausbildung von peptischen Geschwüren in subaciden Mägen, ja in sicher inaciden Mägen (GUTZEIT) z. B. bei der perniciosösen Anämie, wir wissen, daß die Säurewerte nicht beim Ulcus ventriculi, sondern gerade beim Ulcus duodeni am höchsten liegen, ohne

daß es bei letzterem auch zum *Ulcus ventriculi* zu kommen braucht. Nur in verhältnismäßig seltenen Fällen tritt ein *Ulcus ventriculi* neben einem Duodenalgeschwür gleichzeitig auf, obwohl der Magensaft im Magen natürlich viel konzentrierter als in dem von neutralisierendem Duodenalsekret bespülten Zwölffingerdarm sein muß. Gerade die letztere Tatsache spricht vielmehr dafür, daß die Übersäuerung des Magens beim *Ulcus* ein sekundäres, von dem Sitz des *Ulcus* mitabhängendes Symptom darstellt und keine überwiegende oder gar ausschließliche Bedingung für die *Ulcus*genese sein kann. Trotzdem wird auch von uns die Bedeutung der Anwesenheit peptischen Magensaftes als mitwirkendes Moment bei der Geschwürsbildung nicht geleugnet; nur für das Zustandekommen des ersten Magenwandschadens glauben wir andere Vorgänge für wichtiger und ausschlaggebender ansehen zu müssen. Die Form des Magengeschwürs mit seinem infarktähnlichen Charakter hat schon von jeher an Gefäßverschlüsse als Geschwürsursache denken lassen. Diese Lehre hat HAUSER auf Grund pathologisch-anatomischer Studien festbegründet, und die besten Kenner des *Ulcus* unter den Klinikern haben sich dieser Ansicht angeschlossen, weil sie auch mit der Klinik des peptischen *Ulcus* am besten vereinbar ist (v. BERGMANN u. a.). Sie erklärt am ungezwungensten die Trichterform des akuten und vieler chronischer *Ulcer*a, das plötzliche Entstehen oberflächlicher, aber auch tiefer penetrierender *Ulcer*a oft innerhalb weniger Stunden, die große Heilungstendenz des *Ulcus*, die in der überwiegenden Zahl der Geschwüre fehlende Weiterentwicklung nach der Tiefe zu und die geradezu als Rarität anzusehende Entwicklung eines *Ulcus* aus einer oberflächlichen Erosion (GUTZEIT) und vieles andere mehr. Die Gastroskopie hat für die Lehre von der Gefäßbedingtheit der *Ulcus*entstehung wesentliche Stützen beibringen können.

Dieser Gefäßtheorie der *Ulcus*entstehung steht die von ASCHOFF begründete mechanischen Ursachen Raum gebende Ansicht gegenüber, die, von der Lokalisationsregel der *Ulcer*a an der kleinen Krümmung und am Pylorus ausgehend (K. H. BAUER, STROHMEYER, ASCHOFF) in den Engen des Magens, die ASCHOFF im Kriege bei eben verstorbenen Soldaten feststellte, eine wesentliche Bedingung für die *Ulcus*bildung sieht. Hier sollen mechanisch entstandene Schleimhautdefekte infolge der dort besonders stark anbrandenden Peristaltik nicht zur Heilung gelangen und sich zum *Ulcus* weiterentwickeln. Für die Erstentstehung des *Ulcus* hat diese Theorie ebenso wie für die Bildung akuter tiefer Geschwüre nach gastroskopischen Erfahrungen wenig Wahrscheinlichkeit für sich. Lediglich für die mangelhafte Heilungstendenz mancher *Ulcer*a, insbesondere der großen chronischen, mag in solchen mechanischen Bedingungen die Ursache oder ein Ursachenfaktor liegen. Eine größere Bedeutung hat die mangelhafte Fältelungstendenz der Schleimhaut an diesen Stellen (GUTZEIT), die festere Fixation der Schleimhaut auf ihrer Unterlage, sowie die andersartige Gefäßversorgung an der kleinen Krümmung. Für die Frage der *Ulcus*entstehung sind aber funktionelle mechanische Gründe sicher von untergeordneter Bedeutung.

Und schließlich hat sich KONJETZNY u. a. besonders für die *Ulcus*entstehung auf dem Boden einer Gastritis eingesetzt, nachdem er an Resektionsmägen immer wieder die enge örtliche Verbindung von *Ulcus* und Gastritis in den gleichen Mägen feststellen konnte. So wichtig diese Tatsache sowohl für die Lehre der Gastritis als auch für die Klinik des *Ulcus pepticum* geworden ist, so hat sich diese Ansicht von der engen Kausalverknüpfung von *Ulcus* und Gastritis doch nicht allgemein durchsetzen können. Besonders die Gastroskopie mit ihren am lebenden Magen vorhandenen Erkennungs- und Verlaufbeobachtungsmöglichkeiten hat die Lehre von der gastritischen Genese des *Ulcus* nicht zu bestätigen vermocht. Außer vereinzelt Beobachtungen (KORBSCHE, HENNING) über die Ausbildung von echten *Ulcer*a aus oberflächlichen gastritischen Erosionen, haben

andere Autoren (GUTZEIT, TEITGE u. a.) bei einem riesigen Magenmaterial solche Verläufe nie gesehen und deshalb letztere als Regel abgelehnt. Ja, es kann sogar im gleichen Magen die Bildung eines Ulcus auf einem relativ unveränderten Schleimhautbezirk bei gleichzeitig vorhandener ulcusferner Gastritis beobachtet werden, so daß die Ulcuse Entstehung an gastritisch besonders stark veränderte Schleimhautareale sicher nicht gebunden ist. Ja, man kann sogar gelegentlich den Eindruck haben, als ob das Ulcus hochgradigere gastritisch veränderte Mägen geradezu vermeidet, um in anderen Fällen wieder neben oder auch auf entzündlichen Schleimhautteilen zur Entstehung zu gelangen. Es gibt eine große Zahl chronischer recidivierender Gastritiden, die über ein Jahrzehnt und länger bestehen, ohne daß es jemals zu einer Ulcusbildung kommt, obwohl Säure in genügender Menge vorhanden ist. Ebenso wie es nun falsch wäre, die gastritische Genese und *nur* die gastritische Genese des Ulcus anzuerkennen, wäre es völlig abwegig, etwa die zeitliche und örtliche Koincidenz von Gastritis und Ulcus zu leugnen. Sie besteht ganz sicherlich. Lediglich die Zusammenhänge dieser Erkrankungen erscheinen uns in einem anderen Licht. Wir sind auch nicht der Meinung, daß man, wie es BÜCHNER, ORATOR u. a. wollen, die sog. Ulcusgastritis von anderen Gastritiden pathogenetisch abtrennen müßte, weil es z. B. nicht gelingt, im Tierversuch mit Salzsäure eine reine, nicht ulcuskomplizierte Gastritis zu erzeugen. Wir hatten schon gesagt, daß wir in der Säurebildung einen wichtigen, aber doch nur sekundären Faktor für die Ulcusbildung sehen. Vielmehr sind wir der Ansicht, daß Ulcus, Ulcusgastritis und unkomplizierte Gastritis zusammen gehören. Denn sie kommen oft im gleichen Magen zeitlich und örtlich zusammen, alternierend oder periodisch abwechselnd vor und befallen im allgemeinen die gleichen Menschen, jene Menschen, die wir im Gastritiskapitel als besonders kenntlich und konstitutionell stigmatisiert bezeichnet haben. Wie für die Gastritisträger gilt auch für die Ulcuskranken die abnorme Ansprechbarkeit des vegetativen Nervensystems mit Neigung zu Dysergien, die abwegige Reaktionsfähigkeit des Gefäßsystems und die von OTFRIED MÜLLER und seiner Schule auf dem Wege der Capillarmikroskopie und von SCHMINCKE durch pathologisch-anatomische Untersuchungen festgestellten Abnormitäten im feineren Gefäßaufbau und in den Strömungsverhältnissen.

Unter Zugrundelegung der HAUSERSchen Untersuchungen über die Ulcusform und deren Hinweis auf Gefäßverstopfungen als erste Bedingung für die Geschwürentstehung, unter sinnvoller Anlehnung an die Ansichten WESTPHALS über den Gefäßspasmus und v. BERGMANNs über den Magenwandspasmus als ersten Faktor für die Sauerstoff- und Nahrungsnot der Gewebe und den folgenden Gewebsschaden, und unter Einbeziehung der vielen Hunderte von Tierexperimenten, in denen es gelungen ist, durch Manipulationen am vegetativen Nervensystem, an den Gefäßnerven, am Gefäßsystem selbst oder durch toxische Schädigungen dieser Apparatur Ulcera oder Gastritiden oder beides zu erzeugen, muß für die Ulcuse Entstehung ebenso wie für die Gastritisgenese dem Gefäßsystem und seiner Funktion die größte Bedeutung zuerkannt werden. Unsere Vorstellung gipfelt in der Überzeugung, daß nur ein optimal ansprechendes und auf das Nahrungs- und Atmungsbedürfnis der Gewebe, das eine Funktion seiner Arbeit und seiner Beanspruchung ist, fein einreguliertes reaktionsfähiges Gefäßsystem den Magenwandschaden vermeiden kann, der unter dem Einfluß der peptischen Verdauungskraft schnell festgelegt und unter Umständen vergrößert wird. Tritt ein solcher Schaden infolge mangelhafter Korrelation von Durchblutungsgröße und mechanischer, chemischer oder toxischer Gewebsbeanspruchung ein, dann hängt es für die Frage, ob ein Ulcus oder eine Gastritis zustande kommt, nur noch davon ab, wie groß das Gefäß ist, dessen Ansprechbarkeit versagt, einen wie großen Schleimhautbezirk es versorgt, und wie lange die Regulation auf

sich warten läßt, d. h. wie lange die Ischämie des zugehörigen Gewebes dauert und welchen Grad sie erreicht, wobei daran zu denken ist, daß Durchblutungsstörungen im feinsten Capillargebiet immer fleckförmig, in der Ausdehnung aber ausgedehnt sind, während solche in größeren Gefäßen mehr einen lokalen Charakter zu haben pflegen, so daß aus dieser eigentümlichen Anordnung auch manche für Ausdehnung und Form von Gastritis und Ulcus charakteristischen Eigenschaften ihre Erklärung finden. Diese unsere Ansicht nähert sich also sehr stark der Auffassung v. BERGMANNs, daß das Ulcus ventriculi bei Menschen zu finden ist, bei denen Schwankungen im vegetativen Nervensystem mit krisenhaften Veränderungen der Innervationslage gehäuft vorkommen. Folge solcher Innervationskrisen sind dann Funktionsstörungen im Betriebe: „Motilität, Sekretion, Durchblutung“ und erste Ursache für die Entstehung des Magenwanddefektes.

Diese Anschauung führt mitten in das Problem der Ulcuskonstitution hinein, jene Auffassung, die die Ulcuskrankheit nicht als eine lokale, sondern als eine Allgemeinerkrankung ansieht. Dieser Konstitution hat v. BERGMANN sowohl für die Ulcusentstehung als auch für die mangelhafte Heilungstendenz chronischer Ulcera eine hervorragende Rolle zugeschrieben. Es muß dabei betont werden, daß die früheren Ansichten, daß das Ulcus ventriculi beim Habitus asthenicus STILLER infolge mechanischer Verhältnisse (Tailleneinschnürungen, Langmagen mit Zerrung der kleinen Krümmung) entstände, heute als verlassen gelten müssen. Es ist auch die sog. Ulcuskonstitution ganz sicher nicht gebunden an die Konstitutionstypen des Habitus asthenicus STILLER und des Typus respiratorius SIGAUD, auch hat die Ulcuskonstitution sicher nichts gemein mit den von KRETSCHMER aufgestellten Konstitutionstypen, dem leptosomen, dem pyknischen und athletischen Habitus. Es sind vielmehr jene Menschen, die wir im Gastritis-kapitel bereits kurz charakterisiert haben, und die sich durch eine Labilität des Gefäßsystems, durch Wechsel von Hautrötung und Hautblässe, Glanzauge, abnorme Schweiße, feuchte, warme und kalte Hände auszeichnen. Von J. BAUER und BERTA ASCHNER ist auf Grund statistischer Berechnungen festgestellt worden, daß das Ulcus ventriculi nicht häufiger beim Habitus asthenicus bzw. respiratorius vorkommt als bei anderen Habitusformen. Die Ulcuskonstitution kommt nach großen klinischen Erfahrungen in gewissen Familien ganz sicher gehäuft vor, wodurch die Vererbung dieser Konstitution und damit auch die Vererbung des Ulcus immer wieder nahe gelegt wird.

Die Frage nach der Erbllichkeit des Ulcus ventriculi und duodeni ist im Schrifttum in ganz verschiedener Form behandelt und zu lösen versucht worden. Kasuistische Mitteilungen über familiäre Häufungen dieser Erkrankung stehen statistische Familienuntersuchungen über die familiäre Ulcushäufung gegenüber. Daneben finden sich Zwillingsbeobachtungen in geringer Zahl, die aus dem Konkordanz-Diskordanzverhältnis Anhaltspunkte über den Erb- und Umweltanteil an der Entstehung peptischer Geschwüre zu gewinnen sich bemüht haben. Wegen der Wichtigkeit der Frage nach dem Wert des zur Zeit vorliegenden Untersuchungsmaterials und nach der Bedeutung der aus diesen Untersuchungen abgeleiteten Schlüsse für unsere Kenntnisse bezüglich der Erbllichkeit und des Erbganges des Magengeschwürleidens werden wir auf die Einzelbeobachtungen näher einzugehen und zu den Ergebnissen kritisch Stellung zu nehmen haben.

a) Kasuistische Familienbeobachtungen.

Schon das Jahr 1910 bringt zwei recht eindrucksvolle Zufallsbeobachtungen. Die eine stammt von CZERNECKI. Bei einer seit 12 Jahren magenkranken Frau im 53. Lebensjahr, deren vier Kinder (1 ♂ und 3 ♀) ebenfalls an Magenbeschwerden litten, wurde auf Grund von Anamnese und klinischem Befund ein Ulcus ventriculi angenommen. Die gleiche

Diagnose wurde bei den Kindern gestellt, obwohl nur bei der jüngsten Tochter eine operative Bestätigung erfolgen konnte. Bedauerlicherweise steht die diagnostische Sicherung des Ulcusleidens auf recht schwankendem Boden. Wesentlich wertvoller, weil diagnostisch einwandfrei, ist eine zweite Mitteilung von PLITEK (1910). Der Bruder seines 35jährigen, an Darmbeschwerden leidenden Probanden wurde wegen eines perforierenden präpylorischen Ulcus und ein Vetter väterlicherseits wegen zwei perforierender Ulcera operiert. Eine Magenblutung, an der der Bruder des letzteren verstarb, erfolgte nach dem Sektionsbefund ebenfalls aus einem perforierten präpylorischen Ulcus. Schon diese Beobachtungen lassen die Bedeutung einer Erbanlage für das Auftreten von Magengeschwüren vermuten. War im Fall von PLITEK die Ulcuserkrankung in zwei Generationen einwandfrei erwiesen, so finden wir in einer Mitteilung von REICH (1913) das Vorhandensein von Ulcera in drei Generationen verzeichnet, und bei einer späteren Untersuchung der inzwischen herangewachsenen Sippenangehörigen der vierten Generation sollen wieder mehrere Mitglieder an Magengeschwüren gelitten haben. Leider sind die Angaben von REICH recht spärlich. Das abwechselnde Befallensein von Männern und Frauen in den einzelnen Generationen deutet der Autor als den Ausdruck eines alternosen dominanten Erbgangs (Abb. 7). Eine weitere, wesentlich besser untersuchte Sippe mit familiärer Häufung von Magengeschwüren und anderen Magenbeschwerden in vier Generationen stammt von KALK (Abb. 8).

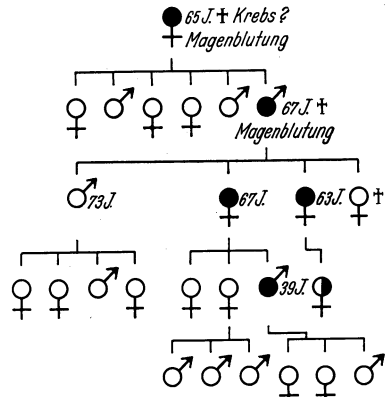


Abb. 7. Magengeschwür. (Nach REICH.)

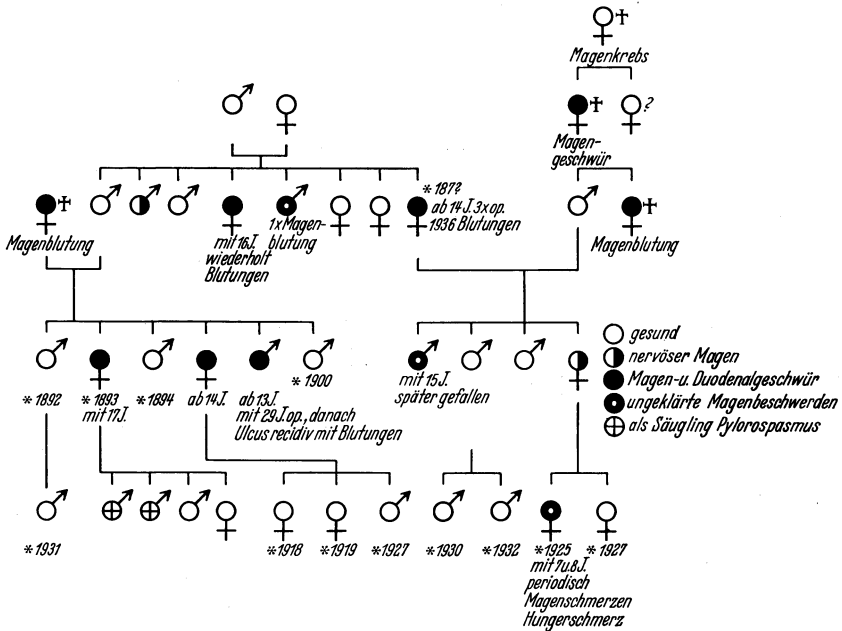


Abb. 8. Ulcus ventriculi. (Nach KALK [umgezeichnet] aus CLAUSSEN.)

dessen Befunde offenbar teils durch Operation, teils durch genaue klinische Untersuchung sichergestellt worden sind. Nach dem Geschwürsaufreten in mehreren Generationen hintereinander muß an einen dominanten Erbgang gedacht werden. 10 Sippenmitglieder in vier Generationen (Vater, 2 Söhne, 5 von den 6 Enkeln, 2 Urenkel) waren schließlich in der einen Beobachtung von PICCO teils an Magen-, teils an Zwölffingerdarmgeschwüren erkrankt (2 : 8), während in einer zweiten Familie des gleichen Autors der Vater und 2 von seinen 5 Söhnen an Ulcera duodeni litten. Nur der Vollständigkeit halber seien noch Beobachtungen von GROTE und D'AMATO erwähnt, die uns in ihren Einzelergebnissen aber nicht zugänglich waren.

Die genannten einzelkasuistischen Beiträge über das familiäre Auftreten von Magengeschwüren lassen erkennen, daß in einzelnen Sippen mehrere Generationen befallen waren. Besonders wertvoll sind uns dabei die Mitteilungen von PLITEK wegen der durch Operation oder Sektion gesicherten Diagnosestellung. Viel weniger aufschlußreich ist die Mitteilung von REICH, während die von KALK beobachteten Familien offenbar gut untersucht wurden und bei dem Vorkommen von Geschwürserkrankungen in vier aufeinanderfolgenden Generationen zu der Vermutung berechtigten, daß in dieser Sippe ein dominanter Vererbungsmodus vorgelegen hat.

b) Statistische Familienbeobachtungen und -untersuchungen

stützen sich zunächst auf Befragungen von Familienmitgliedern Ulcuskranker nach der gleichen Belastung und tragen bei kleinem Material und bei lediglich anamnestischen Erhebungen einen großen Unsicherheitsfaktor in sich. Unter diesen Gesichtspunkt müssen die folgenden Beobachtungen von DAUWE, NORRLIN, WESTPHAL und HUBER gewertet werden.

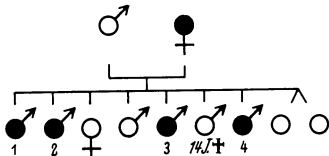


Abb. 9. Magen- und Duodenalgeschwür.
(Nach HUDDY.)

Während DAUWE (zit. nach MATTISSON) in 8 Ulcusfamilien aus ausführlichen Familienanamnesen eine erbliche Belastung von 25% schätzt und eine vorwiegende Übertragung der Disposition durch die Mütter annimmt, findet NORRLIN (zit. nach MATTISSON) bei 37 Familien von Kranken mit perforierten Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren 11mal (= fast 30%) mehr als ein magenleidendes Familienmitglied. Zu einem ähnlichen Hundertsatz kommt WESTPHAL bei einem Ausgangsmaterial von 50 Kranken, wenn in 14 Fällen entweder Vater oder Mutter bzw. ein oder zwei Geschwister ebenfalls an Magengeschwüren gelitten haben. Offenbar handelt es sich in diesen Untersuchungen ebenso lediglich um familienanamnestische Erhebungen wie bei HUBER, der bei der Auswahl von 11 geschwürskranken Familien aus einem größeren Material eine erbliche Belastung in 15% errechnete, während der gleiche Autor bei der Bearbeitung eines fremden Krankengutes zu einer erblichen Belastung von 33% gelangte. Bedauerlicherweise fehlt auch bei einer sonst sehr ausführlichen Beschreibung OHLYS über Geschwürsvorkommen in mehreren Generationen und deren Seitenlinien bei 9 Sippen die Angabe, inwieweit die Diagnose gesichert wurde, wenn auch bei einzelnen Sippenangehörigen Magen- oder Duodenalulcera operativ gefunden wurden.

Von einem wesentlich größeren Untersuchungsmaterial gehen nun die folgenden Berichte von STRAUSS, HEISSEN und HUDDY aus. Aber auch hier bauen sich die Ergebnisse auf Familienanamnesen auf.

So erhielt STRAUSS von 218 Ulcuskranken die Angabe, daß in 70 Fällen (= fast $\frac{1}{3}$) noch weitere Familienmitglieder magenkrank waren; darunter befanden sich 17 Krebsfälle, nach deren Abzug immer noch 53 = 24,3% mit einer positiven Familienanamnese verblieben. Zu wesentlich anderen Ergebnissen gelangte HEISSEN bei 296 Kranken mit „vago-tonischen Magenleiden“ (Ulcerata und Dyspepsien). Denn er fand nur in 16 Fällen = 5,5% eine positive Familienanamnese, und so schloß er, daß die Erbanlage bei der Ulcusentstehung von geringer Bedeutung ist. Während in den bisherigen Beobachtungen lediglich von Ulcuskranken ausgegangen wurde, versuchte HUDDY (Abb. 9) das Ulcusvorkommen in Familien festzulegen, deren Probanden magengesund waren. Fand er so in den Sippen von 300 Kranken mit Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren, Magencarcinomen und Gallensteinleiden anamnestisch 137 = 46% weitere Kranke mit „Abdominalleiden“, so konnte er in den Familien von 100 Magengesunden nur in 16% noch weitere Fälle von Magenleiden feststellen. Daß er hieraus eine erbliche Veranlagung bei der Entstehung der genannten Leiden erschließt, ist verständlich.

Schon die großen Unterschiede in den Belastungszahlen dieser Familien zeigen, wie wenig einheitlich die Ergebnisse aus rein anamnestischen Nachforschungen sind. Ihr Wert ist sehr gering. Wenn aber gar, wie bei den Erhebungen von HUDDY, verschiedene Krankheitsbilder — Geschwüre, Krebs und Gallenblasenleiden — unter den Oberbegriff „Abdominalleiden“ zusammengefaßt

werden, so kann eine solche Sippenforschung als bedenklich angesehen werden und die Ergebnisse geradezu ins Gegenteil des Wirklichen verdrehen.

Gesonderte Betrachtung verdienen Untersuchungen von KALK, weil sie einen neuen Gesichtspunkt in die statistischen Familienerhebungen hineinbringen. Ausgehend von dem Gedanken, daß in früher Jugend auftretende Erkrankungen unter dem Einfluß anlagemäßiger Faktoren, in späteren Jahren in Erscheinung tretende Leiden hingegen mehr unter der Wirkung konditioneller, umweltbedingter Momente zustande kommen werden, hat KALK die Belastungsgröße von Familien festzustellen versucht, deren Ausgangsprobanden ihr Ulcusleiden schon vor dem 20. Lebensjahr hatten.

Aus einem großen Ulcusmaterial mit sicherem Ulcus ventriculi oder duodeni wurden 25 Kranke (19 Ulcera duodeni, 3 Ulcera ventriculi, 2 Ulcus ventriculi und duodeni, 1 Ulcus duodeni und wahrscheinlich Ulcus jejuni pepticum) herausgezogen, deren Erkrankung vor dem 20. Lebensjahr begonnen hatte. Eine weitere Unterteilung in 1. 17 Kranke, die vor dem 20. Lebensjahr, 2. in 8 Kranke, die zwischen dem 20.—24. Lebensjahr behandelt wurden, aber nach der Anamnese schon vor dem 20. Lebensjahr erkrankt waren, erwies sich, wie die Ergebnisse zeigen, als zweckmäßig. Denn während in der ersten Gruppe in 53% (= 9) der Familien¹ Magenleiden und in 41% Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre vorkommen, wies die zweite Gruppe von 8 Kranken nur in einem Falle bei der Mutter des Probanden ein Geschwür auf. Nach Ansicht von KALK seien die Belastungszahlen sicher noch viel zu niedrig, weil er seine Erhebungen nur auf Anamnesen gegründet habe. Er rechnet damit, daß „in 75—80% aller Ulcuspatienten unter 20 Jahren eine hereditäre Belastung vorliegt“ und fand eine erbliche Belastung geradezu bei den Ulcuskranken, die vor dem 16. Lebensjahr erkrankt waren.

So bestechend diese Ergebnisse auch sind, so darf nicht vergessen werden, daß sie sich nur auf ein kleines Material stützen, das keineswegs fehlerstatistisch gesichert ist. Die Erhebungen KALKs erscheinen aber bemerkenswert, wenn sie an einem umfangreichen Material bestätigt würden.

In einer letzten Gruppe von Arbeiten gehen die Autoren zwar ebenfalls nur von Familienanamnesen aus, legen aber doch ein großes Ausgangsmaterial zugrunde und versuchen, zu genaueren Feststellungen über die Geschwürbelastung der einzelnen Verwandtschaftsgrade (Eltern, Geschwister, Kinder usw.) zu gelangen.

Von einem Gesamtmaterial von 1200 Kranken ausgehend fand PLÖNIES (1905) bei 491 Geschwürskranken 375 = 76,2% (159 ♂ = 68,5%, 216 ♀ = 83,4%) erblich belastet. In 50 Fällen = 31,5% hatte offenbar der Sohn die Anlage vom Vater geerbt, in 97 Fällen = 61% hatte die Mutter und bei 12 Kranken beide Eltern das Leiden. Im Falle der Erkrankung eines weiblichen Familienmitgliedes stammten in 52 Fällen (= 24%) die Anlage vom Vater, in 144 Fällen (= 66,6%) von der Mutter und nur in 20 Fällen (= 9,4%) von beiden Eltern. So ist nach PLÖNIES der Einfluß der Mutter bei der Vererbung der Anlage auf beide Geschlechter außerordentlich groß.

ADLER stützte sich auf Fragebogenerhebungen und ging von 280 Kranken mit Ulcus ventriculi und duodeni aus. Daneben wurden zum Vergleich anamnestiche Erhebungen bei 280 Magengesunden angestellt. Das Ergebnis ist aus der folgenden Tabelle ersichtlich:

	Positive Familienanamnese	Magenleiden kommen in der Familie vor	
		mehrfach	einfach
280 Geschwürskranke . . .	168 (60%)	93 (33%)	75 (27%)
280 Magengesunde	54 (19%)	13 (4%)	41 (15%)

Auf Grund dieser Zahlen ergibt sich, daß Ulcusranke durch eine familiäre Geschwürbelastung 3 mal so häufig ausgezeichnet sind als Magengesunde. Aufschlußreich ist weiterhin die Verteilung der Magenerkrankungen auf die einzelnen Verwandtschaftsgrade. Denn am häufigsten waren die Geschwister der Probanden gleichzeitig erkrankt, und im Fall der elterlichen Belastung übertrafen die Mütter um ein Vielfaches die Väter. In den Seitenlinien

¹ Von 17 Kranken hatten 9 = 53% Magenleidende in der Familie, und zwar bestanden 7 mal Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre und 2 mal Magenkrebs, 5 mal bei einem Elter, 2 mal bei beiden Eltern, je 1 mal bei der Schwester und dem Großvater.

der magenkranken Probanden hatten 19mal die väterlichen, 31mal die mütterlichen Geschwister und 37mal ein Großelter ein Magenleiden, während bei den magengesunden Probanden nur 12mal Magenerkrankungen in den Seitenlinien aufzufinden waren.

Die Erhebungen ADLERS krankten nicht nur daran, daß die Diagnosen sich lediglich auf Anamnesen stützen, sondern daß nicht nur Ulcera, sondern auch andere Magenerkrankungen, wie Magencarcinom oder „ulcusähnliche“ bzw. „unbestimmte Magenbeschwerden“ in einen Topf geworfen wurden. Die Ergebnisse sind also ebensowenig gesichert und von genau so zweifelhaftem Wert wie viele der oben besprochenen Untersuchungen, selbst wenn sie an einem großen Material durchgeführt worden sind.

Waren die erwähnten Arbeiten ohne Rücksicht auf den statistischen Fehler ausgeführt, so muß im folgenden auf Untersuchungen eingegangen werden, deren Ergebnisse fehlerstatistisch gesichert zu sein scheinen und die Autoren deshalb dazu ermuntert haben, bestimmte Ansichten über den Erbgang der Ulcusanlage zu äußern.

SPIEGEL ging 1918 von 121 Kranken mit *Ulcus ventriculi* und *duodeni* aus.

Die Untersuchungen der zugehörigen Familien erfolgten größtenteils auf Grund anamnestischer Erhebungen und ergaben, daß bei den Ulcuskranken in 61,1% gastrointestinale Erkrankungen in der Familie vorkamen, während bei 200 zum Vergleich herangezogenen Magengesunden dies nur in 15,5% der Fall war.

Der Autor gibt selbst zu, daß das Ergebnis seiner Untersuchungen nur einen bedingten Wert hat, weil Magenkranke viel eher über ähnliche Erkrankungen in ihrer Sippe im Bilde sind, als Magengesunde. Dennoch glaubt er, daß die Vererbung eine nicht zu unterschätzende Rolle spielt. Aber noch aus einem anderen Grunde halten die Untersuchungen einer strengen Kritik nicht stand. Weder sind die Diagnosen, auf die sich die Erhebungen stützen, gesichert noch ist eine genügende Abtrennung der verschiedenen Erkrankungen voneinander garantiert. Denn die von den Ulcuskranken gemachten familienanamnestischen Angaben werden wie folgt vermerkt: Ulcusähnliche Beschwerden, Carcinoma *ventriculi*, Carcinom des übrigen *Digestionstractus*, vage Angaben über Magenbeschwerden. Die Verteilung der in den Familien vorkommenden Fälle von Magenkranken auf diese Diagnosengruppen ergibt sich aus der nachstehenden Tabelle:

Die Familienanamnese weist auf	Ulcusähnliche Beschwerden	Carcinoma <i>ventriculi</i>	Carcinom des übrigen <i>Digestionstractus</i>	Vage Angaben
bei 121 Ulcuspatienten . .	32 (26,4%)	18 (14,8%)	4 (3,3%)	20 (16,5%)
„ 200 Magengesunden . .	11 (5,5%)	5 (2,5%)	2 (1%)	13 (6,5%)

Gründliche Nachforschungen bei kranken Sippenangehörigen zur Sicherung der Diagnose hat SPIEGEL offenbar überhaupt nicht angestellt.

Eine ganz ähnliche, auch auf rein anamnestische Angaben sich stützende Erhebung auf breiter Grundlage hat B. ASCHNER 1922 angestellt. Sie ging von 134 Kranken mit sicherem *Ulcus ventriculi* bzw. *duodeni* aus und stellte ein Kontrollmaterial von 200 Magengesunden mit etwa gleichem Altersaufbau und gleicher Geschlechtsverteilung gegenüber.

Das Ergebnis der familienanamnestischen Erhebungen geht aus der folgenden Tabelle hervor:

Die Familienanamnese ergab:	a) Ca.-ventr.	b) Ca. des übrigen <i>Digestionstractus</i>	c) Ulcus	d) Sonstige chronische Magen-erkrankungen
unter 134 Ulcuskranken .	17 (12,7%)	5 (3,7%)	12 (9%)	28 (20,9%)
„ 200 Magengesunden .	9 (4,5%)	3 (1,5%)	15 (7,5%)	15 (7,5%)

Die Unterschiede in der Häufigkeit der in den Familien der Ulcuskranken und der Magengesunden aufgetretenen Magenleiden seien nach ASCHNER fehlerstatistisch gesichert und damit sei erstmalig der exakte Beweis erbracht, daß in der „Ascendenz bzw. bei Geschwistern Ulcuskranker das Ca-ventriculi und intestini, das Ulcus und die nervös-konstitutionelle Dyspepsie häufiger vorkommen, als in den Familien Magengesunder“. Die Nachprüfung des SPIEGELschen (s. Tabelle) Zahlenmaterials durch ASCHNER hat ebenfalls eine fehlerstatistische Sicherung der dort gefundenen Unterschiede ergeben. Bei aller Anerkennung der Richtigkeit der ASCHNERSchen Berechnungen fehlt die zweite Voraussetzung für den Wirklichkeitswert der Schlußfolgerungen dieser Arbeit, nämlich die exakte klinische Diagnosestellung des den Berechnungen zugrunde liegenden Materials. In keinem Falle der sog. magenkranken Sippenangehörigen scheint eine exakte eigene oder fremde ärztliche Diagnose gestellt zu sein; daraus erklären sich auch verschwommene Bezeichnungen wie „sonstige chronische Magenerkrankungen“ (s. obige Tabelle), worunter Fälle von „jahrelang dauernden Magenleiden mit ungenügender oder atypischer Anamnese, also zum Teil Ulcera, welche sich mangels näherer Angaben nicht genügend sicher stellen ließen, zum Teil nervös-konstitutionelle Dyspepsien, wobei es auf deren spezielle Formen, ob Achylie, Superacidität, Atonie usw. nicht ankommt“, verstanden werden sollen. Daß eine solche die Vorbedingungen für den Wirklichkeitswert größtenteils vernachlässigende Untersuchung auch durch noch so genaue mathematische Berechnungen keinen Anspruch auf eine Verlässlichkeit der Ergebnisse gewinnen kann, steht außer allem Zweifel. Damit sind eigentlich auch alle weiteren Untersuchungen über den Erbgang der Anlage bei Magenerkrankungen, die ASCHNER mit Hilfe der Wahrscheinlichkeits- und Korrelationsrechnung nach BRAVAIS angestellt hat, von geringer Bedeutung. Bauen sie doch ebenfalls auf der schon kritisierten völlig unzuverlässigen Diagnostik auf. Sie sollen aber trotzdem Erwähnung finden, um mit den Erfahrungen anderer Autoren in Parallele gesetzt zu werden.

ASCHNER fand das Bestehen positiver Korrelationen zwischen der Ulcuskrankheit, eines Sippenangehörigen und dem Vorkommen von chronischen Magenleiden (Carcinom, Ulcus, nervöse Dyspepsie) in seiner Familie. Sie schließt hieraus, daß diesen drei Magenerkrankungen die Erbanlage „Organminderwertigkeit des Magens“ gemeinsam zugrunde liegen müßte, eine Ansicht, der sich auch J. BAUER angeschlossen hat. Den Erbgang dieser Erbanlage „Organminderwertigkeit des Magens“ hält ASCHNER für recessiv, weil Magenerkrankungen bei den Eltern nur sehr selten gefunden wurden. Nach einer von ASCHNER gemeinsam mit J. BAUER ausgearbeiteten „Kompensations- bzw. Exklusionsmethode“ (s. die entsprechenden Kapitel) fand ASCHNER 10,8% kranke Kinder, wenn beide Eltern gesund waren (Kreuzungen zweier Heterozygoten), 25,7% kranke Kinder, wenn nur ein Elter gesund war (Kreuzungen eines recessiven Homozygoten mit einem Heterozygoten). Nach diesen Zahlen ergeben sich für ASCHNER entweder die Möglichkeit des Vorliegens eines monogen recessiven Erbganges mit einer etwa 50% igen Manifestation der genotypisch angelegten Organminderwertigkeit oder die Möglichkeit des Vorhandenseins einer digenen Erbanlage mit einem wesentlich höheren Prozentsatz phänotypischer Verwirklichung.

Zu ganz ähnlichen Ergebnissen mit sehr ähnlicher Methodik gelangte MATTISSON. Auch er sammelte sein Material durch Fragebogen, die „naturgemäß populär“ gehalten waren. Also auch er verzichtete auf eine gesicherte Diagnostik. Sein Ausgangsmaterial bestand aus 879 Ulcuskranken (350 ♂, 529 ♀) und 300 Magengesunden. In den 879 Sippen von Ulcuskranken fand sich in 24,3%, in 300 Sippen von Magengesunden nur in 8,6% familiäres Vorkommen von Ulcus und Magen-Darmblutung. Für die Carcinome des gesamten Digestionstraktes und die Magenkrebe lag in den Ulcusfamilien der Hundertsatz bei 23,2 bzw. 22,3, bei den gesunden Sippen entsprechend bei 14,0 bzw. 0. Auch „andere chronische Magenerkrankungen“ fanden sich bei den magenkranken Probanden familiär häufiger als bei den magengesunden Ausgangspersonen. Nach der ASCHNERSchen Korrelationsberechnung fand MATTISSON denn auch positive Korrelationen zwischen Ulcusträgern und dem Auftreten von chronischen Magenkrankheiten in ihrer Familie und hält damit die BAUER-ASCHNERSchen Behauptungen, nach denen die chronischen Magenerkrankungen durch einen gemeinsamen konstitutionellen Faktor bedingt werden, für bewiesen. Auch er glaubt, einen dominanten Erbgang ausschließen zu können, da nur in 27,6% ein Elter

Merkmalsträger war und hält das Bestehen eines recessiven Erbganges für wahrscheinlich. Der Versuch MATTISSONs, mit Hilfe der ASCHNERschen Exklusions- bzw. Kompensationsmethode seine Schlüsse über den Erbgang zu begründen, kommt zu folgenden Mendelzahlen:

	Kompensationsmethode Mendelzahl	Exklusionsmethode Mendelzahl
1. Gruppe der heterozygoten Kreuzungen (Mm × Mm)	11,8% BAUER-ASCHNER 10,8%	11,4% BAUER-ASCHNER 10,2%
2. Gruppe der heterozygoten Kreuzungen (Mm × mm)	18,5% BAUER-ASCHNER 25,7%	17,8% BAUER-ASCHNER 26,3%
3. Gruppe der homozygoten Kreuzungen (mm × mm)	17,7%	16,6%

Nach diesen, den von ASCHNER angegebenen sehr nahekommenen Mendelzahlen von MATTISSON hält dieser Autor den Beweis für erbracht, daß die Organminderwertigkeit des Magens sich in einem einfachen recessiven Erbgang vererbt. Wenn dabei die erwarteten Hundertsätze nicht erreicht werden, so müßten dafür äußere Einflüsse verantwortlich gemacht werden.

Gegen die ASCHNERschen Untersuchungen hat 1925 bereits WEITZ sowohl nach der Richtung der Auswahl und Sicherung des Materials als auch bezüglich der statistischen Verarbeitung desselben berechnete Bedenken erhoben. Daß anamnestiche Erhebungen wie in den Arbeiten von SPIEGEL und ASCHNER diagnostisch völlig unzuverlässig sind, ist schon von uns betont worden. Auf der einen Seite werden Sippenangehörige, über die in der Verwandtschaft nichts mehr bekannt ist, nicht mit erfaßt werden, andererseits findet in den Familien von Magenkranken eine positive Auswahl nach Magenleiden statt, weil die Aufmerksamkeit für solche Erkrankungen bei den kranken Probanden größer ist als bei den gesunden und weil in Sippen, in denen Krebs vorgekommen ist, schon aus Furcht mehr Sippenangehörige als gewöhnlich auf ihre Bauchorgane achten und ärztlichen Untersuchungen zustreben (WEITZ). Gegen die statistische Verarbeitung des ASCHNERschen Materials erhebt WEITZ den Einwand der Inhomogenität. Da ganz verschiedene Krankheitsbilder einfach zusammengefaßt worden sind, sei die Berechnung des Erbganges auf dieser Grundlage völlig unmöglich. Auch dem letzten Einwand von WEITZ, daß die sogenannte Organminderwertigkeit des Magens unmöglich auf einer einzigen Erbanlage beruhen könne, weil unter dem Oberbegriff „Organminderwertigkeit“ ganz verschiedene Krankheiten bzw. Anomalien (Magencarcinom, Intestinalcarcinom, Magenlues, Gastropse, Atonie, Achylie, Subazidität, Superazidität) vereinigt werden, können wir uns voll anschließen. Die gleiche Kritik trifft auch die Untersuchungen von MATTISSON, da seine Arbeit lediglich eine Erweiterung der J. BAUER-ASCHNERschen darstellt. Wir können uns deshalb eine eigene kritische Besprechung ersparen, zumal auch LENZ sich gegen die Schlußfolgerungen J. BAUERs, B. ASCHNERs und MATTISSONs wegen der methodischen Unzulänglichkeit dieser Untersuchungen gewandt hat.

Es ist bedauerlich, daß auch die neuesten Familienuntersuchungen zur Frage der Erbllichkeit und des Erbganges von CAMERER (1936), einem Schüler von WEITZ, die gleiche Kritik herausfordern wie die soeben aufgezeigten Arbeiten von SPIEGEL, ASCHNER und MATTISSON. Denn in den Familien von 385 Ulcuskranken, deren Diagnose durch Röntgen- oder Operationsbefunde gesichert war, erfolgte die Materialansammlung von kranken Eltern und Geschwistern der Probanden auch wieder nur durch Fragebogenerhebungen, eine Methode, deren

Verlässlichkeit WEITZ bei der kritischen Stellungnahme zu der ASCHNERschen Arbeit mit Recht beanstandet hatte. Wenn auch für die Ulcusdiagnose nur ärztliche Feststellungen verwendet wurden, so fehlen doch Angaben über die Sicherung der Diagnosen durch Röntgen- oder Operationsbefunde. Hinter so allgemein gehaltenen Diagnosen, wie „unbestimmte chronische Magenbeschwerden“, können sich sowohl Ulcera, als auch Gastritiden und Carcinome verstecken, denn diese Angaben stammen von Laien und sind für erbstatistische Erhebungen von Wert unbrauchbar. Findet CAMERER bei 38,7% seiner 385 magenkranken Probanden eine positive Familienanamnese und bei 385 Magen- gesunden nur in 24,1% der Fälle familiäres Geschwürsvorkommen, so ist der Unterschied zwar auffallend, aber bei Berücksichtigung unserer Einwände keineswegs beweisend. Wenn CAMERER dann an Hand seiner Zahlen den Nachweis versucht, daß die Anlage zum Ulcus ventriculi und duodeni dem dominanten Erbgang folgt, so fehlt leider auch diesen Schlußfolgerungen, weil sie sich auf die unzureichende Fragebogenmethode gründen, jede Beweiskraft.

Eine letzte Untersuchungsreihe von SCHUHMACHER (1938) liegt bisher nur in Form einer vorläufigen Mitteilung vor und kommt zu dem Ergebnis, daß bei der Entstehung des Ulcus ventriculi et duodeni eine erbliche Anlage eine entscheidende Rolle spielt. Eine Stellungnahme hierzu ist solange unmöglich, bis die ausführliche Bearbeitung vorliegt.

Wie ersichtlich, haben sich recht viele Autoren auf Grund von Sippenforschungen mit der Frage der Erblichkeit und des Erbganges von Magen-Darmerkrankungen und insbesondere der Geschwürkrankheit beschäftigt. Leider sind die Ergebnisse nicht entsprechend fruchtbar gewesen, und unsere Kenntnis über den Anteil von Erbe und Umwelt an der Entstehung dieser Erkrankungen steht auch heute noch in einem gewissen Mißverhältnis zu der für die Familienuntersuchungen aufgewandten Mühe. Zwar kommen fast alle Untersucher zu dem Schluß, daß ein Erbfaktor bei der Entstehung des Geschwürleidens oder anderer Magen-Darmkrankheiten beteiligt sein müßte, und besonders bei einigen Stammbäumen (REICHE, KALK) scheint die Manifestation der Erkrankungen in 3 und 4 Generationen dieser Ansicht Recht zu geben, doch reichen alle Sippenforschungen, auch die fehlerstatistisch gesicherten nicht aus, um ganz allgemein solche Erbeeinflüsse für das Magengeschwürsleiden zu beweisen. Wohl scheint erwiesen, daß in einzelnen Sippen eine Erblichkeit besteht, ob genotypische Einflüsse aber generell angenommen werden können und wie groß ihre Bedeutung ist, entbehrt vorläufig noch einer genügenden Sicherung. Denn die behandelten Magen-Darmleiden gehören mit zu den häufigsten Erkrankungen überhaupt, und so könnte ihre gefundene Häufung in Familien mit kranken Probanden auch ein Zufallsergebnis sein. Die von den verschiedenen Untersuchern gefundenen prozentualen Belastungszahlen der magenkranken Sippen sind dann auch recht unterschiedlich groß, je nachdem welche Subsummierung der einzelnen Erkrankungsgruppen vorgenommen wurde. Die Diagnose des Magen- und Zwölffingerdarmgeschwürs ist heute nur mit dem Röntgenverfahren zu stellen, und auch dieses reicht vielfach nicht aus, um die Abtrennung dieser Erkrankung gegen die Gastritis vorzunehmen. Dazu bedarf es der Gastroskopie. Aus rein anamnestischen Familienerhebungen diagnostische Schlüsse und Einordnungen vorzunehmen, wie das eigentlich in allen bisher vorliegenden Sippenforschungen geschehen ist, ist eine völlig unzulängliche Methode und macht alle die so gewonnenen Ergebnisse mehr oder weniger wertlos. Dazu kommt, daß ein großer Teil der kranken Familienmitglieder gar nicht miterfaßt wird, weil die Magen-Darmerkrankungen oft latent bestehen und dem Bewußtsein entgehen können, und weil auch ein Teil der zum Vergleich herangezogenen gesund erscheinenden Probanden mit ihren Familien gar nicht gesund zu sein brauchen, sondern mit der latenten Krankheit unbewußt belastet sein können.

Ist somit das Ausgangsmaterial hinsichtlich der Zugehörigkeit zum Merkmal „gesund“ oder „krank“ schon nicht einwandfrei, so gilt das erst recht von den nur anamnestisch entdeckten Sippenangehörigen. Wie unsicher die Diagnostik ist, ergibt ein Blick auf die Abtrennung der Krankheitsgruppen in den Familienstatistiken. Begriffe wie „ulcusähnlich“, „sonstige chronische Magenerkrankungen“ u. a. zeigen, deutlich genug, wie verschwommen die diagnostische Begriffsbestimmung ist und mit welchem Grad von Willkürlichkeit die Einordnung der verschiedenen Erkrankungen in die Statistiken stattgefunden hat. Sogar von „Abdominalleiden“ wird gelegentlich gesprochen. Es ist demnach auch gar nicht verwunderlich, daß eine Reihe von Autoren wohl wegen der Unmöglichkeit einer exakten Diagnosestellung sich überhaupt nicht mehr der Mühe unterzog, die verschiedenen Magen-Darmerkrankungen (Ulcus, Carcinom, Gallenblasenleiden, Dyspepsie u. a.) von einander zu trennen, sie vielmehr unter dem übergeordneten Begriff „Abdominalleiden“ zusammenfaßte und für diese einen gemeinsamen Erbfaktor konstruierte. Exakte und kritische Forschungen hätten aber wohl den umgekehrten Weg beschreiben müssen, zunächst exakt zu analysieren und zu trennen und erst dann Zusammengehöriges zur Synthese zu bringen. Hieraus ergibt sich klar, wie unzuverlässig alle diese Untersuchungen sind und wie wenig sie etwas für die Erblichkeit der Magen-Darmkrankheiten auszusagen vermögen. Die gleichen Bedenken gelten natürlich auch gegenüber dem Versuch, den Erbgang dieser Erkrankungen festzulegen; denn auch diese Spekulationen stützen sich auf die gleichen ungenügenden diagnostischen Grundlagen.

c) Zwillingsobservationen.

Zwillingsoberhebungen zur Frage der Erblichkeit beim *Ulcus ventriculi* und *duodeni* finden sich im Schrifttum verstreut als Einzelbeobachtungen und als Serienuntersuchungen. Wir gehen zunächst auf die einzelkasuistischen Mitteilungen ein.

Die erste stammt von J. BAUER und bezieht sich auf höchstwahrscheinlich EZ (Ärzte) Ob die Diagnose: *Ulcus* gesichert wurde, ist nicht ersichtlich. Bei einem 58jährigen EZ-Paar von WERTZ hatte ein Paarling mit 56 Jahren Bluterbrechen, der andere starke Magenbeschwerden, ohne daß röntgenologisch ein krankhafter Befund erhoben werden konnte. Trotzdem wird von WERTZ bei Paarling I mit Sicherheit, bei Paarling II mit Wahrscheinlichkeit ein *Ulcus* angenommen. CURTIUS und KORKHAUS sahen weibliche Zwillinge, von denen der eine an einem klinisch festgestellten *Ulcus* gelitten haben soll. v. VERSCHUER (nach einer Mitteilung von BECK) erwähnt EZ, die in kurzen Abständen an einem perforierten *Geschwür* operiert wurden. Eine ähnliche Beobachtung über männliche, von Jugend an magenleidende Zwillinge im Alter von 38 Jahren, die in Abständen von 3 Monaten wegen eines perforierten Magengeschwürs operiert wurden und *Geschwüre* an der Vorderfläche der kleinen Kurvatur und in Pylorusnähe hatten, berichtet SCHINDLER, leider ohne auf die Etiologiediagnose einzugehen. Aus den beigegeführten Bildern kann jedoch auf EZ geschlossen werden. Bei 20jährigen ♀ EZ, die seit dem 17. Lebensjahr an Magenbeschwerden litten, fand v. MENTZINGEN zur Zeit der Untersuchung (1933) nur bei dem einen Paarling ein *Ulcus duodeni*, obwohl der andere Paarling gleichfalls unter typischen Beschwerden litt. Erst etwa ein Jahr später war auch bei ihm ein deutlicher Fleckschatten im Duodenum vorhanden.

Unser eigenes Zwillingematerial enthält schließlich ebenfalls eine Beobachtung eines EZ-Paares mit konkordantem Auftreten von *Ulcus duodeni*:

21jährige ♂ Zwillinge T., die seit dem 9. Lebensjahr an Magenbeschwerden litten, klagten über Schmerzen einige Zeit nach dem Essen, Druckschmerz in der Magengegend, Nüchternschmerz und saures Aufstoßen. Bei Paarling I wurde 1930 ein Magenleiden festgestellt (Diagnose nicht gesichert), bei Paarling II waren die Beschwerden 1931 besonders stark. Bei Einhaltung einer Diät waren sie beide einigermaßen beschwerdefrei. 1936 lag Paarling I wegen einer Leistenbruchoperation in der chirurgischen Universitätsklinik Breslau. Dort wurde röntgenologisch ein *Ulcus duodeni* gefunden. Die Zwillingseigenschaft wurde von uns auf Grund der Ähnlichkeitsuntersuchung zweifelsfrei als „eineiig“ erkannt. Nach

der Röntgenuntersuchung zeigten beide Paarlinge postulceröse Bulbusdeformierungen und eine Ulcusnarbe im Bulbus. Die Befunde waren auffällig ähnlich (Abb. 10). Bei beiden fand sich außerdem eine Gastroenteritis, auch die Form und Lage des Magens sowie der Ablauf der Peristaltik war bei beiden Brüdern sehr ähnlich. Beide Zwillinge hatten sehr schlechte Gebisse, Paarling I trug eine Prothese im Ober- und Unterkiefer, Paarling II eine Teilprothese im Oberkiefer. Die fraktionierte Ausheberung ergab bei beiden superacide Werte. Beide hatten eine Acne vulgaris. Bei Paarling II bestand ebenfalls eine Leistenbruchanlage.

Die einzige größere bisher bekannt gewordene Zwillinguntersuchung stammt von CAMERER. Sie umfaßt 7 EZ und 7 ZZ bzw. PZ und soll eine weitgehend auslesefreie Serie darstellen, weil sie überwiegend einer großen Zwillingssammlung eines bestimmten Bezirkes entnommen wurde. Dem widerspricht jedoch die Zahl der erbverschiedenen Zwillinge, die erwartungsgemäß mindestens 3mal so groß

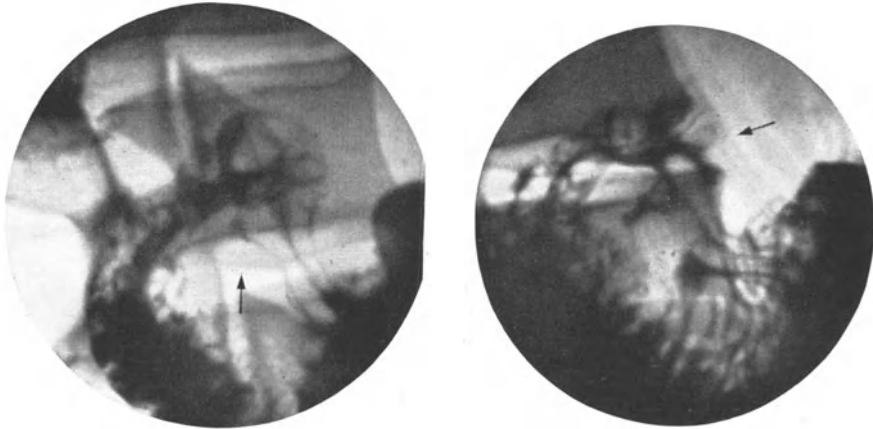


Abb. 10. EZ ♂, Ulcusnarbe im Bulbus duodeni.

sein müßte wie die der EZ, und so ist denn auch das Ergebnis der Untersuchungen nur mit Vorsicht verwertbar.

Bei 7 EZ bestand 6mal Diskordanz, nur bei einem hatte ein Paarling ein Ulcus duodeni, der andere ein präpylorisches Ulcus. Bei den erbverschiedenen Zwillingen zeigte sich bei einem Paar Konkordanz. Beide Paarlinge hatten ein Ulcus duodeni, die übrigen 6 Paare verhielten sich diskordant. Danach hält CAMERER auf Grund überwiegender Konkordanz der Geschwürkrankheit in der kasuistischen Zwillingsliteratur (s. oben) die Bedeutung erblicher Faktoren beim Zustandekommen der Ulcuskrankheit für erwiesen, folgert jedoch aus der geringen Konkordanz der EZ seiner eigenen Serie, daß die Manifestation einer vorhandenen Anlage nur in einer Minderzahl erfolgt, vorausgesetzt, daß eine erbliche Anlage bei der Erkrankung stets eine Rolle spielt.

Die geringe Konkordanz bei der CAMERERSchen Serie zeigt jedenfalls, daß äußere Einflüsse bei der Ulcuse Entstehung eine wichtige Rolle spielen müssen. Die Zwillingssammlung CAMERERS ist aber noch viel zu klein, als daß ein abschließendes Urteil über den Anteil von Erbe und Umwelt beim Zustandekommen dieses Leidens gefällt werden könnte. Vor allem ist die Erfassung älterer Zwillingspaare notwendig, weil bei der Jugendlichkeit der diskordanten EZ-Paare CAMERERS der gesunde Partner noch Ulcusträger werden kann, so daß nur eine scheinbare Diskordanz besteht.

So ist also auch die Zwillingskasuistik der Ulcuskrankheit bei dem vorliegenden spärlichen Material noch nicht geeignet, sichere Schlüsse auf den Anteil von Erbe und Umwelt bei der Entstehung des Geschwürleidens zuzulassen. Wenn auch nach dem klinischen Eindruck ein erblicher Faktor zu bestehen scheint und dieser Eindruck durch einige Zwillingbeobachtungen auch verstärkt wird, so ist bisher ein Beweis weder für die Bedeutung genetischer Einflüsse noch für eine wesentliche Rolle von Umweltfaktoren bei der Ulcuse Entstehung erbracht worden.

8. Andere Magenkrankheiten.

Das *Magencarcinom* wird in diesem Kapitel nicht besprochen, ebensowenig die gutartigen Magengeschwülste. Wir verweisen auf die Darstellung von K. H. BAUER.

Die *Magensyphilis* und die *Magentuberkulose* haben als spezielle Lokalisationen der übergeordneten Infektionskrankheiten keine Beziehung zu genotypischen Anomalien.

Die *Magen-* und *Duodenaldivertikel* finden sich an ganz bestimmten Prä-dilektionsstellen, am Magen am häufigsten subkardial, im Duodenum in der Gegend der Papilla Vateri und an den Umbiegungsstellen der Flexura inferior und der Flexura duodenojejunalis. Sie kommen kongenital so gut wie niemals vor, entwickeln sich vielmehr erst nach dem 40.—50. Lebensjahr. Sie sind charakterisiert durch die hernienartige Ausstülpung der Mucosa durch schwache Stellen der Muskelschicht und in ihrer Lage an Muskellücken im Bereich der Durchtrittsstellen der Gefäße und der Papilla Vateri gebunden. Ob eine gewisse Anlage zu solchen Lückenbildungen angeboren und erblich ist, kann bisher nach dem vorliegenden Schrifttum nicht entschieden werden. Erblichkeit und Familiarität dieser Anomalie ist nicht erwiesen. Auch über die Erblichkeit der sehr seltenen *Magenvaricen* ist nichts bekannt.

III. Der Darm.

1. Lage und Form

des Darmes ist in großen Umrissen festgelegt und konstant. Aber wohl in keinem Organgebiet gibt es, wie pathologisch-anatomische und röntgenologische Beobachtungen zeigen, soviel Lage- und Formvarianten wie gerade im Gebiet des Darmes. Das beruht nach J. BAUER auf den komplizierten embryologischen Entwicklungsverhältnissen, den Drehungen, Verschiebungen und sekundären peritonealen Verlötnungen, die der Darm im Laufe der Entwicklung durchmacht und eingeht. Krankheitserscheinungen kommen bei solchen Lage- und Formvarianten meist nicht vor, nur in einzelnen Fällen sehen wir z. B. bei abnormer Beweglichkeit gewisse Darmabschnitte Volvulus und Ileus als Krankheitsbilder auftreten. Die Länge des Dickdarmgekröses ist bei den verschiedenen Menschen unterschiedlich. Neben einem langen gibt es sehr kurze Mesocola, wodurch Unterschiede in der Darmlage hervorgerufen werden können. Von der völligen Umlagerung der Eingeweide, dem *Situs inversus*, war oben schon die Rede. Der *Situs viscerum abdominis inversus totalis*, bei dem der Magen rechts, Coecum und Colon ascendens links und Colon descendens und Sigmoid rechts gelagert sind, auch meist eine Rechts-Linksverlagerung von Leber und Milz besteht und eine Seitenvertauschung der Brusteingeweide sich hinzugesellen kann, kommt durch eine der Norm umgekehrte Drehung der Nabelschleife zustande. Eine Teilverlagerung tritt beim *Situs viscerum abdominis partialis superior*, bei dem nur Magen und Duodenum eine abnorme Drehung erfahren haben, und beim *Situs abdominis partialis inferior* auf, bei dem nur die abwärts vom Duodenum gelegenen Darmabschnitte der Nabelschleife eine umgekehrte Drehung erfahren haben. Dabei ist Magen und Duodenum normal, Dünn- und Dickdarm aber seitenverkehrt gelagert. Daß es sich hierbei um Entwicklungsstörungen handelt, ist unzweifelhaft. Über ihre Erblichkeit ist im Schrifttum nichts bekannt. Auch Verlagerungen einzelner Darmteile sind bekannt. Völlige Rechtsverlagerung des ganzen Colons, aber auch totale Linkslagerungen desselben einschließlich des Coecums kommen vor und sind bei der Diagnose der Appendicitis dann von entscheidender Bedeutung. Retropositionen des Colons, bei denen das Colon transversum hinter dem Duodenum gelagert ist, haben meist keine klinische Bedeutung.

In nicht seltenen Fällen trifft man *Dystopien des Coecums* an. Entweder liegt dieser Darmteil in solchen Fällen unmittelbar unterhalb der Leber, weil der Descensus zum Becken ausgeblieben ist, oder man findet ihn im linken statt im rechten Unterbauch. Die letztere Lageanomalie wird auch bei verlängertem Mesocolon des Coecums angetroffen.

Mesocolonverlängerungen können aber auch viele andere Lage- und Formvarianten des Darmes zur Folge haben. Abnorme Schlingenbildungen des Dickdarmes kommen in allen Teilen vor. Abnormer Tiefstand des ganzen oder nur einzelner Teile des Colons gehört ebenfalls zu den Folgen der Mesocolonverlängerungen. Abnorme Beweglichkeiten, wie das Coecum mobile mit ihrer Disposition zu Abknickungserscheinungen, zum Torsionsileus und zum Volvulus seien nur kurz erwähnt. Über alle diese Störungen und Anomalien ist zur Frage der Erbllichkeit nichts bekannt, so daß nicht näher auf sie eingegangen werden soll.

Bei Röntgenuntersuchungen findet man gelegentlich ohne klinisches Beschwerdebild das *Mesenterium commune*, bei dem der gesamte Darm und insbesondere der Dünndarm in der rechten Bauchseite gelegen ist. Diese Anomalie ist eine Folge davon, daß eine Verlötung des Dickdarmgekröses mit der hinteren Rumpfwand, die im 4.—5. Fetalmonat erfolgt, ganz oder teilweise ausgeblieben ist. Eine abnorme Beweglichkeit dieser Darmteile ist dabei unausbleibliche Folge.

Da weder für das Mesenterium commune noch für andere Anomalien der Mesenterien, die zu abnormen Dünndarmlagerungen, auch zu Schlingenbildungen, z. B. im Duodenum, Anlaß sein können, erbliche Einflüsse bekannt sind, sei hier nur kurz auf ihr Vorkommen hingewiesen.

Neben der Lageveränderung des Darmes sind *Anomalien der Darmlänge und der Darmweite* von Bedeutung. Sie machen häufig auch Krankheitserscheinungen, wenn der Kottransport Schaden gelitten hat. Das Längenwachstum des Darmes ist schon in der Norm nicht unbeträchtlichen Schwankungen unterlegen. Ihre Abhängigkeit von der Ernährungsweise in den Kinderjahren (BROMAN) scheint möglich, ihr Abhängigkeit von den Ernährungsgewohnheiten der Vorfahren (LARDENNOIS und AUBOURG) höchst unwahrscheinlich. Sicherlich spielen erbliche Anlagefaktoren für die Ausbildung der Darmlänge und -weite eine wichtigere Rolle als Umwelteinflüsse, wenn auch Einflüsse des Lebens, wie Ernährung und Darmerkrankungen die Darmform zu beeinflussen in der Lage sind. Andererseits ist daran zu denken, daß abnorme Darmformen auch zu Darmkrankheiten und zu mangelhafter Heilungstendenz von Entzündungen des Darmes die Disposition schaffen können. *Abnormes Längenwachstum des Colons (Dolichocolie)* kommt neben *abnormer Verkürzung des Dickdarmes* vor. Während ersteres zu Schlingenbildungen, zu Tiefstand des Dickdarmes zu führen in der Lage ist und die Disposition zu Drehungen und Abknickungen einzelner Darmteile schafft, könnte die abnorme Verkürzung zu Verdauungsstörungen Anlaß geben; wird aber meist Krankheitserscheinungen nicht hervorbringen.

Am häufigsten finden sich Größenanomalien an der Sigmaschlinge, entweder in Form von reinen Verlängerungen, so daß abnorme Schlingen des Sigmoids im Mittel- und Unterbauch gefunden werden oder auch bis zum Colon transversum, zur linken oder gar rechten Colonflexur aufsteigen. Sie kommen aber auch als Weiten- oder Längenveränderungen vor, stehen dann der HIRSCHSPRUNGSCHEN Erkrankung nahe und werden als sogenannter partieller Morbus *Hirschsprung* bezeichnet. Die *einfache Verlängerung der Sigmoidschlinge (Dolichosigmoid)* oder anderer Teile des Colons ist eine Bildungsanomalie und hat mit Wahrscheinlichkeit enge Abhängigkeit von idiotypischen, erblichen Bedingungen. Sichere Beobachtungen im Schrifttum über die Vererbung solcher Anomalien sind aber bisher nicht bekannt geworden.

Eine Familienbeobachtung von ZIPPERLEN weist auf erbliche Einflüsse bei Veränderungen der Darmweite und Länge hin.

Der Ausgangsfall hatte außer einer Oesophagusdilatation röntgenologisch ein etwas langes, aber normal breites Colon einschließlich des Sigmoids mit ausgedehnten Schlingenbildungen an beiden Flexuren. Auch der 9jährige Sohn des Probanden zeigte ein verlängertes und etwa vier Querfinger breites Colon ascendens, descendens und sigmoideum mit einer Schlingenbildung in der Gegend der rechten Flexur. Ein weiteres Kind des Probanden, ein 8jähriges Mädchen, und ein Bruder von ihm weisen ähnliche, wenn auch nicht ganz so ausgeprägte Colonveränderungen auf.

Auch RÖSSLE hat einige hierhergehörende Beobachtungen gemacht.

Bei der Sektion fand er bei einem 89jährigen Mann einen Volvulus des Coecum, bei einem seiner Söhne eine lange Schleife im Bereich der Flexura sigmoidea, bei einem zweiten Sohn eine Drehung des Coecum um 90° wie beim Vater. In einer zweiten Familie fand RÖSSLE abnorme Schlingenbildung des Quercolon und Megacolon sigmoideum bei einem 55jährigen Vater, dessen eines von vier jung verstorbenen Kindern ein um 180° gedrehtes Coecum und eine nach oben bis an den Nabel reichende Schleife im Bereich des Flexura sigmoidea aufwies.

Die *HIRSCHSPRUNGSche Erkrankung* stellt eine allgemeine Erweiterung und Verlängerung des ganzen Colons dar. Sie wurde 1888 erstmalig von HIRSCHSPRUNG in Kopenhagen beschrieben. In der Folgezeit sind eine ganze Reihe von Krankheitsbildern bekannt geworden, bei denen nur Teile des Colons und insbesondere des Colon sigmoideum an der Erweiterung teilnehmen. In den schweren Graden besteht die Krankheit von frühester Kindheit an und äußert sich in hartnäckigen Obstipationen, bei leichteren Graden kann die Krankheit lange latent verlaufen und erst im späteren Lebensalter, jedenfalls nach dem Kindesalter erstmalig Erscheinungen hervorbringen. Hervorstechendes Symptom ist die hochgradige Stuhlverstopfung.

Wir beobachteten einen Kranken im Alter von 28 Jahren, der schon in der Jugend an Stuhlverstopfung litt. Er kam 1936 erstmalig in die Klinik, nachdem er seit mehreren Monaten keinen Stuhl mehr gehabt hatte. Röntgenologisch fand sich eine enorme Erweiterung des unteren Colons. In der Folgezeit suchte er in Abständen von etwa 6 Monaten immer wieder die Klinik auf, um sich durch subaquale Darmbäder wieder zu erleichtern, da er zu Hause niemals zu Stuhl gehen konnte. Bei seiner letzten Aufnahme im März 1938 gab er an, daß er nur ein einziges Mal im September 1937 spontan Stuhl entleerte und ein zweites Mal ganz geringe Mengen vor der Aufnahme.

Für die Pathogenese der Erkrankung stehen sich zwei Anschauungen gegenüber. HIRSCHSPRUNG und viele andere Autoren sehen in ihr eine kongenitale Mißbildung, die in einer abnormen primären Weite des Colons und einer abnormen Wandverdickung desselben besteht. Das ist wohl auch heute noch die verbreitetste Ansicht. In einer Reihe von Fällen ist die Darmerweiterung aber doch wohl sekundärer Natur und beruht auf einer Entleerungsstörung des Dickdarmes, die entweder durch eine funktionelle Störung des Afters mit einem mangelhaften Öffnungsreflex des Sphincters, durch einen Sphincterkrampf oder durch abnorme Abknickung oder Klappenbildung im Sphinctergebiet bzw. im S-Romanum zustandekommt. Daß es infolge der hierdurch bedingten Stuhlretentionen zu Erweiterungen des Colon und auch zu kompensatorischen Wandverdickungen kommen muß, ist einleuchtend. Ja, die nie vermißte Hypertrophie der Darmwand findet zweifellos bei dem Bestehen eines Entleerungshindernisses eine ungezwungenere Erklärung als bei der Annahme einer kongenitalen Anlage der Darmerweiterung. In der Mehrzahl der Fälle wird aber kein Hindernis organischer Art gefunden, so daß an funktionelle Hemmungen in der Kotentleerung gedacht werden muß. Solche Hindernisse brauchen aber nicht primär vorhanden zu sein, sie können vielmehr und werden wohl auch häufig die Folge des kongenital zu weit und zu lang angelegten Colons sein und erklären sich dann aus Abknickungen, Drehungen, Abbiegungen der abnorm beweglichen und erweiterten abhängigen Darmteile. So würde auch die Wandhypertrophie beim Megacolon congenitum eine einfache Erklärung finden.

Das Megacolon kommt oft genug als Einzelercheinung bei nur einem Mitglied einer Familie vor. Es wird aber auch ausgesprochen familiär angetroffen, so daß mit der Erbllichkeit dieser Störung zu rechnen ist. Auch das häufigere Befallensein des männlichen Geschlechtes spricht sehr für den maßgebenden Einfluß genotypischer Besonderheiten für das Zustandekommen dieser Störung.

Über das Vorkommen von Megacolon in derselben Familie hat bereits HIRSCHSPRUNG in seiner ersten Veröffentlichung 1888 berichtet. Er konnte einen 10jährigen Jungen beobachten, bei dessen älterem Bruder ähnliche Erscheinungen bestanden haben sollen. Megacolon bei zwei Brüdern oder Schwestern haben weiterhin JUDD-THOMPSON, WELT-KAKELS, MACHELL, BING, BRÜNING, SCOTTI-DOUGLAS und MORELLI festgestellt. In der Mehrzahl der Fälle wurde die Dickdarterweiterung durch Röntgenuntersuchung oder Operation gefunden, nur in wenigen Fällen verließen die Autoren sich auf die Anamnese oder auf das klinische Bild. Über das Vorkommen dieser Anomalie bei drei Geschwistern hat ASK UPMARCK Krankengeschichten publiziert. Die Diagnose konnte röntgenologisch gesichert werden. ASK UPMARCK berichtet auch über Familienanamnesen in zwei weiteren Fällen von Megacolon bei Geschwistern. DALLA VALLE ALBERTO (zit. nach ASK UPMARCK) sah sechs Geschwister, von denen zwei (im Alter von 9 bzw. 16 Monaten) sicher ein Megacolon hatten und daran gestorben sind. Bei zwei weiteren nach dem 6. bzw. 14. Lebensstag verstorbenen Geschwistern bestanden stark verdächtige Symptome, zwei weitere Geschwister hatten keine derartige Anomalie.

Über familiäres Vorkommen der HIRSCHSPRUNG'schen Krankheit berichten auch PROVINCIALI, FINNEY und DUHAMEL (zit. nach ASK UPMARCK). Die ausländischen Originalarbeiten waren uns nicht zugänglich.

Handelte es sich in allen diesen Fällen nur um Geschwisterbeobachtungen, so ist auch das Vorkommen des Morbus *Hirschsprung* in mehreren Generationen bekannt.

Ein junges Mädchen, dessen Vater eine Darmresektion wegen eines Megacolon früher durchgemacht hatte, mußte von KIRSCHNER der gleichen Erkrankung wegen operiert werden. ROMANI traf diese Anomalie sogar in drei Generationen. Mutter, drei Söhne und ein Enkel waren erkrankt. Bei zwei Söhnen und dem Enkel wurde das Leiden röntgenologisch sichergestellt. In einer Sippe von BUTTERSACK fanden sich in zwei Generationen vier Fälle, von denen drei durch die Operation bzw. Sektion als Megacolon verifiziert werden konnten, während bei einem Sippenmitglied das Leiden nur klinisch festgestellt wurde. Sehr eindrucksvoll gibt ein Stammbaum von GÄNSSLEN die Erbllichkeit der HIRSCHSPRUNG'schen Krankheit über drei Generationen zu erkennen. Die erbliche Belastung zeigt Abb. 11. Nicht weniger als 16 waren erkrankt. Leider sind Einzelheiten über das klinische Bild und die Art der Diagnosestellung unbekannt.

Neben den Familienbeobachtungen des Morbus *Hirschsprung* finden sich im Schrifttum auch einige Zwillinguntersuchungen.

So konnte POPPER bei einem Paarling eines Zwillingspaars im Alter von 16 Tagen röntgenologisch ein Megacolon feststellen, während der andere Paarling bereits verstorben

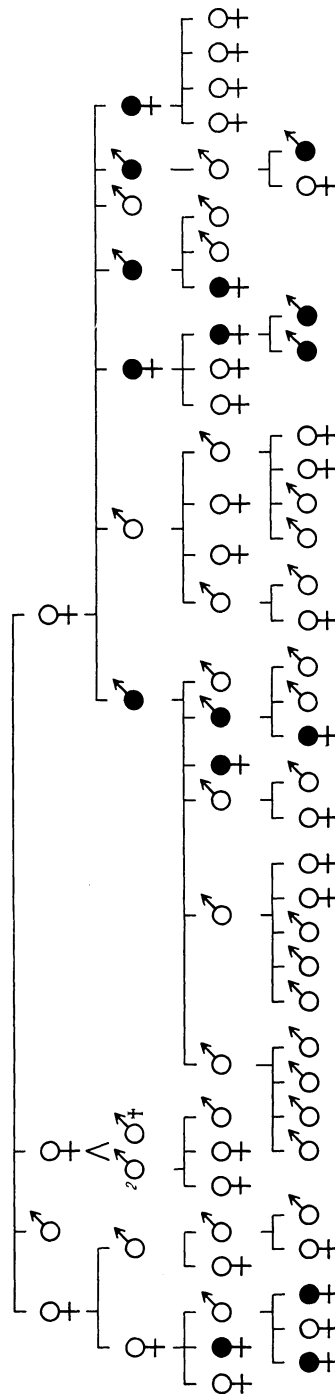


Abb. 11. HIRSCHSPRUNG'sche Krankheit. (Nach GÄNSSLEN.)

war, nach der Krankengeschichte aber wohl auch ein Megacolon gehabt hatte. GREIN-BÄUMER fand eine Dickdärmerweiterung bei einem 5jährigen Knaben, dessen Zwillingbruder an einem chronisch aufgetriebenen Bauch mit Obstipation gelitten und im Alter von 20 Wochen verstorben war. Und schließlich untersuchte ASK UPMARCK einen 16jährigen Zwilling mit Megacolon, dessen Bruder röntgenologisch neben einem großen und gewundenen Sigmoid ein in toto hypertrophisches, über 3 Liter fassendes Colon aufwies. Nach der Ähnlichkeit hat es sich offenbar um EZ gehandelt.

Aus den wenigen Zwillingbeobachtungen läßt sich hinsichtlich der Vererbung der HIRSCHSPRUNGSchen Krankheit nichts Abschließendes sagen. Es dürfte bei der Seltenheit dieser Anomalie auch nicht mit zahlreichen Zwillingfällen zu rechnen sein. Die mannigfachen angezogenen Familienbeobachtungen, besonders jene, die sich über mehrere Generationen erstrecken, machen es jedoch sehr wahrscheinlich, daß eine Erbanlage bei der Entstehung dieser Anomalie eine Rolle spielt. Wir möchten nach der Sippe von GÄNSSLEN annehmen, daß eine dominante Vererbung bislang am meisten Wahrscheinlichkeit für sich hat.

Von weiteren Anomalien in der Bauchhöhle kommen

2. Größenunterschiede des Netzes

vor, über deren erbliches Vorkommen nichts Sicheres bekannt ist.

Atresien der verschiedenen Darmabschnitte, insbesondere des Duodenums und des Enddarmes sind als echte Hemmungsmißbildungen aufzufassen. Auch für sie sind erbliche Einflüsse wahrscheinlich, aber nicht erwiesen. Das Schrifttum enthält nur wenige hierher gehörende Mitteilungen.

METCALFE beobachtete ein neugeborenes, anscheinend von gesunden Eltern stammendes Kind mit einer angeborenen Atresie des Mastdarmes, des ganzen Dickdarmes und der untersten Dünndarmschlingen. Ein 14 Monate später geborenes Geschwister wies genau dieselbe Mißbildung auf. Über eine Zwillingbeobachtung mit einer derartigen Mißbildung berichtet ILBERG: Ein monamniotisches Zwillingpaar von 25 bzw. 24 cm Scheitelsteißlänge zeigte konkordant außer einer Atresia ani eine Skoliose der unteren Wirbelsäule, Cysten am Kreuzbein und an der Lendenwirbelsäule, einen Bauchspalt und eine Eventeration der Baueingeweide. WINDLE wie auch ENDERLEN konnten bei 2 weiteren Zwillingspaaren (EZ?) eine Atresia ani und Bauchspalt konkordant feststellen. Thoracopagen, die DULOROX sah, hatten ebenfalls keine Analöffnung.

Aus diesen wenigen Beobachtungen ist über die Erbllichkeit derartiger Mißbildungen nichts Sicheres zu erschließen. Bei der Seltenheit solcher Befunde sollte bei jedem Fall die Familie insbesondere nach den Todesursachen etwa als Säugling verstorbener Geschwister durchforscht werden.

Es soll nicht unerwähnt bleiben, daß eine Reihe von Autoren, wie KLEIN-SCHMIDT, HOFMEIER u. a. außer Mißbildungen des Darmes auch andere Anomalien, Überzahl von Zehen, Klumpfuß, Hypospadie u. a. entweder bei derselben Person oder bei nahen Blutsverwandten gesehen haben. Bei diesen Beobachtungen kann es sich um ein rein zufälliges Zusammentreffen verschiedener pathologischer Erbanlagen handeln. Man wird aber auch damit rechnen können, daß sich dieselbe krankhafte Erbanlage als Mißbildung am Darm und an anderen Stellen des Organismus gleichzeitig manifestieren kann. Erst an einem größeren Material mit sorgfältigen Familienuntersuchungen wird man eine Entscheidung treffen können.

3. Divertikel.

Das MECKELsche *Divertikel* findet sich als Rest des Ductus omphalomesentericus im Dünndarm bei einem kleinen Prozentsatz von Menschen und stellt eine Ausstülpung des Dünndarmes ungefähr 1 m oberhalb der BAUHNSchen Klappe dar. Es kann durch Verlagerungen, Strangulationen, Abknickungen, Ileusercheinungen hervorrufen, und ist gelegentlich durch das Vorhandensein von peptischer Schleimhaut ausgezeichnet. An seinen Randteilen kann es in solchen

Fällen zu Geschwürsbildungen kommen. Über *Erblichkeit MECKELscher Divertikel* ist wenig bekannt. Einige Zwillingsbeobachtungen sowie einige Familienbefunde lassen aber doch darauf schließen, daß erbliche Einflüsse bestehen können.

So erwähnt RÖSSLE MECKELsche Divertikel bei den Paarlingen sehr ähnlicher, offenbar EZ. Von GREBE stammt eine Beobachtung bei männlichen neugeborenen Drillingen, deren Divertikel völlig gleich ausgebildet waren. Eine sichere Ähnlichkeitsdiagnose konnte nicht gestellt werden. Auf Grund des Eihautbefundes nimmt GREBE an, daß es sich wahrscheinlich um mehreiige Drillinge handelt. Er möchte aber Erbgleichheit der drei Geschwister nicht sicher ausschließen.

MECKELsche Divertikel bei drei Geschwistern, die daran gestorben sein sollen, beschreibt 1874 RIETKOHL. Auch RÖSSLE fand bei zwei Personen einer Familie diese Anomalie. Die Mutter hatte ein typisches Divertikel, bei ihrem 3½-jährigen Sohn fand sich zwischen Ileum und Nabel ein Strang, der als Rest des Ductus omphalomesentericus aufgefaßt wurde.

Die angeführten Mitteilungen lassen sichere Schlüsse auf die Erblichkeit der MECKELschen Divertikel nicht zu, weil sie zahlenmäßig zu gering sind.

Darmdivertikel kommen vereinzelt im Dünndarm, viel häufiger aber im Dickdarm, und zwar besonders im Colon sigmoideum vor. Sie werden meist multipel angetroffen und haben klinisch Bedeutung wegen gelegentlich auftretender Diverticulitis. Multiple Divertikelbildungen im Sigmoid können infolge von pericolitischen Entzündungen Colontumoren vortäuschen, die oft mit Carcinomen verwechselt worden sind.

Für die Bildung dieser Divertikel sind schwache Stellen in der Darmwand verantwortlich gemacht worden. Eine konstitutionelle Disposition für die Divertikelbildung im Dünndarm ist ebenso wie für die im Duodenum auftretenden gleichen Erscheinungen wohl anzunehmen, zumal sie nicht ganz selten in Verbindung mit anderen Mißbildungen beobachtet werden. Eine Erblichkeit dieser Anomalien ist in der Literatur nicht bekannt geworden, sie ist bislang auch nicht bewiesen.

4. Die Obstipation

kann sekundär als Folge von Darmverengerungen, von Verlagerungen, Verlängerungen und Erweiterungen des Darmes (s. HIRSCHSPRUNGSche Erkrankung), aber auch primär ohne ersichtliches Hindernis im Kottransport zustande kommen. In solchen Fällen können äußere Einflüsse, Ernährung, Lebensweise, Domestikation, auslösend wirken oder ihre Entstehung hervorrufen. Aber auch ohne die Mitwirkung von ersichtlichen äußeren Faktoren ist die Obstipation als gewohnheitsmäßige Erscheinung, als familiäres und erbliches Leiden beobachtet und als konstitutionelle Obstipation bezeichnet worden. Ihre Ursache liegt in einer mangelhaften Koordination der Dickdarmbewegungen. Man unterscheidet die hypokinetische (atonische) mit Untererregbarkeit oder Untererregung des Darmmuskelnervenapparates einhergehende von der hyperkinetischen (spastischen) Form der Obstipation, die eine Übererregbarkeit oder eine abnorme Reizung der neuromuskulären peristaltischen Apparate vermuten läßt. Konstitutionelle Faktoren könnten also in einer abnormen Veranlagung der neuromuskulären Regulation gegeben sein. Bei einer so häufigen Störung wie der Obstipation und ihrem so oft in Lebensgewohnheiten liegenden Bedingungskomplex, ist aber eine Entscheidung darüber, ob es eine konstitutionelle, sich vererbende Obstipation überhaupt gibt, äußerst schwierig, und die Literaturnachweise sind sehr unbefriedigend.

WEITZ und seine Schüler glauben erbliche Einflüsse für das Zustandekommen der Obstipation an Zwillingen nachgewiesen zu haben. CAMERER und SCHLEICHER haben lediglich durch Fragebogen anamnestiche Erhebungen an einem Zwillingsmaterial von 1500 Paaren angestellt und unter anderem auch nach Obstipation bei diesen Zwillingen gefragt. Von 10 EZ-Paaren erhielten sie die Antwort, daß 6 Paare bezüglich der Neigung zu Verstopfung Konkordanz und 4 Paare Diskordanz aufwiesen. Bei 9 ZZ-Paaren litt nur 1 Paarling an Obstipation. Aus diesem Konkordanz-Diskordanzverhältnis glauben die Autoren auf eine erbliche Veranlagung zur Obstipation schließen zu können.

Den Untersuchungen von CAMERER und SCHLEICHER kann keine Beweiskraft beigemessen werden, weil Fragebogenerhebungen diagnostisch unzuverlässig sind. Weder über die Art der Obstipation noch über die Bedingungen, die zu der Störung geführt haben, weder über die Geschlechtszugehörigkeit noch über die Lebensbedingungen, ihre Gleichheit oder ihre Verschiedenheit ist etwas Genaueres bekannt, weder über das Vorhandensein von sonstigen Magen-Darmerkrankungen, die wie die Gastroenteritis sekundär zur Obstipation Anlaß sein können, noch über deren Folgen scheinen Erhebungen angestellt worden zu sein. In diesem Zusammenhang wäre es auch wichtig gewesen, über den Gebrauch von Abführmitteln etwas in Erfahrung zu bringen, weil solche Laxantien durch sekundäre Darmreizungen erst künstlich eine solche Störung zustande zu bringen vermögen und aus einer akuten Erkrankung ein chronisches Leiden zu machen in der Lage sind. Unter Berücksichtigung aller dieser mannigfachen Verursachungen einer Obstipation wird es noch vieler Untersuchungen und genauer Beobachtungen bedürfen, um die falls überhaupt vorhandenen erblichen Einflüsse einigermaßen klar zu fassen.

J. BAUER hat in Anlehnung an Untersuchungen AD. SCHMIDTS, der bei Obstipationen eine gesteigerte Nahrungsausnutzung und eine verminderte Kotbildung nachweisen konnte und diese Eupepsie auf eine Steigerung des Celluloselösungsvermögens im Darm zurückführte, die Möglichkeit zur Diskussion gestellt, daß es sich hierbei um eine konstitutionelle Funktionssteigerung des Darmes handeln könnte. Da es ein cellulosespaltendes Ferment im menschlichen Darm nicht gibt und die Kotverminderung bei Obstipationen sich aus der Nachverdauung in Cellulose eingeschlossener Nahrungsmittel bei längerem Dickdarmaufenthalt durch die eingedrungenen Fermente (HEUPKE) erklärt, also als Folge der Obstipation aufzufassen ist, hat diese sogenannte Eupepsie mit konstitutionellen, die Darmtätigkeit steigernden Faktoren nichts zu tun.

Auf ebenso schwachen Füßen steht die Annahme J. BAUERS, daß konstitutionelle Gründe für eine unterschiedliche

5. Durchlässigkeit der Darmwand

für artfremdes Eiweiß eine entscheidende Rolle spielen. Es ist heute bekannt, daß sowohl der kindliche als auch der erwachsene Darm für artfremdes Eiweiß durchlässig ist (ASCOLI). Und zwar hängt die Durchlässigkeit von der Belastung ab (GUTZEIT, KALK, MÜLLER). Steigerung der Durchlässigkeit kommt bei Schwächezuständen und entzündlichen Magen- und Darmkrankheiten (GUTZEIT, MÜLLER u. a.) vor, ist also vom Gesamtzustand des Körpers und des Darmes abhängig und ist durch Erkrankungen des Darmes wesentlich beeinflusbar. Wenn bei Säuglingen die Toleranz für Hühnereiweiß Schwankungen unterlegen ist und bei exsudativer Diathese die Toleranzgrenze sinkt, so dürfte hieraus noch keine konstitutionelle Bedingtheit für die Eiweißdurchlässigkeit der Darmwand zu erschließen sein. Auch die Annahme, daß alimentäre Idiosynkrasien auf solchen konstitutionell bedingten Durchlässigkeitsschwankungen des Darmes beruhen, bedarf vorläufig noch des Beweises. Inwieweit die Enteritis, die mit Sicherheit mit Permeabilitätsstörungen der Darmwand vergesellschaftet und so auch zu alimentären Idiosynkrasien zu führen in der Lage ist, konstitutionell bedingt sein kann, wird im entsprechenden Abschnitt abgehandelt werden. Zur Zeit ist über die Erblichkeit von Veränderungen der Darmdurchlässigkeit jedenfalls nichts Beweisendes bekannt geworden.

Ebenso dürftig sind unsere derzeitigen Kenntnisse über *Veränderungen der Bakteriendurchlässigkeit* des Darmes und über Anomalien der *Darmflora auf konstitutionellem und erblichem Boden*, obwohl J. BAUER auf solche Möglichkeiten hingewiesen hat.

Das als

6. Colitis membranacea,

Colica mucosa oder auch als Myxoneurosis intestinalis membranacea bezeichnete Krankheitsbild, bei dem mit oder ohne Koliken große Schleimmembranen bei meist bestehender Obstipation mit dem Kot abgehen, wird heute unter die allergischen Erkrankungen subsummiert. Eine rein entzündliche oder infektiöse Genese wird zumeist abgelehnt. Die Ursachen der Allergie bleiben jedoch in der Mehrzahl der Fälle unbekannt. Da es sich hierbei, wie beim Asthma, der Migräne und den allergischen Dermatitiden, um eine gesteigerte Empfindlichkeit der Dickdarmschleimhaut handelt und auch das Symptom der Eosinophilie häufig positiv gefunden wird, da weiterhin das weibliche Geschlecht mit 80—90% aller Kranken ganz überwiegend befallen ist, ist unter Berücksichtigung der Tatsache, daß bei einer Reihe allergischer Erkrankungen familiäre Häufungen nachzuweisen sind und idiotypische Faktoren für ihre Genese angenommen werden, wohl auch für die Colitis membranacea mit erblichen Einflüssen zu rechnen. Spezielle Untersuchungen und Beobachtungen hierüber liegen im Schrifttum allerdings bislang nicht vor.

7. Diarrhöe, Darmdyspepsie, Darmkatarrh.

WEITZ sagt: „Stark von erblichen Einflüssen abhängig ist der empfindliche, oft auch als nervös bezeichnete Darm, der auf leichte Diätfehler oder auf nervöse Einflüsse mit Störung seiner Funktion, vor allem mit Durchfällen reagiert. Ich habe bei ihm öfters dominante Vererbung gefunden.“

Eine solche allgemeine Fassung ist äußerst angreifbar, dürfte auch kaum den Tatsachen entsprechen, denn schon die Diagnose ist unexakt. Wenn Durchfälle durch Peristaltikvermehrung und vor allem durch Flüssigkeitstranssudation in den Darm zustande kommen, so ist zwar an der Möglichkeit ihres nervösen Zustandekommens nicht zu zweifeln, wir wissen aber, daß ein durch Krankheiten veränderter Darm z. B. nach Typhus und Ruhr und am häufigsten bei Entero-Colitiden oder Gastroenteritiden genau die gleichen Reaktionen auf nervöse Einflüsse erkennen läßt und mit Durchfällen reagiert. Auch sie haben oft den Charakter sogenannter „nervöser Durchfälle“. Hieraus geht schon hervor, wie wenig glücklich solche Fassungen wie die von WEITZ sind. Und was verbirgt sich nicht alles hinter den sogenannten nervösen Durchfällen! Wenn man untersucht, findet man meist Gastroenteritiden, die zwar latent verlaufen; bei diätetischen und nervösen Belastungen büßt der Darm aber seine Kompensationen ein, so daß Durchfälle zustande kommen. Wollen wir erbliche Beziehungen bei Krankheiten feststellen, so ist zunächst einmal eine genaue Diagnosestellung notwendig. Durchfälle als solche sind lediglich ein Symptom, und Symptome von Krankheiten sind nicht erblich.

Ebenso wie beim Magen ist zur Darmfunktion ein fein reagierendes und gut einreguliertes System von motorischen und sekretorischen, neuro-humoral gesteuerten, sehr komplexen Partialmechanismen erforderlich. Der Ausfall einer von ihnen führt zur Betriebsstörung, wenn gewisse Sicherungen versagen. Diese Betriebsstörung, die sich in schlechter Verdauungstätigkeit ausdrückt, wird seit NOTHNAGEL als Darmdyspepsie bezeichnet. Wir unterscheiden, je nachdem ob Kohlehydrate, Eiweiß oder Fette Gegenstand mangelhafter Verdauung darstellen eine Gärungs-, eine Fäulnis- und eine Fettdyspepsie. Ihre Scheidung kann klinisch zur Artbestimmung der Störung und für die Therapie wichtig sein. Im vorliegenden Rahmen interessiert, ob bestimmte Organ- oder Funktionsmängel im einzelnen solchen Störungen zugrunde liegen. Ein *Fermentmangel* besteht hierbei in der Regel nicht, höchstens insofern, als der bei Dyspepsien meist beschleunigte Nahrungstransport durch den Dünndarm zur rechtzeitigen

Aufschließung der Nahrung eine das normale Maß an Fermenten überschießende Menge nötig machen würde, damit trotzdem eine normale Verdauungsfunktion garantiert wird. Die Funktionsstörung besteht vielmehr in einer Transportbeschleunigung der Ingesta, einer hierdurch bedingten ungenügenden Resorption und als Folge davon in einer bakteriellen Nachverdauung in den unteren Dünndarmteilen und im Coecum. So kommt es zu abnormen Gärungs- und im Falle einer vermehrten Darmsekretion zu Fäulnisvorgängen. Sahen SCHMIDT und STRASBURGER die Ursache einer Darmdyspepsie in einer rein funktionellen Störung, so konnte v. NOORDEN wahrscheinlich machen, daß den meisten Fällen von Dyspepsie eine organische Darmerkrankung, meist eine Enteritis zugrunde liegt, und diese Meinung hat durch PORGES, GUTZEIT, KUHLMANN u. a. weiteren Boden gewonnen, nachdem die Passagebeschleunigung im Dünndarm und die Sekretvermehrung daselbst als Enteritissymptome röntgenologisch einwandfrei erkannt werden (GUTZEIT und KUHLMANN) und gastroskopisch bei solchen Störungen eine Gastritis in der überwiegenden Zahl solcher Fälle festgestellt werden konnte (GUTZEIT). Gastritis und Enteritis sind somit durch den Pylorus zwar lokalisateurisch trennbare Erkrankungen, bei der funktionellen Einheit des Verdauungsröhres aber funktionell zusammengehörig und lediglich als Teilstörungen mehr oder weniger großer Teile des ganzen Magen-Darmkanales aufzufassen. Und die Dyspepsie ist ein Symptom dieser Gastro-Entero-Colitis. Sie braucht mit äußeren Durchfällen nicht einherzugehen, macht sogar oft Obstipation, anscheinend infolge einer Art Ausgleichsfunktion des Dickdarmes (STEPP, KUHLMANN) oder infolge Übererregbarkeit des letzteren (spastische Obstipation), um die inneren Dünndarmdurchfälle (Dünndarmpassagebeschleunigung und Sekretionsvermehrung im Darm) abzufangen und dem Körper größere Flüssigkeitsverluste zu ersparen. Nur in Zeiten starker Beanspruchung des primär kranken Organs durch nervöse oder diätetische Einflüsse hält diese Kompensation nicht mehr, und dann kommt es zu Durchfällen, die dann als „nervöse“ angesehen werden oder als Ausdruck eines „empfindlichen Darmes“ in Erscheinung treten, in Wirklichkeit also nichts weiter als Symptome einer organischen Darmerkrankung sind. So verschiebt sich auch die Frage nach der Erblichkeit des sogenannten „empfindlichen, schwachen Darmes“ und die Frage der „nervösen Durchfälle“ nach der Frage, ob genotypische Einflüsse bei der Entstehung des Darmkatarrhs eine Rolle spielen. Es soll endlich nicht geleugnet werden, daß es in Ausnahmefällen, aber immer nur ganz vorübergehend, bei allgemein nervösen Menschen, rein funktionelle nervöse Durchfälle gibt (z. B. Situationsdiarrhöen als Teilerscheinung von Situationsneurosen).

Die Entstehung des Darmkatarrhs muß, da der Darm ähnlichen Schädigungen ausgesetzt ist wie der Magen, aber auch den gleichen neuro-humoralen Regulationen gehorcht, und schließlich als Teilstück des gesamten Verdauungsschlauches mit dem Magen organisch und funktionell ganz eng gekuppelt ist, unter den gleichen Gesichtspunkten betrachtet werden wie die Entstehung der Gastritis, wie es denn auch untersuchungstechnisch in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle gelingt, wo eine Gastritis vorhanden ist, auch eine Enteritis festzustellen oder zumindest die gleichzeitig vorhandene Funktionsstörung des Darmes zu erkennen. Indem wir auf die Gedankengänge, die im Ulcus- und Gastritiskapitel über die Entstehung dieser Krankheiten niedergelegt sind, verweisen, ohne sie hier für den Darm wiederholen zu wollen, stehen wir auf dem Standpunkt, daß dieselben Bedingungen, die für die Gastritiserstehung verantwortlich zu machen sind, auch für die Entstehung des Darmkatarrhs von Bedeutung sind. Es sind neben erworbenen (exogenen und endogenen) Schädigungen idiotypische Faktoren, die in Frage kommen und von denen man die letzten ganz allgemein als Anlageschwäche des gesamten zum Betriebe

notwendigen Apparates bezeichnen kann. Im speziellen muß daran gedacht werden, daß ein mangelhaft angelegtes oder leicht aus dem Geleise zu bringendes Zusammenwirken von Motorik, Sekretorik und Durchblutung zum Gewebsschaden und zur Entzündung führt, wobei im Falle des Darmes noch die Funktion der Resorption Beachtung verdient, wohl aber doch selten primär gestört ist. Auch hier sind es Schwankungen im vegetativen Gleichgewicht, krisenhafte Zustände, die Korrelationsstörungen im Gebiet der Darmwand als Erfolgsorgan herbeiführen, zum Gewebsschaden Anlaß sind und Darmentzündungen hervorrufen, dieselben inneren Abwegigkeiten, die auch für die Entstehung der Gastritis verantwortlich zu machen sind, nur mit dem einen Unterschied, daß das Erfolgsorgan anatomisch anders angelegt ist und funktionell mit seiner eigenen Charakteristik reagieren muß. Die Erbllichkeit der Dyspepsie bzw. der Enteritis ist sicher nicht allgemein vorhanden. Außer Schädlichkeiten, Infektionen, Giften verschiedener Art, wie Blei u. a., spielen auch Ernährungsunsitten und ungünstige Lebensgewohnheiten in einer Reihe von Fällen für die Entstehung der Enteritis eine große Rolle. Je geringwertiger aber die äußeren Bedingungen sind und je weniger wir einen rechten Grund für die Ausbildung der Störung aufzufinden in der Lage sind, um so mehr haben wir mit der Wirksamkeit idiosyncratischer Faktoren beim Zustandekommen der Enteritis zu rechnen. Wir können diese erbbedingte Anfälligkeit nicht

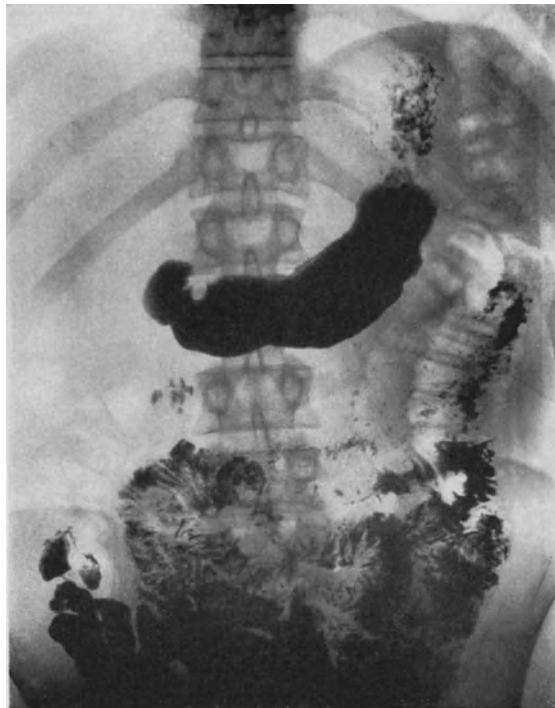
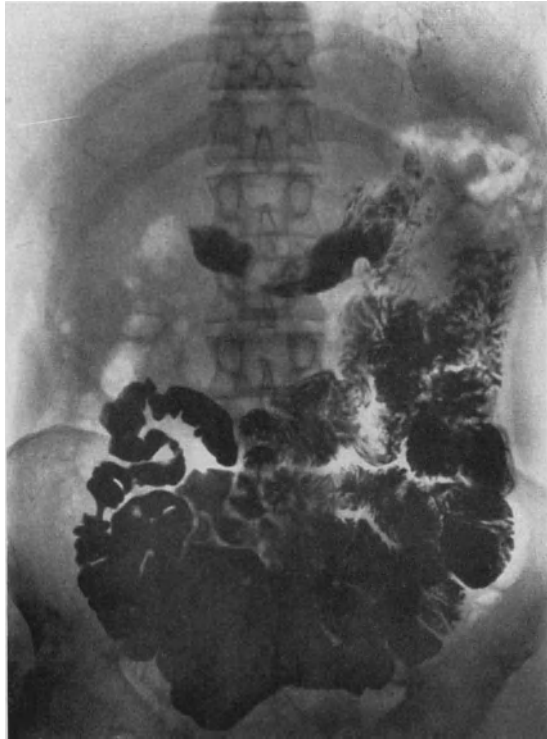


Abb. 12. EZ ♂. Aufnahme 3 Stunden nach Breimahlzeit.

nur des Magens, sondern des ganzen Magen-Darmkanals als mangelnde Widerstandsfähigkeit gegenüber äußeren Belastungen ansehen, als eine Resistenzschwäche oder eine ungenügende Anpassungsfähigkeit auffassen und werden vorläufig bei diesen, zwar etwas verschwommenen, nicht exakt definierten und



Abb. 13. EZ ♀. Aufnahme 3 Stunden nach Breimahlzeit.

definierbaren Vorstellungen bleiben müssen, solange wir noch nicht wissen, an welcher Stelle oder welchen Stellen das primäre Versagen eintritt.

Für die Enteritis, die Enterocolitis, die Gastroenteritis sowie für Teilerkrankungen anderer Abgrenzung der Gastroenterocolitis im Erwachsenenalter, die Duodenitis, die Jejunitis, die Ileitis, die Typhlitis und die reine Colitis sind weder Familienbeobachtungen noch entsprechende Zwillingsuntersuchungen an einem größeren Material bisher bekannt, so daß weder über die Frage der Erbllichkeit noch des Erbganges dieser Erkrankungen zur Zeit irgend etwas Abschließendes gesagt werden kann. Auch analoge Beobachtungen über Dyspepsien des Erwachsenenalters liegen nicht vor, so daß für die Klärung von Erb- und Umweltanteil an der Entstehung solcher Darm-erkrankungen und -störungen noch alles zur Untersuchung übrigbleibt. So ist zu wünschen, daß einmal von einem auslesefreien Gastroenteritiskrankenbestand umfassende genealogische Untersuchungen ausgeführt werden und andererseits ein möglichst großes, ebenfalls auslesefreies Zwillingsmate-

rial mit einwandfreier Untersuchungstechnik auf das Bestehen oder Nichtbestehen dyspeptischer Beschwerden und objektiv faßbarer gastroenteritischer Befunde genau durchuntersucht wird.

Mit solchen Zwillingsuntersuchungen haben wir begonnen und wollen im folgenden über 3 EZ-Paare berichten:

1. Das ♂ EZ-Paar D., von dem ein Paarling wegen Magen-Darmbeschwerden in die Klinik zur Untersuchung kam, während der Zwillingsbruder gesund war, zeigte gleichmäßig einen

wirren Faltenverlauf im Corpus ventriculi, eine mittelgrob-gekerbte große Kurvatur, eine rasche Passage, durch die oberen Dünndarmschlingen und ein fleckiges, zerhacktes Dünn- darmfüllungsbild im Jejunum und oberen Ileum. Während die Magen- entleerung ungleichmäßig bei beiden Zwillingen vorstatten ging, fand sich nach 3 Stunden bei beiden Paarlingen ein vergrößertes Relief im ganzen Dünndarm, und der Brei war gleich- mäßig in den unteren Coecumpol eingetreten. Bei beiden Zwillingen bestand also eine Gastroenteritis (Abb. 12).

Das zweite ♀ EZ-Paar B, wurde im 28. Lebensjahr untersucht, weil bei einem Paarling unbestimmte Magendarmbeschwerden bestanden. Das Zwillingsspaar B. ist bereits im Gastritiskapitel besprochen und ver- hielt sich konkordant. Die Dünndarm- durchleuchtung zeigte bei beiden eine sehr unregelmäßige Füllung der mitt- leren und unteren Schlingen, abnorm starke Kontraktion daselbst und eine erhebliche Passagebeschleunigung, so daß nach 3 Stunden das Colon bei beiden Paarlingen bereits bis zur linken Flexur gefüllt war (Abb. 13).

Beim dritten ♂ EZ-Paar, T., das wir ebenfalls bereits im Ulcuskapitel wegen einer konkordant bestehenden postulcerösen Bulbusdeformierung erwähnt hatten (vgl. S. 618), war wiederum der eine Paarling gesund während der andere wegen seiner Magen-Darmbeschwerden die Kli- nik aufsuchte. Der Dünndarm zeigte röntgenologisch bei beiden außer einer diskontinuierlichen Füllung der mittleren und unteren Schlingen eine erhebliche Be- schleunigung der Breipassage, die beim einen Paarling nach $2\frac{1}{2}$ Stun- den zu einer Colonfüllung bis zum Sigmoid, beim andern zu einer solchen bis zur Descendensmitte geführt hatte (Abb. 14).

So bestand also bei unse- ren Beobachtungen an 3 EZ- Paaren ganz unabhängig von einem bestehenden Krank- heitsgefühl nach röntgeno- logischer Untersuchung des Magen-Darmkanals eine Enteritis mit einer abnormen Breipassage, einem diskonti- nuierlichen Füllungsbild und vergrößertem Relief im Dünndarm. Es bestand also in allen 3 Fällen eine auffallende Konkordanz der Darmbefunde.

Aus diesen Einzelbeobachtungen leiten wir bisher keine Schlüsse auf die Erblichkeit der Enteritis ab. Wir glauben uns aber nach unseren Ausführungen



Abb. 14. EZ ♂. Aufnahme $2\frac{1}{2}$ Stunden nach Breimahlzeit.

über die Entstehung der Enteritis auf Grund so gleichmäßiger Befunde für berechtigt, genotypische Entstehungsursachen für diese Erkrankung zu vermuten.

Im Gegensatz zum Fehlen von Familien- und Zwillingbeobachtungen über die Dyspepsie der Erwachsenen sind im Schrifttum einige Mitteilungen vorhanden, die sich mit der Erblichkeit dieser Krankheitsgruppe im *Säuglings- und Kleinkindesalter* beschäftigen. Während Familienbeobachtungen fehlen, haben eine Reihe von Autoren Zwillingbeobachtungen dyspeptischer Säuglinge mitgeteilt.

WEITZ, v. VERSCHUER, CURTIUS, GLATZEL, GEBBING, ROHR, STRANSKY, ORGLER und COCKAYNE haben dyspeptische Zwillinge im Säuglings- und Kleinkindesalter beobachtet. Aus ihren Mitteilungen ist, soweit überhaupt nähere Angaben gemacht werden, ersichtlich, daß Magen-Darmkrankheiten ganz verschiedener Art vorgelegen haben: Ernährungsstörungen ex alimentatione und ex infectione. Da es nicht möglich ist, die Zwillingbeobachtungen dieser Autoren nach Diagnosen und Ätiologien zu trennen, begnügen wir uns mit einer tabellarischen Übersicht, die das Konkordanz-Diskordanzverhältnis der einzelnen Zwillinggruppenbeobachtungen der Autoren erkennen läßt.

	EZ		ZZ	
	++ ¹	+ - ²	++	+ -
ROHR, WEITZ, v. VERSCHUER, STRANSKY, ORGLER, CURTIUS, COCKAYNE	12	4	9	3
GLATZEL	11	9	6	4
GEBBING	36	8	18	9
	59	21	33	16

Betrachtet man in dieser Übersicht das Konkordanz-Diskordanzverhältnis bei EZ und ZZ so scheint es uns nicht berechtigt, erblichen Faktoren eine nennenswerte Mitbeteiligung an der Dyspepsieentstehung einzuräumen. Umwelteinflüsse scheinen vielmehr von ausschlaggebender Bedeutung zu sein. Da von den Autoren Magen-Darmkrankheiten ganz verschiedener Art und Ätiologie unter der allgemeinen Diagnose Ernährungsstörungen, Dyspepsie usw. zusammengefaßt wurden, läßt sich aus diesen völlig heterogenen Zwillingbeobachtungen, unter denen nur einige Paare genauer beschrieben worden sind (STRANSKY, ROHR, ORGLER), überhaupt kein sicherer Schluß auf den Anteil von Erbe und Umwelt beim Zustandekommen dieser Erkrankung ableiten. So muß also für künftige Untersuchungen gefordert werden, daß ein auslesefreies, klinisch gut bearbeitetes, diagnostisch nach einwandfreier Methodik gesichertes Zwillingmaterial zusammengetragen wird. Erst dann werden sich unsere Kenntnisse über den Anteil von Erbe und Umwelt bei der Entstehung dieser Ernährungsstörungen des Säuglings- und Kleinkindesalter über vage Vermutungen und Eindrücke erheben können.

Für jene Krankheitsbereitschaft des Säuglings, die von v. PFAUNDLER als *dystrophische Diathese* bezeichnet wurde, hat sich LEHMANN bemüht, ein auslesefreies, klinisch einwandfrei diagnostiziertes Zwillingmaterial zu beschaffen. Als dystrophische Diathese bezeichnet man eine Krankheitsbereitschaft des Säuglings gegenüber chronischen Ernährungsstörungen bestimmter Art, die sich in Verkümmern des Organismus äußert und sich in manchen Fällen bis zur Erschöpfung steigern kann. Das Wesen der Dystrophie liegt in der herabgesetzten oder vollständig aufgehobenen Assimilationsfähigkeit des Organismus. Zum Krankheitsbild gehören weniger Störungen der Verdauung, als vielmehr Störungen in der Nahrungsverwertung.

¹ ++ konkordant. ² + - diskordant.

LEHMANN konnte im ganzen 41 Zwillingspaare (16 EZ, 14 ZZ und 11 PZ) sammeln, von denen beide Paarlinge oder nur der eine wegen einer Dystrophie in einem Krankenhaus gelegen hatte. Je nach Ähnlichkeit bzw. Verschiedenheit im Beginn, Verlauf und Ausgang der Dystrophie wurde das Material in 3 Gruppen geteilt. Das Ergebnis der auf diese Weise vorgenommenen Untersuchungen zeigt die nachstehende Tabelle.

Bei Gegenüberstellung der ähnlichen und unähnlichen Krankheitsverläufe (Gruppe I und III) und ihrer Inbeziehungsetzung zur Eiigkeitsdiagnose der Zwillinge ergibt sich, daß bei 14 EZ 10mal, bei 18 ZZ und PZ nur 5mal ähnliches Krankheitsverhalten beobachtet wurde, während bei den EZ nur 4mal, bei den ZZ und PZ aber 13mal der Krankheitsverlauf sich völlig unähnlich gestaltete.

	Gruppe I sehr ähnlich	Gruppe II ähnlich	Gruppe III sehr verschieden	Summe
EZ	10	2	4	16
ZZ	3	4	7	14
PZ	2	3	6	11
	15	9	17	41

Diese Gegenüberstellung zeigt eindeutig, daß bei der Entstehung der Dystrophie die Erbanlage eine wichtige Rolle spielt. Umweltfaktoren sind aber nicht ohne Bedeutung, wie aus der relativ hohen Diskordanzziffer bei den EZ hervorgeht. Der Versuch, das ungleiche Verhalten der 4 EZ der Gruppe III zu klären, und Aufschluß darüber zu erhalten, warum sich bei gleicher Erbanlage die Dystrophie nur bei einem Paarling manifestierte, führte zu einer genauen Durchforschung der Umwelt, vermochte aber keine Verschiedenheiten peristatischer Einflüsse aufzudecken. Es wurde deswegen an Schädigungen gedacht, die während der fetalen Entwicklung nur einen Paarling betroffen haben könnten. Geburtsbefunde waren leider nicht zu erhalten. Immerhin wurde ein beträchtlicher Gewichtsunterschied bei den Paarlingen dergestalt offenbar, daß der dystrophische Zwillings ein geringeres Geburtsgewicht hatte als der gesund gebliebene, und aus den Fürsorgeberichten ging hervor, daß der dystrophische Paarling auch später in der Entwicklung hinter seinem Partner zurückgeblieben und ein deutlicher Gewichtsunterschied permanent vorhanden war. Die Gewichtsunterschiede schwankten zwischen 500 und 1000 g. Diese Befunde weisen auf Schädigungen hin, die den später dystrophisch gewordenen Paarling während der fetalen Entwicklung betroffen haben.

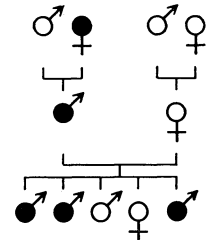


Abb. 15. Dystrophische Diathese. (Nach v. PFAUNDLER.)

Familienforschungen zur Frage der Erbllichkeit der Dystrophie durchzuführen, dürften in den allermeisten Fällen sehr schwierig sein, weil etwaige Mitteilungen über derartige Erkrankungen der Eltern oft nicht zu gebrauchen sind, wenn objektive Unterlagen, wie Krankenblätter nicht zu beschaffen sind. Von v. PFAUNDLER, der sich sehr eingehend mit der Erbllichkeit der kindlichen Diathesen befaßt hat, stammt die vorstehende Sippentafel (Abb. 15).

Diese Sippe zeigt das Auftreten von Dystrophien in 3 Generationen, eine Tatsache, die für dominante Erbanlage spricht. Wenn auch aus einer solchen vereinzelt Sippenbeobachtung nur mit großer Vorsicht eine allgemeinere Bedeutung des Erbgutes für die Entstehung der kindlichen Dystrophien vermutet werden darf, so ist es doch nicht uninteressant, daß auch FRIEDJUNG auf familiäre Beziehungen von Verdauungsstörungen bei Eltern und deren Kindern hinweist. Seine Beobachtung, daß die Eltern von Brustkindern, die trotz sorgfältigster Pflege an Ernährungsstörungen erkrankten, zu einem großen Teil in ihrer Jugend ebenfalls an Verdauungsstörungen gelitten hatten, während die Eltern gut gedeihender Brustkinder zu einem guten Teil sich einer guten Verdauung erfreuten, eine Tatsache, die nach LENZ für starke Beteiligung dominanter Erbanlagen bei der dystrophischen Diathese spricht, scheint uns deswegen wichtig, weil hierdurch die Erbllichkeit der kindlichen Dystrophien eine weitere Stütze erhält.

Darüber hinaus aber bedarf diese Tatsache noch einer besonderen Betonung, weil sie uns möglicherweise den Schlüssel zu dem Problem der des öfteren behandelten konstitutionellen Minderwertigkeit und Widerstandslosigkeit des Magen-Darmkanals (s. Ulcus-Gastritis-Enteritiskapitel) vermittelt, einem Problem, dem wir immer wieder begegnen, wenn wir bei den verschiedenen Menschen ohne sichtbare äußere Ursachen sowohl vereinzelt als auch familiär entzündliche Erkrankungen des Magens und des Darmes (Gastritis, Gastroenteritis) auftreten sehen. Möglicherweise vermag die genaue familiäre Forschung nach Dystrophikerfamilien auch auf gewisse Familieneigentümlichkeiten im Erwachsenenalter Licht zu werfen, die als „nervöser“, „schwacher“, „anfälliger“ Magen-Darmkanal in Laienkreisen durchaus bekannt sind, in der Wissenschaft aber noch kein festes Bürgerrecht gewonnen haben, die als Dyspepsie in früherer Zeit zur Diagnose erhoben wurden und heute bei genügend genauer Diagnose auch als Gastritis, Gastroenteritis, objektiv untersuchungstechnisch einwandfrei wenigstens in einer Reihe von Fällen erkannt werden können.

8. Appendicitis.

Die Entzündung der Appendix ist eine recht häufige Erkrankung. Nach statistischen Erhebungen an großem Sektionsmaterial findet man bei rund 75—80% aller Erwachsenen Zeichen einer abgelaufenen Appendicitis. Aber bei weitem nicht alle Entzündungen des Wurmfortsatzes machen sich durch klinische Erscheinungen bemerkbar, sondern nur in schweren Fällen manifestiert sich die Erkrankung durch die bekannten Symptome. Über die Vorbedingungen, die zur Entzündung führen, gibt es eine ganze Reihe von Ansichten. Am häufigsten werden anatomische Veränderungen des Wurmfortsatzes für die Entstehung einer Blinddarmentzündung verantwortlich gemacht. Lageveränderungen des Coecums und der Appendix, abnorme Länge, Abknickungen oder Krümmungen, sehr enges Lumen des Wurmfortsatzes und dergleichen mehr werden bei Operationen gefunden und ursächlich beschuldigt. Stauung des Inhalts sowie Sekretretentionen im Wurmfortsatz bei solchen Anomalien sollen die Ansiedlung pathogener Keime begünstigen.

Besonders in früherer Zeit hat man dem Eindringen von Fremdkörpern, Nahrungsresten und auch von Parasiten (Oxyuren, Trichocephalen) in die Appendix neben der Bildung von Kotsteinen bei der Entstehung einer Wurmfortsatzentzündung eine Rolle zuerkannt.

Nach anderen Beobachtungen ergaben sich Beziehungen zwischen lymphatischer Diathese und Appendicitis. Man sah Blinddarmentzündungen nach Anginen auftreten. Solche Kranke wiesen Hyperplasien des lymphatischen Apparates, besonders des Nasen-Rachenraumes auf. Das Bestehen derartiger Beziehungen erschien deshalb gerechtfertigt, weil der Wurmfortsatz sehr reich an Lymphgewebe ist. Man stellt sich vor, daß auf hämatogenem Wege von einer Angina lacunaris aus eine Wurmfortsatzentzündung entsteht. SAHLI hat daher in Parallele zur Angina des Rachens von einer „Angina des Wurmfortsatzes“ gesprochen.

Schließlich hat man festgestellt, daß Blinddarmentzündungen auch dann entstehen können, wenn sich in der Umgebung entzündliche Prozesse abspielen (Coecum, Adnexe, Gallenblase bei hoch hinauftragender Appendix). Auch kann die Appendix mitbeteiligt sein, wenn der gesamte Darm in Mitleidenschaft gezogen ist (z. B. Typhus, Cholera, Influenza). Somit können also eine ganze Reihe von Faktoren ätiologisch eine Rolle bei der Entstehung einer Appendicitis spielen. Gleichzeitig ergibt sich aus dieser Einleitung eine Gruppierung für die nachstehenden zahlreichen Arbeiten, die sich auf Grund von Familienbeobachtungen mit der Frage der Erblichkeit der Appendicitis beschäftigen.

Gehäuftes Vorkommen von Blinddarmentzündungen in manchen Familien findet schon frühzeitig im chirurgischen Schrifttum Erwähnung, und schon 1895 hat sich LENNANDER auf Grund von familiärer Häufung bei 5 von 75 Appendicitiskranken für eine familiäre Disposition zu Appendicitiden ausgesprochen, wobei er ursächlich eine erblich abnorme Lagerung der Appendix beschuldigt. In der Folgezeit sah HANSEMANN unter den Nachkommen desselben Elternpaares 7 Personen mit einer Blinddarmentzündung und hielt vererbte Lageveränderungen der Appendix und Anomalien der GERLACHSchen Klappe beim gehäuftem Auftreten von Appendicitis in dieser Sippe für wichtig. KÜMMEL und HOFFMANN fanden Appendicitiden nicht nur unter mehreren Geschwistern, sondern auch in der Ascendenz. Auffallend hoch ist der Prozentsatz (48% unter 332 Fällen) von familiärer Blinddarmentzündung im Material von MELCHIOR, der besonders die retrocöcale Lage der Appendix und eine abnorme Länge des Processus vermiformis bei 5 operierten Kranken derselben Familie antraf. Diese abnorme Wurmfortsatzlänge fand auch ALBERRAN (zit. nach COLLEY) bei 4 Kindern der gleichen Familie, die im akuten Stadium einer Appendicitis operiert wurden. Demgegenüber wird von BALOGH gerade die abnorme Kürze der Appendix als Ursache für die familiäre Häufung der Blinddarmentzündungen beschuldigt. In seiner Sippe (s. Sippentafel Abb. 16), die über zwei Generationen Appendicitiden aufwies, befanden sich unter 10 Geschwistern 6 Schwestern, deren Appendices mittels eines

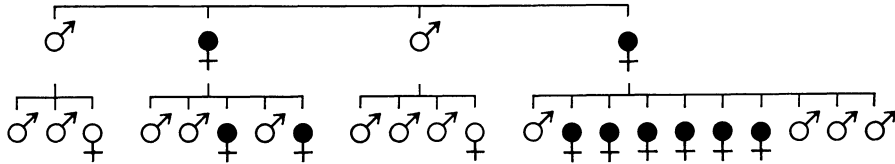


Abb. 16. Appendicitissippe. (Nach BALOGH, aus HOFMEIER.)

auffallend weiten Lumens mit dem Coecum kommunizierten. BALOGH faßt die Kürze der Appendices und die weiten Mündungen als Hemmungsmißbildungen auf, wobei die GERLACHSche Klappe nicht zur Ausbildung gekommen ist.

Anatomische Besonderheiten familiärer Art fand auch COLLEY bei Sippenmitgliedern in drei Generationen (Großvater, Vater, 3 von 4 Kindern). Bei der Operation wegen Appendicitis wiesen die Wurmfortsätze durchgehend in einer Ausdehnung von 1–2 cm an der Spitze kein Mesenteriolum auf, so daß die Blutversorgung des Wurmfortsatzes an seiner Spitze ungenügend war. In einer zweiten Familie bestand bei Mutter und Sohn die gleiche Abnormität, bei der Mutter fehlte das Mesenteriolum und bei dem Sohn war dieses narbig verkürzt. Die erblichen Besonderheiten dieser Familie werden von COLLEY in einem veränderten Gefäßverlauf gesehen. Und schließlich sei noch einer dritten Familie gedacht, bei der angeborene Abknickungen und Verlagerungen der Appendix als Ursache des familiären Auftretens der Appendicitis betrachtet werden.

Daß auch noch andere Autoren in der Erblichkeit gewisser anatomischer Veränderungen an der Appendix die Ursache für das familiäre Auftreten der Appendicitis in ein bis vier Generationen erblickten (LANZ, FLESCHE, ZONDEK, OREL und BAKER), sei nur der Vollständigkeit halber hinzugefügt.

Die Übersicht der vorstehenden Familienbeobachtungen zeigt in gewissen Sippen operativ gefundene vererbte Anomalien an der Appendix, die offenbar die Entstehung einer Appendicitis begünstigten. Nach den Beobachtungen von BALOGH, MELCHIOR, ALBERRAN, COLLEY sind in einigen Familien ganz bestimmte anatomische Anomalien oder Mißbildungen an der Appendix erblich, so daß man von Familientypen dieser erblichen anatomischen Anomalie sprechen könnte. So sind es in der einen Sippe eine abnorme Länge, in einer anderen Abknickungen oder Verlagerungen des Wurmfortsatzes, die die Neigung zu Appendicitis begünstigen. Der Wert dieser Beobachtungen ist durch die operative Festlegung der Befunde gesichert.

Die Ansicht über die Beziehungen der lymphatischen Diathese (insbesondere der lymphatischen Organe des Nasen-Rachenraumes) zur Appendicitis hat ebenfalls eine Reihe von Autoren auf den Plan gerufen, die in Familienuntersuchungen das gleichzeitige Vorkommen von Anginen und Appendicitis fanden und diese Erscheinung auf den gleichen erblichen Nenner zu bringen versuchten.

Am eindeutigsten sprach sich BAHRDT für solche Beziehungen aus, zumal er in fünf Familien mit gehäuftem Auftreten von Appendicitis auch häufig Anginen vorkommen sah. Ebenso erblickten LANZ, HAIM, COMBY, LIEBLEIN und MILOSLAVICH in den engen Beziehungen zwischen lymphatischer Diathese und Appendicitis die Ursache für das familiäre Auftreten von Blinddarmentzündungen.

Auf Grund dieser Beobachtungen müßte angenommen werden, daß die Disposition zu Appendicitis in diesen Sippen eng an die bestehende lymphatische Diathese gebunden ist, die, wie wir aus Zwillings- und Familienuntersuchungen wissen, sicher erbbedingt ist. Zur Vererbung lymphatischer Erscheinungen müßte in diesen Sippen noch eine besondere Disposition zu Appendicitis hinzukommen, weil keineswegs jeder, der häufig unter Anginen leidet und starke Wucherungen der lymphatischen Apparate des Nasen-Rachenraumes aufweist, auch eine Appendicitis bekommt. Die vorliegenden Beobachtungen reichen aber zur Klärung der Frage der Beziehungen zwischen lymphatischer Diathese und Blinddarmentzündungen keineswegs aus, so daß zunächst einmal an einem statistisch gut durchgearbeiteten Material zu erweisen wäre, ob tatsächlich eine positive Korrelation zwischen lymphatischer Diathese und Appendicitis besteht. Bislang fehlen solche Untersuchungen, so daß die Frage zur Zeit noch ungeklärt bleiben muß. Nach den bisherigen Untersuchungen liegt ein zufälliges Zusammentreffen von lymphatischen Erscheinungen und Blinddarmentzündungen durchaus im Bereich der Möglichkeit.

Kausale Zusammenhänge zwischen Appendicitis und Magen-Darmkatarrhen werden unter anderen von HAYEM LE GENDRE und HOFFMANN angenommen. Solche Menschen seien mit „schlechten Verdauungsorganen“ behaftet und litten an einer erblichen Gastritis „parenchymatosa“ bzw. familiären Magen-Darmkrankheiten. Demgegenüber hält SCHMIDT die Disposition zur Dyspepsie für erblich und sieht in ihr den Grund für die familiäre Häufung von Blinddarmentzündungen. Diese Ansichten stehen zunächst ohne objektiven Beweis als Behauptung da. Ihre Richtigkeit ist an den vorliegenden wenigen Beobachtungen nicht zu ersehen. Nur an einem umfangreichen Material könnten die Beziehungen zwischen Störungen der Magen-Darmfunktion und Appendicitisvorkommen geklärt werden, was um so notwendiger wäre, als COMBY bei Kindern ohne Verdauungsstörungen und Enteritis-Blinddarmentzündungen auftreten sah.

In weiteren Familienbeobachtungen mit gehäuftem Auftreten von Appendicitis fanden sich Kotsteine mit einer gewissen Regelmäßigkeit, so daß DIEULAFOY, FAISANS und TALAMON die Kotsteingenesse der Appendicitis huldigen. OREL, der in 4 Fällen einer Sippe Kotsteine bei der Operation fand, bringt die Kotsteinbildung mit Abweichungen in Bau oder Lage der Appendix in Zusammenhang, während DIEULAFOY und FAISANS an eine Diathese analog der Gallenstein- und Nierensteindiathese denken. Die Berechtigung solcher Spekulationen geht aus den wenigen Beobachtungen nicht hervor.

Und schließlich wird eine „nervöse“ Belastung für die familiäre Häufung von Appendicitiden gelegentlich beschuldigt und von SCHAUMANN an Hand von 12 Familien mit gehäuftem Appendicitisvorkommen dadurch wahrscheinlich zu machen versucht, daß hier familiär Neurasthenie, Hysterie, Epilepsie und andere Geisteskrankheiten vorhanden waren. Zur gleichen Ansicht neigen ADLER und MACDOUGALL. Der Wert dieser älteren Arbeiten ist deswegen gering, weil der Begriff „nervöse Belastung“ zu ungenau gefaßt ist und bei der Häufigkeit von Appendicitis und Neurasthenien ein zufälliges Zusammentreffen verschiedenster Anlagen mit Appendicitis eine Kausalverknüpfung nur vorgetäuscht hat.

Eine Sonderstellung nach Größe und Verarbeitung des Materials nimmt eine Arbeit von BACKMANN ein. Von 804 operierten Appendicitiskranken ausgehend, wurden familienanamnestische Erhebungen angestellt und genaue Untersuchungen der Probanden über Körperbau, Ernährungszustand, Vorkommen von Gastropiose, *Costa fluctuans* und Dyspepsie gemacht. Dabei ergaben sich eine Familiendisposition zu Appendicitis in 29,3%, „nervöse“ Belastung (Epilepsie, Hysterie, Neurasthenie) und tuberkulöse Belastung bei etwa 50% der Appendicitisfälle. Die Probanden selbst hatten zu 49% einen schlechten Ernährungszustand, zu 57,7% eine schwächliche Körperkonstitution, zu 34,7% eine Gastropiose, zu 51% eine Dyspepsie, zu 76,8% Alterationen am Nervensystem und zu 15—20% eine Tonsillarhypertrophie.

Wenn aus diesen Untersuchungen für die Ätiologie der Appendicitis ein konstitutionelles Moment geschlossen wird, wobei es gleichgültig sei, welche besondere Namen, ob *Morbus asthenicus* (STILLER), Lymphatismus, hypoplastische Konstitution (BARTHEL) oder exsudative Diathese man dieser Konstitution gebe, so kann doch der kritische Leser gewisse Bedenken kaum unterdrücken, zumal die Diagnose der Gastropiose, gewisser neurologischer

Störungen und die Abgrenzung von Neurasthenie und Hysterie nicht kritisch genug vorgenommen ist. Ohne eine exakte Stellung der Diagnose läßt sich eine „nervöse“ Belastungsstatistik aber nicht aufstellen.

Einen ganz anderen Weg zur Klärung der Frage der Mitbeteiligung erblicher Faktoren bei der Entstehung der Appendicitis hat WEITZ durch eine Umfrage bei den württembergischen Ärzten, die verheiratet sind und Kinder haben, eingeschlagen.

In den verschickten Fragebogen wurde um Auskunft über die Familienverhältnisse (Alter der Eltern, Zahl und Alter der Kinder) und das Vorkommen von Appendicitis sowie von Scharlach und Diphtherie gebeten. Der Rundfrage lag die Erwägung zugrunde, daß eine Mitwirkung erblicher Faktoren bei Entstehung der Krankheit wahrscheinlich sei, wenn der Prozentsatz der befallenen Kinder am geringsten bei Nichtbefallensein beider Eltern, größer bei Belastung nur eines Elters und am größten bei Appendicitisvorkommen bei beiden Eltern wäre. Wir betrachten hier nur das Ergebnis der Appendicitisenquete, die in der folgenden Tabelle wiedergegeben ist:

Tabelle 1. Appendicitisenquete nach WEITZ.

	Zahl der Familie	Zahl der Kinder	Zahl der Kranken	Hundertsatz der kranken Kinder
1. Gruppe (beide Eltern gesund)	455	1282	113	8,8
2. Gruppe (1 Elter krank)	181	510	57	11,2
3. Gruppe (beide Eltern krank) .	25	66	12	18,2
Insgesamt	661	1858	182	9,8

Der Tabelle ist zu entnehmen, daß der Hundertsatz der erkrankten Kinder tatsächlich am größten war, wenn beide Eltern von einer Appendicitis befallen waren, während am wenigsten kindliche Appendicitiden im Falle der Gesundheit beider Eltern vorkamen. Dazwischen liegt der Prozentsatz von erkrankten Kindern bei Belastung nur eines Elternteiles. Der unterschiedliche Hundertsatz der Erkrankungshäufigkeit der Kinder der einzelnen Gruppen kann nach WEITZ nicht durch einen verschiedenen Altersaufbau erklärt werden, da die Eltern der Gruppe 1 im Durchschnitt nicht jünger als die der Gruppe 2 oder 3 waren. Auch gemeinsame Infektionen spielten in dem Material keine Rolle. Die Zahlen sprechen nach WEITZ für die Mitwirkung erblicher Faktoren bei der Entstehung der Appendicitis.

Auch wir halten diese Untersuchung zur Klärung der Frage des Erbanteils bei der Appendicitisentstehung deswegen für besonders wichtig, weil die Erhebungen bei einer Personengruppe (Ärzte) durchgeführt wurde, deren Angaben sicherlich ein großes Maß von Zuverlässigkeit zukommt, können allerdings den Einwand nicht unterdrücken, daß Eltern und insbesondere auch Ärzte, die selbst eine Appendicitis gehabt haben, sich im Falle unklarer Bauchbeschwerden ihrer Kinder viel leichter zur Diagnose Appendicitis entschließen und operieren lassen werden, während sich solche ohne Appendektomie sicher konservativer verhalten werden. Und da eine ganze Reihe von akuten Magen-Darmkatarrhen gerade im Kindesalter wie eine Appendicitis imponieren und katarrhalische Appendicitiden im Kindesalter oft genug auch ohne Operation heilen, so ist anzunehmen, daß der Prozentsatz der kindlichen Appendicitiden im Falle der Gesundheit beider Eltern in Tabelle 1 zu klein und der Hundertsatz der kindlichen Erkrankungen in der Gruppe 3, in der beide Eltern befallen waren, zu hoch ausgefallen ist. So müssen auch gegen die Richtigkeit des Ergebnisses dieser statistischen Untersuchung Zweifel erhoben werden.

Eine Reihe von Autoren haben in ihren Arbeiten nur allgemein von familiärem Auftreten der Appendicitis oder nur kurze Mitteilungen über Familienbeobachtungen gemacht (LÄWEN und BURCKARD, v. HABERER, FORCHHEIM, TAYLOR, RENDU, BERGER, TUFFIER, BRUNS und ROUTIER, JELAGUIR, KARRENSTEIN (die letzten 6 zit. nach COLLEY). Demgegenüber stellen andere Autoren trotz mehrfachen familiären Auftretens von Appendicitis eine Familien disposition in Abrede. So glaubt SPRENGEL nur an ein zufälliges Zusammentreffen mehrerer Appendicitisfälle in Familien. In ähnlicher Weise hat sich SCHNITZLER geäußert. Weniger ablehnend verhalten sich WINKLER und NOWICKI, während MACLEAN das familiäre Auftreten von Blinddarmreizungen eher als eine Folge gemeinsamer Ernährungsschäden als aus einer erblichen Disposition erklären.

Das Vorkommen von Appendicitiden, die größtenteils operiert wurden, in 4 Generationen zeigt eine eindrucksvolle Sippentafel von WEITZ (Abb. 17).

Betrachten wir zusammenfassend die besprochenen Beobachtungen, so ergibt sich die Feststellung, daß Blinddarmentzündungen mehrfach nicht nur in einer Generation, sondern auch in zwei, drei und auch in vier Generationen aufgetreten waren. Ein solcher Erbgang würde für *dominante Erbanlage* bei der Appendicitis sprechen. Über das Ausmaß von familiärem Vorkommen von Blinddarmentzündungen schwanken die Angaben allerdings sehr erheblich. Während auf der einen Seite (MELCHIOR) Belastungen bis 48% gefunden wurden, konnte auf der anderen Seite KÜMMEL, HOFFMANN, BACKMANN u. a. nur eine Erkrankungshäufigkeit von 5—32% auffinden. Daraus geht, worauf wir schon häufig

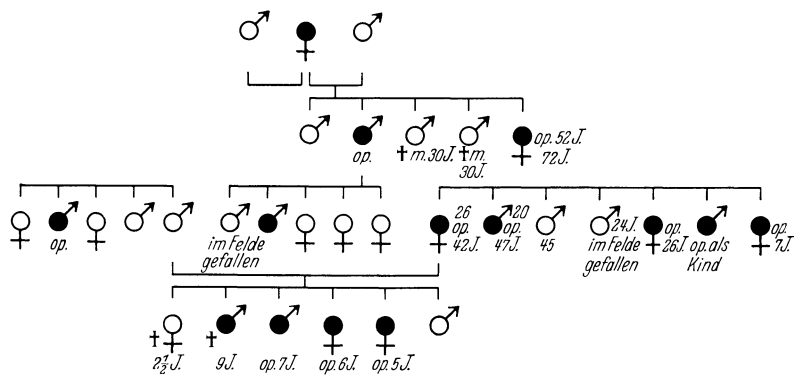


Abb. 17. Appendicitis. (Nach WEITZ aus CLAUSSEN.)

kritisch hingewiesen haben, erneut hervor, wie unzuverlässig solche, auf anamnestiche Erhebungen sich gründende Untersuchungen in ihrem Ergebnis für die Erforschung sind. So würde es auch für die familiäre Appendicitisforschung in Zukunft dringend notwendig sein, genaue Familienuntersuchungen mit eingehender persönlicher Befragung und Untersuchung aller Sippenmitglieder anzustellen. Erst solche genauen Familienforschungen werden dazu beitragen können, die oben schon angedeuteten Fragen, inwieweit in Appendicitisfamilien Magen-Darmerkrankungen, Anginen usw. vorkommen, zu klären und die Beziehungen derartiger Erkrankungen zur Appendicitis richtig zu bewerten.

Wir gehen nun zu den *Zwillingsbeobachtungen* über.

Zwillinge mit Appendicitis sind von einer ganzen Anzahl von Autoren beschrieben worden (SIEMENS, v. VERSCHUER, CURTIUS und KORKHAUS, CAMERER und SCHLEICHER, GEBBING, LEHMANN). Die Ergebnisse der Untersuchungen der einzelnen Autoren haben wir in der nachstehenden Übersicht zusammengestellt:

	EZ		ZZ		PZ	
	++	+ -	++	+ -	++	+ -
SIEMENS	—	1	—	1	—	—
v. VERSCHUER	—	1	—	—	—	—
CURTIUS-KORKHAUS	—	2	—	—	—	—
CAMERER-SCHLEICHER	4	10	3	16	—	13
GEBBING	1	9	1	17	1	9
LEHMANN	1	—	—	1	—	1

Zu den bisher veröffentlichten Zwillingsuntersuchungen kommt noch eine neuere, 1938 von LÜTH veröffentlichte Serie hinzu. An sämtliche sich in der Kartei des Kaiser Wilhelm-Instituts für Anthropologie in Berlin-Dahlem befindenden Zwillingspaare wurden

Fragebogen versandt, in denen um Beantwortung der Frage gebeten wurde, ob und wann der betreffende Paarling eine Blinddarmentzündung oder -operation durchgemacht hatte. LÜTH konnte brauchbare Angaben von insgesamt 332 EZ-, 273 ZZ- und 173 PZ-Paaren verwerten. Für die positiven Antworten wurden nach Möglichkeit Krankengeschichten und ärztliche Berichte herangezogen. Das Ergebnis ist aus der nachstehenden Tabelle ersichtlich:

	ZZ			EZ		
	Konk.	Disk.	v. H. d. Disk.	Konk.	Disk.	v. H. d. Disk.
Appendicitis (ärztlich bestätigte Fälle)	8	60	88 ± 4	14	17	55 ± 9
Appendicitis (ärztlich bestätigte und ärztlich nicht bestätigte Fälle) . .	9	75	89 ± 3	16	27	63 ± 5

LÜTH weist auf die Differenz der Prozentsätze der diskordant erkrankten ZZ- und EZ-Paare hin, die außerhalb des dreifachen mittleren Fehlers liegt. Er hebt ferner hervor, daß ein Teil der gesunden Partner bei den diskordanten Paaren noch an Appendicitis erkranken werden, wobei zu erwarten ist, daß die gesunden Paarlinge bei den EZ stärker daran beteiligt sein werden als bei den ZZ. Aus seiner auslesefreien Zwillingssammlung folgert LÜTH, daß eine erbliche Disposition zur Erkrankung an Appendicitis besteht. Zu diesen Erhebungen ist zu bemerken, daß die Zwillingsserie wohl auslesefrei gewonnen wurde und daß daher die statistischen Erhebungen nicht angezweifelt werden sollen, dennoch bleiben eine Reihe von Bedenken bestehen, die wir unten ausführlich erörtern werden. Der Autor gibt im übrigen selbst die Unzulänglichkeit seiner Untersuchungen zu, wenn er schreibt, daß seine summarische Zusammenstellung Fälle von Appendicitis enthält, „die durch verschiedene äußere Ursachen ausgelöst worden sind und die unterschiedlichsten Verlaufsformen gezeigt haben, also auch solche Fälle, bei denen eine exogene Noxe den überwiegenden Anteil an der Entstehung gehabt haben.“ Die Erhebungen LÜTHs, so sorgfältig sie auch durchgeführt sein mögen, bedeuten keinen Fortschritt in unserer Kenntnis über die Erbpathologie der Appendicitis.

Hatte man nach den Familienbeobachtungen den Eindruck gewinnen müssen, daß familiäres Vorkommen von Appendicitis keine Seltenheit darstellt, so ergeben die Zwillingbeobachtungen recht auffallende Befunde. Sehen wir von den einzelkasuistischen Mitteilungen ab und betrachten wir nur die größeren Zwillingsserien von CAMERER-SCHLEICHER und GEBBING, so zeigt sich, daß die Diskordanzziffern bei den ZZ zwar recht erheblich sind, die Konkordanzziffern bei den EZ im Gegensatz dazu aber niedrig bleiben. In dem Material von CAMERER-SCHLEICHER verhielten sich von 14 EZ nur 4 Paare konkordant, und unter 10 EZ konnte GEBBING eine Konkordanz nur bei einem Paar feststellen. Das Konkordanz-Diskordanzverhältnis bei erbgleichen und erbverschiedenen Zwillingen sprechen nicht für eine erhebliche Mitbeteiligung der Erbveranlagung bei der Entstehung der Appendicitis, deuten vielmehr auf den überwiegenden Einfluß der Umwelt bei der Appendicitisentstehung hin. Diese Ergebnisse stehen zunächst im Widerspruch zu den aus Familienuntersuchungen gewonnenen. Sie sind aber, ebenso wie die früher genannten genealogischen Forschungen, angreifbar. Zwar stammt das Zwillingmaterial von CAMERER-SCHLEICHER aus einer auslesefreien Reihe, doch gründen sich die Ergebnisse lediglich auf Fragebogenerhebungen, aus denen der Grad der Sicherung der Diagnose nicht hervorgeht. Angaben von Laien über Diagnosen sind immer unzuverlässig und deswegen als Unterlagen für Zwillingstatistiken unbrauchbar. Es kommt hinzu, daß das Alter der konkordanten und diskordanten Zwillinge keine Berücksichtigung fand. Zwei Drittel der 1500 angefragten Zwillinge sollen sich zwischen Säuglingsalter und 30. Lebensjahr befunden haben. Wenn aber z. B. die diskordanten EZ überwiegend jugendlich wären und demnach noch eine erhebliche Erkrankungsaussicht hätten, während die konkordanten im allgemeinen dem höheren Lebensalter angehörten, so würde sich das Konkordanz-Diskordanzverhältnis bei einer nach Jahren vorgenommenen erneuten Auswertung des

gleichen Materials erheblich verschieben müssen. Die gleichen Bedenken erheben sich hinsichtlich des GEBBINGSchen Materials, das bei 1009 erfaßten Paaren 814 Jugendliche im Alter von 6—14 Jahren befindliche Paare enthält. Es stellt nur eine beschränkt repräsentative Serie im Sinne LUXENBURGERS dar. Zur Beantwortung der Frage nach dem Anteil von Erbe und Umwelt bei der Appendicitis bleibt also die Notwendigkeit der Sammlung einer auslesefreien und jeder Kritik bezüglich der Durcharbeitung standhaltenden Zwillingsserie bestehen. Dabei müßte nicht nur der Altersaufbau der Paare berücksichtigt werden, sondern es müßte jeder Zwilling genau röntgenologisch auf das Bestehen von abgelaufenen entzündlichen Veränderungen der Appendix untersucht, und im Falle stattgefundener Operation der Operationsbericht und am besten auch noch der histologische Befund zur Stellung der Diagnose zugrunde gelegt werden. Denn es ist nötig, klar zu erfassen, ob anatomische Besonderheiten an der Appendix bei erkrankten Zwillingen gehäuft vorhanden sind, und auszuschließen, daß unter den operierten Appendices nicht normale Blinddärme mit in die Belastungstatistik eingehen, was bei der heutigen Einstellung vieler Ärzte zur Appendixoperation durchaus im Bereich der Möglichkeit liegt. Daß bei so kritischer Sichtung des Materials auch genaue anamnestische Erhebungen und gründliche Magen-Darmuntersuchungen Beziehungen der Appendicitis zu anderen Leiden aufzudecken in der Lage sind, bedarf keiner weiteren Begründung.

IV. Leber und Gallenwege.

1. Der Ikterus

ist eines der häufigsten Symptome der Leber- und Gallenwegserkrankungen. Man unterscheidet den dynamischen, anhepatischen oder hämolytischen Ikterus von den hepatischen Gelbsuchtsformen.

Der *hämolytische Ikterus* oder die hämolytische Konstitution (GAENSSLEN) findet an anderer Stelle eingehende Besprechung. Pathologische Erbfaktoren spielen für das Zustandekommen dieser Anomalie eine überragende Rolle.

Der *hepatische Ikterus* kommt durch das Übertreten von Galle in die Lymphe oder das Blut innerhalb der Leber zustande. Ein solcher Übertritt erfolgt entweder infolge von Verlegung der abführenden Gallenwege (Stauungsikterus, Obstruktionsikterus) im Bereich der großen Gallengänge durch endo- oder pericholangische Hindernisse (Stein, Tumor, Drüsen u. a.) oder infolge von Leberzellschädigung und abwegige Leitung des Gallenstromes (hepatocellulärer Ikterus).

Daß der *Stauungsikterus* keine erbpathologische Bedeutung hat, bedarf keiner besonderen Erläuterung. Höchstens seine Ursachen, die Gallensteindiathese, Dyskinesien der Gallenwege, die Gallenthrombenbildung bei infektiösen Cholangien, maligne Tumoren u. a. m. könnten erblichen Bedingungen folgen. Darüber ist in den einzelnen Kapiteln Näheres abgehandelt.

Der *hepatocelluläre Ikterus* als solcher hat ebenfalls keine direkten Beziehungen zu pathologischen Erbanlagen. Er ist Symptom einer Leberzellschädigung und abhängig von der Schwere und der Ausdehnung der Parenchymkrankung der Leber. Die letztere hat im wesentlichen peristatische Ursachen. Gifte verschiedener Art (Chloroform, Alkohol, Phosphor u. a.) vermögen die Leber zu schädigen. Deren Widerstandsfähigkeit gegen Gifte und ihre Regenerationsfähigkeit ist außer von Umwelteinflüssen (Ernährung u. a.) mit Wahrscheinlichkeit wohl auch von der Beschaffenheit der Erbanlage abhängig. Anders ist die unterschiedliche Giftfestigkeit der gleichen Tierart unter gleichen Umweltbedingungen wohl kaum erklärbar. Beim Menschen sind solche Unterschiede

in der Verträglichkeit von Giften und in ihrer Wirkung auf die Leberzelle schwer objektiv zu fassen, eindrucksmäßig und erfahrungsgemäß aber vorhanden. Sie werden in den einzelnen Abschnitten, soweit Familien- oder Zwillingsobservationen vorliegen, Erwähnung finden.

Zwei Sonderformen des Ikterus, die sich nicht ohne weiteres in die üblichen Einteilungsprinzipien — cholämischen und dynamischen Ikterus — einreihen lassen, sind der Icterus ex emotione oder der Schreckikterus und der Ikterus der Neugeborenen.

Der *Schreckikterus (Icterus ex emotione)* ist eine seltene Erscheinung. Er tritt wenige Stunden nach einer Gemütsbewegung ohne jede Vorboten auf und ist in der Literatur verschiedentlich beschrieben worden. In einem Falle UMBERS (Handbuch der inneren Medizin) war der Ikterus wenige Minuten nach einer schreckbedingten Ohnmacht bei einem 33jährigen gesunden Mädchen entstanden. UMBER glaubt als Ursache ein multilokuläres Zerreißen von Gallencapillaren infolge plötzlicher Drucksteigerung im Gallengangssystem annehmen zu sollen. Solche Abflußbehinderungen der Galle infolge krampfartiger vagotonischer Verschiebung der Gallenwege sind von WESTPHAL und SCHÖNDUBE sowie von v. BERGMANN als Dyskinesen beschrieben worden. Sie sollen ebenso wie die Betriebsstörungen der Magenfunktion konstitutionelle Besonderheiten darstellen und würden dann wohl auch von Erbeeinflüssen abhängig sein. Beobachtungen über Erbeeinflüsse beim emotionellen Ikterus liegen in der Literatur jedoch nicht vor.

Der *Icterus neonatorum* stellt hingegen ein häufiges Ereignis dar und kommt in den verschiedenen Statistiken in 20—80% der Fälle vor. Die Bedingungen seines Zustandekommens sind bislang noch nicht genügend klar. Neben einer hämolytisch-dynamischen Komponente, die sich in einer indirekten Bilirubinämie ausdrückt, scheint auch ein cholämischer oder Retentionsfaktor bei der Entstehung dieser Gelbsucht beteiligt zu sein, da Symptome der Gallensäureintoxikation, wie Hautjucken und Schlafsucht, in schweren Fällen beobachtet werden. Eine Erklärung für den Icterus neonatorum ist also noch nicht gefunden. Es mag sein, daß beim Neugeborenen eine gewisse Ikterusbereitschaft (A. HIRSCH) besteht, und daß die fetale Leber leichter als die Erwachsenenleber Gallenfarbstoff ins Blut übertreten läßt (YLLPÖ). Ob diese Insuffizienz der fetalen Leber anlage- und erbbedingt ist, ist zur Zeit noch nicht genügend bekannt.

Zur Klärung der Frage, inwieweit die Erbanlage bei der Entstehung des Icterus neonatorum eine Rolle spielt, haben OSTERTAG und SPAICH, Schüler von WEITZ, sich der Zwillingforschung bedient.

An die Eltern jüngerer Zwillinge aus dem großen Zwillingmaterial, das WEITZ seinerzeit am Krankenhaus in Cannstadt gesammelt hatte, wurden Fragebogen versandt. Die Angaben über 130 EZ-Paare, 120 ZZ-Paare und 50 PZ-Paare wurden verwertet. Dabei ergab sich, daß von 260 EZ 97 (= 37,6%), von 240 ZZ 66 (= 37,5%) und von 100 PZ 28 (= 28%) einen Icterus neonatorum gehabt hatten. OSTERTAG und SPAICH stellten weiter fest, daß sich unter den 130 EZ-Paaren 37 Frühgeburten (= 28,5%) befanden und unter den 170 ZZ und PZ-Paaren ebenfalls 37 (= 21,8%). Von den 74 EZ, die zu früh geboren waren, hatten 74 einen Ikterus, während von den 74 zu früh geborenen ZZ und PZ nur 20 (= 27%) ikterisch gewesen sind.

Ikterische EZ wiesen nach OSTERTAG und SPAICH eine Konkordanzhäufigkeit von 86,5% auf, während sich die ZZ und PZ nur in 80,8% konkordant verhielten. Das Verhältnis der Diskordanzhäufigkeit von ZZ + PZ: EZ ergab einen Quotienten von 1,42 und zeigte, daß der Ikterus häufiger bei EZ als bei ZZ, bzw. PZ konkordant vorkommt. Besonders groß ist die Konkordanzziffer bei den zu früh geborenen EZ.

OSTERTAG und SPAICH haben bei ihren Umfragen weiterhin nach dem Vorkommen von weiteren Ikterusfällen unter den Geschwistern der Zwillinge gefahndet. Von den Eltern wurde dies in 48,1% der Fälle bejaht, wenn die Zwillinge Ikterus gehabt hatten.

Bei anikterischen Zwillingen hingegen war nur in 5,8% der Fälle der Ikterus unter den Geschwistern in Erscheinung getreten.

Auch aus diesen Zahlen folgert WEITZ, daß eine erbliche Anlage beim Auftreten des Icterus neonatorum mitbeteiligt ist. Er glaubt weiterhin die Behauptung ABELS (zit. nach WEITZ) widerlegt zu haben, nach der in einer Sippe entweder alle Geschwister ikterisch oder alle nicht ikterisch seien.

Die Schwierigkeit in der Beurteilung der Erhebungen von OSTERTAG und SPAICH liegt darin, daß das gewonnene Material sich lediglich auf Fragebogenanamnesen stützte. Schon wiederholt sind wir auf die Unzuverlässigkeit derartiger Umfragen näher eingegangen. Selbst WEITZ scheint von der Zuverlässigkeit der von seinen Schülern angewandten Methode nicht restlos überzeugt zu sein. Seine Empfehlung, die ganze Frage der Erblichkeit des Icterus neonatorum durch Zwillingsuntersuchungen zu klären, spricht jedenfalls in diesem Sinne. Auch unserer Meinung nach reichen die vorliegenden Untersuchungen zur Beurteilung der Anteile von Erbe und Umwelt für die Entstehung des Icterus neonatorum nicht aus, so daß die Frage einer gründlichen erneuten Bearbeitung bedarf, die an größeren geburtshilflichen Kliniken durch Zwillingsuntersuchungen ohne Schwierigkeit durchgeführt werden könnte.

Eine weitere besondere Form des Ikterus stellt der Icterus infectiosus und die WEILSche *Krankheit* dar. Im Gegensatz zu vielen anderen, wahrscheinlich auch auf infektiösem Wege zustande kommenden Ikterusformen ist bei letzterer sowohl der Erreger als auch der Infektionsweg bekannt. Die Infektionsquelle stellen Ratten dar, die den Erreger, die *Spirochaeta icterogenes*, mit dem Harn ausscheiden. Ob es je nach den Erbanlagen eine gesteigerte oder herabgesetzte Anfälligkeit bestimmter Menschen und Haftfähigkeit der Erreger gibt, ist bisher nicht bekannt. Das relativ seltene Auftreten der Erkrankung bei gleichmäßig exponierten Menschen läßt aber an solche Resistenzschwankungen, die auch in exogenen Bedingungen: Ernährung, Beschaffenheit des Magen-Darmkanals u. a. m. begründet liegen könnten, denken.

Unter

2. Hepatitis

wird eine Schädigung der Leberzellen verstanden, die entweder durch infektiöse oder toxische Einflüsse zustande kommt. Als Weg, auf dem die Noxe an die Leberzelle gelangt, wird bei dieser Erkrankung von einer Reihe von Autoren (UMBER) überwiegend der hämatogene oder lymphogene anerkannt, während die sekundären unter Vermittlung der Gallenwege an die Leberzelle herangetragenen Schädigungen seit NAUNYN von den gleichen Autoren als toxische oder infektiöse Cholangien bezeichnet werden. Klinisch, aber auch anatomisch macht es zumeist nicht geringe Schwierigkeiten, den Weg, den die Noxe genommen hat, einwandfrei zu erfassen, und meist ist es die Anamnese, die noch am ehesten über die Pathogenese der Leberzellschädigung Auskunft zu geben vermag. So ist es für die vorliegende Darstellung von geringem Wert, zwischen Hepatitis und Cholangien scharf zu trennen. Auch ob die Leberzellschädigung entzündlicher oder degenerativer Natur ist, also ob eine Hepatitis oder eine Hepatose vorliegt, kann klinisch häufig nicht entschieden werden und ist vom erbpathologischen Gesichtspunkt aus betrachtet von keiner wesentlichen Bedeutung, zumal nach dem meist nur anamnestisch erfaßbaren Krankenmaterial diese Trennung klinisch heute noch kaum durchführbar ist.

Die akute Hepatitis bzw. die akute Cholangie weist eine akut auftretende Leberschwellung mit einer geringgradigen, oft auch fehlenden Schmerzhaftigkeit, eine meist vorhandene Milzschwellung, Fiebersteigerungen und einen latenten oder manifesten Ikterus mit Steigerung des Serumbilirubins auf. In leichten

Fällen verläuft die Erkrankung innerhalb von 2—3 Monaten prognostisch günstig. Sie tritt im Gefolge der verschiedenen Infektionskrankheiten, wie z. B. des Morbus Weil, der Malaria, der Dysenterie, des Gelbfiebers, der Recurrens, aber auch bei banalen Allgemeininfektionen wie Scharlach, Pneumonie u. v. a. auf. Neben solchen echten Infekten führen spezielle Gifte wie Phosphor, Chloral, Chloroform, aber auch die Reihe der Barbitursäurepräparate u. a. und besonders die Pilzvergiftungen zu mehr oder weniger schweren Leberzellschädigungen mit dem klinischen Bilde der Hepatitis bzw. Hepatose.

Neben den hepatotropen Noxen bei solchen Infekten und Intoxikationen ist es sicher der Allgemeinzustand und damit die augenblickliche Organresistenz und die milieubedingte Widerstandsfähigkeit der Leberzelle, die für die Entstehung der Leberzellschädigung von maßgeblichem Einfluß ist. Darüber hinaus aber müssen erbliche Einflüsse, die für die Giftfestigkeit der Leberzelle von Bedeutung sein können, mindestens in Betracht gezogen werden, wenn auch spezielle Beobachtungen über das familiäre Vorkommen der Hepatitis oder der Cholangien ebensowenig wie in diesem Sinne verwendbare Zwillingsuntersuchungen in genügender Zahl vorliegen. Es sei denn, daß man Einzelbeobachtungen von AHLFELD an Zwillingen und Familienbeobachtungen von JENDRASSIK und KALK schon heute mit dem Vorhandensein von pathologischen Erbanlagen in Beziehung setzen will.

Über das Vorkommen von Icterus katarrhalis bei Zwillingen gibt es bisher nur eine kleine Anzahl kasuistischer Mitteilungen. SIEMENS zitiert in seiner Zwillingspathologie eine Beobachtung von AHLFELD über sehr ähnliche weibliche Zwillinge, die gleichzeitig einen Magenkatarrh hatten und im Anschluß daran einen Ikterus von genau gleicher Dauer bekamen. Zwei diskordante Zwillingspaare von SIEMENS, von denen das weibliche EZ-Paar erst 8 Jahre, das weibliche ZZ-Paar erst 9 Jahre alt war, sind wenig verwertbar, weil im Laufe des Lebens noch genügende Möglichkeiten zur Erkrankung des zweiten Paarlings bestanden haben. CURTIUS und KORKHAUS erwähnen 3 EZ-Paare. Bei 2 Paaren litten beide Partner an einem Icterus simplex, bei dem 3. Paare nur der eine. Drei ZZ-Paare verhielten sich völlig diskordant. Die Autoren glauben aus ihren Beobachtungen auf eine erhebliche Bedeutung des Erbanteiles bei der Entstehung des Icterus simplex schließen zu können.

Schließlich erkrankten bei 2 von 3 EZ-Paaren GLATZELS die Partner offenbar gleichzeitig, bei dem 3. Paar in Abständen von 10 Jahren an einem Ikterus, während ein 4. EZ-Paar sich ebenso diskordant verhielt wie 4 ZZ-Paare, von denen eines noch im Abschnitt über die Erbllichkeit von Gallensteinen Erwähnung finden wird.

Fassen wir alle bekannt gewordenen Zwillingsbeobachtungen bei Icterus simplex (Hepatitis) zusammen, so verhalten sich von 9 EZ-Paaren 6 konkordant und 3 diskordant, während bei den 8 ZZ-Paaren immer nur ein Paarling erkrankt war.

Soweit es überhaupt gestattet ist, erbbiologische Schlüsse aus einer solchen Sammelkasuistik zu ziehen, ergibt sich aus dem Konkordanz-Diskordanzverhältnis bei EZ und ZZ, daß bei der Entstehung des Icterus „katarrhalis“ die Erbanlage von Bedeutung zu sein scheint. Immerhin verhalten sich ein Drittel der EZ nach dieser Zusammenstellung diskordant, eine Tatsache, die die Bedeutung von Umweltfaktoren ins rechte Licht zu setzen in der Lage ist. Da aber bindende Schlüsse aus solchen Sammelkasuistiken zu unvermeidlichen Fehlern führen können, sind alle diese Beobachtungen zur Zeit noch ungeeignet, ein sicheres Urteil über die Erb- und Umweltanteile für die Entstehung der Hepatitis bzw. der Hepatose mit dem Symptomenbild des Icterus simplex zu vermitteln, so daß Untersuchungen an auslesefreien Serien dringend notwendig erscheinen.

Über familiäres Auftreten von Icterus katarrhalis haben wir im Schrifttum nur 2 Mitteilungen gefunden.

In einer Beobachtung von PÉJU (zit. nach JENDRASSIK) bekamen 5 Mitglieder einer Familie bei jeder noch so unbedeutenden febrilen Erkrankung einen Icterus simplex, und

KALK behandelte einen 8jährigen ikterischen Jungen, dessen Vater bereits zweimal und dessen 10jährige Schwester einmal an einem Ikterus gelitten hatten.

Ebenso wie bei den erwähnten Zwillingbeobachtungen können auf Grund dieser Familienbeobachtungen Erbeeinflüsse für die Ikterusgenese wohl vermutet, aber nicht als bewiesen erachtet werden.

Die akute Hepatitis verläuft in leichten Fällen unter dem Bilde des Icterus simplex und ist ausheilbar. Bei hochakuten und schweren Verlaufsformen finden sich alle Übergänge zur akuten gelben Leberatrophie, zur chronisch verlaufenden, sog. roten Form der Leberatrophie mit ihrem Ausgang in den allgemeinen Funktionszusammenbruch der Leberzellen, das Leberkoma, oder mit dem Endstadium der Lebercirrhose als „Ausheilungsstadium mit Defekt“. Mehr chronisch verlaufende Hepatitiden oder Hepatosen können sicher auch direkt ohne das Zwischenstadium der Leberatrophie im Falle der Nichtausheilung allmählich zur Cirrhosis hepatis führen.

3. Die akute, subakute und chronische Leberatrophie.

Die akute gelbe Leberatrophie ist seit 1842 durch ROKITANSKIS anatomische Beschreibung bekannt und gehört klinisch seit der klassischen Darstellung von FRERICHS im Jahre 1858 mit zu den markantesten Krankheitsbildern. Das Auftreten und die Häufigkeit dieser Erkrankung ist periodischen Schwankungen unterlegen und scheint von äußeren Bedingungen wesentlich abhängig zu sein. GUTZEIT sah 1933 und 1934 allein in Berlin 5 Fälle dieser an sich seltenen Erkrankung innerhalb weniger Monate, während er seit 1934 bis 1938 in Breslau keinen einzigen typischen Fall erlebte. UMBER betont das Anschwellen der Erkrankungsziffer in der Nachkriegszeit und glaubt, hierfür die schlechten Ernährungsverhältnisse der Nachkriegszeit beschuldigen zu sollen. Mit Wahrscheinlichkeit ist heute erwiesen, daß die Leberzelle in ihrer Widerstandsfähigkeit und in ihrer Funktion von Ernährungseinflüssen abhängig ist. Der Glykogengehalt der Leber ist gleichzeitig Schutz und Funktionsbasis für das Leberparenchym. Sicher sind es aber nicht nur quantitative Ernährungsfaktoren, sondern, wie z. B. die in letzter Zeit gefundene Beziehungen des Kohlehydratgehalts der Kost zum B₁-Vitamin und der Einfluß des letzteren auf die Speichereignfähigkeit der Leberzelle für Glykogen beweisen, auch Veränderungen in der qualitativen Nahrungszusammensetzung, die die Vitalität der Leberzelle und ihre Funktion beeinflussen. So spielen auch die unter dem Einfluß von B₂-Vitamin in der Darmwand und auch in der Leber ablaufenden Phosphorylierungsvorgänge (VERZAR) eine für die Leber lebenswichtige Rolle.

Die Ätiologie sowohl der akuten als auch der subakuten und chronischen Leberatrophie ist sicher keine einheitliche. Die hepatotropen Noxen bleiben vielfach unbekannt. Auch ihr Weg zur Leber ist häufig nicht erkennbar, wenn auch die frühen gastroenteritischen Erscheinungen darauf hinweisen, daß der Schaden oft vom Magen-Darmkanal entweder auf den Gallenwegen oder unter Vermittlung des Pfortadersystems zur Leberzelle gelangt. Ernährungseinflüsse schaffen eine Bereitschaft zum Zusammenbruch der Leberfunktion. Ob und in welchem Ausmaß erbbedingte Minderwertigkeiten das Zerstörungswerk hepatotroper Noxen begünstigen oder auch in anderen Fällen überhaupt erst zustandekommen lassen, ist mangels einschlägiger Beobachtungen im Schrifttum heute noch nicht zu entscheiden. Groß scheinen solche Erbeeinflüsse aber nicht zu sein. Daß sie jedoch völlig fehlen, ist schon a priori nicht sehr wahrscheinlich und darf bei der Seltenheit des Leidens an sich nicht dazu verleiten, erblichen Einflüssen bei der Entstehung und beim Verlauf des Leidens eine Bedeutung völlig abzuerkennen.

4. Die Lebercirrhosen.

Die Lebercirrhosen zeichnen sich gegenüber den verschiedenen Formen der Leberatrophien durch ihren vielfach unbemerkten Beginn und ihren langhinzugezogenen überaus chronischen Verlauf aus. Auch bei ihnen steht die Schädigung des Leberparenchyms im Mittelpunkt der Erscheinungen und des endgültigen pathologisch-anatomischen Befundes, wenn auch der herdförmige Charakter und die zunächst geringgradige Ausdehnung der Parenchymschädigung, sowie das reichliche Vorhandensein normalen oder regenerierten Lebergewebes über lange Zeit hin merkbare Leberfunktionsstörungen in den Hintergrund treten lassen. Am Schluß der Erscheinungen stehen ebenso wie bei den Leberatrophien, wenigstens bei einem Teil der Fälle, der Zusammenbruch der Leberfunktion mit dem klinischen Bild des Coma hepaticum, bei einem anderen Teil der Fälle die Folgen der Portalvenenstauung mit dem klinischen Bild entweder der Verblutung aus Oesophagusvaricen oder des Marasmus auf Grund von hochgradigen Darmresorptionsstörungen oder Eiweißverlusten, von denen die letzteren mit notwendig werdenden Bauchpunktionen ursächlich zusammenhängen.

Der Meinungsstreit, ob die Lebercirrhose primär durch eine Parenchymschädigung oder durch eine abnorme Wucherungstendenz des mesenchymalen Apparates ihren Ausgang nimmt, scheint uns bei der Entstehung der Frage nach der Beteiligung von Erbfaktoren beim Zustandekommen der Erkrankung von untergeordneter Bedeutung zu sein. Dagegen bedarf die anatomische Trennung der Cirrhoseformen noch einer kurzen Besprechung. Pathologisch-anatomisch wird bekanntlich auch heute noch zwischen der LAËNNECSchen atrophischen oder ascitischen Cirrhose und der HANOTSchen Form der hypertrophischen, meist ohne Ascites, aber mit auffälligerer Milzschwellung einhergehenden Lebercirrhose unterschieden. Wenn nun schon anatomisch ganz reine Bilder dieser Typen zu den Ausnahmen gehören und Vermischungen und Kombinationsformen wesentlich häufiger beobachtet wurden — nach mündlicher Mitteilung unseres Pathologen, Prof. Dr. STAEMMLER, für dessen Beratung bei einer Reihe pathologisch-anatomischer Fragen der Leberpathologie wir dankbar sind, kommen reine Formen der HANOTSchen Cirrhose in Deutschland kaum vor — so verwischen sich klinisch die Krankheitsbilder beider Typen bei Betrachtung des Gesamtverlaufes mit seinen verschiedenen Stadien noch öfter, so daß wir ikterische Formen mit Ascites nicht viel seltener sehen als asciteslose Formen ohne Ikterus. Vom ätiologischen Standpunkt aus gesehen bringen oft dieselben Noxen, soweit sie überhaupt erkennbar werden, einerseits echte ikterische, splenomegale HANOTSche und andererseits typische atrophische, ascitische, LAËNNECSche Formen der Cirrhose oder aber auch Mischformen hervor. Vom klinischen Standpunkt pflegen wir also heute einer strengen Trennung der Lebercirrhoseformen in hypertrophische und atrophische Formen nicht mehr großen Wert beizumessen, zumal die LAËNNECSche atrophische Abart in einem Entwicklungsstadium stets eine vergrößerte Leber erkennen läßt und der Ikterus, das führende Symptom der HANOTSchen Cirrhose, auch bei der LAËNNECSchen Form als Serumbilirubinvermehrung in Latenz stets vorhanden zu sein pflegt. Demgegenüber könnten Erbfaktoren, falls sie überhaupt bei der Entstehung und dem Verlauf einer Cirrhose eine Rolle spielen, außer für die Cirrhosebereitschaft an sich auch für die Ausbildung einer bestimmten Cirrhoseform von Bedeutung sein. Wenn wir das Endergebnis einer hypothetischen Schädigung der Leber als eine Reaktion des Organismus dieser Schädigung gegenüber auffassen — und zu solcher Betrachtungsweise sind genügend Gründe vorhanden —, dann würde man, zumal ein deutlicher Einfluß eines bestimmten Giftes auf die Ausbildung einer bestimmten Cirrhoseform im allgemeinen nicht erkennbar ist, die Art der Reaktion und ihr anatomisches und funktionelles Erscheinungsbild

als individuell charakteristisch und damit als erbgebunden oder erbabhängig ansehen können. Es würde demnach in Zukunft bei den familiären oder Zwillingsbeobachtungen von Cirrhose zu beachten sein, ob eine Cirrhose an sich besteht und ob die spezielle Form der Cirrhose familiäre Ähnlichkeiten ausweist.

Wir wissen heute, daß eine große Anzahl von exogenen und endogenen Noxen hepatotrope Wirkungen auszuüben in der Lage ist. Wir wissen weiter, daß bei den meisten Menschen viele hepatotrope Noxen innerhalb des Lebens zur Wirkung gelangen. Wir können solche Leberschädigungen im Verlauf der verschiedenen Infektionskrankheiten und vieler banaler Infekte nachweisen, wir kennen die leberschädigende Wirkung von Phosphor, Arsen, Blei und anderen Schwermetallen, von Helvellsäure bei den Pilzvergiftungen, von Thyroxin, Adrenalin und vielen anderen Noxen und können die hiernach auftretenden Leberschädigungen sowohl klinisch als auch anatomisch einwandfrei feststellen; und doch erkrankt von allen so geschädigten Lebern immer nur ein kleiner Teil an einer Lebercirrhose. Der weit größere Teil heilt ohne Rückstand restlos aus. Ist auch der Grund hierfür sicher zum Teil in einer für die Ausbildung einer Cirrhose unzureichenden Giftdosis zu suchen, so kennen wir von Tierversuchen her eine unterschiedliche Resistenz verschiedener Tiere und Tierarten der gleichen Giftdosis gegenüber, so daß auch Differenzen in der Abwehrfähigkeit der Leberzelle vorhanden sein müssen. Diese könnten ebenfalls peristatische Gründe haben und in wechselndem Glykogengehalt der Leberzelle begründet sein. Aber auch der Glykogengehalt der Leber erklärt nicht oder nicht allein, warum im Einzelfall die Resistenz herabgesetzt oder gesteigert erscheint. Denn weder beim Diabetes mellitus noch bei kachektisierenden Erkrankungen findet man häufiger als sonst eine Lebercirrhose, und bei der hypophysären Kachexie (*Morbus Simmonds*) besteht trotz des langen Bestehens der geradezu klassischen Abmagerung und der Glykogenverarmung keineswegs gehäuft eine Cirrhosis hepatis. Im Falle des Fehlens bekannter hepatotroper Gifte wird das Zustandekommen schwerer Leberparenchymerschädigungen durch die Annahme von Kombinationsschäden durch mehrere im einzelnen unterschwellige Gifte erklärt, wobei der Beweis für das Vorhandensein solcher kombinierter Schädigungen meist schuldig geblieben wird.

Mag nun auch in einer Reihe von Fällen ein solcher Kombinationsschaden wirklich vorliegen und auch Ursache einer zur Lebercirrhose führenden Leberzellschädigung sein, mag auch gelegentlich Glykogenmangel für die herabgesetzte Resistenz der Leber verantwortlich sein, so bleiben doch eine große Reihe von Fällen übrig, in denen alle diese ätiologischen Erklärungsmöglichkeiten nicht befriedigen. In diesen Fällen müßten wir damit rechnen oder doch danach suchen, ob nicht anlagemäßig Abwegigkeiten in der Entgiftungsfunktion und in der Abwehrbereitschaft der Leber auch physiologischen im Stoffwechsel entstehenden Noxen gegenüber bestehen, die erblichen Charakter tragen. Es scheint uns damit die Möglichkeit gegeben, daß die Erbanlage der Leber ihre Resistenz gegenüber dem Einfluß der verschiedenen während des Lebens auf die Leberzellen einwirkenden Schädlichkeiten bestimmt. Bei einer erbgebundenen Resistenzschwäche der Leber müßte die Tendenz zur Parenchymdegeneration groß sein und die Leberzellschädigung schon bei unbedeutenden umweltbedingten Anlässen erfolgen.

Ist eine Leberzellschädigung erfolgt, so könnte die Reaktion der Leber ebenfalls individuell verschieden erfolgen und je nach der genotypisch gesteuerten Reaktionsrichtung im einen Falle eine hypertrophische, im anderen eine atrophische Form und in wieder anderen Fällen eine Mischform der Cirrhose zur Entwicklung kommen lassen. Wenn auch alle diese Entstehungsmöglichkeiten der Cirrhose und ihrer Form aus genotypischen Abartungen heute noch keineswegs

bewiesen oder auch nur beweisbar sind, so scheint uns doch sowohl aus allgemein pathologischen als auch klinischen Erfahrungen heraus für die Berechtigung solcher pathogenetischen Betrachtungen eine gewisse Wahrscheinlichkeit zu bestehen.

Eine weitere für die Entstehung der Lebercirrhose bedeutungsvolle Fragestellung ergibt sich aus der Tatsache, daß die Lebercirrhose nur ausnahmsweise als primäre Erkrankung in Erscheinung tritt, daß sie vielmehr in überwiegendem Maße als Sekundärleiden oder Folgezustand einer vorausgehenden anderen Erkrankung angetroffen wird. Die postinfektiösen Cirrhosen bei Lues, Malaria, Morbus Bang u. a., sowie jene durch bekannte Gifte wie Phosphor, Antimon, Kieselsäure u. a. hervorgerufenen Cirrhoseformen spielen in der Häufigkeitsskala gegenüber den sog. ursächlich unbekanntem Cirrhosen nur eine unbedeutende Rolle. Auch innersekretorische Störungen, wie der Morbus Basedow führen zwar zu Leberschädigungen; echte Cirrhosen hierbei sind aber wohl nicht häufiger als auch sonst im Bevölkerungsdurchschnitt. Das größte Kontingent der Cirrhosen wird ursächlich dem Alkohol und seinen Schäden zur Last gelegt. Je länger man sich hingegen mit der Ätiologie der Cirrhose beschäftigt, um so häufiger wird der Alkohol jedoch auch bei peinlichster und kritischer Anamnese als einleuchtender ätiologischer Faktor vermißt, oder er müßte denn, da lebenslängliche Antialkoholiker im Cirrhosealter heute kaum existieren, mit genau dem gleichen Recht auch für die Ätiologie die meisten anderen Erkrankungen im späteren Lebensalter ursächlich verantwortlich gemacht werden. Das geht aber nicht an und wird auch vernünftigerweise nicht behauptet. Wenn es nun im Tierversuch nicht gelingt, durch parenterale Alkoholgaben eine Lebercirrhose zu erzeugen, während viele andere der auch für den Menschen leberschädigenden Gifte im Tierversuch bei parenteraler Einführung hepatotrop wirken, dann liegt unseres Erachtens kein Anlaß mehr vor, dem Alkohol für die Entstehung der Lebercirrhose eine so überragende Bedeutung beizumessen, wie das im Schrifttum lange geschehen ist und heute noch überwiegend geschieht. Wir müssen uns endlich damit abfinden, daß der Alkohol nicht direkt und primär hepatotrop wirkt, und müssen ihn als alleinige, entscheidende und maßgebliche Cirrhoseursache entthronen, weil seine vermutete Sonderstellung in der ätiologischen Cirrhoseforschung jeden Fortschritt gedanklich verbaut. Es nützt auch nichts, wenn von manchen Seiten ausweichend betont wird, daß die Alkoholwirkung die Leberzelle nicht direkt zu treffen braucht, sondern daß sie durch Schädigungen der Leberzelle den Angriff der Darmtoxine vorbereite (HOPPE-SEYLER) oder daß Alkoholschädigungen der Erythrocyten sekundär zu Leberzellschädigungen führen oder das toxische Cholangien oder aufsteigende Cholangitiden unter dem Einfluß des Alkoholgenusses entstünden und den Schaden an die Leberzelle herantrügen. Wichtig ist zu erkennen, daß mit und ohne Alkohol, sowohl mit als auch ohne die oben erwähnten bekannten infektiösen und toxischen hepatotropen Noxen Cirrhosen zur Ausbildung gelangen, und daß diese Cirrhosen an Zahl alle anderen ätiologisch bekannten Formen weitaus überwiegen. Erst nach solcher klarer Erkenntnis kann die Suche nach dem häufigsten cirrhoseerzeugenden Faktor wirksam gestaltet werden.

Schon lange ist bekannt, daß zu den gewöhnlichsten präcirrhotischen Erscheinungen Klagen von seiten der Verdauungsorgane gehören. Verdauungsstörungen verschiedener Art, Obstipation im Wechsel mit Durchfällen, Flatulenz, Spannungsgefühl im Leib, drückende Empfindungen nach der Nahrungsaufnahme, also kurz Verdauungsstörungen treten als sog. dyspeptisches Vorstadium der Cirrhose auf. Trotz dieser Kenntnis wurde aber nur selten der Schluß gezogen, daß der Magen-Darmkanal vor der Lebercirrhose erkrankt sein müßte. Vielmehr wird auch heute noch durch die meisten Lehr- und Handbücher die Ansicht

fortgetragen, daß diese Magen-Darmstörungen zwar klinisch frühzeitig in Erscheinung träten, in Wirklichkeit aber schon Ausdruck einer zwar noch nicht sicher feststellbaren, aber wahrscheinlich anatomisch bereits vorhandenen Cirrhose seien. Für diese Ansicht gibt es aber keine auch nur einigermaßen gesicherte Beweise. Ja, in einer großen Reihe von Fällen bestehen zwar unbeachtet gebliebene und zur Gewöhnung gewordene, aber bei genauer anamnestischer Erhebung doch einwandfrei herauslösbare dyspeptische Symptome seit vielen Jahren, die allerdings erst Monate oder wenige Jahre vor der Diagnosestellung der Cirrhose stärker und merkbarer in Erscheinung getreten sind. Untersucht man genauer, so findet man im Frühstadium der Cirrhose mit Regelmäßigkeit eine Gastroenteritis, die gastroskopisch und röntgenologisch an Passageveränderungen im Dünndarm, Spiegelbildungen, Faltenverbreiterungen und klinisch an gärungs- oder fett-dyspeptischen Stühlen einwandfrei erkannt werden kann.

Das Vorstadium der Cirrhose ist also eine Gastroenteritis, wobei teils die Duodenitis oder die Jejunitis oder die Ileitis stärker in Erscheinung tritt. Diese Erkrankung verdankt, wie oben in dem entsprechenden Kapitel ausgeführt, einer Koordinationsstörung im Betriebe der Magen-Darmfunktion im vegetativen Gleichgewicht, d. h. einer neuromuskulären und neurovasculären und neurohumoralen Betriebsstörung in der Mehrzahl der Fälle ihre Entstehung. Daß auch exogene Bedingungen wie Alkoholabusus, unzureichende Lebens- und Essensweise u. a. an der Auslösung und Verstärkung der enteritischen Erscheinungen mitwirken, ist fraglos. Aber auch in diesen Fällen spielt der Alkohol nur eine Partialrolle und hat häufig genug gar keine Bedeutung für den Beginn und den Fortgang der Magen-Darmerkrankung, die ebenso wie die Lebercirrhose sowohl bei Nichtalkoholikern als auch bei Frauen auftritt, die nie oder nie in ausschlaggebenden Mengen Alkohol genossen haben.

Der Weg, auf dem die Lebercirrhose aus der Gastroenteritis entsteht, ist ein zweifacher. Entweder werden durch verstärkte Resorption von normalen Darmgiften oder von pathologischen Verdauungsprodukten, sei es daß sie aus den Ingestis, den Verdauungsekreten oder der abnormen Keimbesiedlung stammen, auf dem Portalwege hepatotrope Noxen an die Leberzelle herangetragen, oder es setzt sich die unter anderem auch im Duodenum lokalisierte Entzündung der Darmschleimhaut unter dem Einfluß der den Klappen- und Entleerungsmechanismus an der Papilla Vateri störenden Entzündungszustände kontinuierlich auf die Gallenwege fort und führt zur infektiösen Cholangie, wobei ein Übergreifen an der Stelle der feinsten Gallencapillaren auf die Leberzelle selbst (cholangitische Cirrhose) stattfindet.

Bei diesem so aufgezeigten häufigsten Entstehungsmechanismus der Lebercirrhose ergeben sich auch für die Erbforschung wichtige Hinweise, weil die als Vorkrankheit der Lebercirrhose wichtige Gastroenteritis erst in einer Reihe von Fällen aus der erblich bedingten Leberresistenzschwäche die Leberparenchymschädigung mit ihren Folgen der Lebercirrhose zur Manifestation bringen würde. Auch die Gastritis und die Gastroenteritis weisen familiäre Häufungen und wahrscheinlich genotypische Entstehungsbedingungen auf, und so wird beim Vorhandensein einer erblichen Resistenzschwäche der Leber das Bestehen einer erblichen Anlage zur Funktionsstörung im Magen-Darmkanal fördernd und in vielen Fällen überhaupt erst entscheidend die Manifestation der krankhaften Leberanlage ermöglichen.

Es ist also vom erbpathologischen Standpunkt aus erforderlich, die Entstehung der Lebercirrhose von drei Gesichtspunkten aus zu betrachten, und das wird auch für die zukünftige Forschung wichtig sein, wenn Manifestationsschwankungen, die sicher vorkommen, auf Verständnis stoßen sollen.

1. Besteht ein Erbfaktor für eine funktionelle oder organische Magen-Darmerkrankung ?
2. Besteht ein Erbfaktor für eine Leberschwäche überhaupt ?
3. Sind gewisse Lebercirrhoseformen erblich ?

Bislang sind solche Unterscheidungen und Differenzierungen im Erbgut bei Lebercirrhosen, die in familiärer Häufung angetroffen wurden, nicht gemacht worden. Bei den Fällen des Schrifttums hat die nachträgliche Fahndung nach verschiedenen genotypischen Bedingungen deshalb ihre Schwierigkeiten, weil wir nicht wissen, ob bei der Untersuchung und Beschreibung der Fälle auf die hier angeschnittenen Fragen genügend geachtet wurde. Aus den meisten Beobachtungen und Aufzeichnungen des Schrifttums geht geradezu klassisch hervor, daß das nicht geschehen ist. Insbesondere gilt diese Unterlassung zumeist für den oben aufgeführten Punkt 1 und 3 unserer Forderungen. Die entsprechende Art der Cirrhose ist aus dem klinischen Bild, wie oben begründet, vielfach überhaupt nicht abzulesen. Über die Cirrhoseform kann meist erst der Anatom entscheiden. Ob weiterhin eine Magen-Darmstörung im Sinne einer Dyspepsie bzw. einer Gastroenteritis vorgelegen hat, und ob sie frühzeitig und präcirrhotisch bestanden hat, ist aus den Beschreibungen im Schrifttum oft auch dann nicht zu ersehen, wenn genaue Aufzeichnungen vorhanden sind. Das liegt daran, daß eine Gastroentèritis lange Zeit beschwerdefrei verlaufen kann und auch bei guter Anamnese solange unerkennbar bleiben kann, bis speziell mit guter Untersuchungstechnik danach gefahndet wird. In anderen Fällen dürften bei den häufig recht dürftigen Aufzeichnungen Angaben über das Bestehen präcirrhotischer Magen-Darmsymptome deshalb fehlen, weil der betreffende Autor bei der allgemein verbreiteten und in Hand- und Lehrbüchern wiederzufindenden Ansicht, daß es sich hierbei um Symptome einer bereits bestehenden Lebercirrhose handelt, gar keinen Grund hatte, die Magen-Darmerkrankung pathogenetisch zur Cirrhoseentstehung in Beziehung zu setzen. So müssen wir also Angaben sowohl über die Cirrhoseform als auch über Magen-Darmstörungen in der Cirrhose-literatur unter dem bezeichneten Gesichtspunkt werten. Das Fehlen von Angaben über Magen-Darmsymptome in den familiären Cirrhosefällen darf nicht als Beweis für das Fehlen einer präcirrhotischen Magen-Darmerkrankung betrachtet werden, während das Vorhandensein einer präcirrhotischen Verdauungsstörung nicht als Symptom der Cirrhose, sondern vielmehr unter dem Gesichtspunkt einer pathogenetisch wichtigen Vorkrankheit angesehen werden muß.

Bei der Sichtung des Schrifttums werden wir wieder zwischen Zwillingsbeobachtungen und Familienuntersuchungen trennen, um im einzelnen zum Wert und zum Ergebnis Stellung zu nehmen. Daß bei der Lebercirrhose erbliche Entstehungsbedingungen überhaupt eine Rolle spielen können, zeigen *Zwillingsbeobachtungen*, bei denen beide Partner gleichartig erkrankt waren. Die Zahl solcher Beobachtungen ist allerdings gering und die älteren von ihnen sind wenig verwertbar, weil über die Eiigkeitsdiagnose nichts bekannt ist.

So stammt die älteste aus dem Jahre 1850 (zit. nach SIEMENS), nach der ein Paarling von 60jährigen Vergoldern und Säufern laut Obduktionsbefund an einer Lebercirrhose, der andere an einem anderen Ort in der gleichen Stunde an demselben Leiden verstorben sein soll. Den gleichen Mangel in der Zwillingsdiagnose hat eine Beobachtung von ELY THEODORE (zit. nach SCHUSCHIK), bei der es sich um gleichzeitig an einer Lebercirrhose erkrankte 4-jährige Zwillinge handelt, die seit ihrem 15. Lebensmonat täglich Kognak bekommen hatten. Die dürftigen klinischen Befunde lassen nur mit Vorsicht eine gleichartige Erkrankung vermuten, und pathologisch-anatomisch ist lediglich bei einem Paarling eine mit Miliartuberkulose komplizierte atrophische Cirrhose gesichert.

Aus jüngerer Zeit sind von UMBER und von LANGBEIN je ein EZ-Paar mit Lebercirrhose eingehender beschrieben worden.

UMBERS EZ infizierten sich am gleichen Tage in ihrem 24. Lebensjahr an der gleichen Person mit einer Lues, wurden in der Folgezeit ausgiebig antiluisch behandelt, so daß die Wa.R. seit Jahren negativ und luische Krankheitserscheinungen niemals aufgetreten waren. Obwohl Alkoholmißbrauch von beiden Zwillingen nicht getrieben worden war, erkrankte der eine Paarling im 51. Lebensjahr an einer typischen LAËNNECSCHEN Lebercirrhose mit hartem Milztumor, Darmblutungen, Leberverkleinerung, Ascites, Subikterus und Urobilinogenurie bei negativem Wa.R. und starb noch im gleichen Jahre. Sein Zwillingenbruder erkrankte 3 Jahre später ebenfalls an den klassischen Zeichen einer LAËNNECSCHEN Cirrhose mit typischem graubraunen, subikterischen Kolorit, Meteorismus, Caput medusae und Ascites, Milztumor und Urobilinurie, ebenfalls ohne Zeichen einer seropositiven Lues.

Auch bei den von LANGBEIN beschriebenen Zwillingen handelt es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um EZ.

Der eine Paarling war von Beruf Gastwirt und hatte dem Alkohol fleißig zugesprochen, ohne indessen als Säufer gegolten zu haben. Sein Bruder, von Beruf Flaschner, liebte ebenfalls den Alkohol und trank zeitweise 13 Schoppen Wein täglich. Dieser erkrankte im 55. Lebensjahr. Er wurde kurzatmig, bekam Ödeme an den Beinen und hatte ein unbehagliches Gefühl im Leib. Außerdem litt er an Verstopfung. Später trat Ascites hinzu, der Leib wurde hart und gespannt, die Beinödeme nahmen zu. Die Leber überragte den Rippenbogen um Handbreite. Im Krankenhaus wurde die Diagnose Lebercirrhose gestellt. Sein Zwillingenbruder starb mit 56 Jahren ebenfalls an einer ärztlich diagnostizierten Lebercirrhose, nachdem schon wenige Jahre vor dem Tode ein Ascites aufgetreten war.

Das sind aber die einzigen Zwillingenbeobachtungen über Lebercirrhose, die wir im Schrifttum auffinden konnten. Die älteren Mitteilungen haben, wie erwähnt, keinen Wert, weil Eiigkeitsuntersuchung, klinische und anatomische Befunde völlig unzureichend sind. Die neueren Mitteilungen über konkordante EZ von UMBER und LANGBEIN stellen einen ersten Anhaltspunkt für das Vorhandensein genotypischer Faktoren beim Auftreten einer Cirrhosis hepatis dar, ohne bislang Beweiskraft zu besitzen. Der gleichzeitige luische Infekt am gleichen Partner bei dem UMBERSCHEN Fall und die ebenfalls überaus ähnliche Gestaltung der Lebensbedingungen (Alkoholmißbrauch) bei den LANGBEINSCHEN Zwillingen läßt die Möglichkeit offen, daß nicht das Erbe, sondern die Umwelt mit ihren gleichen Schädlichkeiten bestimmend auf die Entwicklung der Lebercirrhose und damit auf die Konkordanz Einfluß genommen hatte; und so läßt sich einerseits wegen der Dirftigkeit des vorliegenden Materials und andererseits wegen der sehr ähnlichen und möglicherweise entscheidenden Umweltbedingungen in den angezogenen Fällen ein positiver Schluß für den Erbeinfluß beim Zustandekommen der Lebercirrhose aus diesen Zwillingenbeobachtungen nicht ziehen.

Im Gegensatz zu der geringen Zahl von Zwillingenbeobachtungen wird das *familiäre Vorkommen* von Lebercirrhose viel häufiger beschrieben und besonders im kinderärztlichen Schrifttum finden sich solche Befunde in großer Zahl. Die ersten Beobachtungen über familiäres Vorkommen von Cirrhosen stammen von amerikanischen Autoren aus den letzten 2 Jahrzehnten des vorigen Jahrhunderts.

MARSH berichtete ohne nähere Angaben von einem 18jährigen Mädchen mit Lebercirrhose, dessen Vater 1 Jahr vorher an diesem Leiden gestorben war. STAPLES zufolge litt ein 16jähriger Junge an einer Cirrhose, dessen 2 Schwestern innerhalb von 2 Jahren dem Leiden ebenfalls erlegen waren. Genauere Beschreibungen und Sektionsbefunde fehlen. Nach HOWARD erkrankten Bruder und Schwester im Alter von 8 bzw. 9 Jahren nacheinander an einer ziemlich akut verlaufenden Cirrhose mit Fieber, leichtem Ikterus, Anämie, Leukopenie, Ascites, Ödemen, Milz- und Leberschwellung. Sie starben an ihrer Krankheit. Die Sektion bestätigte die Diagnose. Eine ähnliche Beobachtung ohne nähere Angaben teilte JOLLYE mit. In seinem Falle erkrankten Bruder und Schwester mit 9 bzw. 11 Jahren.

Die erste Beobachtung aus Deutschland stammt von HASENCKLEVER (1898).

Die Krankengeschichten dieser jugendlichen Geschwister (2 Mädchen, 1 Junge) lassen die Zeichen einer Lebercirrhose einwandfrei erkennen. Die genaue Untersuchung der übrigen Familienangehörigen ergab keine Anhaltspunkte für Leber- und Milzvergrößerungen. Blutsverwandtschaft der Eltern bestand nicht. Irgendwelche maßgeblichen hepatotropen Noxen wie Alkohol und Lues konnten in der Familie und bei den erkrankten im Wachstum gehemmten Geschwistern ausgeschlossen werden. Im Gegensatz hierzu wurde von GLEINITZ bei einem cirrhotischen Geschwisterpaar eine kongenitale Lues verantwortlich gemacht. Doch hält die Sicherung dieser Ätiologie, die bei dem einen Partner auf Grund der Autopsie,

bei dem anderen auf Grund der Anamnese und der günstigen Jodkaliwirkung erfolgte, einer strengen Kritik nicht stand. Gleichartige Störungen bei 3 Familienmitgliedern in 2 Generationen sah PLEHN. Zwei Geschwister (Mädchen von 16 Jahren und junger Mann von 26 Jahren) litten an Ikterus, Leber- und Milzschwellung und Anämie, und der Vater soll in der Kindheit oft Gelbsucht und später eine große Leber und Milz gehabt haben. PLEHN nahm eine ererbte Disposition für die Entstehung des bei beiden Geschwistern gutartig verlaufenden Leidens in dieser Familie an. Es läßt sich aus der vorliegenden Beschreibung zwar nicht sicher feststellen, aber vermuten, daß es sich bei der Beobachtung von PLEHN um Fälle von familiärer splenomegaler Cirrhose (s. später) gehandelt hat.

Auffälligerweise nehmen die Beobachtungen über kindliche familiäre Cirrhosen im Schrifttum einen recht großen Raum ein. Sie sind noch mehr als die Untersuchungen bei Erwachsenen geeignet, Licht auf die erblichen Bedingungen beim Zustandekommen dieser Lebererkrankung zu werfen.

Im frühkindlichen Alter fand SCHUSZIK Cirrhosen bei 3 Kindern gesunder Eltern. Zunächst erkrankten nacheinander 2 Schwestern im Alter von $2\frac{1}{2}$ und $2\frac{1}{4}$ Jahren an einer schleichend beginnenden, tödlich verlaufenden Gelbsucht, die mit Obstipation, acholischem Stuhl und Bilirubinurie einherging. Später kam ein drittes Kind mit $1\frac{3}{4}$ Jahren aus derselben Familie mit den gleichen Symptomen in klinische Behandlung und starb nach 7 Monaten an einer autoptisch festgestellten HANOTSchen Lebercirrhose. Lues oder Alkoholmißbrauch waren nicht feststellbar. Eine weitere Beobachtung von WUNDERLICH, bei der in einer Familie 2 Schwestern an einer Lebercirrhose nach Alkoholmißbrauch erkrankten, finden sich in der gleichen Arbeit von SCHUSZIK kurz zitiert. In weiteren Fällen von BISCHOFF und BRÜHL erkrankten 3 Schwestern zwischen 11 und 16 Jahren nacheinander etwa im 11. Lebensjahr an einem chronischen Ikterus mit bedeutender Leber- und Milzschwellung. Die Erkrankung verlief bei den Geschwistern in Remissionen mit akuten Verschlimmerungen, wurde mit zunehmendem Alter der Kranken immer schwerer und führte bei der ältesten Schwester schließlich zum Tode. Die körperliche Entwicklung dieser Mädchen war vom Auftreten der ersten Beschwerden an ebenso gehemmt wie in den später erwähnten Fällen von SZANTÓ, bei denen drei Geschwister an einer familiären, splenomegalen, atrophischen Lebercirrhose litten. Auch die von BISCHOFF und BRÜHL beschriebenen Beobachtungen gehören möglicherweise zu den splenomegalen Cirrhosen (s. später).

Ähnliche Entwicklungsverzögerungen fanden ferner DEBRÉ, SEMELAIGNE und LAMY bei einer Hepatosplenomegalie von zwei Schwestern, von denen die ältere neben der Leber- und Milzvergrößerung einen starken Ikterus, Pruritus, acholische Stühle, Bilirubinurie, Urobilinurie, und Cholieurie aufwies, während bei der jüngeren Schwester der Ikterus fehlte und im Urin nur wenig Urobilin, Spuren von Gallensäure und kein Bilirubin nachweisbar war. Kürzlich (1938) haben DEBRÉ und SERINGE über ganz ähnliche Krankheitserscheinungen bei einem später geborenen Kind aus derselben Geschwisterschaft berichtet. Bei dem Knaben traten etwa um das 4. Lebensjahr zuerst acholische Stühle und ein Pruritus auf. Die Leber war vergrößert. Wenig später stellte sich ein zunehmender Ikterus ein. Neben der Lebervergrößerung fand sich auch eine große Milz, ferner Bilirubinurie und Urobilinurie. Im Laufe der folgenden 2 Jahre nahmen die Krankheitserscheinungen, insbesondere die Leber- und Milzvergrößerung, langsam zu. Möglicherweise gehört auch diese Beobachtung zu den splenomegalen Cirrhosen (s. später).

Weitere von HALBERTSMA beschriebene Geschwister, drei von LANGMEAD beobachtete Brüder im Alter von 9, 11 und 13 Jahren und zwei Geschwister von PATTERSON im Alter von 2 und 4 Jahren gehören ebenfalls zu den familiären Lebercirrhosen, bieten aber keine Besonderheiten.

Man könnte vermuten, daß bei familiären Häufungen der kindlichen Cirrhosefälle äußere Schädlichkeiten gleichsam als familiäres Charakteristikum bestehen, einwirken und so stark in den Vordergrund treten, daß sie als äußere Entstehungsbedingungen zur Ausbildung einer Lebercirrhose völlig ausreichen. Dann würde die Familiarität nicht genotypisch, sondern durch eine familien-traditionelle Peristase bedingt sein. Demgegenüber muß jedoch festgestellt werden, daß einerseits von solchen äußeren Bedingungen in den betreffenden Beobachtungen nichts bekannt geworden ist (wie in den Beobachtungen von SCHUSZIK), und daß andererseits in einzelnen Familienbeobachtungen, bei denen sich der Hinweis auf eine vermutete Noxe findet, diese nur bei einem Teil der Erkrankungen von Bedeutung sein konnte, bei anderen Familienmitgliedern aber keine ausschlaggebende Rolle gespielt haben kann. Das zeigt recht eindrucksvoll eine Familienbeobachtung von DEUSCH, wo Mutter, Sohn und Tochter an einer Lebercirrhose litten.

Während die Mutter der kranken Geschwister eine typische Lebercirrhose auf luischer Basis aufwies und bei antiluischer Behandlung gebessert wurde, ging der Sohn an einer Lebercirrhose zugrunde, ohne daß Zeichen von Lues bei ihm gefunden wurden. Eine Tochter litt an einer beginnenden Cirrhose. DEUSCH hält es für sehr wahrscheinlich, daß neben der Lues der Mutter eine konstitutionelle Disposition bei der Entstehung der Lebercirrhose wirksam gewesen ist.

Aus diesen Beispielen scheint uns hervorzugehen, daß die Lebercirrhose in einer nicht ganz kleinen Zahl von Familien gehäuft vorkommt, so daß an konstitutionelle Faktoren für die Entstehung dieser Erkrankung zu denken ist. Diese Faktoren scheinen nicht in den familiären eigentümlichen Lebensbedingungen begründet zu liegen, teils weil spezielle hepatotrope Noxen in den Umwelteinflüssen bei diesen Familien in der Mehrzahl der Fälle nicht auffindbar waren, teils weil selbst in dem einen Beobachtungsfall von DEUSCH, bei dem eine Lues zwar beim Zustandekommen der mütterlichen Erkrankung eine Rolle spielte, bei der Cirrhose zweier Kinder aber ohne Bedeutung war, soweit sich das aus den guten Beschreibungen der Fälle ohne Obduktionsbefund schließen läßt. Gegen die ausschlaggebende und entscheidende Bedeutung von Umwelt- und Lebensbedingungen für die Entstehung der familiär gehäuft auftretenden Lebercirrhose spricht aber noch ein weiteres Argument. Nur in einzelnen Zwillingbeobachtungen (UMBER, LANGBEIN) war die Cirrhose wie gewöhnlich eine Alterserkrankung. In der überwiegenden Zahl der Familienuntersuchungen bevorzugte die Cirrhose die jugendlichen Jahrgänge (HASENCLEVER, PLEHN) und in einer beträchtlichen Beobachtungsreihe sind geradezu die kindlichen Lebensalter befallen (SCHUSZIK, BISCHOFF, BRÜHL u. a.). Das spricht sehr zugunsten einer erbbedingten Anlagestörung, die sich auch ohne begünstigende Umweltfaktoren schon in früher Jugend zu manifestieren vermag. Wenigstens gilt das für die jugendlichen und kindlichen Cirrhosen. Ob auch die Alterscirrhosen, die das größte Kontingent aller derartiger Erkrankungen darstellen, ebenfalls idiopathischen Entstehungsbedingungen folgt, ist aus dem bislang bekannt gewordenen Material nicht zu erschließen. Eine gewisse Möglichkeit liegt aber auch hier vor, wenn man den wenigen Zwillingbeobachtungen von UMBER und LANGBEIN Bedeutung beimessen will. Immerhin besteht bei den meisten von ihnen eine erkennbare peristatische ätiotrope Noxe, so in dem Fall von UMBER eine Lues und bei dem von LANGBEIN Alkoholabusus. Es könnte also die Konkordanz in diesen Fällen auch durch gleiche Umweltschädlichkeiten zustande gekommen sein. Doch müssen weitere Zwillingbeobachtungen abgewartet werden, bis sich die Frage entscheiden läßt, ob auch die Cirrhose höherer Lebensalter erb-eigentümliche Entstehungsbedingungen hat. Bis zur Herbeischaffung größeren Zwillingsmaterials kann schon heute für die jugendlichen Cirrhosen angenommen werden, daß ihre Entstehung entscheidend durch krankhafte Erbanlagen beeinflußt wird. Die Schädigungen, die im Laufe eines ganzen Lebens die Leber zu treffen vermögen, sind so vielgestaltig und so zahlreich, daß mit großer Wahrscheinlichkeit auch die Ungunst der Umweltbedingungen allein in der Lage ist, den einzigen oder überwiegenden Grund für die Entwicklung der Lebercirrhose abzugeben. Ob nicht aber auch bei überwiegender hepatotroper Peristase doch ein Anlagefaktor auch bei den Spätcirrhosen mitbeteiligt ist, erscheint uns deswegen nicht unwahrscheinlich, weil fast alle bekannten hepatotropen Noxen auch andersartig organotrop, z. B. vasotrop, cardiotrop, medullotrop zu wirken in der Lage sind. So erscheint uns die Annahme zum mindesten als Arbeitshypothese nicht unberechtigt, daß vornehmlich jene Menschen ihre Cirrhose erleben, id est: an ihr erkranken, bei denen neben der Auswirkung hepatotroper peristatischer Noxen auch ein Anlagefaktor für die Ausbildung einer Lebercirrhose vorhanden ist. Wie im Entstehungskomplex vieler Erkrankungen würden dann im Falle der überwiegenden Bedeutung des Anlagefaktors die Leber schon im Rahmen ihrer

physiologischen, assimilatorischen und dissimilatorischen Tätigkeit unter der Fülle ihrer Entgiftungsaufgaben erliegen und mit einer cirrhotischen Umbildung antworten. So würden sich die in kindlichen und jugendlichen Lebensaltern manifestierenden Cirrhosen erklären. Im Falle geringerer Valenz dieses Anlagefaktors würden erst massivere Schädlichkeiten oder deren Häufung in einem längeren Leben voraussichtlich zur Lebercirrhose führen. Bei fehlender Anlage werden im Falle gleicher ungünstiger peristatischer Bedingungen frühzeitiger Organkrankheiten anderer Art in den Vordergrund treten, bevor eine Lebercirrhose zur Entstehung gelangen konnte. Oder anders ausgedrückt: Manifestationsschwankungen des genotypischen Cirrhosefaktors erklären sich aus der peristatischen Zusatzsymptomatik.

So nehmen wir heute als wahrscheinlich an, daß äußeren Faktoren für die Entstehung der Lebercirrhose keine ausschlaggebende Bedeutung zuzukommen scheint. Während Anlagefaktoren beim Zustandekommen der Cirrhose grundlegend mitwirken, sind Umwelt- und Schädigungsfaktoren höchstens im Sinne der Begünstigung oder der Auslösung von Einfluß.

In den mitgeteilten Familienbeobachtungen fällt auf, daß bei den genauer beschriebenen Cirrhosefällen das äußere Erscheinungsbild der Erkrankung eine zum Teil auffällige Ähnlichkeit aufweist. Bei den Fällen von typischer LAËNNECScher atrophischer Lebercirrhose ist in der Regel ein Ascites vorhanden, während Ikterus und Milztumor im Erscheinungsbild zurücktreten und meist fehlen. Daß sub finem vitae sich ein Ikterus entwickeln kann und in einzelnen Fällen der Ikterus auch frühzeitiger auftritt, sei nicht bestritten, aber die Regel ist das nicht. Wenn nun in den Fällen familiärer Erkrankung, wie z. B. bei den Beobachtungen von HOWARD, PLEHN, SCHUSZIK, BISCHOFF und BRÜHL, DEBRÉ, SEMELAIGNE und LAMY neben dem Ascites der Ikterus und der Milztumor besonders in Erscheinung tritt und bei allen Erkrankten gleichmäßig angetroffen wird, so muß diese Tatsache auffällig erscheinen und könnte unseren früher ausgesprochenen Gedanken stützen, daß nicht nur die Entstehung der Lebercirrhose an sich erblichen Einflüssen gehorcht, sondern auch die Extensität und Intensität, die Art und die Verteilung der pathologischen Reaktionen innerhalb des betroffenen Organs idiotypisch gelenkt wird. Ganz gleichgültig, ob der Ikterus bei der Lebercirrhose durch Stauung in den Gallencapillaren oder durch Gallenübertritt aus den geschädigten Parenchymzellen ins Lymph- und Blutgefäßsystem zustandekommt, er kann nur entstehen, wenn in den geschädigten und gestauten Gebieten Galle produziert wird, und wenn diese Gebiete eine größere Ausdehnung haben. Wenn im Verlaufe einer atrophischen Cirrhose der Ikterus im allgemeinen zu fehlen pflegt, so kann der Grund nur darin liegen, daß die cirrhotischen Teile ihre gallenbildende Funktion entweder eingestellt oder im Verhältnis zum Gesamtorgan eine geringe Ausdehnung haben. Tritt also der Ikterus bei familiären Cirrhosen überwiegend häufig und anscheinend schon frühzeitig zutage, so muß entweder die Extensität der cirrhotischen Gewebsveränderungen im Gegensatz zu denen der Alterscirrhosen eine größere sein oder die gallebildende Funktion der erkrankten Gebiete muß noch erhalten sein, während sie bei den typischen Alterscirrhosen frühzeitig darniederliegen würde. Jedenfalls liegt hier eine beachtenswerte Besonderheit der familiären Cirrhosen vor, der in zukünftigen Untersuchungen Rechnung getragen werden muß.

Aber nicht nur das symptomatische Erscheinungsbild der Cirrhosen weist große Ähnlichkeit auf, sondern auch die Form der Cirrhose im anatomischen Sinne scheint genotypische Charakteristika zu haben. Auch an diese Möglichkeit hatten wir bereits gedacht. Die Beobachtung von UMBER über konkordantes Auftreten von LAËNNECScher Cirrhose bei EZ ist ein markantes Beispiel hierfür.

Das Bestehen einer HANOTSchen Cirrhose bei 3 Geschwistern im Kleinkindesalter (BISCHOFF und BRÜHL) bringt die erste Bestätigung für diese Annahme. Weitere müssen abgewartet werden. Es erscheint notwendig, in Zukunft auch dem pathologisch-anatomischen Zustandsbild familiärer Cirrhosen die gleiche Beachtung zu schenken wie dem klinischen Erscheinungsbild, um die Frage der Entscheidung zuzuführen, ob neben der Anlage zur Cirrhoseentstehung ein weiterer Faktor für die Ausbildung einer bestimmten Cirrhoseform verantwortlich gemacht werden muß.

Eine besondere Form der Cirrhose, sowohl bezüglich des klinischen Krankheitsbildes als auch des pathologisch-anatomischen Befundes, liegt bei den sogenannten *splenomegalen Cirrhosen* (EPPINGER) vor. Wie schon der Name besagt, ist das Auffällige dieser Erkrankung ein großer Milztumor. Wenn auch bei den anderen Cirrhoseformen die Milzvergrößerung eine im einzelnen wechselnde, im allgemeinen aber konstante Begleiterscheinung darstellt, so bleiben ihre Ausmaße bei den gewöhnlichen Cirrhosen doch in mäßigen Grenzen. Aber schon die HANOTSche Cirrhose zeigt neben dem charakteristischen Ikterus oft recht große Milztumoren. Die echten splenomegalen Cirrhosen, deren Milz oft um das 8—10fache der Norm vergrößert ist und den leukämischen Milzen nur um Unwesentliches nachzustehen brauchen, zeichnen sich aber noch durch charakteristische Blutbildveränderungen aus, die den gewöhnlichen Cirrhosen nicht oder wenigstens nicht in so ausgesprochenem Maße eigentümlich sind. Leukopenien, Thrombopenien und langsam fortschreitende sekundäre Anämien hyper- oder meist hypochromen Charakters stellen dabei so auffällige und konstante Symptome dar, daß es noch heute diskutabel ist, ob man diese Erkrankungen zu den Blutkrankheiten, zu den Erkrankungen der Leber, der Milz oder des Reticuloendothels rechnen soll, zumal die Blutveränderungen schon vor der Ausbildung echter Cirrhosen in Erscheinung zu treten pflegen. Während GUTZEIT und WENDT Erkrankungen dieser Art, die übrigens überwiegend bei Jugendlichen auftreten und oft unter der falschen Diagnose einer Milzvenenthrombose laufen, als Folge und in Abhängigkeit von Gastroenteritiden gesehen und beschrieben haben und damit die Schädigung des hepatolienalen Systems durch portal transportierte Toxine in den Mittelpunkt des ätiologischen Geschehens gestellt haben, erscheint auch jene andere Ansicht diskutabel, die die Schädigung von Leber und Milz vom großen Kreislauf her aus der Quelle von Allgemeininfektionen kommen sehen. Doch ist das hier ohne Belang. Wichtig erscheint für das klinische Bild nur, daß das hauptsächlich und zunächst erkrankte Organ die Milz ist; denn ihre Sonderstellung im Krankheitsgeschehen verursacht nicht nur die Blutveränderung, sondern ihre Entfernung (Splenektomie) bringt sie auch schlagfertig zum Verschwinden. Die große Ähnlichkeit dieser Krankheit mit dem BANTTischen Syndrom, das in unseren Breiten nicht existiert (EPPINGER), hat oft zu Verwechslungen beider Krankheiten im Schrifttum geführt. Bei beiden ist im Frühstadium nur die Milz vergrößert, während die Leber nur leichte oder noch gar keine periportalen Rundzellenherde mit oder ohne cirrhotische mesenchymale Reaktion erkennen läßt. Die Lebererkrankung folgt sekundär, wahrscheinlich unter dem Einfluß der hypersplenischen Milz und der von ihr stammenden Übersättigung der Leber mit Blutabbauschlacken. Denn die Funktionsstörungen der Leber (Ikterus, Galaktose- und Lävuloseintoleranz) können im Falle noch vorhandener Regenerationskraft nach der Splenektomie völlig verschwinden. Als Synonyma finden sich in der Literatur die Bezeichnungen: Hypoleukia oder Aleucia splenica (FRANK) und die ebenfalls von FRANK inaugurierte splenopathische Markhemmung.

Die splenomegale Cirrhose wird gelegentlich familiär angetroffen. In der Literatur sind die Fälle oft schwer aufzufinden, weil sie unter den verschiedenen

Krankheitsbezeichnungen laufen. Neben der Bezeichnung „LAËNNECSche oder HANOTSche Cirrhose“ sind sie unter BANTISCHEM SYNDROM, unter Blutkrankheiten wie Hypoleukien, Agranulocytosen, hämolytischen Anämien, Purpuraerkrankungen, hämorrhagischen Diathesen u. a. rubriziert.

Eine bemerkenswerte Familienbeobachtung stammt von OPITZ, die einerseits wegen der für splenomegale Cirrhosen typischen, von GUTZEIT und WENDT beschriebenen enteritischen Vorsymptome und andererseits wegen der ebenso charakteristischen therapeutischen Wirksamkeit der Splenektomie, wohl als sichere splenomegale Cirrhosen anzusprechen ist.

Erkrankt waren zwei Geschwister im Alter von 6 und 10 Jahren (Abb. 18). Die 10jährige Katharina litt im Säuglingsalter an heftigen Durchfällen, die zum Teil mit Gelbsucht einhergingen. Damals soll schon ein Lebertumor und Milzvergrößerung bestanden haben. Mit 3 Jahren trat Ascites auf, der mehrfach abgelassen werden mußte. Später wurde mehrfach die Milz mit Röntgenstrahlen behandelt. Bei der Aufnahme ins Krankenhaus hatte das Kind eine brettharte, unebene, vergrößerte Leber. Die Milz war ebenfalls sehr groß. Ferner bestand eine Leukopenie (1800) und eine Thrombopenie (14700). Die Lävuloseprobe war positiv. Nach der Splenektomie stiegen die Leukocyten bald an, das Kind fühlte sich wohl. Bei dem 6jährigen Bruder war die Anamnese ganz ähnlich. Auch er litt im Säuglingsalter an durchfälligen Stühlen. Frühzeitig wurde bei ihm eine Leber- und Milzschwellung festgestellt. Bei der Krankenhausaufnahme hatte er auf dem Leib von der Mitte des Brustbeines bis zur linken Leistenbeuge einen verdickten Venenstrang und noch weitere Venenkonvolute. Leber und Milz waren stark vergrößert. Es bestand eine Leuko- und Thrombopenie. Leider konnte eine Milzextirpation nicht durchgeführt werden. Die Eltern und zwei weitere Brüder im Alter von 14 und 10 Jahren waren gesund. Alkoholismus der Eltern konnte ebenso wie Lues ausgeschlossen werden.



Abb. 18. Splenomegale Cirrhose bei Geschwistern. (Nach OPITZ.)

Einige weitere Beobachtungen von familiärem Auftreten splenomegaler Cirrhose werden von den Autoren zum BANTISCHEN SYNDROM gerechnet.

BASTAI sah bei drei Mitgliedern derselben Familie die Erkrankung langsam einsetzen, ohne daß anfänglich irgendwelche Beschwerden bestanden. Die Milz wurde bei den Kranken langsam größer. Dieses Wachstum dauerte mehrere Jahre. Hieran schloß sich eine zweite Periode, in der es zu einer Mitbeteiligung der Leber kam. Auch Ascites trat allmählich hinzu. Im Blutbild zeigte sich eine Oligocythämie und Oligochromämie. Auch eine Leukopenie trat auf. Diese Periode dauerte 1 Jahr, schließlich starben die Kranken. Bei der anatomischen bzw. mikroskopischen Untersuchung wies die Milz bei den Kranken ähnliche Verhältnisse wie beim Morbus Banti (Bindegewebswucherung um die Zentralarterie, Hyperproduktion der elastischen Fasern und des Reticulum) auf. Über die Ätiologie konnte nichts sicheres festgestellt werden. Ähnliche Erkrankungen waren in der Aszendenz nicht aufgetreten. Alkohol, Malaria oder Infektionskrankheiten konnten ausgeschlossen werden.

In einer weiteren Beobachtung von GUNN handelte es sich um jugendliche Geschwister, bei denen klinisch eine Milzvergrößerung mit Anämie bestand. Auch die Leber war bei beiden vergrößert. Bei der Autopsie fand man neben einer Lebercirrhose eine Fibrosis und Fibroadenie der Milz wie beim Morbus Banti oder bei der EPPINGERSCHEN splenomegalen Cirrhose.

Wenn nun auch diese wenigen Beispiele familiären Vorkommens einer splenomegalen Cirrhose noch nicht ihre Erblichkeit beweist, so ist doch die Tatsache, daß bei einer so seltenen Erkrankung überhaupt eine familiäre Häufung nachweisbar ist, Grund genug, für diese Erkrankung mit erblichen Entstehungsfaktoren zu rechnen, zumal wir auch für die Ausbildung anderer Cirrhoseformen Anhaltspunkte für das Vorhandensein einer genotypen krankhaften Anlage

in ausreichendem Maße besitzen. Die Gleichartigkeit im Krankheitsbild, in den Blutveränderungen, in dem Ausmaß der Beteiligung von Milz und Leber am Krankheitsgeschehen läßt schließlich auch für die leuko-thrombopenischen Formen der splenomegalen Cirrhose idiotypische Besonderheiten in der Reaktionsweise des Organismus vermuten, die deutlich von jenen Erbfaktoren zu unterscheiden sind, die z. B. zur HANOTSchen Cirrhose zu führen geeignet sind. Inwieweit bestimmte Vorkrankheiten oder gerichtete Schäden für die Ausbildung einer bestimmten Cirrhoseart ätiologisch mit bedeutungsvoll sind, kann aus dem vorliegenden Beobachtungsgut weder entschieden noch vermutungsweise angedeutet werden. Unsere eigene Meinung geht dahin, daß erbliche Bedingungen wesentlich stärker für die Cirrhoseform Bedeutung haben als die Art der peristaltischen Schädigung.

Schließlich soll noch eine letzte Form der Lebercirrhose, wie sie bei der WILSON-WESTPHAL-STRÜMPPELLSchen Krankheit (Hepatolentikuläre Degeneration) vorliegt, unter dem Gesichtspunkt der Vererbung gesondert besprochen werden. Diese Erkrankung wurde ursprünglich als die WILSONSche und als WESTPHAL-STRÜMPPELLSche Pseudosklerose in der Literatur getrennt behandelt. Seit den grundlegenden Untersuchungen von SPIELMEYER wird die Einheitlichkeit beider Formen allgemein anerkannt. Die Krankheit beginnt in der Regel im Kindesalter zwischen dem 7. und 15. Lebensjahr, in manchen Fällen erst mit 20 Jahren und später. Sie pflegt meist in wenigen Jahren tödlich zu verlaufen, kann sich aber auch auf viele Jahre erstrecken. Nach LÜTHY werden drei Stadien unterschieden. Während des *ersten* Stadiums, in dem der Lebertumor mit Gelbsucht, Urobilinurie, Milzschwellung und Ascites im Vordergrund steht, gehen die Kranken nicht selten bereits zugrunde, bevor es zur Ausbildung von neurologischen Störungen gekommen ist. KEHRER hat diese Fälle als „Abdominal-WILSON“ bezeichnet. Das *zweite* Stadium ist durch das Auftreten extrapyramidaler Symptome (Rigor der Arme und Beine, Maskengesicht, Sprachstörungen) charakterisiert. Während die Lebererkrankung jetzt mehr zurücktritt, wird der typische FLEISCHNERSche Hornhautring immer deutlicher. Im *dritten* Stadium, in das die Kranken erst im höheren Lebensalter kommen, werden die Sprachstörungen das Eindrucksvollste.

Im Vordergrund dieser Erkrankung steht die Lebercirrhose, wie dies schon WILSON bei der ersten Beschreibung des Krankheitsbildes betont hat. Auch KEHRER vertritt den Standpunkt, daß alles dafür spricht, daß das „Ursprüngliche eine fehlerhafte Anlage der Leber darstellt, die Hirnveränderungen aber nur Folgeerscheinungen der erblichen Lebererkrankung sind“. Die Mehrzahl der Autoren neigt zu der Annahme, daß die Leberschädigung durch ein unbekanntes, endotoxisches Agens hervorgerufen wird. Ob und auf welche Weise die Nervelemente durch dieses Agens sekundär geschädigt werden, wie WILSON sich die Entstehung der lentikulären Degeneration vorstellte, ist noch völlig ungeklärt. Zu Unrecht wird unseres Erachtens die WILSONSche Krankheit unter die Erkrankungen des Nervensystems eingereiht. Sie gehört vielmehr, da die Lebercirrhose das führende Symptom ist, zu den Lebererkrankungen.

Pathologisch-anatomisch findet man meist eine verkleinerte Leber mit grobhöckeriger Oberfläche und eine vergrößerte Milz. Im Gehirn sind die Stammganglien, besonders das Putamen, der Sitz der degenerativen anatomischen Veränderungen, die auch auf andere Gehirnteile, z. B. auf die Capsula interna, das Claustrum usw. übergreifen können.

In der Literatur sind zahlreiche Familien (KEHRER, BOSTROEM, HAL, STERTZ STADLER u. a.) mit Vorkommen der WILSONSchen Erkrankung unter mehreren Geschwistern beschrieben worden.

KEHRER hat das bis 1930 vorliegende Schrifttum kritisch gesichtet und sich bemüht, an Hand von eigenen und der niedergelegten Familienbeobachtungen der anderen Autoren, sowie mit Hilfe der WEINBERGSchen Geschwistermethode den Erbgang aufzuklären. Er fand (nach Abzug der Frühverstorbenen) 51 sicher Kranke unter 208 Gesunden, d. h. 24,5 zu 100. Dieses Verhältnis von Kranken zu Gesunden kommt nun dem Hundertsatz sehr nahe, den man bei einem einfachen recessiven Erbgang erwartet. Hierzu würde auch passen, daß niemals kranke Eltern gefunden wurden, hier und da aber Kranke in den Seitenlinien (DE LISI). Der Nachweis einer überdurchschnittlichen Häufung von Verwandtenehen bei den Probandeneltern läßt sich jedoch an Hand des vorliegenden Materials nicht erbringen.

Nach KEHRER ist die Ursache für die Entstehung der WILSONSchen Erkrankung eine krankhafte Erbanlage, zu der möglicherweise noch eine äußere Noxe als auslösender Faktor hinzutritt. Diese krankhafte Erbanlage scheint CURTIUS mit dem Hinweis darauf, daß sowohl bei den Eltern von Wilsonkranken als auch bei ihnen selbst eine erhöhte Bereitschaft zum Erwerb einer degenerativen oder infektiösen Chorea besteht, in einer allgemeineren Anfälligkeit des striären Systems zu erblicken. Neuere Beobachtungen über WILSONSche Erkrankung bei Geschwistern stammen von GRAF, LHERMITTE, MÜLLER und SCHWYN, ohne daß in diesen Fällen wesentlich neue Gesichtspunkte enthalten wären.

Nach allen diesen Familienbeobachtungen stellt sich uns die WILSONSche Erkrankung als ein erbliches Leiden dar, wobei der Erbgang mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit als recessiv angesehen werden kann.

5. Die Gallenwege.

Die Erkrankungen der Gallenwege haben enge Beziehungen zu jenen der Leber, weil die Störung der Gallenströmung sowohl in den intra- als auch in den extrahepatischen Gallenwegen eine der Hauptursachen für Erkrankungen des Leberparenchyms und -mesenchyms darstellen. Die endothellose Verbindung zwischen Leberzelle und intraacinösen Gallencapillaren einerseits und die Nachbarschaft der Schaltstücke der Präcapillaren, der terminalen oder intraacinösen Gallengänge andererseits, sowohl mit dem peripheren Läppchenparenchym als auch mit dem mesenchymalen Blutgefäß- und Fasersystem erklären das Fortschreiten von Gallenwegserkrankungen auf die Leber zur Genüge. Ob in solchen Fällen die gröberen Gallengänge im pathologisch-anatomischen Sinne als erkrankt angetroffen werden müssen, ob Entzündungen von den distalen zu den proximalen Gallenwegen aufsteigen müssen, oder ob die Erkrankung an der Achillesferse (ASCHOFF) des intrahepatischen Gallenwegssystems, den Schaltstücken, beginnt und sowohl absteigend als auch aufsteigend fortschreitet, soll hier ebenso wenig zur Diskussion gestellt werden wie die Frage, auf welchen Wegen die infektiös-toxischen Noxen in das Gallenwegssystem hineingelangen, ob hämatogen, enterogen oder lymphogen, ob auf dem arteriellen oder dem portalen Wege des Kreislaufes. Das sind Streitpunkte, die für die Pathogenese der Erkrankungen der Gallenwege und der Leber heute immer noch nicht einwandfrei entschieden sind, die auch wohl gar nicht nach der einen oder anderen Richtung entschieden werden können, weil mit der Vielgestaltigkeit und Mannigfaltigkeit der genetischen Möglichkeiten auch die Inanspruchnahme dieser Möglichkeiten im Einzelfalle variabel und wechselvoll sein wird.

Sowohl für die infektiös-toxische Cholangie NAUNYNS und UMBERS als auch für die enterogen aufsteigende Cholangitis, sowohl für die hämatogen portale als auch für die hämatogene Infektion vom großen Kreislauf aus werden heute das Zusammenwirken zweier Faktoren beim Zustandekommen der entzündlichen Gallenwegserkrankungen allgemein anerkannt: die Stauung und die Infektion.

Das Vorhandensein von Keimen in den Gallenwegen allein, ganz gleichgültig, ob sie ascendierend oder descendierend in die letzten hineingelangen, führt nicht zur Erkrankung der Gallenwege, nicht zur Cholangitis und Cholecystitis, ebenso wie die Gallenstauung nur als eine Vorbedingung der Infektion und damit der Entzündung betrachtet werden kann. Erst das Zusammenwirken von Stauung und Keimanwesenheit gibt den saprophytisch in den Gallenwegen befindlichen Erregern pathogene Eigenschaften, die zur Entzündung führen. Die gleiche Frage nach der Pathogenese stellt sich auch immer wieder bei der zweiten großen Krankheitsgruppe der Gallenwege, den Gallensteinen. Läßt sich beim betroffenen Kranken wegen der pathomorphologischen Kombination von Steinbildungen und Entzündung häufig nicht mehr erkennen, ob die Entzündung oder die Steinbildung pathogenetisch vorausgegangen ist und läßt sich eine reine Scheidung zwischen beiden Krankheitsgeschehnissen ätiologisch oft nicht durchführen, so kennen wir doch zweifellos Krankheitsverläufe, bei denen die Steinerkrankung und andere, bei denen die Entzündung im Vordergrund der Erscheinungen steht.

Ebenso wie für die Entzündung wird auch für die Steinbildung die Kombination von Stauung und Infektion wenigstens für die Anfangsstadien verantwortlich gemacht (NAUNYN). Ob auch ohne Infektion, entweder auf metabolischem Wege oder nur durch Stauung und abnorme Eindickung der Galle Wand-schädigungen der Gallenwege mit Epithelabschilferungen das Punctum cristallisationis für Steinbildung abgeben können (ASCHOFF), darüber sind übereinstimmende Antworten heute trotz einer fast unübersehbaren Forschungsarbeit noch nicht möglich, weil der Tierversuch mit seiner abweichenden Zusammensetzung der Galle versagt. Die von NAUNYN inaugurierte Lehre vom cholangiogenen Schub als dem ersten steinbildenden Moment ist auch heute keineswegs widerlegt. Daneben mögen physikalisch-chemische Entmischungsvorgänge der Galle mit elektrischen Entladungserscheinungen der Kolloide eine unterstützende, möglicherweise auch entscheidende Rolle spielen. Immerhin bleibt sowohl für die Entzündung als auch für die Steinbildung neben dem infektiösen Moment der Stauungsfaktor von maßgeblicher Bedeutung.

Einer Erklärung noch nicht zugänglich ist die Frage, warum es bei den gleichen Vorgängen von Stauung und Infektion nicht in allen Fällen zu den gleichen Auswirkungen kommt, warum in einem Teil der Fälle die Gallensteinbildung das Krankheitsgeschehen beherrscht, in anderen Fällen hingegen die Entzündung vorherrschend und entscheidend den Krankheitsverlauf beeinflußt, ohne in extremen Fällen jemals zur Steinbildung zu führen. Diese Erscheinung kann kaum anders erklärt werden als mit Unterschieden in der physikalisch-chemischen Beschaffenheit der Galle selbst. Ob diese Änderungen im physikalisch-chemischen Milieu der Galle als Auswirkungen einer abartigen Sekretion der Leberzelle, als Ausdruck von Stoffwechselstörungen oder anlagemäßigen oder erworbenen Minderwertigkeiten der Zellfunktion oder als Folge abnormer Beimischungen zur sezernierten Galle aus dem Drüsenapparat der extrahepatischen Gallenwege oder als Auswirkung andersartiger Resorption von Gallenbestandteilen in der Gallenblasenwand anzusehen ist, muß heute ebenfalls noch als offene Frage betrachtet werden. Ebenso wenig gibt es bisher eine Antwort auf die Frage, warum nur in einem Teil der Fälle der cholangiogene Schub nur kurzzeitig und einmal erfolgt, zur Gallensteinbildung führt und dann nie wieder auftritt oder im Falle seines Wiederauftretens jedenfalls keine längerdauernde oder gar bleibende Infektion der Gallenwege macht, so daß die aufgetretene Entzündung nur akut lithogen wirkt, aber nicht zur chronischen Cholangitis wird. Es könnte eingewandt und erklärt werden, daß für diese Unterschiede im Verlauf und in den Auswirkungen der Infektion Zufälligkeiten,

wie z. B. die Dauer der als Bedingung notwendigen Stauung eine Rolle spielen dürften. Uns vermag diese Erklärung deswegen nicht zu befriedigen, weil genügend Fälle bekannt sind, bei denen die Entzündung im Krankheitsgeschehen trotz abundanter und in mehreren Schüben aufgetretener Steinbildung ganz zurücktritt oder überhaupt nicht nachweisbar ist, während bei chronischen Entzündungen die Steinbildung völlig und auf die Dauer zu fehlen vermag. Daß es genügend Fälle von Cholelithiasis mit chronischen und rezidivierenden Entzündungserscheinungen gibt, findet trotz der geäußerten Bedenken darin eine ungezwungene Erklärung, daß die Cholelithiasis geradezu zur Stauung disponiert und damit den einen Faktor für die Infektion geradezu in Permanenz kultiviert.

Für das Zustandekommen von Gallensteinen einerseits und von Entzündungen der Gallenwege andererseits bei den gleichen in Stauung und Infektion bestehenden Bedingungen, liegt es nahe, einen Anlagefaktor als dispositionelles Moment verantwortlich zu machen, der im einen Fall in einer besonders ausgeprägten Infektionsresistenz und möglicherweise auch in der Sekretion einer kolloidlabilen Galle zu suchen ist, im anderen Falle geradezu einer Entzündungsbereitschaft Vorschub leistet und eine kolloidstabile Galle zur Folge hat. Wir halten es für möglich, auf dem Wege der Zwillingforschung und vielleicht auch auf genealogischem Wege diesen Fragen der Analyse zur Gallensteinbildung und zur Gallenwegsentzündung näher zu kommen und ihre Beantwortung zu fördern. Bisher fehlt es an solchen Untersuchungen völlig.

ASCHOFF und seine Schule unterscheidet zwischen entzündlich entstandenen Bilirubinkalkkonkrementen und nichtentzündlichen Cholesterinsolitären. Diese Ansicht ist heute wohl die vorherrschende. Auch die Cholesterinsolitärsteine enthalten aber ein Zentrum von Bilirubinkalk, so daß für die Erstentstehung der letzteren auch ASCHOFF den toxisch-infektiösen cholangiogenen Schub zur Steinbildung, wie ihn NAUNYN inauguriert hat, nicht völlig abzulehnen vermag. Muß man somit für die Erklärung der Erstentstehung der Steinkerne immer wieder auf die Infektion zurückgreifen, so würde das Wachstum der Bilirubinkalksteine als weitere Infektionsfolge angesehen werden, das Wachstum der Cholesterinsolitäre hingegen durch Anlagerung von Cholesterin mit Oberflächenwirkungen einer an sich nicht als krankhaft anzusehenden Galle in Zusammenhang gebracht werden müssen. Auch unter Zugrundelegung dieser Ansicht lösen sich die oben schon diskutierten Fragen wieder unbeantwortet heraus, warum in einem Fall die Infektion mit ihren Schüben, im anderen Fall die Steinbildung ohne manifest werdende begleitende Infektion das pathologische Geschehen so klar beherrschen. Zur Klärung dieser Verhältnisse wären Zwillinguntersuchungen mit der Fragestellung wichtig, ob bei eineiigen Zwillingen Art und Zusammensetzung der Steine konkordanten oder diskordanten Regeln gehorchen. Solche Untersuchungen bestehen unseres Wissens zur Zeit noch nicht, sind auch überaus schwierig durchzuführen.

Eine weitere Untersuchung verdient die Frage nach dem Anteil von erblicher oder peristatischer Bedingtheit der beiden grundlegend wichtigen Vorbedingungen für die Gallenwegsleiden: Infektion und Stauung.

Die *Infektion der Gallenwege* ist an die Anwesenheit von Erregern im Gallengangssystem gebunden. Da die Leber nicht nur ein Sekretions-, sondern auch ein Exkretionsorgan darstellt, können in die Blut- oder Lymphbahn gelangte Keime hier ebenso wie in den Harnwegen zur Ausscheidung gelangen. Man kann diesen Vorgang geradezu als physiologisch ansehen. Da aber die gewöhnlichen Eitererreger doch nur in einem kleinen Hundertsatz der Fälle als pathogene Entzündungserreger in den Gallenwegen Bedeutung gewinnen, während Darmbakterien von der Coli-Enterokokkengruppe den überwiegenden Anteil bei

infektiösen Vorgängen im Gallenwegssystem ausmachen, so muß der Darm und seine Funktion für das Hineingelangen der Keime in die Gallenwege eine weitaus größere Rolle spielen, als infektiös-septische Allgemeininfektionen, wie z. B. banale Eiterungen, Anginen, orale Infekte oder andere mit dem großen Kreislauf in Verbindung stehende bakteriell eitrige Krankheitsprozesse. Die Darmbakterien können sowohl auf dem Pfortaderweg als auch ascendierend über die Papillensperre ins Gallenwegssystem eintreten, und so kann geradezu die Funktionsstörung des Darmes mit seiner konkomittierenden pathologischen Coli- und Enterokokkenflora im oberen Dünndarm und Duodenum als eine der häufigsten Vorbedingungen oder doch begünstigenden Faktoren für die Bakteriocholie angesehen werden. Freilich bedeutet der Bakteriengehalt der Galle noch keine Infektion. Sie wird erst manifest bei gleichzeitig bestehender Stauung, weil der gleichmäßige Gallenstrom für die Ansiedlung der Erreger in der Schleimhaut ungünstige Bedingungen schafft. Da aber entzündliche und dyspeptische Magen-Darmerkrankungen (s. Kapitel Gastritis, Enteritis) der Wanderung von Darmkeimen in die Gallenwege Vorschub leisten, so werden die früher besprochenen für die Entstehung und Unterhaltung entzündlicher Magen-Darmerkrankungen in Anspruch genommenen erbpathologischen Bedingungen auch für die Ausbildung der Bakteriocholie und damit der Gallenwegsinfektion Bedeutung gewinnen müssen.

Der zweite, für die Gallengangsinfektion wichtige Faktor, die *Gallenstauung*, kann verschiedene Ursachen haben. Schon die Entzündung der oberen Dünndarmteile kann eine dieser Ursachen darstellen. Wenn auch der Papillenschleimpfropf in seiner Bedeutung für die Cholestase heute besonders auf Grund anatomischer Untersuchungen an Leichenmaterial entthront worden ist (ASCHOFF), so ist damit doch nur eine Möglichkeit der Gallengangsverlegung erfaßt, und da das Leichenmaterial mit seinem Tonus- und Turgorverlust sich überhaupt nicht zur Entscheidung der Frage der Lumenweite von Sphincteren von Hohlorganen eignet, kann auch diese Ablehnung noch nicht als ein endgültiges Ergebnis angesehen werden. Aber selbst wenn die Annahme zu Recht bestünde, daß Stauungszustände in den Gallenwegen infolge von mechanischen Verschlüssen der Papille durch Schleimpfropfbildungen nicht vorkämen, so wäre es kaum zu verstehen, daß bei Entzündungen der Duodenalschleimhaut und Anschwellungen ihrer Falten, die wir röntgenologisch leicht sehen und zur Darstellung bringen können, die enge Öffnung der Papilla Vateri ausgerechnet und allein von solchen Schwellungszuständen ausgenommen wäre. Stellt sie doch auch nur einen Teil des Duodenums dar. So halten wir trotz aller Einwände von pathologisch-anatomischer Seite am mechanischen Schwellungsverschluß der Papille mit ihren Folgen für die Stauung als Ursache der Infektion der Gallenwege fest. Da im Falle einer Gastroenteritis und einer Duodenitis als Partialerkrankung auch die Bakterienflora im Duodenum einerseits wegen des Wegfalls der bakteriziden Wirkung der Duodenalschleimhaut, andererseits wegen der im entzündeten Darm veränderten Wachstumsverhältnisse pathologisch wird und gerade aus denjenigen Bakterien besteht, die auch in den Gallenwegen am häufigsten gefunden werden (Coli, Enterococcus, Bakt. Proteus), so wäre es gesucht, solche direkten Übergänge der Duodenalfloora auf die Gallenwege unter dem Einfluß entzündlicher Papillenverschwellungen völlig abzulehnen. Wenn aber schon die Gegend der Papilla Vateri in den Entzündungsbereich von der Darmseite her mit einbezogen wird, was große Wahrscheinlichkeit für sich hat, dann besteht die weitere Möglichkeit, daß der Sphincter im unteren Choledochusgebiet kein hermetisches Hindernis für die Ausbreitung der Entzündung auf die Choledochus-schleimhaut darstellt, genau so wenig wie der Pylorus die Grenze darzustellen pflegt für Entzündungen im Verdauungskanal, die nach unserer Erfahrung

im überwiegenden Teil der Fälle nicht am Pylorus als Gastritis Halt machen, sondern auf das Duodenum, Jejunum usw. als Enteritis sich fortsetzen. Die theoretische Begrenzung von Entzündungsvorgängen an gewissen Sphincteren erscheint uns als eine allzu mechanistische Vorstellung, die wir ablehnen.

Unter Berücksichtigung der Annahme einer direkten Aszension der Entzündung auf die Gallenwege aus dem Darm würden zur Begünstigung der Entstehung einer Cholangitis und Cholecystitis also auch alle die genotypischen Bedingungen zur Verantwortung zu ziehen sein, die für die Entstehung der Gastritis und Gastroenteritis in einem früheren Kapitel bereits eine eingehende Besprechung erfahren haben.

Wenn wir im folgenden von dem reinen Steinverschluß als Ursache der Stauung absehen, dessen Zustandekommen beim Vorhandensein von Steinen rein zufällige und mechanische Ursachen haben dürfte, so bedürfen für die Entstehung der Stauung in den Gallenwegen endlich noch neuere einerseits von RHODE und SCHMIEDEN, andererseits von WESTPHAL, v. BERGMANN und SCHÖNDUBE auf Grund eingehender Forschungen geäußerte Ansichten einer Erwähnung. SCHMIEDEN hat für die Gallenstauung und damit als prädisponierenden Faktor für die Steinbildung nicht entzündlicher Genese (reiner Cholesterinsolitärstein ASCHOFFS) mechanische Hindernisse im Collum-Cysticusgebiet verantwortlich gemacht. Er sah das klinische Bild der Stauungsgallenblase mit maximal gespannter Wand bei Gallensteinoperationen, bei denen sich Steine als Erklärung für die Schmerzanfälle nicht fanden und konnte diese Zustände durch Cholecystektomie heilen. Er nahm als Grund für die Stauung in diesen Fällen eine Steigerung des Cysticusverschlußapparates an, der mit dem S-förmig gekrümmten Ductus cysticus und dem dreifachen Klappenapparat der Valvula Heisteri den Eintritt der Galle in die Gallenblase zwar leicht gestatte, den Austritt derselben aber schon physiologischerweise hemme und ihn im Falle einer Störung wie ein Ventil einseitig völlig verhindere. In einer anatomischen Anomalie, in einer zu kräftigen Ausbildung dieses Klappenmechanismus oder in einer gestörten neuromuskulären Innervation könnten Ursachen für Betriebsstörungen dieses Klappenmechanismus gegeben sein, die auf konstitutionelle Besonderheiten und anlagebedingten Abartungen beruhen. So könnten die reinen Cholesterinsolitäre nicht entzündlicher Genese auf dem Boden solcher erbbedingter Anlagestörungen im Gebiet der Valvula Heisteri zur Entwicklung gelangen. Ob dem wirklich so ist, können lediglich Zwillinguntersuchungen mit der Zeit klären.

Bei seinen weiteren Forschungen über die Bedingungen für die Behinderung des Gallenabflusses hat dann SCHMIEDEN der Erwerbung des aufrechten Ganges durch den Menschen und der dadurch bedingten Drehung der Leber um 90° besondere Bedeutung zuerkannt. Mit RHODE zusammen hat SCHMIEDEN dann eine Reihe von mechanischen Gründen aufgezeigt, die zu Entleerungsstörungen der Gallenblase Anlaß sein können. Zu ihnen gehören z. B. die intrahepatische Lage (Parenchymblase), die Pendellage des Gallenblasenfundus, die Sanduhrform, klappenähnliche Verengung zwischen dem Corpus und dem Infundibulum, Cysticusdivertikel, rechtwinklige Ausmündung des Cysticus, angeborene Mißbildungen des Organs u. a. Anomalien, die von erblichen Bedingungen abhängig sein können. In diesen Fällen würden, da der Stauungsfaktor auf dem Boden anlagebedingter Lageanomalien der Gallenwege zustande käme, auch die Auswirkungen der Stauung, die Gallensteinbildung und die Infektion der Gallenblase als Folge genotypischer Anomalien anzusprechen sein.

Wird nach den Untersuchungen von SCHMIEDEN also dem mechanischen Faktor von Lage- und Formänderungen im Gebiet der extrahepatischen Gallengänge für die Genese der Gallenstauung Bedeutung zugeschrieben, so erkennen

v. BERGMANN und seine Schule, WESTPHAL, KALK und SCHÖNDUBE diesen Verhältnissen höchstens eine mitwirkende, aber nicht ausschlaggebende Rolle zu, indem an die Stelle der mechanischen Behinderungen des Gallenflusses dynamische Entleerungsstörungen gesetzt werden. Diese Autoren betrachten das Gallenwegssystem mit seinem Entleerungsmechanismus unter dem Gesichtspunkt einer synergistischen neuromuskulären Regulation, der die Gallenblase mit ihrer Kontraktions- und Erschlaffungsmöglichkeit, der HEISTERSche Collum-Cysticusklappenapparat und schließlich der ODDISCHE Sphincter im Choledochus in einer Art Arbeitsgemeinschaft unterstehen. Dabei sollen nach v. BERGMANN Gallenblasenmuskulatur und Sphincter Oddi antagonistisch arbeiten, so daß der Öffnung des Sphincters eine Gallenblasenkontraktion entspricht. WESTPHAL hat überzeugend nachgewiesen, daß es Kontraktionen und Spasmen des Sphincter Oddi gibt, die zu mehr oder weniger starker Stauung im Gallengangssystem führen können. Die Störungen im neuromuskulär gesteuerten Entleerungsmechanismus der Gallenwege, die von v. BERGMANN und WESTPHAL als Dyskinesien bezeichnet werden, können, da das Nervensystem an ihrer Auslösung maßgebend beteiligt ist, von den verschiedensten Stellen der neuralen Bahn, also auch von der Psyche ihren Ausgang nehmen. So finden auch jene Zustände von Icterus ex emotione, von denen früher die Rede war, eine ungezwungene Erklärung. Aber diese durch neurale Funktionsstörungen zustande kommenden Entleerungsstörungen der Gallenwege müßten auch für die Gallensteinbildung und für die Ausbildung einer Gallenwegsinfektion eine maßgebliche Bedeutung gewinnen.

Untersuchen wir schließlich die Frage nach dem peristatischen und nach dem idiotypischen Anteil solcher dyskinetischer Betriebsstörungen, so kommen wir bezüglich der Umwelteinflüsse auf mannigfache Möglichkeiten. Kältereize, abundante Mahlzeiten, sitzende Lebensweise, Gravidität u. a. können eine solche Regulationsstörung auslösen. Erbliche Bedingungen dürfen aber auch hierbei nicht vergessen werden. Das geordnete Zusammenspiel des vegetativen Nervensystems in seinen neuromuskulären und neurosekretorischen Auswirkungen ist nach klinisch-ärztlichen Erfahrungen eine am Erbe verankerte Eigenschaft. Es gibt Familien, in denen diese vegetative Regulation durchgehend in geordneten Bahnen verläuft und andere, in denen sie fehlt. Für den Magen-Darmkanal haben wir diese familiären Besonderheiten schon aufzuzeigen versucht, für die Gallenwege bestehen sie sicher auch. Je nach der Sicherung dieser Regulationen werden auch für das Gallenwegssystem äußere peristatische Einflüsse entweder zur Auswirkung gelangen können oder nicht. Handelt es sich bei den für die Auslösung von Gallenwegserkrankungen verantwortlichen peristatischen Einflüssen (Kältereize, unvernünftige Ernährungsgewohnheiten, fette Speisen u. a.) doch zumeist um Schädigungen und Ereignisse, die im Leben jedes Menschen nicht einmal, sondern wiederholt auftreten, und da doch nur ein ganz kleiner Teil von Menschen an Gallenwegsleiden erkrankt, so mag daraus hervorgehen, einen wie großen Einfluß eben doch krankhafte Erbanlagen für die Entstehung von Gallengangserkrankungen haben müssen. Die Neigung zur vegetativen Dysharmonie aus Erbeeinflüssen dürfte für die Erkrankungen der Gallenwege eine ähnlich große Bedeutung haben, wie für die früher besprochenen Erkrankungen der Magen-Darmschleimhaut. Und so sind denn auch Zwillingsbeobachtungen und Familienuntersuchungen bekannt geworden, die die erblichen Bedingtheiten der Gallenwegserkrankungen zu beweisen oder doch wahrscheinlich zu machen scheinen.

Bei diesen Untersuchungen ist eine Trennung nach entzündlichen und lithogenen Veränderungen der Gallenwege vielfach nicht durchgeführt worden. Ja, in einer Reihe von Familienbefragungen sind auch das Gallenwegscarcinom und Lebererkrankungen verschiedener Art in die statistischen Erhebungen

und das angefallene Zahlenmaterial mit einbezogen. Solche summarische Rubrizierungen ohne vorausgegangene analytische Trennung verschiedenartiger Erkrankungen haben natürlich nur sehr bedingten Wert für die Klarstellung von Erbe und Umwelt bei Gallenwegserkrankungen. Der Mangel an scharfer diagnostischer Trennung beruht zum Teil darauf, daß die Einordnungen entweder nur nach Fragebogenerhebungen und nach anamnestischen Angaben oder im Falle durchgeführter körperlicher Untersuchungen ohne Anwendung des modernen Rüstzeugs der Gallenwegsdiagnostik (Duodenalsondierung, Röntgenuntersuchung, Cholecystographie) stattfanden, ein Verfahren, an dem heute noch sehr viele Zwillingsobservationen und genealogische Untersuchungen kranken, und dessen Mängel und Unsicherheit für die Abtrennung peristatistischer von genotypischen Entstehungsbedingungen wir schon des öfteren hervorgehoben haben. Es bleibt der zukünftigen Forschung vorbehalten, in großen Untersuchungsreihen auslesefreier Zwillingsserien und umfassender Familienuntersuchungen einerseits eine genügende Trennung entzündlicher und lithogener Gallenwegserkrankungen vorzunehmen und andererseits den Erbgang und den Anteil der Umwelteinflüsse mit einer einwandfreien modernen Untersuchungsmethodik genügend scharf herauszuarbeiten.

Trotz der geäußerten Bedenken über die Verwertbarkeit der vorliegenden Untersuchungen für die Frage der Abgrenzung von Erbe und Umwelt bei der Entstehung von Erkrankungen der Gallenwege sollen im folgenden die im Schrifttum niedergelegten Beobachtungen angefügt werden. Systematische *Zwillinguntersuchungen* sind bisher nicht angestellt worden. Nur einige kasuistische Berichte liegen vor.

Die erste Mitteilung über das Vorkommen von Gallensteinen bei Zwillingen stammt offenbar von J. BAUER. Er konnte 2 EZ-Paare beobachten, bei denen in beiden Fällen beide Partner eine Cholelithiasis hatten. GLATZEL hat 1931 ein diskordantes, weibliches ZZ-Paar beschrieben, von denen der eine Paarling seit der vierten Schwangerschaft an typischen Cholelithiasisanfällen mit Ikterusattacken litt. Der andere Paarling blieb gesund und hatte keine Kinder. Zwei weitere Beobachtungen von STEINER sollen, da sie klinisch gut durchuntersucht sind, näher aufgeführt werden.

EZ-Paar 1, ♀. Paarling I litt seit dem 29. Lebensjahr an Gallensteinkoliken. 1934 wurde röntgenologisch nach intravenöser Jodtetragnostinjektion ein länglicher, wenig kontrastreicher Gallenblasenschatten ohne Steinbildung festgestellt. Im Februar 1935 wurde der Paarling operiert. Nach den Angaben des Paarlings wurden mehrere Steine aus der Gallenblase entfernt. Paarling II wurde mit 29 Jahren operiert. Man fand bei ihr einen kirschgroßen Solitärstein in der Gallenblase.

EZ-Paar 2, ♂. Paarling I litt seit dem 28. Lebensjahr an Gallenblasenbeschwerden. Mit 35 Jahren Verstärkung derselben. Im 38. Lebensjahr Operation: Im Ductus choledochus ein haselnußgroßer Stein, in der Gallenblase mehrere kleine Steine. Bei Paarling II bestehen keine Gallensteinbeschwerden, sondern Magenbeschwerden mit Inacidität und Obstipation. Eine genauere Untersuchung auf das Vorhandensein von Gallensteinen scheint nicht erfolgt zu sein.

Die noch unveröffentlichten Krankengeschichten eines dritten EZ-Paares mit Gallensteinen haben uns M. WERNER und W. PÖRRIUS freundlicherweise zur Verfügung gestellt:

Es handelte sich um 47jährige ♀ Zwillinge. Paarling I leidet seit 1934 an Schmerzen im rechten Oberbauch und in der Magengegend. Die Anfälle traten in Abständen von 4—6 Wochen auf. Anfang 1937 wurde im Krankenhaus eine Cholecystektomie vorgenommen. *Befund:* Gallenblasenempyem mit 300—400 kleinen Steinen. Paarling II leidet seit 1916 anfallsweise an Gallenblasenkoliken und heftigen Schmerzen in der Magengegend. 1924 erfolgte die Gallenblasenexstirpation. Vermutlich waren auch bei ihr Gallensteine vorhanden, doch war ein Operationsbericht nicht mehr zu bekommen.

Weitere Zwillingsobservationen sind nicht bekannt geworden. 4 konkordante und 2 diskordante EZ-Paare und 1 diskordantes ZZ-Paar sind ein zu spärliches Material, als daß irgendwelche Schlüsse hieraus abzuleiten sind, zumal es sich um Einzelbeobachtungen und nicht um auslesefreie Serien handelt.

Familienuntersuchungen sind in größerer Zahl vorhanden. Aber auch sie kranken daran, daß die Untersuchungsmethodik strengen Forderungen nicht entspricht.

Im älteren Schrifttum gehen die Meinungen über die Häufigkeit des familiären Vorkommens von Gallensteinen sehr auseinander. So beobachtete KEHR bei den Eltern von 289 in den Jahren 1904—1906 operierten Gallensteinkranken 22mal (= 7,6%) Cholelithiasis; und zwar 13mal bei der Mutter und 9mal beim Vater der Probanden. Nach SCHWARZ (zit. nach KEHR) sollen unter 147 Cholelithiasisfällen bei den Eltern von 17 Kranken (= 11,6%) ähnliche Erscheinungen vorgelegen haben (anamnestische Erhebungen). Auch PAUS (zit. nach KEHR) kommt zu einer ähnlichen Prozentzahl wie KEHR. In 7,3% von Gallensteinoperierten waren auch die Eltern gallensteinleidend, in 7,3% die Kinder, in 7,3% entfernte Verwandte und in 2,7% deren Kinder. Zahlenmäßige Feststellungen von G. LEHMANN bei 40 Kranken decken sich mit denen von KEHR. Unter seinen 40 Fällen wurden 3mal mit Sicherheit Gallensteine bei der Mutter, 1mal bei einem Bruder gefunden. Unter Berücksichtigung nur der drei sicheren Fälle von Cholelithiasis beträgt der Hundertsatz des familiären Vorkommens 7,5%, entspricht also dem von KEHR.

KEHRs Urteil zu allen diesen Erhebungen gründet sich auf die Tatsache, daß jeder 10. Mensch Gallensteinträger ist und geht dahin, daß aus den oben angegebenen Prozentsätzen von 7,6, 7,3 und 11,6 kein sicherer Schluß auf die Erblichkeit der Cholelithiasis abgeleitet werden könne. Die auffallende Häufung von Gallensteinen in manchen Familien legte aber KEHR die Mitbeteiligung eines Erbfaktors trotzdem bereits nahe und ließ ihn an eine Erblichkeit der „Cholesterindiathese“ denken.

Die Erhebungen sowohl von KEHR als auch von SCHWARZ und PAUS beruhen auf anamnestischen Erfragungen, so daß hiermit höchstens die manifesten Ausfallskranken erfaßt sind, wobei auch andere als Gallenkoliken möglicherweise mit in das Cholelithiasismaterial einbezogen sind. Auf der anderen Seite werden viele der sogenannten stummen Cholelithiasisfälle nicht in die Statistiken mit einbezogen sein, so daß die Verringerung der familiären Gallensteinerkrankungen durch anamnestische Nichterfassung der anfallsfreien Erkrankungen und die Erhöhung durch Miteinrechnung von andersartigen Kolikerkrankungen große und gar nicht absehbare Zahlenveränderungen in der Statistik hervorzubringen in der Lage sind. Und in der Tat kommen andere Zusammenstellungen, wie die von DERFOURT und HUDDY zu wesentlich höheren Hundertsätzen in der familiären Belastung.

DERFOURT (zit. nach EWALD) fand unter 228 Fällen in 35% der Fälle „Leberkrankheiten“ in der Aszendenz und „glaubt“, daß davon sicher 20% auf Gallensteine entfallen. Keine erbliche Belastung bestand bei den 338 Fällen nur 92mal. HUDDY hat anamnestische Erhebungen bei 57 operierten Gallensteinkranken durchgeführt und bei 24 (= 42%) in der Verwandtschaft ähnliche Beschwerden gefunden, während bei 100 gesunden Vergleichspersonen nur in 16% cholelithiasisartige Erscheinungen unter den Verwandten erfragt werden konnten.

So ist also die familiäre Belastungsquote bei Gallensteinerkrankungen bei den verschiedenen Untersuchungen sehr unterschiedlich hoch gefunden worden. Wie groß die Unsicherheit solcher Untersuchungen bisher ist, geht unter anderem aus den Aufstellungen von DERFOURT hervor, der alle Fälle von „Leberkrankheiten“ offenbar mit in seine Statistik eingerechnet hat. Daß solche vagen Eingruppierungen, die sich nicht einmal die Mühe einer einigermaßen gesicherten Diagnostik machen, zu völlig irreführenden Ergebnissen führen müssen, kann kaum zweifelhaft sein. Und so sind alle bisher vorliegenden Statistiken über familiäres Vorkommen von Gallensteinen nicht recht zu werten, weil aus den betreffenden Arbeiten zumeist nicht deutlich hervorgeht, inwieweit die Diagnosen durch Operation oder durch eine eingehende klinische Untersuchung der Familienangehörigen gesichert sind. Das wird aber die Voraussetzung für zukünftige Erhebungen ähnlicher Art sein müssen.

Wenn wir zum Schluß der Familienbeobachtungen noch eine weitere Beobachtungsreihe von KÖRNER aus dem Jahre 1937 zitieren, so tun wir das nur deshalb, weil diese Arbeit auf Grund von eingehenden Untersuchungen sich bemüht, über die Genauigkeit der erwähnten hinaus von der familiären Häufung der Gallenwegserkrankungen ein Bild zu zeichnen, das durch die angewandte Kritik doch einen gewissen Anspruch auf Beachtung verdient.

KÖRNER unterscheidet zunächst „familiäre Häufung“ von Vererbung und betont, daß gerade bei Gallenblasenerkrankungen exogenen Faktoren eine gewisse Bedeutung nicht abgesprochen werden dürfe. Die Definition seines Begriffes „Häufung“, die dann vorliegen soll, wenn in einer Familie mehr als eine Gallenwegserkrankung vorkommt, ist allerdings auch angreifbar, wenn 10% aller Menschen Gallensteinträger sind. Bei Untersuchungen von 16 Sippen, die eine Auslese nach familiärer Häufung darstellen, kommt er zu dem Ergebnis, daß bei Gallenblasenerkrankungen mit einer gelegentlichen familiären Häufung zu rechnen ist. Bindende Schlüsse werden wegen der Auswahl des Materials vermieden. Seinen Vorschlag, Reihenuntersuchungen anzustellen, verwirklicht er durch Nachforschungen, Befragungen, körperliche Untersuchungen, Beschaffung von Krankengeschichten der Hausärzte und Krankenhäuser über Familienangehörige, zu deren Kenntnis er auf Grund positiver Gallenblasenbefunde des im Jahre 1935 angefallenen Sektionsmaterials im Gießener Pathologischen Institut gelangte.

Auf diese Weise konnten 57 Familien erfaßt werden. 52 weitere Familien schieden aus, weil Sippenangehörige nicht erreichbar waren. In 27 von 57 Familien (= 47,3%) lag eine sichere „Häufung“ (s. oben) von Gallenblasenerkrankungen (Cholecystitis, Empyem, Pericholecystitis, Cholelithiasis, Carcinom der Gallenblase) vor. Rechnete er alle Familien mit „vermutlicher Belastung“ und nicht gesicherter aber wahrscheinlicher Diagnose, wozu er auch Appendicitiden, Asthma bronchiale, Ulcus ventriculi seu duodeni, Adipositas, Gicht u. a. zählt, mit in diese Statistik hinein, so zeigten 9 Familien eine solche „vermutliche“ Belastung und nur 12 von 57 Familien erwiesen sich als belastungsfrei. Eine Vergleichsuntersuchung von 57 Familien, die aus einem gallenblasengesunden Ausgangsmaterial gewonnen waren, ergab nur in 2 Familien eine Häufung von Gallenblasenerkrankungen, während eine „vermutliche Belastung“ in 33 Familien und keine Belastung in 24 Familien bestand. KÖRNER stellte eine familiäre Häufung der Gallenwegserkrankungen in 47,4% seiner Fälle fest und fand in Familien gallenblasenkranker Ausgangspersonen Gallenblasenkrankheiten 5mal häufiger als in solchen gallenblasengesunder Probanden.

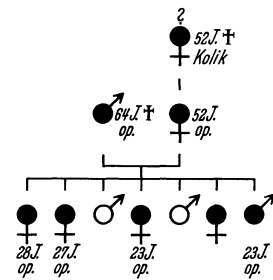


Abb. 19. Gallensteine.
(Nach WEITZ.)

Diese Ergebnisse können als statistisch gesichert betrachtet werden und verdienen deshalb Beachtung. Die Prozentzahlen in der Belastung der Familien von gallenblasenkranken und -gesunden Probanden bleiben auch dann noch sehr unterschiedlich, wenn man die Hundertsätze und das Material kürzt, das in der sogenannten „vermutlichen Belastung“ steckt. Immerhin wird damit zu rechnen sein, daß eine Erhöhung der Hundertsätze von Familienerkrankungen sicher zustandekäme, wenn wirklich alle Personen cholecystographiert worden wären. Solange diese Methode noch nicht durchgehend bei solchen Familienuntersuchungen angewandt wird, können Angaben über die familiäre Häufigkeit von Gallenwegserkrankungen keinen Anspruch auf Wirklichkeitswert erheben. Zur Frage des Erbanges vermögen die Untersuchungen jedoch nichts auszusagen.

Schließlich finden sich im Schrifttum einzelne Mitteilungen über Einzelsippen, in denen eine Häufung von Gallenwegserkrankungen (Cholecystitis, Empyem, Carcinom der Gallenwege) feststellbar war.

BECK (zit. nach EWALD) beschrieb eine Familie von 10 Mitgliedern, „bei denen Großmutter und Enkelin an Gallensteinen litten“. HUDDY beobachtete in einer Familie über 3 Generationen Erkrankungen an Cholelithiasis, die bei 4 Sippenmitgliedern durch die Operation bestätigt, bei 2 anderen Nichtoperierten durch das Bestehen typischer Kolikanfälle diagnostisch wahrscheinlich war. In einer von LENZ abgebildeten, aus dem Material von AGNES BLUM stammenden Sippenstammbaum, waren Gallensteine in 4 Generationen aufgetreten. Das Leiden wurde nicht in allen Fällen lückenlos weitergegeben, sondern auch Übertragung durch gesunde Personen kam vor. Außer an Gallensteinen litten zwei Kranke noch an Gicht. Genaue Angaben, die sich zum Teil auf Sektionsprotokolle stützen, hat GRUBER über eine Sippe veröffentlicht. Die Erkrankten in dieser Familie litten nicht nur an Gallensteinen, sondern auch an Coronarsklerosen. Weiterhin haben MARCUSE, KALK und WEITZ (Abb. 19) über einzelne Sippen mit gehäufter Vorkommen von Gallensteinen berichtet. Die umfangreichste Sippschaftstafel mit 118 Mitgliedern stammt endlich von LAUN. Es handelt sich um 2 verschwägerte Familien, in denen bis zum Zeitpunkt der Veröffentlichung von LAUN (1935) 19 Gallenblasenranke gezählt wurden.

Eine eigene Beobachtung über 5 Gallensteinerkrankungen in zwei Generationen bei 17 Familienmitgliedern sei der Vollständigkeit halber ebenfalls noch kurz erwähnt.

Der Proband leidet seit 2 Jahren an kolikartigen Beschwerden in der rechten Nierengegend, die in der letzten Zeit sehr stark zugenommen haben. Bei ihm ergab die Röntgenuntersuchung in der Gegend des rechten Ureterenostiums einen kleinen konkrementverdächtigen Schatten. Gallensteine fanden sich nicht bei ihm. Von seinen neun lebenden Geschwistern litten vier an Gallensteinkoliken. Bei zwei von diesen wurden röntgenologisch Gallensteine nachgewiesen, zwei weitere wurden operiert. Man fand ebenfalls bei ihnen Gallensteine. Die Mutter des Probanden litt seit dem 40. Lebensjahr an typischen Gallensteinkoliken (s. Sipptafel! Abb. 20).

Damit ist das mitgeteilte Beobachtungsmaterial über Zwillingsuntersuchungen und Familienbeschreibungen bei Gallenwegserkrankungen erschöpft. Überblicken wir zum Schluß noch einmal kritisch die aus diesen Untersuchungen zu folgernden Ergebnisse für die Frage der Abgrenzungen von Erbe und Um-

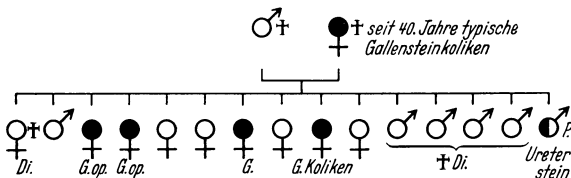


Abb. 20. Gallensteine. (Eigene Beobachtung.)

welt, so entbehren sie leider durchgehend der Möglichkeit irgendwelcher wirklich begründeter Schlüsse. Auslesefreie Zwillingsserien liegen nicht vor. Einzelzwillingerhebungen ergaben bei 6 EZ 4mal Konkordanz und 2mal Diskordanz, ein Ergebnis, das bei der hohen Diskordanzhäufigkeit der EZ die Bedeutung der Umwelt für die Gallenwegserkrankungen erkennen läßt. Die Familienbeobachtungen größeren Materials kommen zu ganz verschieden hohen Häufigkeitsquoten je nach dem Ausgangsmaterial und nach der mehr oder weniger strengen Abgrenzung der Gallenwegsleiden von anderen symptomähnlichen Erkrankungen. Dabei scheint einzig und allein die KÖRNERsche Untersuchungsreihe eine familiäre Häufung von solchen Erkrankungen statistisch zu sichern. Aber auch bei ihr sind entzündliche, lithogene und sogar carcinomatöse Gallenwegsveränderungen nicht getrennt, sondern in einen Topf geworfen, und wenn zur sogenannten „vermutlichen Belastung“ neben der Appendicitis auch z. B. Gicht und Adipositas gerechnet werden, so wird die Unsicherheit auch dieser noch am besten untersuchten Serie schlagartig klar. Immerhin scheint eine gewisse Häufung von Gallenwegserkrankungen in einzelnen Familien dadurch wahrscheinlich gemacht zu sein. Worauf aber diese Häufung beruht, ob Erbeeinflüsse hierbei eine Rolle und eine wie große Rolle sie spielen, oder ob gleichartige Umwelt- und Lebensbedingungen von familientypischem Charakter bei der Häufung von Bedeutung sind, muß zur Zeit noch unentschieden bleiben. Und schließlich verdient bei dieser von KÖRNER durchgeführten Familienuntersuchung der Begriff „Häufung“ einer weitgehenden Kritik. Wenn unter Häufung das Anfallen von mindestens 2 Gallenblasenerkrankungen in einer Familie verstanden wird, so muß bei der Kenntnis, daß 10% aller Menschen Gallensteinträger sind, bei großen Familien über 20 Mitglieder ein Ansatzfehler auftreten, weil mit dem Vorhandensein von 2 Gallenblasenkranken in solchen Familien die gewöhnliche durchschnittliche Erkrankungsziffer gar nicht überschritten wäre und eine Häufung von Gallenwegserkrankungen in Wirklichkeit gar nicht bestände. Bei einer im Ansatz richtigen Statistik müßte demnach der Begriff Häufung mit der Zahl der untersuchten Familienmitglieder einer Sippe in Beziehung gesetzt werden, wenn nicht eine durchschnittliche Erkrankungszahl ebenfalls als Häufung imponieren und in Erscheinung treten soll. Das ist aber in der Statistik KÖRNERs nicht geschehen.

So bleibt also nach der augenblicklichen Kenntnis der Verhältnisse nichts weiter als die Vermutung übrig, daß in einzelnen Familien eine familiäre Häufung von Gallenwegsleiden besteht, und daß das Erbe für familiäre Erkrankungen von Bedeutung sein könnte. Gesicherte Schlüsse über den Anteil von Erbe und Umwelt an dem Entstehen der besprochenen Erkrankungen gestattet das vorliegende Material aber nicht. Damit hat das mitgeteilte Beobachtungsmaterial über Zwillinguntersuchungen, Familienerhebungen über die Häufigkeit familiärer Belastungen und von Einzelsippen seinen Abschluß gefunden.

Schrifttum.

I. Zusammenfassende Arbeiten.

- BAUER, J.: Konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Berlin 1917. — BERGMANN, G. v.: Funktionelle Pathologie, 2. Aufl. Berlin 1936. — BERGMANN, G. v. u. G. KATSCH: Die Erkrankungen des Magens. BERGMANN-STAEHELINS Handbuch der inneren Medizin, 2. Aufl., Bd. 3/I. Berlin 1926.
- CURTIVS, F.: Die organischen und funktionellen Erbkrankheiten des Nervensystems. Stuttgart 1935.
- GUTZEIT, K.: Über die Gastroenteritis. München 1933 (Lit.!).
- HOFMEIER, K.: Die Bedeutung der Erbanlage für die Kinderheilkunde. Stuttgart 1938.
- LENZ, F.: E. BAUR, E. FISCHER u. F. LENZ' Menschliche Erblehre und Rassenhygiene, 4. Aufl., Bd. 1. 1936. — LÜDIN, M.: Erkrankungen des Oesophagus. BERGMANN-STAEHELINS Handbuch der inneren Medizin, 2. Aufl., Bd. 3/I. Berlin 1926.
- MARTIUS, F.: Konstitution und Vererbung in ihren Beziehungen zur Pathologie. Berlin 1914.
- SIEMENS, H. W.: Einführung in die allgemeine und spezielle Vererbungs-pathologie des Menschen. Berlin 1923. — Die Zwillingspathologie. Berlin 1924.
- UMBER, F.: Erkrankungen der steinfreien Gallenwege und ihre Folgen. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1932, 289—301.
- VERSCHUER, O. v.: Erbpathologie, 2. Aufl. Dresden u. Leipzig 1937.
- WEITZ, W.: Die Vererbung innerer Krankheiten. Stuttgart 1936.

II. Einzelarbeiten.

- ADLER: Über Appendicitis in „nervösen“ Familien. Neur. Zbl. 1901, 161, 162. — ADLER, E.: Über hereditäres Vorkommen des Magen- und Zwölffingerdarmgeschwürs. Arch. Verdgskrkh. 37, 393—408 (1926). — AHLFELD: Zit. nach SIEMENS. — ALBERAN: Zit. nach COLLEY. — ALBU, A.: Die Bewertung des Visceralptosis als Konstitutionsanomalie. Berl. klin. Wschr. 1909 I, 289—292. — Die verschiedenen Formen der Achylia gastrica, ihre Pathogenese und Behandlung. Ther. Gegenw. 1913, 433—439. — ALDOR, v.: Zit. nach G. KATSCH: Handbuch der inneren Medizin, 2. Aufl., Bd. 3/I. Berlin 1926. — ALEZAIS: Zit. nach LÜDERS. — D'AMATO, H.: Die Bedeutung der Erblichkeit und der Prädisposition beim Ulcus ventriculi. Arch. argent. Enferm. Apar. digest. 7, 769 (1932). — APPERLEY, FR. L. and J. H. NORRIS: The familial influence in gastric function. Brit. med. J. 1931, Nr 3658, 255. — ARAKI, B.: Nagasaki-Igakkai-Zasshi 12, 640 (1935). Zit. nach COCKAYNE. — ARNOLD: Untersuchungen im Gebiete für Anatomie und Physiologie, 1838. S. 211. — ASCHNER, B.: Über Konstitution und Vererbung beim Ulcus ventriculi und duodeni. Z. Konstit.lehre 9, 6—46 (1924). — ASCHOFF, L.: Über den Engpaß des Magens. Jena 1918. — Über Orthologie und Pathologie der extrahepatischen Gallenwege. 47. Kongreß dtsch. Ges. Chir. 1923. Arch. klin. Chir. 126, 233—263 (1923). — ASHBY, H.: A case of congenital stenosis of the pylorus. Arch. of Pediatr. 14, 498—505 (1897). — ASHTON, L. O.: Pyloric stenosis in mother and infant. Arch. of Pediatr. 46, 651—652 (1929). — ASK-UPMARK, E.: Studien über Megacolon mit besonderer Berücksichtigung der Pathogenese und der Spätresultate. Bruns' Beitr. 151, 73—126, 267—317 (1930).
- BACKMANN, W.: Von der Bedeutung des konstitutionellen Momentes in der Ätiologie der Appendicitis. Z. klin. Med. 93, 358—380 (1922). — BAKER, E. G. ST.: A family pedigree for appendicitis. J. Hered. 28, 187—191 (1937). — BALOGH, E.: Beitrag zur Lehre von der Erblichkeit der Erkrankung an Appendicitis. Dtsch. Z. Chir. 245, 325—331 (1935). — BARD: Arch. des Mal. Appar. digest. 9, 541. Zit nach LÜDIN. — BASTAI, P.: Eine familiär vorkommende Form von Splenomegalie mit Lebercirrhose. Haematologica (Palermo) 3, 370—412 (1922). — BAUER, J. u. B. ASCHNER: Konstitution und Vererbung bei Ulcus ventriculi und duodeni. Klin. Wschr. 1922 II, 1250—1252, 1298—1302. — BAUER, K. H.:

Das Lokalisationsgesetz der Magengeschwüre und daraus sich ergebende neue Fragestellungen für das Ulcusproblem. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **32**, 217—259 (1920). — BAUMGARTEN: Ref. Wien. klin. Wschr. **1907 I**, 179. Zit. nach LÜDIN. — BECK: Zit. nach EWALD. — BEIZKE: Charité-Ann. **34**. Zit. bei LÜDIN. — BERGER: Zit. nach COLLEY. — BILDERBACK: Zit. bei VARDEN. — BIANCHI, S.: Riv. med. Milano **35**, 189 (1927). Zit. nach COCKAYNE. — BING, A.: Zur Kenntnis der „HIRSCHSPRUNGSCHEN Krankheit“ und ihrer Ätiologie. Arch. Kinderheilk. **44**, 59—85 (1906). — BISCHOFF, H. u. R. BRÜHL: In der Pubertät entstandener familiärer Ikterus mit Leberzirrhose. Z. Kinderheilk. Orig. **40**, 702—715 (1926). — BLUHM, A.: Zit. bei F. LENZ. — BOCCIA, D. v. R. MAGGLIONE: Dos casos de „Situs Viscerum Inversus“. Rev. med.-amer. Endocrinol. **10**, 705—715 (1927). — BOLTEN, G. C.: Ein Fall familiären angioneurotischen Ödems, kompliziert mit Tetanie. Z. Nervenheilk. **63**, 360—367 (1919). — BOMMERS: Ein Fall von hypertrophischer Pylorusstenose bei einem Säugling. Med. Klin. **1907 II**, 1318. — BONORINO, P. C.: Konstitution und Erblichkeit in der Verdauungspathologie. Arch. argent. Enferm. Apar. digest. **11**, 243—308 (1936). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **86**, 584. — BRATUSCH-MARRAIN, A.: Über familiäres Auftreten von Pylorospasmus. Arch. Kinderheilk. **85**, 93—96 (1928). — BRENDLE, E.: Familiäres Vorkommen von Pylorospasmus. Mschr. Kinderheilk. **68**, 295 (1937). — BRIMBLECOMBE, S. L.: Transposition of viscera in two Members of one Family. Brit. med. J. **1920 II**, 889, 890. — BROMANN, J.: Normale und abnorme Entwicklung des Menschen. Wiesbaden 1918. — BROUSSAIS: Histoire des phlegmasies ou inflammations chroniques. Paris 1803. Zit. nach G. KATSCHE: Handbuch der inneren Medizin, 2. Aufl., Bd. 3/I. Berlin 1926. — BRÜNING, F.: Zur Ätiologie und Therapie der HIRSCHSPRUNGSCHEN Krankheit. Arch. klin. Chir. **138**, 435—448 (1935). — BRUN, ROUTIER u. JELAGUIR: Zit. nach COLLEY. — BÜCHNER: Die Pathogenese der peptischen Veränderungen. Jena 1931. — BUTTERSACK, P.: Über familiäres Vorkommen der HIRSCHSPRUNGSCHEN Krankheit. Münch. med. Wschr. **1927 II**, 1626—1628.

CAHAN, J. M.: Transposition of all the Viscera. Med. J. a. Rec. **120**, 75, 76 (1925). — CAMERER, J. W. u. R. SCHLEICHER: Die Bedeutung der Erbveranlagung für die Entstehung einiger häufig vorkommender Krankheiten nach Anamnesen von 1500 Zwillingspaaren. Erbarzt **1935**, 75—77. — CAMERER, J. W.: Die Bedeutung der Erblichkeit für die Entstehung des Magen- und Zwölffingerdarmgeschwürs. Z. Konstit.lehre **19**, 416—431 (1936). — CARPENTER: Zit. nach LICHTMAN. — CARSTENS: Zit. bei T. J. HALBERTSMA. — CASSIERER, R.: Die vasomotorisch-trophischen Neurosen, 2. Aufl. Berlin 1912. — CAUFIELD, E. J.: Familial incidence of pyloric stenosis. Amer. J. Dis. Childr. **32**, 706—708 (1926). — CHAPMAN, A. W. and A. BARBER: Familial liver cirrhosis. Report of three cases in brothers. Arch. of Pediatr. **48**, 316—325 (1931). — CLAUSSEN, F.: Über Erblichkeit innerer Krankheiten. Zbl. inn. Med. **58**, 897—943 (1937). — CLOSS: Zit. bei WETZ; Vererbung innerer Krankheiten. Stuttgart 1936. — COCKAYNE, E. A.: Disease in homogenous twins. Brit. J. Childr. Dis. **8**, 487—491 (1911). — The Genetics of the Transposition of the Viscera. Quart. J. Med., N. F. **1938**, Nr 27, 479—493. — Congenital pyloric stenosis in first and second cousins. Arch. Dis. Childr. **13**, 249—253 (1938). — COMBY, J.: Appendicite chronique chez les enfants. Arch. Kinderheilk. **50**, 133—140 (1909). — COLLEY, F.: Beiträge zur Klärung der Frage von der Erblichkeit der Entzündung des Blinddarmanshangs. Arch. klin. Chir. **103**, 177—208 (1914). — CURTIUS, F. u. G. KORKHAUS: Klinische Zwillingstudien. Z. Konstit.lehre **15**, 229—267 (1930). — CURSCHMANN, H.: Zur Kenntnis seltener familiärer Mißbildungen. I. Familiärer Situs viscerum inversus. Anat. H. **57**, 403—437 (1919). — Die konstitutionelle Anlage bei der Entstehung der Ruminatio. Z. Konstit.lehre **6**, 191—204 (1920). — CZERNECKI, W.: Über den Einfluß der Heredität auf die Bildung des Magengeschwürs. Wien. med. Wschr. **1910 I**, 587.

DALLA VALLA ALBERTO: Zit. nach ASK UPMARK. — DAUBER: Über kontinuierliche Magenschleimsekretion. Arch. Verdgskrkh. **2**, 167—181 (1896). — DAUWE, F.: L'hérédité de ulcère rond de l'estomac. Arch. des Mal. Appar. digest **7** (1913). — DAVIS, H. H.: Congenital hypertrophic pyloric stenosis in twins. J. amer. med. Assoc. **83**, 686 (1924). — DEBRÉ, R., G. SEMELAIGNE et M. LAMY: Cirrhose biliaire congenitale et familiale. Arch. Méd. Enf. **33**, 677—682 (1930). — DEBRÉ, R. et PH. SERINGE: Cirrhose hépatique familiale avec ictère chronique chez trois enfant d'une même fratrie. Sclérose du foie, maladie du genotype. Bull. Soc. méd. Hosp. Paris, Sitzg 10. Juni **1938**, No 21. — DERFOURT: Zit. bei EWALD. — DEUSCH, G.: Zur Klinik der Lebercirrhose. Med. Klin. **1935 II**, 1364, 1365. — DIEULAFOY: Zit. nach BACKMANN. — DINKELACKER: Über akutes Ödem. Inaug.-Diss. Kiel 1882. — DIONISI: Policlinico **1902 I**. Zit. bei LÜDIN. — DUBREUIL-CHAMBARDEL, L.: La dextrocardie chez les jumeaux. Presse méd. **35 II**, 1157 (1927). — DUHAMEL: Zit. nach ASK-UPMARK. — DULOROY: Monstres doubles et dystocie foetale. Bull. Soc. Anat. Paris **70**, 278 (1895).

EBERTH, C. A.: Tödliche Blutung aus Varicen des Oesophagus. Dtsch. Arch. klin. Med. **27**, 566—569 (1880). — EINHORN, M.: On Achylia gastrica. Med. Rec., 11. Juni **1892**. — ELY THEODORE: Zit. nach SCHUSZIK. — ENDERLEN: Über Blasenektomie. Wiesbaden 1904. — EWALD, C. A.: Die Leberkrankheiten. Leipzig 1913.

FABER, K.: Die chronische Gastritis. *Erg. inn. Med.* **6**, 491—530 (1910). — Die Krankheiten des Magens und Darmes. Berlin 1924. — FAISANS: Zit. nach COLLEY. — FAURE: Thèse de Paris 1894. Zit. nach LÜDIN. — FEER, E.: Die angeborene Pylorusstenose. Handbuch der Kinderheilkunde, 3. Aufl., Bd. 3. 1924. — FELDMAN, W. M.: Transposition of the Viscera, behaving as a Medelian Recessive Character with Congenital Absence of the Appendix. *Proc. roy. Soc. Med.* **28**, 753—756 (1935). — FINKELSTEIN, H.: Lehrbuch der Säuglingskrankheiten, 2. Aufl. Berlin 1921. — FINNEY: Zit. nach ASK-UPMARK. — FLESCH, M.: Zur Pathologie der Appendicitis. *Münch. med. Wschr.* **1907 I**, 207—211. — FORCHHEIM: The heredity of appendicitis. *Amer. J. med.* **1901**. Zit. nach COLLEY. — FORSELL: Über die Beziehungen der Röntgenbilder des Magens zu seinem anatomischen Bau. Hamburg 1913. — FRÄNKEL, A.: Über die nach Verdauungsgeschwüren der Speiseröhre entstehenden narbigen Veränderungen. *Wien. klin. Wschr.* **1899 II**, 1039—1045. — FRENKEL-TISSOT, H. C.: Über „familiäre Schleimneurosen“ des Magens auf dem Boden der Vagotonie. *Berl. klin. Wschr.* **1921 I**, 409, 410. — FREUND, W.: Über Pylorusstenose im Säuglingsalter. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **11**, 309—326 (1903). — FRIEDJUNG, J. K.: Die Ernährungsstörungen der Brustkinder und Konstitution. *Votr. pädag. Sekt. Ges. inn. Med. u. Kinderheilk.* „Sitzg 31. Okt. 1912. *Ref. Z. Kinderheilk.* **4**, 595 (1914). — FRIEDRICH, P.: Über Varicen des Oesophagus. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **53**, 487—497 (1894). — FRÖHLICH, TH.: Situs transversus hos 3 sorskende etc. *Forh. med. Selsk.* **1920**, 119, 148 (Kristiana 1921). Zit. nach MATTISSON.

GAENSSLEN, M.: Der Einfluß veränderter Nahrung auf den peripheren Gefäßabschnitt. I. Fleischkost und vegetabilische Kost. *Klin. Wschr.* **1927 I**, 786—791. — Vererbung innerer Krankheiten. *Z. Abstammungslehre* **54**, 299 (1930). — GALL, E. A. and V. F. WOLF: Situs inversus viscerum totalis in siblings. *Ann. int. Med. Lancaster*, Pa. **7**, 1370—1375 (1934). — GEBBING, M.: Interne und neurologische Zwillingsstudien. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **178**, 472—496 (1936). — GEINITZ: Zit. bei SCHUSZICK. — GLATZEL, H.: Beiträge zur Zwillingspathologie. *Z. klin. Med.* **116**, 632—668. (1931). — Die Erbanlage in ihrer Bedeutung für die normale Magenfunktion. *Z. klin. Med.* **118**, 242—260 (1931). — GONDET: Thèse de Lyon. 1919 Zit. nach LÜDIN. — GORTER: Zit. bei Tj. HALBERTSMA. — GRAF, J.: Über WILSONsche Krankheit. *Z. Neur.* **137**, 537—551 (1931). GREBE, H.: Männliche Drillinge mit konkordantem MECKELschen Divertikel. *Erbarzt* **1937**, 101, 102. — GREIN-BÄUMER: Heilbarkeit der HIRSCHSPRUNGSchen Krankheit. *Inaug.-Diss. Halle* 1918. Zit. nach ASK-UPMARK. — GRIFFITH: Zit. nach STROEBE. — GROTE, L. R.: Über den Einfluß der Konstitution auf die Pathogenese der Magen- und Darmerkrankungen. *Halle a. d. S.* 1920. — GRUBER, G. B.: Ein Beitrag zur konstitutionellen Seite der Arteriosklerosen-Frage. *Zbl. Herzkrkh.* **16**, 97—100, 115—122 (1924). — GULAT-WELLENBERG, v.: Ein außerordentlicher Fall von menschlichen Wiederkäuern. *Münch. med. Wschr.* **1913 II**, 2568, 2569. — GÜNTHER, H.: Die biologische Bedeutung der Inversionen. *Biol. Zbl.* **43**, 175 (1923). — GUNN, F. D.: Familiäl juvenile cirrhosis of liver. *Arch. of path.* **1**, 527—541 (1926). — GUTZEIT, K. u. F. KUHLMANN: Röntgendiagnose der Gastroenteritis. *Fortschr. Röntgenstr.* **47**, 141—152 (1933). — GUTZEIT, K. u. H. TETGE: Die Gastroskopie. Berlin 1937. — GUTZEIT, K. u. H. WENDT: Chronische Gastroenteritiden als Ursache von hepato-lienalen Erkrankungen mit und ohne Leuko-Thrombopenie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **168**, 312—330 (1930).

HABERER, H.: Erkrankungen des Wurmfortsatzes. CLAIRMONT, DENK, HABERER u. RANZI: Lehrbuch der Chirurgie, Bd. 1, S. 731. 1930. — HAIM: Die Appendicitis eine Infektionskrankheit. *Prag. med. Wschr.* **1907 I**. Zit. bei COLLEY. — HALBERTSMA, Tj.: Beiträge zur Klinik der Lebercirrhose beim Kind. *Z. Kinderheilk.* **53**, 295—303 (1932). — Über Pylorus spasmus (kongenitale hypertrophische Pylorusstenose) im Anschluß an eine Anzahl familiärer Fälle. *Mtschr. Kindergeneesk.* **5**, 24—34 (1935). — Die Ätiologie des Pylorus spasmus (hypertrophische Pylorusstenose) Typ HIRSCHSPRUNG. *Acta paediatr.* (Stockh.) **18**, 463—473 (1936). — HANSEMANN, D. v.: Ätiologische Studien über die Epi-typhlitis. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **12**, 514—531 (1903). — HARBITZ, F.: Kasuistik über Angioneurosen. 1. Akutes paroxystisches Ödem mit tödlichem Verlauf. 2. Symmetrische Gangrän. *Münch. med. Wschr.* **1911 II**, 2557—2559. — HASEMEYER, H. u. F. KUHLMANN: Familiäre Häufung von Duodenalanomalien. *Erbarzt* **1939**, 27, 28. — HASENCLEVER: Hypertrophische Lebercirrhose mit chronischem Ikterus und Milztumor bei drei Kindern derselben Familie. *Berl. klin. Wschr.* **1898 I**, 997—1000. — HAUSER, G.: Peptische Schädigungen des Magens und Darms. HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 4, Teil 1. Berlin 1926. — HAYEM LE GENDRE: Zit. nach COLLEY. — HEHN: *Med. Klin.* **1918 I**, 666. Zit. nach LÜDIN. — HEILE, B.: Ergänzendes zur Operation des Pylorus spasmus der Säuglinge. *Zbl. Chir.* **1930**, 19—24. — HEISEN, F.: Zur Frage der Erblichkeit vagotonisch bedingter Krankheiten. *Münch. med. Wschr.* **1920 II**, 1406, 1407. — HENNING, N.: Neuere Ergebnisse in der Diagnostik und Therapie der Magenkrankheiten. *Med. Klin.* **1931 I**, 269—273. — HENSCHEL, A.: Über Magenerweiterung im Säuglingsalter. *Arch. Kinderheilk.* **13**, 32—68 (1891). — HEUBNER, O.: Über

Pylorospasmus. Ther. Gegenw. **1906**, 433—440. — HIRSCH, A.: Die physiologische Ikterusbereitschaft des Neugeborenen. Z. Kinderheilk. **9**, 196—207 (1913). — HIRSCHSPRUNG: Stuhlträchtigkeit Neugeborener infolge von Dilatation und Hypertrophie des Colons. Jb. Kinderheilk. **27**, 1—7 (1888). — HOFFMANN, H.: Erfahrungen und Resultate unserer Perityphlitisbehandlung bei 4000 operierten Fällen. Bruns' Beitr. **79**, 305—418 (1912). — HOFMANN, A. H.: Familiärer Situs inversus. Zbl. Chir. **53**, 1633, 1634 (1926). — HOLZKNECHT, G. u. S. JONAS: Die Röntgenuntersuchung des Magens und ihre diagnostischen Ergebnisse. Erg. inn. Med. **4**, 455—492 (1909). — HOPPE-SEYLER, G.: Über Lebercirrhose. Med. Klin. **1909 I**, 875—879. — HUBER, A.: Über die Heredität beim Ulcus ventriculi. Münch. med. Wschr. **1907 I**, 204—207. — HUDDY, G. P. B.: A study of the family histories of 300 Patients suffering from chronic upper abdominal lesions. Lancet **1925 II**, 276—278. — HURST, A. F.: An address on the „hyperthemic gastric diathesis“ and the pathology, prophylaxis, and treatment of duodenal ulcer. Lancet **203**, Nr. 27, and the pathology, prophylaxis, and treatment of duodenal ulcer. Lancet **1922**, 1369—1373.

IBRAHIM, J.: Sitzgsber. naturhist.-med. Ver. Heidelberg, 12. Mai 1903. Münch. med. Wschr. **1903 II**, 1359. — Die angeborene Pylorusstenose im Säuglingsalter. Berlin 1905. — ILBERG, G.: 4 Fälle von Bauchspalt, Skoliose, Eventration, teilweisem Fehlen und andere Anomalien der unteren Extremitäten. Z. Geburtsh. **115**, 463—475 (1937).

JAENSCH, W.: Grundzüge einer Psychologie und Klinik der psychophysischen Persönlichkeit. Berlin 1926. — JENDRASSIK, E.: Die hereditären Krankheiten. LEWANDOWSKYS Handbuch der Neurologie, Bd. 2, S. 337. 1911. — JOHANNESSEN, A.: Über das Wiederkäuern beim Menschen. Z. klin. Med. **10**, 274—297 (1886). — JOLASSE: Varicenbildung im Oesophagus. Sitzgsber. Münch. med. Wschr. **1909 I**, 948. — JOLLYE: Zit. bei GUNN. — JUDD-THOMPSON: Minnesota Med. **7**, 339 (1928). Zit. nach ASK-UPMARK. — JUNG, FR. A. C.: Die Häufigkeit und Erblichkeit von Magen-Darmbefunden in Familien. Arch. Verdgskrkh. **8**, 86—102 (1902).

KALK, H.: Das Ulcus der Jugendlichen. Z. klin. Med. **108**, 225—230 (1928). — Über die Erblichkeit von Krankheiten des Verdauungskanal. Dtsch. med. Wschr. **1934 II**, 1465—1468. — Konstitution und Erbfragen in der inneren Medizin. W. JAENSCHS Konstitutions- und Erbbiologie in der Praxis der Medizin. Leipzig 1934. — KARRENSTEIN: Zit. nach COLLEY. — KATSCH, G. u. H. KALK: Statik und Kinetik des Magenchemismus. Arch. Verdgskrkh. **32**, 201—218 (1923). — KATZMANN, E. E.: Rev. franç. Pédiatr. **9**, 640 (1933). Zit. nach COCKAYNE. — KEGEL, G.: Über Situs inversus totalis. Z. Konstit.lehre **10**, 686—720 (1925). — KEHR, H.: Cholelithiasis. KRAUS-BRUGSCH' Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, Bd. 6, 2. Hälfte, Teil III. Wien u. Berlin 1923. — KEHRER, F.: Zur Ätiologie und Nosologie der Pseudosklerose WESTPHAL-WILSON. Z. Neur. **129**, 488—542 (1930). — KIRSCHNER, M.: Operationslehre. Berlin 1933. — KOERNER, G.: Über die familiäre Häufung der Gallenblasenkrankheiten. Z. menschl. Vererbslehre **20**, 526—582 (1937). — KOERNER, O.: Beiträge zur Kenntnis der Rumination beim Menschen. Dtsch. Arch. klin. Med. **33**, 544—577 (1883). — KONJETZNY, G. E.: Entzündliche Genese des Magen-Duodenalgewürs. Arch. Verdgskrkh. **36**, 189—226 (1925). — KRAUS, F.: Die Erkrankungen der Speiseröhre. Wien 1902. — KRONECKER: Zit. bei LÜDIN. — KÜLL, M.: Familiäre Erkrankung von akutem umschriebenem Hautödem. Med. Klin. **1909 II**, 1890, 1891. — KÜMMEL, H.: Erfahrungen über 1000 Operationen. Dtsch. med. Wschr. **1905 I**, 617—623. — KUTTNER, L.: Zur Frage der „Achyliä gastrica“. Z. klin. Med. **45**, 1—28 (1902). — Störungen der Sekretion. KRAUS-BRUGSCH' Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, Bd. 5. 1921.

LAEWEN u. BURCKHARDT: Die Chirurgie des Wurmfortsatzes. KIRSCHNER-NORDMANNS Handbuch der Chirurgie, Bd. 15, S. 230. — LANGBEIN, A.: Über konkordantes Vorkommen von Lebercirrhose bei eineigen Zwillingen. Erbarzt **1935**, 82, 83. — LANGMEAD, F.: Cirrhosis of the liver and splenomegaly in three brothers. Proc. roy. Soc. Med. **27**, 939—942 (1934). — LANZ: WULLSTEIN-WILMS, Lehrbuch der Chirurgie. Jena 1912. — Zit. bei HALBERTSMA. — LARDENNOIS, G. et P. AUBOURG: J. Radiol. et Electrol. **1**, 65 (1914). Zit. nach J. BAUER. — LAUN, A.: Zit. bei KÖRNER. Inaug.-Diss. Gießen 1935. — LEHMANN, G.: Beitrag zur Klinik der Cholelithiasis. Med. Klin. **1921 I**, 67—69. — LEHMANN, WALTER: Die Ätiologie der sog. spastischen Erkrankungen des Magen-Darmkanals (Pylorusspasmus, Kardiospasmus HIRSCHSPRUNG). Bruns' Beitr. **151**, 395—470, 501—508 (1931). — LEHMANN, WOLFGANG: Zwillingspathologische Untersuchungen über die dystrophische Diathese. Dtsch. Ges. Vererbswiss., Ber. 8. Hauptverslg Jena **1935**, 128—132. — Die Bedeutung der Erbanlage bei der Entstehung der Rachitis. Z. Kinderheilk. **57**, 603—643 (1936). — LEHMANN, WOLFGANG u. J. HARTLIEB: Capillaren bei Zwillingen. Z. menschl. Vererbslehre **21**, 217—285 (1937). — LENNANDER: Über die Appendicitis. Wien u. Leipzig 1895. — LEROUX, LABBÉ et BARRET: Inversion viscerale totale chez deux frères de 13 et de 7 ans. Bull. Soc. Pédiatr. Paris **14** (1912). — LEUBE, W. O.: Nervöse Dyspepsie. Dtsch. Arch. klin. Med. **23**, 98—114 (1879). — LEVA, J.: Zur Lehre des Merycismus. Münch. med. Wschr. **1890 I**, 351—353, 369—372. — LE WALD, L. TH.: Complete transposition of the viscera. J. amer. med.

- Assoc. 84, Nr 4 (1925). — LHERMITTE, J.: La cirrhose familiale splénomégalyque. Forme hépatique de la dégénération hepato-lenticulaire de WILSON. Rev. méd.-chir. Mal. Foie etc. 5, 133—140 (1930). — LICHTMAN, S. S.: Isolated congenital dextrocardia. Arch. int. Med. 48, 683—717, 866—903 (1931). — LIEBLEIN, V.: Zur Kenntnis der lymphatischen Pseudo-appendicitis. Wien. klin. Wschr. 1912 I, 560—563. — LIEFMANN, E.: Über das Schicksal von Säuglingen mit Pylorusspasmus und habituellem Erbrechen. Mschr. Kinderheilk. Orig. 12, 714—748 (1914). — LIOTTO, D.: „Situs viscerum inversus“ complicato a stenosi dell' Arteria polmonare e comunicazione interventricolare. Riforma med. 43, 869—872 (1927). — LOEWE, K.: Über Ruminatio humana. Münch. med. Wschr. 1892 I, 474, 475. — LÖWENTHAL, L.: Transposition of the viscera occurring in brothers. Lancet 1909 I, 461. — LÜTH, K. F.: Über erbliche Disposition zu Appendicitis. Erbarzt 1938, 88, 89. — LÜTHY, F.: Über hepato-lentikuläre Degeneration. Z. Nervenheilk. 123, 101—181 (1932). — LUSCHKA, H.: Die spindelförmige Erweiterung der Speiseröhre. Virchows Arch. 42, 473—477 (1868).
- MACDOUGALL: Lancet 1903, Febr.-Heft. — MACHELL: Canad. J. Med. a. Surg. 34 (1913).
- Zit. nach ASK-UPMARK. — MARCHAND: Zit. bei JOLASSE. — MARCUSE, M.: Zur Erblichkeit der Psoriasis und der Cholecystitis (Cholelithiasis) und über Vererbung beider Leiden in einer Familie. Arch. Rassenbiol. 22, 50, 51 (1922). — MARSH: Zit. bei SCHUSZIK. — MARTIUS, F. u. LUBARSCH: Achylia gastrica. Wien 1897. — MATTISSON, K.: Das Magengeschwür. Berlin u. Wien 1931. — Zur Frage der Heredität bei Situs inversus viscerum totalis. Z. Konstit.lehre 17, 325—344 (1933). — MANSON, J. D.: Two cases of transposition of the viscera in one family. Brit. med. J. 1935 I, 1171. — MCLEAN: Ätiologie der Appendicitis. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 21, 36—54 (1909). — MEHNERT, E.: Über die klinische Bedeutung der Oesophagus- und Aortenvariationen. Arch. klin. Chir. 58, 183—245 (1899). — MELCHIOR, E.: Über familiäre Appendicitis. Verh. dtsh. Ges. Chir., 41. Kongreß 1912, 59. — MELTZER, S. J.: Zu den Schluckgeräuschen. Berl. klin. Wschr. 1884 I, 447—450, 462—466. — MENDEL: Das akute circumscripte Ödem. Berl. klin. Wschr. 1902 II, 1126 bis 1128. — MENTZINGEN, A. v.: Über ein erbgleiches Zwillingpaar mit Ulcus duodeni und hypophysären Störungen. Z. menschl. Vererbgslehre 19, 432—436 (1936). — METCALFE, R. F.: Repeat of a rare congenital malformation of intestine with case report. Amer. J. Surg. 21, 294—296 (1933). — MEYER-HÜRLMANN: Situs inversus totalis. Med. Klin. 1916 I, 525. — MILLER: Über homologe Zwillinge. Jb. Kinderheilk. 36, 331 (1893). — MILOSLAVICH, E.: Zur Pathogenese der Appendicitis. Wien. klin. Wschr. 1912 I, 442, 443. — MITTELBACH, F. jun.: Appendicitis acuta bei Situs viscerum totalis. Med. Klin. 1930 II, 1784. — MONRAD: Kurze Mitteilung über 228 Fälle von Stenosis pyloris congenita. Mschr. Kinderheilk. 37, 473—481 (1927). — MOORE: Zit. bei VARDEN. — MORRIS: Amer. J. med. Sci. 1905, 382. Zit. bei STROEBE. — MÜLLER, L. R.: Bericht über eine Wiederkehrerfamilie. Münch. med. Wschr. 1902 II, 1293—1296, 1503—1504. — MÜLLER, O.: Die feinsten Blutgefäße des Menschen in gesunden und kranken Tagen. Stuttgart 1937. Bd. I. — MÜLLER-POLLACK, F.: Über das Elektrokardiogramm bei Kindern mit Situs inversus Mschr. Kinderheilk. 43, 475—479 (1929).
- NEUHOF, S.: A case of congenital familial dextrocardia. J. amer. med. Assoc. 60, 1064, 1065 (1913). — NOORDEN, C. v.: Über Durchfall- und Verstopfungskrankheiten. München 1922. — NORRLIN, L.: Bidrag till Kämedomen om och behandlingar af perforande enkla ventrikuli-och duodenalsår. Uppsala 1915. Zit. nach MATTISSON. — NOWICKI, W.: Anatomische Untersuchungen über Appendix und Appendicitis. Virchows Arch. 195, 175—227 (1909).
- OCHSENIUS, K.: Über familiären Situs inversus. Z. Kinderheilk. 19, 27—33 (1920). — OETTINGER et CABALLERO: Arch. des Mal. Appar. digest. 1921. Zit. nach LÜDIN. — OHLY, A.: Familiäres Auftreten von Ulcus im Gastroduodenaltractus. Münch. med. Wschr. 1923 II, 1180—1182. — OPITZ, H.: Beitrag zur familiären Lebercirrhose. Jb. Kinderheilk. 144, 1—10 (1935). — OREL, H.: Kleine Beiträge zur Vererbungswissenschaft. VIII. Mitteilung. Z. Konstit.lehre 15, 748 (1931). — ORGLER, A.: Beobachtungen an Zwillingen. Mschr. Kinderheilk. 1, 170—180 (1910). — OSHIMA, M.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 1929, III, XI, 1509. Zit. nach COCKAYNE. — OSLER: Hereditary angioneurotic oedema. Amer. J. med. Sc. 95, Nr 5, 362 (1888). — OSTERTAG, M. u. D. SPAICH: Zit. nach W. WEITZ: Vererbung innerer Krankheiten. Stuttgart 1936.
- PALMER HOWARD: Zit. nach SCHUSZIK. — PATERSON, D.: Familial hepatomegaly: Two cases occurring in brothers. Proc. roy. Soc. Med. 27, 1327, 1328 (1934). — PAUS: Zit. bei KEHR. — PÉJU, G.: Zit nach JENDRASSIK. — PENNATO: Giorn. Clin. med. 1924, 121. Zit. nach LÜDIN. — PERNKOPF, E.: Asymmetrie, Inversion und Vererbung. Z. menschl. Vererbgslehre 20, 606—656 (1937). — PEZZI, C. e L. CARUGATI: Cuore e Circolazione. Roma 8, 361 (1924). Zit. nach COCKAYNE. — PFAUNDLER, M. v.: Über Wesen und Behandlung der Diathesen im Kindesalter. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden 1911, 22—71. — PICK, L.: Über totale hämangiomatöse Obliteration des Pfortaderstammes und über hepato-petale Kollateralbahnen. Virchows Arch. 197, 490—530 (1909). — PLEHN, A.: Familiäre Milz- und Lebervergrößerung mit Anämie und gutartigem Verlauf. Dtsch. med. Wschr.

1909 II, 1749—1751. — PLITEK, V.: Über das familiäre Auftreten des Ulcus ventriculi. Arch. Verdgskrh. 20, 461 (1910). — PLÖNIES, W.: Die Pathogenese des Ulcus und die Erosionen des Magens, ihre Beeinflussung durch Geschlecht, erworbene und ererbte Anlage und ihre Beziehungen zur Prophylaxis. Med. Klin. 1906 I, 222—224. — POPPER, J.: Congenital megacolon (HIRSCHSPRUNG'S disease). With a report of a case in twins. N. Y. med. J. 112, 1030, 1031 (1920). — PROVINCIALI: Zit. nach ASK-UPMARK.

RAMSTEDT: Zur Operation der angeborenen Pylorusstenose. Med. Klin. 1912 II, 1702 bis 1705. — RANDOLPH, M. A.: N. Y. med. J. a. med. Rec. 82, 1053 (1905). Zit. nach COCKAYNE. — REBATTU: J. Méd. Lyon 1924, 477. Zit. nach LÜDIN. — REICH, F.: Erblichkeit der Disposition für Magengeschwüre. Z. Abstammgslehre 38, 258, 259 (1925). — REICHE, A.: Anhaltspunkte für die Prognose des Pylorusasmus und das fernere Schicksal der von der Krankheit geheilten Kinder auf Grund der im K.A.V.-Haus an 47 Fällen gemachten Erfahrungen. Z. Kinderheilk. 21, 67—72 (1919). — REICHMANN, M.: Ein Fall von krankhaft gesteigerter Absonderung des Magensaftes. Berl. klin. Wschr. 1882 I, 606—608. — REID, D. MCK.: Transposition of the Viscera occurring in brothers. Lancet 1909 I, 717. — REINHARDT: Ein Fall von Situs viscerum totalis bei Zwillingen (Rekruten). Dtsch. mil.ärztl. Z. 41, 932—934 (1912). — RENDU: Zit. nach COLLEY. — RIEDER H.: Radiologische Untersuchungen des Magens und Darmes beim lebenden Menschen. Münch. med. Wschr. 1904 II, 1548—1551. — RIEGEL, F. u. D. v. TABORA: Die Erkrankungen des Magens II. NOTHNAGEL'S Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 16, 2/2, 2. Aufl. 1908. — RISEL, W.: Ein Beitrag zur thrombotischen Obliteration und kavernösen Umwandlung der Pfortader. Dtsch. med. Wschr. 1909 II, 1685—1690. — ROEMHELD, L.: Der Magen in seinen Wechselbeziehungen zu den verschiedenen Organsystemen des menschlichen Körpers. Halle a. d. S. 1920. — ROGI, E.: Spirituale 1880, S. 376. Zit. nach H. GÜNTHER. — RÖSSLE, R.: Die innere (oder anatomische) Ähnlichkeit blutsverwandter Personen. Verh. path. Ges., 29. Tagg, Breslau 1936. — ROHR, F.: Ernährungsstörungen gleichartigen Verlaufs bei eineiigen Zwillingen. Z. Kinderheilk. Orig. 26, 304—308 (1920). — Eineiige Zwillinge. Dtsch. med. Wschr. 1923 I, 916, 917. — ROKITANSKY, C.: Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Wien 1861. — ROMANI: Zit. nach BRÜNING. Ref. Zbl. Chir. 1925 I, 611. — ROSEMAN: Zit. nach KATSCH. — ROSENHAUPT: Zur Pathologie und Therapie des Pylorusasmus der Säuglinge. Wien. klin. Wschr. 1907 II, 1160, 1161.

SAHLI: Zit. bei J. STRASBURGER. v. BERGMANN-STAEHELIN'S Handbuch der inneren Medizin, 2. Aufl., Bd. 3, Teil 2. 1926. — SARGNON: J. Méd. Lyon 1921, 779. Zit. nach LÜDIN. — SAUER, L. W.: Hypertrophie pyloric stenosis. Arch. of Pediatr. 51, 145—170 (1924). — SCHAUMANN, O.: Sind irgendwelche genetischen Beziehungen zwischen den allgemeinen Neurosen und der Appendicitis denkbar? Dtsch. med. Wschr. 1900 I, 711 bis 713. — SCHINDLER, E.: Ulcus perforatum bei Zwillingen. Chirurg. 1935, 327—330. — SCHIPPERS: Zit. bei T. HALBERTSMA. — SCHLEIFKE: Zit. bei LÜDIN. — SCHLESINGER: Über die familiäre Form des akuten circumscriphten Ödems. Wien. klin. Wschr. 1898 I, 335—338. — SCHLESINGER, H.: Hydrops hypostrophos. Münch. med. Wschr. 1899, 1137—1440. — SCHMIDT, R.: Über die „konstitutionelle“ Achylie. Med. Klin. 1912 I, 595 bis 599. — SCHMIDT, R.: Klinik der Darmkrankheiten. Wiesbaden 1914. — Klinik der Magen-Darmerkrankungen. Wien 1916. — SCHMIEDEN, V. u. C. ROHDE: Die Stauungsgallenblase mit besonderer Berücksichtigung der Ätiologie der Gallenstauungen. Arch. klin. Chir. 118, 14—53 (1921). — SCHMINCKE, A.: Über anatomische Befunde an Ulcusmägen. Münch. med. Wschr. 1923 II, 1525, 1526. — SCHNITZLER: Über einige Irrtümer in der Beurteilung und Behandlung der Appendicitis. Wien. klin. Rdsch. 1910, Nr 1/2. — SCHOTTEN: Zit. bei VARDEN. — SCHUHMACHER, G.: Familienuntersuchungen bei Ulcuskranken. Zbl. inn. Med. 1938, 251—255. — SCHULTEN: Zit. bei FEER. — SCHUSZIK, O.: Über einen Fall von familiärer kindlicher Lebercirrhose. Arch. Kinderheilk. 68, 144—149 (1921). — SCHWARZ, H.: Zit. bei KEHR. — SCHWYN, H.: Über zwei Fälle von WILSON'Scher Krankheit bei einem Geschwisterpaar. Schweiz. Arch. Neur. 40, 1—25 (1937). — SCOTT-DOUGLAS, R. e N. MORELLI: Megacolon congenita familiare. Arch. Med. e Chir. 6, 19—28 (1928). — SMIDT VAN GELDERN: Zit. bei HALBERTSMA. — SOMMER, R.: Pylorusasmus bei weiblichen Zwillingen. Dtsch. Z. Chir. 232, 398—402 (1931). — SPIEGEL, E.: Beiträge zur klinischen Konstitutionspathologie II. Organdisposition bei Ulcus pepticum. Dtsch. Arch. klin. Med. 126, 45—60 (1918). — SPIELMEYER, W.: Die histopathologische Zusammengehörigkeit der WILSON'Schen Krankheit und der Pseudosklerose. Z. Neur. 57, 312—351 (1920). — SPRENGEL: Appendicitis. Deutsche Chirurgie, Lief. 46. 1906. — STADLER, H.: Die Erkrankungen der WESTPHAL-WILSON'Schen Pseudosklerose auf Grund anatomischer, klinischer und erbbiologischer Untersuchungen. Z. Neur. 164, 583—643 (1939). — STAPLES: Lancet 1886 828. Zit. bei SCHUSZIK. — STEINER, F.: Untersuchungen zur Erblichkeit der BASEDOW'Schen Krankheit, des BIEDEL-LAWRENCE'Schen Syndroms und der Cholelithiasis. Z. menschl. Vererbgslehre 20, 73—77 (1936). — STRÄUSSLER, E.: Über einen Todesfall durch das sog. akute menschliche Ödem (QUINCKE'Sche Krankheit). Prag. med. Wschr. 1903 II. Zit. nach STROEBE. — STRANSKY, E.: Beiträge zur Zwillingspathologie.

M Schr. Kinderheilk. Orig. **31**, 613—625 (1926). — STRAUSS, H.: Über hereditäres und familiäres Vorkommen von Ulcus ventriculi und duodeni. Münch. med. Wschr. **1921 I**, 274, 275. — STROEBE, F.: Die erbliche Form des akuten umschriebenen Ödems. Inaug.-Diss. Freiburg i. Br. 1922. — STROHMAYER, F. R.: Die Pathogenese des Ulcus ventriculi, zugleich ein Beitrag zur Frage nach den Beziehungen zwischen Ulcus und Carcinom. Beitr. path. Anat. **54**, 1—67 (1912). — STRÜBING, P.: Über akutes (angioneurotisches) Ödem. Z. klin. Med. **9**, 361—396 (1885). — SZANTÓ, J.: Familiär auftretende splenomegale Lebercirrhose. M Schr. Kinderheilk. **36**, 393—400 (1927).

TALAMON: Erblichkeit der Appendicitis. Méd. moderne **1896**, No 9 und 18. Zit. nach COLLEY. — TAYLOR, A.: Zit. nach COLLEY. — TILSTON: Amer. J. med. Sci. **132**, 240 (1906). Zit. nach LÜDIN. — TUFFIER: Zit. nach COLLEY.

UMBER, F.: Erweiterungen der Speiseröhre. Arch. Verdgskrkh. **16**, 26—34 (1910). — Erkrankungen der Leber, der Gallenwege und des Pankreas. BERGMANN-STAEHELIN'S Handbuch der inneren Medizin, 2. Aufl., Bd. 3, Teil 2. Berlin 1926.

VARDEN, A. E.: Hypertrophic pyloric stenosis in twins. J. of Pediatr. **3**, 493—497 (1933). — VERSCHUER, O. v.: Die vererbungsbiologische Zwillingsforschung. Ihre biologischen Grundlagen. Studien an 102 eineiigen und 42 gleichgeschlechtlichen zweieiigen Zwillings- und an 2 Drillingspaaren. Erg. inn. Med. **31**, 35—120 (1927). — VORPAHL, F.: Über einen Fall von Melaena neonatorum, hervorgerufen durch Blutungen aus angeborenen Phlebektasien des Oesophagus. Arch. Gynäk. **96**, 377—388 (1912).

WEITZ, W.: Studien an eineiigen Zwillingen. Z. klin. Med. **101**, 115—154 (1924). — Zur Vererbung des Magengeschwürs. Z. Konstit.lehre **11**, 776—779 (1925). — Über die Bedeutung der Erblichkeit bei der Entstehung des Scharlachs, der Diphtherie und der Appendicitis. Erbarzt **1936**, 8, 9. — WELT-KAKELS: Amer. J. Obstetr. **65**, 364 (1912). Zit. nach ASK-UPMARK. — WERNER, M.: Erbunterschiede bei einigen Funktionen des vegetativen Systems nach experimentellen Untersuchungen an 30 Zwillingspaaren. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden **1935**, 444—449. — WESTPHAL, K.: Untersuchungen zur Frage der nervösen Entstehung peptischer Ulcera. Dtsch. Arch. klin. Med. **114**, 327—395 (1914). — WESTPHALEN, H.: Petersburg. med. Wschr. **1893 II**, 467. Zit. nach JUL. BAUER. — WILSON, S. A. K.: Progressive lenticuläre Degeneration. LEWANDOWSKI: Handbuch der Neurologie, Bd. 5, S. 953. — WINDLE: A note on identical malformations in twins. J. of Anat. **26**, 495 (1892). — WINDTHIER: J. Méd. Gauthier de Claubry 1820. Zit. bei JOHANNESSEN. — WINKLER: Die Erkrankungen des Blinddarmanhanges. Jena 1910. — WUNDERLICH: Zit. bei SCHUSZIK.

YLLPÖ, A.: Icterus neonatorum (inkl. I. n. gravis) und Gallenfarbstoffsekretion beim Foetus und Neugeborenen. Z. Kinderheilk. **9**, 208—318. (1913).

ZEPPENFELD: Zit. bei O. KOERNER. — ZIPPERLEN, V.: Kasuistischer Beitrag zur Ätiologie der idiopathischen Oesophagusdilatation. Röntgenprax. **2**, 811—813 (1930). — ZONDEK, H.: Über pluriglanduläre Insuffizienz. Dtsch. med. Wschr. **1923 I**, 339—343. — ZONDEK, M.: Appendixdivertikel und Perityphlitis. Berl. klin. Wschr. **1911 II**, 1983, 1984. — ZUSCH, O.: Über spindelförmige Erweiterung der Speiseröhre im untersten Abschnitt. Dtsch. Arch. klin. Med. **73**, 208—280 (1902).

Erbpathologie des Stoffwechsels.

Von ERNST HANHART, Zürich.

Mit 54 Abbildungen im Text und auf einer Tafel.

Einleitung.

Stoffwechsel ist ein komplexer Begriff, der „die Gesamtheit der Vorgänge der steten Stoffabgabe und Stoffaufnahme, des steten Zerfalles, Ersatzes und der Erneuerung der den Pflanzen- und Tierkörper zusammensetzenden Bestandteile“ (J. MUNCK) umfaßt¹. Während der Gesamtstoffwechsel als „Kraftwechsel“ ein vorwiegend energetisches Problem darstellt, so bedürfen die klinischen Varianten abnorm starken bzw. geringen Fettansatzes, die Fettsucht und die Magersucht, ferner der Diabetes mellitus, die Gicht sowie die Sediment- und Steinbildungen und vor allem die Aminosäurendiathesen (Cystinurie, Alkaptonurie) und Porphyrinurien zunächst einer physiologisch-chemischen Betrachtungsweise, ohne welche man der verwickelten Pathogenese dieser Zustände und Prozesse niemals gerecht wird. Es hat sich hierbei nun allerdings gezeigt, daß trotz der enormen Bemühungen der in Deutschland besonders durch F. v. MÜLLER geförderten physikalisch-chemischen Richtung das Wesen der Entstehung gerade der klassischen sog. Stoffwechselleiden: Fettsucht, Zuckerkrankheit und Gicht noch nicht befriedigend geklärt werden konnte.

Der Ausdruck „*Stoffwechselkrankheit*“ ist willkürlich, aber in seiner jetzigen Bedeutung kaum auszurotten. Da es kein Naturgeschehen ohne physikalisch-chemische Zustandsänderungen gibt, ist es einseitig, nur gerade eine gewisse Kategorie von Störungen derart zu kennzeichnen (G. v. BERGMANN).

Wie auf zahlreichen anderen Gebieten der Medizin dürfte es der durch die Fortschritte der Erbbiologie vertieften konstitutionellen Betrachtungsweise vorbehalten sein, die von den führenden Vertretern der klinisch-chemischen Arbeitsmethode zugegebene Stagnation zu überwinden und die ebenso praktisch wie theoretisch hochaktuelle Forschung nach der Ätiologie dieser größtenteils bedenklich häufig gewordenen Volkskrankheiten wieder in Fluß zu bringen.

Beobachtungen an eineiigen Zwillingen zeigten immer deutlicher, daß der Anteil der erblichen Veranlagung denjenigen der verschiedenen Umwelteinflüsse weit öfter übertrifft und daß entsprechende Erbanlagen bei so gut wie allen irreversiblen Stoffwechselstörungen nicht nur eine obligate Bedingung, vielmehr den wichtigsten ätiologischen Faktor, ja meist die eigentliche Ursache ausmachen.

Persönliche Erfahrungen lehrten mich, wie widerstrebend die Kliniker der bis anhin einzig geltenden und zweifellos immer noch sehr erfolgreichen und vielversprechenden Schule sich gegenüber den unabweisbaren Folgerungen der Ergebnisse von Familien- und Zwillingsforschungen auf diesem heiklen Gebiete folgen. Es erscheint mir deshalb vor allen Dingen notwendig, in diesem Kapitel

¹ Diese umfassende Definition ist in der Praxis ähnlich schwer verwendbar wie diejenige der Gesamtkonstitution. S. G. ZONDEK wollte deshalb unter Stoffwechsel nur das verstanden wissen, was als energieliefernde Oxydation aufzufassen ist; hiegegen betont v. BERGMANN mit Recht, daß man den Voll-Basedow dann als eine Stoffwechselkrankheit anerkennen müßte, den Diabetes dagegen nicht.

auf die Natur jedes einzelnen Merkmales soweit einzugehen, daß wenigstens keine Mißverständnisse in diagnostischer Hinsicht aufkommen können. Gerade „Fettsucht“, „Magersucht“, ja sogar die gemeinhin gebrauchte Bezeichnung als „Diabetes mellitus“ bedeuten nichts weiter als Symptome, wie GIGON mit Recht bemerkt, wenn sie nicht durch eine genauere Untersuchung näher belegt werden und mindestens eine längere Phase der Verlaufs bekannt ist; umgekehrt beweist, wie wir weiter unten näher ausführen werden, auch ein dauernd erhöhter Harnsäurespiegel im Blute noch keineswegs das Vorhandensein einer echten Gicht.

Gänzlich fern liegt es uns, die hauptsächlich bei den häufigsten Formen von Fettsucht sowie bei der eben genannten Arthritis urica jedem unvoreingenommenen Betrachter sofort in die Augen springende, sicher für die Manifestation vielfach ausschlaggebende Rolle „exogener“ Momente (Überernährung, einseitige Kost, Mangel an Bewegung) nicht genügend hervorzuheben. Beiläufig ist zu erwähnen, daß die uns schon aus dem Abschnitt „Allgemeines über Konstitution“ (Bd. II) als nicht eindeutig und klar bekannten Begriffe „endogen“ und „exogen“ in der Stoffwechselphysiologie der Kernsubstanzen (Nucleine) eine vom sonstigen Sprachgebrauch abweichende Sonderbedeutung empfangen haben.

Kaum nötig ist festzustellen, daß das was man gewöhnlich unter „Stoffwechselleiden“ versteht und als „Konstitutionskrankheiten“ bezeichnet, nämlich Fettsucht, Diabetes und Gicht nicht etwa die einzigen Affektionen sind, bei denen einerseits der Stoffwechsel und andererseits die Konstitution von entscheidender Bedeutung sind.

Die *Einteilung der Stoffwechselphänomene* geschieht nach der chemischen Zusammensetzung der im Körper umgesetzten Stoffe (Eiweißkörper, Nucleine, Kohlenhydrate, Fette, Lipoider, Cholesterine, Gallensäuren, Blut- und Gallenfarbstoffe, Pigmente, Mineralstoffe, Vitamine, Hormone) und bezieht auch dessen Wasserhaushalt ein (S. J. THANNHAUSER). Nach den hauptsächlichsten physiologischen Aufgaben lassen sich mit F. BERTRAM drei *Funktionstypen* unterscheiden: Der *Bau-*, *Betriebs-* und der *Regelungsstoffwechsel*, wovon der erste eine Sonderleistung des Eiweißes darstellt.

Das Kriterium des Gesamtstoffwechsels ist diejenige Wärmemenge gemessen in großen Kalorien, die von einem Menschen innerhalb 24 Stunden bei völliger Muskelruhe und fehlender Nahrungsaufnahme erzeugt wird (sog. *Grundumsatz* oder besser *Ruhe-Nüchternwert*). Dieser Wert hängt außer von Gewicht und Körpergröße bzw. Oberfläche vom Alter, Geschlecht sowie der Konstitution ab, ist jedoch so konstant, daß dafür Normen aufgestellt werden konnten, welche die mit den *Istumsätzen* zu vergleichenden *Sollumsätze* enthalten. Neben Herabsetzung der Außentemperatur und vor allem neben Muskularbeit vermag auch Nahrungszufuhr den Stoffwechsel zu steigern, und zwar in erster Linie das *Eiweiß*, das den Grundumsatz bis gegen 50% erhöhen kann (sog. *spezifisch-dynamische Eiweißwirkung* zum Teil identisch mit dem Begriffe der Luxuskonsumption).

Nach den Untersuchungen M. WERNERS an 18 eineiigen und 20 zweieiigen gesunden Zwillingspaaren beiderlei Geschlechts im Alter von 7—32 Jahren erwiesen sich die ZZ in sämtlichen, allerdings meist kaum über die Fehlergrenze hinausgehenden Werten als unähnlicher als die EZ, woraus der Autor auf die Mitwirkung konstitutioneller Momente schließt.

Deutlichere Unterschiede fand WERNER in den *Blutzuckerkurven* von je 20 gesunden EZ und ZZ nach Belastung mit Traubenzucker, so daß wir mit v. VERSCHUER die Vererbung einer Teilfunktion des Kohlehydratstoffwechsels annehmen können.

Sehr aufschlußreich sind diese Ergebnisse noch nicht. Es käme darauf an, eineiige Zwillinge, die unter stark verschiedenen Umweltbedingungen bezüglich Quantität und Qualität der Nahrung sowie Körperbewegung aufwuchsen, zu untersuchen. Hierbei wäre dann weniger Wert auf die, wie es sich herausstellte, konstitutionell nur selten typische und damit wenig belangreiche Bilanz zwischen zugeführter und verbrauchter Energie (Grundumsatz und spezifisch-dynamische Eiweißwirkung) zu legen, als auf die Erfassung der viel wichtigeren, aber auch schwieriger feststellbaren *Vorgänge des intermediären Stoffwechsels*, welche über die Verteilung der dem Organismus gelieferten Energie Auskunft geben und nicht nur beim Diabetes mellitus und der Arthritis urica, sondern auch bei der Fett- und Magersucht und den übrigen Stoffwechselanomalien eine ausschlaggebende Rolle spielen.

Mit Recht macht J. BAUER auf die geradezu wunderbare Präzision aufmerksam, mit welcher der mehr oder weniger durch sämtliche Körperzellen repräsentierte und dadurch enorm komplizierte Stoffwechselapparat die ihm zugemuteten Aufgaben beim normalen Menschen löst. Schon deshalb ist es sehr wahrscheinlich, daß dauernde Störungen dieser so weitgehend anpassungsfähigen Regulationen auf einer Beeinflussung der zugehörigen Erbanlagen beruhen müssen, ferner daß bei entsprechender Peristase zahlreiche extreme Varianten nach unten und oben im Bereich der Norm vorkommen. Da die für den Umsatz maßgebenden Momente: Körperbewegung und Ernährung noch in vielen Völkern starke soziale Unterschiede zeigen, wird man immer auch mit *Klassenvarianten* zu rechnen haben und nur bei Populationen, die unter übereinstimmenden Grundbedingungen leben, den Faktor *Rasse* als Ursache von Gruppenverschiedenheiten gelten lassen können. Tatsächliche, d. h. durch die somatischen oder psychischen Eigentümlichkeiten einer Untergruppe des Genus humanum bedingte *Rassendispositionen* dürften wie allgemein, so auch auf dem Gebiet der Stoffwechselanomalien nicht leicht zu beweisen sein, wie gerade bei Besprechung der unzweifelhaft erhöhten Bereitschaft der *Juden* zu Diabetes mellitus erläutert werden soll. Auf jeden Fall bezieht man besser eine Abweichung erst dann auf die Rasse ihres Trägers, nachdem die übrigen, häufig näherliegenden Erklärungsmöglichkeiten erschöpft sind. Ganz und gar nicht würde es sich empfehlen, etwa von dem durch BILLROTH geprägten, medizinischen und damit leider unscharfen Begriff der „*pathologischen Rasse*“ auszugehen, unter dem man wohl die Stoffwechselpatienten aller Länder vereinigen könnte, ebensogut aber auch sämtliche sonst irgendwie manifest erkrankten Individuen. Wir haben hier vielmehr die Fiktion einzelner Normalrassen aufrechtzuerhalten, die als Ergebnis von Mutationen anthropologisch und konstitutionell erbbeständige Merkmalsgefüge ausmachen.

Was nun die *konstitutionellen Wurzeln der Stoffwechselvorgänge* betrifft, zeigt sich immer deutlicher, daß sie wie die anderen lebenswichtigen Regulationen (z. B. für die Gemeingefühle, sowie Trophik, Temperatur usw. des Körpers) *primär in bestimmten Hirnzentren* und nicht etwa in einzelnen Hormondrüsen zu suchen sind und daß auch das Zusammenspiel aller möglichen inkretorischen und vegetativ-nervösen Mechanismen nicht die letzte Instanz ist, die für den normalen Ablauf dieser Prozesse verantwortlich gemacht werden kann. Gerade aus dem Nachweis verschiedenartigster Stoffwechselstörungen erblichen Ursprungs müssen wir auf die Mitwirkung einer größeren Zahl von Erbeinheiten beim Zustandekommen der physiologischen Funktion schließen. Ob dabei einmal sowohl mit *Haupt-* als *Nebengenen* zu rechnen sein wird, läßt sich heute noch nicht entscheiden. Die Annahme eines solchen, im Züchtungsversuch an der *Drosophila* sichergestellten Erbmodus würde das *alternierende* und *vikariierende Auftreten* der sog. Trias: Fettsucht, Diabetes und Gicht verständlicher

machen, doch fragt es sich zunächst, inwieweit diese „klassischen“ Stoffwechselkrankheiten miteinander tatsächlich abwechseln und sich gegenseitig ersetzen können. Wie wir sehen werden, besteht die immer wieder, so auch von HIS (1911) angenommene „Korrelation“ nur sehr bedingt und teilweise zurecht, so daß daraus keinerlei sichere Schlüsse gezogen werden dürfen. Von einer gemeinsamen Krankheitseinheit, welche die Fettsucht, Zuckerkrankheit und Gicht je nach Terrain und Milieu zum Vorschein kommen läßt, wie W. EBSTEIN sich das seinerzeit vorstellte, kann schon deshalb nicht gesprochen werden, weil namentlich die beiden ersten Bestandteile dieser Pseudotrias an und für sich uneinheitlicher Genese sind, was sich — wie wir sehen werden — unter anderem auch in Verschiedenheiten des Erbanges kundgibt. Die von autoritativer Seite vertretene Annahme einer Polyphänie dieser praktisch wichtigsten Stoffwechselkrankheiten scheint bewirkt zu haben, daß sich die Familienforschung bis vor kurzem auffällig wenig mit den einzelnen Merkmalen beschäftigte und deren getrennten Erbgang nur sehr zögernd ins Auge zu fassen wagte. Mit dem Nachweis der voneinander unabhängigen Dominanz von Anlagen zu Fettsucht und Gicht und der einfachen Recessivität der meisten Fälle von Diabetes mellitus ist das alte Vorurteil, daß diese drei Stoffwechselstörungen von ein und derselben Veranlagung herrührten, endlich überwunden worden, ganz abgesehen von der klinischen Erfahrung, daß ja fast nur die leichteren Grade von Fettsucht und Zuckerkrankheit zusammenzutreffen pflegen und eine Kombination von ausgesprochenem Diabetes mellitus mit Arthritis urica sogar ungewöhnlich selten vorkommt; auch lehrt die Statistik, daß die früher allem nach wesentlich häufigere Gicht immer mehr zu den Raritäten gehört, während der Diabetes in den letzten Jahrzehnten eine sehr bedenkliche Zunahme erfuhr. Inwieweit sich der trotz alledem immer noch diskutierbare Begriff des *Neuroarthritismus*, dem J. BAUER u. a. in Deutschland Eingang verschaffte und der die genannte „böse Trias“ als wichtigsten Bestandteil enthält, mit unserer derzeitigen Erkenntnis vereinen läßt, ist im Abschnitt über die Dispositionen und Diathesen ausgeführt worden. So groß das Verdienst W. EBSTEINS ist, die relative Zusammengehörigkeit der drei klassischen Stoffwechselkrankheiten hervorgehoben zu haben, so wenig können wir heute seiner Anschauung — es handle sich dabei um „*allgemeine Erkrankungen des Protoplasmas* mit vererbbarer Anlage“ — mehr beipflichten. Dieser erfahrene Kliniker hat übrigens selbst betont, daß sehr viele hochgradig Fettsüchtige niemals gichtkrank werden und umgekehrt nicht wenige schwerste Gichtiker zeitlebens dürr und mager bleiben.

Damit sind wir zur Frage des Zusammenhanges zwischen dem *Habitus* und der Veranlagung zu Stoffwechselleiden gelangt. Am bekanntesten ist die sich oft schon im 2. Jahrzehnt äußernde Neigung der *Pykniker* zu einer gewissen Beileibtheit und diejenige der *Leptosomen* zur Magerkeit; beidemale haben wir es jedoch nur mit mehr oder weniger extremen Varianten des Normalen zu tun. Eigentliche Fettsucht kommt auch oft genug bei sehr grazil gebauten und Magersucht umgekehrt bei knöchigen Individuen vor. Andererseits betreffen weder die schweren Formen von Diabetes noch von Gicht vorzugsweise Leute von pyknischem Habitus, wenn auch nicht gerade das Gegenteil der Fall ist. Systematische Untersuchungen in dieser Richtung, wie sie R. PRIESEL und R. WAGNER (1929) bei diabetischen Kindern und S. BONDI (1919) bei erwachsenen Zuckerkranken unternommen haben, liegen noch nicht in ausreichendem Umfang vor. Eine gewisse „endokrine Stigmatisierung“ mancher Stoffwechselkranker ist wohl öfter vorhanden, kommt aber körperbaulich nur relativ selten als Dysplasie zum Ausdruck; sie ist durch v. NOORDEN beim Diabetes sicher überschätzt, durch J. BAUER bei der Fettsucht dagegen richtig als Folge- bzw. Konvergenzerscheinung gewertet worden. Auf keinen Fall läßt sich aus irgendwelchen

Eigentümlichkeiten im Körperbau mit nur einiger Sicherheit voraussagen, daß einem Menschen diese oder jene Stoffwechselstörung droht mit Ausnahme der stark übergewichtigen Riesenkinder, wie sie bei Anlage zu Fettsucht zuweilen geboren werden.

Ähnlich undurchsichtig sind die Beziehungen zu den *funktionellen Konstitutionstypen*. Zwar sind es zweifellos die vegetativ Stigmatisierten im Sinne v. BERGMANNs, die sowohl leichter magersüchtig, als diabetisch und gichtisch werden. Daß etwa darunter die „Vagotoniker“ zu anderen Stoffwechselstörungen disponiert seien als die „Sympathikotoniker“, konnte von S. ISAAC und G. REITER aus dem Studium von Blutzuckerkurven und solchen hinsichtlich des gleichzeitigen Sauerstoffverbrauchs nach Insulininjektionen nicht nachgewiesen werden. Sicher bestehen Zusammenhänge zwischen allgemeiner Hypoplasie bzw. Asthenie und Magersucht sowie zwischen Hyperplasie und Fettsucht, dagegen viel weniger deutlich zwischen Hypoplasie und Diabetes.

Eine sichere Korrelation zwischen einem Konstitutionstyp und einer Stoffwechselstörung ergeben uns die *Hyperthyreosen* und vor allem der *Morbus Basedow*, bei dem der gesteigerte Energieverbrauch der Zellen aufs deutlichste in dem sehr erheblich erhöhten Gaswechsel zum Ausdruck kommt, so daß der Grundumsatz 70—100% gegenüber der Norm betragen kann. Es scheint aber auch unzweifelhafte Basedowfälle zu geben, die neben gleichzeitigen Myxödem-symptomen zu einer nicht unbeträchtlichen echten Fettsucht führen (ZONDER), während sonst eine mehr oder weniger ausgesprochene Magerkeit zum Bilde dieses allerdings uneinheitlichen und nicht mehr auf rein endokrinen Ursprung zurückführbaren Syndroms gehört.

Was die verschiedenen Konstitutionsanomalien im Bereich des *Nervensystems* betrifft, so ist deren zweifellos *hohe Korrelation* zu den klassischen Stoffwechselkrankheiten, auf welche CURTIUS und neuerdings J. A. SCHNEIDER (1939) aufmerksam machten, im einzelnen noch näher zu klären. Sehr bemerkenswert ist z. B. das von F. PANSE beschriebene häufige Zusammengehen von *Diabetes mellitus* und *Chorea Huntington*, ferner die starke Belastung der Zuckerkranken mit *Geistesstörungen* und *Selbstmord*, auf die HANHART (1939) und kurz darauf H. THEN BERGH (1939) auf Grund ihrer Sammelforschungen hingewiesen haben. Einen sehr eigenartigen Fall von dreimaligem Rezidivieren einer offenbar cerebralen Fettsucht zusammen mit *psychischer Depression* schilderte B. KUGELMANN (1931). Sowohl die vegetativ- als zentralnervösen Krankheitserscheinungen dürften den begleitenden Stoffwechselleiden, so auch der Fettsucht, Gicht und der Steindiathese koordiniert sein und von der Störung eines gemeinsamen Regulationszentrums herrühren. Dasselbe gilt schon für die Varianten des normalen Temperamentes; sind doch die Choliker nicht etwa nur mager wegen ihrer erhöhten Reizbarkeit und die Phlegmatiker nicht nur oft fett wegen ihrer unerschütterlichen Ruhe, vielmehr weil beides: Temperament und Fettansatz von der gleichen Ursache stammt. Es ist klar, daß daneben noch gegenseitige Beeinflussungen in Betracht gezogen werden müssen. W. JAENSCH (1937) handelte über „*körperlich-seelische Auswirkungen des Stoffwechsels*“.

Ausdrücklich muß am Schluß dieser Einleitung darauf hingewiesen werden, daß die *Pathogenese* so gut wie aller konstitutioneller Stoffwechselstörungen noch nicht hinreichend geklärt ist und daß gerade deshalb dem, wie wir sehen werden, oft leicht zu führenden Nachweis erblicher Bedingtheit eine um so größere Bedeutung zukommt, weil aus der von den Einflüssen der Umwelt weitgehend unabhängigen Ätiologie gewisse Rückschlüsse auf die Art der Entstehung und damit auch einer wirklich kausalen Verhütung der einschlägigen, zum Teil überaus verbreiteten Krankheiten abgeleitet werden können.

I. Erbbiologie der Fettleibigkeit und Fettsucht (Adipositas).

Mit *Fettleibigkeit* sei jener allgemein vermehrte Fettansatz bezeichnet, der oft das Anfangsstadium einer eigentlichen *Fettsucht* bildet, jedoch nicht unbedingt in eine solche überzugehen braucht und der mehr ein Konstitutionsmerkmal als ein Krankheitssymptom darstellt. Sie kann während der Hochblüte des vollentwickelten Weibes noch innerhalb des Physiologischen einen ziemlich hohen Grad erreichen und kennzeichnet außerdem beim männlichen Geschlecht vom Erwachsenenalter an stets, wenn auch mehr oder weniger deutlich, die pyknische Variante des normalen Körperbaus. „Ein wenig fetter, ein wenig magerer, wie viel Schicksal liegt in so wenigem“ sagte ahnungsvoll schon NIETZSCHE.

Insofern als sie die Fähigkeit einer guten Ausnützung der Nährstoffe und das Vorhandensein verfügbarer Vorräte bezeugt, mag die Fettleibigkeit in ihren leichten Formen einen individuellen Vorteil bieten; auch wird sie vom Versicherungsmediziner, wenn sie sich bei früher Tuberkulosegefährdeten gegen die mittleren Lebensjahre einstellt, als günstiges Zeichen erachtet, während er auf Grund seiner Sterbestatistiken der eigentlichen *Fettsucht* das ominöse Risiko einer frühzeitigen Erkrankung an Herz- und Gefäßleiden zuspricht. Bei der Beurteilung auf die erbbiologische Bedeutung einer bloßen Fettleibigkeit kommt es darauf an, ob sie sich bereits im jugendlichen Alter äußert und damit eine eventuell sich später weit stärker manifestierende Anlage verrät und ob Fettsucht in der betreffenden Familie auftritt, die sich nicht einfach aus einem groben Mißverhältnis zwischen Nahrungsaufnahme und Körperbewegung erklärt.

Entgegen früheren Anschauungen wird das Vorkommen einer rein *exogenen Adipositas* (sog. *Mast- oder Faulheitsfettsucht*¹) heute für wesentlich seltener gehalten, wenn nicht von einzelnen Autoren geradezu bestritten (BIEDL, GIGON). Für die Richtigkeit dieser neueren Anschauung zeugen außer den bekanntlich oft bescheidenen Erfolgen der Therapie vor allem die Ergebnisse der Familien- und Zwillingsforschung.

Von einer „*Mastfettsucht*“ mag dann noch mit einigem Recht gesprochen werden, wenn erst im 4. Jahrzehnt in deutlicher Abhängigkeit vom Milieu bei Männern jener Typ mit mächtigem Rumpf auf relativ dünnen Beinen entsteht, dessen klassisches Extrem die Figur eines Falstaff darstellt. Während S. J. THANNHAUSER diese Form anerkennt und als häufige Folge bestimmter Berufe (Bierbrauer, Bäcker, Fleischer, Gastwirte usw.) ansieht, leugnet J. BAUER an Hand seiner großen Statistik, daß die Fettsucht unter deren Vertretern verbreiteter sei, als in der übrigen Bevölkerung.

Andererseits sind die erwiesenermaßen größtenteils erblich bedingten Fettsuchtsfälle wohl nie rein endogener Natur, sondern stets auch mehr oder weniger von Umweltmomenten mitbeeinflußt, wobei oft der naheliegende *Circulus vitiosus* zustande kommt. Die Bezeichnung der Fettsucht als einer *konstitutionellen Krankheit* ist darum durchaus gerechtfertigt. Stellt uns doch jeder einzelne Fall ein *verwickeltes Konstitutionsproblem*, dessen Lösung selbst bei genauester Kenntnis der Stärke der entsprechenden Erbanlage und der Wertigkeit der verschiedenen Umweltfaktoren noch nicht gelingen wird, weil außerdem eine Reihe weiterer von der Konstitution abhängiger Momente (Habitus, Muskelkraft, Zustand des Gehirns, ferner der Zirkulations-, Respirations-, Verdauungs- und Ausscheidungsorgane, sowie das habituelle Nahrungs- und Schlafbedürfnis und vor allem das psychische Tempo, Temperament, „Gesundheitsgewissen“ und die seelische Widerstandskraft) mitberücksichtigt sein wollen,

¹ Da eine echte *Fettsucht* bei diesen Fällen nicht vorzuliegen braucht, spricht man mit UMBER besser von „*Mastfettleibigkeit*“.

von denen die meisten allerdings ihrerseits bei einer schwereren endogenen Fettsucht sekundär stark gelitten haben können.

Die tägliche Anschauung lehrt, daß der gesunde Mensch im Alter zwischen 20 und 60 Jahren unter den verschiedensten Ernährungs- und Arbeitsbedingungen sein Gewicht fast stets innerhalb weniger Kilogramme beibehält, also einen ähnlich genauen Regulationsmechanismus erkennen läßt, wie wir ihn bei der Körpertemperatur, dem Blutdruck usw. bewundern (FR. v. MÜLLER). Wohl sind die meisten Individuen in engeren Grenzen einer gewissen Mästung fähig, während andere trotz sehr reichlicher Nahrungsaufnahme und wenig Bewegung dauernd mager bleiben. Umgekehrt gibt es genug Fettsüchtige, die sich normal bewegen und niemals sehr viel aßen. Im allgemeinen pflegt freilich der Appetit der Dicken sehr viel besser zu sein als der der Mageren, weshalb einige Autoren als primären Grund für die Fettsucht eine *Instinktstörung im Sinne unmäßiger Eßsucht* (Dysorexie UMBERS) in den Vordergrund stellten (F. v. MÜLLER, F. KISCH). Die Probleme um „*Hunger, Appetit und Ernährung*“ sind unlängst von S. LAUTER (1937) monographisch bearbeitet worden. Über die Grundlagen, Bedeutung und Leistungsgrenzen der automatischen Regulierung der Nahrungsaufnahme durch Instinkt, Appetit und Geschmackssinn äußerte sich auch H. SCHUR (1937). Nach v. BERGMANN sind das „falsche Hungergefühl“, d. h. der vermehrte Nahrungstrieb und die Fettsuchtstendenz des Organismus zwei verschiedene Ausdrucksformen derselben vegetativen Regulationsstörung¹.

Sowohl mit dieser als mit der Auffassung v. MÜLLERS und KISCHS wird die immer noch gebräuchliche Unterscheidung einer *endogenen* von einer *exogenen* Fettsucht als völlig unscharf entlarvt. Letzterer Ausdruck ist übrigens auch gelegentlich für jene Formen der Adipositas gebraucht worden, die nach Kastration, Encephalitis oder Hypophysenerkrankungen, also erst nach einer einschneidenden Änderung der primären Konstitution auftreten.

Unerlässlich zum Verständnis des reichlich komplizierten Merkmals „*Fettsucht*“ ist die Tatsache, daß wir es dabei nicht selten neben einer Anomalie des Fettstoffwechsels mit einer Störung des *Wasserhaushaltes* zu tun haben, woraus sich fließende Übergänge zum echten Ödem ergeben². Aber auch das *Fett* selbst soll nach GIGON beim Fettsüchtigen chemisch nicht identisch mit demjenigen gesunder Menschen sein, was freilich von S. J. THANNHAUSER bestritten wird.

Auf Grund der verschiedenen Avidität der einzelnen Körperpartien zur Fettspeicherung und der Tatsache, daß das an den jeweiligen Prädispositionsstellen (Mammae, Bauch, Nates, Hüften, Oberschenkel, Waden) lokalisierte Fett beim sonstigen Schwund dieses Gewebes häufig so hartnäckig bestehen bleibt und Lipome sogar bei keiner Kachexie verschwinden, hat G. v. BERGMANN (1908) seine *Hypothese* von der „*lipomatösen Tendenz*“ aufgestellt und allmählich zur Theorie ausgebaut. Sie ist „nicht etwa nur in dem Sinne zu verstehen, daß das Fettgewebe autochthon erkrankt ist, sondern schließt den Deutungsversuch ein, daß die Fettzellen als Erfolgsorgan auf eine Schädigung ihrer neuro-endokrinen Beziehung mit starker und unangreifbarer Fettfüllung reagieren“ (LICHTWITZ).

¹ In dem schon in der Einleitung erwähnten Fall von B. KUGELMANN stellte sich bei der betreffenden, allem nach manisch-depressiven Patientin jeweilen zu Beginn einer Depression ein so unerträgliches Hungergefühl ein, daß sie neben ihrer sehr reichlichen Kost pro Tag noch 25—30 „Stullen“ Brot aß und dann auch in kurzer Zeit 15—20 Pfund zunahm. Mit Besserung der Stimmungslage wurde jeweilen der Nahrungstrieb wieder normal und sie nahm nun so lange ab, bis ihr Normalgewicht wieder erreicht war. Es ist klar, daß man hier trotz der enormen Überernährung nicht im gewöhnlichen Sinne von einer „Mastfettsucht“ sprechen kann.

² Manche Fettsüchtige zeigen eine latente Ödembereitschaft ähnlich wie Schwangere. Manifeste Ödeme können dabei völlig fehlen. Außerdem gibt es Fettleibige, die verkappte Kreislaufdekompensierte sind (E. BARÁTH und P. WEINER, 1933).

Auch H. GÜNTHER, der den Ausdruck „*Lipophilie*“ verwendet, rechnet mit einer derartigen Reaktionsbereitschaft des Erfolgsorgans.

Auf jeden Fall versagt die rein bilanzmäßige Auffassung der Fettsucht, die durchaus nicht etwa auf die einfache Formel einer mangelhaften Intensität der Verbrennungsprozesse zurückgeführt werden kann; hat sich doch der Stoffwechsel in der großen Mehrzahl der Fälle als gar nicht herabgesetzt, gelegentlich sogar als erhöht herausgestellt. Eine 1934 von J. BAUER organisierte Umfrage bei sieben namhaften Forschern (G. v. BERGMANN, H. BERNHARDT, A. GIGON, E. GRAFE, L. R. GROTE, FR. v. MÜLLER) auf diesem Gebiete ergab, daß man deshalb auf eine *Bestimmung des Grundumsatzes* und der *spezifisch-dynamischen Nahrungswirkung* verzichten kann und sein Augenmerk statt dessen auf die sicher auch bei der Fettsucht entscheidenden *Störungen im intermediären Stoffwechsel* zu richten hat.

Nach B. KUGELMANN (1931) hat der Fettsüchtige nur in vermindertem Ausmaß die Fähigkeit, Kohlehydrate in Form des Glykogens zu speichern, da er davon nur einen kleinen Teil verbrennt und die größere Menge zum Fettansatz verwendet. Sein Lehrer v. BERGMANN spricht deshalb als Ursache auch der Fettsucht eine „*erbliche Disposition zur Störung im Kohlehydratstoffwechsel*“ an, die einerseits zur Adipositas, andererseits zum *Diabetes* führen könne, wie er unter anderem aus einem von KUGELMANN mitgeteilten Stammbaum, den ich bei Besprechung des *Diabetes* zur Darstellung gebracht habe (s. Abb. 45 auf S. 765), schließt. Für den unzweifelhaften, aber seinem Wesen nach sehr schwierig zu erfassenden Zusammenhang zwischen diesen beiden häufigsten Stoffwechselkrankheiten wird angeführt, daß FRERICHS auf 400 Diabetiker 15% Adipöse, ferner SEEGEN 30%, BOUCHARD 45%, v. NOORDEN 35% und E. P. JOSLIN 40% Fettsüchtige unter ihren sich zum Teil auf Tausende belaufenden Diabetikern fanden. KISCH meint geradezu, daß jugendliche Fettsüchtige besonders häufig zuckerkrank würden und BERTA ASCHNERS Statistik an dem großen Beobachtungsgut J. BAUERS kommt zum Schluß, daß Fettsuchtsfamilien häufig auch Diabetesfamilien seien, eine Annahme, die sich zum Teil daraus erklärt, daß die beiden letzteren Autoren die Fettsucht in gut 90% für „konstitutioneller“, d. h. erblicher Natur halten. Auch H. SECKEL fand unter den Diabetikern der UMBERSCHEN Klinik 34% Fettsüchtige, dagegen unter den 148 Fällen von *diabète gras* nur 4% mit „endogener Adipositas“, was mit der Erfahrung v. NOORDENs übereinstimmt, daß es sich bei weitaus den meisten fettleibigen Zuckerkranken um exogene Fettsucht handle. Diese sehr wichtige Frage kann wohl nur durch Auszählung einer größeren Zahl sehr gründlich erforschter Sippen gelöst werden. Ein einziger Fall familiärer Häufung beweist noch nichts. Der leider jeglicher näherer Angabe bezüglich des Charakters der beiden so vielgestaltigen Merkmale: *Diabetes* und Fettsucht ermangelnde Stammbaum von KUGELMANN ist wohl recht auffällig, kann indessen noch keineswegs als Beweis für den strittigen Zusammenhang betrachtet werden; stammt er doch aus einer jüdischen Sippe, in der die Anlagen zu beiden Stoffwechselleiden vererbt worden sein können und die andererseits vielleicht auch relativ schwache Anlagen zu Adipositas durch die in diesen Kreisen übliche Überernährung bei mangelnder Körperbewegung, also auf exogenem Wege, sich verstärkt manifestieren ließ. Jedenfalls haben die unten ausführlich geschilderten Familienforschungen LIEBENDÖRFERS aus dem Schwäbischen Volke ein nur ausnahmsweises Zusammengehen von *Diabetes* mit Fettsucht ergeben.

L. LICHTWITZ betont den engen Zusammenhang der *endogenen Adipositas* mit dem *Nervensystem* und dem *arteriellen Hochdruck*. Die Krankheit sei seit dem Weltkriege wesentlich häufiger als zuvor, betreffe ausschließlich das *weibliche Geschlecht* und beginne mit wenigen Ausnahmen nicht vor dem

30. Jahr (vgl. hierzu jedoch unsere Ausführungen über die kindliche Fettsucht!). Mit dem Einsetzen der Fettsucht mache sich eine oft hochgradige körperliche Schwäche, besonders bei Magenleere, bemerkbar und in vielen Fällen komme es neben *gesteigerter Reizbarkeit* zu *depressiven Zuständen* begleitet von Kreuzschmerzen und Kopfdruk. Da die Hälfte der Patientinnen dieses Autors jüdischer Rasse gewesen sein sollen, sind seine Erfahrungen nicht von allgemeiner Gültigkeit.

Ich selbst betrachte die Fettsucht aber auch als Ausdruck einer konstitutionellen Minderwertigkeit, weil ich sie regelmäßig mit verschiedenen Defektzuständen und Stigmen, vor allem im Bereiche des Nervensystems verbunden fand. Man achte bei Fettsüchtigen stets besonders genau auf das Vorhandensein anderweitiger Zeichen von Entartung, auch z. B. jener unscheinbaren Abweichungen wie die einer Kamptodaktylie, Vierfingerfurchen, Lingua plicata höheren Grades usw. und wird dann oft allmählich auch auf schwerer wiegende Anomalien (Frigidität, Psychopathie) stoßen. Auffallend lange bleibt selbst bei hochgradiger Fettsucht die Fruchtbarkeit erhalten (F. KEHRER), was von hohem rassehygienischem Interesse ist und vom Verhalten beim *Diabetes mellitus* stark abweicht.

Die für den Erbbiologen meines Erachtens bedeutsamste Auffassung der *Pathogenese der Fettsucht* stammt von RAAB, der in Analogie zum Wärmezentrum ein „*Fettzentrum*“ postuliert, das in Abhängigkeit von der Hypophyse stehen soll. Auf jeden Fall wird der *Fettansatz nicht nur hormonal, sondern auch zentral, d. h. vom Gehirn aus reguliert*.

Die *Ätiologie der Fettsucht* ist, wie wir sehen werden, in *spezifischen Erbanlagen* zu suchen. Ihre Erforschung mit den modernen erbbiologischen Methoden steht zwar noch ganz in den Anfängen, hat aber immerhin bereits einige bemerkenswerte Ergebnisse gezeitigt. Eine ständig mit der Klinik zusammenarbeitende, streng individualisierende Familienforschung dürfte künftig Wesentliches zur Klärung der leider so problematischen Pathogenese der Fettsucht beitragen und die bisher recht unzulängliche Einteilung der Adipositas in verschiedene Formen erleichtern. Stets muß das so uneinheitliche Merkmal *Fettsucht* möglichst genau beschrieben und selbstverständlich außer zum Alter und Geschlecht immer auch zur Körpergröße sowie zum Habitus und den nachweisbaren Partialkonstitutionen (vegetatives und zentrales Nervensystem!) in Beziehung gesetzt werden.

1. Zur Diagnostik der einzelnen Fettsuchtsformen.

So unbefriedigend die derzeitige Klassifizierung der einzelnen Fettsuchtsarten sein mag, so hat sich der Erbforscher doch zunächst an die geltenden Kriterien zu halten. Es sollen diese daher im folgenden kurz abgehandelt und dabei vor allem gezeigt werden, daß die Kennzeichnung einer Fettsucht als „*endokrin*“ — sei es in bezug auf eine einzelne Blutdrüse oder das ganze Hormonsystem — oder aber als „*cerebral*“ meist ein gewisses Wagnis darstellt und mindestens durch eine Reihe entsprechender Befunde belegt werden muß, wobei es dann immer noch dem kritischen Leser überlassen bleibt, dieselben anders zu deuten.

Entscheidend für die Diagnose einer Fettsucht ist deren *Lokalisation* sowie das Vorhandensein bzw. Fehlen von Begleiterscheinungen, die auf den Ausfall von Regulationen schließen lassen, welche erfahrungsgemäß mit dem Stoffwechsel und der Trophik etwas zu tun haben. Die Frage, ob dem eine Zeitlang in dieser Hinsicht erheblich überschätzten Blutdrüsensystem oder den nervösen Zentren im Gehirn das Primat zukomme, wird heute immer mehr im letzteren Sinne beantwortet. Trotzdem ist die von AD. OSWALD (1925) für

die rasche Orientierung gegebene Einteilung der Fettsucht in *endokrine* und *cerebrale Formen* unter diesem Vorbehalt immer noch brauchbar.

Die von H. ZONDEK (1923) damals zwar „letzten Endes auf eine Störung der hormonalen Korrelation“ und nicht auf den Einfluß einer einzelnen Blutdrüse bezogene *endokrine Fettsucht* wurde von diesem Autor immerhin noch in eine *thyreogene, hypophysäre, pineale, genitale, pankreatogene* und *Nebennierenrindenfettsucht* eingeteilt.

a) Endokrine und cerebrale Fettsuchtsformen.

Die *thyreogene Fettsucht* wird auch von S. J. THANNHAUSER, der unseres Erachtens mit Recht für das Vorkommen dieses Typs eintritt als verhältnismäßig selten bezeichnet. HERTOGHE will sie in meist mäßigem, selten exzessivem Grade bei seiner „*Hypothyreoidie bénigne chronique*“ gefunden haben. OSWALD sah sie bei einem 22jährigen Mädchen mit 84 kg Gewicht auf 138 cm Körpergröße, dessen zwei Brüder von *Myxödem* befallen waren. Die Fettverteilung dieses Typs ist universell. Die dafür verantwortlich gemachte Unterfunktion der Schilddrüse läßt sich aus deren Größe nicht erkennen. *Weibliche* Individuen sind ausgesprochen prädisponiert. Der Grundumsatz soll häufig, aber durchaus nicht immer herabgesetzt sein. Aus der guten Wirkung von Schilddrüsenpräparaten darf diese Art Fettsucht niemals allein erschlossen werden, da auch die Mastfettsucht auf eine solche sehr prompt reagiert. FR. v. MÜLLER leugnet, daß eine *Hypothyreose* überhaupt eine „richtige Fettsucht machen könne“ und warnt davor, das *Myxödem* mit einer solchen zu verwechseln. Dieser Altmeister der Konstitutionspathologie erachtet das Verhalten bei Schilddrüsenmangel geradezu als Beweis dafür, daß eine Verminderung der Verbrennungsvorgänge im Körper nichts mit der wirklichen Fettsucht zu tun habe! Auf jeden Fall erscheint es fast gewagt, nach alledem noch die Diagnose: Thyreogene Fettsucht stellen zu wollen, vor allem in Kropfgebieten, wo wegen der allgemeinen Häufigkeit hypothyreoter Zustände rein zufällige Kombinationen mit der ja nirgends seltenen erbbedingten Fettsucht oft genug zu erwarten sind.

Noch problematischer ist der von FALTA (1913) geprägte Begriff einer *pankreatogenen Fettsucht*, obwohl es ohne weiteres einleuchtet, daß eine „primär verstärkte Funktion des Inselapparates“ zu einer Fettsucht führen könnte, da mit Insulin zweifellos eine echte Fettmast und nicht bloß eine Wasseranreicherung der Gewebe zu erzielen ist. Wir dürfen aber nicht vergessen, daß die für den Organismus so wichtige Regulation im Blutzuckerhaushalt primär zentral vor sich geht und bei überschießender Produktion des Inselinkretes sicher rasch ausgleichende Reaktionen erfolgen würden. Jedenfalls sind die Spontan-Hypoglykämiker zu meist nicht fett, eher dagegen die Diabetiker jenseits der 40er Jahre, bei denen FALTA gerade eine relative Insulinunempfindlichkeit als charakteristisches Merkmal bezeichnet und deren Fettsucht deshalb kaum pankreatogen sein dürfte, wie ZONDEK annimmt. C. v. MEDVEI (1933) fand übrigens, daß Doppelbelastungskurven mit Dextrose nach STAUB-TRAUGOTT bei 12 von 15 untersuchten Fettsüchtigen einen pathologischen, d. h. „diabetischen“ Verlauf zeigten, was gegen eine Überfunktion des Inselorgans bei der Entstehung der Adipositas spricht.

Ungleich besser belegt, wenn auch nicht etwa eindeutig und einzig auf eine bestimmte Partie des Gehirnanhanges zu beziehen, ist die sogenannte *hypophysäre Fettsucht (Dystrophia adiposo-genitalis* FRÖHLICH 1901) mit der so überaus charakteristischen Fettverteilung an Bauch, Hüften, Oberarmen und Oberschenkeln bei *genitaler Entwicklungshemmung* und nicht seltenem Zurückbleiben im allgemeinen Wachstum bis zum ausgesprochenen Zwergwuchs (vgl. Abb. 7 u. 8 auf S. 696), sowie bei Hypophysengeschwülsten mit gelegentlicher bitemporaler Hemianopsie und symptomatischem Diabetes insipidus. Die

leichten Formen dieser sogenannten FRÖHLICHschen *Krankheit* werden oft übersehen, wie FR. v. MÜLLER mit Recht betont und J. A. SCHNEIDER (1939) neuerdings durch seine Erfahrungen über *getarnt-hypophysäre* Krankheitsfälle eindrucksvoll belegt.

Die zahlreichen Fälle von „*hypophysärer Fettsucht*“ ohne Läsion der Hypophyse sind cerebral (Zwischenhirn-Thalamussystem) bedingt, und zwar sowohl die verschiedenen auf Vererbung als auch die auf äußeren Ursachen beruhenden Formen, wie z. B. die *postencephalitische Adipositas*.

Als Prototyp einer ganz sicher cerebralen Fettsucht darf jene Form von *Dystrophia adiposo-genitalis* gelten, die mit Schwachsinn, Pigmentdegeneration der Retina und Skeletmißbildungen, vor allem Syndaktylie und Polydaktylie einhergeht und als LAURENCE-BIEDLSches oder LAURENCE-MOON-BARDETSches *Syndrom* bekannt ist, wobei aber nur die Fettsucht hypophysären Typs sowie die „*Retinitis pigmentosa*“ obligate Symptome sind.

Das Vorkommen einer *cerebralen Fettsucht* ist durch Tierexperimente belegt; sie kann nach Stichverletzungen an der Hirnbasis von Ratten groteske Formen annehmen (PH. E. SMITH) und dürfte auf eine Schädigung von Hirnzentren für die Speicherung von Fett, Salz und Wasser zurückzuführen sein.

b) Morbus Cushing.

Ein *basophiles Adenom* des Hypophysenvorderlappens gilt als typisch für den meist mit einer ungeheuren Appetitsteigerung verbundenen *Morbus Cushing*, macht jedoch nach E. J. KRAUS (1937) weder dessen Ursache noch dessen Wesen aus, während E. RUTISHAUSER (1933) den von H. CUSHING (1932) herausgestellten Zusammenhang als gegeben erachtet. Die für dieses Krankheitsbild charakteristische *Stammfettsucht* mit besonders reichlicher Lokalisation am Bauch bei Bestehen ausgedehnter *Striae cutis distensae* sowie eines sogenannten *Vollmondgesichtes* mit mehr oder weniger ausgedehnter Hypertrichose kann nicht nur zu Hyperglykämie und Glykosurie, vielmehr zu einer ausgeprägten Zuckerkrankheit führen („*diabète des femmes à barbe*“), ferner zu hochgradiger Blutdruckerhöhung und Blutungen an Haut und inneren Organen. Die befallenen Männer werden impotent, die Frauen amenorrhöisch. Die geklagten Schmerzen rühren hauptsächlich von der begleitenden *Osteoporose* her: Die Diagnose wird vielmehr an Hand der Anamnese und des Exterieurs denn auf Grund anderer klinischer Untersuchungsmethoden gestellt (J. RATNER 1936).

Die sogenannte *pineale* oder *epiphysäre Fettsucht*, die bei Tumoren der Zirbeldrüse zugleich mit *Pubertas praecox*, aber auch ohne solche beobachtet wird, scheint weder auf einer Funktionssteigerung, wie MARBURG annimmt, noch auf einer Hypofunktion dieser Blutdrüse, wie OSWALD angibt, zu beruhen; sondern ähnlich wie viele Fälle von hypophysärer Fettsucht auf einer Schädigung des Zwischenhirns, was jedoch die verfrühte Geschlechtsentwicklung nicht erklären würde. Jedenfalls ist der Zusammenhang einer Fettsucht mit einer Veränderung der Glandula pinealis noch unklar und vielleicht kein direkter.

Auch die ebenso seltene *epinephrogene*, d. h. *Nebennierenrindenfettsucht* ist bei einer Tumorbildung im präpuberalen Alter von einer *Pubertas praecox* begleitet und zugleich mit einer Frühreife des ganzen Körpers. Besonders ausgesprochen ist die Fettsucht bei den Manifestationen am bereits entwickelten Organismus, die ausschließlich bei *weiblichen* Individuen und zwar zuweilen in Verbindung mit Uterusinvolution, Hypertrichosis und auch sonstiger Vermännlichung beobachtet wurden. Differentialdiagnostisch wichtig gegenüber dem bei *Morbus Cushing* beobachteten *Interrenalismus* ist, daß es hier zu einem eigentlichen *Hirsutismus* kommt, beim letzteren jedoch nur zu einer viel weniger ausgesprochenen Hypertrichose im Sinne eines virilen Behaarungstypus.

Als relativ reinsten endokriner Typ mag die *genitale Fettsucht* (Kastrations- oder ovarielle Fettsucht) gelten, obwohl auch hier keine obligate Bedingtheit zwischen dem Ausfall der hormonalen Funktion und dem Grad des Fettansatzes besteht. Bekanntlich werden durchaus nicht alle Frauen mit vor- oder rechtzeitiger Menopause dick, noch zeigt sich bei ihnen jene charakteristische Lokalisation am Bauche, der Innenseite der Oberschenkel und den Oberarmen verbunden mit einer frühzeitigen Verwischung der sekundären Geschlechtsmerkmale. Immerhin dürfte es sich hierbei um die *weitaus häufigste* Form von Fettsucht handeln, die vor allem das Aussehen so vieler von unseren Matronen bestimmt als sogenannte *klimakterische Fettsucht* (vgl. Abb. 2 a u. b auf S. 689). Bei jüngeren Individuen ist die Unterscheidung von dem hypophysären Typ oft gar nicht leicht, da das Längenwachstum bei diesem nicht vermindert, bei jenem nicht, wie z. B. bei den Eunuchoiden vermehrt zu sein braucht. Vom *Hodenhormon* weiß man, daß es den Fettansatz an denjenigen Körperstellen hemmt, welche bei der *Dystrophia adiposo-genitalis* (FRÖHLICH) die charakteristische Lokalisation ausmachen; auch das Nebennierenrindenhormon soll einen bestimmten Verteilungstypus bevorzugen.

Auch der genitale Typ der endokrinen Fettsucht ist umstritten, wie denn die Rolle des hormonalen Apparates, insbesondere diejenige einzelner Blutdrüsen heute für weit unerheblicher erachtet wird, als zu Zeiten der Hochkonjunktur der Anwendung dieses an sich so fruchtbaren Gebietes auf die Pathologie. J. BAUER sah sich geradezu veranlaßt, den Ausdruck „*pseudoendokrine Fettsucht*“ zu prägen und unter anderem davor zu warnen, eine hypogenitale oder hypopituitäre Fettsucht auf Grund zu spät eingetretener, seltener oder spärlicher Menses zu diagnostizieren. Auch H. R. RONY (1932), der 50 nicht besonders ausgewählte Fettsuchtsfälle im Alter von 7—18 Jahren untersuchte, vermutet, daß es Beziehungen zwischen endokrinen Anomalien und Fettsucht gebe, die keine ätiologischen sind. Damit sind wir zur

c) Fettsucht im Kindesalter

gelangt.

Daß eine genitale Fettsucht im Vorpubertätsalter noch nicht vorkommt, ist klar. J. BAUER hat auf die häufigen Fehldiagnosen in diesem Alter aufmerksam gemacht und betont, daß es sich bei solchen „Fettkindern“ nicht um hormonal bedingte, sondern fast stets um hereditäre Fälle handelt. Wie ein von T. SCHUCANY (1919) beschriebener Fall bei einem 13jährigen Mädchen von 127 cm Größe und nicht weniger als 77 kg Gewicht beweist, fand sich in diesen Jahren aber auch ohne ausgesprochene Belastung (Eltern und 6 Geschwister waren hier keineswegs fettsüchtig und von den Großeltern nur 2 im späteren Alter) eine konstitutionelle Fettsucht, die auf Schilddrüsenmedikation (Thyrakrin) sehr prompt reagierte und nach dem ganzen Habitus auf eine thyreogene Ursache schließen ließ. In einem ganz andersartigen Fall von H. OREL (1928), der einen fast gleichaltrigen Jungen, aber von 173,5 cm Größe und 97 kg Gewicht betrifft, kann hingegen nicht von einer vorwiegenden Fettsucht, vielmehr nur von einem Entwicklungsexzeß gesprochen werden, der immerhin dadurch zustande gekommen zu sein scheint, daß der Vater sowie dessen Vater und Bruder fettsüchtig waren und in der Familie der Mutter sowohl Fett- als Hochwuchs gehäuft auftrat. Der Vater soll mit 9 Monaten schon 15 kg, der Sohn bei der Geburt $5\frac{1}{2}$ kg gewogen haben. Der Grundumsatz erwies sich bei dem so sehr stark übergewichtigen Sohne als erhöht. Man spricht bei diesen Fällen von Adipositas-Gigantismus (KELLER, OPITZ).

Nicht genug kann davor gewarnt werden, bei fettsüchtigen Kindern vor dem Pubertätsalter eine „*Dystrophia adiposo-genitalis*“, d. h. ein äußerst

schwerwiegendes Leiden anzunehmen allein, weil das äußere Genitale in den Fettmassen relativ klein aussieht und der zu dieser Zeit ganz normalerweise kindliche, sexuell noch undifferenzierte Körper jenem Krankheitsbilde rein äußerlich gleicht¹. M. BORNHARDT (1936) mußte bei den von ihr untersuchten 44 fett-süchtigen Mädchen und 21 Knaben, also in 65 Fällen, nur ein einziges Mal diese ominöse Diagnose stellen und konnte sonst bei der Mehrzahl eine normale Ausreifung konstatieren. Die adipösen Mädchen zeigten dabei häufig sogar eine auffallend frühe Geschlechtsentwicklung, blieben aber weitaus öfter dick als die eher verhältnismäßig spät ausreifenden Knaben. 16 dieser Kinder (9 Mädchen und 7 Knaben) sollen ein Geburtsgewicht von über 4 kg gehabt haben.

Über *angeborene Fettsucht* von 4 bzw. 3 Kindern zweier Schwestern berichtet CHRISTIANSEN: Alle waren bei der Geburt groß und fett und entwickelten hernach einen so riesigen Appetit, daß sie groteske Fettmassen ansetzten; nur eines überlebte das erste Lebensjahr. Die Autopsie eines der gestorbenen Kinder zeigte weder am Blutrüsensystem noch sonst eine krankhafte Veränderung. Bei seinen Nachuntersuchungen von 32 Wiener „*Riesenkindern*“ mit über 5 kg Geburtsgewicht stieß OREL (1932) auf eines, dessen Vater 98 kg und dessen Mutter auf 168 cm Größe sogar 130 kg wog. Letztere hatte 3 fett-süchtige Geschwister und eine ebensolche Tante.

Auch S. HERING (1938) betont die hohe Bedeutung konstitutioneller Faktoren für die Entstehung der von ihr untersuchten 30 Fälle von kindlicher Fettsucht, wovon 9 schon ein hohes Geburtsgewicht und 14 eine Belastung mit Fettsucht in der Aszendenz zeigten. Im Gegensatz dazu hält O. CHIARI (1938) die Mehrzahl seiner Wiener Fälle für durch *Mast* bedingt, ebenso R. PRIESEL und L. FREY (1938), die in ihrem Buche über die *Fettsucht im Kindesalter* diese Genese fast überall da annehmen, wo kein Hypothyreoidismus oder kein LAURENCE-BIEDLSches Syndrom vorliegt. Nach H. VOGT (1939) ist die Fettsucht im Kindesalter in Westfalen verbreiteter als sonst in Deutschland, aber anscheinend nicht etwa allein wegen der dort häufigen Überernährung.

d) Altersdisposition der Fettsucht.

Wie aus dem Vorangehenden zu entnehmen ist, kommt die endogene Fettsucht vom Neugeborenen- bis zum Greisenalter vor. Bevorzugt ist die Pubertät, während der sich eine entsprechende Anlage häufig erstmals verrät, ferner das Alter zwischen 40. und 60. Jahr, beim Weibe vor allem die Zeit nach der Menopause; eine weitere temporale Disposition zeigt sich hier während der Gravidität und im Wochenbett, letzteres besonders bei länger stillenden Frauen.

e) Geschlechtsdisposition der Fettsucht.

Eine solche besteht bei der endogenen Fettsucht unverkennbar für das *weibliche Geschlecht*, wohl wegen der überwiegenden Häufigkeit sogenannter genitaler Formen der Adipositas. Von den seltenen Spezialformen der Fettsucht unterscheiden sich die FRÖHLICHSche Dystrophie vom *Morbus Cushing* dadurch, daß erstere mehr bei Jünglingen und letztere mehr bei jungen Mädchen oder Frauen vorkommt. Die Adipositas dolorosa (DERCUM) findet sich überhaupt nur beim Weibe.

Daß trotz der ausgesprochenen Prädilektion der Fettsucht für das weibliche Geschlecht dennoch die „Schwergewichtsrekorde“ auf *Männer* (der Kalifornier TOM TOM z. B. soll 745 englische Pfund = 338 kg gewogen haben!) entfallen, weist uns auf deren noch größere Kapazität der Nahrungsverwertung hin, da dergleichen Grade von Fettsucht kaum ohne enorme Mästung verbunden allerdings mit einer selten starken Disposition erreicht werden dürften.

¹ Vgl. den Beitrag von ZELLER, Bd. II dieses Handbuches.

f) Rassendisposition der Fettsucht.

Inwieweit die *Rasse* als solche zu krankhaftem Fettansatz disponiert, ist noch sehr wenig geklärt. Die Angaben der Autoren beziehen sich ja nur auf *Völker*, d. h. auf rassisch stets mehr oder weniger stark gemischte Menschengruppen. Auf die diesbezügliche Veranlagung der *Juden* bzw. vor allem der Jüdinnen hat schon die ältere französische Schule (CHARCOT, LANCEREAUX, FÉRE) aufmerksam gemacht; sie wird von J. M. GUTMANN sowie ROLLESTON u. a. bestätigt. Eine schon als beträchtliche Fettsucht zu bezeichnende Korpulenz wird bei orientalischen Juden künstlich gefördert (sogenanntes Nudeln der Jüdinnen in Tunis), also offenbar als Schönheitsideal betrachtet. Sie könnte deshalb — ähnlich wie der Fettsteiß der Hottentottinnen — ein Auslesemerkmal darstellen. Jedenfalls darf man die *Semiten* nicht etwa samt und sonders in dieser Richtung disponiert halten, da ja die deren reinsten Typus ausmachenden Beduinen im Gegenteil durch ihren überaus schlanken, sehnigen Körperbau auffallen.

Auch vom vollblütigen Araberpferd ist bekannt, daß es selbst bei reichlichem Futter und wenig Bewegung kaum je seine edlen Formen verliert (vgl. Graf WRANGELS Buch vom Pferde).

Ob die *Osmanen*, *Magyaren* und *Lappen*, wie NAUNYN angibt, allgemein oder nur in bestimmten Zweigen und Mischungen zu Fettleibigkeit höheren Grades neigen, wäre noch zu untersuchen; ebenso welcher Teil des 400 Millionen zählenden *Chinesenvolkes* tatsächlich diesen Ruf verdient. Auch dort dürften Auslesevorgänge mitgespielt haben, deutet doch schon der majestätische Leibesumfang der meisten Götterstatuen auf eine entsprechende Wahlverwandtschaft hin. Viel eher auf ein übertriebenes Nahrungsbedürfnis und vor allem den allzu reichlichen Alkohol-, namentlich Biergenuß ist dagegen die recht häufige Belebtheit der *Holländer* und *Deutschen* zurückzuführen, die den meist in jedem Alter mager bleibenden Amerikanern und Engländern so sehr auffällt. Der Umstand, daß in Dänemark und Schweden bei ungefähr denselben, wenn nicht noch wesentlich mehr ins Gewicht fallenden Eß- und Trinkgewohnheiten, sehr viel weniger Dicke herumlaufen, weist entschieden auf die Mitwirkung von Rassefaktoren hin. Da weder für die nordische, noch die dinarische Rasse volle Körperformen charakteristisch sind, wohl aber für die fälische und besonders die ostische, so ist an die fettmachende Wirkung derartiger Einschläge zu denken, außerdem jedoch auch noch an die Möglichkeit einer Entstehung von Stoffwechselstörungen durch *rassische Dysharmonien* (W. HILDEBRANDT). Hierbei ist allerdings nie zu vergessen, daß wir auf Grund des erwiesenen dominanten Erbgangs als Grundursache für die große Mehrzahl der Fälle von sogenannter endogener sowie auch der wohl stets nur teilweise exogenen Fettsucht entsprechende *Mutationen* annehmen müssen und nicht etwa irgendwelche Mixovariationen.

Jener hypophysäre Typ der Adipositas, den K. LANDGRAF (1934) als „*Bastardfettsucht*“ bezeichnete, wäre z. B. eine *Mixovariation*, entstanden aus Kreuzungen nordischer Personen von langem Obergesicht mit kurzschädlichen ostischen, wodurch sich eine hoch und steil stehende Türkensattellehne ergebe, welche durch Druck störend auf die Verbindung von Hypophyse und Zwischenhirn einwirken würde, was aber nur bei verspätetem Eintritt der Pubertät zu befürchten sei. Die beste Therapie sei hier deshalb die Beförderung der geschlechtlichen Entwicklung. Wieviel an dieser ebenso problematischen wie interessanten Hypothese richtig ist, sei den sich immerhin lohnenden Nachprüfungen überlassen.

Es könnte sich wohl bei der eugenisch einzig bedeutsamen *erblichen Fettsucht* hauptsächlich fragen, ob dem Faktor Rasse bzw. Rassenmischung irgendein Einfluß im Sinne einer Erhöhung der Rate von Spontanmutationen zukomme. Diese grundsätzliche Erwägung gilt natürlich für alle Erbkrankheiten und -anomalien.

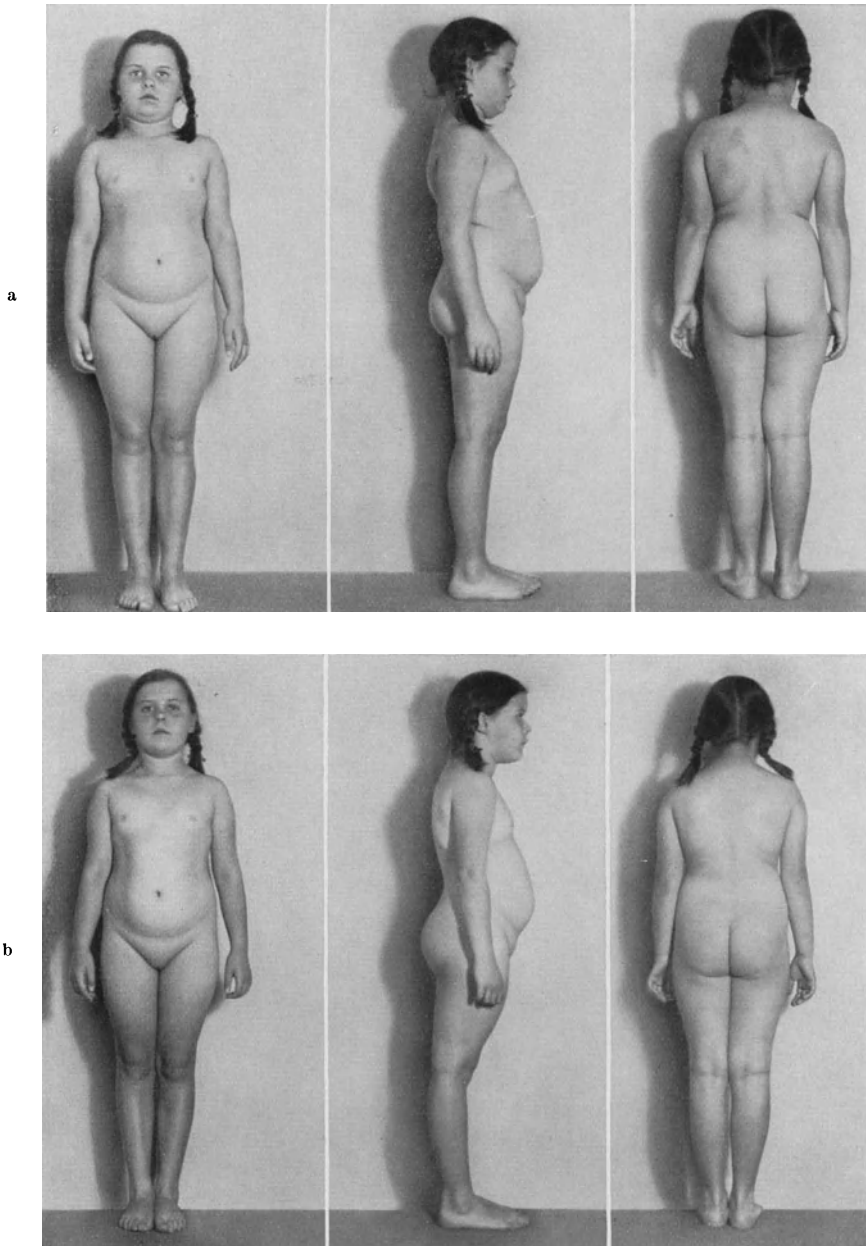


Abb. 1a und b. Mäßige Fettsucht bei eineiigen Zwillingsschwestern im Dentitionsalter. $7\frac{1}{2}$ jährige EZ von 127,0 bzw. 128,3 cm Körpergröße, 33,7 bzw. 34,7 kg Gewicht und 74,5 bzw. 74,0 cm Bauchumfang (über dem Nabel). Übergewicht 8,2 bzw. 8,4 kg. Außer Masern und Windpocken keine früheren Krankheiten. Appetit nicht überdurchschnittlich. Blutzuckerkurven normal. Blutdruck relativ hoch: 120/80 mm Hg. Erbliche Belastung; Mutter und 2 von deren Schwestern stärker fettleibig.
(Nach J. W. CAMERER und R. SCHLEICHER, 1935.)

g) Idiotypische Bedingtheit der Fettsucht.

Drei Beobachtungen an *eineiigen Zwillingspaaren* weiblichen Geschlechts zeigen, daß vorwiegend „genitale“ Formen der Adipositas ziemlich rein erblichen

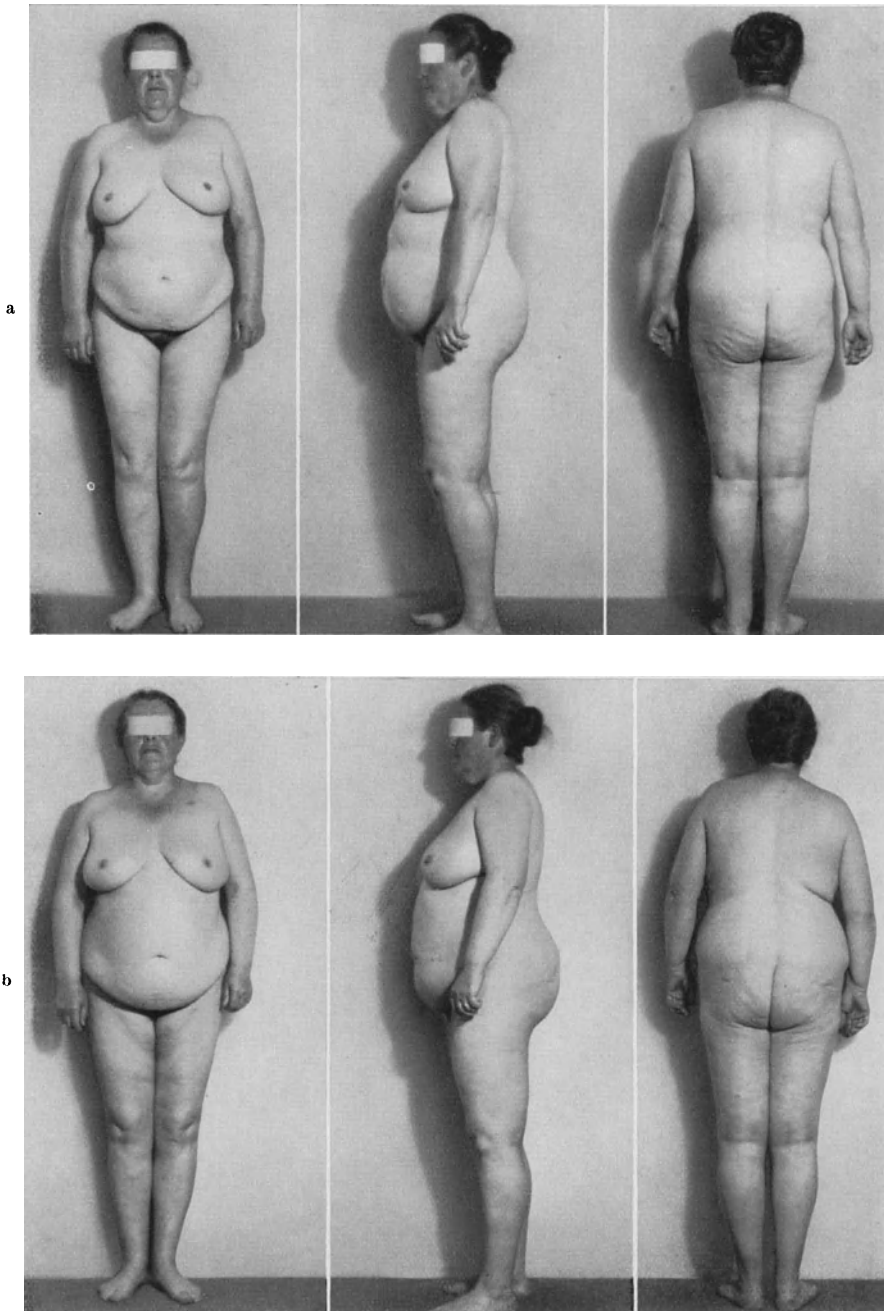


Abb. 2a und b. Mäßige Fettsucht bei eineiigen Zwillingsschwestern kurz nach der Menopause. 53jährige EZ von 159,6 bzw. 160,6 cm Körpergröße, 80,0 bzw. 89,8 kg Gewicht, 95 bzw. 103 cm Bauchumfang (über dem Nabel) und 7,6 bzw. 7,7 cm Bauchfaltendicke. Menarche im 14. Jahr. Beide von Jugend auf fettleibig trotz normalen Appetits; beide sind Krankenschwestern und körperlich immer stark tätig gewesen. Zwilling 2a ledig, 2b seit dem 42. Jahr kinderlos verheiratet. Menopause bei beiden im 52. Jahr. Bei beiden bestehen rheumatische Beschwerden in den Kniegelenken und der linken Schulter seit Ende der 40er Jahre. Kein Anhalt für endokrine Störungen. Sehr ähnliche Fettverteilung. Erbliche Belastung: Mehrere Geschwister sowie die Mutter etwas fettleibig. (Nach J. W. CAMERER und R. SCHLEICHER, 1935.)

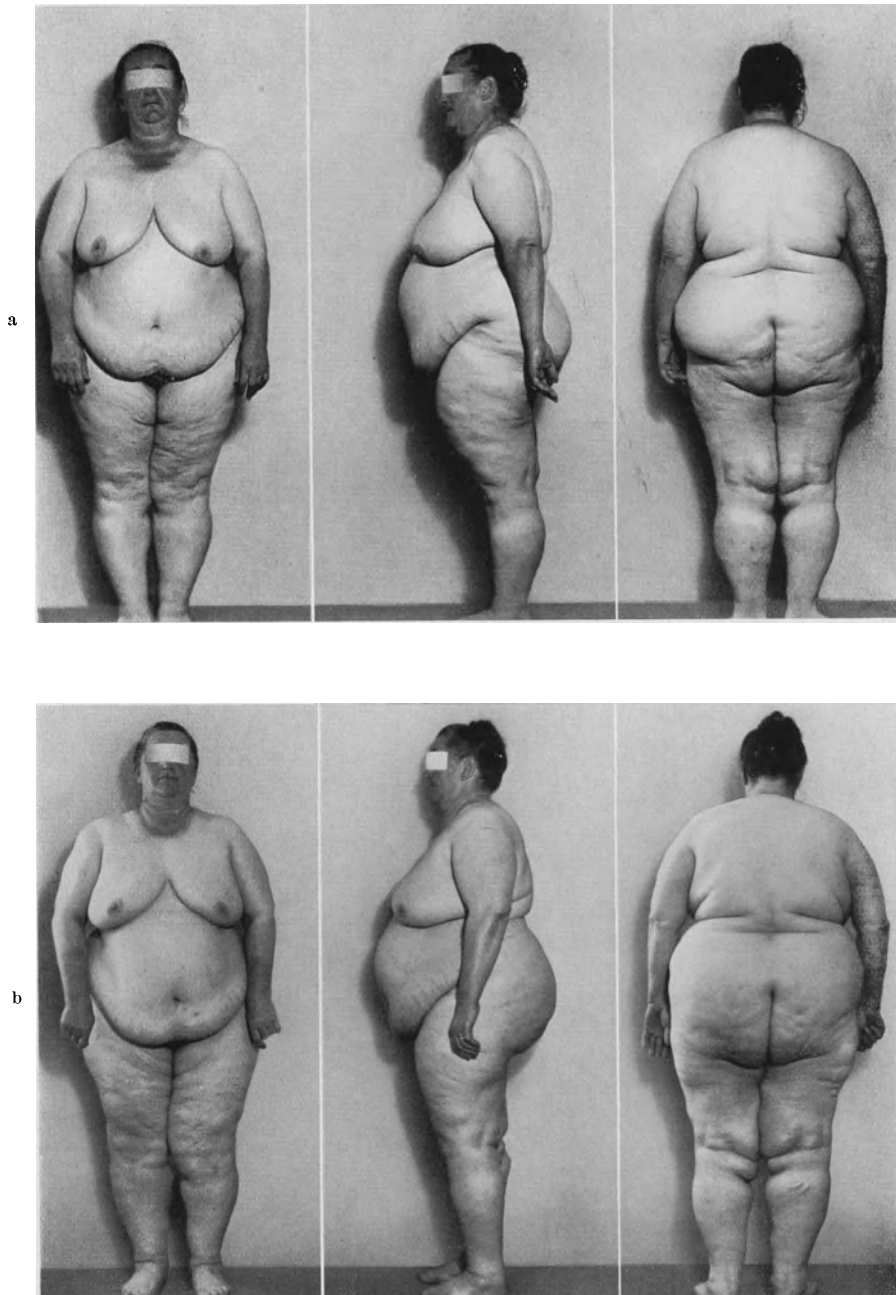


Abb. 3a und b. Hochgradige Fettsucht bei eineiigen Zwillingsschwestern im Matronenalter. 55jährige EZ von 157,7 bzw. 159,6 cm Körpergröße, 110,1 bzw. 131,8 kg Gewicht und 112,0 bzw. 131,5 cm Bauchumfang (über dem Nabel). Menarche mit 15 Jahren, Menses regelmäßig, 3—4 Tage, eher schwach. Beide Zwillinge sind verheiratet, 3a hat zwei, 3b vier Kinder. Zwilling 3a mit 49 Jahren wegen Uterusmyoms röntgenkastriert, 3b hatte seit dem 45 Jahre immer spärlichere Menses. EBlust stark, körperliche Bewegung nicht gering. Beginn stärkerer Fettsucht seit dem 40. Jahr. Auftreten eines Gewichtsunterschiedes erst seit 1 Jahr deutlich, erklärt sich zum Teil durch Einhaltung quantitativer und qualitativer Diät seitens der ersten, um fast 22 kg leichteren Partnerin. Beide Zwillinge leiden seit einigen Jahren an Rheuma der Schultermuskeln. Beide haben Hypertension: die leichtere maß 205/105, die andere 190/105 mm Hg.
(Nach J. W. CAMERER und R. SCHLEICHER, 1935.)

Ursprungs sein müssen, denn es besteht eine derartig *ausgeprägte Konkordanz* sowohl hinsichtlich des *Zeitpunktes der Manifestation* als auch des *Grades* und der *Verteilung des Fettansatzes* sowie der Begleiterscheinungen (Hypertension, Rheumatismus) bei den jeweiligen Partnern, daß dabei kaum von Zufall gesprochen oder die teilweise gleiche Umwelt dafür verantwortlich gemacht werden kann (J. W. CAMERER und R. SCHLEICHER 1935).

Da diese Beobachtungen aus der Schule von W. WEITZ im Schrifttum bisher einzig dastehen, seien die sie belegenden, eindrucklichen Bilder hier sämtlich gleich groß wie dort und mit allen wichtigen Daten wiedergegeben, obschon Fall 2a und b bloß einen relativ schwachen Grad von Fettsucht darstellt und auch Fall 1a und b noch nahe an der Grenze der Norm steht; er geht aber doch wohl kaum über den Bereich der extremen Varianten nach oben hinaus. Die bei aller sonstigen Übereinstimmung sehr beträchtliche Gewichts-differenz von gegen 22 kg des dritten Paares beweist, daß auch der *Peristase* eine erhebliche Bedeutung bei der Entwicklung einer vorwiegend postklimakterisch entstandenen Fettsucht zukommt.

Hierfür spricht unter anderem der Entfettungsrekord von SHORT (1938) aus U.S.A., dem es gelang, eine 180 kg schwere Frau in 20 Monaten ohne Beeinträchtigung ihres Allgemeinbefindens um 109 kg zu erleichtern und sie auf ihrem Normalgewicht von etwa 70 kg zu halten.

2. Erblichkeit und Erbgang der Fettsucht.

Bei einem von DANFORTH in San Francisco gezüchteten *Mäusestamm* konnte der *einfach-dominante Erbgang* einer offenbar mutativ entstandenen Fettsucht nachgewiesen werden. Bemerkenswerterweise ließen sich dabei weder makro- noch mikroskopische Veränderungen am Zentralnervensystem und den Blutdrüsen auffinden, ein Umstand, der — wenn ihn die dringend erwünschten Nachprüfungen bestätigen sollten — für die v. BERGMANNsche Hypothese einer von den Zellen des Fettgewebes selbst ausgehenden Fettsuchtsform sprechen würde.

Die *familiäre Häufung* der Fettsucht beim Menschen ist längst aufgefallen. Sie kann nur teilweise auf eine überlieferte Gewohnheit, zu viel zu essen, zurückgeführt werden. BOUCHARD fand bei 46% seiner Fettsüchtigen eine Fettsucht der Aszendenz, BRUGSCH gibt eine *Heredität* von 40% bei Fettsucht, LICHTWITZ eine solche von 50%, v. NOORDEN nach eigener umfangreicher Statistik eine solche von 70% und J. BAUER sowie A. GIGON gar von 90% an, welche letztere Werte sowohl von GRAFE als von FR. v. MÜLLER als zu hoch eingeschätzt werden.

Das Vorwiegen endogen und exogen gemischter Formen von Fettsucht erschwert die Beurteilung der Ergebnisse von Familienforschungen bei diesem komplexen Merkmal wesentlich. Es war deshalb sehr verdienstvoll, daß WEITZ mit seinem Schüler TH. LIEBENDÖRFER in den Hungerjahren der Nachkriegszeit, ausgehend von Tübinger Poliklinikpatienten, Erhebungen über die Belastungsverhältnisse von 25 ausgeprägt Fettsüchtigen anstellte. Bei allen war Fettsucht in der Familie nachzuweisen, und zwar fast immer auch bei einem von den Eltern der Probanden, die zum größten Teile zwischen 45 und 60 Jahren zählten. Unter den eruierten Fettsüchtigen überwiegen die Frauen deutlich. *Echte Gicht* wurde in keiner einzigen Familie gefunden, *Diabetes mellitus* bemerkenswerterweise auch nur 2mal, was ganz gegen die Gültigkeit der in der Einleitung diskutierten Korrelation der drei klassischen Stoffwechselleiden spricht. Auch eine Häufung von Schlaganfällen wurde nur in einer einzigen Familie von Fettsüchtigen jener sonst erwiesenermaßen an Blutdruckkranken auffällig reichen Gegend beobachtet.

LIEBENDÖRFER rechnet mit dem Vorhandensein einer ganzen Reihe idiotypischer Faktoren, die Fettsucht bedingen, hält es jedoch für wahrscheinlich, daß sie alle dem *dominanten Erbgang* folgen.

Da die von ihm abgebildeten drei Sippentafeln noch das Wertvollste sind, was die in dieser Beziehung sehr kärgliche Literatur bietet, habe ich sie alle zur Darstellung gebracht (Abb. 4a—c).

Die erste von LIEBENDÖRFERS Sippentafeln, in der das jüngste Glied einer doppelseitig manifest belasteten vierköpfigen Geschwisterschaft bereits 69 Jahre zählte, ist leider nicht weiter belegt und hat auch sonst eine weit geringere

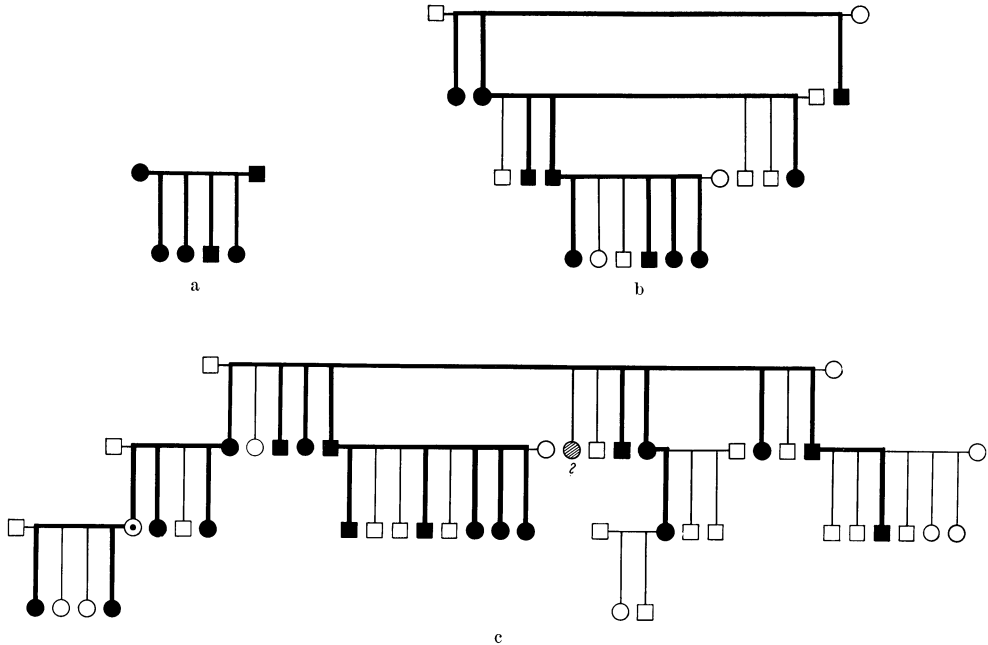


Abb. 4a—c. Sippentafeln über die Vererbung der Fettsucht. (Nach TH. LIEBENDÖRFER 1923.)

Beweiskraft als die ähnliche durch beistehendes Bild belegte Beobachtung von J. BAUER.

Die zweite Tafel dagegen weist mit ihren je 3—5 Merkmalsträgern in drei aufeinanderfolgenden Generationen klar auf *einfach-dominanten Erbgang* hin.

Die dritte, noch umfangreichere Tafel ist deshalb wertvoll, da sie zum Teil eine *unterbrochene Dominanz* zeigt, wie sie vom Autor noch in drei weiteren Fällen gemeldet wird. Seine Erklärung solchen „Überspringens einer Generation“ mit zu dürftiger Ernährung bei zu schwerer Arbeit oder der Möglichkeit, daß die betreffende, merkmalsfrei angegebene Person früher eine zur Zeit der Erhebung vergangene Fettsucht gehabt haben könnte, befriedigt nur halb.

Das Besondere an folgendem hochgradigen Fall erblicher Fettsucht von J. BAUER ist, daß sämtliche 14 Kinder — 1 Tochter und 13 Söhne — zweier sehr fetter Eltern ebenfalls sehr stark adipös waren und daß dieses Merkmal auch hier mehrfach in drei Generationen vorkommt. Trotz der angegebenen Stigmen im Sinne einer geschlechtlichen Unterentwicklung spricht BAUER nicht von einer genitalen, sondern von einer „*konstitutionellen heredofamiliären Fettsucht*“, als ob diese übrigens pleonastische Bezeichnung einem einheitlichen Phänotyp oder gar Genotyp entspreche.

In einem eigenen Fall derart *universeller Adipositas* bei einer erst 26jährigen und bloß 165 cm großen, aber nicht weniger als 153 kg netto wiegenden, kinderlos verheirateten Frau bestand eine gleichartige Belastung von der Urgroßmutter, Großmutter und Mutter her. Die Familie stammt aus jenem an erblichen Anomalien reichen appenzellischen Inzuchtgebiet, in welchem sich eine Sippe mit jenem *recessiven Zwergwuchs* fand, für den HANHART eine Zwischenhirnpathogenese wahrscheinlich machte.

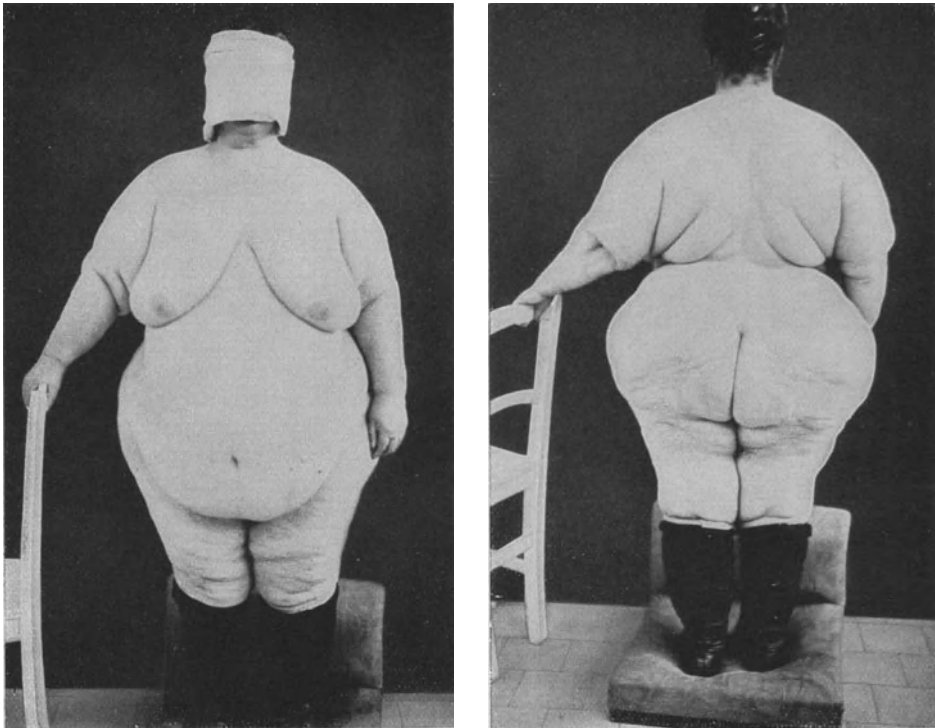


Abb. 5. Konstitutionelle heredofamiliäre Fettsucht. 49jähr. Frau mit 123 kg Körpergewicht. Als 16jähr. Mädchen 90 kg. Crines axillares fehlen, crines pubis sehr spärlich, mäßig entwickelter Schnurrbart. Mutter und Vater der Frau sehr fettleibig, ebenso alle ihre 13 Brüder. Zahlreiche Kinder dieser Brüder gleichfalls fettleibig. 2 Schwestern und 3 Brüder der Mutter adipos. Die Kinder dieser, also die Cousins und Cousinen der abgebildeten Frau, fast durchwegs adipos. Eine Tochter des Mutterbruders wiegt z. B. mit 16 Jahren über 100 kg. (Aus J. BAUER 1924.)

Der diffuse Fettansatz bei dieser Probandin geht aus den folgenden Maßen hervor: Brustumfang 126,5 : 125, Taillenumfang 125, Bauchumfang 162, Oberarmumfang 52, Unterarmumfang 37, Handgelenk 21, Unterschenkel 57, Fußgelenk 24 cm. Psychisch war die Frau annähernd normal, doch bestand eine Neurose zufolge ehelicher Schwierigkeiten und des ständigen Gejohles der Jugend, das die monströse Unförmigkeit zwangsläufig erzeugt.

Daß auch eine doppelseitige manifeste Belastung mit Fettsucht sich nur bei 3 von 6 Kindern gleichartig zu äußern braucht, zeigt die folgende kleine Sippentafel nach DAVIES, die außerdem insofern interessiert, als sie bei Mutter, Tochter und Sohn eine Kuppelung¹ von *Adipositas mit Diabetes* aufweist, die jedoch bei dem fettsüchtigen Sohne des letzteren aufhört, obwohl jener möglicherweise noch von der zugeheirateten Mutter her mit einer Anlage zu Fettsucht belastet ist. So wahrscheinlich der genetische Zusammenhang der Narkolepsie

¹ Ja nicht zu verwechseln mit dem Begriff „Kopplung“ der Genetiker.

dieses Probanden mit seiner offenbar ererbten somnambulen Anlage ist, so wenig wissen wir über deren Beziehungen zur Fettsucht. Doch weist die Häufung von Störungen des intermediären Stoffwechsels sowie der Schlaf-funktion auf eine Schädigung unweit voneinander gelegener Regulationszentren im Gehirne hin.

Nicht leicht zu deuten ist auch eine von R. RIEBLER (1936) mitgeteilte Sippentafel einer Familie aus Wels (Oberösterreich), die 4 Fälle von *Psoriasis* vergesellschaftet mit *Struma* und einer „cerebral-hypophysären Fettsucht“ bei einer Mutter und 3 Kindern zeigt.

Bei der Häufigkeit des Kropfes in jenem Land möchte ich allerdings dieser bei beiden Eltern — insbesondere auch der mit den Hauptmerkmalen Fett-

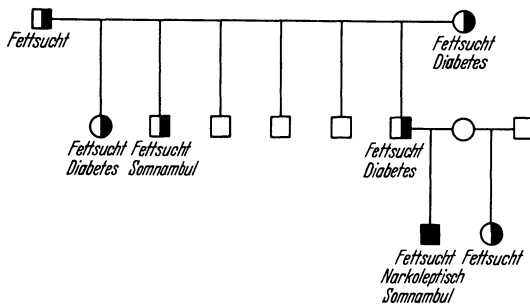


Abb. 6. Dominante Fettsucht z. T. mit Diabetes und Somnambulismus. (Dargestellt nach H. DAVIES 1935.)

sucht und *Psoriasis* nicht behafteten Probandenmutter — vorhandenen *Struma* keine Bedeutung im Sinne einer endokrinen Stigmatisierung beimesen; noch eher der psychischen und vegetativen Neuropathie der Merkmalsträger, obwohl sie sich nicht nur auf diese, vielmehr auch auf die genannte Mutter und einen ebenfalls nicht behafteten Sohn bezieht. Zu bemerken ist, daß es sich bei dem 36jährigen Exploranden im Verhältnis seines

Gewichtes von 92 bis 102 kg zu der seltenen Körpergröße von 190 cm keineswegs um eine höhergradige Fettsucht gehandelt haben kann. Auch fragt es sich sehr, ob das Zusammengehen von Fettsucht und *Psoriasis*, das von R. BERNHARDT ja auch nur in 10% bei *Psoriatikern* gefunden wurde, in Anbetracht der allgemeinen Häufigkeit beider Merkmale nicht rein zufällig erfolgt sein könnte. Zwar führt BETTMANN (1932) eine 75jährige Patientin an, bei der nach einer Strumektomie im 62. Lebensjahr gleichzeitig eine *Psoriasis* und Fettsucht ausbrach.

Viel zu wenig wird in der Literatur die nach meiner Erfahrung enge Beziehung zwischen erblicher Fettsucht und *Magersucht* betont. Eine solche äußert sich zunächst darin, daß manche später stark Fettsüchtigen in der Pubertät und oft noch in den 20er Jahren abnorm mager waren, ferner, daß hochgradige Ausprägungen beider Zustände in ein und derselben Geschwisterschaft vorkommen, auch wenn deren einzelne Glieder im Alter nicht sehr stark differieren. Es ist deshalb mit der Möglichkeit zu rechnen, daß sowohl die Fett- als die *Magersucht* auf der gleichen, erblichen Regulationsstörung beruhen könnten, welche Annahme allerdings noch durch entsprechende Beobachtungen an eineiigen Zwillingen, wie sie bisher noch nicht vorliegen, gestützt werden müßte.

Damit kommen wir zur

Vererbung der Fettsucht als Symptom komplexer Krankheitseinheiten.

Bei der am längsten bekannten *Dystrophia adiposo-genitalis* (FRÖHLICH) scheint im Gegensatz zur Dominanz von Anlagen zur gewöhnlichen, universellen Fettsucht ein *einfach-recessiver Erbgang* vorzuherrschen.

J. M. ALBERDI Y COÑI (1934) hat aus Spanien 2 Geschwisterfälle enormer Fettsucht vom FRÖHLICHschen Typ mitgeteilt, die sich schon seit dem 7. Lebensmonat manifestiert haben sollen und eine Tochter und einen Sohn *blutsverwandter Eltern* betrafen, in deren Familie zahlreiche Fälle von Fettsucht vorgekommen sein sollen. Die Differentialdiagnose gegenüber den oben genannten Typen von

CHRISTIANSEN sowie von LAURENCE-MOON-BIEDL soll dabei leicht gewesen sein. Schwieriger dürfte diese fallen bei den von J. TROISIER und MONNEROT-DUMAINE (1929) aus einer Familie beschriebenen 6 weiblichen Fällen mit einem adiposo-genitalen Syndrom, deren Geburtsgewicht das doppelte des Normalen betragen haben soll und deren Menses bereits zwischen dem 8. und 12. Jahr begannen, um gegen das 20. Jahr nahezu oder ganz zu verschwinden. Der angeblich hypophysäre Charakter dieser Störungen wird weiter durch die Angabe einer begleitenden Oligurie und Insomnie zu belegen versucht. Eine der Patientinnen habe im Anschluß an eine Antityphus-Paratyphusimpfung mit dreiwochenlanger Fieberreaktion ihre Menses wieder regelmäßig bekommen und innerhalb 10 Monaten von 123 kg auf 83 kg an Gewicht abgenommen, welch *fabelhaften Heilerfolg* wohl noch niemand bei einer wirklich hereditären Adipositas erzielt hat. Die von den Franzosen sonst so überreichlich herangezogene luische Ätiologie, die hier nicht bestanden zu haben scheint, vermag bei äußerlich vollkommen dem FRÖHLICHschen Krankheitsbilde entsprechenden, aber derart paratypisch entstandenen Fällen tatsächlich eine völlige Ausheilung zu erklären, wie unter anderem eine von NONNE (1918) mitgeteilte Beobachtung beweist; Voraussetzung ist dabei allerdings, daß die antisypilitische Therapie vor erreichtem 20. Jahr einsetzt.

Manches spricht dafür, daß auch eine ex juvantibus als sicher luisch aufzufassende Dystrophia adiposo-genitalis nicht ohne eine gewisse Anfälligkeit des Zwischenhirn-Hypophysensystems zustande gekommen wäre. So ist es z. B. kaum Zufall, daß ein lange Jahre von mir behandelter *Diabetiker*, welcher vor der Ehe eine Lues erwarb, als erstes Kind einen Sohn zeugte, der als kongenitaler Luetiker eine typisch „hypophysäre“ Fettsucht nebst doppelseitiger Opticusatrophie aufweist; es wäre wenigstens möglich, daß eine erbliche Fehlanlage im Bereich derselben Zentren beim Vater den Diabetes und beim Sohn die Fettsucht bewirkt hätte, und zwar bei letzterem auf dem Umwege einer seltenen Lokalisation des syphilitischen Infektes. Ähnlich ist vielleicht der Fall von T. LUCHERINI (1933) zu erklären, wobei der Vater zwar bloß eine stark positive Wassermannreaktion, der 21jährige Sohn eine ausgesprochene Dystrophia adiposo-genitalis und 2 seiner Schwestern eine gewöhnliche Fettsucht hatten. Auch S. RAHLFS (1926) seltene Beobachtung dreier Brüder im Alter von 16, 18 und 20 Jahren mit Dystrophia adiposo-genitalis läßt sich, wie auch der Autor trotz Fehlens weiterer Anzeichen von kongenitaler Lues es tut, am ehesten auf die 4 Jahre vor Geburt des ersten Kranken vom Vater akquirierte und ungenügend behandelte Syphilis zurückführen, da die bei allen Dreien mehrfach negativ befundene Serumreaktion (Wa.) nach den Erfahrungen NONNES und anderer Autoren nicht gegen eine derartige Genese spricht. Eine fetale Lues kann selten einmal auch eine angeborene Taubstummheit bei 3 Geschwistern verursachen, wie ein Fall von KAY aus USA. beweist, ein weiteres Beispiel, daß selbst solch reichliches Befallensein einer Geschwisterschaft noch nichts mit einer bestimmten Erbanlage zu tun zu haben braucht, wohl aber wahrscheinlich mit einer unspezifischen Organminderwertigkeit, die sich erst nach Einwirkung einer äußeren Noxe, in diesen Fällen der luischen manifestiert.

Eine ausgesprochene *Dystrophia adiposo-genitalis* bildet das Kardinalsymptom des HANHARTSchen Typs von *recessivem Zwergwuchs*, von dem sich 3 Herde mit jeweils verschiedenem Sippencharakter in 2 Alpentälern und in einem Karsttal einer Insel der Adria (Krk¹) fanden. Die Zwerge des letzteren Gebietes zeigen die stärkste Genitodystrophie und einige von ihnen auch eine stärkere Fettleibigkeit, während diejenigen der übrigen Gebiete mehr nur die für die FRÖHLICHsche Krankheit charakteristische Fettverteilung aufweisen.

¹ Italienisch: Veglia.

Diese letztere kommt jedoch sehr deutlich bereits lange vor der Pubertät zum Vorschein, wie die vier ersten von den folgenden Bildern dartun, die sich auf jene drei 8, 10 bzw. 11jährigen Zwerggeschwister beziehen, welche rechts außen auf der im Abschnitt „Mutationen beim Menschen“ (Bd. I dieses Handbuches) abgebildeten Sippentafel verzeichnet sind.



a



b

Abb. 7a und b. Zwei Vertreter der Zwergsippe aus O. (Appenzell J./Rh.). a Das 10jähr. Zwergmädchen Kath. Sch. Körpergröße 88,3 cm. b Der 27jährige Seppetoni Lo., 99 cm groß.

Eine, wie oben gezeigt wurde, durch weitere Symptome („Retinitis pigmentosa“, Schwachsinn, Syndaktylie, Polydaktylie usw.) komplizierte Spezialform von *Dystrophia adiposo-genitalis* stellt das LAURENCE-MOON- bzw. BARDET-BIEDLSche *Syndrom* dar, das von den beiden ersten Autoren bereits 1866 an 4 von 10 Geschwistern beobachtet wurde; nur eines der behafteten Kinder wies hier eine Fingermissbildung (Polydaktylie) auf, alle dagegen die typische Adipositas mit Genitodystrophie, die Pigmentdegeneration der Retina, Gangstörungen infolge mangelhafter Knochenentwicklung und Geistesschwäche, während die

Merkmalsfreien vollständig normal waren. BARDET (1920) wies darauf hin, daß es sich um eine hypophysäre Fettsucht handle, die anscheinend kongenital oder wenigstens schon in den ersten Lebensmonaten aufträte und



a



b



c

Abb. 8a—c. Drei Geschwister aus der Zwergsippe auf der Insel Veglia bei Fiume. *Dystrophia adiposo-genitalis* bei recessivem Zwergwuchs (Typ HANHART). a Anna Du., 34jähr., 132 cm groß. b Vinko Du., 33jähr., 128 cm groß. c Antonia Du., 30jähr., 125 cm groß.

bei der die genannten übrigen Symptome meist bestehen, aber auch fehlen können, ohne daß das Wesen des Krankheitsbildes grundsätzlich geändert würde. Ähnlich äußerte sich W. RAAB (1924). BIEDL und ELSCHNIG (1922) bezogen dieses dann angesichts der Intaktheit der Hypophyse auf eine Störung im Zwischenhirnbereich. Als *obligate Symptome* betrachtet man heute nur noch die Fettsucht und die „Retinitis pigmentosa“, als wertvollen Anhaltspunkt für die Diagnose außerdem die *Familiarität* (REILLY und LISSER,

L. v. BOGAERT), obschon eine solche nur in 25 von den 77 bis 1931 veröffentlichten Fällen erwähnt wird. Es ist wichtig, daß bei diesen 25, wie wir jetzt annehmen dürfen, *hereditären* Fällen sämtliche 5 Kardinalsymptome gefunden wurden.

Der *Erbgang* des BARDET-BIEDELSchen *Syndroms* ist aller Wahrscheinlichkeit nach *einfach-recessiv*, vor allem wegen der sehr großen Häufigkeit *elterlicher Blutsverwandtschaft*, die — ähnlich wie bei den sicher entsprechend vererbten Merkmalen: „Retinitis pigmentosa“, sporadische Taubstummheit, FRIEDREICHsche Ataxie — nach der Berechnung PANSES aus 61 Geschwisterschaften des Schrifttums mit gesicherten Fällen 24,6% beträgt. Unter den 43 Geschwisterschaften von D. K. COCKAYNE und A. SORSBY (1935), von denen nur bei 23 diese Frage beantwortet wurde, wiesen 9 eine Konsanguinität der Eltern auf.

Eine besonders typische Beobachtung ist diejenige von H. WILLI (1931) aus einem relativen Inzuchtgebiet der Ostschweiz:

Hier sind die ausdrücklich als *mager* bezeichneten *Eltern Geschwisterkinder* und die beiden ersten ihrer 3 Kinder von dem Merkmal betroffen. Außer typischer *Dystrophia adiposo-genitalis* (s. Abb. 9), Schwachsinn und Syndaktylien bestanden Sehstörungen (Myopie, Astigmatismus, Maculadefekte, Farbensinnschwäche aber nur bei dem Mädchen Retinitis pigmentosa!), ist bei dem Jungen noch eine hochgradige, angeborene, beidseitige *Coxa vara* vorhanden, sowie nach meiner persönlichen Feststellung (1935) eine sehr ausgesprochene *Vierfingerfurche* an beiden Handtellern.

Der *Appetit* dieses seither hochgradig fettsüchtig gewordenen, sehr phlegmatischen Jungen wurde mir vom Anstaltsleiter als *enorm* bezeichnet.

Während die *Genitodystrophie* bei diesem Kranken von mir noch im Alter von 17 Jahren annähernd unverändert vorgefunden wurde, ist bei dem von ED. DENZLER (1925) beschriebenen und von H. WILLI im Alter von 22 Jahren nachuntersuchten Fall eines männlichen Individuums mit hypophysärer Fettsucht, typischer „Retinitis pigmentosa“ und Hexadaktylie an den Füßen im Gegensatz zu früher eine volle Entwicklung des Genitale und der sekundären Geschlechtsmerkmale eingetreten.

Keine Blutsverwandtschaft dagegen soll bei den Eltern zweier Brüder in einer vierköpfigen Geschwisterschaft aus Nordbrabant zu eruieren gewesen sein, deren Sippe L. VAN BOGAERT (1936 und 1937) beschrieb und die hier trotzdem wiedergegeben sei, weil wir die einzelnen Bestandteile des komplexen Syndroms darin zum Teil selbständig auftreten sehen, so daß die Mutter der Merkmalsträger mit dem Vollbilde dieser multiplen Abartung ebenso wie eine ihrer Schwestern bloß eine periphere „Retinitis pigmentosa“ aufweist, zwei weitere ihrer Schwestern dagegen keine Defekte am Sehorgan, jedoch Fettsucht, Hypogenitalismus und Geistesstörungen.

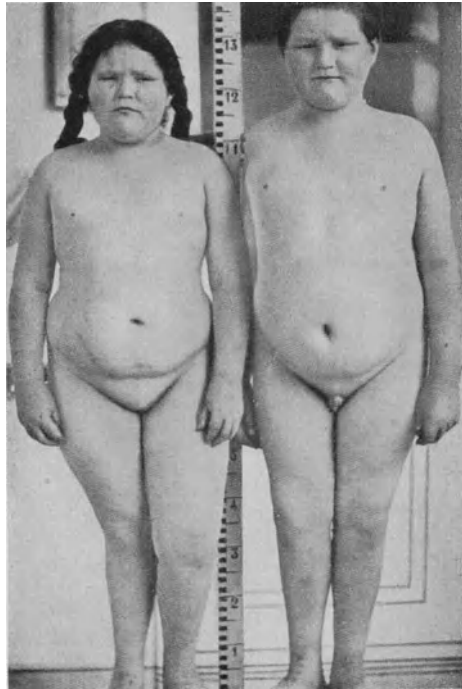


Abb. 9. Geschwister mit BARDET-BIEDELSchem Syndrom. (Nach H. WILLI 1931.)

v. BOGAERT betont, daß die Trias: geistige Defekte, Augenerkrankung und adiposo-genitale Dystrophie hier das Wesentliche seien, die Polydaktylie, Mikroglossie, Schädelmißbildungen usw. hingegen weniger konstant auftraten, so daß es sich dabei vielleicht nur um koordinierte körperliche Defekte handle. Besonders wichtig ist die sich aus dem mütterlichen Zweig dieser Sippe ergebende Tatsache, daß das offenbar für die Vererbung der Anlage zu dem gesamten Syndrom entscheidende Symptom „Retinitis pigmentosa“, die bemerkenswerterweise durch eine einfache Opticusatrophie ersetzt sein kann, in direkter Folge bei dem Sohne genannter Mutterschwester auftritt. Wir haben es deshalb wahrscheinlich in dieser belgischen Sippe mit einem dominanten Erbgang einer in ihrer Manifestation stark wechselnden Anlage zu tun und erinnern uns

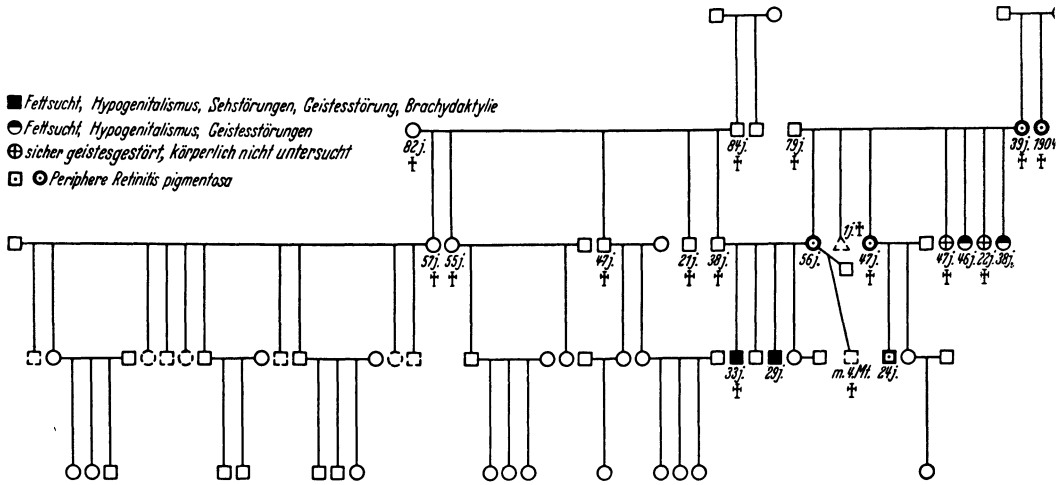


Abb. 10. Sippentafel mit teilweise dissoziiertem BARDET-BIEDL-Syndrom nach L. VAN BOGAERT (1937), dargestellt vom Verfasser.

der Beobachtungen von KUFs sowie von CURTIUS über heterophäne Vererbung ähnlicher Merkmale.

Da die Fingermißbildungen (Syndaktylien, Polydaktylien) innerhalb dieses Syndroms besonders schwierig verständlich sind, auch wenn man sich der interessanten Versuchsergebnisse K. BONNEVIES an Mäusen mit Schädel- und zugleich Extremitätenmißbildungen erinnert, hat ORNSTEEN, der die vier Hauptsymptome auf eine erbliche segmentale Entwicklungshemmung des Gehirns zurückführt, diese als zufällige Nebenbefunde erklären wollen, was angesichts der Tatsache, daß die an und für sich seltene Polydaktylie in nicht weniger als 50% der Fälle von BARDET-BIEDLSchem Syndrom vorkommt, natürlich gänzlich von der Hand zu weisen ist. Dies wird auch von JENKINS und PONCHER (1935) betont, die — ähnlich wie v. BOGAERT die „Retinitis pigmentosa“ — das Symptom der Polydaktylie bei einzelnen, im übrigen gesunden Familiengliedern von Trägern des Vollbildes beobachteten. Diese Autoren glauben, deshalb eine *Koppelung* zwischen mindestens drei verschiedenen Erbfaktoren annehmen zu müssen, von denen einer für die Fettsucht und den Hypogonadismus, ein zweiter für die Retinitis pigmentosa und ein dritter für die Polydaktylie verantwortlich wäre. MACKLIN (1936), der in den von ihm untersuchten 53 Familien sämtliche Kinder der Probanden erfaßte, vermutet ebenfalls, daß mehrere Erbanlagen zusammenwirken, und zwar ein dominant autosomales und ein recessiv-geschlechtsgebundenes Faktorenpaar. Trotzdem halte ich die oben vertretene Annahme

eines *monohybrid-recessiven Erbganges mit Heterophänie* für ungleich wahrscheinlicher¹.

Der gleichen Auffassung ist FR. PANSE (1937), der das BARDET-BIEDLSche *Syndrom* unter anderem bei der Schwester einer mongoloiden Idiotin entdeckte und auch diese multiple Abartung auf eine primäre Störung im Zwischenhirn bezieht. Die erste der beiden Sippentafeln dieses Autors geht von einer vierköpfigen Geschwisterschaft aus, die nicht weniger als drei typische Fälle und ein abortives Zustandsbild dieses Syndroms enthält und väterlicherseits durch Potus, Geisteskrankheiten sowie Psychopathie, mütterlicherseits durch Fettsucht belastet ist; die zweite Familie mit je einem Fall von BARDET-BIEDLSchem Syndrom und dem erwähnten Mongolismus weist auf der Seite des Vaters eine weniger schwere, neuropathische Belastung, auf derjenigen der „affekt-inkontinenten“ Mutter dagegen, bei deren Tante und einer Enkelin einer weiteren Schwester des Großvaters schweren Schwachsinn auf, in letzterem Fall verbunden mit starkem Rigor der Extremitäten, Pyramidenbahnzeichen und rotatorischem Nystagmus. Inwieweit diese von den klassischen Komponenten unseres Syndroms stark abweichenden nervösen Defekte ebenfalls als Zwischenhirnsymptome aufzufassen sind, muß allerdings dahingestellt bleiben. So notwendig es ist, sich in der Erbbiologie von jeder einseitigen Betrachtung einzelner, in die Augen springender Merkmale loszulösen, so gefährlich bleibt es, nun auf einmal alle möglichen Belastungen auf ein und dieselbe Grundanlage beziehen zu wollen. PANSE, dem wir übrigens in dieser Arbeit eine mustergültige Übersicht über die gesamte Kasuistik des BARDET-BIEDLSchen *Syndroms* zu verdanken haben, ist sich immerhin der Gefahr eines Abgleitens in die Annahme einer polymorphen Vererbung bewußt und tritt unbedingt für die Abgrenzung bestimmter Erbkreise ein. Seine Bestrebungen zur Verwertung der neueren entwicklungsphysiologischen Ergebnisse (Organisatorwirkungen) für die Erbpathologie tragen sicher dazu bei, deren Beziehungen zu den somatischen Konstitutionstypen zu klären. Ausdrücklich sei betont, daß seine Arbeitshypothese der „genbedingten Wirksamkeit eines Zwischenhirnorganisationsfeldes“, die das Zusammengehen striärer und besonders pallidärer Zustandsbilder mit Stoffwechselstörungen, wie Fettsucht und Diabetes sowie mit Wachstumsanomalien, wie Syndaktylie und Polydaktylie verständlich erscheinen lassen, durchaus zu den Anschauungen paßt, die ich selbst auf Grund meiner umfangreichen Familienforschungen gewonnen habe.

Von einer der fettsüchtigen, hypogenitalen und geistesgestörten Tanten der Probanden in obiger Sippe v. BOGAERTS heißt es, daß sie ein „aufgequollenes Mondgesicht“ habe, also eines der für den *Morbus Cushing* charakteristischen Zeichen. Erfahrungen, die für das erbliche Vorkommen dieser allerdings erst seit 1932 bekannten und sehr seltenen Form von konstitutioneller Adipositas sprächen, scheinen bisher zu fehlen.

Obwohl, wie wir sahen, die häufigen Formen „konstitutioneller Adipositas“ sehr deutlich eine Bevorzugung gewisser Körperregionen aufweisen, also nur recht bedingt „universell“ zu nennen sind, stellt man ihnen dennoch als „*Lipomatosis*“ die auf bestimmte Orte des Leibes beschränkten krankhaften Fettanhäufungen gegenüber (H. GÜNTHER 1919). Dieser Autor rechnet hierzu nicht nur die durch eine Kapsel gegen das Nachbargewebe abgegrenzten *Lipome*,

¹ So gut wie sicher ist ja auch die in dem einen von WILLIS Fällen vorgefundene *Coxa vara duplex* Ausdruck der so mannigfach teratogenetisch wirkenden Anlage, ebenso die bei dem isolierten Falle W. BECKERS (1937) als Nebenbefund leider nicht spezialistisch untersuchte *Taubstummheit*, die gerade im Hinblick auf die mit *erblicher Taubheit* ja auch sonst hie und da vergesellschaftete *Pigmentdegeneration der Retina* volle Beachtung verdient hätte.

wie sie sich als echte, aber harmlose Geschwülste vor allem bei Männern finden, sondern auch — im Gegensatz zu UMBER — jene diffusen, doch lokalen Fettansammlungen, die mehr das weibliche Geschlecht heimsuchen und mit Schmerzhaftigkeit verbunden sind. Eine deutliche Sexualdisposition besteht jedenfalls

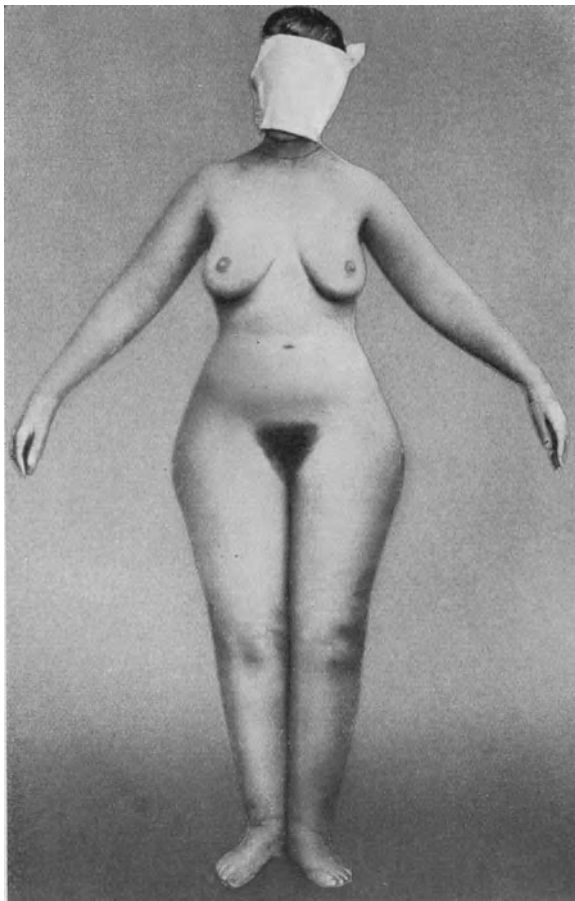


Abb. 11. 31 jährige Kranke mit *Fettsucht der unteren Körperhälfte*, die seit 1½ Jahren spärliche Menses hat, fast frigid wurde und über Herzklopfen, Kopfschmerzen, Haarausfall sowie sehr druckempfindliche Schwellungen an Armen, Hüften, Oberschenkeln und Waden klagt. Vor 7 Jahren ein Abortus, keine Graviditäten. Puls 68, Blutdruck 105/70 mm Hg. Nierenfunktion und Blutbild normal. Keine Polyurie. Augenhintergrund und Sella turcica o. B. Grundumsatz an der oberen Grenze der Norm. Nach ausgiebiger Thyreoidinmedikation erhebliche Besserung der Empfindlichkeit, aber trotz Abnahme um 9 Pfund in 8 Wochen keine Verminderung der Lipomatose! (Nach H. ZONDEK, 1923.)

insofern, als sich beim Manne eine solche Lipomatose außer am Bauch hauptsächlich am Nacken und Schultern, beim Weibe dagegen vorwiegend am Becken und den Oberschenkeln zeigt. GÜNTHER unterscheidet *cervicale, humerale, abdominale, coxale Typen*, wovon der letztere den *Subtypus pugalis*, d. h. die Steatopygie sowie den Untertypus *trochantericus* (J. BAUERS „Reithosentyp“) umfaßt, ferner einen *membralen* und einen *retroperitonealen* Typ der Lipomatosis.

Eine sehr ausgesprochen *pugale* Fettverteilung bei meist breitem bis sehr breitem Becken und ausgesprochener Eutokie habe ich in vier aufeinander folgenden Generationen einer ganz vorwiegend nordischen Sippe beobachtet; sie stellt eine Art Familieneigentümlichkeit dar, die nach zuverlässigem Bericht schon bei der Urgroßmutter meiner Probandin bestand und von mir bei deren Mutter, Großmutter, zwei Tanten und drei Kusinen festgestellt werden konnte.

Nicht ganz selten beschränkt sich eine *Lipomatose* bei Frauen so vollständig auf die untere Körperhälfte, daß Unkundige sie mit der im nächsten Abschnitt über die *Magersucht*

zu besprechenden *Lipodystrophia progressiva* (BARRAQUER-SIMONS) verwechseln, obwohl die dafür typische Abmagerung der oberen Körperhälfte, insbesondere des Gesichtes fehlt, wie beistehendes Bild allerdings nur erraten läßt. Der Beginn der Lipomatose- bzw. Lipomentstehung fiel in den sieben diesbezüglich verwertbaren Fällen H. GÜNTHERS auf das 30. Lebensjahr. Wichtig ist die von ihm festgestellte Kombination mit *Angiomatosen, Muskeldefekten, überzähligen Brustwarzen, Minderwuchs, Imbezillität*.

Zwei von den insgesamt 18 Fällen GÜNTHERS beziehen sich auf *Brüder* innerhalb einer Geschwisterschaft von 11 Kindern: Der eine, 59jährig, seit 20 Jahren Schnapstrinker, ließ 34 symmetrische, haselnuß- bis hühnereigroße, kaum druckempfindliche *Lipome* erkennen, von denen 30 an den Extremitäten und nur 4 am Rumpfe waren; der andere, 3 Jahre jüngere, hatte bloß ein haselnußgroßes Lipom am linken Unterarm und 2 an der linken Brustseite.

Während die genannten regionären Fettlokalisationen größtes erbbiologisches Interesse verdienen, da sie wesentlich zur Gestaltung der Körperform beitragen — J. BAUER hat bekanntlich die Unterscheidung weiblicher Habitustypen einzig darauf gründen wollen —, so gehören die ihrer Ursache nach noch ungeklärten *multiplen Lipome* wohl allem nach zu den Stigmen im Sinne konstitutioneller Minderwertigkeit, indessen nicht ins Gebiet der sog. Stoffwechselkrankheiten, wie UMBER mit Recht bemerkt.

Während eine gewisse Druckempfindlichkeit der Fettpolster, hin und wieder sogar spontane Schmerzhaftigkeit bei vielen Fettsüchtigen vorkommt, ist das von dem amerikanischen Chirurgen DERCUM (1888) beschriebene Krankheitsbild der sog. *Adipositas dolorosa* wenigstens in Europa — mit Ausnahme vielleicht von Frankreich —, sicher aber in Deutschland, eine große Rarität (E. GRAFE). Anfang 1904 haben SAINTON und FERRAUD aus dem sehr zerstreuten Schrifttum 42 Fälle zusammengestellt und seitdem wächst die Kasuistik jedes Jahr um einige weitere Beobachtungen an.

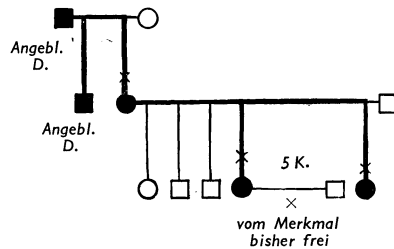


Abb. 12. Dominante *Adipositas dolorosa* (DERCUM). (Nach NÖLLE.)

Die Hauptsymptome der DERCUMSchen *Krankheit*, die fast ausschließlich weibliche Personen vorgerückten Alters¹ betrifft, sind stark schmerzhafte Fettablagerungen im Unterhautzellgewebe in zuweilen symmetrischer Anordnung, verbunden mit hochgradiger Muskelschwäche und nervösen bis psychopathischen Störungen. Differentialdiagnostisch ist die *Neurofibromatosis* (RECKLINGHAUSEN) in Betracht zu ziehen, da dabei ebenfalls multiple, symmetrische, schmerzhafte Lipome auftreten.

Die Pathogenese dieses von DERCUM auf eine „Dysthyreoidie“ bezogenen Leidens ist ungeklärt. Die pathologisch-anatomischen Befunde vermochten die Annahme einer endokrinen Entstehung bisher nicht sicher zu stützen. Die öfter beobachtete Periodizität der Schmerzen rührt nach GRAFE von Wasseransammlungen im Fettgewebe her.

Daß es sich bei der *Adipositas dolorosa* tatsächlich um eine selbständige Krankheitseinheit handelt, geht aus deren *Heredität* hervor. HAMOND (1904) sah 2 Schwestern, ABRAHAMS (1905) Mutter und Tochter daran erkrankt. Angeblich in drei aufeinanderfolgenden Generationen kam das Syndrom in der von NÖLLE (1922) studierten Familie vor, in welcher schon der Großvater und Onkel der Probandin gleich befallen gewesen sein soll; dabei fand sich zwar bei deren Mutter bloß ein einziger Lipomknoten. Da die Diagnose hinsichtlich der drei Ausgangsfälle gesichert zu sein scheint, sei die kleine, für einfache Dominanz sprechende Sippentafel hier zur Darstellung gebracht (s. Abb. 12).

¹ Ein von E. GRAFE geschilderter Fall betrifft zwar ein 21 jähriges Mädchen, das schon mit 14 Jahren an einer schweren *Adipositas dolorosa* erkrankte, aber bemerkenswerterweise weder bei Druck noch sonst eigentliche Schmerzen hatte, vielmehr nur ein Gefühl inneren Verbrennens, stärkster Spannung und Vergrößerung des Körpers, sowie ein deutlich schubartiges An- und Abschwellen der die Fettablagerungen offenbar begleitenden *Ödeme*.

Noch viel weniger erforscht als die der Fettsucht ist die

Erbbiologie der Magerkeit und Magersucht.

Die *Magerkeit* stellen wir hier der Fettleibigkeit gegenüber und betrachten sie deshalb ebenfalls als eine zwar an sich wichtige *Konstitutions-* und *Habitus-variante*, die ziemlich stark umweltbedingt ist und wenigstens in jüngeren Jahren der Norm näher steht als jene. Sie umfaßt alle die Personen, welche bei ausreichender Ernährung etwa bis zu 15% unter dem Durchschnittsgewicht ihrer Altersklasse bleiben.

Bei stärkerem Untergewicht kann von *Magersucht* natürlich nur dann gesprochen werden, wenn keine sonstige Erklärung (Unterernährung, Infektionen usw.) dafür vorliegt.

Die Unzulänglichkeit der Einteilung der Fettsucht in endokrin bedingte Formen zeigt sich unter anderem auch darin, daß die Aufstellung entsprechender Kontrasttypen von *Magersucht* nur mangelhaft gelingt.

So kann z. B. wohl von einer *thyreogenen Magerkeit* (THANNHAUSER), nicht jedoch von einer solchen *Magersucht* die Rede sein, selbst wenn ein Morbus Basedow eine Erhöhung von über 100% im Grundumsatz aufweist und zeitweise zu einer hochgradigen Kachexie führt.

Andererseits läßt sich das so eindrucksvolle Bild der *hypophysären Kachexie* (SIMMONDS) überhaupt nicht als Gegensatz zur „hypophysären Fettsucht“ auffassen, da die erstere ja mit einer Atrophie des Hirnanhangs einherzugehen pflegt, die letztere dagegen nicht etwa auf dessen Hypertrophie, vielmehr eher ebenfalls auf einer Unterfunktion dieser komplex zusammengesetzten Blutdrüse, wenn nicht auf einer Schädigung im Thalamus-Zwischenhirnsystem beruht. Der theoretisch bedeutsamste Befund bei der allem nach eine erworbene Krankheit darstellenden *SIMMONDSSchen Kachexie* ist die mit völligem Verlust des Appetits verbundene *Erniedrigung des Grundumsatzes um 30—60%* als Folge einer intermediären Regulationsstörung (v. BERGMANN).

Die weitere Einteilung THANNHAUSERS in „Magerkeiten rein epinephralen“ und „epinephral-hypergenitalen“ sowie „neuralen“ Typs ist sicher zu eng, dürften doch — ähnlich wie bei der Fettsucht — sehr viele Fälle von anscheinend endokrin bedingter *Magersucht cerebralen* Ursprungs sein. Hierfür spricht auch jene Beobachtung THANNHAUSERS, daß ein vorher Fettsüchtiger ohne äußeren Anlaß plötzlich zu einem Magersüchtigen wurde.

Entgegen der bilanzmäßigen Auffassung, die bei der *Magersucht* viel eher durchweg eine Intensivierung der Verbrennungsvorgänge annehmen ließe, hat sich als vorläufig bestes diagnostisches Kriterium derselben die *Verringerung des Grundumsatzes* herausgestellt. Charakteristisch soll nach v. BERGMANN auch die auffällige *Intoleranz* gegenüber *Insulin* sein, so daß es nicht gelinge, einen endogen Magersüchtigen damit zur Mast zu bringen (Gefahr schwerster hypoglykämischer Shocks!).

Ein besonderer Typ *infantiler Magerkeit* infolge „primärer Verdauungshypofunktion“ wird von G. SURÁNYI (1938) postuliert.

Beobachtungen an eineiigen Zwillingen mit eigentlicher *Magersucht* fehlen noch. Die zwei weiblichen EZ, die von J. W. CAMERER und R. SCHLEICHER (1935) als solche beschrieben wurden, sind wie aus beistehenden Abbildungen hervorgeht, bloß mager, wie sehr viele andere Personen auch.

Eine sich auf den Oberkörper beschränkende *Magersucht*, die von einigen Autoren fälschlich den Lipomatosen zugerechnet wurde, weil der Unterkörper dabei nicht nur normalen, sondern sogar vermehrten Fettansatz aufweisen kann, ist die

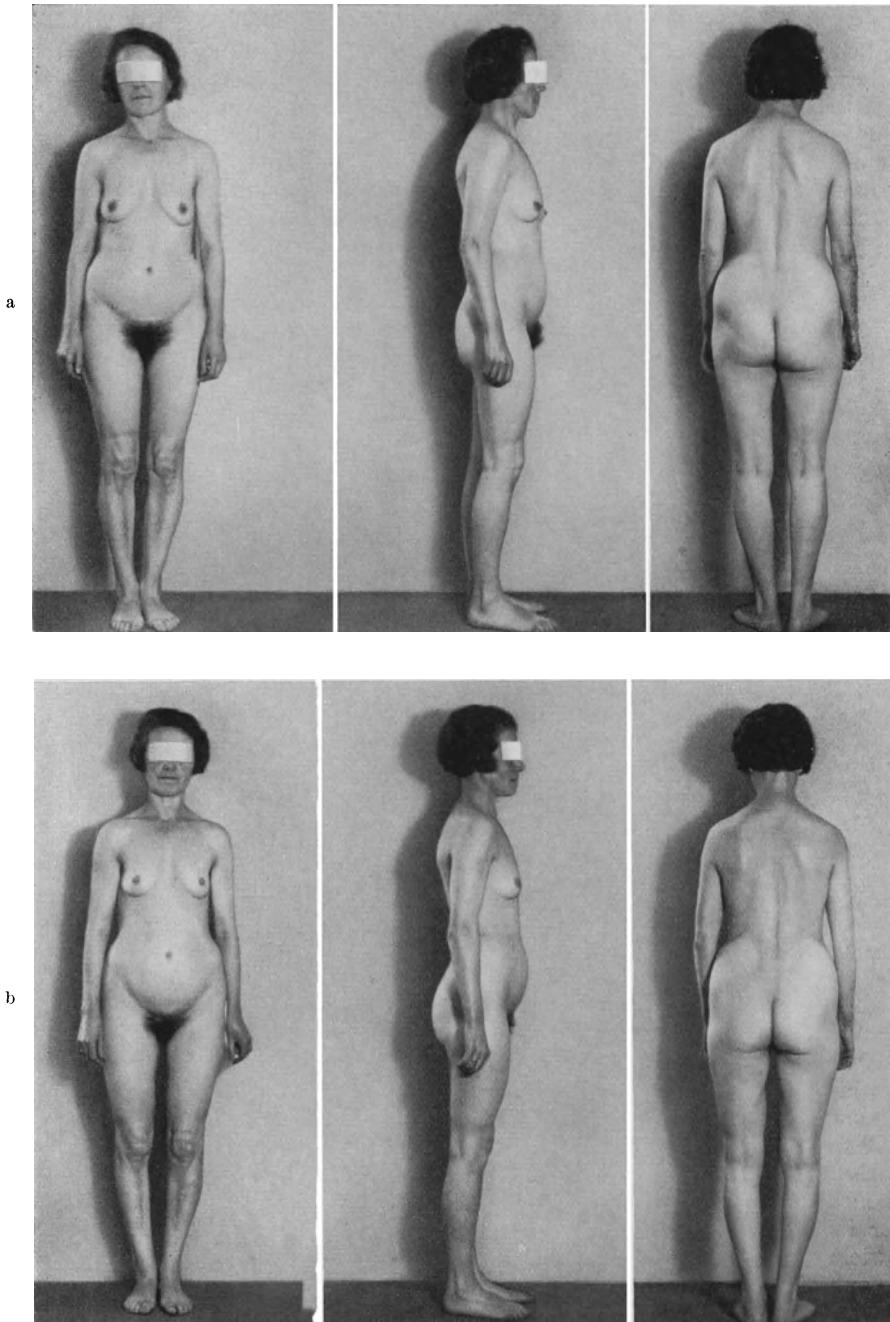


Abb. 13a und b. 45jährige eineiige Zwillingsschwestern von 158,3 bzw. 158,0 cm Körpergröße, 48,3 bzw. 50,4 kg Gewicht und 66 bzw. 68 cm Bauchumfang. Menarche mit 17 bzw. 18 Jahren, Menopause bei Zwilling 2 im 45. Jahr, bei Zwilling 1 Röntgenkastration mit 38 Jahren. Beide stets mager trotz guten Appetits. Zwilling 1 hat mit 23 Jahren geheiratet und 2 gesunde Kinder, Zwilling 2 heiratete mit 32 Jahren und ist kinderlos. Trotzdem Zwilling 2 zwischen dem 20. und 38. Jahre mehrfach an aktiver Lungentuberkulose krank war, ist sie nicht etwa magerer, vielmehr um über 2 kg schwerer als die stets gesunde Partnerin! Zeichen für einen M. Basedow, Diabetes oder eine beginnende SIMMONDSSCHE KACHEXIE fehlen, dagegen besteht eine leichte Trockenheit der Haut, geringe AKROCYANOSE, relativ niedriger Blutdruck (105/75 bzw. 95/65 mm Hg) und eine deutliche Steigerung der Sehnenreflexe. (Nach J. W. CAMERER und R. SCHLEICHER.)

Lipodystrophia progressiva (BARRAQUER-SIMONS).

Bei dem von SIMONS (1911) beschriebenen Fall bestand neben völligem Fettschwund an Gesicht, Rumpf und Armen eine auffallende Verfettung am Gesäß, ähnlich der Steatopygie von Hottentottinnen, sowie an den lateralen, dem Becken benachbarten Teilen der Oberschenkel. Charakteristisch ist die vor allem am Gesicht hochgradige, fast zur Skeletrierung führende, den Musculus zygomaticus besonders stark hervortreten lassende Abmagerung (sog. Totenkopfgesicht), die so grotesk wirken kann, daß die Betroffenen dadurch

sozial schwer geschädigt werden und die außerdem ein beständiges Frieren mit sich bringt. Im übrigen sei der nur beim weiblichen Geschlecht beobachtete, zu den *Trophoneurosen* gehörige Zustand harmlos, wenn auch unheilbar (W. KARLSTON 1933).

L. BARRAQUER-FERRÉ (1935), der schon 1906 und 1907 auf das Vorkommen eines derartig regionären Fettschwundes aufmerksam machte, gibt in einem seiner Fälle an, es sei der Anamnese nach auch die Mutter und Muttersmutter gleichermaßen disproportioniert gewesen. Seinen Abbildungen nach kann die betreffende Probandin jedoch selbst nicht als überzeugendes Beispiel für eine Lipodystrophie angesehen werden; daß die Aufnahmen erst nach mehrmonatiger Therapie erfolgten, erklärt den Mangel des Typi-

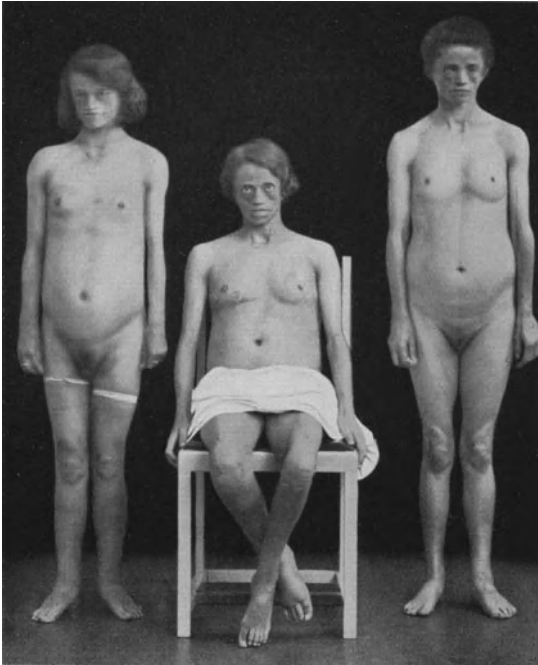


Abb. 14. Drei Schwestern mit Lipodystrophia progressiva, Otosklerose, Knochenzysten und geistiger Debitilität. (Nach H. C. VAN LEEUWEN.)

schen nicht, denn die Affektion ist einer Behandlung ja gar nicht zugänglich.

Daß sie dennoch von hohem erbpathologischem Interesse ist, weil sie mit verschiedenen Störungen im Knochensystem sowie mit Schwachsinn verbunden sein kann, beweist die Beobachtung H. C. VAN LEEUWENS (1933), der aus Leiden (Holland) 3 Schwestern beschreibt, die sämtlich nach vorher normaler Entwicklung im 6. Lebensjahr eine *progressive Lipodystrophie, Otosklerose, Knochenzysten* bekamen und *geistig debil* wurden. Alle 3 Mädchen sind minderwüchsig, aber im Verhältnis zu ihrer geringen Körpergröße von annähernd normalem Gewicht, trotzdem ihre Arme und vor allem das Gesicht vollständig fettlos sind, wie aus den Abb. 14 u. 15 recht deutlich hervorgeht.

Während Brust und Bauch bei diesen 3 Schwestern einen ziemlichen Fettansatz zeigen, ist die untere Körperhälfte wieder eher mager bei kräftiger Muskulatur. Die Haut des Rumpfes weist abnorme Pigmentationen nebst vielen Hämangiomen sowie Folliculitiden auf. Die Achselbehaarung ist sehr gering, im Gesicht und an den Gliedmaßen findet sich deutlich Lanugo. Mammae und Uterus sind infantil. *Menarche* im 16., 18. bzw. 17. Jahre.

Die Nase ist gegen die Spitze hin gesattelt, das Gesicht totenkopffähnlich, die Pneumatisierung der Oberkiefer zu gering, die Sella turcica dagegen röntgenologisch normal. In verschiedenen Extremitätenknochen ließen sich kleine *Cysten* feststellen.

Das Vorhandensein einer *Otosklerose* ist spezialistisch gesichert¹, aber nicht durch nähere Befundangabe belegt.

Anhaltspunkte für Lues fehlen vollständig.

Die *Autopsie* ergab bei der an Osteochondrosarkom der rechten Tibia gestorbenen mittleren Schwester völlig normale Verhältnisse im endokrinen Apparat, insbesondere auch in der Hypophyse, ferner das Fehlen des Thymus.

Da der normale Vater je einen „tauben“ und „schwerhörigen“ Bruder und eine anscheinend ähnlich wie seine 3 befallenen Töchter veranlagte Kusine haben soll (vgl. die Sippentafel Abb. 16) und von der Tochter seines schwerhörigen Bruders ebenfalls ein Gehördefekt gemeldet wird — leider ohne otologische Diagnosen —, ist das Vorliegen eines *einfach-recessiven Erbgangs* hier stark in Betracht zu ziehen, um so mehr, als ja auch eine Blutsverwandtschaft IV. Grades bei den Eltern der 3 Probandinnen bestehen soll.



Abb. 15. Kopf der jüngsten von obigen drei Schwestern mit progressiver Lipodystrophie usw. (Nach H. C. VAN LEEUWEN.)

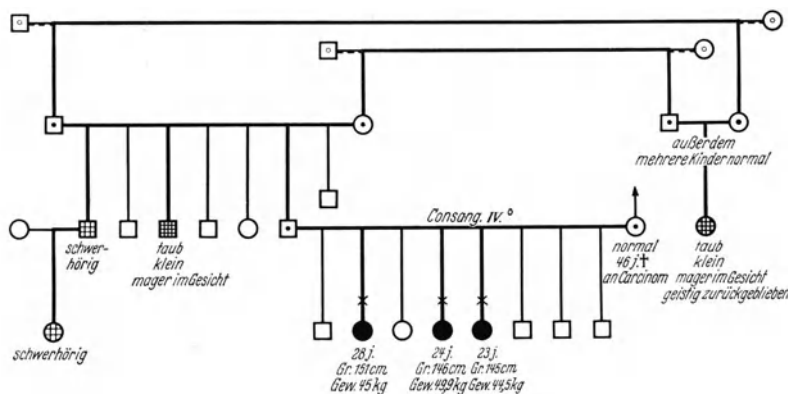


Abb. 16. Anscheinend einfach recessive Lipodystrophia progressiva mit Otosklerose, Knochencysten und geistiger Deblilität. (Dargestellt nach H. C. VAN LEEUWEN 1933.)

Eine genealogische Untersuchung der Aszendenz aller mutmaßlichen Heterozygoten, wie wir sie in unserer Darstellung dieser Sippentafel mit zentralen Punkten bzw. Kreislein angemerkt haben, würde sich hier sehr lohnen und sehr wahrscheinlich den Nachweis von deren gemeinsamer Abstammung erbringen lassen, ähnlich wie mir dies bei sicher recessiven Merkmalen so oft in überraschender Weise gelang; man vergleiche die zahlreichen Beispiele in dem von mir verfaßten Abschnitt über die Neuentstehung von Erbanlagen (Mutationen) im Band I dieses Handbuches.

¹ Durch die Untersuchung des Leidener Otologen VAN GILSE.

Die Annahme VAN LEEUWENS, daß das von ihm beschriebene, in der Weltliteratur einzig dastehende Syndrom auf Koppelung verschiedener krankhafter Erbanlagen beruhe, weisen wir aus denselben Gründen zurück, wie sie bei der Besprechung des BARDET-BIEDLSchen Syndroms erläutert wurden.

II. Erbbiologie der Glykosurien und des Diabetes mellitus.

„Der Zucker ist der Brennstoff des Lebens.“

MACLEOD.

1. Glykosurien.

Die *Glykosurien* verhalten sich zur Zuckerkrankheit insofern ähnlich wie die Fettleibigkeit und Magerkeit zu Fettsucht bzw. Magersucht, als sie sowohl physiologische Zustände, wie Vorstadien oder leichte Ausprägungen einer Anlage zu Diabetes mellitus sein können; MACLEAN vergleicht ihre diesbezügliche Beziehung mit derjenigen der Albuminurie zur Nephritis.

Die Häufigkeit *nichtdiabetischer Glykosurien* wird von den meisten Praktikern unterschätzt. Nach A. MARBLE (1934) waren nicht weniger als 15,8% von 9000 in JOSLINS Bostoner Kliniken wegen Diabetes mellitus eingewiesenen Patienten *nicht* zuckerkrank, sondern mit einer anderweitigen Glykosurie behaftet.

Die bekannteste, aber auch nur relativ physiologische Form von harmloser Zuckerausscheidung im Urin ist die *alimentäre Glykosurie*, die nach starker Kohlehydratzufuhr als Folge einer entsprechenden *Hyperglykämie* auftritt, aber gewöhnlich erst, wenn der Blutzucker gegen 0,18—0,2 mg-% ansteigt¹. Da der Blutzuckergehalt beim normalen Organismus sehr konstant die Werte zwischen 0,08—0,12 mg-% einhält, vermag dieser also eine recht beträchtliche Hyperglykämie auszuhalten, ohne daß für die Niere ein Anreiz zur Zuckerausscheidung gegeben ist. Eine Unterform der alimentären Glykosurie ist diejenige beim unterernährten oder hungernden Organismus wegen einer damit verbundenen Erniedrigung der sogenannten Nierenschwelle (sogenannte *cyclische renale Glykosurie* der Skandinavischen Schule).

Sehr wichtig ist es auch, die *nichtdiabetischen Glykosurien* infolge von *Infektionen*² und *Intoxikationen* (Phlorrhizin, ferner Kohlenoxyd, Chloroform, Morphin, Curare, Strychnin, Coffein, Diuretin, Chromsalzen, Sublimat, d. h. Quecksilberbichlorat, Uran) sowie nach Anästhesierung und Erstickungszuständen zu kennen und zu wissen, daß ähnlich wie bei der berühmten „*piqûre*“ CLAUDE BERNARDS Hirnschädigungen durch Tumoren, Blutungen usw. zu Zuckerausscheidungen im Urin führen können und daß solche häufig bei vasculärer Hypertonie, chronischer Nephritis, Nephrosen, Leberleiden, insbesondere Cirrhosen und schließlich bei malignen Tumoren beobachtet werden³.

¹ J. E. HOLST (1922) fand bei nicht weniger als 31 von 159 Personen (wovon 14 Gesunde und 145 Patienten mit verschiedenen Leiden) eine Glykosurie nach zuckerreichen Mahlzeiten (Süßsuppen, Fruchtgrütze, Malzbier), und zwar am häufigsten bei Lungenkranken und Rheumatikern. Weder Salicylpräparate noch Fieberzustände schienen dabei von Einfluß zu sein. Der Autor bezieht diese alimentären Glykosurien auf eine „weniger gute Funktion des Kohlehydratstoffwechsels“, da auch bei den Blutzuckeruntersuchungen nach Glucoseeinnahme größere Steigerungen als im Durchschnitt gefunden wurden.

² Nach N. A. NIELSEN (1934) wären die alimentären Glykosurien bei akuten Infekten durch toxische Leberschädigung verursacht.

³ Während des *Tabakrauchens* soll der Blutzucker rasch bis über 50% des Ausgangswertes steigen, wahrscheinlich infolge vermehrter Ausschwemmung von Adrenalin, welche Reaktion bei *Diabetikern* stärker auftritt (E. LUNDBERG und ST. THYSELIOUS-LUNDBERG, 1931). Aus der eingehenden klinischen Studie dieser Autoren geht hervor, daß bei innersekretorischem Gleichgewicht ein geringerer Maximalwert im Blutzuckergehalt erreicht wird als bei endokrinen Störungen. Eine *reflektorische Hyperglykämie von der Mundschleimhaut aus* hat R. PANNHORST (1935) nach Mundspülungen mit Saccharin bei Normalen und Zuckerkranken feststellen können.

Außerdem bewirkt die starke Abhängigkeit aller vegetativen Regulationen vom Blutdrüsensystem, daß auch abgesehen von Erkrankungen des Pankreas selbst eine Überproduktion von Sekreten der Schilddrüse, Hypophyse und des Nebennierenmarkes zu kürzerer oder längerer Glykosurie Anlaß geben kann. Man nimmt an, daß es bei den Hyperthyreosen, ähnlich wie bei den sogenannten renalen Diabetes zu einer Herabsetzung der Nierenschwelle komme, beim Hyperpituitarismus dagegen zur Reizung nervöser Zentren an der Hirnbasis und bei der auf dem Wege einer Adrenalinausschüttung entstehenden Glykosurie zu einer Hyperglykämie infolge vermehrten Glykogenabbaues in der Leber.

Ebenfalls als renaler Natur wird die sogenannte *Schwangerschaftsglykosurie* betrachtet, die nach J. T. WILLIAMS (1925) bei 500 Graviditäten in 13,6% gefunden wurde, und zwar 4mal häufiger in der zweiten als in der ersten Schwangerschaftshälfte. Bei manchen Frauen besteht eine Glykosurie so regelmäßig bereits im Beginn einer Gravidität, nicht mehr aber nach Abschluß einer solchen, daß sie gelegentlich mit zur Schwangerschaftsdiagnose verwertet werden kann. Sehr viel seltener geht eine zu dieser Zeit erstmals manifeste Glykosurie in echten Diabetes über, wie z. B. in dem von LAUTER und HILLER (1925) aus der Klinik FR. v. MÜLLERS geschilderten Fall, wobei die im 4. Monat einer ersten Schwangerschaft aufgetretene, scheinbar rein renale Zuckerausscheidung nach Totgeburt eines Riesenkindes im 8. Monat weiter andauerte und ein schwerer Diabetes entstand, der unter Koma letal endigte und, wie die Autopsie ergab, durch hochgradige Pankreasveränderungen bedingt war. Einen Todesfall wegen eines typischen Coma diabeticum bei wahrscheinlich reiner Schwangerschaftsglykosurie im 7. Monat hatten schon UMBER und ROSENBERG (1924) als bisher unbekanntes Ereignis beschrieben. Das Auftreten einer Azidose darf aber gerade in der Gravidität noch keineswegs als Beweis für einen echten Diabetes betrachtet werden, da eine bloße Kohlehydratbeschränkung, geschweige denn deren Entziehung in dieser Zeit an sich schon zu einer sehr beträchtlichen Ketonurie führen kann. Andererseits ist zu erwähnen, daß nicht jede Melliturie in der Gravidität eine Glykosurie zu sein braucht, sondern hier und da auch einmal eine Laktosurie ist, wie man sie bei stillenden Frauen sehr gewöhnlich antrifft.

Eine das ganze Leben gleichmäßig persistierende, wahrscheinlich angeborene, *extrainsuläre Glykosurie* infolge ständig herabgesetzter Nierenschwelle haben wir bei dem stets in Erwägung zu ziehenden sogenannten

„Diabetes renalis“

vor uns, der als idiopathische Form renal bedingter Glykosurie von den genannten passageren Zuckerausscheidungen infolge tiefer Nierenschwelle zu unterscheiden ist und wie wir sehen werden, eine *dominant erbliche Konstitutionsanomalie* darstellt, der nicht nur differentialdiagnostisch, sondern auch pathogenetisch eine große Bedeutung zukommt.

Sie ist wohl ihrer *großen Seltenheit* wegen noch viel zu wenig bekannt. A. F. FOWLER (1933) fand sie unter 4000 Glykosuriefällen der Klinik von Montreal (Kanada) 7 und A. MARBLE (1934) unter den 9000 entsprechenden Fällen der Kliniken JOSLINS nur 15mal typisch und 7mal atypisch vorhanden, was auf die Gesamtzahl der 13000 Fälle berechnet bloß 0,92‰, also nicht einmal 1 Fall auf Tausend ausmacht. Der Prager Kliniker RUD. SCHMIDT erklärt sogar, unter den „vielen Tausenden von Blutzuckerbestimmungen“, die er zwischen 1920 und 1930 machen ließ, keinen einzigen renalen Diabetes gesehen zu haben. Die meisten Fälle sind bei Lebensversicherungsuntersuchungen entdeckt worden. Wenn nun aber J. MACLAREN (zit. nach C. D. DE LANGEN, 1935) in seinem Buche über „Medical Insurance Examination“ behauptet, daß es sich hierbei um ein „häufiges Krankheitsbild“ handle, das in manchen Krankenhäusern

bei 50—60% der Glykosurien gefunden werde, so leistet er sich hier eine sehr starke Übertreibung. Immerhin fand MACLEAN, der einige Jahre lang alle Studenten des St. Thomas-Spitals in London Zuckerbelastungskurven an sich selbst ausführen ließ, in jeder Klasse 1—3 Fälle von renaler Glykosurie und J. E. HOLST unter 200 zufällig entdeckten Zuckerausscheidungen nur 60, d. h. 30% echt diabetische. Für deutsche Verhältnisse repräsentativ ist die Statistik der UMBERSchen Klinik in Berlin, wo zwischen 1914 und 1924, d. h. in 10 Jahren, 35 renale Glykosurien, wovon 6 atypische, zur Beobachtung kamen.

Das Hauptsymptom der renalen Glykosurien ist der *normale Blutzucker-gehalt* nüchtern sowie nach Belastung mit Kohlehydraten, was sich in einer weitgehenden Unabhängigkeit von der Kost äußert. Weiter ist charakteristisch,

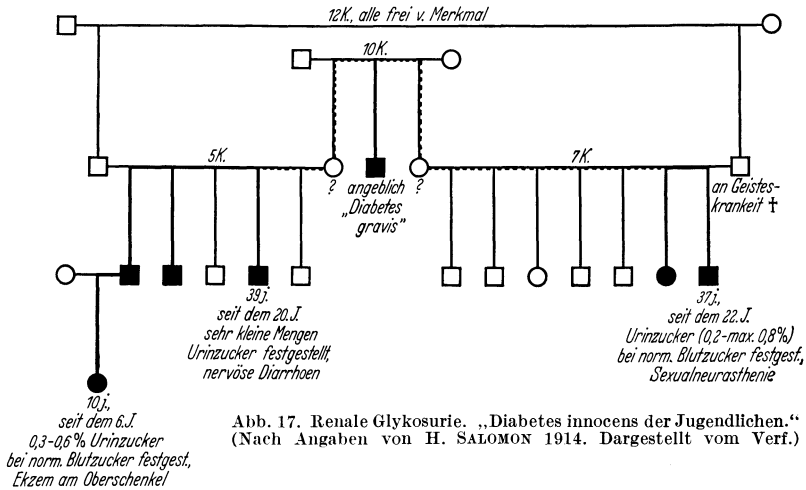


Abb. 17. Renale Glykosurie. „Diabetes innocens der Jugendlichen.“
(Nach Angaben von H. SALOMON 1914. Dargestellt vom Verf.)

daß sich ständig Zucker im Urin findet, meist in geringer Menge (unter 1%), zuweilen aber auch in Quantitäten von über 100 g pro Tag, so daß dem Organismus daraus nicht leicht zu nehmende Blutzuckerverluste erwachsen. Bei der sehr oft familiären idiopathischen Form renaler Glykosurie, die schon im Kindesalter auftritt und nach den diesbezüglich allerdings nur sehr allgemein gehaltenen Angaben der Autoren mit vegetativer und psychischer Übererregbarkeit verbunden ist, fehlt jede Tendenz zur Progression, d. h. zum Schlimmerwerden der an sich harmlosen Anomalie, welche dementsprechend auch alle übrigen Symptome des echten Diabetes mellitus vermissen läßt und höchstens hier und da zu einer Hungeracetonurie, niemals jedoch zu einem Koma führt. Da später sehr bösartige Fälle von Zuckerkrankheit Jugendlicher zunächst eine Zeitlang dieses harmlose Zustandsbild bieten können, darf die Diagnose: renaler Diabetes erst nach mindestens 3jähriger Beobachtung gestellt werden, während welcher Frist vorsichtshalber auf eine Beschränkung der Kohlehydratzufuhr zu dringen ist; bei gesicherter Diagnose ist indessen von einer solchen Diät direkt abzuraten, noch viel mehr von einer Insulinbehandlung, deren Wirkungslosigkeit übrigens zu den Kennzeichen dieser Anomalie gehört, die von UMBER und ROSENBERG besonders hervorgehoben wurden¹.

Wie fatal die Verknennung einer bloß renalen Glykosurie sein kann, zeigt ein Fall von A. GRATTON (1936) aus Canada, wobei ein junger Mann von einer Lebensversicherungsgesellschaft abgelehnt, 8 Jahre als Diabetiker behandelt und trotz häufiger Anginen nicht tonsillektomiert wurde, so daß er, der nie erhöhten Blutzucker und eine von der Kohlehydratzufuhr fast unabhängige Glykosurie hatte, schließlich einer schweren Angina mit Bronchopneumonie zum Opfer fiel.

¹Nach W. FALTA (1936) dagegen hat die Insulinresistenz nichts mit dem renalen Diabetes zu tun.

Nachdem LÉPINE (1895) und KLEMPERER (1896) erstmals auf das Vorkommen eines „renalen Diabetes“ aufmerksam gemacht hatten und M. BÖNNIGER (1908) nachträglich festgestellt hatte, daß der Sohn des von ihm beschriebenen Potators mit typischem Diabetes renalis eine gleichartig harmlose Glykosurie aufwies, hat H. SALOMON (1914) aus der v. NOORDENSchen Klinik in Wien die Sippentafel (Abb. 17) veröffentlicht.

Diese weist auf *Dominanz* einer entsprechenden Anlage zum „Diabetes innocens der Jugendlichen“, wie der Autor den Diabetes renalis nennt, hin. Der Umstand, daß die beiden wahrscheinlich auch mit dem Merkmal behafteten Schwestern jenes angeblich schweren Diabetikers zwei Brüder heirateten, ist belanglos, höchst bemerkenswert dagegen wäre die leider eben nicht gesicherte echte Zuckerkrankheit dieses im Mittelpunkt unserer Tafel stehenden Bruders. Die neuropathischen Begleiterscheinungen (nervöse Diarrhöen, Sexualneurasthenie) der beiden 39- bzw. 37jährigen Vettern mit Diabetes renalis können

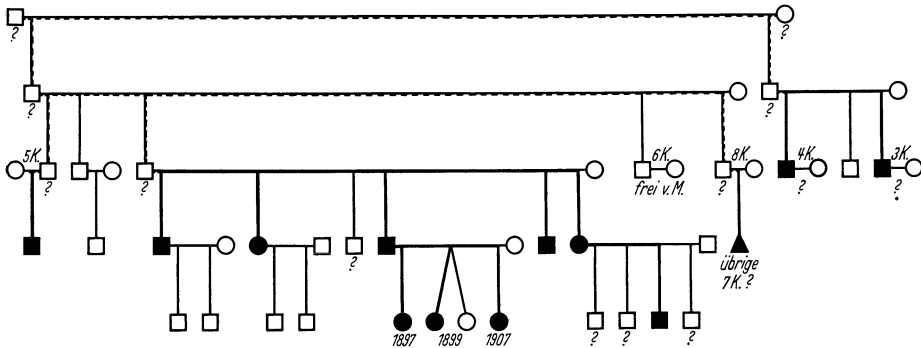


Abb. 18. Sippe mit renaler Glykosurie, dominant. (Nach TH. BRUGSCH und K. DRESEL 1919.)

nicht einfach mit der uns beschäftigenden Konstitutionsanomalie in Verbindung gebracht werden, da sie ja am ehesten mit der Veranlagung des an „Geisteskrankheit“ verstorbenen Vaters des einen und zugleich Onkels des anderen zusammenhängen dürften. In 5 anderen von den insgesamt 13 Fällen SALOMONS scheinen dagegen nervöse Erregungszustände eine gewisse auslösende Rolle gespielt zu haben. Einige der einschlägigen Beobachtungen halten der heutigen Kritik übrigens kaum stand. Der Ausdruck „Diabetes innocens“ ist durch den Begriff der renalen Glykosurie zu ersetzen, wie es in der Arbeit von E. JARLÖV und Sv. KRAUNSÖE (1918) geschieht, die eine solche bei 3 Geschwistern und 3 Kindern des einen davon, sowie einem Sohne des anderen, also 2mal in zwei aufeinanderfolgenden Generationen beobachteten.

Kein Diabetes mellitus findet sich in der erheblich größeren, von TH. BRUGSCH und K. DRESEL (1919) beschriebenen Sippe, in deren Mittelpunkt ein nicht weniger als über 19 Jahre auf seine leichte, aber selbst bei fast völliger Enthaltung von Kohlehydraten persistierende Zuckerausscheidung kontrollierter Vater von 4 Töchtern steht, von denen 3 im Alter von 17, 15 und 7 Jahren als durchaus gleichartig behaftet befunden wurden. Wie sich aus beistehender Sippentafel ergibt, erwiesen sich nicht nur 4 Geschwister und 1 Vetter sowie 1 Vetter und 1 Nichte, sondern auch 2 Vettern des Vaters dieses Probanden als Träger der Anomalie, so daß wir hier also mindestens bei 13 von 55 Nachkommen eines 5 Generationen zurückliegenden Ahnenpaares und sehr wahrscheinlich auch die anamnestisch nicht mehr zu erfassenden Zwischenglieder der zweiten und dritten Generation als mit Diabetes renalis behaftet annehmen müssen. Da seit dieser Veröffentlichung bereits 20 Jahre vergangen sind, wird

seither noch eine weitere Generation befallen worden sein¹. Der *dominante Erbgang* ist aber ohnehin als so gut wie sicher anzunehmen.

Noch viel eindrucksvoller und für die *einfache Dominanz* des Diabetes renalis völlig beweisend ist der große, bis zum Anfang des 18. Jahrhunderts zurückreichende Stammbaum einer Sippe aus Schweden von U. HJÄRNE (1927), der merkwürdigerweise bisher weder im erbbiologischen Schrifttum noch — mit Ausnahme des Buches über die Zuckerkrankheit von W. FALTA (1936) und einigen speziellen Publikationen über Diabetes renalis — in der Fachliteratur über Glykosurie und Diabetes zitiert wurde. Er zeigt nicht nur ein sechsmaliges Aufeinanderfolgen von Diabetes renalis in zwei, sondern ebenso oft in drei Generationen und umfaßt insgesamt deren sechs mit meist sehr kinderreichen Einzelfamilien (vgl. Abb. 19 auf Tafel 1). Von den darin enthaltenen 199 Nachkommen zweier 1707 bzw. 1714 geborener Stammeltern konnten 141 untersucht werden: 20 davon hatten eine Glykosurie bei normalem Blutzucker; weitere 13, die Zucker ausschieden, aber auf ihren Blutzucker nicht geprüft werden konnten, hatten keine Symptome eines Diabetes mellitus, sind also sehr wahrscheinlich als Träger eines Diabetes renalis zu betrachten. Außer den so gekennzeichneten 33 Glykosurikern waren 6 Leute, bei denen HJÄRNE einen latenten Zustand gleicher Art annimmt, weil sie nach Belastung mit Glucose eine Zuckerausscheidung bekamen. Obwohl sich in dieser kinderreichen Sippe noch 7 Fälle von *Diabetes mellitus* fanden, kam es in keinem einzigen Fall zu einer gleichzeitigen Behaftung mit beiden Stoffwechselstörungen. Auch schien der letztere die Übertragung der Anlagen zu Diabetes renalis in keiner Weise zu beeinflussen und umgekehrt. Andererseits bewirkte das Vorhandensein einer renalen Glykosurie beider Eltern keinerlei Steigerung der Anlage im Sinne eines Diabetes mellitus bei den Kindern. Der Autor hält die in dieser Sippe bestehende Vergesellschaftung von Diabetes renalis mit Zuckerkrankheit für ein zufälliges Ergebnis der Auslese und vermutet einen verschiedenen Ursprung der zugehörigen Erbanlagen. Wir werden bei Besprechung des einfach-recessiven Erbganges beim Diabetes mellitus auf die Abb. 19 zurückkommen.

Dieser ganz seltene, weil nicht nur genealogisch, sondern auch bezüglich des erst auf Grund eingehender Untersuchungen und jahrelanger Beobachtung sicherzustellenden Merkmals best durchforschte Stammbaum ist in der umfangreichen, englisch geschriebenen Originalarbeit U. HJÄRNES nicht mit der wünschenswerten Übersichtlichkeit zur Darstellung gelangt; die dort als Fig. III angefügte Tafel enthält überdies zwei allerdings nicht sehr belangreiche Fehler gegenüber den Angaben im Texte. Ich habe sie deshalb korrigiert und zeichnet und die mutmaßlichen Belastungslinien für beide Anlagen getrennt eingetragen.

Ebenfalls in drei aufeinanderfolgenden Generationen, nämlich einem Großvater, zweien seiner Söhne und dem Sohne des einen davon, haben BROWN, MARSHALL und POLESHUCK (1935) eine renale Glykosurie festgestellt, die keinerlei Beschwerden mit sich brachte.

Die einzige Beobachtung der Literatur mit unterbrochener Dominanz findet sich in dem von BOWCOCK (1929) veröffentlichten Stammbaum, da dort die angeblich nicht glykosurische Tochter und Schwester zweier Merkmals-trägerinnen mit einem diesbezüglich freien Mann drei Kinder mit Diabetes renalis erzeugt haben soll. Diese auffällige Ausnahme von der Regel bedarf einer Nachprüfung.

In einer der von UMBER und ROSENBERG (1924) beobachteten Familien, in welcher Zwillinge verschiedenen Geschlechts sowie deren Vater und Vatersbruder mit Diabetes renalis behaftet waren, ging die manifeste Belastung von der Linie des *jüdischen* Vaters aus und blieb von der Beimischung deutschen Blutes von dessen Frau her unbeeinflußt. Die beiden Autoren erwähnen noch

¹ Eine Weiterführung dieser Sippentafel wäre sehr zu wünschen und wahrscheinlich noch möglich.

einen Fall von Diabetes renalis bei einem *Japaner* und weisen darauf hin, daß der *Diabetes mellitus* trotz des sehr reichlichen Kohlehydratgenusses in Japan ziemlich selten sei und fast nie schwer auftrete. Von dem Stammvater der großen Sippe aus Schweden berichtet HJÄRNE, daß er wahrscheinlich *Wallone*, d. h. von alpin-mediterraner Mischung gewesen sei; hierzu ist zu bemerken, daß die auf jenes gemeinsame Ahnenpaar zurückführende Belastung ja auch ebensogut von der Stammutter ausgegangen sein kann. Eine *Rassendisposition* ist bei den renalen Glykosurien noch viel unsicherer als bei der eigentlichen Zuckerkrankheit festzustellen.

Die immer noch ungelöste Frage, ob zwischen der renalen Glykosurie und dem Diabetes mellitus nicht doch ein genetischer Zusammenhang besteht, ist von größter theoretischer und praktischer Bedeutung. Schon jetzt läßt sich sagen, daß angesichts des von mir erstmals erbrachten Beweises der einfachen Recessivität weitaus der meisten schweren Formen von Zuckerkrankheit höchstens ein Diabetes hierbei in Frage kommt, der ebenso wie der sogenannte renale Diabetes dem einfach-dominanten Erbgang folgt. Letztere Möglichkeit ist nach den vorliegenden Beobachtungen wohl nicht von der Hand zu weisen.

Sehr auffällig ist z. B. die Beobachtung von A. JOHNSON (1922), der eine Familie aus Finnland beschreibt, in welcher der Vater an Zuckerkrankheit gestorben sein soll, während von seinen 4 Kindern das erste und dritte nach zuverlässiger Angabe einen *leichten* Diabetes mellitus und das vierte einen durch alle Kontrollen über 16 Jahre lang bestätigten *Diabetes renalis* zeigte.

In einem der Fälle von B. HATLEHOL (1924) hatte die eine von den beiden Töchtern eines zuckerkranken Vaters wieder einen Diabetes mellitus, die andere dagegen einen Diabetes renalis. Noch viel merkwürdiger ist jene Beobachtung dieses Autors, wobei eine Mutter und deren zwei Brüder Diabetes mellitus, von ihren 9 Kindern jedoch 2 einen bloßen Diabetes renalis aufwiesen, während die übrigen 7, ebenso wie der Vater und dessen 10 Geschwister frei von jeglicher Glykosurie waren. In einer anderen Familie hatte der eine Sohn einen Diabetes renalis, der andere von den zusammen 7 Geschwistern einen Diabetes mellitus, welche letztere Stoffwechselkrankheit auch bei einem Muttersbruder vorlag, während die Eltern selbst von beiden Merkmalen frei gewesen sein sollen.

In einer von G. R. CONSTAM (1930) durchforschten Familie waren drei Geschwister mit sicherem Diabetes renalis dadurch mit Diabetes mellitus belastet, daß ihr Vater einen allem nach zuckerkranken Vetter und einen eben solchen Großneffen aufwies.

Auch J. E. HOLST (1926) beschreibt 3mal das Vorkommen von Diabetes mellitus und Diabetes renalis in ein und derselben Geschwisterschaft, sowie 2 Fälle, wobei jeweilen ein echt diabetischer Elter 2 Söhne mit Diabetes renalis hatte, der eine der letzteren sogar wieder einen Sohn mit Diabetes mellitus, so daß hier also eine renale Glykosurie als Bindeglied zwischen zwei Fällen von Diabetes mellitus der ersten bzw. dritten Generation steht. Die Familie X. aus dem reichen Material dieses dänischen Klinikers zeigt hingegen das gerade umgekehrte Verhalten, indem dort nicht nur — wie erwähnt — ein Vater mit Diabetes mellitus zwei Söhne mit Diabetes renalis hat, sondern seinerseits von einem angeblich nur mit renaler Glykosurie behafteten Vater abstammt, so daß hier ein echter Diabetiker zwischen einem Großvater und zwei Enkeln mit bloßem Diabetes renalis stünde. In einem solchen Fall könnte man vermuten, daß die renale Glykosurie eben durch die diabetische verdeckt worden wäre; kann doch, wie von HOLST (1932) später dargetan wurde, eine niedrige Nierenschwelle“ mit einem echten Diabetes mellitus verbunden sein, was diagnostisch von großer Wichtigkeit ist. Die Auffassung von FABER und NORGAARD (1920), wonach die sogenannte *Nierenschwelle* eine *individuelle Konstante* sei, wird dadurch bestätigt.

UMBER und ROSENBERG (1925), die 1924 einen Diabetes renalis bei Vater und Sohn schilderten, sahen Fälle, die hinsichtlich der Kardinalsymptome dem renalen Diabetes glichen, aber auch klinische Kennzeichen des Diabetes mellitus aufwiesen. Leichte Ermüdbarkeit kommt bei unzweifelhaft renalen Glykosurien an sich schon vor (A. MARBLE 1934), ebenso stärkere Acetonurien (P. BONEM und P. HECHT, W. DRIGALSKI), ganz abgesehen von den erwähnten Azidosen normaler Frauen in graviditate.

Auch THANNHAUSER (1929) warnt davor, Glykosurien mit kaum erhöhtem Blutzuckergehalt für harmlos zu halten, selbst bei Auftreten derartiger Fälle in der direkten oder auch verzweigten Deszendenz, denn es könne sich im zweiten oder dritten Lebensjahrzehnt ein richtiger Diabetes mellitus daraus entwickeln. F. RATHERY (1936) will die renalen Glykosurien sogar zu den diabetischen Zuständen im weiteren Sinne gerechnet wissen, die mit irgendwelchen Störungen des Kohlehydratstoffwechsels einhergehen und vielfach nur ein Anfangsstadium des Diabetes mellitus darstellen¹.

Jedenfalls darf das Moment *dominanter Erbllichkeit* noch nicht als ausschlaggebend für die Diagnose eines renalen Diabetes betrachtet werden, selbst wenn die meisten übrigen Charakteristika zutreffen sollten. Es bleibt jedoch ein sehr wichtiges Kriterium des Diabetes renalis, wie der auf diesem Gebiete besonders erfahrene Wiener Stoffwechselfachmann

W. FALTA (1936) ausdrücklich betont; letzterer Autor u. a. kennt eine Familie, in der auffälligerweise nicht weniger als 6 von 7 Kindern renale Glykosurien haben. Nach FALTA ist weder die Geringfügigkeit noch das paradoxe Auftreten der Glykosurie charakteristisch für den Diabetes renalis, da es dabei auch schwere Fälle mit hochgradiger Zuckerausscheidung gebe und die Unabhängigkeit der Glykosurie von der Kohlehydratzufuhr durchaus nicht für alle Fälle, vor allem nicht die leichten gelte. Schwere Fälle von reinem Diabetes renalis, die nach FALTA zu täglichen Zuckerverlusten von 100—200 g führen können und überdies sehr häufig von bedenklichen nervösen Symptomen begleitet sein sollen, beweisen, daß auch diese sonst harmlose Anomalie sich zur eigentlichen Stoffwechselkrankheit auswachsen kann. FALTA fand sie nicht selten mit *Morbus Basedow* sowie gelegentlich mit echtem, d. h. hyperglykämischem Diabetes kombiniert. U. WINKLER (1934) schildert einen seltenen Fall von schwerem insulinärem Diabetes mit extrainsulärem Einschlag, bei dem trotz der Herabsetzung des Blutzuckers mit Insulin und Diät die Urinzuckerkurve annähernd gleich blieb wie vorher.

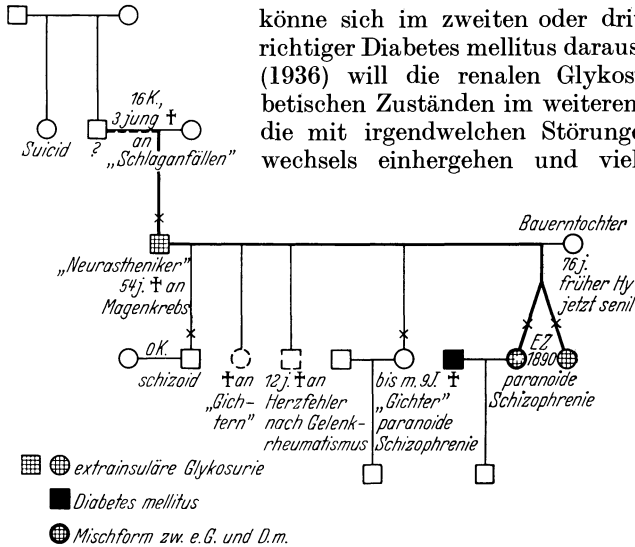


Abb. 20. Sippentafel mit *dominanter extrainsulärer Glykosurie*, die bei zwei schizophrenen EZ insofern eine teilweise Diskordanz aufweist, als der ältere Partner nach der Zuckerbelastungskurve auch eine insulinäre Komponente verriet (nach A. VON MENTZINGEN 1935).

W. FALTA (1936) ausdrücklich betont; letzterer Autor u. a. kennt eine Familie, in der auffälligerweise nicht weniger als 6 von 7 Kindern renale Glykosurien haben. Nach FALTA ist weder die Geringfügigkeit noch das paradoxe Auftreten der Glykosurie charakteristisch für den Diabetes renalis, da es dabei auch schwere Fälle mit hochgradiger Zuckerausscheidung gebe und die Unabhängigkeit der Glykosurie von der Kohlehydratzufuhr durchaus nicht für alle Fälle, vor allem nicht die leichten gelte. Schwere Fälle von reinem Diabetes renalis, die nach FALTA zu täglichen Zuckerverlusten von 100—200 g führen können und überdies sehr häufig von bedenklichen nervösen Symptomen begleitet sein sollen, beweisen, daß auch diese sonst harmlose Anomalie sich zur eigentlichen Stoffwechselkrankheit auswachsen kann. FALTA fand sie nicht selten mit *Morbus Basedow* sowie gelegentlich mit echtem, d. h. hyperglykämischem Diabetes kombiniert. U. WINKLER (1934) schildert einen seltenen Fall von schwerem insulinärem Diabetes mit extrainsulärem Einschlag, bei dem trotz der Herabsetzung des Blutzuckers mit Insulin und Diät die Urinzuckerkurve annähernd gleich blieb wie vorher.

¹ Wenn S. VATCHER und M. DOUGLAS (1935) die renale Glykosurie „in einigen wenigen Fällen“ als Restzustand eines geheilten Diabetes mellitus hinstellen, so dürften sie mit dieser Anschauung ziemlich allein bleiben.

Daß eine derartige Mischform leichteren Grades sogar bei dem einen von zwei eineiigen Zwillingen mit sonst konkordanter extrainsulärer Glykosurie vorkommen kann, zeigt die wertvolle Beobachtung A. VON MENTZINGENS (1935) aus der SIEBECKSchen Klinik. Sie berichtet zum Unterschied mit den diesbezüglich durchwegs sehr unbestimmten Angaben anderer Autoren auch über die hier in reichem Maße vorhandenen Begleiterscheinungen nervöser Natur eingehend, so daß die entsprechenden Diagnosen auf beistehender Sippentafel recht gut belegt sind.

Wohl mit Recht schließt die Autorin aus der allerdings noch weiter zu bestätigenden Vergesellschaftung nervöser Defekte mit extrainsulären Glykosurien auf das Zugrundeliegen primärer Regulationsstörungen, wie sie LESCHKE auch für den insulinären Diabetes annahm, der ja gleichfalls vor allem in neuropathisch belasteten Familien vorkommt.

Zum Schluß sei erwähnt, daß W. DRIGALSKI (1937), der über zwei Schwestern mit erheblicher, von der Nahrungszufuhr unabhängiger Zuckerausscheidung (bis 60 g pro Tag) bei normaler Blutzuckerbelastungskurve berichtet, diese Konstitutionsanomalie genotypischer Natur auf ein zentrales, wahrscheinlich im Zwischenhirn gelegenes Substrat bezieht, eine Annahme, die recht nahe liegt, und auch — wie wir sehen werden — für den Diabetes mellitus geltend gemacht werden kann.

2. Diabetes mellitus.

Diejenige „Stoffwechselkrankheit“, die theoretisch und praktisch weitaus das größte Interesse verdient, ist der *Diabetes mellitus*. Praktisch schon deshalb, weil es sich hier um das Leiden handelt, das heute in Deutschland, gemessen an der Dauer der Krankenhausbehandlung, an dritter Stelle hinter der Tuberkulose und dem Krebs steht (H. LEMSER 1938).

Die Zunahme des Diabetes mellitus ist nach zuverlässigen Statistiken so beträchtlich, daß sie keinesfalls als bloß scheinbar betrachtet und aus verbesserter Diagnosestellung sowie aus der Überalterung der Bevölkerung erklärt werden kann. Während die *Letalität* des Diabetes mellitus vor allem dank der Entdeckung des Insulins in sehr erfreulicher Weise zurückging, ist die *Mortalität* in den verschiedensten Kulturländern weit über den Grad gestiegen, den sie vor der Insulinära bereits erreicht hatte. War die *Todesursache: Diabetes mellitus* vor 50 Jahren noch eine relative Seltenheit, so nahm sie 1933 nach JOSLIN bereits den 10. Platz ein. Ihre höchsten Ziffern hat sie in USA. erreicht, wo die weiblichen Personen schon vom Alter von 30 Jahren an häufiger der Zuckerkrankheit als der Tuberkulose erliegen! Selbst innerhalb eines Zeitraums von 5 und weniger Jahren ließen sich fast durchwegs *erhebliche Anstiege* in der *Diabetessterblichkeit* für die einzelnen Länder feststellen, wie sich aus dem Vergleich der Jahre 1927 und 1932 für folgende Staaten ergibt:

Vereinigte Staaten von Amerika	17,5 (1927)	22 (1932)	} je 100 000
Holland	16,3 (1927)	17,7 (1931)	
Dänemark	13,0 (1927)	15,9 (1931)	
England	12,6 (1927)	14,5 (1931)	
Preußen ¹	15,2 (1929)		
Schweiz	10,3 (1927)	14 (1935)	

¹ In Preußen hat die Diabetes-Sterblichkeit seit dem Jahre 1877 um das 20fache zugenommen, und zwar besonders stark beim weiblichen Geschlecht (K. POHLEN, 1934). Über die *Morbidität* und *Mortalität* des Diabetes mellitus in den deutschen Städten im Dezennium 1926—1935 und der Periode von 1931—1935 orientiert die Statistik von E. FÜRTH (1936), der feststellt, daß nur die Frauen über 60 Jahre jene besondere Zunahme zeigen, und zwar nicht etwa wegen ihrer größeren Diabetesletalität, vielmehr wohl nur, weil sie zahlreicher vertreten seien als die gleichalterigen Männer.

Über die wichtigsten statistischen Daten bezüglich Morbidität und Mortalität des Diabetes vgl. auch H. LEMSER (1939).

Im Gegensatz zu der hohen *Diabetesmortalität* dieser Länder steht die niedrige von Spanien 9,4 (1929), Italien 8,2 (1930) und gar von Japan mit 3,5 (1930), aber auch hier dürften Zunahmen stattgefunden haben; so hatte z. B. Italien 1927 bloß 7,1.

Allein von 1900—1910 ergibt sich für USA. ein Anstieg um nicht weniger als 50% für die Sterblichkeit an Diabetes mellitus, und auch in England war diese 1931 um 45% höher als 1920.

Diesen enormen Zunahmen entsprechen solche der *Morbidität* an Diabetes, über welche wir einstweilen nur aus USA. durch zuverlässige Statistiken genauer orientiert sind, am besten über den Staat Massachusetts, wo eine Zählung von Haus zu Haus vorgenommen und die Zahl von 15000 Zuckerkranken gefunden wurde, d. h. 1 Fall auf 1000 Einwohner. Nach der von JOSLIN mit dem Lebensversicherungsstatistiker DUBLIN (1934) gemachten Schätzung ist für ganz USA. mit 350000—400000 Diabetikern zu rechnen. Davon leben 90000 in New York, wo A. TIBER (1936) eine Zunahme an neuen Diabetespatienten im Bellevuespital von 310% für die Periode 1929—1934 gegenüber derjenigen von 1911—1916 angibt.

Beträgt die Diabetesmorbidität in USA. zwischen 2,5 und 3⁰/₁₀₀, so in Dänemark nach der umfassenden Statistik K. A. HEIBERGS (1930) nur 1,3⁰/₁₀₀ oder 1,5⁰/₁₀₀ nach NORGAARD (1933), was eine absolute Zahl von 5000—6000 Zuckerkranken für dieses kleine Land von nur 3,3 Millionen Einwohnern ergäbe. Sehr wahrscheinlich übertrieben ist die Annahme von LUNDBERG von 1%, d. h. 61000 Zuckerkranken in Schweden, ebenso die prozentual gleich hohe RABINOWITSCHS für Canada, die eine absolute Zahl von über 100000 Diabetikern ergäbe, während diese von JOSLIN auf etwa 30000 geschätzt wird.

Besonders gute Unterlagen für die Berechnung der *Diabetesmorbidität* stehen uns für *Deutschland* (d. h. das Altreich) zur Verfügung; in der seinerzeit 268000 Einwohner zählenden Stadt *Stettin* fand GOTTSCHALK 640 Zuckerkranken, d. h. 2,37⁰/₁₀₀, also eine Zahl, die mit der Schätzung JOSLINS für USA. gut übereinstimmt. Auf das damalige Reich von 66 Millionen Einwohnern bezogen ergäbe das etwa 150000 Diabetiker für Deutschland. Diese Zahl dürfte eher zutreffen als diejenige UMBERS von 100000—120000, die u. a. auch von BERTRAM (1939) als zu niedrig betrachtet wird. Wenn letzterer Autor die Vermutung äußert, die „Erbanlage für Zuckerkrankheit“ sei sehr viel verbreiteter, als im allgemeinen angenommen werde, so meint er zweifellos damit homozygote Anlagen. E. FISCHER und H. LEMSER (1938), die von rund 200000 manifesten Diabetikern in Deutschland¹ ausgehen, rechnen mit Rücksicht auf die vielfach erst in mittlerem und höherem Alter erfolgende Manifestation der Zuckerkrankheit sogar mit mindestens 400000 homozygoten Anlageträgern, d. h. mit 6⁰/₁₀₀ der Gesamtbevölkerung.

Hieraus folge, daß 14%, d. h. ungefähr jeder 7. Mensch dort *Heterozygot* für Diabetes mellitus wäre, unter Voraussetzung gleichmäßiger Recessivität und Panmixie, was beides immerhin als „nicht ganz berechtigt“ hingestellt wird.

Die dieser Schätzung zugrunde liegenden Annahmen treffen meines Erachtens beide nicht zu, da wir trotz der vielfachen Beweise für das überwiegende Vorkommen einfach-recessiven Erbgangs dennoch mit echt dominanten Formen von Zuckerkrankheit zu rechnen haben und andererseits mit einer ungleichmäßigen Verteilung der recessiven Mutationen, die im einen Inzuchtgebiet zu einer stark überdurchschnittlichen, in einem anderen zu einer ungewöhnlich geringen Diabetesmorbidität führt, wie sich bei meiner über die ganze *Schweiz*

¹ Gemeint ist auch hier das Altreich mit 66 Millionen Einwohnern.

ausgedehnten Sammelforschung zeigte. So hat z. B. der Kt. Uri sehr wenig Diabetes mellitus, der Kt. Schwyz dagegen ganze Herde recessiver Zuckerkrankheit.

In der *Schweiz* wären nach den Erhebungen von H. HUNZIKER und seines Mitarbeiters E. ZUBER (1936) rund 12000 Diabetiker anzunehmen, sofern die für den Kt. Basel-Stadt berechnete Diabetesfrequenz¹ als repräsentativ gelten kann.

Für die Periode 1918/19 vermochte HUNZIKER die Basler Diabetesfälle so gut wie lückenlos zu erfassen, so daß wir aus dem Vergleich mit seiner Zählung von 1929/30, die nicht weniger als 1,9 ‰ mehr ergab, ebenfalls eine recht beträchtliche Zunahme der Zuckerkrankheit registrieren dürfen.

Sehr wahrscheinlich ist die Zahl der Diabetiker in der Schweiz ganz bedeutend größer als 12000, vor allem wegen der hier in den ländlichen Gebieten zum Teil sehr erheblichen *Inzucht*, dann aber auch wegen der in diesem Lande besonders vorgeschrittenen *Überalterung* und der beispiellos hohen Lebenshaltung mit einem verhältnismäßig recht starken Genuß von *Fleisch* und *Alkohol*. Daß dem genannten Moment der Vererbung dabei weitaus die Hauptrolle zukommt, beweist die erschreckende Zunahme des *juvenilen Diabetes*, worunter auch der Fälle im 1. Lebensjahrzehnt (SÖDERLING 1936, HANHART 1939).

Die naheliegende Vermutung, daß die Frequenz des Diabetes mit dem *Zuckerverbrauch* parallel gehe, ist längst widerlegt worden (LESCHKE, JOSLIN); er spielt, wenn überhaupt eine, keine entscheidende Rolle. Eine vorwiegende Ernährung mit *Kohlehydraten* scheint im Gegenteil weit weniger zu Diabetes mellitus zu prädisponieren, als eine solche mit viel Fleisch und namentlich Fett. Dies lehrt sowohl das Massenexperiment des Weltkrieges, als die Diabetesstatistik aus verschiedenen Ländern, wie u. a. der Londoner Diabetesforscher H. P. HIMSWORTH (1935) betont. Schon THALLER hatte die von ihm festgestellte Seltenheit des Diabetes mellitus in *Kroatien*: 21 fast durchwegs leichtere Fälle auf 22792 Kranke in 10 Jahren — auf die dort beinahe ausschließliche Kohlehydratkost bei geringem Bierkonsum bezogen; ebenso J. A. URRÁ, A. ALONSO und E. DOMINGUEZ (1934) die relative Seltenheit des Diabetes mellitus in *Spanien* gegenüber Nord- und Mitteleuropa. Aus ähnlichen Gründen scheint die Zuckerkrankheit in *Irland* nur wenig, bei den meist im Alkoholgewerbe tätigen Iren in USA. dagegen viel häufiger vorzukommen. Noch mehr spricht die ganz auffällige Verschiedenheit der Diabetesmorbidity der *Chinesen* in *China* von derjenigen in USA. für das Mitspielen ausschlaggebender äußerer Momente. Während nämlich der Diabetes mellitus in China selten und mild auftritt (MILLS, SHU-HSIEN-WANG), so überschreitet die Diabetesmortalität der Chinesen in USA. sogar das hohe dortige Landesmittel (JOSLIN). Auch der amerikanische Neger, der früher als immun gegen Diabetes galt, erwies sich in USA. neuerdings davon ähnlich stark betroffen, wie die weiße Bevölkerung, und zwar besonders im jugendlichen Alter, in welchem die sonst hochgradig zu Diabetes mellitus disponierten *Juden* wenigstens in New York noch relativ selten daran erkrankten.

Die sehr hohe Diabetesmortalität der *Juden* ist längst und an verschiedenen Orten aufgefallen, so in Frankfurt a. M. für den Zeitraum 1872—1890 (WALLACH), in Budapest 1902—1907 (AUERBACH), in Boston 1895—1913 (MORRISON), in New York City 1900 (STERN) und in ganz USA. 1890 (BILLINGS). Das Verhältnis der Diabetestodesfälle aller Alter bei Juden und Nichtjuden ist nach

¹ Diese bezieht sich auf die 126 596 Krankenkassenmitglieder, also die große Mehrzahl der damals 152 552 Menschen umfassenden Einwohnerschaft, deren Rest von 25 904 Personen größtenteils dem bessergestellten Bevölkerungsteil angehört, der sicher eher wesentlich mehr als weniger Diabetiker enthält.

JOSLIN (1934) 9:5, d. h. die ersteren bemessen sich um 80% höher als die letzteren; die Jüdinnen zwischen 55—64 Jahren sterben sogar in nicht weniger als 11,5%! an Zuckerkrankheit. Bei den Juden Berlins soll es sich in mehr als $\frac{3}{4}$ der Fälle um einen leichten bis mittelschweren Diabetes mellitus gehandelt haben (H. STRAUSS 1933). So weit überhaupt von einer Rassendisposition der Juden zu Diabetes mellitus gesprochen werden kann, dürfte diese einzig in der Neigung zu relativ spätem Auftreten und mildem Verlauf bestehen. Ein sprechendes Beispiel bilden die auf S. 762 u. 763 beschriebenen Verhältnisse in einer stark mit Diabetes belasteten jüdischen Sippe aus der Schweiz. An der schon oben erwähnten Häufung von Diabetesfällen im Kindesalter in der Schweiz sind die Juden jedoch ganz auffallend wenig beteiligt (HANHART 1939). Das Vorliegen einer echten, d. h. mit den anthropologischen Merkmalen des jüdischen Rassen-gemisches genetisch zusammenhängenden Rassendisposition ist schon deshalb unwahrscheinlich, da ja andererseits gerade die Länder mit vorwiegend nordischer Bevölkerung nach den Statistiken eine weit höhere Diabetesmortalität aufweisen als diejenigen im Süden und Osten Europas sowie allem nach auch Asiens. LENZ hat wohl recht, wenn er die unbestreitbare Häufigkeit des Diabetes mellitus bei den Juden in erster Linie auf deren stärkere Inzucht zurückführt, sowie außerdem auf deren im Verhältnis zur Gesamtbevölkerung bedeutend vermehrte Tendenz zum Wohlleben ohne Ausgleich durch körperliche Arbeit. Sicher spielen auch noch gewisse konstitutionelle Bereitschaften, sei es zu erhöhter Labilität des gesamten, vor allem des vegetativen Nervensystems, ferner zu endokrinen Störungen oder zu Idiosynkrasien und anderen Äußerungen des sog. Arthritismus, besonders aber zur sog. endogenen Fettsucht dabei wesentlich mit. Es sind dies jedoch alles Entartungserscheinungen, die zwar infolge negativer Auslese und Häufung von Blutsverwandtenehen bei Juden erheblich öfter vorkommen, ohne indessen irgendwie durch deren spezifische Rassenzusammensetzung bedingt sein zu müssen. Daß wir dem Begriff *Rassendisposition* nicht etwa den einer sog. pathologischen Rasse zugrunde legen dürfen, wurde schon bei Besprechung der erblichen Fettsucht hervor-gehoben.

Mehr als Rassenunterschiede kommen in der Diabetesstatistik solche der *sozialen Lage* zur Geltung, am meisten dort, wo die Lebensbedingungen der höher und tiefer gestellten Gesellschaftsschichten stark voneinander abweichen. Man braucht hierbei nicht etwa gleich an das auffallend häufige Vorkommen von Diabetes mellitus in den höheren Kasten der *Hindu* zu denken, die übrigens zugleich rassisch sehr wesentlich von den unteren abweichen. Es ist bemerkenswert, daß die Zuckerkrankheit den indischen Ärzten schon im 6. Jahrhundert v. Chr., also vor mehr als 2500 Jahren bekannt war. Für die von JOSLIN (1935) sehr stark betonte Rolle des Wohllebens bei der Auslösung des Diabetes mellitus spricht einerseits, daß seine jüdischen Diabetiker zu etwa 90% übergewichtig waren und andererseits nach WILLIAMSON die Zuckerkrankheit bei den armen Juden Londons nicht häufiger gefunden wird, als in der englischen Arbeiterbevölkerung. Im allgemeinen sind die Städte weit mehr von Diabetes mellitus betroffen, als das Land, in USA. um 1929 nach JOSLIN (1934) sogar um 70%. Es mögen dort allerdings nicht unerhebliche Fehlerquellen bei der Erfassung der Krankheit mitspielen, meint doch z. B. TIBER schon von den etwa 90000 Diabetikern New Yorks, daß sie fast zur Hälfte nicht um ihr Befallensein wissen! Die diesbezüglich sicher viel zuverlässigere Diabetesstatistik H. CURSCHMANNs aus *Mecklenburg* beweist, daß ein nordeutsches Agrarland eine ebenso hohe Diabetesmorbidity haben kann wie die ständisch und rassisch sehr viel uneinheitlicher zusammengesetzte Bevölkerung einer Großstadt, wie Berlin.

a) Die Pathogenese des Diabetes mellitus

ist trotz eines enormen Aufwandes von Forscherarbeit immer noch nicht geklärt. Der wesentlichste Fortschritt in deren Erkenntnis war die Entdeckung von CLAUDE BERNARD (1877), daß der *Blutzuckergehalt* dabei stets mehr oder weniger stark erhöht ist; damit fiel die frühere Annahme einer renalen Entstehung der „Zuckerharnruhr“ und man weiß seither, daß die Nieren dabei bloß eine passive Rolle spielen, indem sie den vermehrten Blutzucker teilweise in den Harn übertreten lassen. So sicher nun der Diabetes mellitus als *Störung des intermediären Zuckerstoffwechsels* aufzufassen ist, so wenig ist bekannt, worin diese eigentlich besteht. „Ist es“ — so fragt G. v. BERGMANN 1932 in seiner „Funktionellen Pathologie“ — „die Unfähigkeit des Organismus, den Zucker zu verbrennen oder wird er vermehrt aus den Depots ausgeschieden und auch vermehrt fabriziert?“ Vieles spreche dafür, daß beides der Fall sei, ja vielleicht lasse sich beides auf eine übergeordnete Veränderung des Verhaltens aller Zellen beim Diabetes mellitus zurückführen. v. BERGMANN vertritt mit letzterer Hypothese eine Auffassung, die zu der von ihm angenommenen Pathogenese der angeblich mit dem Diabetes genetisch eng verwandten Fettsucht paßt und dem schon vor 40 Jahren von W. EBSTEIN geprägten Begriffe „vererbbarer cellularer Stoffwechselkrankheiten“ entspricht.

Viel näher liegt es indessen angesichts des berühmten Experimentes von v. MERING und MNKOWSKI und der allerdings durchaus nicht konstant nachweisbaren pathologisch-anatomischen Veränderungen in den LANGERHANSschen Inseln der Bauchspeicheldrüsen Diabetischer sowie der großartigen Wirkung des Insulins, jenen endokrinen Teil des Pankreas in den Vordergrund zu stellen und mit UMBER jeden echten Diabetes mellitus auf eine *insuläre Minusfunktion* zu beziehen. Jedenfalls wird eine Theorie der Entstehung des Diabetes mellitus unbedingt mit der Physiologie der Insulinwirkungen in Einklang stehen müssen (THANNHAUSER 1929, M. BÜRGER 1937).

Nach letzterem Autor wäre dabei zugleich auch das von MURLIN als *Glucagon* bezeichnete hyperglykämisierende Prinzip des Pankreas, eine Begleitsubstanz des Insulins zu berücksichtigen, deren übermäßige Produktion bei normaler Insulinbildung die *Dyszooamylie* erklären könnte.

Während BÜRGER das nicht selten völlige Fehlen von Degenerationserscheinungen usw. am Inselapparat durch eine derartige Pathogenese verständlich machen will, betonen ANSELMINO und HOFFMANN (1935) die weitgehende Beeinflussbarkeit des Kohlehydratstoffwechsels durch den *Hypophysenvorderlappen* und bestreiten, daß die praktisch so wertvolle Entdeckung des Insulins die Pathogenese des Diabetes aufgeheilt habe.

Indem sie im Nüchternblut von Zuckerkranken sowohl ein *Kohlehydrat-* als ein *Fettstoffwechselhormon* abnorm angereichert und im Urin deren krankhaft gesteigerte Ausscheidung fanden, haben sie zum Verständnis des Zusammenhanges von Diabetes und Fettsucht beigetragen.

Außer ihren Untersuchungsergebnissen sprechen zahlreiche klinische Erfahrungen für die Bedeutung der Hypophyse bei der Entstehung gewisser Diabetesfälle. So vor allem deren Vergesellschaftung mit *Akromegalie* (FLATER 1929, GRAY 1929, RALLY 1931, ROGER, MATTEI und ODDO 1933, ULRICH 1929), *Morbus CUSHING*¹ sowie mit Hypophysentumoren ohne diese beiden

¹ In einem klinisch völlig als Diabetes mellitus mit Zwischenhirnsymptomen (enormer Durst, Freß- und Schlafsucht, Psychose) imponierenden Fall von J. GOTTSCHICK (1935), der wegen einiger Züge (vorwiegende Stammfettsucht, Vollmondgesicht, auffallender Bartwuchs, Striae am Abdomen) an den Morbus CUSHING erinnert (Ref.), aber weder klinisch noch anatomisch genügend untersucht wurde, scheint eine *Encephalitis* im Bereich der *Substantia nigra* bestanden zu haben, während der Diabetes des Vaters und Vatersbruders der betreffenden 33jährig verstorbenen Zuckerkranken, der sich erst im 47. bzw. 57. Jahr manifestierte, außer mit pyknischem Habitus mit keinerlei konstitutionellen Besonderheiten verbunden war und nicht von dem gewohnten Bilde abwich.

Zustandsbilder (HOUSSAY 1932, E. J. KRAUS 1923, MAINZER 1936, VERRON 1921); ferner eventuell die auffallenden Besserungen, die ALVAREZ (1937) bei schwer Zuckerkranken durch Bestrahlung der Hypophyse erzielt haben will.

Bei einem Patienten von F. RATHERY und P. FROMENT (1938) bestand seit 20 Jahren Akromegalie und erst seit 4 Jahren Diabetes mellitus, welcher letzterer durch Bestrahlung der Hypophyse soweit besserte, daß die Hyperglykämie sank und die Glykosurie fast völlig verschwand und nur bei KH-Belastung wieder auftrat.

Demnach gäbe es Fälle von Diabetes mellitus, die viel weniger durch eine insuläre Minusfunktion als eine hypophysäre Pluskomponente bedingt wären und A. SCHÜPBACH (1936) hat sicher nicht mit Unrecht die Frage aufgeworfen, inwiefern sich unser Bild vom Wesen des Diabetes mellitus veränderte. Mit R. PICK (1937) ist anzunehmen, daß der Inselapparat wohl einen wichtigen Motor im Getriebe des Regulationsmechanismus für die Verwertung der Kohlehydrate im Organismus darstellt, daß sein Zustand jedoch für eine Störung desselben weder allein in allen Fällen verantwortlich, noch für eine primäre Erkrankung desselben beweisend sein kann.

Auf jeden Fall ist mit einer ganzen Reihe von endogenen Hilfsmomenten bei der Entwicklung eines Diabetes mellitus zu rechnen, namentlich mit solchen seitens der endokrinen Drüsen. Außer der Hypophyse kommt hier vor allem auch die *Thyreoidea* in Betracht, und zwar auch hier eine Plusfunktion; während auffällig viele Diabetiker Zeichen von Hyperthyreoidismus, seltener einen ausgesprochenen M. Basedow aufweisen, schließt andererseits ein stärker hypothyreotischer Zustand eine Zuckerkrankheit beinahe gänzlich aus, und wo, wie im Falle von BOULIN, UHRY und KAPLAN (1937) sich ein Myxödem auf einen bestehenden Diabetes mellitus aufpfropft, pflegt dieser sich wesentlich zu bessern.

Mit Recht will v. NOORDEN sämtliche innersekretorischen Störungen schon in der Familienanamnese der Diabetiker berücksichtigt wissen. Er geht jedoch entschieden viel zu weit, wenn er die Diabetesbereitschaft nur als einen „Ausschnitt aus vererbter Minderwertigkeit des gesamten endokrinen Drüsen-systems“ bezeichnet.

So uneinheitlich sich die *Pathogenese* des Diabetes mellitus darstellt, so wahrscheinlich ist es, daß wir dennoch allen Fällen von Zuckerkrankheit eine *Erb-anlage* zugrunde legen müssen, deren phänotypische Auswirkung zwar durch die verschiedensten Realisationsfaktoren begünstigt bzw. gehemmt wird. Es geht, wie wir zeigen werden, aus den bisherigen Ergebnissen der Erbpathologie dieses Merkmals klar hervor.

Haben doch die Kliniker von jeher eine *Unterteilung des Diabetes mellitus* nicht nur nach verschiedenen Schweregraden, sondern auch in *gegensätzliche Typen* versucht, ohne daß hierin eine grundsätzliche Einigung erreicht worden wäre.

Schon den alten indischen Ärzten soll die Unterscheidung jener beiden Typen von Zuckerkrankheit geläufig gewesen sein, die der französische Kliniker LANCEREAUX (1877) als „*diabète maigre*“ und „*diabète gras*“ charakterisierte. R. SCHMIDT und sein Schüler J. ST. LORANT (1923 und 1930) haben diese Zweiteilung der klinischen Formen des Diabetes mellitus durch Gegenüberstellung eines „*asthenischen Unterdruck-Diabetes*“ der Jugendlichen und eines „*sthenischen Überdruck-Diabetes*“ des mittleren bis höheren Alters weiter ausgebaut und dabei folgende sonstigen Merkmale dafür aufgestellt:

Asthenischer Unterdruck-Diabetes.

- Alter:* Meist unter 30 Jahren.
Heredität: In Aszendenz Tuberkulose.
Habitus: Grazil, Magersucht, Muskelschwäche, Pigmentarmut. Stamm- und Extremitätenbehaarung gering.
Blutdruck: Meist normal, zuweilen Hypotension.
Patellarreflexe: Meist erloschen.
Psyche: Schläff, energielos, ängstlich bis zu Torpor und Hypochondrie.
Durstgefühl: Stets sehr stark.
Verlauf: Starke Neigung zu Ketonurie und Koma.
Insulinwirkung: Meist sehr gut.
Prognose: Meist infaust (ohne Insulin).
Begleitkrankheiten: Asthenische Symptome, Tuberkulose.
Vermutete Pathogenese: Primäre absolute Insulinsuffizienz.

Sthenischer Überdruck-Diabetes.

- Alter:* Von 40 Jahren aufwärts¹.
Heredität: Direkt, nicht selten beide Eltern zuckerkrank. Aszendenz oft langlebig.
Habitus: Knochtig, muskulös, oft Fettsucht. Pigmentreichtum, Glatze. Hyper- und Allotrichosis.
Blutdruck: Meist gesteigert.
Patellarreflexe: positiv eventuell gesteigert.
Psyche: Hohe Spannung, starke Aktivität, Erethismus bis zu Nosophobie.
Durstgefühl: Oft fehlend.
Verlauf: Keine Neigung zu Ketonurie, Koma selten, Gangrän häufig.
Oft relative *Insulinresistenz*.
*Prognose*²: Meist gut (Insulin viel weniger nötig).
Begleitkrankheiten: Angina pectoris, Sinusbradykardie; Allergien, Gallen-, Nieren- und Blasensteine, Gicht, Ischias, HEBERDENSCHE Knoten, DUPUYTRENSCHE Kontraktur, Rheumatismus. Psoriasis, Furunkulose, angeblich auch Krebsdisposition.
Vermutete Pathogenese: Primär suprarenale (hypophysäre?) Überfunktion, sekundär — wenigstens in den Anfangsstadien — nur relative Insulinsuffizienz.

An der Tatsache, daß sich der Diabetes der Jugendlichen von dem im späteren Alter erheblich unterscheidet, ist nicht zu rütteln; es fragt sich nur, ob damit die Lehre von der Einheitlichkeit unseres Merkmals: Zuckerkrankheit von vorneherein unhaltbar wird oder ob nicht vielleicht nur die andersartigen Dispositionen im früheren bzw. vorgerückteren Alter es sind, welche aus ein und derselben Anlage so verschiedene Krankheitsbilder hervorgehen lassen. Schon G. GRAUL (1910) hat darauf aufmerksam gemacht, daß der Diabetes mellitus bei Asthenikern vor dem 30. Jahr ausbricht, und im Gegensatz zu SCHMIDT und LORANT auch dessen Heredität hervorgehoben. DE CANDIA (1936), ein Schüler PENDES, spricht neuerdings von einem „*hypoplastischen Diabetes der Jugendlichen*“ und sucht dessen Konzeption eines „*pluriglandulären Diabetes*“ pathologisch-anatomisch zu stützen; über letzteren Begriff handelt auch SEYDERHEIM (1937).

Viel besser als der Blutdruck eignet sich die *Insulinempfindlichkeit* als Leitsymptom in der Typologie des Diabetes mellitus (FALTA, FENZ), da sie weit eher Aufschluß über Verschiedenheiten in der Pathogenese gibt. FALTA versteht unter „Insulinempfindlichkeit“ schlechthin das Gegenteil von „Insulinresistenz“ und ließ durch FENZ (1936) nachweisen, daß letztere entgegen der üblichen Ansicht keineswegs selten, vielmehr bei der Hälfte von 360 Diabetikern festzustellen war, verbunden „im allgemeinen mit verhältnismäßig hohen Blutdruckwerten“, Fettleibigkeit und erhöhter Neigung zu Komplikationen. Eine *dauernde Insulinresistenz* im Sinne FALTAs ist im *Kindesalter* äußerst selten

¹ Auch E. KYLIN (1923) will die sonst allgemein vom 50 J. an geltende untere Grenze des Altersdiabetes auf das 40. Jahr herabsetzen.

² BECKMANN (1938) belegt statistisch, daß der Altersdiabetes, d. h. der Diabetes mellitus jenseits des 50. Jahres keine harmlose Erkrankung ist, weil die Gefahr eines Komas genau so groß wie beim Diabetes mellitus der Jugendlichen sei und im Alter wegen der schlechteren Kreislaufverhältnisse eine viel schwerere Komplikation bedeute.

und wurde von WHITE und JOSLIN unter 533 Kindern nie beobachtet¹; im Gegensatz dazu neigen die Diabetiker dieses Alters stark zu hypoglykämischen Anfällen. In vorgerückterem Alter sollen die insulinresistenten Formen bei weitem überwiegen und die insulinempfindlichen immer seltener werden, während sich die in FENZ' Statistik 14,4% ausmachenden *Mittelformen* ziemlich gleichmäßig auf das mittlere und höhere Lebensalter verteilen. Die Beziehung zwischen der Insulinempfindlichkeit und der Schwere des Diabetes mellitus ist insofern nicht ganz eindeutig, als initiale Fälle von insulinempfindlicher Zuckerkrankheit *leicht* und solche mit ausgesprochener Insulinresistenz auch einmal *schwer* sein können, die Regel bildet jedoch das umgekehrte Verhalten. Da wir die Wirkung des Insulins noch nicht genau kennen, ist mit dieser Unterscheidung für die Erkenntnis des Wesens des Diabetes mellitus noch nicht viel gewonnen.

FALTA hält es vorderhand für am wahrscheinlichsten, daß der *insulinresistente* Diabetes mellitus von denselben Stoffen beeinflusst wird, die auch im normalen Organismus den *Gegenregulationseffekt* bedingen, und bezieht letzteren auf einen Regulationsvorgang im *Zentralnervensystem*.

Mit PRIESEL und WAGNER (1929) ist zu bedenken, daß der Insulinbedarf keine lineare Funktion ist, sondern etwas Komplexes, von mehreren Variablen Abhängiges, wie dem Erkrankungsalter, der Krankheitsdauer, der Wirkung interkurrenter Schäden (Infekte!) und nicht zuletzt der Lebensweise sowie der Behandlung.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang die von BANSE (1938/39) aus der Klinik von KATSCH experimentell bestätigte Erfahrung von HIMSWORTH, daß *Fettkost* die Insulinempfindlichkeit vermindert, was den von FALTA so stark in den Vordergrund geschobenen Unterschied im Verhalten junger und älterer Leute zum Teil erklären könnte.

Noch viel wichtiger ist die Feststellung von REISS (1939), daß die Hypophysektomie Tiere insulinempfindlich macht und die betreffende Blutdrüse als übergeordnetes Organ bei der Fettverwertung betrachtet werden muß; es bestehe somit die Möglichkeit, daß die seltenen Fälle von völliger Insulinresistenz, die, wie in einem Falle WIENERS, Gaben von bis 3250 E. Insulin erfordern können, auf Lipämie beruhen. Jedenfalls blieb die Untersuchung des Serums in genanntem Fall bezüglich eines „kontra-insulären Hormons“ negativ.

JOSLIN (1935) betont gegenüber FALTA, daß es auch im höheren Alter noch typisch insulinempfindliche Leute mit hohem Glucoseäquivalent und trotzdem ausgesprochener vasculärer Hypertonie gebe und andererseits auch eine dauernde Insulinresistenz nicht immer mit Hochdruck verbunden sei.

M. LABBÉ (1938) hebt hervor, daß die Frage, weshalb die *Nierenschwelle* bei den verschiedenen Diabetikern große Unterschiede zeigt, bis heute ungelöst ist. Die Bestimmung der Nierenschwelle ist praktisch wichtig bei all den Pat. mit diabetischen Symptomen ohne Glykosurie sowie denjenigen mit Dauer-glykosurie, jedoch ohne diabetische Symptome. Auch dieses Moment müßte also eigentlich bei einer Einteilung des Diabetes in verschiedene Formen berücksichtigt werden.

Was die *Einteilung des Diabetes mellitus nach klinischen Schweregraden* betrifft, so haben dafür erst STÖTTER und SCHÜTTE (1938) brauchbare Unterlagen geschaffen, fußend auf einer auslesefreien Statistik über 574 diabetische Männer und Frauen, die in der Leipziger Medizinischen Universitätspoliklinik mindestens 3 Jahre lang behandelt worden waren. Ihre Einteilung ist insofern neu, als sie von vorneherein darauf verzichtet, die einzelnen Formen auf bestimmte Altersstufen festzulegen. Da die übliche Unterscheidung in *leichte*,

¹ R. D. LAWRENCE (1927) berichtet immerhin von einem 19jährigen Patienten, der seit 2 Jahren Diabetes hatte, daß er 80—160 E. Insulin pro Tag bedurfte und selbst mit 400 E. keine Senkung des Blutzuckers nach Nahrungsaufnahme zeigte; Aussetzen des Insulins ließ den Mann nach 5 Tagen in eine schwere Ketose verfallen, von der er nur mit Insulin gerettet werden konnte.

mittelschwere und *schwere* Formen von Diabetes mellitus der klinischen Mannigfaltigkeit nicht genügend Rechnung trägt, differenzieren sie sowohl 5 Altersstufen als 5 klinische Typen, ohne diese miteinander zu identifizieren:

Form I findet sich zwar hauptsächlich, aber eben nicht nur bei den „jugendlichen Diabetikern“. Sie neigt in höchstem Grade zu bedrohlichen Acidosen und führt oft schon nach Unterlassung einer einzigen Insulininjektion zu einem Präkoma. Der Insulinbedarf ist hier kein Gradmesser der Schwere des Diabetes mellitus, da er bei der sehr starken Insulinempfindlichkeit dieser Fälle oft 40—60 E. nicht übersteigt.

Form II verträgt schon eine Unterbrechung der Insulinbehandlung von einigen Tagen, bis ein Koma entsteht. Benötigt werden hier meist über 60 E.

Form III zeichnet sich bei knapper Diät immer noch durch beträchtliche Glykosurie und relative Neigung zu Acidose aus, wenn nicht 30—60 E. Insulin gegeben werden. Ungenügende Insulinmengen, welche die Glykosurie nur wenig beeinflussen, vermögen hier eine vorhandene Azidose dauernd zum Verschwinden zu bringen.

Form IV umfaßt die Diabetiker, die schon bei knapper Diät dauernd eine gute Stoffwechsellage aufweisen und nur vorübergehend bei Komplikationen (z. B. Infekten) Insulin benötigen. Bei längerer Zuckerausscheidung kann es aber auch hier noch zu Koma kommen.

Form V ist die leichteste Form der diabetischen Stoffwechselstörung, die selbst eine hohe und langdauernde Glykosurie erträgt, ohne daß eine Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens oder gar eine Azidose auftritt. Wichtig ist, daß nur ein Teil dieser Patienten auffällig schlecht auf Insulin anspricht, ein anderer Teil dagegen genau so gut wie alle anderen Formen von Diabetes mellitus.

Nennen wir die Form I die sehr schwere, II schwer, III mittelschwer, IV leicht und V sehr leicht, so verteilen sie sich folgendermaßen auf die 5 Altersstufen dieser Autoren (Tabelle 1). Die beiden Autoren betonen, daß es sich

Tabelle 1. Übersicht über die Verteilung der klinischen Diabetesformen nach je 5 Gruppen bezüglich Beginn und Schwere des Krankheitsbildes.
[Nach G. STÖTTER und E. SCHÜTTE (1938) dargestellt.]

Gruppe	Beginn des Diabetes mellitus	Zahl der Kranken		Häufigkeit der klinischen Form nach deren Schwere
		m	w	
I	1—15 J.	16	10	Vorwiegend sehr schwere, daneben einige nur schwere Formen
II	16—30 „	24	17	Zur Hälfte noch sehr schwere, zur anderen immerhin schwere, zu kleinem Teil mittelschwere und ganz vereinzelt leichte bis sehr leichte Formen
III	31—45 „	41	59	Noch Vorwiegen schwerer bis mittelschwerer neben bereits zahlreicheren leichten und vereinzelt sehr leichten Formen
IV	46—60 „	113	181	Vorwiegen mittelschwerer, bei weiterer Abnahme der sehr schweren Formen, Auftreten leichter und sehr leichter Diabeten bei $\frac{1}{3}$ bzw. $\frac{1}{7}$ des Totals dieser Gruppe
V	über 61 „	42	71	Nurmehr ausnahmsweises Vorkommen sehr schwerer und schwerer Formen, Vorwiegen mittelschwerer und Häufigerwerden leichter Formen
		236	338	

dabei um verschiedene Formen derselben Krankheit handeln müsse, weil schwerste Formen auch noch nach dem 60. Altersjahr und andererseits sowohl mittelschwere als leichte Formen des Diabetes mellitus schon vor dem 30. Jahr auftreten können und zwischen dem 30. und 40. Jahr bereits an Häufigkeit zunehmen. Mit diesen sich auf ein zwar noch nicht statistisch ausreichendes, aber repräsentatives Beobachtungsgut stützenden Feststellungen wird den — wie wir sahen, übrigens keineswegs befriedigenden — Versuchen, beim Diabetes zwei oder mehrere, kontrastierende Typen zu unterscheiden, der Boden entzogen.

So einleuchtend es ist, den insulinempfindlichen Diabetes mellitus der Jugendlichen als *rein pankreatogen* aufzufassen, so wenig berechtigt erscheint dies angesichts der relativen Häufigkeit ungenügender pathologisch-anatomischer Unterlagen (HERXHEIMER), es sei denn, man glaube mit ALLEN an eine *funktionelle Minderwertigkeit* noch gut erhaltenen Inselgewebes.

BERTRAM (1939) definiert den Diabetes mellitus neuerdings als „*chronische Erkrankung des gesamten neuroendokrinen Apparates, bei der eine Unterfunktion der Bauchspeicheldrüse im Vordergrund steht*“, betont dabei aber, daß für manche — wenn nicht alle — Fälle von Diabetes mellitus eine *Störung im Hypophysenvorderlappen* ursächlich verantwortlich sei. Diese Umschreibung befriedigt den Konstitutionsforscher ebensowenig wie die obenerwähnten Versuche, die Fettleibigkeit aus Defekten im Blutdrüsensystem zu erklären.

Schon bei Besprechung der kaum zufälligen *Vergesellschaftungen von Zuckerkrankheit mit sog. renalem Diabetes* mußte in Erwägung gezogen werden, daß selbst der „Pankreasdiabetes“ eine Regulationsstörung sein könnte, bei der die Bauchspeicheldrüse bloß das Erfolgsorgan wäre, wie die Niere bei der renalen Glykosurie. Die Bedeutung des Nervensystems bei den in Betracht kommenden Vorgängen, namentlich der Glykogenie ist außer von manchen führenden Ärzten, wie z. B. KREHL, auch von den hierfür kompetentesten Physiologen, vor allem E. PFLÜGER, hervorgehoben worden. LESCHKE bezeichnete den insulinären Diabetes mellitus geradezu als eine *zentral-vegetative Regulationsstörung des Kohlehydratstoffwechsels*. M. BÜRGER (1937) betont, daß der ganze Stoffwechsel beim Diabetiker irritabler als in der Norm sei und spricht von einer reizbaren Schwäche des Kohlehydratstoffwechsels mit beschleunigtem Umsatz von anderem Material (Fette?) in Kohlehydrate. HANHART (1939) nahm die Störung einer zentralen Regulation unter anderem wegen des in schweren Fällen von Diabetes mellitus so oft zu beobachtenden *Schwankens zwischen hochgradiger Hyper- und Hypoglykämie*¹ an, dann aber auch wegen des von ihm erstmals sichergestellten *einfach-recessiven Erbgangs* nach Art einer Heredodegeneration im Bereich des zentralen Nervensystems. Eine Reihe besonderer Fälle, die für eine cerebrale Genese bei Diabetes mellitus sprechen, sind zu wenig beachtet worden:

So hat G. ANTON (1908) das sehr eigenartige Zustandsbild einer „*Dementia choreo-asthenica mit juveniler knotiger Hyperplasie der Leber*“, verbunden mit typischem, schwerem Diabetes mellitus, beschrieben.

Sie betraf ein 14-jähriges Mädchen, das wie ein 8-jähriges aussah, eine Sprachstörung, Zwangslachen, zappelnden Gang und unkoordinierte Bewegungen zeigte und nach längerer Beobachtung in der Klinik v. MEHRINGS, wo 5% Zucker und Neigung zu Azidosis festgestellt wurde, wahrscheinlich an Coma diabeticum zugrunde ging. Autoptisch fand sich neben einem *auffällig großen Pankreas* und einer *hypertrophischen Lebercirrhose* eine Erweichung der linken oberen Stirnwindung, Ponsatrophie sowie eine fast symmetrische partielle Linsenkernerweichung im mittleren Teil bei knotigen Verdickungen in den Basilararterien.

Es sei hier daran erinnert, daß auch die *Kohlenoxydvergiftung*, die von H. CURSCHMANN als einzige äußere Noxe betrachtet wird, welche unter Umständen einen Diabetes mellitus hervorrufen könne, unter anderem *symmetrische Erweichungen im Linsenkern* erzeugt.

Recht auffällig ist auch die Beobachtung von H. KÜCKENS (1925), wobei in einer Sippe aus Hessen zuerst unregelmäßig dominant *Paralysis agitans* auftrat und dann bei einem diesbezüglich mehrfach belasteten Mann ein Diabetes

¹ P. MAURIAC (1935) berichtete über 3 Fälle von „*intermittierender Zuckerkrankheit*“ sowie über zwei diabetische Kinder im Alter von 3 und 7 Jahren, bei denen ein auffallender Wechsel von hyper- und hypoglykämischen Erscheinungen bei relativ hohen Insulingaben festzustellen war. Eine ähnliche Beobachtung hat AUBERTIN (zit. bei MAURIAC) bei einem 13-jährigen Knaben gemacht. Dergleichen starke Schwankungen können nur einerseits durch eine ebenso kurze wie bruske Insulinwirkung und andererseits durch eine sehr rasch über das Ziel hinausschießende Gegenregulation des neuro-endokrinen Systems erklärt werden.

mellitus, der schon mit 34 Jahren zu tödlichem Koma führte, so daß das Alter für die eventuelle Manifestation des ersteren Leidens längst nicht erreicht wurde. Die beiden Söhne dieses Diabetikers, zwei EZ., die auf Tabelle 2 verzeichnet sind, erkrankten schon mit 15 Jahren an schwerem Diabetes mellitus.

Ebenfalls sehr merkwürdig ist das sicher hereditäre, weil eineiige Zwillinge betreffende Befallensein zweier 27-jähriger Diabetiker von *Strabismus convergens* des linken, hochgradig *amblyopischen*, etwas protrusen Auges mit horizontalem *Nystagmus* beim einen und gleichartigen Veränderungen des rechten Auges beim anderen Partner sowie konkordanter doppelseitiger *Schwerhörigkeit* labyrinthären Charakters und sexueller *Neurasthenie* (BUNCE und DOUGHERTY 1929).

Einen allem nach cerebral bedingten Diabetes mellitus bei *Stirnhirntumor*, d. h. einem linkseitigen Gliom, das weit gegen die Stammganglien gewuchert und den subthalamischen Zentren unmittelbar benächtigbar war, hat K. HAUG (1934) beschrieben. Es handelte sich dabei nicht etwa bloß um eine temporäre Glykosurie, sondern um eine richtige Zuckerkrankheit, die zu Azidose führte, aber durch Insulin gut zu beeinflussen war.

Ganz im selben Sinne lassen sich die Erfahrungen F. PANSES (1938) über die Häufung von Diabetes mellitus in Familien von *Erbchoreatikern* verwerten, ebenso diejenigen über Vergesellschaftungen von Diabetes mellitus mit *hereditärer Ataxie* (FRIEDREICH), wie sie von MELTZER, ROSSI, HARRIS BEST, BURR, MINGAZZINI und PERUSINI, K. FREY, KALINOWSKY, BASCH, SCHLOSS, WICHTL (hier mit hirnanatomischem Befund), ferner von F. CURTIUS, F. K. STÖRRING und K. SCHÖNBERG (1935, s. hier die Literaturangaben) sowie neuerdings von mir selbst beobachtet wurden¹. Nach dem negativen Gehirnbefund, den WICHTL in seinem Falle erhob, wären wir allerdings nicht berechtigt, eine den Diabetes bedingende zentrale Veränderung anzunehmen; auch CURTIUS lehnt für die von ihm beschriebenen Geschwisterfälle mit ausgesprochener FRIEDREICH'Scher Krankheit und schwerem bzw. mittelschwerem Diabetes mellitus eine zentrale Genese des letzteren ab. Letztere wird indessen durch die auffallend häufige Kombination des Diabetes mellitus mit endogener *Fettsucht*, d. h. einer Erbkrankheit, die allem nach meist cerebral bedingt ist, so wahrscheinlich gemacht, daß wir allen Anlaß haben, unsere Aufmerksamkeit auch auf diese Möglichkeit zu richten.

Auch BARTELHEIMER (1939) aus der Schule von KATSCH rechnet neuerdings mit einer *nervösen Auslösung echter Pankreasdiabetes*, da so viele Beziehungen zwischen Zuckerkrankheit und Nervensystem bestünden, und C. H. TUTTLE (1931) hat, gestützt auf zwei Hypothesen von MACLEOD, nämlich der direkten Reizbarkeit des Inselsystems durch bestimmte Vagusfasern und der Wirkung eines Blutzuckeranstieges auf ein wahrscheinlich im Vagus Kern des Gehirns liegendes Zentrum, bereits manche primären Diabeten auf eine teilweise oder vollständige Lähmung vagaler Nervenfasern zurückführen wollen, die das Zuckerzentrum mit den LANGERHANS'Schen Inseln im Pankreas verbinden.

An experimentell gefundenen Tatsachen, die in diesem Sinne sprechen, seien hier nur die besonders interessanten Ergebnisse von RANSON, FISCHER und INGRAM (1938) erwähnt: Diese Forscher konnten bei einem Affen durch Verletzung des Hypothalamus sowohl eine Fettsucht als auch einen Diabetes mellitus erzeugen, wiewohl letzterer mit hohen Blutzuckerwerten, starker Glykosurie und Acetonurie verbunden war, aber merkwürdigerweise auch ohne Diät und Insulin beschwerdefrei verlief. Autoptisch fand sich eine hydropische Degeneration in den LANGERHANS'Schen Inseln, dagegen keine histologische Veränderung in Hypophyse, Schilddrüse und Nebennieren, welche die Stoffwechselstörung erklären könnte.

Bevor wir zur eigentlichen Erbpathologie des Diabetes mellitus übergehen, seien kurz noch die verschiedenen *auslösenden Faktoren* in Betracht gezogen. Daß solche eine beträchtliche Rolle mitspielen müssen, geht aus den Erfahrungen über die gar nicht seltene relative oder selbst „absolute“ *Diskordanz* der

¹ Das differentialdiagnostisch hier zu berücksichtigende Fehlen der Eigenreflexe beim Diabetes mellitus an und für sich ist selten (R. MELANDER, 1931).

Manifestation bei EZ. hervor. Derartige Fälle sind am ehesten geeignet, Licht in diesen noch recht unklaren Fragenkomplex zu bringen. Zunächst sind insofern „endogene“ von „exogenen“ Auslösungen praktisch zu unterscheiden, als den ersteren sicher eine besonders große Rolle zukommt, wie aus dem bis über 12 Jahre betragenden Intervall zwischen der Manifestation auch bei Diabeten jüngerer EZ. hervorgeht, die unter gleichen Umwelteinflüssen aufwuchsen.

Weitaus der stärkste Einfluß scheint hierbei wiederholten *Schwangerschaften* zuzukommen, wie die beiden auffälligen Beobachtungen H. LEMSERS (1938) an bereits über 10 Jahre lang absolut diskordanten EZ. dartun; in einem Falle von J. L. FONYO (1933) soll ein an sich ganz leichter Diabetes mellitus im Verlauf von 13 Jahren sich während mehrerer Graviditäten immer wieder bedeutend verschlechtert haben. Von einem „Schwangerschaftsdiabetes“ zu sprechen, wie FRANK und NATHMANN (1920) es taten, geht trotzdem nicht an. Das Manifestwerden eines Diabetes pflegt während der ersten Zeit der Gravidität zu erfolgen und ein dann schon bestehender Diabetes mellitus sich regelmäßig stark zu verschlechtern, während nach der Feststellung amerikanischer und englischer Autoren in den letzten Monaten jeweils eine beträchtliche Besserung der Stoffwechsellage erfolgt, da der Fetus dann bereits über eigenes Insulin verfügt und der Mutter damit aushilft (PRIESEL und WAGNER 1929). Die wichtige Frage der Bedeutung der Schwangerschaft für den Diabetes mellitus wurde von J. KRAUS (1936) auch vom eugenischen Standpunkt gewürdigt, dürfte ihre wesentlichste Förderung aber erst durch weitere Beobachtungen an EZ. erfahren.

So sicher die verschiedensten *Infektionen* zu einer raschen und oft lebensgefährlichen Verschlimmerung sonst relativ harmloser Diabetesfälle führen können, so wenig erwiesen ist deren Bedeutung für die Entstehung einer Zuckerkrankheit. Wie ein Blick auf unsere Tabellen über die bisherigen Zwillingsbeobachtungen lehrt, kommen Infekte nur ganz vereinzelt zur Erklärung der auch bei EZ. ziemlich häufigen Diskordanzen hinsichtlich eines klinischen Diabetes mellitus in Betracht.

Am ehesten mag noch die *Lues* gelegentlich eine sonst latent gebliebene Diabetesanlage manifest machen, wie die Fälle von F. UMBER, R. EHRMANN, A. ALBU, J. ROSENBLUM, J. E. PAULLIN und H. M. BOWCOCK (zit. nach v. NOORDEN, 1927) zu beweisen scheinen, bei denen der Diabetes mellitus nach spezifischer Behandlung der frischen Syphilis wieder verschwand. Ob aber auch mit den anderen verschiedenen Möglichkeiten einer luischen Diabetesauslösung zu rechnen ist, bleibt sehr zweifelhaft.

Der einzige Fall der Zwillingsliteratur, derjenige von R. PANNHORST (1934), ist deswegen nicht sicher auf Lueswirkung zu beziehen, weil von dieser nur eine stark positive Wa.R. und M.K.R. festzustellen war und die betreffende Frau (vgl. Tabelle 4 auf S. 736) innerhalb von 6 Jahren nicht weniger als 4 Geburten und 1 Fehlgeburt durchgemacht hatte, welch letzteres Moment, wie wir sahen, allein schon die hier bestehende absolute Diskordanz hinsichtlich eines Diabetes mellitus sowie auch eines Prädiabetes im Sinne einer pathologischen Blutzuckerkurve nach Belastung mit Glucose erklären könnte.

Bei seiner Verarbeitung von 400 Diabetesfällen gelangte H. CURSCHMANN (1934) weder zur Anerkennung einer ursächlichen Bedeutung von akuten noch von chronischen Infekten (Tuberkulose und Lues), noch von sonstigen Schäden in Beruf und Lebensweise bei der Pathogenese des Diabetes mellitus; er nimmt immerhin in 2 Fällen einen direkten Zusammenhang zwischen *Kohlenoxydvergiftung und schwerer Zuckerkrankheit* an. Im selben Sinne sprechen die Ergebnisse S. MOESCHLINS (1939) aus der Klinik von W. LÖFFLER, die sich auf 35, wovon 14 schwere CO-Intoxikationen beziehen, in 17% eine Glykosurie und in 57% eine Erhöhung des Blutzuckers (max. bis 390 mg-%), in den schweren Fällen sogar in 93% nachweisen ließen, wobei die Kurven zum Teil denjenigen bei Diabetes mellitus gleichen. Da nach neuen Untersuchungen O. SCHMIDTS (1939) inhaliertes Zigarrenrauchen ziemlich hohe CO-Werte im Blut nachweisen

läßt, ist, abgesehen von den übrigen Schäden des Tabakmißbrauchs, auch mit diesem Faktor bei der Auslösung eines Diabetes mellitus zu rechnen, um so mehr, als M. STAEMMLER und G. W. PARADE (1939) nach Kohlenoxydvergiftungen Hypertonien auftreten sahen, die sie auf eine Hypertrophie des Nebennierenmarkes als Folge eines zentralen Reizzustandes beziehen.

Während der *Alkohol* in mäßigen Dosen ziemlich allgemein als wertvolle Beigabe in der Diabetestherapie geschätzt wird, scheint sein chronischer Mißbrauch zuweilen eine latente Diabetesanlage zur Manifestation bringen zu können.

In einem Falle F. UMBERS (1934) war von zwei 59-jährigen EZ. nur derjenige, und zwar mit 37 Jahren an Diabetes mellitus erkrankt, der als Gastwirt früher viel getrunken hatte, der andere dagegen, der eine ausgesprochen krankhafte Blutzuckerkurve aufweist, ist seither aglykosurisch geblieben (s. Nr. 3 auf Tabelle 3, S. 734), wie eine Nachprüfung LEMSERS (1938) ergab.

Im Sinne dieser Annahme sprechen die Ergebnisse der Moskauer Forscher GOJCHER, WEILAND und TARNOPOLSKAJA (1933), die große Schwankungen des Zuckergehaltes und eine bedeutende Erhöhung des hyperglykämischen Koeffizienten im Blute chronischer Alkoholiker fanden sowie eine Verschiebung des Säure-Alkali-Gleichgewichtes nach Richtung der Azidose.

Denkbar ist vor allem, daß der Alkoholismus auf dem Wege von *Lebererkrankungen* diabetesauslösend wirken könnte. Wenn Diabetes mellitus bei *Lebercirrhose* auftritt, ist das gleichzeitige Bestehen einer interacinösen *Pankreatitis* wahrscheinlich (OPIE 1910, HEIBERG 1914, zit. nach v. NOORDEN 1927). Daß *Leberschädigungen*, wie namentlich französische Autoren annehmen, in der Ätiologie bzw. Pathogenese des Diabetes mellitus eine größere Rolle spielen, ist nicht erwiesen.

H. UNGER (1934) will bei 19 durch einen sog. *Icterus catarrhalis* komplizierten Diabetesfällen sogar eine deutliche Toleranzverbesserung im Anschluß an die Gelbsucht beobachtet haben. Andererseits berichtet R. ENGEL (1934) über ein insulinrefraktäres Stadium bei einem 43-jährigen Kranken, der 9 Jahre lang einen gutartigen Diabetes mellitus gehabt hatte und dann einen Bronzediabetes mit Lebercirrhose bekam. WAGNER sah bei zwei Kindern im Alter von 2½ und 5 Jahren nach *Icterus catarrhalis* mit Fieber einen sehr schweren Diabetes mellitus auftreten, der sich indessen so weit besserte, daß er keiner Insulintherapie mehr bedurfte, und KOLESZEK (1923) beobachtete ein Kind mit *Icterus catarrhalis*, das nach Kohlehydratüberfütterung eine starke Ausscheidung von Zucker und Aceton im Urin zeigte, die jedoch nach Regelung der Kost wieder verschwand.

Der unzweifelhafte Zusammenhang zwischen *Fettleibigkeit* und Diabetes mellitus, auf den vor allem die amerikanischen Autoren H. J. JOHN (1930) und E. P. JOSLIN (1935), ferner auch A. TERBRÜGGEN (1937) und F. BERTRAM (1939) nachdrücklich aufmerksam machen, ist bei der Besprechung der exogenen Kausalfaktoren mit an erster Stelle zu nennen, obwohl hier bereits in den meisten Fällen endogene, d. h. vererbte Anlagen zu Fettsucht hineinspielen mögen. Entgegen der fraglos etwas übertriebenen Hervorhebung der Bedeutung des Übergewichts bei der Diabetesgenese, die in JOSLINS Ausspruch gipfelt, daß man sich künftig schämen müsse, zuckerkrank zu werden, ist übrigens die Statistik I. D. TYNERS aus USA. anzuführen, der je 500 Fälle mit normaler und mit pathologischer Blutzucker-Belastungskurve verglich und dem Körpergewicht überhaupt keinen Anteil an der Entwicklung des „Prädiabetes“ zuerkennen will. Bei jugendlichen Diabetikern kommt der Fettleibigkeit nach allgemeiner Erfahrung jedenfalls kaum je eine ausschlaggebende Rolle zu, am allerwenigsten bei solchen im Kindesalter. Daß die älteren fettleibigen Diabetiker wesentlich mehr zu Hochdruck neigen als die nicht fetten, ist nicht erwiesen; röntgenologisch nachweisbare Gefäßverkalkung wurde bei ihnen nach BECK, FOWLER, KÖNIG und BOWEN (1935) sogar sehr viel seltener gefunden als bei alten, nicht fettleibigen Zuckerkranken, womit auch der Annahme, der Altersdiabetes beruhe auf einer Sklerose der Pankreasgefäße, der Boden entzogen würde.

Ähnlich wie die Fettsucht ist die *Cholelithiasis* viel eher als konstitutionelle Begleiterscheinung denn als Kausalmoment in der Genese des Diabetes mellitus aufzufassen. Die Vergesellschaftung von Gallensteinen mit Zuckerkrankheit ist schon BOUCHARD, dem Schöpfer der Lehre vom *Arthritismus*, als so häufig aufgefallen, daß er beide Affektionen für Äußerungen der gleichen Veranlagung hielt. NAUNYN dagegen leugnete jeden inneren Zusammenhang. Ein solcher muß jedoch fraglos bestehen, da nach C. M. JONES und seinen Mitarbeitern (1925) ein Fünftel aller Diabetiker über 40 Jahre an Gallensteinen leidet, welche Zahl auch v. NOORDEN (1927) für richtig hält, trotzdem er eine *ausgesprochene Cholelithiasis* nur bei 2,3% seiner Diabetesfälle sah. Abgesehen von der offenbaren Tatsache, daß beide Krankheiten so oft auf gemeinsamem Boden entstehen, wurde von Chirurgen, wie KEHR, sowie von dem Bostoner Diabetesforscher E. P. JOSLIN die Möglichkeit in Betracht gezogen, daß von den Gallenwegen auf das Pankreas übergreifende Entzündungen zu Diabetes führen könnten. JOSLIN empfiehlt deshalb, erblich mit Diabetes mellitus belastete Gallensteinleidende frühzeitig zu operieren. KATSCH (1928) ist vor allem auf Grund der sich auf 703 Diabetiker beziehenden Anamnesen und Befunde seines Mitarbeiters WÖHRMANN (1928) sogar so weit gegangen, dem Diabetes in vielen Fällen bloß die Rolle einer „zweiten Krankheit“ zuzuweisen, bei der das hereditäre Moment in den Hintergrund träte; sein Schüler PANNHORST hat dem letzteren aber ausgiebig wieder zum Recht verholten und betont, daß eine derartige Pathogenese immer eine erbliche Diabetesanlage voraussetze. In diesem Sinne spricht die Beobachtung von E. KESTERMANN (1933), wobei die 58jährige Tochter eines Diabetikers nicht weniger als 24 Jahre an Cholecystopathie litt und erst im Anschluß an die schließlich vorgenommene Cholecystektomie zuckerkrank wurde. Eher gegen die größere Bedeutung dieses Zusammenhangs sprechen die pathologisch-anatomischen Untersuchungen von TERBRÜGGEN (1937) aus Greifswald, der an 72 Diabetikerleichen immerhin 21mal, jedoch in keinem Falle bei Individuen unter 50 Jahren eine Kombination mit Gallenleiden fand und statt einer ursächlichen Beziehung annimmt, daß beide Zustände unabhängig voneinander als Folge der dabei sehr häufigen Fettsucht entstünden. Ganz gegen einen diabetesfördernden Einfluß selbst lang dauernder Cholecystopathien spricht eine Reihe von Fällen der tabellarisch ausgezogenen Kasuistik in unserem Abschnitt über die Zwillingspathologie des Diabetes mellitus, vor allem Nr. 1 und 2 auf Tabelle 3, S. 734, wobei gerade nur die nicht zuckerkrank gewordenen Partner eineiiger Zwillinge Gallenkoliken in ihrer Vorgeschichte aufweisen (THEN BERGH 1938, LEMSER 1938).

Daß trotzdem auf den noch in Diskussion stehenden Zusammenhang stets geachtet werden sollte, beweist die von E. H. MASON (1930) geschilderte Beobachtung eines im Anschluß an Cholangitis aufgetretenen Diabetes mellitus, der 5 Jahre dauerte und während der letzten 8 Monate tägliche Insulingaben von 200—400 E. erforderte, bei gelegentlichen Anfällen von Azidosis sogar bis zu 2075 E. in 24 Stunden. Die Autopsie zeigte hier außer einem kleinen, fibrösen Pankreas eine Cyste im ventralen Teil des Mittelhirns, also wieder einen Befund in der Richtung einer möglicherweise zentralen Genese.

Physische Traumen verursachen nach allgemeiner Auffassung (vgl. JOSLIN 1937, UMBER 1935) nur in so seltenen Fällen Diabetes mellitus, daß der Erbiologe damit praktisch nicht zu rechnen hat. Eher noch ist der Einfluß schwerer *psychischer Traumen* mit in Betracht zu ziehen, die jedoch nie allein zur Entwicklung eines Diabetes mellitus genügen, wie MENNINGER (1935) dies annimmt.

b) Die Alters- und Geschlechtsdisposition beim Diabetes mellitus.

Schon C. v. PIRQUET hat einen *infantilen* von einem erst gegen die Pubertät hin manifesten *puerilen Diabetes* unterschieden. PRIESEL und WAGNER (1926

und 1929) fanden, daß das Glucoseäquivalent des Insulins bei Kindern mit zunehmendem Alter ungefähr entsprechend einer logarithmischen Kurve absinkt und sich im Erkrankungsalter von 108 Fällen je ein deutliches Maximum im 3. und im 13. Lebensjahr zeigt, und zwar bei Mädchen gemäß der bei ihnen früher einsetzenden Pubertät etwas zeitiger und außerdem gleichmäßiger als bei den Knaben. Die gleichen zwei Gipfel in der Alterskurve des Kinderdiabetes fand auch JOSLIN (1928). PRIESEL und WAGNER vermuten, daß die Manifestation eines Diabetes mellitus beim Jugendlichen vom Verhältnis der Zahl seiner Inselzellen zu derjenigen seiner übrigen Körperzellen abhängt. Der heranwachsende Diabetiker brauche in der Pubertätszeit immer mehr Insulin, und andererseits seien Patienten, bei denen die Erkrankung erst nach Abschluß der Reifezeit einsetze, viel günstiger gestellt als die schon vorher diabetisch gewordenen.

Daß letzteres nicht immer zutrifft, beweist jener bemerkenswerte Fall von HEIMANN-TROSIEN und HIRSCH-KAUFMANN (1925) aus der Kinderklinik von K. STOLTE, wobei ein 14-jähriges, noch nicht menstruiertes Mädchen 4 Monate nach einem lebensbedrohenden Coma diabeticum fast zuckerfrei war und nach einigen Wochen bei einer Kost mit je 100 g Brot und Kartoffeln ohne Insulin belassen werden konnte. In der Zwischenzeit war das Gewicht von 29 auf 38 kg gestiegen und abgesehen von den Menses eine weitgehende Pubertätsentwicklung eingetreten.

Der Diabetes mellitus kommt in jedem Alter vor, wahrscheinlich sogar ganz selten einmal im frühen, sicher gelegentlich im späteren Säuglingsalter und bestimmt noch im höchsten Greisenalter; er ist weder ein ausgesprochenes Altersleiden, noch viel weniger eine Kinderkrankheit. Da die große Mehrzahl der Fälle auf das Alter zwischen 50 und 60 Jahren entfällt, hängt seine Zunahme zu einem Teil mit der in den letzten Jahrzehnten stark fortschreitenden Überalterung der Bevölkerung zusammen.

Die Erbforschung, die sich allgemein um so schwieriger gestaltet, je später die Manifestation eines Merkmals durchschnittlich erfolgt, wird beim Diabetes mellitus noch dadurch wesentlich erschwert, daß die sich sonst bei Heredodegenerationen geltend machende *Homochronie* des Erkrankungsalters hier öfters fehlt, und zwar, wie wir sehen werden, selbst bei eineigen Zwillingen! Nach dem 60. Jahre ist besonders bei Frauen, die weitaus am stärksten zur Zeit des Klimakteriums gefährdet sind, weniger mit dem Ausbruch einer Zuckerkrankheit zu rechnen.

Was die *Geschlechtsdisposition* des Diabetes mellitus anbelangt, so zeigt sich dabei eine merkwürdige Verschiebung, indem die älteren Statistiken übereinstimmend ein weit stärkeres Befallensein der Männer verzeichnen, während seit etwa 1900 nach den von C. v. PIRQUET bearbeiteten englischen Medizinalberichten bereits mehr Frauen an Diabetes mellitus sterben als Männer. In USA. ist die Diabetesmortalität des weiblichen Geschlechtes im vorgerückteren Alter besonders groß (JOSLIN), was nach letzterem Autor auf dessen begünstigte Lebenslage zurückzuführen wäre.

Im Kindesalter läßt sich keine Prädisposition des einen Geschlechtes nachweisen (HANHART 1939); auch besteht kein Anhaltspunkt für die von IZQUIERDO und PALACIOS (1932) behauptete größere Gefährdung diabetischer Mädchen.

c) Zur Diagnose der Zuckerkrankheit

ist für den Erbbiologen folgendes hervorzuheben. So charakteristisch auch schon beim beginnenden Diabetes mellitus die Begleit- und Folgezustände sein mögen, so darf doch z. B. aus der Vergesellschaftung eines Carbunkels mit Glykosurie noch nicht ohne weiteres auf eine Zuckerkrankheit geschlossen werden, da Furunkulosen sehr häufig auch sonst vorkommen und ohne

Vorhandensein einer diabetischen Veranlagung zu vorübergehender Zuckerausscheidung führen können. Letztere tritt übrigens bei Hypertonikern namentlich vorgerückteren Alters recht oft auf, ohne jemals in einen Diabetes mellitus überzugehen. Stets bleibt sie ein Symptom, das längerer Kontrolle bedarf und erst durch die mehrfache Feststellung eines erhöhten Nüchternblutzuckers als echt diabetisch erwiesen wird. Im Kindesalter ist oft als typische Angabe zu verwerten, daß es neben enormem Durst nach jahrelanger Bettreinheit wieder zu Enuresis nocturna gekommen sei; bei älteren Leuten darf man sich umgekehrt nicht auf das den Namen Diabetes bestimmende Symptom der Polyurie verlassen, da es in vielen leichteren Fällen fehlt (sog. Diabetes decipiens). Anamnestic darf dann am ehesten auf Diabetes mellitus geschlossen werden, wenn die betreffenden Personen trotz guten Appetits und reichlicher Kost rasch bedenklich abmagerten und nach monate- oder jahrelangem Siechtum im Koma zugrunde gingen.

So leicht es bei den noch lebenden Familienmitgliedern meist fällt, die Diagnose eines Diabetes mellitus zu sichern, so schwierig ist es, das Fehlen einer entsprechenden homozygoten Anlage in Abrede zu stellen. Obwohl wir es beim Diabetes mellitus nicht mit einer ausgesprochenen Alterskrankheit zu tun haben, kommen doch einzelne Manifestationen erst in sehr hohem Alter vor, so daß bei manchem zunächst als merkmalsfrei imponierenden Individuum mit der Möglichkeit einer späteren Manifestation gerechnet werden muß.

Die relativ hohe Zahl völlig diskordanter EZ. beweist, daß die uns heute einzig zur Verfügung stehende Funktionsprüfung des Inselapparates durch Kontrolle der Blutzuckerkurve nach Belastung mit Glucose (Dextrose) noch nicht ausreicht, um einen latenten Diabetes mellitus festzustellen.

Vielleicht gelingt es, diese immerhin recht wertvolle Methode, die am besten nach STAUB-TRAUGOTT angewandt wird, noch zu vervollkommen; die intravenöse Einverleibung der Glucose scheint indessen gegenüber der oralen keine wesentlichen Vorteile zu bieten. Wichtig ist, daß alle die Zustände (Akromegalie, Thyreotoxikose, kardiale Stauung, Lebererkrankungen, Fieber sowie bei letzterer Darreichung auch ein Status nach Gastroenterostomie), die ebenfalls Verzögerungen im Abfall der Blutzuckerkurve bedingen können, bei den zu prüfenden Personen fehlen. THEN BERGH hat den Blutzucker nach FOLIN-WU aus dem Serum bestimmt und ihn mit dem Hellige-Universalcolorimeter nach AUTHENRIETH-KÖNIGSBERGER quantitativ gemessen. Eine Standardisierung der Technik würde die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der verschiedenen Autoren bedeutend erhöhen. Als pathologisch wird eine Blutzuckerkurve bezeichnet, wenn der Nüchternwert 120 mg-% überschreitet und nach Belastung mit 20 g Glucose ein Gipfel von über 180 mg-% sowie ein weiterer Anstieg nach der zweiten, 40 Minuten später erfolgten Gabe erreicht wird, der nach mindestens 2 Stunden noch nicht zur Norm abgesunken ist.

Aus einer solchen Kurve kann man auf einen *latenten* Diabetes mellitus schließen; man weiß aber nicht, wie groß das Risiko für die damit behafteten Personen ist, manifest diabetisch zu werden. Bekanntlich können selbst schwere, mit starker Ketonurie verbundene Fälle mittleren Alters, wie derjenige von AKEREN und ganz ausnahmsweise sogar auch vorher zu Koma führende Diabeten bei älteren Kindern (HEIMANN-TROSIEN und HIRSCH-KAUFMANN 1925) nicht nur sehr lang dauernde Remissionen zeigen, sondern anscheinend praktisch ausheilen. GREIFF (1934) spricht bei pathologischen Blutzuckerkurven allgemein von einer „*manifestatio minima*“, welcher Ausdruck jedoch meines Erachtens jenen leichten Verzögerungen im Abfall des Blutzuckerspiegels vorbehalten bleiben sollte, wie sie F. STEINER (1935) bei 7,8% der Angehörigen von Diabetikerfamilien gefunden hat und die er ausdrücklich vom Begriffe des latenten Diabetes unterscheidet. Aus zu hohen Nüchternwerten allein darf, namentlich bei einmaliger Untersuchung, noch keineswegs auf eine Veranlagung zu Diabetes mellitus geschlossen werden, da sie eine bloße Folge der Emotion vegetativ Stigmatisierter sein können; gibt es doch selbst Glykosurien im Anschluß an starke Angstaffekte (O. WUTH 1921).

d) Die Zwillingspathologie des Diabetes mellitus

steht zwar immer noch in den Anfängen, ist aber angesichts der noch umstrittenen Fragen, ob wir es mit einem in allen Fällen erblichen Merkmal einheitlicher Genese zu tun haben, wie groß die Manifestationsschwankungen sein können und inwieweit diese durch die Peristase bedingt sind, von so grundsätzlicher Bedeutung, daß eine Analyse des Erbgangs nur im Hinblick auf deren Ergebnisse gewagt werden kann.

Die vereinzelt älteren Beobachtungen von PAVY (1886), MICHAELIS (1904), O. MAY (1914), FR. v. MÜLLER [zit. von H. W. SIEMENS (1924)], G. R. MURRAY (1925), E. P. TWINEM (1927) betreffen Zwillinge, die sehr wahrscheinlich eineiig waren und bei denen die weitgehende Konkordanz bezüglich des Beginns und der Schwere ihrer Zuckerkrankheit auffielen. S. CURTIS (1929) hat vor 10 Jahren erst 13 Zwillingspaare aus der Literatur und eigener Beobachtung zusammenstellen können. Einer seiner Fälle sowie die interessante Beobachtung von A. H. BUNCE und M. S. DOUGHERTY (1929) ist auf unserer Tabelle 2 auf S. 733 in Nr. 19 und 20 zusammengefaßt, da es sich dabei so gut wie sicher um EZ handelt, was für die von WHITE, JOSLIN und PINCUS (1934) veröffentlichte Zwillingsserie nicht genauer belegt ist. Letztere Autoren sind aber bei ihrer Gegenüberstellung von je 13 „identischen“, d. h. eineiigen und zweieiigen Zwillingen, von welchen 9 bzw. 2 Konkordanz hinsichtlich eines manifesten Diabetes mellitus zeigten, bereits zu dem wichtigen Schluß gelangt, daß die bei EZ über 4mal häufigere Konkordanz als bei ZZ nur durch die Annahme der erblichen Bedingtheit des Diabetes mellitus zu erklären sei.

Im gleichen Jahre begann von Deutschland aus erstmals die systematische Behandlung des Zwillingsproblems beim Diabetes mellitus, indem zunächst der entscheidende Faktor der Eizigkeit durch die von SIEMENS und v. VERSCHUER ausgearbeiteten Ähnlichkeitsproben sichergestellt und die von manifestem Diabetes freien Zwillingspartner den heute bekannten Funktionsprüfungen durch Belastung mit Glucose unterworfen wurden.

Mit letzterer Methode gelang es UMBER (1934), die scheinbare Diskordanz bei einem der drei von ihm beobachteten eineiigen Zwillingspaare (s. Nr. 3 auf unserer Tabelle 2) als bloß teilweise herauszustellen, da der von Diabetes mellitus freie Partner eine deutlich pathologische Blutzuckerkurve nach intravenöser Injektion von 15 g Dextrose in 40 g Wasser aufwies, woraus auf eine bei ihm latent vorliegende Diabetesanlage zu schließen sei. Da seither von H. THEN BERGH (1938), H. LEMSER (1938) und von B. JANOS (1938) im ganzen 15 derartige Fälle bekanntgegeben wurden, dürfte dieser Schluß berechtigt sein. Es fragt sich jedoch, ob der negative Ausfall solcher Belastungsproben nun wirklich auch das Fehlen einer erblichen Anlage zu Diabetes mellitus beweise.

Schon PANNHORST (1934) vermochte bei den von ihm untersuchten allerdings erst 33 Jahre alten EZ den noch gesunden Partner in keiner Weise als latenten Diabetiker zu kennzeichnen, und LEMSER (1938) fand neuerdings zwei weibliche Paare von EZ mit völliger, d. h. auch nach mehrfachen Belastungsproben gleichbleibender Diskordanz, die im einen Falle sogar nunmehr seit über 10 Jahren besteht, trotzdem die behaftete Partnerin bereits mit 22 Jahren an schwerem Diabetes erkrankte! Diese beiden Fälle, die wir weiter oben schon im Hinblick auf die mögliche Rolle wiederholter Schwangerschaft bei der Auslösung eines Diabetes mellitus besprachen, figurieren als Nr. 4 und 5 auf unserer Tabelle 4, auf welcher abgesehen von obigem Fall PANNHORSTS noch zwei gleichartige Beobachtungen von THEN BERGH (1938) und einer von G. F. GIETZELT (1935) verzeichnet stehen.

Tabelle 2. Die eineiigen Zwillingspaare mit Konkordanz bzw. manifester

Nr.	Alter	Geschlecht	Erbliche Belastung mit Diabetes mellitus	Frühere Krankheiten und wichtige Begleitsymptome		Evtl. Graviditäten		Manifestationsalter	
				I	II	I	II	I	II
1	72	♀	?	Mit 52 J. wegen Gebärmutter-senkung op.	Mit 18 J. Pneumonie	4	9	67 J.	63 J.
2	72	♀	?	Mit 11 J. Typhus. Vom 35.—40. J. Gallenkoliken	Mit 67 J. Gallenblasen-entzündung	?	∅	70 J.	70 J.
3	67	♀	Von total 10 Geschwistern leidet noch 1 Bruder an Diabetes mellitus	Ulcera cruris	Ulcera cruris	?	?	64 J.	64 J.
4	66	♂	?	Mit 4 J. Scharlach	Mit 4 J. Scharlach	—	—	61 J.	61 J.
5	65	♀	Mutter und 2 Schwestern † an Diabetes mellitus	Als Kind Diphtherie	Als Kind Diphtherie	1	2	36 J.	36 J.
6	65	♀	∅ Diabetes mellitus in der Familie bekannt	Mit 28 J. Appendektomie. Mit 40 J. Cholelithiasis	Auch oft Gallenbeschwerden	4	∅	54 J.	56 J.
7	63	♀	Vater 83j. † an „Altersschwäche“. Vatersmutter hatte Diabetes mellitus!	?	Mit 56 J. „Blutvergiftung“ am re. Arm	∅	∅	55 J.	59 J.
8	61	♀	∅ Diabetes mellitus, aber Neigung zu Fettsucht in der Familie	Mit 47 J. Total-exstirpation des Uterus	—	1	1	56 J.	56 J.
9	61	♀	∅	Mit 35 J. Gelenk-rheumatismus	∅	2	7	53 J.	58 J.
10	61	♂	?	Früher stets gesund	Früher stets gesund	—	—	40 J.	40 J.
11	61	♀	?	Früher stets gesund	Früher stets gesund	?	?	56 J.	60 J.
12	57	♀	∅	∅	?	3	1	44 J.	44 J.
13	56	♀	Beide Eltern diabetisch. 1 Schwester † an Diabetes mellitus	Mit 33 J. „Lungenspitzenkatarrh“	Zwischen 21. und 30. J. Gallenleiden	10	1	42 J.	56 J.
14	56	♀	Vater 71j. † an Diabetes mellitus. 1 Schwester 49j. † an Diabetes mellitus	Anscheinend früher stets gesund	Anscheinend früher stets gesund	?	?	Etwa 50 J.	Etwa 50 J.
15	55	♂	∅	O. B.	Mit 39 J. Ikterus	—	—	58 J.	58 J.
16	52	♂	?	Früher stets gesund	Seit dem 42. J. Nierenblutungen	?	?	45 J.	45 J.

Zuckerkrankheit („absolute Konkordanz“) aus dem gesamten Schrifttum.

Schwere des Diabetes		Verlauf des Diabetes mellitus und Todesursache		Todesalter der Zwillinge		Autor und Jahr der Publikation
I	II	I	II	I	II	
mittel-schwer	mittel-schwer	Myodegeneratio cordis	—	72 J.	—	F. STEINER (1936)
schwer	schwer	Gangrän an beiden Füßen. Retinitis diab.	Diabet. Kachexie	72 J.	72 J.	F. STEINER (1936)
mittel-schwer	mittel-schwer	—	—	—	—	F. UMBER (1934)
leicht	leicht	Geistig noch viel reger als II	Allgemeine Arteriosklerose	—	—	H. THEN BERGH (1938)
mittel-schwer	mittel-schwer	—	Diabetes unbehandelt, Tod an Pneumonie	—	37 J.	H. LEMSER (1938)
mittel-schwer	mittel-schwer	Nach Cholecystektomie † an Br. pneumonie	—	63 J.	—	H. LEMSER (1938)
mittel-schwer	mittel-schwer	—	Mehrfach Präkoma	—	—	H. LEMSER (1938)
leicht	leicht	Kommt ohne Insulin aus	Kommt ohne Insulin aus	—	—	H. LEMSER (1938)
leicht bis mittel-schwer	leicht bis mittel-schwer	Tod an Erysipel und Sepsis	Hat seit der Diabetes offene Tbc. pulm.	59 J.	—	H. LEMSER (1938)
mittel-schwer	mittel-schwer	Lebt bei strenger Diät und Insulin rel. gesund	Lebt ohne Diät und Insulin und ist deshalb krank	—	—	H. THEN BERGH (1938)
mittel-schwer	mittel-schwer	Hauptleiden: Herzinsuffizienz	Hauptleiden: Herzinsuffizienz	—	—	H. THEN BERGH (1938)
leicht	leicht	Trotz zweier Operationen an Ca. mamma rezidiv. †	Kommt bei Diät ohne Insulin aus	56 J.	—	H. LEMSER (1938)
mittel-schwer	leicht	Braucht tägl. 28 E. Insulin	Kommt bei Diät ohne Insulin aus	—	—	H. LEMSER (1932)
schwer	schwer	Ganz unzulänglich behandelt!	Durch Behandlung dauernd geordnete Stoffwechsellage	51 J.	—	F. UMBER (1934)
leicht	leicht	Ohne Insulin mit Diät Urin zuckerfrei	Ohne Insulin mit Diät Urin zuckerfrei	—	—	H. LEMSER (1938)
mittel-schwer	mittel-schwer	Gutes Befinden	Wahrscheinlichkomplizierende Urämie	—	—	H. THEN BERGH (1938)

Tabelle 2

Nr.	Alter	Geschlecht	Erbliche Belastung mit Diabetes mellitus	Frühere Krankheiten und wichtige Begleitsymptome		Ev. Graviditäten		Manifestationsalter	
				I	II	I	II	I	II
17	38	♀	Mutter hatte seit dem 60. J. Diabetes mellitus	Masern und Windpocken. Ostitis fibrosa	Masern und Windpocken. Ostitis fibrosa fehlt!	4	1	27 J.	29 J.
18	35	♂	1 Mutterbruder hatte Diabetes mellitus	Offene Tbc. pulm.	Fettsucht	—	—	33 J.	35 J.
19	29	♀	∅ Diabetes mellitus in der Familie bekannt	?	?	—	—	17 J.	29 J.
20	27	♂	∅ Diabetes mellitus in der Familie bekannt	Amblyopia et Strabismus oculi sin.	Amblyopia et Strabismus oculi dextri	—	—	27 J.	27 J.
21	17	♂	?	Masern, Scharlach, Diphtherie	Masern, Scharlach, Diphtherie	—	—	Etwa 14 J.	Etwa 16 J.
22	15	♂	Vater 34 j. † an Diabetes mellitus	?	?	—	—	14 J.	14 J.
23	14	♂	∅ Diabetes mellitus in der Familie bekannt	Nichts von Belang	Nichts von Belang	—	—	4 1/2 J.	10 1/2 J.

Leider hat THEN BERGH die Ergebnisse ihrer insgesamt 137 Zwillingspaare umfassenden Untersuchungsserie insofern bloß pauschal kundgegeben, als sie nur 22 „repräsentative“ Fälle ausführlich belegte, von denen übrigens noch mehrere unverwertbar bleiben, weil sie sich auf Zwillinge beziehen, von denen der eine Partner schon verstorben oder aber zu keiner Zuckerbelastungsprobe zu haben war. Die neueste Übersicht (1939) dieser über weitaus am meisten einschlägige Beobachtungen verfügenden Autorin fußt also zu über $\frac{5}{6}$ auf unveröffentlichten Fällen, von denen sich übrigens nur 29, d. h. noch nicht einmal $\frac{1}{4}$ auf Diabetiker unter 43 Jahren beziehen! Letzteres trifft hingegen für sämtliche 6 Fälle zu, bei welchen sich auch nach Belastung mit Glucose eine Diskordanz zeigte, trotzdem es sich hier größtenteils um schwere Zuckerkrankheit gehandelt haben dürfte. Warum uns nur über zwei dieser theoretisch und praktisch allerwichtigsten Beobachtungen etwas Näheres mitgeteilt wird, ist unverständlich.

Um einen Vergleich der Ergebnisse THEN BERGHs mit dem Beobachtungsgut der übrigen mit ähnlicher Methodik bezüglich der Eignungskontrolle arbeitenden Autoren zu ermöglichen, habe ich die zuverlässig erscheinenden Fälle des gesamten Schrifttums sowohl für *eineiige* als *zweieiige Zwillinge* nach den drei in Betracht kommenden Kategorien:

1. Sog. absolute Konkordanz, d. h. manifester Diabetes bei beiden Partnern,
2. teilweise Konkordanz, d. h. ein Partner hat Diabetes mellitus, der andere pathologische Blutzuckerkurve nach Belastung mit Glucose,

3. völlige Diskordanz, d. h. ein Partner hat Diabetes mellitus, der andere aber normale Blutzuckerkurve nach Belastung mit Glucose
auf beistehende Tabellen so ausgezogen, daß der jeweils oberste Fall der älteste, der unterste der jüngste ist und man über die konstitutionellen und klinischen Besonderheiten (Diabetesbelastung, begleitende Anomalien, vorangegangene Krankheiten und Schwangerschaften, ferner den Beginn und die Schwere des Diabetes mellitus bzw. das Ergebnis der Funktionsprüfung sowie den Autor und das Publikationsjahr) übersichtlich orientiert wird.

Der Ausdruck „absolut konkordant“ von THEN BERGH, der doch nichts weiter bedeutet als daß jeweilen beide Zwillingspartner bei der Untersuchung diabetisch waren, ist durch die Bezeichnung: *Konkordanz bezüglich der Erkrankung an Diabetes mellitus* zu ersetzen,

(Fortsetzung).

Schwere des Diabetes		Verlauf des Diabetes mellitus und Todesursache		Todesalter der Zwillinge		Autor und Jahr der Publikation
I	II	I	II	I	II	
mittel-schwer	mittel-schwer	Braucht tägl. 2 × 16 E. Insulin bei 120 KH	Braucht tägl. 2 × 15 E. Insulin bei Diät	—	—	M. HERMANN u. F. R. JENTSCH (1937)
leicht	s.leicht	Bei 120 KH zuckerfrei	Bei gewöhl. Kost nur 1% Zucker	—	—	G. F. GIETZELT (1935)
schwer	mittel-schwer	Nach 3 J. Dauer tödlich	Bei 20 E. Insulin und 138 g KH zuckerfrei	21 j. † an D. m.	—	W. ST. CURTIS (1929)
mittel-schwer	mittel-schwer	Braucht tägl. 20 E. Insulin	Braucht tägl. 20 E. Insulin	—	—	A. H. BUNCE u. M. S. DOUGHERTY (1929)
schwer	schwer	Verlauf rasch tödlich	Etwas langsamer, aber tödlicher Verlauf	15 J.	17 J.	H. THEN BERGH (1938)
schwer	schwer	Verlauf rasch tödlich	Braucht 60 E. Insulin	15 J.	—	H. KÜCKENS (1925)
schwer	schwer	Braucht tägl. 50 E. Insulin	Braucht tägl. 50 E. Insulin	—	—	E. HANHART (1939)

da er — abgesehen davon, daß es in der Biologie nichts Absolutes gibt — mindestens die denkbar weitestgehende Übereinstimmung eines Diabetes bei den Partnern voraussetzen würde, und zwar hinsichtlich des Erkrankungsbeginns, -verlaufs und -ausgangs.

Auch ist es meines Erachtens besser, statt von „Konkordanz nach Belastung“ von *partieller Konkordanz* und von *bisher völliger Diskordanz* (Diabetes beim einen und normale Zuckerbelastungskurve beim anderen Partner) zu sprechen, ferner statt von „scheinbar diskordanten“ von *anscheinend diskordanten* Fällen. Man vermeidet so den Verdacht autistischer Auslegung seiner Ergebnisse.

Vergleiche können leider lange nicht überall gezogen werden, da in der THEN BERGHschen Kasuistik jegliche Angaben über die Familienanamnese und die Zahl der von den Frauen durchgemachten Graviditäten fehlen und das Schwergewicht dort ganz einseitig auf die Feststellung der Eüigkeit verlegt wird.

Die 23 eineiigen Zwillingspaare in *Tabelle 1* betreffen zu zwei Drittel *Altersdiabetiker* größtenteils weiblichen Geschlechts, von denen bloß 2 an schwerer Zuckerkrankheit litten, während dies bei 4 von den 7 jüngeren Diabetikern in ausgesprochenem Maße der Fall war. Es muß dies bei den Vergleichen berücksichtigt werden. Was das *Manifestationsalter* anbelangt, so scheint es bei nicht weniger als 12 von den 23 Paaren auf dasselbe Lebensjahr gefallen zu sein, bei 4 Paaren wird ein Unterschied von 2 Jahren und bei 4 Paaren ein solcher von 4—5 Jahren angegeben; in je 1 Falle betrug er 6, 12 und sogar 14 Jahre. In den beiden letzteren Fällen wies der aus unbekanntem Gründen so viel später erkrankte zweite Zwillig eine erheblich leichtere Form von Diabetes mellitus auf als sein älterer Partner. Eine deutliche Beziehung der vor Ausbruch des Diabetes bestehenden Erkrankungen und Anomalien zu Beginn und Grad des Diabetes läßt sich auch in den häufigen Fällen von *Cholelithiasis* nicht feststellen. Eine erbliche Belastung mit Zuckerkrankheit fand sich in 8 von den 16 hierüber Auskunft verschaffenden Beobachtungen; sie ging auffallenderweise darunter 5mal von je einem und 1mal von beiden Eltern aus.

Auf *Tabelle 2* mit teilweiser Konkordanz oder — wie man mit gleichem Recht sagen kann — teilweiser Diskordanz konnten leider nur 6 EZ-Paare verzeichnet werden.

Tabelle 3. Die eineiigen Zwillinge mit bisher nur teilweiser Konkordanz mit Glucose beim andern Partner)

Nr.	Alter	Geschlecht	Erbliche Belastung mit Diabetes mellitus	Frühere Krankheiten und wichtige Begleitsymptome		Evtl. Graviditäten		Manifestationsalter	
				I	II	I	II	I	II
1	60	♀	?	Seit dem 37. J. Gallenkoliken	Mit 15 J. Typhus abd.	?	?	—	52 J.
2	60	♀	Nichts in der Familie bekannt	Seit dem 34. J. Gallenkoliken	Seit dem 43. J. Thyreotoxikose	1	10 davon 4 Aborte	—	54 J.
3	59	♂	?	—	Starker Potus (Bier und Schnaps)	—	—	—	37 J.
4	48	♂	?	—	∅	—	—	40. J	—
5	37	♂	?	3mal Gelbsucht Unregelmäßige Lebensweise	∅ Gelbsucht Normale Lebensweise	—	—	37 J.	—
6	25	♂	?	∅	Diphtherie Gürtelrose	—	—	15 J.	—

THEN BERGH (1938) allein führte in ihrer Aufstellung zwar 13 diesbezügliche Beobachtungen auf, belegte jedoch nur 3 davon mit den notwendigsten Daten.

Der bekannteste Fall dieser Art, derjenige von UMBER (1934) wurde bereits oben bei Besprechung der evtl. diabetesauslösenden Wirkung eines *chronischen Alkoholismus* erwähnt; diese bleibt noch hypothetisch, solange keine weiteren Erfahrungen an entsprechenden EZ vorliegen. Möglicherweise wird einer Diabetesanlage auf dem Wege einer toxischen Leberschädigung der Boden bereitet. Hierfür ließe sich der Fall von J. BENEDICT (1938) mit dreimaliger *Gelbsucht* bei dem diabetisch gewordenen Zwillingpartner verwerten. Daß andererseits selbst ein jahrzehntlang bestehendes *Gallenleiden* noch nicht zur Auslösung einer Diabetesanlage ausreicht, beweisen die ebenfalls schon oben erwähnten Fälle 1 und 2 unserer Tabelle 2, bei denen jeweils gerade der davon freigebliebene Partner leicht zuckerkrank war, während der gallenranke nur eine pathologische Blutzuckerkurve nach Glucosebelastung aufwies. Im einen dieser Fälle dürfte die Erkrankung an Diabetes mellitus sowohl durch die Thyreotoxikose als durch die 6 ausgetragenen Schwangerschaften und 4 Fehlgeburten begünstigt worden sein, doch vermochten diese schon in den 40er Jahren wirksamen Momente damals offenbar noch keine Manifestation zustande zu bringen, ebensowenig wie der Typhus abdominalis, den der mit 52 Jahren leicht diabetisch gewordene Partner des Paares in Nr. 1 schon mit 15 Jahren durchmachte.

Noch schwieriger, wenn nicht geradezu unmöglich ist es, die bisher völlige Diskordanz bei den leider auch nur 6 EZ-Paaren, die auf Tabelle 3 zusammengestellt werden konnten, aus Unterschieden in der Vorgeschichte der einzelnen Partner zu erklären.

In Fall 1, in welchem beide Zwillinge, besonders aber der jüngere gallenleidend waren, mag die damit zusammenhängende Leber- oder eventuell Pankreasschädigung, sowie der Umstand, daß nur Zwilling II eine Osteomyelitis und 5 Geburten durchmachte, zur Auslösung der leichten Diabetesanlage konkurrierend beigetragen haben, wie H. LEMSER

(Diabetes beim einen und pathologische Blutzuckerkurve nach Belastung aus dem gesamten Schrifttum.)

Schwere des Diabetes bzw. Ausfall der Funktionsprobe		Verlauf des Diabetes mellitus und Todesursache		Todesalter		Autor und Jahr der Publikation
I	II	I	II	I	II	
Nach Belastung 234 mg-% Blutzucker	Leicht	Kein manifester Diabetes mellit.	Bei Diät fast zuckerfrei	—	—	H. THEN BERGH (1938)
Nach Belastung path. Blutzuckerkurve	Leicht	Kein manifester Diabetes mellit.	Bei Diät zuckerfrei	—	—	H. LEMSER (1938)
Nach Belastung 211 mg-% Blutzucker	Mittelschwer	Kein manifester Diabetes mellit.	Verträgt 48 g KH ohne Insulin	—	—	F. UMBER (1934)
Sehr leicht	Nach Belastung 310 mg-% Blutzucker	Schon bei mäßiger Diät zuckerfrei	Kein manifester Diabetes mellit.	—	—	H. THEN BERGH (1938)
Leicht	Nach Belastung 310 mg-% Blutzucker; Langdauernde Hyperglykämie und Glykosurie	Schon bei 140—150 g KH zuckerfrei	Kein manifester Diabetes mellit.	—	—	J. BENEDICT (1938)
Mittelschwer	Nach Belastung 370 mg-% Blutzucker	Braucht tägl. 40 E. Insulin bei strenger Diät	Kein manifester Diabetes mellit.	—	—	H. THEN BERGH (1939)

annimmt. Auch in Fall 2 von THEN BERGH ist die anfangs der vierziger Jahre an mittelschwerem Diabetes mellitus erkrankte Partnerin möglicherweise durch die nur bei ihr gehäuften Anginen und die mit 20 Jahren überstandene akute Polyarthritits entscheidend geschwächt worden; warum aber nicht in Fall 5, wo gerade der von akuter Infektarthritits verschont gebliebene Partner von zwei fettsüchtigen Zwillingen seit dem 23. Jahr an ziemlich schwerem Diabetes mellitus leidet, während der andere wenigstens mit 33 Jahren noch in keiner Weise eine entsprechende Anlage erkennen ließ? Ganz unerklärlich scheint die völlige Diskordanz bei den von F. K. STÖRRING untersuchten EZ mit konkordanter endokriner Fettsucht und basedowoider Teilkonstitution, die immerhin auch schon seit 8 Jahren besteht und sich auf einen schweren Diabetes mellitus bezieht, ebenso wie derjenige der 40jährigen Zwillinge von THEN BERGH in Nr. 3. Unter diesen Umständen sind weder die 5 Schwangerschaften und die latente Lues im Fall 4 von PANNHORST, noch das kurz vor der Manifestation erfolgte Kopftrauma im Fall 7 von GIETZELT als sichere Bedingungen für das Befallenwerden der betreffenden Partner mit Diabetes mellitus anzuerkennen.

Man sieht, daß gerade hinsichtlich der völlig diskordanten EZ noch zu wenige und zu kurzfristige Erfahrungen vorliegen, um ein endgültiges Urteil zu gestatten, ob eine Diabetesanlage wirklich dauernd verborgen bleiben und inwiefern sie durch Umwelteinflüsse schließlich manifest gemacht werden kann. Mit STÖRRING ist anzunehmen, daß ein negativer Ausfall der jetzt geübten Funktionsprüfung durch Belastung mit Glucose noch nicht ausreicht, um das tatsächliche Fehlen einer Anlage zu Zuckerkrankheit zu beweisen und sich damit abzufinden, daß eine bleibend völlige Diskordanz die exogene Entstehung des betreffenden Diabetes mellitus präjudiziere. In allen derartigen Fällen wäre übrigens noch durch eingehende Familienforschung festzustellen, ob

Tabelle 4. Die eineiigen Zwillingspaare mit bisher völliger Diskordanz mit Glucose beim anderen Partner)

Nr.	Alter	Geschlecht	Erbliche Belastung mit Diabetes mellitus	Frühere Krankheiten und wichtige Begleitsymptome		Eventuelle Graviditäten		Manifestationsalter	
				I	II	I	II	I	II
1	54	♀	∅	Nervöses Magenleiden Cholecystopathie	Osteomyelitis mit 33 J. Cholecystopathie	∅	5	—	51 J.
2	40	♀	?	Außer etwas fettleibig gesund	Mit 20 J. akute Polyarthritis Fettsucht	?	?	—	33 J.
3	40	♀	?	Früher anscheinend gesund	Stets gesund	?	?	29 J.	—
4	33	♀	?	Wa.R. und MK.R. +++	—	4 Geburten u. 1 Abort	—	33 J.	—
5	33	♀	∅ Diabetes in der Familie bekannt	Akute Infektarthritis Fettsucht	Fettsucht	∅	3 (nach Manifest. der D. m.)	—	22 J.
6	30	♀	∅ Diabetes, aber Fettsucht in der Familie	Regionäre endokrine Fettsucht u. Basedowoid	Regionäre endokrine Fettsucht u. Basedowoid	—	—	22 J.	—
7	19	♀	∅ Diabetes in der Familie bekannt	Kopftrauma kurz vor Manifestat.	—	—	—	18 J.	—

sich nicht doch eine erbliche Diabetesanlage wahrscheinlich machen läßt. Außer exogenen Einflüssen sind auch endogene in Betracht zu ziehen, die auf endokrinen Wege diabetesfördernd wirken könnten, sowie solche, die von der Leber oder auch vom Nervensystem ausgehen. Die alte Auffassung des Diabetes als einer Konstitutionskrankheit, bei der sowohl eine erbliche Grundlage als auch parakinetische Faktoren zusammenspielen, gelangt durch die bisherigen Erfahrungen über eine scheinbar absolute Diskordanz bei EZ wieder zu einigem Recht.

Die 5 einzigen völlig konkordanten zweieiigen Zwillingspaare des Schrifttums, die gesichert sind und von denen die notwendigsten Angaben zur Beurteilung vorliegen, sind auf Tabelle 5 (S. 738—739) zusammengestellt. Sie betreffen mit einer Ausnahme erst nach dem 40. Jahre manifest gewordene *Diabetes*. Die Unterschiede im Erkrankungsbeginn sind auffällig gering und erreichen nur in 2 Fällen einen Abstand von 6 bzw. 8 Jahren, während wir bei den 23 völlig konkordanten EZ Differenzen im Manifestationsalter bis zu 12 und 14 Jahren fanden, und zwar sowohl bei älteren als bei jüngeren Zwillingspaaren. Außer dem Fall 1 weist keiner irgendwelche Vorkrankheiten auf, welche die Auslösung einer Diabetesanlage bei diesen Zwillingen, die wie andere Geschwisterfälle zu betrachten sind, erklären könnten.

Auch die 5 teilweise konkordanten zweieiigen Zwillingspaare enthalten bloß Diabetesfälle, die jenseits des 40. Jahres manifest wurden. In Nr. 1 dürfte der leichte Diabetes mellitus mit der Überernährung des entsprechenden Partners zusammenhängen. In den übrigen bieten die Anamnesen keinerlei Anhaltspunkte

(Diabetes beim einen und normale Blutzuckerkurve nach Belastung aus dem gesamten Schrifttum.

Schwere des Diabetes bzw. Ausfall der Funktionsprobe		Verlauf des Diabetes mellitus und Todesursache		Todesalter		Autor und Jahr der Publikation
I	II	I	II	I	II	
Normale Blutzuckerbelastungskurve	Leicht	Ohne Komplikation	Bei Diät ohne Insulin zuckerfrei	—	—	H. LEMSER (1938)
Normale Blutzuckerbelastungskurve	Mittelschwer	Ohne Komplikation	Komplikation durch Nephritis	—	—	H. THEN BERGH (1938)
Schwer	Normale Blutzuckerbelastungskurve	Cataracta diab. Sehr hohe Blutzuckerwerte	Kein manifester Diabetes mellit.	29 J.	—	H. THEN BERGH (1938)
Anscheinend leicht	Normale Blutzuckerbelastungskurve	—	—	—	—	R. PANNHORST (1934)
—	Mittelschwer bis schwer	—	Braucht hohe Insulindosen	—	—	H. LEMSER (1938)
Schwer	Normale Blutzuckerbelastungskurve	Mehrmals Coma diabeticum	Bisher nur Fettsucht, aber kein manifester Diabetes mellit.	—	—	F. K. STÖRRING (1936)
Mittelschwer	—	Braucht tägl. 20 E. Insulin bei 60 g KH	—	—	—	G. F. GIETZELT (1935)

zur Erklärung, weshalb das eine Geschwister manifest zuckerkrank wurde und das andere nur eine pathologische Blutzuckerkurve nach Belastung mit Glucose zeigt.

Von den 13 *zweieiigen Zwillingspaaren mit bisher völliger Diskordanz* (Diabetes beim einen und normale Blutzuckerkurve nach Belastung mit Glucose beim andern Partner), die sich im gesamten Schrifttum finden (2 Fälle bei R. PANNHORST 1934, 3 Fälle bei STEINER 1936, 4 Fälle bei LEMSER 1938, 4 Fälle bei THEN BERGH 1938), betrifft nur ein einziges einen ausgesprochenen Altersdiabetes. Die im Verhältnis zu den bekannten EZ noch viel zu spärlichen Erfahrungen über ZZ umfassen ein recht heterogenes Material, das wegen seiner Kleinheit auch keine Unterteilung in gleich- und verschiedengeschlechtliche Zwillingspaare erlaubte.

Was die Vorkrankheiten anbelangt, so bietet einzig ein Fall bei THEN BERGH, wobei ein 13 jähriger Junge bald nach einem Schädelbruch schwer diabetisch wurde, einen Anhaltspunkt für eine exogene Auslösung der hier offenbar beim einen Partner bestehenden Diabetesanlage, doch soll auch hier „nach Angabe der Mutter“ kein Zusammenhang mit dem Diabetes anzunehmen sein. Leider teilte nur F. STEINER für seine drei einschlägigen Beobachtungen mit, von welchem Alter an die jeweiligen Partner in verschiedener Umwelt lebten.

Aus den 13 Fällen geht eigentlich nur mit Sicherheit hervor, daß in gleichem Milieu aufgewachsene Geschwister von Diabetikern leichten sowie auch schweren Grades keinerlei Anzeichen einer Diabetesanlage aufzuweisen brauchen, was freilich ganz und gar nicht verwundert, wenn man sich erinnert, daß dies bereits in 7 Fällen auch für eineiige Zwillinge festgestellt wurde.

Tabelle 5. Die zweieiigen Zwillingspaare mit völliger Konkordanz dem gesamten

Nr.	Alter	Geschlecht		Erbliche Belastung mit Diabetes mellitus	Frühere Krankheiten und wichtige Begleitsymptome		Evtl. Graviditäten		Manifestationsalter	
		I	II		I	II	I	II	I	II
1	74	♂	♀	1 Halbschwester 46j. † an Diabetes mellitus	Typhus, Grippepneumonie	Masern, Scharlach Grippepleuritis	—	2	70 J.	64 J.
2	62	♂	♀	?	Früher stets gesund. Seit 10 J. Abnahme der Sehkraft und Lockerwerden und Ausfallen der Zähne	Früher stets gesund. Mit 54 J. zwei Schlaganfälle	—	—	Etwa 53 J.	Etwa 53 J.
3	56	♀	♂	?	Seit dem 14 J. in verschiedener Umwelt		—	—	41 J.	40 J.
4	54	♀	♀	?	Früher stets gesund. Vor 9 J. Abducens- und Facialislähmung bei Beginn der Diabetes mellit.	Stets gesund. Seit etwa 10 J. Durst und Gewichtsabnahme	—	—	43 J.	42 J.
5	40	♂	♂	?	—	—	—	—	29 J.	37 J.

Tabelle 6. Die zweieiigen Zwillinge mit teilweiser Konkordanz (Diabetes beim andern Partner) aus dem

Nr.	Alter	Geschlecht		Erbliche Belastung mit Diabetes mellitus	Frühere Krankheiten und wichtige Begleitsymptome		Evtl. Graviditäten		Manifestationsalter	
		I	II		I	II	I	II	I	II
1	61	♂	♂	Nichts bekannt	Rheuma Ischias	Ischias Pneumonie Thrombose mehrfach Phlebitiden. Überernährt	—	—	—	60 J.
2	62	♂	♀	?	Mager	Lufttröhrenkatarrh	—	—	52 J.	—
3	57	♀	♀	?	Masern	—	—	—	44 J.	—
4	51	♀	♀	1 Onkel hat Diabetes mellitus	Retroflexio uteri Ovarialinsuffizienz	Masern, sonst keine Krankheiten	—	Totgeburt m. 40 J.	—	41 J.
5	46	♂	♀	1 Bruder der Zwillinge hat leichten Diabetes mellitus	—	—	—	46 J.	—	—

bezüglich manifester Zuckerkrankheit („absolute Konkordanz“) aus Schrifttum.

Schwere des Diabetes bzw. Ausfall der Funktionsproben		Verlauf des Diabetes und Todesursache		Todesalter		Autor und Jahr der Publikation
I	II	I	II	I	II	
Mittelschwer	Leicht	Kommt bei Diät ohne Insulin aus. Gangrän am rechten Fuß	20 E. Insulin	—	—	H. LEMSER (1938)
Mittelschwer Urinzucker 4%, bei Behandlung 2,5%	Leicht. Urinzucker bei Behandlung 1,1%	Diät und 50 E. Insulin	Günstig	—	—	H. THEN BERGH (1938)
Mittelschwerer Diabetes mell.	Leichter Diabetes mell.	Bei bloßer Diät annähernd zuckerfrei	Bei bloßer Diät annähernd zuckerfrei	—	—	F. STEINER (1936)
Leicht. Urinzucker 4,2%	Leicht. Urinzucker 1%	Braucht bei Diät (150 KH) kein Insulin	Günstig	—	—	H. THEN BERGH (1938)
Mittelschwer bis schwer	Mittelschwer	—	—	—	—	R. PANNHORST (1934)

einen und pathologische Blutzuckerkurve nach Belastung mit Glucose beim gesamten Schrifttum.

Schwere des Diabetes bzw. Ausfall der Funktionsprobe		Verlauf des Diabetes und Todesursache		Todesalter		Autor und Jahr der Publikation
I	II	I	II	I	II	
Blutzuckerkurve nach Belastung pathologisch	<i>Leichter</i> Diabetes mell.	—	Nur Diät	—	—	H. LEMSER (1938)
<i>Schwerer</i> Diabetes mell. Blutzucker 500 mg-%	Blutzuckerkurve nach Belastung pathologisch 320:410:336 mg-%	† an Diabetes mellitus trotz hoher Insulingaben	—	58 J.	—	H. THEN BERGH (1938)
<i>Leicht bis mittelschwer</i>	Blutzuckerkurve nach Belastung pathologisch	Günstig bei 100 g KH und 30 E. Insulin	—	—	—	H. THEN BERGH (1938)
Blutzuckerkurve nach Belastung pathologisch	<i>Mittelschwer bis schwer</i> (mehrfach Präkoma)	—	Bei 80 E. Insulin 250 mg-% Blutzucker	—	—	H. LEMSER (1938)
<i>Sehr leicht</i>	Blutzuckerkurve nach Belastung pathologisch	—	—	—	—	R. PANNHORST (1934)

Während die Tabellen 2—6 einen Einblick in das genauer belegte Beobachtungsgut über das Auftreten von Zuckerkrankheit bei ein- und zweieiigen Zwillingen geben sollen, diene die folgende Tabelle 7 zum Überblick über die Konkordanzverhältnisse aller drei Zwillinggruppen, wie sie von THEN BERGH, den übrigen Autoren, sowie im gesamten Schrifttum angegeben wurden. Es sind hier also auch diejenigen Zwillingspaare mitberücksichtigt, die THEN BERGH noch nicht näher beschrieben hat; verfügt doch einzig diese Autorin über eine repräsentative Zwillingsserie von 93 Paaren, denen die anderen Forscher mit ungefähr gleicher Methodik bloß 40 Beobachtungen gegenüberzustellen haben. Die auffällig kleine Zahl von ZZ im Material der letzteren stempelt dieses wenigstens teilweise als Produkt einer Auslese nach EZ, trotzdem die WEINBERGSche *Differenzmethode*, d. h. der Abzug der doppelten Anzahl der PZ von der Gesamtzahl der Zwillinge auch hier fast genau der Summe der gefundenen EZ gleichkommt. Da THEN BERGH ihre Zwillingspaare leider nur nach dem Alter zur Zeit der Untersuchung statt nach dem der Manifestation des Diabetes mellitus differenzierte, wissen wir nicht genau, wieviele davon sich auf sog. *Altersdiabetes* beziehen. Es ist jedoch schon an dieser Stelle vorwegzunehmen, daß die Ergebnisse über die Genetik des Diabetes die den Klinikern geläufige Unterscheidung von mindestens zwei verschiedenen Typen dieser Krankheit nicht zu stützen vermögen. Als Altersgrenze wurde mit THEN BERGH das 43. Jahr festgesetzt. Von den jüngeren Patienten kann angenommen werden, daß noch ein Teil nachträglich diabetisch wird, womit sich diese und jene anscheinende Diskordanz in Konkordanz verwandeln würde. Unsere vorläufige Altersgliederung zeigt, daß fast durchwegs nur weniger als ein Drittel aller Zwillingbeobachtungen des Schrifttums auf jene Altersstufen entfällt, in denen der Diabetes grobenteils in schweren bis schwersten Formen auftritt.

Tabelle 7.

Verhalten des Merkmals bei den beiden Zwillingspartnern	Alter der Zwillingspaare	Die 93 Fälle H. THEN BERGHs (1939)				Die 40 Fälle der übrigen Autoren bis 1939				Die 133 gesichteten Fälle des Schrifttums			
		EZ	ZZ	PZ	ZZ+PZ	EZ	ZZ	PZ	ZZ+PZ	EZ	ZZ	PZ	ZZ+PZ
Konkordanz bezügl. Diabetes mellitus	43 u. mehr J.	16	2	7	9	12	0	2	2	28	2	9	11
	Unter 43 J.	3	0	0	0	6	1	0	1	9	1	0	1
	Alle Altersstufen	19	2	7	9	18	1	2	3	37	3	9	12
Teilweise Konkordanz bzw. Diskordanz	43 u. mehr J.	11	4	3	7	2	2	1	3	13	6	4	10
	Unter 43 J.	2	4	0	4	1	0	0	0	3	4	0	4
	Alle Altersstufen	13	8	3	11	3	2	1	3	16	10	4	14
Völlige Diskordanz	43 u. mehr J.	0	13	12	25	1	3	1	4	1	16	13	29
	Unter 43 J.	6	3	7	10	3	2	3	5	9	5	10	15
	Alle Altersstufen	6	16	19	35	4	5	4	9	10	21	23	44
Total der Fälle jeder Zwillingskategorie . . .		38	26	29	55	25	8	7	15	63	34	36	70

Der Vergleich der Ergebnisse THEN BERGHs mit denjenigen der übrigen Autoren ergibt sowohl für die EZ als auch für die ZZ eine weitgehende Übereinstimmung in bezug auf die völlig konkordanten sowie diskordanten Fälle: Sind doch die EZ bei THEN BERGH zur Hälfte, bei den übrigen Autoren zu $\frac{2}{3}$ konkordant bezüglich manifesten Diabetes und nur zu etwa $\frac{1}{6}$ völlig diskordant,

die ZZ dagegen umgekehrt bloß zu etwa $\frac{1}{6}$ bzw. $\frac{1}{5}$ konkordant und zu beinahe $\frac{2}{3}$ völlig diskordant. Eine stärkere Divergenz zeigt sich nur hinsichtlich der teilweisen Konkordanz der Eineiigen, die bei über $\frac{1}{3}$ der THEN BERGHschen Zwillingspaare, bei denen der übrigen Autoren jedoch nur zu etwa $\frac{1}{8}$ bestehen soll; für die Zweieiigen hingegen finden wir in beiden Serien genau $\frac{1}{5}$ partiell konkordante Paare.

Als gesamte bisherige Erfahrung läßt sich *zusammenfassen*, daß die *eineiigen Zwillinge mindestens dreimal häufiger völlig konkordant als diskordant bezüglich Diabetes mellitus* sind und außerdem noch *zu über $\frac{1}{4}$ teilweise konkordant*, während die *zweieiigen Zwillinge annähernd das entgegengesetzte Verhältnis* zeigen, nämlich ungefähr 4mal häufigere völlige Diskordanz als eine Konkordanz, aber immerhin auch eine teilweise Konkordanz in einem Fünftel der insgesamt 70 entsprechenden Zwillingspaare. Zieht man in Betracht, daß nach der von F. STEINER (1936) berechneten korrigierten Erkrankungsziffer durchschnittlich nahezu 20 von 100 Diabetikergeschwistern ebenfalls zuckerkrank werden, so erklärt sich die gefundene Konkordanz der ZZ betreffs Diabetes ohne weiteres. Überraschend aber bleibt die Tatsache einer derart häufigen teilweisen und auch völligen Diskordanz bei den Eineiigen, bei denen also entweder die voraussetzende Erbanlage in gut 40% fast bzw. ganz latent bleibt oder der Diabetes gar nicht auf erblicher Grundlage entsteht. Daß der letzteren Schlußfolgerung wenig Wahrscheinlichkeit zukommt, werden uns die neuesten Ergebnisse der Familienforschung lehren. Ausdrücklich sei festgestellt, daß die noch viel zu wenig zahlreichen Beobachtungen über den Diabetes bei Zwillingen die Kernfrage, ob und inwieweit dieser immer auf einer Erbanlage beruhe, noch nicht lösen. Die Tatsache, daß der Diabetes mellitus bei den weniger schwer erkrankten EZ im Alter unter 43 Jahren zumeist völlig diskordant gefunden wurde (THEN BERGH) beweist die sehr schwankende *Expressivität* der Anlage, mit welcher künftig immer zu rechnen sein wird. Von einer „absoluten Konkordanz“ aller EZ im Alter über 43 Jahren zu sprechen, wie letztere Autorin dies tut, ist mindestens verfrüht, da H. LEMSER (1938) bereits einen sicheren Fall entdeckte, wobei der eine von zwei 54jährigen Paarlingen sich seit 5 Jahren als leicht diabetisch erwies, während der andere bisher keinerlei Minderleistung des Inselsystems zeigte.

Nach LEMSER wird der Schweregrad des einzelnen Diabetes mellitus wohl ganz vorwiegend von erblichen Faktoren bestimmt, sein Verlauf hingegen bei leichten und mittelschweren Fällen im wesentlichen von Umwelteinflüssen, vor allem von der Einsicht und dem Willen des Patienten, seine Erkrankung durch eine zielbewußte Behandlung im Schach halten zu lassen. Ob sich eine Erbanlage zu Diabetes mellitus überhaupt bei ihrem Träger äußere, hänge außer von ihr selbst und den übrigen Erbanlagen des Betroffenen noch von peristatischen Faktoren ab, die bei Frauen vor allem in der Gravidität und allgemein in einer unzureichenden, überreichlichen Ernährung sowie in Infektschäden zu suchen seien. Dadurch komme es zu beträchtlichen Schwankungen im zeitlichen Auftreten diabetischer Manifestationen. Mittels Ausschaltung oder doch Verminderung nachweisbar diabetesfördernder Umwelteinflüsse sollte es gelingen, die Häufigkeit des Offenbarwerdens diabetischer Erbanlagen herabzudrücken.

Eine weitere Schlußfolgerung aus den Zwillingsbeobachtungen wäre nach LEMSER die Annahme einer *Heterogenie diabetischer Erbanlagen*.

e) Ergebnisse der Familienforschung beim Diabetes mellitus.

Lange bevor Beobachtungen an Zwillingen mit Diabetes gemacht wurden, bemühte man sich, auf dem Wege eingehender Familienanamnestik darüber

klar zu werden, wie oft die Zuckerkrankheit erblicher Natur ist und was für ein Erbgang dabei in Frage kommt.

Das häufig familiäre Vorkommen des, wie erwähnt, bereits den alten Indern bekannten Leidens dürfte von jeher aufgefallen sein. Es wurde jedoch erst sehr viel später bewußt auf Erblichkeit bezogen; nach LÉPINE (1909) wäre RONDOLET, ein Arzt aus Montpellier, schon im 16. Jahrhundert zu dieser Einsicht gelangt, die dann erst nahezu 200 Jahre später von JOHANN PETER FRANK (1745—1821), dem deutschen Vorkämpfer für „medizinische Polizei“ unter Abtrennung des Diabetes insipidus genauer formuliert wurde. Inzwischen hatte RICHARD MORTON (1696) bereits über eine Familie berichtet, in welcher nacheinander 4 Kinder schon im Alter der ersten Dentition zuckerkrank wurden und bald starben; nur eines davon erreichte das Alter von 4 Jahren. In dem von ISENFLAMM (1784) mitgeteilten Fall sollen sogar 7 Kinder gesunder Eltern im Alter von 8—9 Jahren an Diabetes mellitus gestorben sein. Bei den wieder fast 100 Jahre später, nämlich 1873, veröffentlichten Fällen von SCHMITZ und von ROSSBACH mit Diabetes mellitus bei Geschwistern im Kindesalter war dagegen die Mutter bzw. der Vater zuckerkrank. SENATOR (1877) sah 4 Kinder polnisch-jüdischer Eltern, welche letztere damals selbst von Diabetes mellitus frei waren, der Krankheit erliegen, und auch PAVY (1886) fand die Eltern dreier Geschwister, zweier Knaben und eines Mädchens mit Diabetes mellitus, gesund. Letzterer Autor nennt aber auch einen Fall von 4 diabetischen Kindern, deren Mutter und Großmutter gleichartig erkrankt waren, während in einer 3. Familie 4 Geschwister in den 20er und 30er Jahren schwer zuckerkrank geworden waren, ohne daß eine Belastung festgestellt werden konnte. Andererseits starben einer diabetischen Patientin von MOSLER (1864) nicht nur beide Eltern und 2 Schwestern, sondern auch der Sohn an demselben Leiden. Da bloßes Auftreten von Diabetes mellitus bei Geschwistern noch bis in die 90er Jahre von manchen Ärzten als Beweis einer Kontagiosität der Zuckerkrankheit betrachtet wurde, war es ein Verdienst von E. WEGEL (1896), den damals vorhandenen 108 Literaturfällen ein eigenes Material von 28 Beobachtungen über *Diabetes im Kindesalter* vom einzigen Standpunkt der Heredofamiliarität gegenüber zu stellen, die denn auch nicht nur, wie bei den früheren Autoren 11, vielmehr über 30% betrug. Um 1900 erklärt NAUNYN, einer der erfolgreichsten Pioniere auf dem Gebiete der Stoffwechselfathologie, den erblichen Diabetes für un-gemein häufig, d. h. in 20 und mehr Prozent aller Fälle vorkommend, wenn man wie in der Privatpraxis die Krankheitsgeschichte genau genug aufnehme. Er glaubt namentlich bei den Juden die Diabetesanlage mit deren neuropathischer Disposition identifizieren zu können. Ähnlich hohe Prozentsätze wurden von SCHMITZ (1874) mit 21,1%, FLINT (1886) aus USA. mit 27,7%, CANTANI (1889) mit 26,7% auf 1108 Fälle, BOUCHARD (1899) mit 25%, KÜLZ (1899) mit 21,6% auf 692 Fälle, WILLIAMSEN (1900) mit 22% auf 100 Fälle, ferner HEIBERG (1914) mit 18% auf 100 Fälle, v. NORTON (1917) mit 25,4% auf mehrere Tausend Fälle, KAAS (1922) mit 19,9%, JOSLIN (1923) mit 24,5% auf 6357 Fälle der Jahre 1897—1928 aus USA. angegeben, während v. FRERICHS (1884), LENNÉ (1898) auf je 400 Fälle und H. J. JONE (1927) aus Chicago auf sogar 1000 Fälle nicht ganz 8% Erblichkeit und SCHMITZ (1891) auf 2115 Fälle sowie HOOGLAG (1933) aus USA. auf allerdings nur 207 Fälle nicht weniger als 47 bzw. 43% dafür fanden. Viel besser stimmen die neueren Statistiken überein, die meist Prozentsätze zwischen 25 und 27 zeigen. Die größte darunter ist diejenige von E. P. JOSLIN (1927) aus USA., die auf 2644 Fälle 25,5% mit erblicher Belastung ergab. Fast genau den gleichen Wert stellten SECKEL, FINKE und E. MÜLLER an der UMBERSchen Klinik zu Berlin fest, nämlich 26%, denen die fast 7mal geringere Zahl von nur 3,8% in den Sippen von Nichtdiabetikern gegenübersteht.

Erkundigungen bei denjenigen Patienten, die über ihre Verwandtschaft besser Bescheid wußten — meist solchen aus gehobenen Ständen — ergaben die noch viel höheren Hundertsätze von $33\frac{1}{3}\%$ (E. MÜLLER), 45% (H. SECKEL), ja sogar 55% (N. FINKE), ebenso wie L. R. GROTE (1934) in seiner Privatpraxis auf 39,4% und CAMMIDGE (1934) bei 1000 Diabetikern in London auf 39,6% gekommen war. LABBÉ (1931) fand in Paris bei mildem Diabetes 20 und bei schwerem dagegen 35% familiäre Belastung.

Vergleichen wir diese Zahlen mit denjenigen, die sich nur auf *zuckerkrankte Kinder* beziehen, also ganz überwiegend auf schwere Fälle, so erhöht sich der Prozentsatz des familiären Diabetes auch ohne besondere Auslese zum Teil beträchtlich, wie folgende Zusammenstellung zeigt:

LION und MOREAU	(1909)	fanden von 100 Kindern	23,0%	mit Diabetes mellitus belastet
PRIESEL und WAGNER	(1929)	„ „	108 „	27,0% „ „ „ „
H. J. JONE	(1934)	fand „	214 „	18,7% „ „ „ „
JOSLIN und WHITE	(1934)	fanden „	750 „	40,0% „ „ „ „

Diese letzteren Befunde, die mit höchster Wahrscheinlichkeit auf die reine Erblichkeit der Frühformen des Diabetes mellitus schließen lassen, sind um so wertvoller, als die allerdings noch sehr spärlichen Erfahrungen an EZ das oben geschilderte, geradezu paradoxe Ergebnis einer vorwiegend völligen Diskordanz zutage förderten.

Aber auch ein sich bloß um 25% bewegender Hundertsatz von Familiarität genügt schon, die Annahme einer tatsächlichen Belastung in nahezu 100% wahrscheinlich zu machen, wenn wir uns der verschiedenen Gründe erinnern, die zu einer negativen Anamnese führen können und andererseits die statistische Erfahrung in Betracht ziehen (vgl. S. KOLLER in Bd. II dieses Handbuches), wonach erwiesenermaßen schon dann die reine Erblichkeit eines recessiven Merkmals anzunehmen ist, wenn es in etwa 25% der Fälle familiär auftritt.

Ganz abgesehen von den nicht gestellten oder falschen Diagnosen stößt die Familienforschung beim Diabetes mellitus auf die zum Teil unüberwindliche Schwierigkeit, daß dieser nach den Erfahrungen an EZ ziemlich oft teilweise oder gar völlig latent bleibt, ohne daß wir die Gründe hierfür kennen, ferner daß mancher Behaftete sich zur Zeit der Untersuchung noch nicht als solcher offenbart oder vor Manifestation seiner Zuckerkrankheit gestorben ist. Wir haben es also mit einem Merkmal zu tun, bei dem schon die Feststellung aller Homozygoten weit schwerer als sonst fällt, geschweige denn, die der Heterozygoten, als welche nicht etwa Personen betrachtet werden dürfen, die an einer der beiden anderen klassischen Stoffwechselkrankheiten leiden oder sonst irgendwelche Zeichen von „Arthritismus“ aufweisen.

Schon ELLIOTT P. JOSLIN, der führende Diabetesforscher in USA., war sich dieser Hindernisse genau bewußt, als er das seit 1897 aufgenommene, sehr große Beobachtungsgut seiner Bostoner Klinik erbstatistisch verarbeitete.

Er gibt auch zu, daß seine Einteilung der Familienanamnesen nach „hereditären“ Fällen (mit diabetischem Elter, Großelter, Onkel, Neffen oder Kind) und „familiären“ Fällen (mit diabetischem Geschwister oder Vetter) nicht mehr in die heutige Terminologie des Erbbiologen hineinpaßt, hält diese jedoch für zweckmäßig, um die Bedeutung des Lebensalters für das Auftreten des Diabetes in den Verwandtschaftskreisen zu demonstrieren. Jüngere Diabetiker sollen aus diesem Grunde häufiger im Sinne seines „hereditary type“ belastet sein als ältere.

Von 841 seiner kindlichen, d. h. im Alter von 15 Jahren oder darunter stehenden Patienten, die er zwischen 1920—1934 sah, hatten 152, also etwa $\frac{1}{5}$ zuckerkrankte Eltern oder Großeltern. Trotzdem erachtet JOSLIN die Annahme eines dominanten Erbgangs für unhaltbar, da ein solcher sowohl ein weit häufigeres Befallensein der Eltern diabetischer Kinder, als auch der Kinder diabetischer Eltern voraussetzen würde. Mit der Möglichkeit, daß manche Anlagen zu

Diabetes mellitus dominant, andere dagegen recessiv vererbt werden könnten, rechnet er überhaupt nicht. Den Versuch W. ALLANS, die Dominanz *des* Diabetes durch eine Mendelanalyse zu erhärten, bezeichnet er wohl mit Recht als erfolglos, denjenigen seiner Mitarbeiter PINCUS und WHITE aber, auf diesem Wege die logischere Annahme einfacher Recessivität zu stützen, als geglückt, wenn auch noch nicht als eigentlichen Beweis für den Erbgang.

PINCUS und WHITE haben unter Voraussetzung genetischer Einheitlichkeit des Diabetes mellitus, insgesamt 822 Familien entsprechend den Recessiven-Kreuzungen: DR \times DR und DR \times RR sowie RR \times RR gruppiert und die erhaltenen Ziffern manifest Erkrankter mit den statistisch zu erwartenden verglichen, wobei folgende Punkte berücksichtigt wurden: 1. die Größe der Familie, 2. daß jede Familie deshalb zur Berechnung kam, weil ein Glied als diabetisch erkannt worden war, 3. der durchschnittliche Erkrankungsbeginn des Diabetes mellitus in den verschiedenen Lebensaltern, 4. die verschiedenen Frequenzen der beiden Geschlechter und 5. die Tatsache, daß die erwarteten Zahlen ja keine manifesten Diabetiker betreffen mußten, vielmehr nur Personen mit *möglicher* Manifestation einer Zuckerkrankheit, deren tatsächliche Behaftung davon abhing, ob sie das durchschnittliche Erkrankungsalter auch erreichten. PINCUS und WHITE sind sich darüber klar, daß eine Sicherheit darüber, ob die angenommenen Heterozygoten nicht etwa latente Homozygoten sind, keineswegs besteht. Die von ihnen gefundenen Zahlen für die genannten drei Mendelkreuzungen stimmen trotzdem ganz auffallend gut mit den nach der Statistik des Staates Massachusetts über das Erkrankungsalter der dortigen Diabetiker zu erwartenden Werten überein, weniger gut hingegen mit der entsprechenden kleineren Statistik über das JOSLINSche Beobachtungsgut allein. Sie sehen sich auf Grund ihrer sorgfältigen Berechnungen veranlaßt, den Erbgang des Diabetes mellitus als einfach recessiv aufzufassen.

Zur Feststellung des Erbganges hat F. STEINER (1936 und 1938) erstmals brauchbare Erkrankungsziffern für die *Eltern*, *Geschwister* und *Kinder* von *Diabetikern* angegeben (s. Tabelle 7). Angesichts der allgemein beträchtlichen Häufigkeit des Diabetes mellitus, die voraussetzen ließ, daß an sich schon in manchen Familien eine gewisse Zahl von Angehörigen zuckerkrank werde, verwendete er das Korrekturverfahren nach ASCHNER und ENGELMANN, indem er die rohen Zahlen der erfaßten Eltern, Geschwister und Kinder nach Verteilung auf die einzelnen Dekaden mit den dafür gefundenen Prozenten Erkrankter multiplizierte und dann die korrigierten Erkrankungsziffern prozentual berechnete. Wegen seiner großen methodologischen Bedeutung für die Erbstatistik des Diabetes mellitus sei dieses Verfahren genau nach STEINER wiedergegeben, jedoch nur für die Eltern der Probanden.

Tabelle 8. Berechnung des Korrekturfaktors nach F. STEINER (1936) mit der Methode von ASCHNER und ENGELMANN¹.

	Altersstufen in Jahren									Ins- gesamt
	8—9	10—19	20—29	30—39	40—49	50—59	60—69	70—79	80—89	
Anzahl der Erkrankten	4	13	24	62	118	133	49	16	1	420
In Prozent der Gesamtzahl	0,9	3,9	5,7	14,7	28	31,5	11,6	3,8	0,2	
Prozentzahl der bis Ende der einzelnen Dekaden insgesamt Erkrankten (abgerundet)	1	4,5	11	25	53	84	96	100	100	

¹ Die Methode von ASCHNER und ENGELMANN zur Berechnung korrigierter Erkrankungsziffern berücksichtigt die verschieden starke Besetzung der einzelnen Altersklassen nicht und gibt deswegen auch noch keine ganz einwandfreien Resultate (W. WEINBERG).

Tabelle 9. Berechnung der korrigierten Erkrankungsziffern für die Eltern der Probanden nach F. STEINER (1936).

	Altersstufe in Jahren								Ins- gesamt
	20—29	30—39	40—49	50—59	60—69	70—79	80—89	über 89	
Zahl der erfaßten Personen	5	14	23	25	45	44	21	2	179
Korrekturfaktor (s. Tabelle 8)	0,11	0,25	0,53	0,84	0,96	1,0	1,0	1,0	
Korrigierte Zahl der erfaßten Personen	0,55	3,5	12,2	21	43,2	44	21	2	147,5

$$\text{Zahl der Kranken 6, rohe Erkrankungsziffer} = \frac{6 \cdot 100}{179} = 3,4\%$$

$$\text{Korrigierte Erkrankungsziffer} = \frac{6 \cdot 100}{147,5} = 4,1\%$$

Auf gleiche Weise wurden die Erkrankungsziffern für die Geschwister und Kinder der Probanden von STEINER bestimmt, wobei sich für die 247 Diabetikerkinder¹ seiner ersten Serie (1936) eine korrigierte Erkrankungsziffer von 16,6%, für die 411 Diabetikerkinder seiner zweiten Serie (1938) dagegen bereits eine solche von $22,2\% \pm 5,4\%$ ergab, so daß ich nur diese letztere auf folgender Tabelle 10 eintrug:

Tabelle 10. Erkrankungsziffern für die Eltern, Geschwister und Kinder der 420 Probanden von F. STEINER (1936 und 1938).

	Zahl der erfaßten Personen	Davon manifest krank	Rohe Erkrankungsziffer %	Korrigierte Erkrankungsziffer %
Eltern	179	6	3,4	4,1
Geschwister	240	25	10,4	19,8
Kinder	411	16	3,9	22,2

Für eine Kontrollserie von 4787 Familienangehörigen von Ehestandsdarlehensbewerbern, die als repräsentativ für die Durchschnittsbevölkerung betrachtet wird, stellte STEINER eine korrigierte Erkrankungsziffer von $1,14\% \pm 0,3\%$ fest. Demnach ist die Wahrscheinlichkeit, zuckerkrank zu werden, bei den Kindern von Diabetikern wesentlich höher als bei der Durchschnittsbevölkerung; jedenfalls liegt die Differenz von 21,1% zwischen den beiden Erkrankungsziffern außerhalb des dreifachen mittleren Fehlers von $\pm 5,4\%$.

F. STEINER (1938) ist sich bewußt, daß mit der Feststellung einer zumeist erblichen Veranlagung zu Diabetes mellitus die Frage, ob dieser immer auf einer anlagemäßigen Minusfunktion des Inselsystems beruht oder auf ererbten Korrelationsstörungen im endokrinen System bzw. in den vegetativen Regulationen, welche die Tätigkeit der LANGERHANSschen Inseln überwachen, noch nicht gelöst ist. Ähnlich wie WEITZ und CLAUSSEN erörtert er die Möglichkeit, daß der Diabetes nicht, wie UMBER das bisher annahm, in allen Fällen auf einer insulinären Organminderwertigkeit beruhen müsse, eine Erwägung, die von PANSE (1938) sowie von HANHART (1939) vor allem im Hinblick auf die verschiedenen Anhaltspunkte für eine primäre Wirkung der Zwischenhirnzentren angestellt wurde, wie wir schon bei Besprechung der Pathogenese des Diabetes mellitus ausführlich erläuterten. Leider hat die einseitige Voraussetzung eines immer pankreatogenen Diabetes bereits dazu geführt, daß z. B. von THEN BERGH weder der Familienanamnese noch der persönlichen Vorgeschichte der von ihr

¹ Unter den von STEINER (1938) erfaßten 411 Diabetikerkindern waren 68 weniger als 20 Jahre alt, 204 im Alter zwischen 20 und 40 Jahren und 139 über 40jährig.

untersuchten Zwillingspaare die nötige Beachtung geschenkt wurde, so daß wir in die konstitutionellen Verhältnisse ihrer Probanden nur einen sehr dürftigen Einblick erhalten.

Aufgabe der Familienforschung bleibt es, den besonderen Bedingungen Rechnung zu tragen, unter denen ein Diabetes mellitus manifest wird, und die

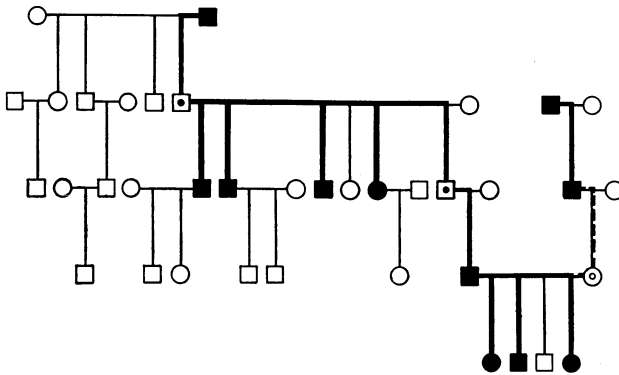


Abb. 21. Sippentafel mit gehäuften Diabetes mellitus.
(Nach GROBER, 1904.)

typischen Verumständungen dabei allmählich herauszufinden.

Was den *Erbgang von Anlagen zu Diabetes mellitus* betrifft, so tritt auch hier die Familienforschung in ihr Recht, da, wie schon F. LENZ betonte, einige gründlich bearbeitete Sippen einen sichereren Einblick in die Übertragung von Erbanlagen gestatten als große Statistiken, die einzig das Befallen-

sein bzw. Freibleiben in kleineren Familienverbänden in Betracht ziehen und bei der, wie wir sehen werden, so wichtigen Belastung in den Seitenlinien bloß auf die Angaben der Probanden und ihrer nächsten Angehörigen abstellen.

Selbstverständlich darf keine Auslese von frappierender Merkmalshäufung in den Vordergrund gestellt werden, noch dürfen die Sippen mit anscheinend fehlender Belastung darob vernachlässigt werden, wie das bei den Klinikern begreiflicherweise geübt wird, die sich gerne von der Duplizität seltener und schwerer Fälle usw. imponieren lassen und den Schatz ihrer Erfahrungen zu überwerten geneigt sind.

Wie aus den beiden ältesten, sich auf mehrere Generationen beziehenden Stammbäumen deutlich hervorgeht, ist die darin vorhandene Kumulation von Diabetes, die durch Ineinanderheiraten mehrerer Diabetikerfamilien hier entstand, einer Deutung des Erbgangs geradezu abträglich; kann es sich doch ebensogut um Dominanz als um einfache Recessivität mit Pseudodominanz handeln.

In der Sippe nach GROBER, die von einer Geschwisterschaft ausgeht, in der 3 von 4 Kindern der Zuckerkrankheit zum Opfer fielen, liegt die letztere Annahme einer Kreuzung von

$RR \times DR = 2 RR + 2 DR$ besonders nahe, doch könnte auch eine unregelmäßige Dominanz angenommen werden, namentlich wenn das Leben der vom Merkmal freigebliebenen Familienglieder verhältnismäßig kurz gewesen sein sollte, was wir leider nicht erfahren, trotzdem es auch im Hinblick auf das sich hier zeigende Vorrücken des Erkrankungsalters sehr wissenswert wäre. Die weitere Verfolgung dieser bereits vor 35 Jahren aufgezeichneten Sippe dürfte möglich sein und sollte unbedingt raschestens an die Hand genommen werden.

In dem v. NOORDENSchen Stammbaum bestehen hinsichtlich der beiden jüngsten Generationen ganz ähnliche Verhältnisse wie bei derjenigen GROBERs; außerdem zeigt sich hier ein so gleichmäßiges Tieferrücken des Erkrankungsbeginns von den Urgroßeltern bis zu den anfangs der 20er Jahre diabetisch

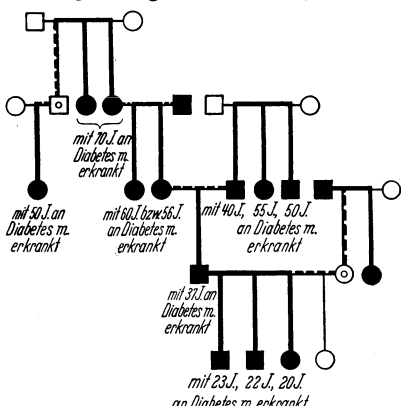


Abb. 22. Sippentafel mit gehäuften Diabetes mellitus.
(Nach v. NOORDEN, 1910.)

gewordenen 3 Urenkeln, daß die Annahme einer tatsächlichen *Anteposition des Manifestationsalters* einigermaßen gerechtfertigt erscheint, um so mehr, als es hierzu nicht etwa eines dominanten Erbganges bedarf, der übrigens in dieser Sippe durchaus nicht etwa vorzuliegen braucht, wie LENZ (1936) es annimmt, während W. WEITZ (1936) die Möglichkeit einfacher Recessivität wenigstens offen läßt.

Im folgenden seien zunächst diejenigen Stammbäume des Schrifttums besprochen, die mit großer Wahrscheinlichkeit auf einen *dominanten Erbgang des Diabetes mellitus* schließen lassen. Hierzu gehören außer den älteren Beobachtungen mit Diabetes mellitus in drei aufeinanderfolgenden Generationen (PLEASANTS 1900, PICK 1912, PRIBRAM 1915, HEIBERG 1916, BUCHANAN 1923) jene selteneren Fälle, bei denen ein Diabetiker nicht nur aus zwei Ehen mit gesunden Frauen zuckerkrankte Kinder, sondern auch von mindestens einem derselben ebensolche Enkel bekam.

Bemerkenswert ist in obiger Familie von Abb. 23 wieder das jeweiligen etwa 20 Jahre tiefere Erkrankungsalter in den nächstjüngeren Generationen. Da

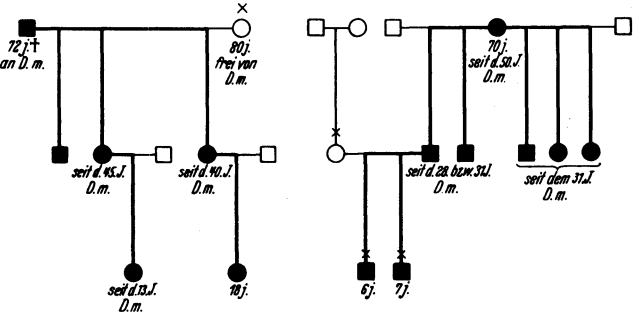


Abb. 23. Sippentafeln mit vermutlich *einfach-dominantem* Diabetes mellitus. (Nach P. J. CAMMIDGE, 1928.)

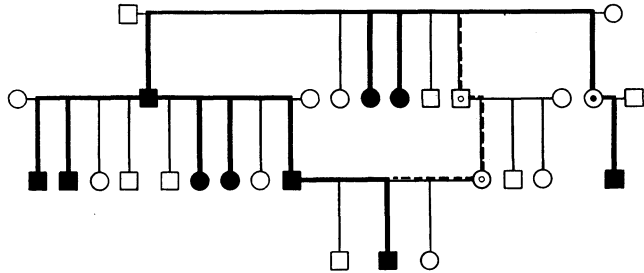


Abb. 24. Sippentafel mit möglicherweise *dominantem* Diabetes mellitus. (Nach S. HANSEN, 1925.)

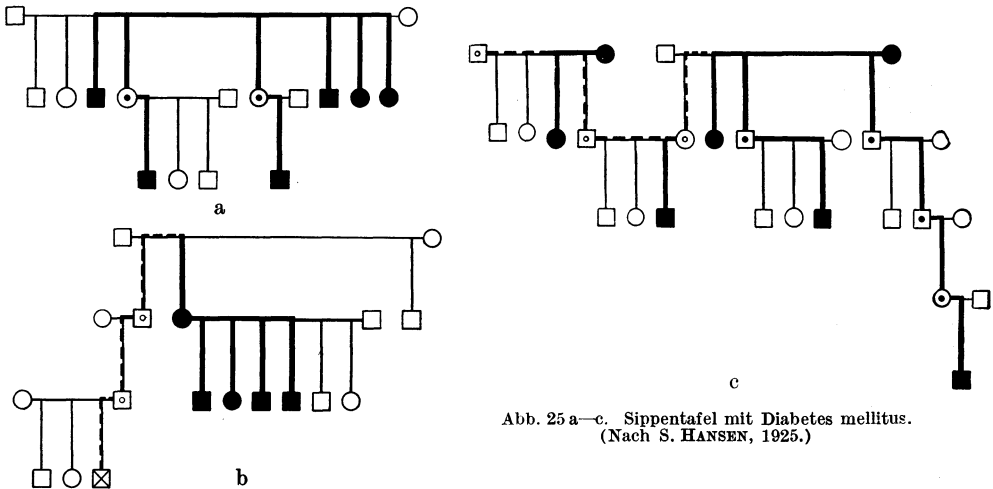


Abb. 25 a—c. Sippentafel mit Diabetes mellitus. (Nach S. HANSEN, 1925.)

es sich hier um eine überaus wichtige Frage handelt, wurde auch der weitere nur im Sinne dominanten Erbganges auszulegende Stammbaum von CAMMIDGE

mit Diabetes mellitus in drei Generationen dargestellt. Nach der Erfahrung dieses Autors beträfe die dominante Form des Diabetes fast lauter milde, meist erst nach dem 40. Jahr manifeste Erkrankungen; ob die 3 kindlichen Probanden dieser beiden Diabetikerfamilien wirklich nur leicht zuckerkrank waren, ist leider nicht näher belegt.

Auch bei S. HANSEN (1925) finden wir einen Fall wie in Abb. 24, doch ist das Befallensein des jüngsten Merkmalsträgers hier ebensogut wie auf Dominanz, auf das Vorliegen einer $RR \times DR$ -Verbindung zurückzuführen, da ja dessen gesunde Mutter die Tochter eines Bruders seines diabetischen Großvaters väterlicherseits ist. Die Annahme, diese Manifestation sei als Folge genannter Vetternehe 1. Grades zu betrachten, setzt allerdings voraus, daß just beide Frauen des zweimal verheirateten Großvaters heterozygotisch waren, was immerhin möglich ist. Ich möchte deshalb diesen Stammbaum nicht, wie v. NOORDEN es tat,

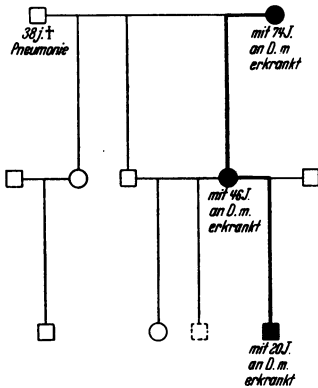


Abb. 26. Anscheinende Dominanz eines stark anteponierenden Diabetes in 3 Generationen. (Nach F. STEINER 1933.)

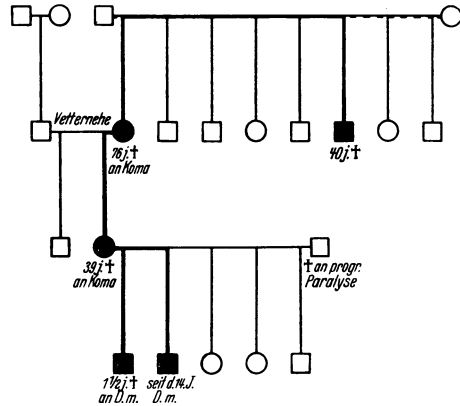


Abb. 27. Familie mit schwerem anteponierendem Diabetes mellitus in 3 Generationen. (Nach H. KALK, 1934.)

als *Beweis* für Dominanz eines Diabetes mellitus hinstellen, auch nicht die weiteren drei Sippentafeln (Abb. 25) HANSENS, der im Gegensatz zu fast allen anderen Autoren eine polyfaktorielle Vererbung des Diabetes mellitus annehmen zu müssen glaubt. Der nächste kleine Stammbaum nach F. STEINER (1936) spricht für Dominanz eines sehr deutlich anteponierenden Diabetes (s. Abb. 26).

Ähnlich wie bei dem erst besprochenen Stammbaum von HANSEN birgt in beistehender Beobachtung von H. KALK (1934) die Angabe einer Vetternehe die Möglichkeit in sich, daß die Diabetikerin der zweitjüngsten Generation aus einer $RR \times DR$ -Verbindung hervorgegangen sein könnte, ebenso deren 2 zuckerkrankte Kinder von einem vielleicht heterozygotischen Vater. Die offenbare Schwere allerdings, mit der der Diabetes mellitus hier bei Großmutter, Mutter und Enkeln auftrat, spricht eher für die Dominanz einer entsprechend hochgradigen Veranlagung. Dasselbe gilt für die zweite von KALK beschriebene Familie, welche zwar bloß einen zuckerkranken Vater mit zwei ebensolchen Söhnen umfaßt, wobei jedoch als kaum zufällige Komplikation alle drei mit diabetischer Gangrän an den Beinen behaftet sind (vgl. Abb. 27 und 28).

In der zweiten von W. FINKE (1930) veröffentlichten Beobachtung einer Sippe mit Diabetes in drei Generationen ist sehr auffällig, daß der erste bekannte Merkmalsträger, der schon 36jährig starb, einen juvenilen Diabetes hatte, seine beiden Kinder und die meisten seiner Enkel dagegen erst nach dem 40. Altersjahr und zum Teil sogar ausgesprochen leicht erkrankten; zwei von den letzteren waren *fettsüchtig*. Die Tendenz zum Retroponieren und Leichterwerden des Diabetes mellitus spricht eher für Dominanz der Anlage.

Auch W. WEITZ (1936) fand in Diabetikerstambäumen mit Dominanz häufig schwere und leichte Fälle nebeneinander vorkommend, so besonders in den von ihm selbst aufgenommenen beiden Sippen, von denen die eine wieder eine gewisse Anteposition erkennen läßt.

Von 53 durch meinen Schüler M. COWEN (1936) bearbeiteten Diabetiker-sippen, bei denen sich 14mal, d. h. in 27% eine Familiarität feststellen ließ,

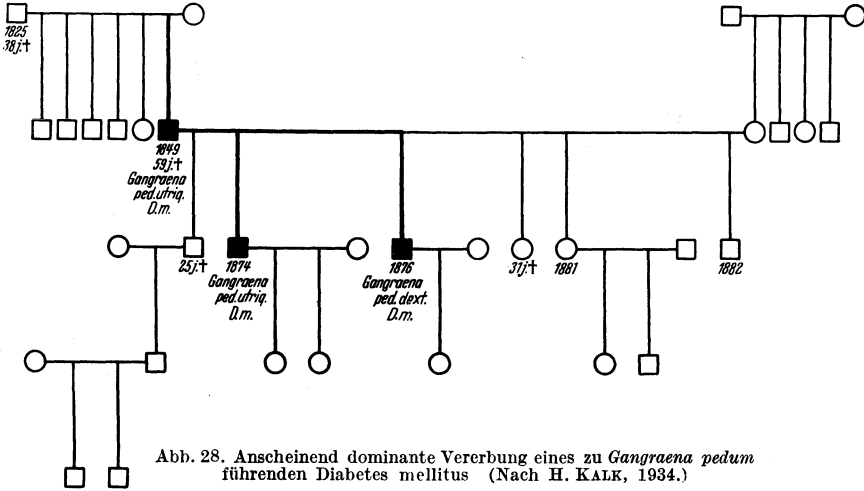


Abb. 28. Anscheinend dominante Vererbung eines zu *Gangraena pedum* führenden Diabetes mellitus (Nach H. KALK, 1934.)

zeigten 4 in zwei und 2 in drei Generationen Dominanz und Anteposition sehr ausgesprochen in 7 Fällen, in dreien dagegen das gegensätzliche Verhalten.

Besonders bemerkenswert sind in einer dieser Sippen die ebenfalls dominanten Begleiterscheinungen des Diabetes mellitus im Sinne eines *Status dysraphicus* (Trichterbrust und Bettnässen), wie sie sowohl bei Zuckerkranken,

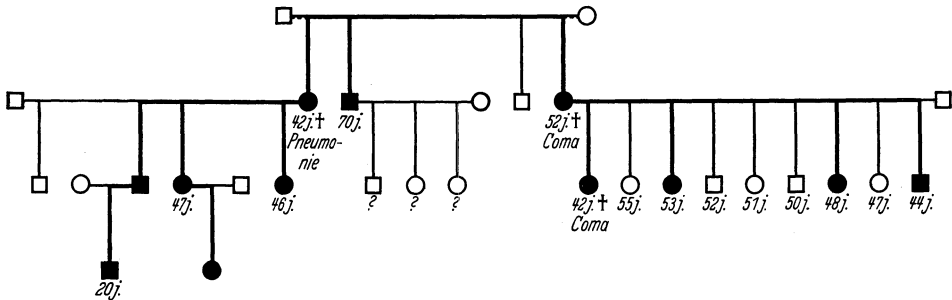


Abb. 29. Sippentafel mit Diabetes mellitus in zwei bzw. drei aufeinanderfolgenden Generationen. (Nach W. WEITZ, 1936.)

als vor allem bei Schizophrenen als Anzeichen eines neuropathischen Terrains erklärt wurden (CURTIUS 1935 und 1936); die Dementia paranoides bei einem Bruder des Probanden dürfte deshalb kaum als Zufallsbefund zu werten sein.

Noch erheblich sicherer dominant erweist sich der Diabetes mellitus in einer weiteren ostjüdischen Sippe, in der es bezeichnenderweise trotz zweier aneinander anschließender Vetternehen 1. Grades ganz unabhängig von dieser Inzucht zur Manifestation bei Großmutter, Töchtern und Enkelin gekommen ist. Der anfangs leichte Altersdiabetes, der die eine Tochter fast ebenso alt wie ihre 79jährig verstorbene Mutter werden ließ, ist zusehends früher aufgetreten und schwerer geworden, d. h. bei der nunmehr über 50jährigen, jüngsten

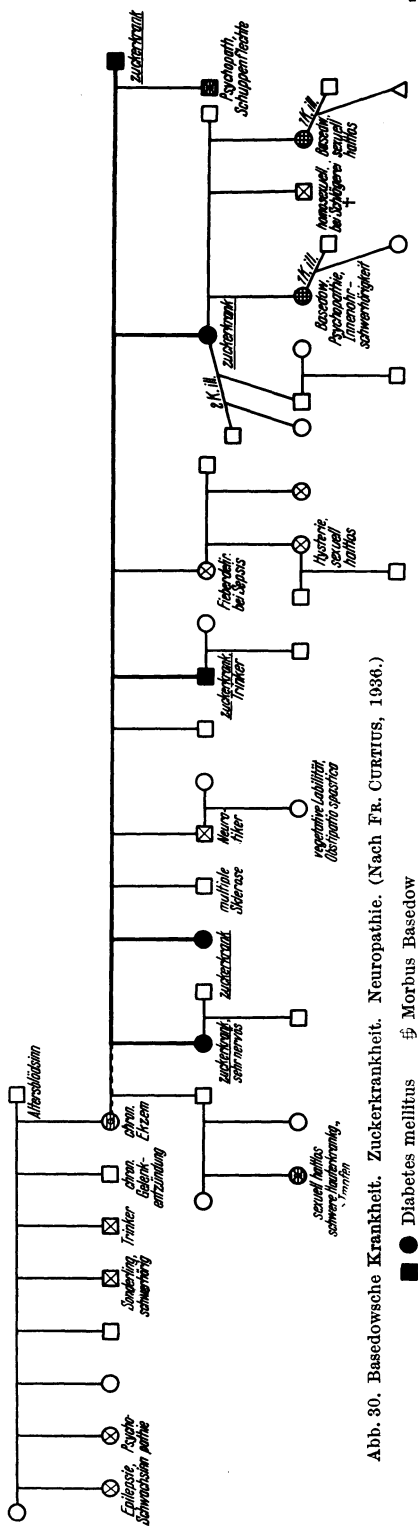


Abb. 30. Basedowache Krankheit. Zuckerkrankheit. Neuropathie. (Nach FR. CURTIUS, 1936.)
 ■ Diabetes mellitus ‡ Morbus Basedow

Merkmalsträgerin durch eine stärkere Ketonurie charakterisiert, während die Erkrankung ihrer Mutter selbst von den durchgemachten 12 schweren Geburten und einem Abort im 3. Monat unbeeinflusst erscheint und stets mit bloßer Diät wirksam bekämpft werden konnte. Die Fettsucht der Tochter war vor Ausbruch ihres Diabetes mellitus infolge Überernährung mit Kohlehydraten recht beträchtlich, was eventuell zur früheren Manifestation ihrer diabetischen Veranlagung beigetragen haben dürfte. Beide Frauen sind Pyknicæ mit athletischem Einschlag und außer mit einer konstitutionellen Minderwertigkeit der Ovarien mit einer Neigung zu Rheuma behaftet, also zwei Defekten, die pathogenetisch miteinander zusammenhängen dürften.

Die Tatsache, daß der nunmehr bereits 20 Jahre alt gewordene Sohn unserer jüngsten Merkmalsträgerin aus der Ehe mit einem fettsüchtigen Juden einstweilen nur eine leichte Adipositas und Psoriasis, aber keinen Diabetes aufweist, spricht gegen die u. a. seitens v. BERGMANNs (1932) und seines Schülers B. KUGELMANN (1931) vertretene Auffassung, daß die Zuckerkrankheit und die Fettsucht Äußerungen ein und derselben Erbanlage seien.

FR. CURTIUS (1936), der, wie schon manche älteren Autoren (GUINON und SOUQUES, AUERBACH, CHARCOT, NAUNYN u. a.) auf die engen Beziehungen des pathologischen Kohlehydratstoffwechsels zu nervösen Störungen aufmerksam macht, hat allerdings in einer von A. v. MENTZINGEN aufgenommenen Sippentafel Verhältnisse dargestellt, die das alternierende Auftreten von Fettsucht und Diabetes zu beweisen scheinen, wogegen dies von dem weiter unten besprochenen Stammbaum nach KUGELMANN mit weit weniger Recht zu sagen ist.

Wir haben dort den seltenen Fall vor uns, daß von den 15 Kindern eines Vaters mit „Arthritis“ und einer allem nach erblich fettsüchtigen Mutter 4 diabetisch und 4 fettsüchtig sind, wobei sich indessen die beiden Stoffwechselkrankheiten nur einmal in einer Person vereint finden. Das Auffällige jedoch ist, daß von den bloß zuckerkranken, d. h. nicht fettsüchtigen Kindern dieses

übrigens noch vielfältig neuropathisch belasteten Ehepaars zum Teil wieder fettsuchtliche Nachkommen erzeugt wurden. Man könnte demnach die Polyphänie einer Anlage zu gestörtem Kohlehydratstoffwechsel annehmen; viel näher liegt es meines Erachtens aber, die beiden Eltern jener kinderreichen Geschwisterschaft als Heterozygoten hinsichtlich Diabetes mellitus aufzufassen, um so mehr, als die Zahl ihrer diabetischen Kinder ungefähr ein Viertel beträgt. Mit einer solchen Annahme einfacher Recessivität würde auch das Freibleiben sämtlicher 17 direkt mit Zuckerkrankheit belasteten Enkel erklärlicher werden. Etwaige Fettsuchtsanlagen könnten bei den diesbezüglich freien Diabetikern infolge gerade dieser Krankheit latent geblieben sein.

Bei einer weiteren Sippentafel von FR. CURTIUS, welche die Affinität von Diabetes mellitus und Neuropathie im weitesten Sinne beweisen soll, handelt es sich um die Verbindung eines einzig als „zuckerkrank“ gekennzeichneten Vaters mit einer mehrfach nervös belasteten Ekzematikerin, so daß es nicht weiter verwundert, daß innerhalb der daraus hervorgegangenen 10-köpfigen Geschwisterschaft auch die 4 diabetischen Kinder zum Teil Psychopathen wurden; sie sind jedoch augenscheinlich keineswegs nervös minderwertiger als ihre nicht diabetisch gewordenen Geschwister (s. Abb. 30).

Leider läßt sich infolge völligen Fehlens von Altersangaben in dieser Sippe nicht beurteilen, ob aus dem Freibleiben der insgesamt 7 Kinder der Zuckerkranken ein Schluß auf die mutmaßliche Recessivität der Anlage gezogen werden muß; aus der Behaftung mit *chronischem Ekzem* geht die Heterozygotie der Mutter der 4 diabetischen Geschwister noch keineswegs hervor, da Diabetiker zwar auffallend häufig, aber durchaus nicht immer allergisch disponierte Kinder haben.

Angesichts der Erfahrungen über die gar nicht seltene teilweise oder selbst „absolute“ Diskordanz eineiiger Zwillinge bezüglich Diabetes mellitus steht zu erwarten, daß in manchen Fällen von tatsächlicher Dominanz diese letztere öfters unterbrochen wird, zumal wenn die Glieder mittlerer Generationen vor Erreichung des 5. oder 6. Jahrzehnts gestorben sind. Entsprechende Daten sind unerläßlich. Fehlen sie, wie in obigem Stammbaum (Abb. 31) nach CAMMIDGE (1928), so bleiben wir über den Erbgang im Ungewissen.

Dies ist z. B. der Fall bei jenem Stammbaum 4 von F. STEINER (1936), in welchem zwei Halbschwestern, deren Alter ebensowenig bekanntgegeben wird wie dasjenige ihrer gemeinsamen Mutter, diabetische Kinder erzeugten.

Ferner auch in der kinderreichen Sippentafel von S. KENNEDY (1931), die trotz genauerer Angaben keine sichere Deutung in bezug auf den Erbgang zuläßt, aber gerade

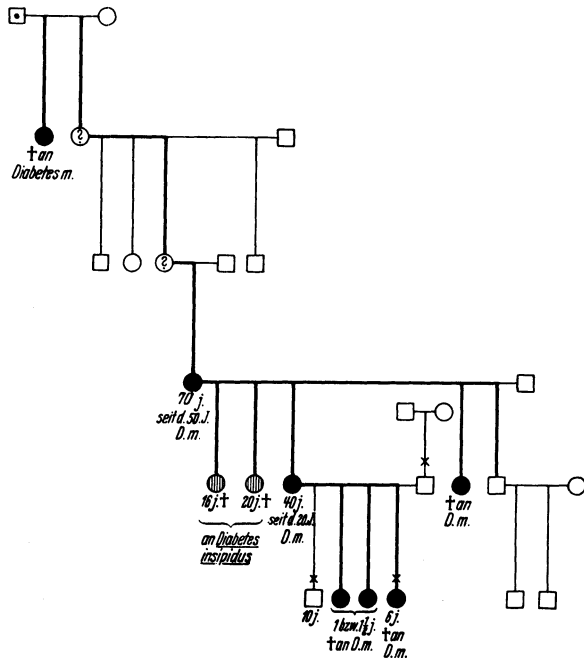


Abb. 31. Sippentafel mit wahrscheinlich unterbrochener Dominanz eines stark anteponierenden Diabetes mellitus. (Nach P. J. CAMMIDGE, 1928.)

deswegen eine Erwähnung verdient. Sie umfaßt die Nachkommenschaft dreier alt bis hochbetagt verstorbener Geschwister, die selbst frei vom Merkmal geblieben sein sollen, aber zusammen 8 diabetische Kinder und 2 ebensolche Enkel hatten, wie folgt: Der *Bruder A.*, der 81jährig starb, hatte von seiner 75 Jahre alt gewordenen Frau unter 5 Kindern eines, das mit 45 Jahren zuckerkrank wurde. Die *Schwester B.*, ebenfalls 81jährig gestorben, hatte mit einem 68 Jahre alt gewordenen Mann 8 Kinder, worunter 2 Altersdiabetiker, und die *Schwester C.*, die 71jährig und deren Mann 61jährig starb, hatte unter 11 Kindern 5 im 5.—6. Jahrzehnt an Diabetes mellitus erkrankte, von denen das älteste wieder 2 um etwa das 40. Jahr herum diabetisch gewordene Söhne hatte, während ein anderes 13 Kinder im Alter von 51—26 Jahren besitzt, die alle noch frei von Zuckerkrankheit geblieben sein sollen.

Ob wir es hier auch mit einem *dominanten* Diabetes zu tun haben, was immerhin am wahrscheinlichsten ist, wird erst die weitere Verfolgung der Schicksale dieser Sippe lehren.

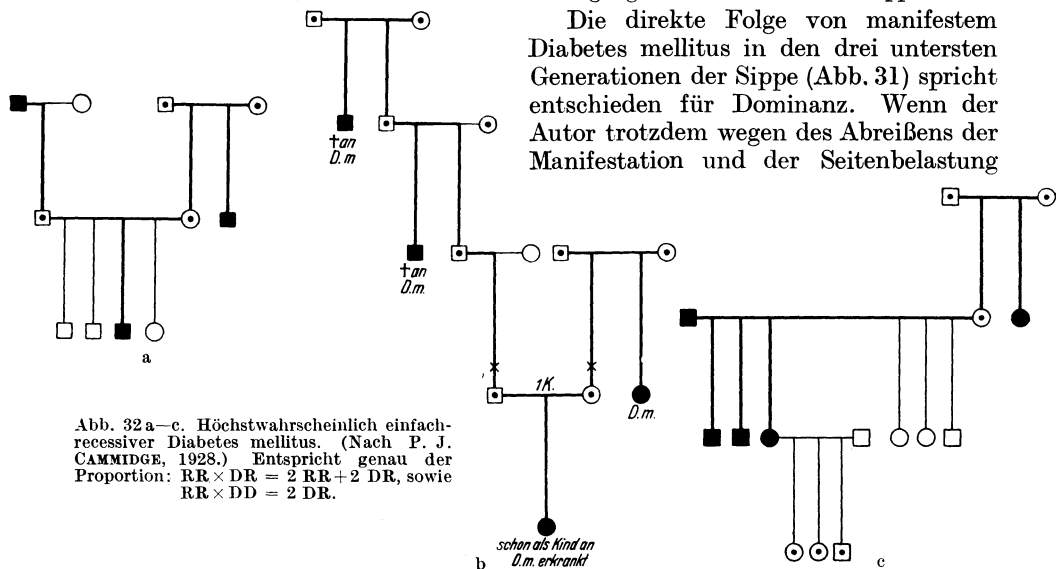


Abb. 32 a—c. Höchstwahrscheinlich einfach-recessiver Diabetes mellitus. (Nach P. J. CAMMIDGE, 1923.) Entspricht genau der Proportion: $RR \times DR = 2 RR + 2 DR$, sowie $RR \times DD = 2 DR$.

Die direkte Folge von manifestem Diabetes mellitus in den drei untersten Generationen der Sippe (Abb. 31) spricht entschieden für Dominanz. Wenn der Autor trotzdem wegen des Abreißens der Manifestation und der Seitenbelastung

in den oberen Linien einfache Recessivität vermutet, so wohl nur deshalb, weil er von einigen Beobachtungen beeindruckt war, die zum Teil geradezu schematisch mit den entsprechenden MENDELSCHEN Durchschnittsproportionen übereinstimmen (vgl. Abb. 32 a—c).

Damit sind wir zur Erörterung des *einfach-recessiven Erbgangs beim Diabetes mellitus* gelangt, für welchen sich noch weit mehr Anhaltspunkte finden als für den einfach-dominanten, der nur vereinzelt mit der nötigen Sicherheit zu belegen und rassenhygienisch von verhältnismäßig geringer Bedeutung ist.

CAMMIDGE gelangte von Kreuzungsversuchen¹ mit zwei weißen Mäuse-rassen, von denen die eine homozygotisch hinsichtlich des hohen Blutzucker-gehaltes von 116/120 mg-%, die andere mit einem solchen von etwa 85 mg-% normal war, zur Auffassung, daß der menschliche Diabetes mellitus sich gleich wie diese beiden genau einfach-recessiv mendelnden Merkmale vererben könnte. Dieser Schluß erscheint freilich insofern nicht ohne weiteres berechtigt, da es sich hier ja um zwei konstante physiologische Eigentümlichkeiten, dort jedoch um einen schwer krankhaften Defekt einer der wichtigsten Regulationen des Organismus handelt. Dessen ungeachtet war der *Kliniker* CAMMIDGE, wie wir sehen werden, auf dem richtigen Wege, den für die Zuckerkrankheit weitaus wichtigsten Erbgang herauszufinden. Wäre es doch fraglos recht gezwungen, in obigen drei Stammbäumen statt einfacher Recessivität eine unregelmäßige Dominanz anzunehmen.

¹ J. Genet. XVI, 387 (1926).

Schon 5 Jahre zuvor war es W. WEILAND aufgefallen, daß in einem seiner Fälle von Diabetes juvenilis eine sogar doppelte elterliche Blutsverwandtschaft sowie eine Seitenbelastung durch einen aus einer anderen Diabetikerfamilie stammenden zuckerkranken Onkel vorlag. Auch dieser Autor deutete seine seither nirgends mehr beachtete Beobachtung bereits im Sinne einfacher Recessivität.

Bei *infantilem Diabetes* pflegen auch, wenn er gehäuft auftritt, wie in der folgenden von LANGACKER (1911) in Norwegen beobachteten Familie, die Eltern zumeist frei vom Merkmal sowie auch bemerkenswerterweise frei von anderen Erscheinungen des sog. Neuroarthritismus zu bleiben. Gelegentlich kommt es zwar vor, daß der Vater oder die Mutter solcher Kinder nach Jahrzehnten doch noch zuckerkrank wird, was dann nicht etwa auf echte Dominanz, sondern

auf eine RR × DR-Verbindungsschließenläßt. v. NOORDEN sowie LABBÉ, die mehrere derartige Fälle sahen, haben sie in ersterem Sinne unrichtig gedeutet. Nicht genug kann der Laienmeinung entgegengetreten werden, daß das Risiko der Erzeugung erbkranken Nachwuchses vor der Manifestation des betreffenden Leidens bei den Eltern geringer sei, als nachher. Die auffällige Häufung des kindlichen Diabetes in beistehender Sippentafel macht die latente Homozygotie eines der beiden Eltern wahrscheinlich. Früher würde man die rasche Aufeinanderfolge dieser Todesfälle auf eine vermeintliche Infektiosität des Diabetes mellitus bezogen haben.

Hatten wir es in dem kleinen Stammbaum nach WEILAND mit einer Vetternehe II. Grades seitens der als mutmaßliche Heterozygoten zu betrachtenden Probandeneltern zu tun, so mit einer solchen I. Grades in der von AOYAMA (1932) in Japan beschriebenen und in der Stammbaumsammlung über die dortigen Erbkrankheiten von T. KOMAI (1934) dargestellten Sippentafel, die wegen der seltenen Komplikation in Form einer *primären Linsentrübung* beistehend wiedergegeben sei. Der auffallende Umstand, daß nicht weniger als 7 von den 13 aus einer Vetternehe hervorgegangenen Geschwistern diabetisch gewesen sein sollen, legt die Vermutung nahe, es sei eines der beiden Eltern homozygot, d. h. manifest zuckerkrank gewesen.

Frühzeitige Starbildung mit nachfolgendem Diabetes ist schon von E. GALLUS (1920) beschrieben worden. Es sollte künftig stets an ein derartiges Vorkommen gedacht werden, ist doch die Korrelation eines Diabetes mellitus mit einem sich auf ein *ektodermales* Derivat beziehenden *Präsenilismus* geeignet, Licht auf die noch so unbefriedigende Pathogenese der Zuckerkrankheit zu werfen (HANHART 1939).

Leider besitzen wir noch keine Übersetzung der Originalarbeit AOYAMA^s in einer europäischen Sprache.

Auch jene schon oben erwähnten diabetischen Geschwister mit FRIEDREICHSCHEER Ataxie, deren Sippe von CURTIUS, STÖRRING und SCHÖNBERG (1935) untersucht wurde, stammen aus einer Ehe von Geschwisterkindern.

F. STEINER (1936) fand bei genauer Prüfung der Abstammungsverhältnisse von 123 Zuckerkranken nur eine einzige elterliche Vetternehe I. Grades und meinte, daß damit nicht einmal der deutsche Durchschnitt von etwas unter

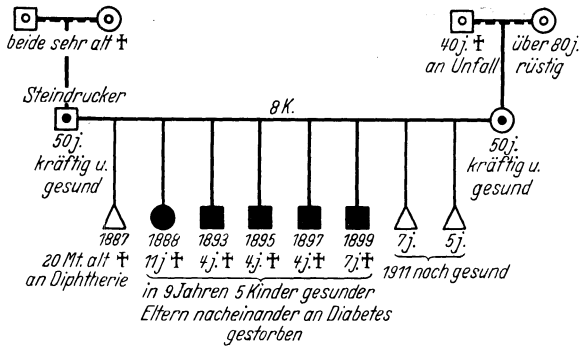


Abb. 33. Ehe gesunder, scheinbar unbelasteter Eltern, aus der nacheinander 5 Kinder zwischen 4 und 11 Jahren an Zuckerkrankheit starben. (Nach LANGACKER, 1911.)

1% erreicht sei. Da nun seine Fälle aus der Klinik von F. UMBER zumeist Berliner oder doch Preußen gewesen sein dürften und der freilich erst neuerdings von F. LENZ (1938) für Preußen angegebene Hundertsatz für „nahe Verwandten-ehen“ — also nicht einmal bloß für Vetternehen I. Grades — auf nur rund

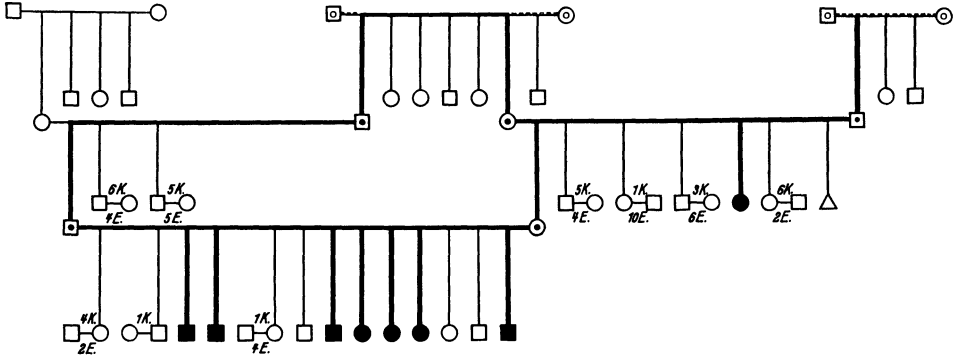


Abb. 34. Wahrscheinlich einfach-recessiver Diabetes mellitus, verbunden mit primärer Starbildung. K = Kinder E = Enkel. (Nach AOYAMA aus T. KOMAI, 1934.)

0,1% veranschlagt wird, so ergibt sich aus den von STEINER bestimmten 0,8% dennoch eine ganz erhebliche, d. h. etwa 8fache Mehrfrequenz für die Ehen von Diabetikereltern. In Süddeutschland, wo es nicht wenige Gebiete relativer Inzucht gibt, wäre STEINER wohl noch zu viel auffälligeren Ergebnissen hinsichtlich

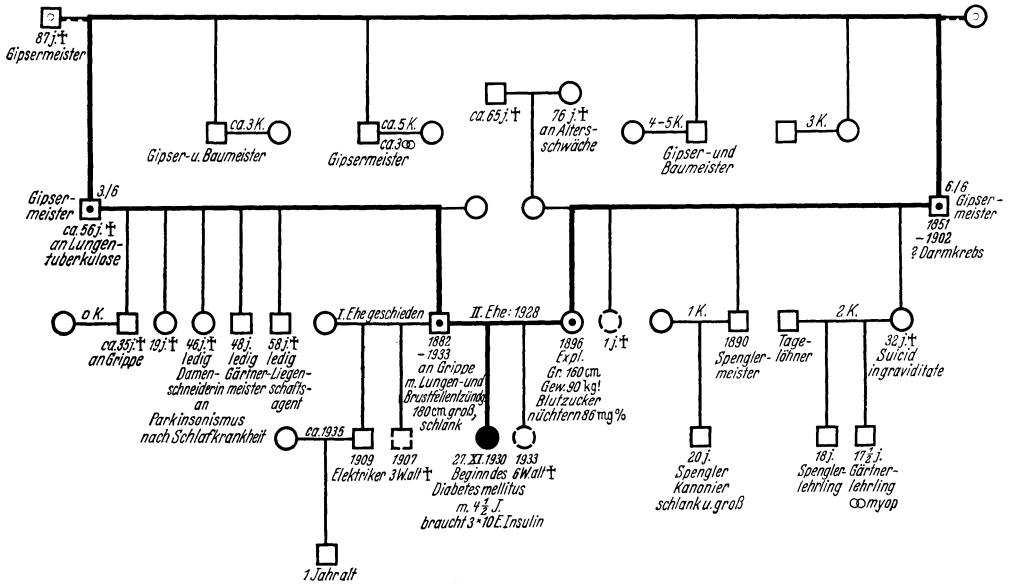


Abb. 35. Kindlicher Diabetes mellitus aus Vetternehe 1. Grades. (Eigene Beobachtung.)

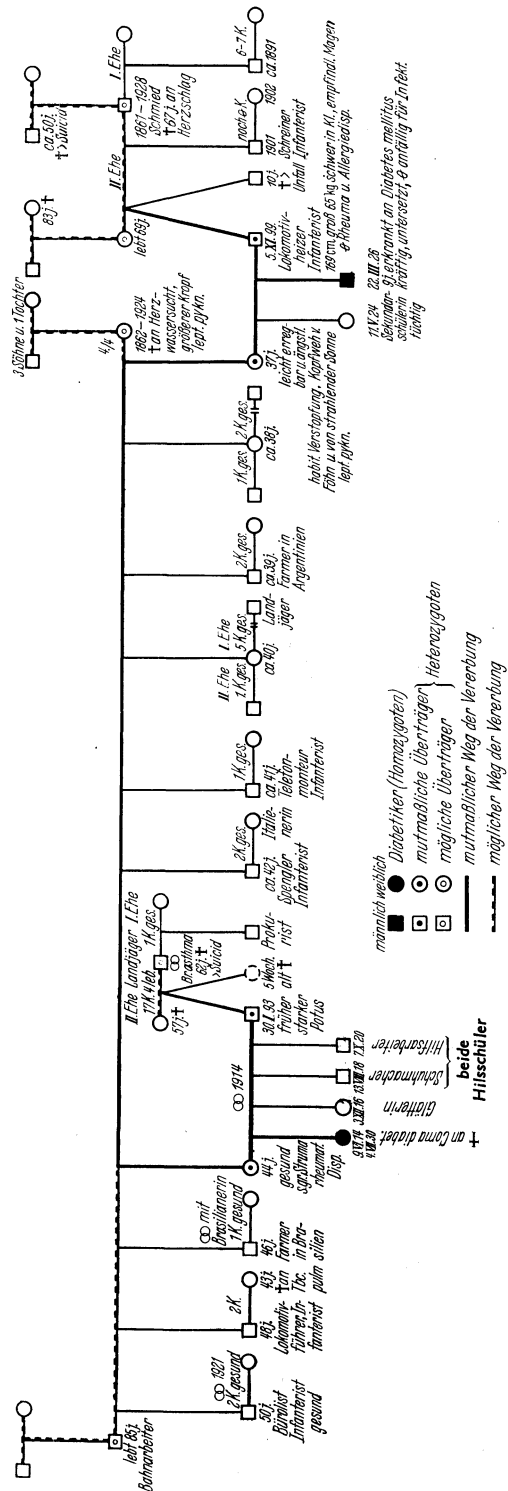
der Häufigkeit und damit zweifellos hohen Bedeutung der Verwandtenehen für die Manifestation des Diabetes mellitus gelangt.

Die systematische Erforschung der Diabetikerfamilien in der Schweiz ergab eine recht beträchtliche Häufigkeit von elterlicher Konsanguinität, und zwar vor allem bei jugendlichen Zuckerkranken (E. HANHART 1939). Es stellte sich dabei heraus, daß über die Hälfte der Basler Fälle aus einigen nahe beieinanderliegenden, vom Verkehr abgelegenen Gemeinden des benachbarten Staates

Baden stammten. Wie wenig man sich auf Einträge in Krankengeschichten selbst gut geführter Kliniken verlassen kann, zeigt folgende Beobachtung:

Hier hatte es die Mutter den Spitalärzten verhehlt, daß sie und ihr Mann so nahe „ins Blut geheiratet“ hätten! Anhänger der Meinung, daß die Zuckerkrankheit und Fettsucht miteinander alternieren, würden die vorwiegend endogene Fettsucht dieser Frau als Äußerung derselben, zu Diabetes mellitus führenden Anlage gehalten und deren Dominanz angenommen haben; die elterliche Blutsverwandtschaft läßt die Recessivität jedoch als viel näherliegend erscheinen, womit freilich die Homozygotie der Mutter noch nicht ausgeschlossen ist. Als — wie wir sehen werden — typisch ist der *Suicidfall* bei einer Mutterschwester hervorzuheben; auch der postencephalitische Parkinsonismus einer Vaterschwester ist vielleicht nicht zufällig. Die weitere Verfolgung derartiger an sich noch nicht viel beweisender Sippen- tafeln wird mit der Zeit völlige Sicherheit hinsichtlich des Erb- ganges verschaffen (s. Abb. 35).

Sehr für Recessivität spricht auch, wenn Geschwister, die selbst frei vom Merkmal sind, diabetische Kinder aus Ehen mit ebensolchen Partnern erzeugt haben. In Sippschaftstafel III von F. STEINER (1936) hatte die eine von zwei Halbschwestern 2 zuckerkrankte Töchter und die andere einen gleichbehafteten Sohn. In bestehender von mir untersuchten Sippe aus der Basler Landschaft ist das älteste von den 4 Kindern einer 44jährigen Frau nach klinischer Diagnose im Alter von 16 Jahren an Coma diabeticum gestorben und das zweite der beiden



Kinder ihrer 37jährigen Schwester seit dem 9. Jahr an Diabetes mellitus erkrankt (s. Abb. 36).

Beide jugendlichen Diabetiker dieser Sippe sind väterlicherseits, der eine durch den Großvater, der andere durch einen Urgroßvater mit *Suicid* belastet. Das Herausmendeln des Merkmals erfolgte hier ohne nähere elterliche Blutsverwandtschaft, und zwar offenbar nur deswegen, weil die beiden mutmaßlich heterozygotischen Mütter einer so kinderreichen Geschwisterschaft angehören, in welcher ungefähr 5 latente Überträger einer recessiven Diabetesanlage vorhanden sein dürften.

Daß der Grund für den Selbstmord des Großvaters schwerstes *Bronchialasthma* war, spricht im Sinne des Bestehens eines neuro-arthritischen Terrains auch in dieser zugeheirateten Familie.

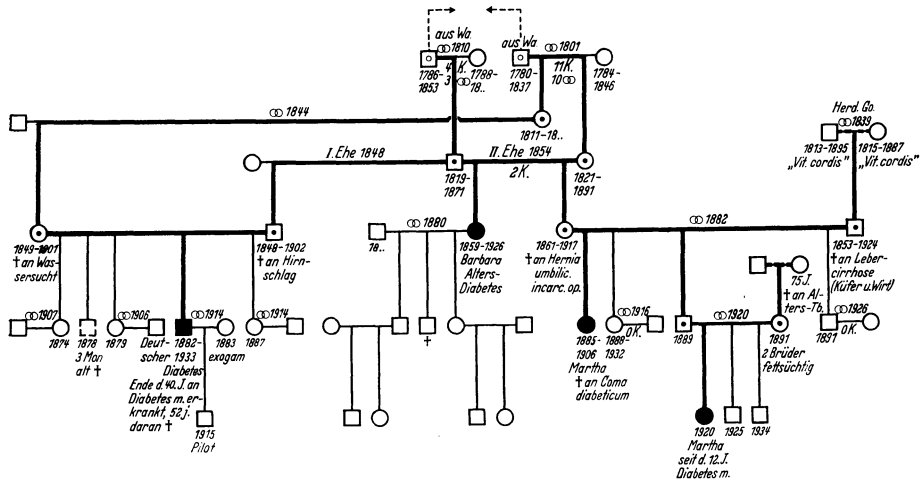


Abb. 37. Vierfache, zum Teil ineinandergreifende Seitenbelastung mit Diabetes mellitus in einer Sippe ohne Blutsverwandtenehen. (Nach E. HANHART, 1939.)

Es sei aber an dieser Stelle ausdrücklich betont, daß Vergesellschaftungen von Asthma bronchiale mit Diabetes mellitus nach meiner Erfahrung nicht häufig vorkommen. Man vergleiche hierüber die Statistik von N. SWERN (1931) aus Philadelphia, der unter 4000 Asthmatikern bloß 6 Zuckerkranken fand, so daß er sogar von einem gegenseitigen Ausschließen beider Affektionen spricht.

In einer wieder aus der südwestlichen Dreiländerecke Badens stammenden Sippe waren ebenfalls Vetter und Kusine, aber erst anfangs der 40er bzw. 50er Jahre an Diabetes mellitus erkrankt.

Trotz fehlender bzw. genealogisch nicht nachweisbarer elterlicher Konsanguinität zeigt folgende Sippe aus einem relativen Inzuchtgebiet des Züricher Oberlandes höchst charakteristische Verhältnisse bezüglich der Seitenbelastung der im kindlichen Alter an Diabetes mellitus erkrankten Probandin (rechts unten in Abb. 37). Die kirchenbuchmäßig festgestellten Verwandtschaftsbeziehungen muten hier wie ein seltenes Experiment der Natur an:

Da der 1819—1871 lebende Urgroßvater aus seiner zweiten Ehe eine zuckerkranken Tochter und von seinen beiden gesunden Kindern zwei diabetische Enkel und außerdem eine zuckerkranken Urenkelin hatte, liegt die Annahme nahe, sowohl er als seine zweite Frau und deren 1811 geborene Schwester seien Heterozygoten für Diabetes mellitus gewesen. Stellt sich doch heraus, daß der Sohn, 1848—1902, wenn auch nicht ins Blut, so doch in die Verwandtschaft geheiratet hat, indem er die Nichte seiner Stiefmutter zur Frau nahm.

Das einstweilige Fehlen einer Erklärung für die Belastung der beiden zugeheirateten Ehepartner, geb. 1853 bzw. 1891, beeinträchtigt den Wert obigen Stammbaums keineswegs.

Die überaus auffallende Tatsache des in dieser Sippe von Generation zu Generation ungefähr gleichmäßigen Vorrückens des Erkrankungsalters, so daß wir zuerst einen Altersdiabetes, dann einen mit etwa 40 Jahren erkrankten, darauf einen

juvenilen und schließlich einen infantilen Fall vor uns haben, ist kaum anders als im Sinne des immer noch umstrittenen Phänomens der *Anteposition*, zu verstehen, welche hier kaum als statistischer Trugschluß abgetan werden kann.

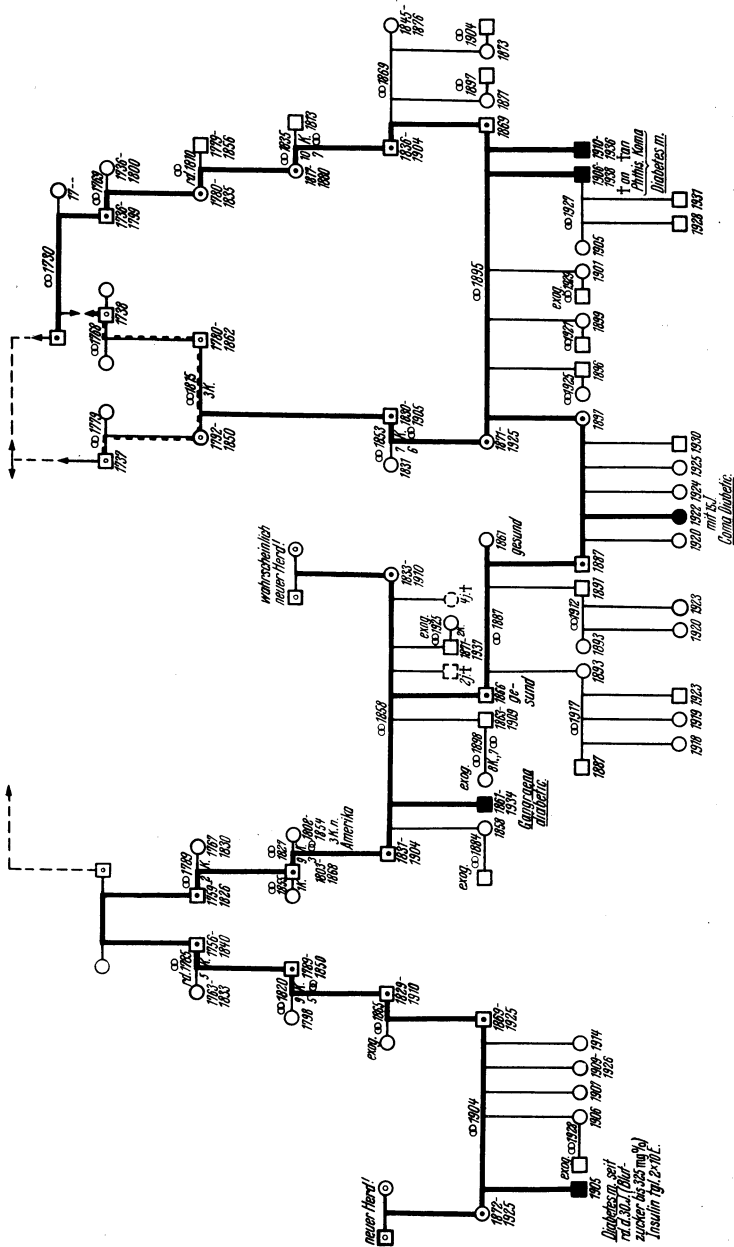


Abb. 38. Vierfache Seitenbelastung einer Probandin mit infantilem Diabetes mellitus über beide Eltern. (Nach E. HANHART, 1939.)

Auch in der nächsten, aus einem relativen Inzuchtgebiet des Kt. Bern gewonnenen Sippentafel, in der sich die mutmaßliche Heterozygotie bei beiden Eltern der mit 15 Jahren an Diabetes mellitus erkrankten Probandin ohne weiteres aus deren gleichartiger Belastung erklärt, ist das Erkrankungsalter innerhalb dreier Generationen immer tiefer gerückt (s. Abb. 38).

Die Eltern der beiden im Spital an den Folgen schweren Diabetes juvenilis verstorbenen Onkel der Probandin scheinen im IV.—V. kanonischen Grade konsanguin gewesen zu sein, was sich — wie durch die beiden Pfeile in der Tafel angedeutet sei — genealogisch wahrscheinlich machen, jedoch nicht völlig sicherstellen ließ.

Die etwas entfernte Verwandtschaft zwischen dem Großonkel der Probandin und dem ganz links auf der Tafel verzeichneten juvenilen Diabetiker bedeutet für den, der die Eigentümlichkeiten des einfach-recessiven Erbgangs kennt, schon einen recht wichtigen Hinweis auf eine gemeinsame Belastungslinie. Man vergleiche hiezu die Sippentafeln von HANHART betreffend die hereditäre Ataxie im Kapitel über die Mutationen beim Menschen (Bd. I) und hüte sich davor, derartige Konsanguinitäten III.—VI. Grades für unerheblich zu halten.

So zeigte sich z. B. in einem meiner hier nicht abgebildeten Stammbäume, daß der Vater eines mit 14 Jahren an Zuckerkrankheit verstorbenen Mädchens eine Kusine II. Grades hatte, die 24-jährig einem Coma diabeticum erlag. Auffällig ist hierbei noch, wie die gerade um 20 Jahre jüngere Patientin etwa 10 Jahre früher an Diabetes mellitus erkrankte.

In einer früher sogar als selbständige Republik in sich abgeschlossenen Schwyzer Gemeinde lassen sich die aus den ärztlichen Todesbescheinigungen zu erhebenden Diabetesfälle in zwei Sippen gruppieren, deren genealogischer Zusammenhang sehr wahrscheinlich, aber nicht mehr ganz sicher nachzuweisen ist. Die größere Sippe (G II in Abb. 39) enthält links drei *juvenile* und rechts drei *Altersdiabetiker*, außerdem bemerkenswerterweise einen Fall von bloß temporär aufgetretener Zuckerkrankheit beim Halbbruder (s. links außen) jenes mit 35 Jahren an Tuberkulose verstorbenen Merkmalsträgers, 1863—1898.

Daß der noch gesunde, 71-jährige, aus derselben Vetternehe III. Grades stammende Bruder des letzteren mit einer im V. kanonischen Grade blutsverwandten Frau, geb. 1868, wieder einen diabetischen Sohn hat, der in den 20er Jahren erkrankte, ist an sich schon recht typisch für einfach-recessiven Erbgang. Ebenso, daß die Mutter einer 55-jährig verstorbenen Diabetikerin (auf der rechten Hälfte der Tafel Abb. 39) einen Vetter hatte, der mit 63 Jahren der Zuckerkrankheit erlag.

Hier war es zufolge günstiger genealogischer Quellen möglich, sämtliche Belastungslinien mindestens einfach, zum Teil sogar vierfach auf ein etwa 1620 kopuliertes, gemeinsames Stammelternpaar zurückzuführen; weitaus die meisten davon münden bereits in die 1652 geschlossene Ehe des mutmaßlichen Heterozygoten, geb. 1627, und nicht weniger als 5 in diejenige seines Sohnes, geb. 1675, also in eine etwa 1700 eingegangene Ehe ein. Gerade die auf der Tafel durch Strichelung¹ bezeichneten vielfältigen Möglichkeiten der Übertragung einer heterozygoten Anlage erhöhen die Wahrscheinlichkeit, daß jeweils eine davon den wirklichen Weg der Belastung darstellt und diese von einer autochthon entstandenen Mutation ausgeht. Nach unseren Erhebungen ist der Diabetes mellitus in jenem Teile der Innerschweiz sonst nicht so verbreitet, daß ein Hineinspielen von Belastungen seitens zugeheirateter Personen unbedingt für näherliegend erachtet werden müßte. Auch spricht die Tatsache, daß wir an anderen Orten mit weniger stark konsanguiner Bevölkerung ganz ähnliche Verhältnisse nachweisen konnten (vgl. die beiden nächsten Sippen) stark für die Richtigkeit obiger Annahme.

Der linkerseits auf der Abstammungstafel Abb. 39 verzeichnete Fall eines bloß *temporären Diabetes*, der schon nach mäßiger Diäteneinhaltung verschwand, ist nach den Erfahrungen an eineiigen Zwillingen als auf Homozygotie beruhend aufzufassen, ebenso derjenige auf der linken Seite der folgenden Diabetiker-sippe aus dem französisch sprechenden Teil des Mittelwallis (s. Abb. 40).

Entscheidend für die Auffassung im Sinne monohybrider Recessivität ist hier nicht etwa bloß der Umstand, daß die beiden rechts stehenden Geschwisterschaften mit infantilem bzw. juvenilem Diabetes mellitus Eltern haben, die im IV. Grade blutsverwandt sind, vielmehr daß sich diese beiden Konsanguini-

¹ Diese neben durchgezogenen Linien angebrachten Strichelungen bedeuten also verschiedene Möglichkeiten der Übertragung der angenommenen einfach-recessiven Erbanlage. Die betreffenden Linien sind sämtlich *genealogisch gesichert!*

täten auf dasselbe Ahnenpaar, kopuliert 1752, beziehen und daß dieses auch die drei übrigen Familien mit Diabetikern, wenn auch nur über jeweils einen

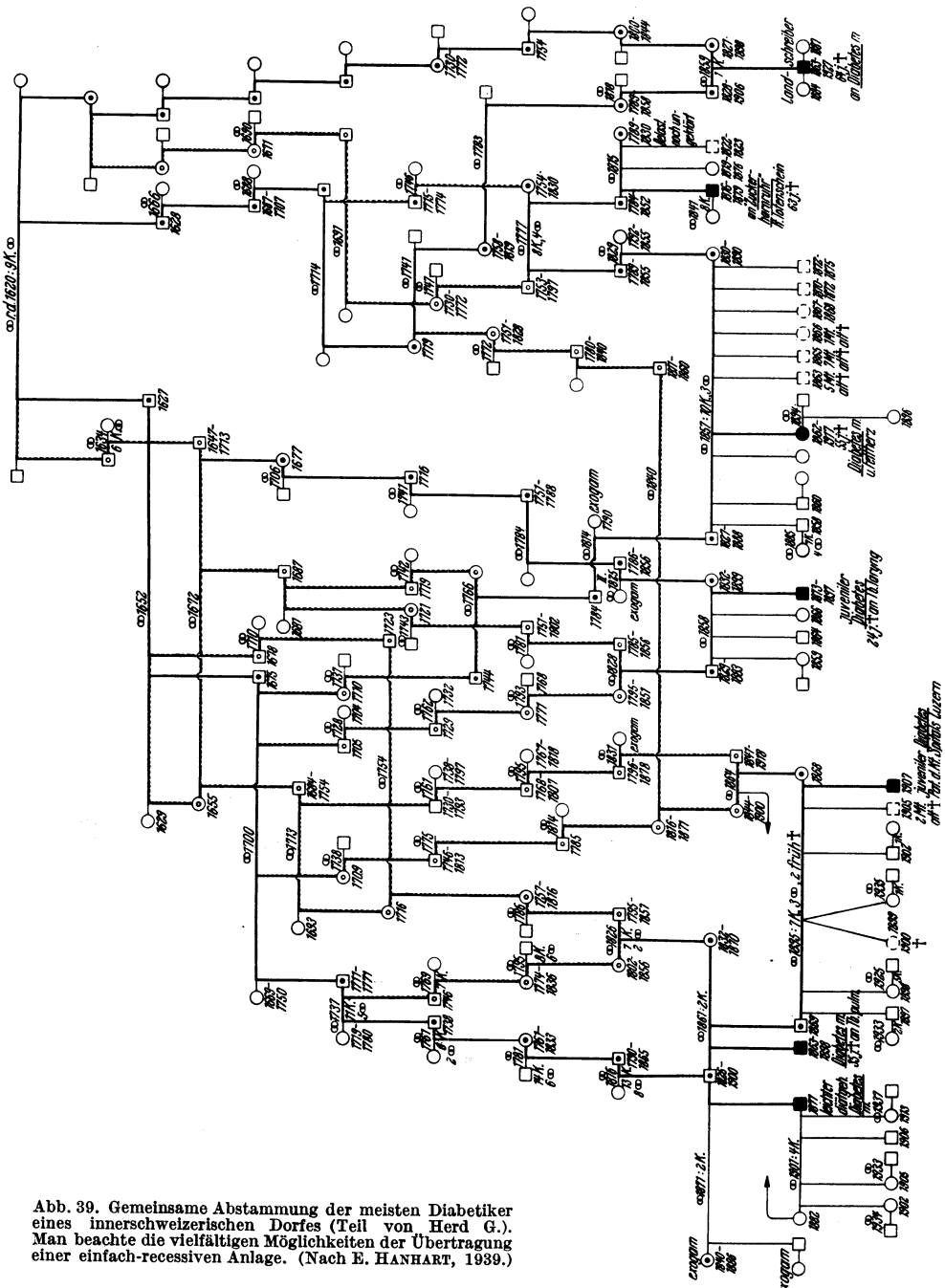


Abb. 39. Gemeinsame Abstammung der meisten Diabetiker eines innerschweizerischen Dorfes (Teil von Herd G.). Man beachte die vielfältigen Möglichkeiten der Übertragung einer einfach-rezessiven Anlage. (Nach E. HANHART, 1939.)

Elter belastet. Bemerkenswert ist weiter, daß der Altersdiabetiker (links von der Mitte der Tafel) der Vetter des Vaters eines schon mit 19 Jahren an Coma diabeticum verstorbenen Patienten ist.

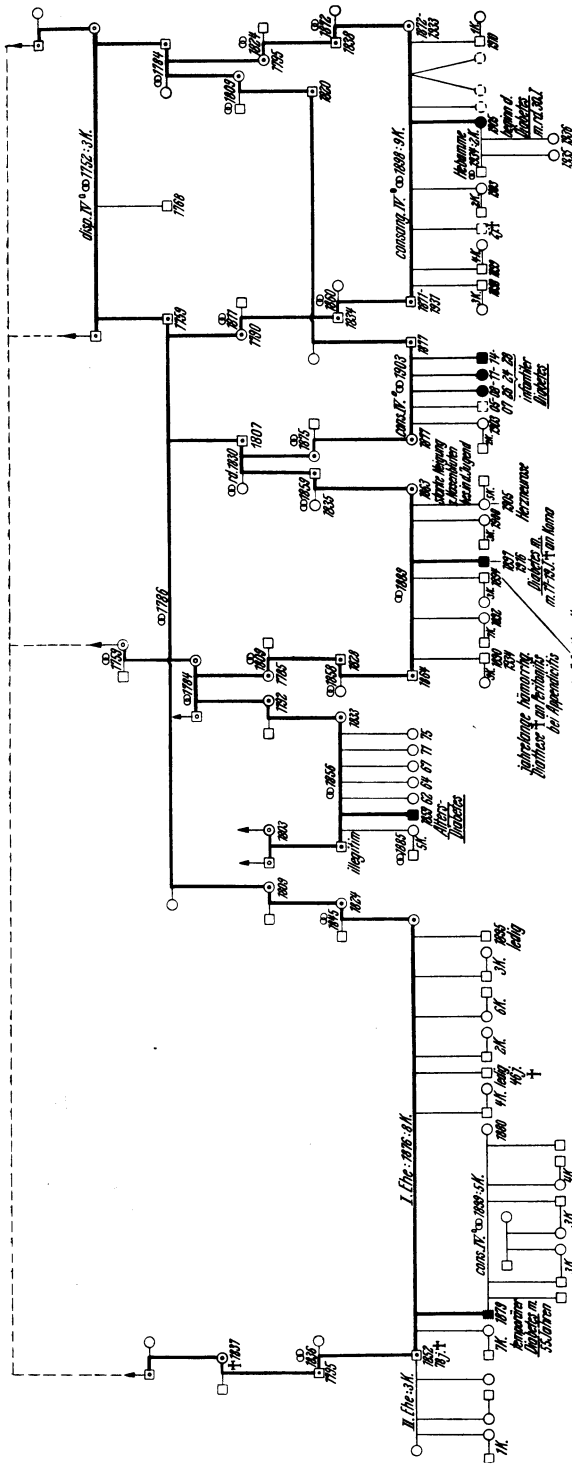


Abb. 40. Gemeinsame Abstammung der Zuckerkranken verschiedensten Alters eines Gebirgsdorfes. N.B. Man beachte die beiden auf dieselben Ahnen zurückführenden Vetternehen III. Grades (= Konsanguinitäten IV. Grades). (Nach E. HANHART, 1939.)

Die auf der Zeichnung angebrachten Strichelungen und Pfeile sollen andeuten, daß an Hand weiter zurückreichender Kirchenbücher wohl auch hier der Nachweis eines vollkommen in sich geschlossenen Konsanguinitätskreises und damit des Zusammenlaufens sämtlicher Heterozygotenlinien in einem gemeinsamen Stammpaar zu erbringen gewesen wäre.

Gleiches gilt für die ähnliche Verhältnisse zeigende nächste Diabetikersippe aus einem Inzuchtgebiet der Nordschweiz, das in den letzten 3 Generationen schon eine stärkere Zuwanderung aus anderen Gegenden erfuhr, so daß nur ein Teil der von dort stammenden Zuckerkranken in folgender Sippe (Abb. 41) vereinigt werden konnte.

Aus dieser Abstammungstafel geht hervor, daß die Eltern des 1925 geborenen und mit 10 Jahren an Diabetes mellitus erkrankten Patienten des Zürcher Kinderspitals im III.—IV. Grade blutsverwandt sind, und zwar in einer Aszendenzlinie, die noch zwei weitere im jugendlichen bzw. im mittleren Alter zuckerkrank gewordene Seitenverwandte belastet; die eine davon ist die Tante, der andere ein Vetter II. Grades unserer Probandenmutter. Sehr wichtig ist, daß die mütterliche Aszendenzlinie dieses letzteren, mit 20 Jahren an Coma diabeticum verstorbenen Kranken 6 Generationen höher zu demselben Ahnenpaar, kop. 1714, hin-
 aufführt, von welchem sämtliche 5 übrigen Diabetesfälle der Sippe in mindestens einer Linie abstammen. Es beruht dies in Anbetracht der nurmehr mäßigen Inzucht der betreffenden Bevölkerung keineswegs auf Zufall; zeigen doch die beiden mittleren der auf dieses gemeinsame Ahnenpaar zurückführenden

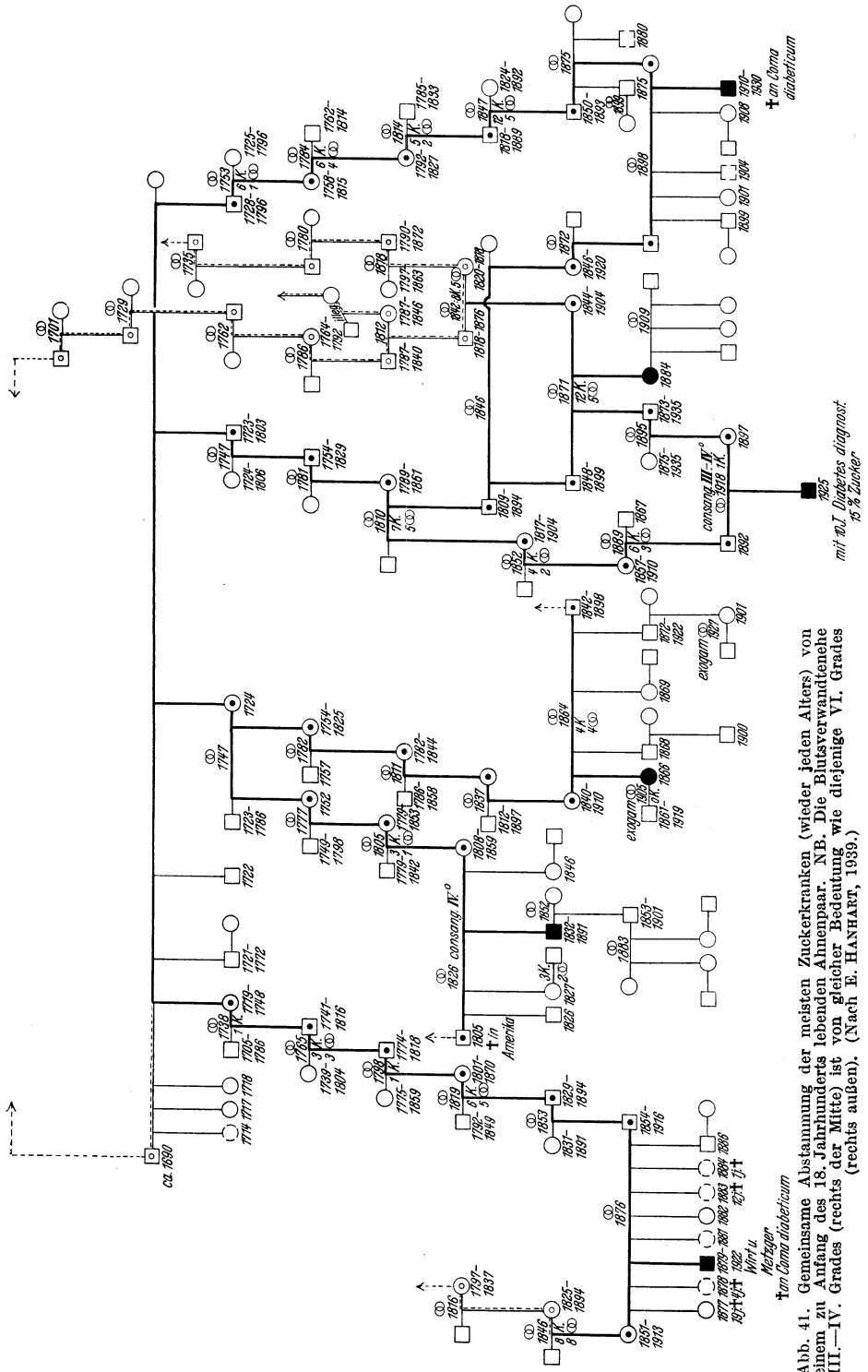


Abb. 41. Gemeinsame Abstammung der meisten Zuckerkranken (wieder jeden Alters) von einem im Anfang des 18. Jahrhunderts lebenden Ahnenpaar. NB. Die Blutsverwandtenehe III.—IV. Grades (rechts der Mitte) ist von gleicher Bedeutung wie diejenige VI. Grades (rechts außen). (Nach E. HANHART, 1939.)

Abstammungslinien je eine Verzweigung in der 2. bzw. 4. Nachkommenreihe, so daß die vorliegende Belastungsverteilung kaum anders denn im Sinne einer Aufspaltung nach dem MENDELSCHEN Gesetz aufgefaßt werden kann, ganz abgesehen davon, daß gerade 4 von den 8 überlebenden Kindern jenes anfangs des 18. Jahrhunderts lebenden Ahnenpaares als Heterozygoten betrachtet werden müssen, was der Durchschnittsproportion aus der Kreuzung $DR \times DD = 2 DD + 2 RD$ zufällig genau entspricht.

Wären noch ältere genealogische Quellen vorhanden, so würde sich diese Sippe als Teilstück einer wohl viel größeren Abstammungstafel ergeben haben, ähnlich wie dies in dem großen Diabetesherde G. wahrscheinlich gemacht werden konnte.

Die sich über die ganze Schweiz erstreckende Sammelforschung HANHARTS über die Entstehung und Ausbreitung des Diabetes mellitus hat auffällige regionäre Unterschiede ergeben, die auf das Bestehen bzw. Fehlen von *Diabetesherden* schließen lassen; während z. B. im Kt. Uri noch kein sicherer Fall von juvenilem oder gar infantilem Diabetes mellitus aufzufinden war, ist im benachbarten, jedoch durch konfessionelle Schranken seit drei Jahrhunderten von jenem abgeschlossenen Kt. Glarus eine ganze Reihe von Kindern und jüngeren Leuten eines Blutsverwandtschaftskreises der Zuckerkrankheit zum Opfer gefallen. Die einschlägigen genealogischen Untersuchungen sind noch im Gang, haben aber bereits Verhältnisse ergeben, die wie übrigens noch eine beträchtliche Anzahl unveröffentlichter Sippentafeln nahezu ausschließlich für einfache Recessivität sprechen und öfters sogar die mutmaßliche Heterozygotie fast aller Eltern von Merkmalsträgern durch deren meist kollaterale Belastung mit Diabetes mellitus aller Altersstufen zu erklären erlaubten.

Die nachweisbare Herkunft der meisten Schweizer Diabetesfälle aus ländlichen Inzuchtgebieten macht es verständlich, daß von den bis anfangs 1939 von HANHART untersuchten Diabetikerfamilien, ausgehend zunächst von den 79 Primärfällen der Universitätsklinikern Zürich und Basel, nur 3 auf *Juden* entfallen. Wenn PRIESEL und WAGNER (1929) auf 108 diabetische Kinder in Wien nicht weniger als 30, d. h. über 7mal mehr jüdischer Abstammung fanden, so muß dieser enorme Unterschied größtenteils von äußeren Umständen herrühren, wie dies von den beiden Autoren auch zugestanden wird. Hat doch JOSLIN in seiner Statistik über 395 zuckerkrankte Kinder in USA. bloß einen Prozentsatz von 6,1 Juden angegeben.

Um etwaige Besonderheiten des Diabetes in jüdischen Sippen bezüglich Manifestationsalter, Erbgang und Begleiterscheinungen herauszustellen, hat HANHART (1939) seine Familienforschungen auch auf seit mehreren Generationen in der Schweiz lebende israelitische Sippen ausgedehnt und dabei u. a. folgende trotz ihres raschen sozialen Aufstieges sehr kinderreiche Sippen aufnehmen können:

7 dort zum Teil erst in hohem Alter erkrankte Diabetiker haben ihrerseits allerdings auffallend viel weniger Kinder als ihre allem nach heterozygoten Geschwister, so daß aus dem fast völligen Fehlen von Manifestationen in direkter Linie noch kein Schluß auf Recessivität gestattet ist, wohl aber daraus, daß 5 ihrer Geschwister ohne selbst zuckerkrank zu werden, diabetische Kinder hatten, zwei davon, indem sie sich mit gleichbelasteten Partnern verheirateten. Diese Geschwister sind zumeist über 70jährig gestorben, ohne klinische Zeichen von Diabetes mellitus zu manifestieren; die Schwester zweier Altersdiabetiker und Mutter dreier im 4. bzw. erst im 7. Jahrzehnt zuckerkrank gewordenen Kinder ist sogar trotz ihres schweren chronischen Alkoholismus, der zu Polyneuritiden führte, bis zu ihrem Tode mit 72 Jahren von Diabetes mellitus verschont geblieben. Dasjenige ihrer 6 Kinder, das mit bereits über 75 Jahre gleicherweise noch frei vom Merkmal ist, aber nach dem 7. Kind eine zeitlang an M. Basedow litt, hat mit einem 66 Jahre alt gewordenen Bruder eines Altersdiabetikers eine Tochter gezeugt, die als Kind kerngesund schien, jedoch mit 15 Jahren an so schwerem Diabetes mellitus erkrankte, daß sie 1910 einem Koma erlag.

Angesichts der in dieser Sippe vorhandenen Häufung von M. Basedow und Migräne sowie verschiedenen Idiosynkrasien muß hervorgehoben werden, daß

so gut wie keiner der darin aufgetretenen 16 Diabetiker zugleich auch Träger einer ausgesprochen hyperthyreotischen Konstitution oder einer allergischen Bereitschaft höheren Grades ist; insbesondere geht die reichliche Manifestation schwerer Migräne sehr deutlich auf die von einer zugeheirateten Hemikranikerin eingeschleppte Anlage zurück. Die Erblinien für diese sich dominant vererbenden Anomalien verlaufen sowohl unter sich als auch hinsichtlich des Diabetes so klar getrennt, daß die Annahme eines übergeordneten Faktors im Sinne einer „arthritischen“ Veranlagung unnötig erscheint. Damit soll die Möglichkeit einer gewissen Terraingemeinschaft der einschlägigen Partialkonstitutionen nicht geleugnet werden. Sehr auffällig bleibt indessen das *völlige Fehlen echter Gicht* bei den großenteils überernährten, in alcoholicis allerdings nicht unmäßigen Angehörigen dieser zu beträchtlichem Wohlstand gelangten Sippe, sowie deren geringe Behaftung mit Steinleiden und rheumatischen Affektionen.

Auch die (Abb. 42 auf Tafel 1) ostjüdische Sippe hätte kaum zur Konzeption des Begriffes „Arthritismus“ Anlaß gegeben, da sich darin nur eine einzige Person mit einer Gelenkerkrankung findet. Die betreffende ist zwar Schwester, Mutter und Großmutter von Diabetikern, scheint aber selbst nicht zuckerkrank geworden zu sein. Daß es 4 von ihren 10 Kindern wurden, läßt sich ebensowenig wie die scheinbare Dominanz in der 3. Generation gegen die Annahme einfacher Recessivität auswerten, die freilich die Heterozygotie der Mutter des mit 15 Jahren an Diabetes mellitus verstorbenen Merkmalsträgers voraussetzt.

Aus dem starken Vorrücken des Erkrankungsalters in den drei aufeinanderfolgenden Generationen darf nicht etwa auf echte Dominanz geschlossen

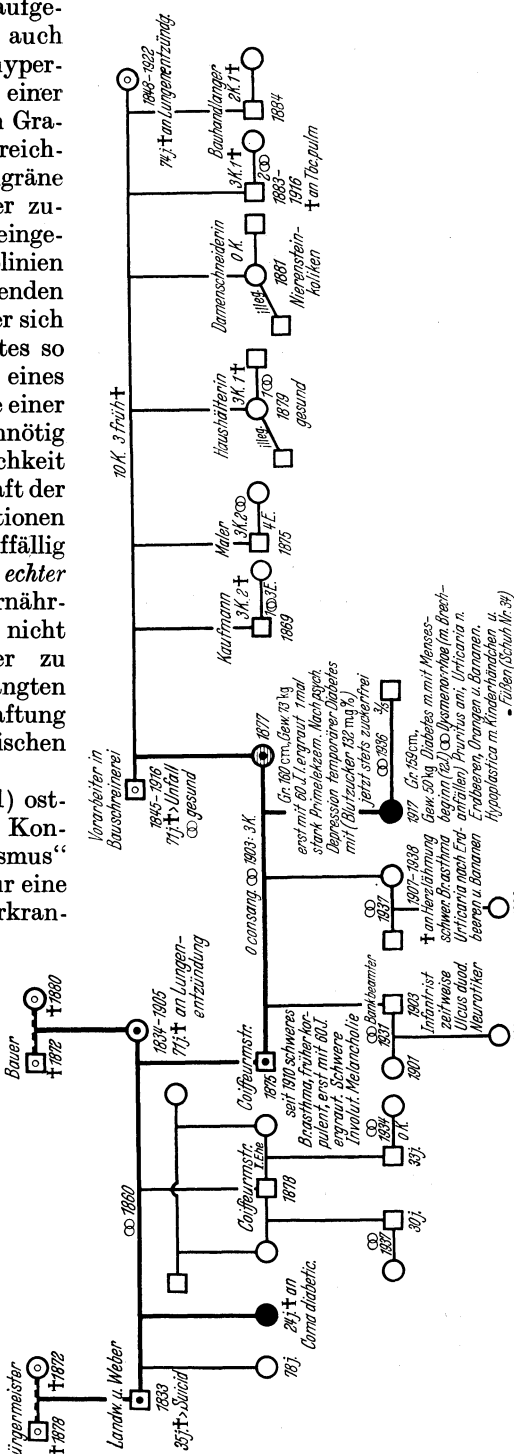


Abb. 43. Wahrscheinliche Pseudodominanz von Diabetes mellitus. (Eigene Beobachtung.)

werden; dagegen spricht die seltene Tatsache, daß einer der Diabetiker dieser Sippe außer seinen zwei ehelichen noch 4 illegitime Kinder von 4 Müttern ganz anderer Herkunft hat, die wie die ersteren bisher frei vom Merkmal blieben, nicht unerheblich für Recessivität.

Klarer liegen die Verhältnisse in vorstehender Sippe aus Süddeutschland (Abb. 43). Hier weist der juvenile Diabetes einer Schwester des bereits 64jährigen Vaters der Probandin auf dessen Heterozygotie hin, so daß wir es in

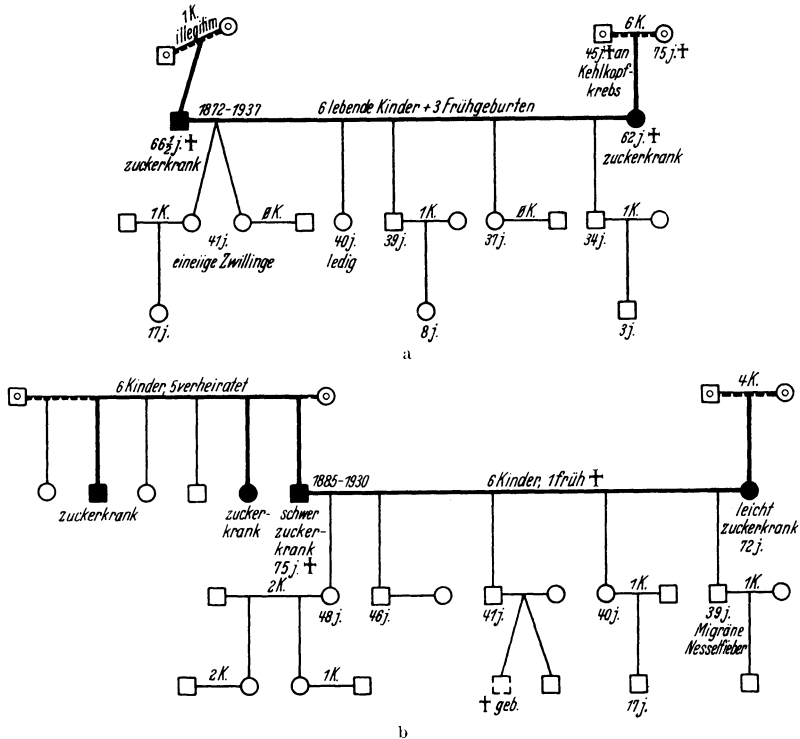


Abb. 44a und b. Zwei Familien mit bisher völligem Freibleiben der direkten Nachkommen sämtlich zuckerkranker Eltern. (Eigene Beobachtung.)

Anbetracht der als homozygot anzunehmenden Mutter mit einer Verbindung von $DR \times RR$ zu tun haben, welche durchschnittlich in 50% Homozygoten herausmendeln läßt. Die übrige Belastung der seit ihrem 13. Lebensjahr diabetischen und zugleich ungewöhnlich hypoplastischen Probandin mit *Suicid* des Großvaters und schwerem Bronchialasthma von Vater und Schwester sowie Nierensteinen einer Tante mütterlicherseits ist einigermaßen charakteristisch, aber noch kein Beweis für eine neuroarthritische Grundanlage, aus deren Boden je nach dem Mitwirken von Nebengenen bald dieser, bald jener Bestandteil dieses proteustartigen Anomalienkomplexes herauswüchse.

Nach der Betrachtung mutmaßlicher Verbindungen im Sinne von $DR \times DR$ und $DR \times RR$ wäre unsere Annahme eines einfach-recessiven Erbgangs der meisten Anlagen zu Diabetes mellitus noch an Familien zu prüfen, welche der *Recessivkreuzung* $RR \times RR$ entsprechen. Das theoretisch zu verlangende 100%ige Befallensein der Kinder zweier Homozygoter kann in Anbetracht der Altersdisposition des Diabetes mellitus höchstens in solchen Geschwisterschaften erwartet werden, die bereits die kritischen Jahrzehnte zwischen 40 und 60 erreicht haben. Die spärlichen Angaben im Schrifttum verraten hierüber leider

nichts. PANNHORST (1936), welcher derartige Verbindungen als „direkten konjugalen Diabetes“ bezeichnet, hat aus 14 solcher Ehen mit 48 Kindern anamnestisch 7 diabetische festgestellt. F. STEINER (1936) fand unter 30 Kindern aus 9 Diabetikerehen 9 Zucker Kranke. Da es sich dabei zumeist nicht um infantile Fälle gehandelt haben dürfte, wären sie mit PANNHORST wohl besser als Nachkommen I. Generation zu benennen. Auch die beiden Mitarbeiter JOSLINS PINCUS und WHITE verfügen noch über relativ wenige entsprechende Erfahrungen, so daß die genaue Übereinstimmung beobachteter und erwarteter Diabetiker aus RR × RR Verbindungen noch nicht viel beweist. Endgültigen Aufschluß vermögen uns einzig systematische Blutzuckerbelastungsproben an möglichst sämtlichen Gliedern von im mittleren Alter stehenden Zwillingsserien zu verschaffen. Einstweilen sind aber auch Einzelbeobachtungen an kinderreichen Geschwisterschaften aus Ehen Zuckerkranker interessant, besonders wenn diese, wie die beiden in Abb. 44 dargestellten, überhaupt keine diabetischen Manifestationen zeigen.

So verfrüht es wäre, aus diesen beiden auffälligen Erfahrungen bereits bindende Schlüsse zu ziehen, so ist doch zuzugeben, daß wir jedenfalls auch mit der Möglichkeit der *Heterogenie* einfach recessiver Anlagen zu Diabetes mellitus zu rechnen haben, eine Überlegung, zu der H. LEMSER (1938) schon auf Grund seiner Zwillingssbeobachtungen gedrängt wurde. Bemerkenswert ist, daß die meisten der im Alter zwischen 39 und 48 Jahren

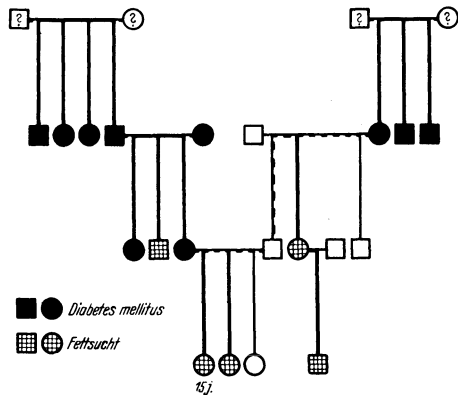


Abb. 45. Scheinbares Alternieren und Vikariieren von Anlagen zu Diabetes mellitus und endogener Fettsucht. (Nach KUGELMANN, 1931.)

stehenden Kinder der diabetischen Eltern in der elsässisch-jüdischen Familie 44b sich bei sehr reichlicher Ernährung wenig körperlich betätigen und dementsprechend *corpulent* geworden sind, ohne daß diese ihre unzumessbare Lebensweise zum Ausbruch eines Diabetes mellitus geführt hätte. Ihre vorwiegend exogene Fettleibigkeit als Ausdruck eines latenten Diabetes mellitus aufzufassen, könnte nur derjenige versucht sein, der, wie z. B. KUGELMANN (1931), mit einem einzigen Stammbaum (s. Abb. 45) die Hypothese des Alternierens der Anlagen zu Diabetes und Fettsucht begründen wollte.

Seine aus didaktischen Gründen hier dargestellte Sippentafel paßt insofern gerade zum Thema, als sie auch eine Verbindung zweier homozygot Zuckerkranker enthält, aus welcher bloß zum Teil wieder Diabetiker hervorgegangen sind. Nach dem, was wir über die mannigfachen Manifestationsschwankungen beim Diabetes mellitus erfahren haben, ist dies nicht weiter verwunderlich und das Befallensein des zur Zeit der Untersuchung nicht diabetischen Sohnes mit endogener Fettsucht wohl am ehesten auf das Hineinspielen einer entsprechenden Erbanlage, wie sie ja an sich schon verbreitet genug ist, zurückzuführen.

Eine sehr wichtige, wenn auch bezüglich des Erbgangs noch nicht sicher zu deutende Beobachtung verdanken wir W. FINKE (1930), der vorsichtig genug ist, trotz des Auftretens von Diabetes mellitus in drei Generationen hier noch nicht unbedingt auf Dominanz zu schließen (Abb. 46). Sie lehrt, daß wir die klinisch so gut wie belanglosen Formen des Diabetes erbbiologisch als voll zu werten haben, was nach den Erfahrungen an teilweise diskordanten EZ allerdings selbstverständlich erscheint. Daß hier von den 8 Kindern zweier

mit leichtem Altersdiabetes behafteter Eltern nur das jüngste, eine 58jährige verstorbene Tochter, frei vom Merkmal blieb, während die übrigen in mittlerem Alter an offenbar schwerer Zuckerkrankheit gestorben waren, legt die Vermutung nahe, es seien tatsächlich sämtliche dieser Geschwister und ebenso ihre Eltern homozygot hinsichtlich einer recessiven Diabetesanlage gewesen. Dagegen spricht jedoch das Auftreten von Diabetes mellitus bei drei Enkeln, welches immerhin als Pseudodominanz aufgefaßt werden könnte unter der Annahme, daß die beiden Väter derselben zufällig heterozygot für Diabetes mellitus gewesen wären.

Dieser Stammbaum von FINKE gehört ähnlich wie der weiter oben erwähnte von KENNEDY (1931) zu denjenigen, deren fortlaufende Ergänzung besonders lohnend sein wird, über die heute aber noch kein abschließendes Urteil hinsichtlich des Erbgangs erlaubt

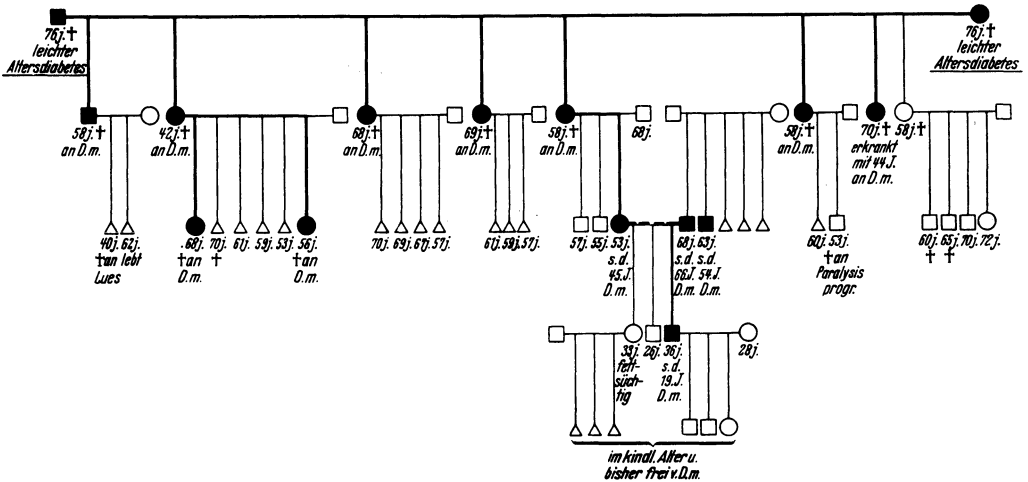


Abb. 46. Wesentlich früher beginnende und schwerere Zuckerkrankheit bei sieben Kindern zweier Eltern mit leichtem Altersdiabetes. (Nach W. FINKE, 1930.)

ist, während dies bei der Mehrzahl der von HANHART aus Inzuchtgebieten gewonnenen Sippentafeln ebenso berechtigt erscheint wie bei den klassischen Heredodegenerationen des zentralen Nervensystems, die als Beispiele von Mutationen beim Menschen in Bd. I ausführlich behandelt wurden.

Wenn die Bedeutung der elterlichen Blutsverwandtschaft beim Diabetes wesentlich weniger stark hervortritt, so wohl nur deshalb, weil wir es dabei mit einer verhältnismäßig häufig neuentstehenden Erbänderung zu tun haben und nicht mit einer jener seltenen Mutationen, deren Manifestation an den Ausbreitungsbereich einer einzigen Nachkommenschaft gebunden ist. Es läßt sich jedoch zeigen, daß jeweils die Diabetiker einer relativ in sich abgeschlossenen Population so nahe miteinander blutsverwandt sind, daß die Konsanguinität ihrer Eltern den Durchschnitt am Ort und noch viel mehr denjenigen des ganzen Landes erheblich überschreitet.

Für das Vorkommen eines *recessiv-geschlechtsgebundenen Erbgangs* bestehen keinerlei Anhaltspunkte. Das häufige Befallensein von Vater und Sohn spricht schon in hohem Grade dagegen. Die Meinung von LABBÉ (1931), daß der Diabetes mellitus häufiger vom Vater als von der Mutter her vererbt werde, läßt sich ebensowenig bestätigen wie die gegenteilige Annahme früherer Autoren.

In *Zusammenfassung der bisherigen Ergebnisse der Familienforschung beim Diabetes mellitus* stellen wir fest, daß

1. beim Diabetes im Erwachsenenalter in durchschnittlich mehr als einem Viertel und bei demjenigen im Kindesalter in 40% aller Spitalfälle eine

Erbbiologie Und Erbpathologie Körperlicher Zustände Und Funktionen II,
ISBN 978-3-642-89051-2, is available at <http://extras.springer.com>



gleichartige Belastung gefunden wird und in der Privatpraxis sogar für die Diabeten aller Altersstufen eine solche von bis über 50%, während sie innerhalb der Gesamtbevölkerung 17—20mal seltener nachzuweisen ist, ferner daß

2. ein *dominanter Erbgang* vorkommt, und zwar nicht ausschließlich bei den gutartigen Formen des mittleren und vorgerückten Lebensalters, daß

3. weitaus die meisten schweren Fälle, vor allem die bereits in der Jugend manifesten mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit *einfach-recessiv* vererbt werden, wobei

4. mit *mindestens zwei verschiedenen Genotypen* zu rechnen ist, ferner daß

5. oft auch leichteste Altersdiabeten als vollwertige Belastungen in den Seitenlinien jugendlicher Zuckerkranker auftreten und daß

6. sowohl in direkter wie in kollateraler Linie sich fast regelmäßig ein zunehmendes Tieferrücken des Erkrankungsalters geltend macht, welches Phänomen der *Anteposition* im letzteren Falle keineswegs als statistischer Trugschluß erklärt werden kann.

Als *dringlichste Aufgaben* in der Familienforschung beim Diabetes mellitus ergeben sich folgende:

1. Die Sammlung weiterer Familien, in denen beide Eltern an sicherem Diabetes mellitus litten und möglichst viele bereits erwachsene Nachkommen haben, also des Resultates von RR × RR-Verbindungen.

Auch L. R. GROTE (1934) betonte die Notwendigkeit, mehr Erfahrungen über die Nachkommenschaft solcher Ehen zu sammeln. Er betrachtet indessen die nach den Tatsachen anzunehmende Recessivität unter dem Gesichtspunkt eines „Als ob“ und glaubt, in Anbetracht der Bindung des Diabetes mellitus an den Formenkreis des Arthritismus, eine „klare Vererbungsweise“ nicht erwarten zu dürfen.

Letztere Auffassung ist als völlig unvereinbar mit dem heutigen Stand unseres Wissens abzulehnen. Auch der Pariser Diabetesforscher M. LABBÉ (1931) ist auf Grund seiner Vererbungsstudien bei Diabetikern längst zur Überzeugung gelangt, daß es sich dabei um eine *umschriebene Krankheitsanlage* und nicht bloß um die Teilerscheinung einer *Diathese* handelt.

2. Bestandsaufnahme der sämtlichen Diabetesfälle in den noch vorhandenen Inzuchtpopulationen und Verfolgung des Konfluierens einzelner *Herde*.

3. Fortlaufende Ergänzung der bisher in Klinik und Spezialpraxis aufgestellten Sippentafeln und weitestgehende Charakterisierung der Nachkommen erwiesener Diabetiker durch *Funktionsprüfungen*.

4. Feststellung aller irgendwie in Betracht kommenden Begleiterscheinungen zur Klärung der konstitutionellen Beziehungen des Diabetes mellitus und der Abhängigkeit seiner Manifestation von diesen.

f) Rassenhygienische Schlußfolgerungen aus der klinischen und erbbiologischen Erkenntnis des Diabetes mellitus.

Da „die Prognose des Diabetes heute nicht mehr von der ursprünglichen Schwere des Falles abhängig ist, sondern von der planmäßigen Insulintherapie“ (UMBER), wird die Mehrzahl der früher innert wenigen Jahren sterbenden schwer Zuckerkranken am Leben erhalten und in ihrer Zeugungsfähigkeit dem Gesunden nahezu gleichgestellt. Während die erfahrenen Diabeteskenner BOUCHARDAT (1883) sowie Altmeister NAUNYN (1900) überhaupt keine bzw. nur eine einzige diabetische Schwangere kannten, so sah allein UMBER in der Insulinära von 1924—1937 57 gravide Diabetikerinnen, von denen er bei 26 über den Verlauf der Geburt und den Gesundheitszustand des Kindes unterrichtet wurde; aus den 15 Schwangerschaften, die nicht unterbrochen worden waren — was nur 3mal wegen besonderer Komplikationen nötig war — gingen lauter normalgeborene, gesunde Kinder hervor. JOSLIN (1937) berichtet aus Boston über 79 Geburten von Diabetikerinnen und zählt unter seinen zuckerkranken

Patientinnen in gebärfähigem Alter nicht weniger als 10% Schwangere. Die Zahl der Totgeburten dabei beträgt 17%, dagegen bei seinen nicht diabetischen Kontrollfällen bloß 3—6%.

Frauen mit Diabetes mellitus können also jetzt sehr wohl gravid werden und ihre Aussicht, ein lebensfähiges Kind zur Welt zu bringen, ist nur um etwa 10% geringer als bei Nichtzuckerkranken.

Andererseits spielt die früher zu den Frühsymptomen auch mittelschwerer Diabetesfälle gehörende *Impotenz* zuckerkranker Männer keine nennenswerte Rolle mehr.

So wirkt sich die moderne Diabetestherapie, eine der größten Errungenschaften der Medizin, in hohem Grade *kontraselektorisches* aus, woraus sich die dringende Notwendigkeit eugenischer Maßnahmen ergibt.

Nach dem, was wir über den Erbgang des Diabetes mellitus wissen, muß damit gerechnet werden, daß selbst die dauernd klinisch gesund bleibenden Eltern und Geschwister von Diabetikern Homozygoten oder mindestens Heterozygoten sein können. Deshalb ist die weitere Fortpflanzung von Eltern, die bereits ein diabetisches Kind haben, auch dann unerwünscht, wenn sich gar keine Belastung in der Sippe nachweisen läßt. Ist jedoch eine solche bei einem Ehekanidaten vorhanden, so sollte mindestens der Partner davon frei sein. Eine Blutsverwandtenehe darf von noch so gesund scheinenden Abkömmlingen aus Sippen mit Diabetes mellitus nur dann eingegangen werden, wenn sich die in Kauf zu nehmende Ahnengemeinschaft der Kinder nachweisbar nicht auf Angehörige mutmaßlicher Heterozygotenlinien bezieht. Deren Kenntnis setzt die eingehende Prüfung seitens eines mit einer klinischen Diabetesstation zusammenarbeitenden Erbarztes voraus.

Von den Geschwistern Zuckerkranker wäre zu wünschen, daß sie möglichst wenig Nachkommenschaft haben, von den Diabetikern selbst zu verlangen, daß sie sich der Fortpflanzung völlig enthalten, was am sichersten durch die künstliche Unfruchtbarmachung erreicht würde. Das aus der nahezu gesicherten Tatsache des meist einfach-recessiven Erbgangs beim Diabetes mellitus ohne weiteres verständliche Gesundbleiben sehr vieler Kinder diabetischer Frauen rechtfertigt deren Vermehrung keineswegs, da es dadurch zu einer enormen Zunahme von latenten Überträgern (Heterozygoten) kommen muß und bei der schon heute recht beträchtlichen Verbreitung diabetischer Erbanlagen öfters auch ein Zusammentreffen mit einem heterozygoten Partner und damit eine manifeste Zuckerkrankheit bei durchschnittlich der Hälfte der Kinder solcher Ehen zu befürchten ist. Die Hoffnung PANNHORSTS, es werde eine Diabetesanlage durch Zuheirat eines davon freien Partners allmählich „verwässert“, ist leider unbegründet. Der Vorschlag dieses Autors, Diabetiker möchten sich möglichst untereinander verheiraten, ist vom eugenischen Standpunkt zu begrüßen, setzt aber als *conditio sine qua non* voraus, daß einer der beiden Partner zuvor sterilisiert wird.

Mit UMBER und LEMSER (1938) wird man mit Diabetes mellitus nur belasteten Ehekanidaten um so eindringlicher von einer Eheschließung abraten, je schwerer der Charakter der vorgekommenen Diabetesfälle in den betreffenden Familien war; man soll sich, wie aus einer Reihe der hier dargestellten Sippentafeln hervorgeht, andererseits aber ja nicht verleiten lassen, das Vorhandensein bloßer Altersdiabetes als bedeutungslos für die Nachkommenschaft zu betrachten, da diese öfters der leichte Ausdruck schwerwiegender Anlagen sein können, die sich von Generation zu Generation früher und gefährlicher geltend machen.

Daß der Diabetes mellitus nicht zu den Erbkrankheiten gehört, die unter das deutsche Gesetz zur *Verhütung erbkranken Nachwuchses* vom 14. Juli 1933

fallen, wird von den auf dem Gebiete der Erbpathologie des Stoffwechsels erfahrenen Ärzten so gut wie allgemein begrüßt, trotzdem eine überdurchschnittliche Belastung der Diabetiker mit Nerven- und Geisteskrankheiten festzustellen ist (FR. CURTIUS 1936, H. THEN BERGH 1939, E. HANHART 1939). Befinden sich doch namentlich unter den jugendlichen Diabetikern auffällig viele über den Durchschnitt Begabte und nur ganz selten asoziale Charaktere. Auch kann der Diabetiker bei geeigneter Behandlung und Kontrolle dem Gesunden an sozialer Wertigkeit nahezu gleichgestellt bleiben, während der Zucker Kranke ohne geeignete Therapie sowieso bald unfruchtbar und von seinem traurigen Schicksal ereilt wird.

Da auch ein schwerer Diabetes mellitus kein Heiratsverbot nach dem *Ehegesundheitsgesetz* vom 18. Oktober 1935 bedingt, selbst wenn beide Partner derart behaftet sind, bleibt auch im Deutschen Reich dem Verantwortungsgefühl des einzelnen Zuckerkranken die Entscheidung ganz überlassen, ob er das große Wagnis der Erzeugung von Kindern auf sich nehmen will, von denen ein Teil wieder manifest diabetisch und wahrscheinlich alle latente Überträger sein werden. Dem Ehepartner eröffnet sich hier die wichtige Aufgabe, nach Möglichkeit Unheil zu verhüten, ohne bei den merkmalsfreien, aber belasteten Personen unnötigen Befürchtungen Vorschub zu leisten.

Schwangerschaften von Diabetikerinnen sollten in allen Fällen unterbrochen werden können, da sie, wie auch LABBÉ (1931) betont, trotz Insulinbehandlung eine große Gefährdung mit sich bringen.

III. Habituelle Ausscheidung anderer Zuckerarten auf erblicher Grundlage.

1. Lävulosurie (Fructosurie).

Die *Lävulose (Fructose)* ist wie die Dextrose ein Monosaccharid mit 6 Kohlenstoffatomen, unterscheidet sich von diesem jedoch dadurch, daß es die Ebene des polarisierten Lichtes nicht nach rechts, sondern nach *links* dreht.

Die *sehr seltenen* spontanen, reinen, sog. essentiellen Formen der Lävulosurie beruhen zum Teil auf Leberstörungen luischer Genese (EDHEM, F. ERDEN und K. STEINITZ 1938), also exogenen Ursachen, zum Teil stellen sie erbliche Konstitutionsanomalien bzw. -varianten dar. Sie gelten in letzteren Fälle als klinisch harmlos¹, können jedoch, wie nebenstehende Sippentafel aus Kiew zeigt, so stark mit familiärem Diabetes mellitus belastet sein, daß ein genetischer Zusammenhang mit einer hereditären Veranlagung zu Zuckerkrankheit recht wahrscheinlich wird. Schon O. ADLER

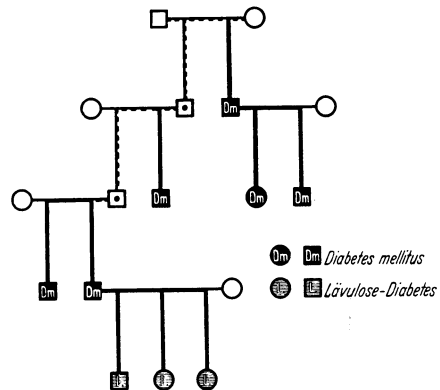


Abb. 47. Drei Geschwister mit sog. Lävulose-Diabetes, die väterlicherseits durch 6 Fälle von Diabetes mellitus belastet sind. (Nach S. STEINBERG und W. ELBERG, 1925.)

¹ SCHLESINGER (1903) ist eine gewisse Mattigkeit und gesteigerte Erregbarkeit seines Patienten mit Lävulose aufgefallen. Im Falle von RIVOIRE und BERMOND (1938), wobei eine 40jährige Frau mit einer Ausscheidung von 30—160 g Lävulose im 24-Std.-Urin seit 10 Jahren an hartnäckigsten *Neuralgien* litt, aber einen normalen Nüchternblutzucker hatte, verschwanden die Beschwerden bei antidiabetischer Therapie, um nach Aussetzen der kohlehydratarmen Diät wieder neu aufzutreten; da sie auch diesmal rein diätetisch beseitigt werden konnten, scheint die Abhängigkeit dieser Neuralgien von der Lävulose gesichert zu sein.

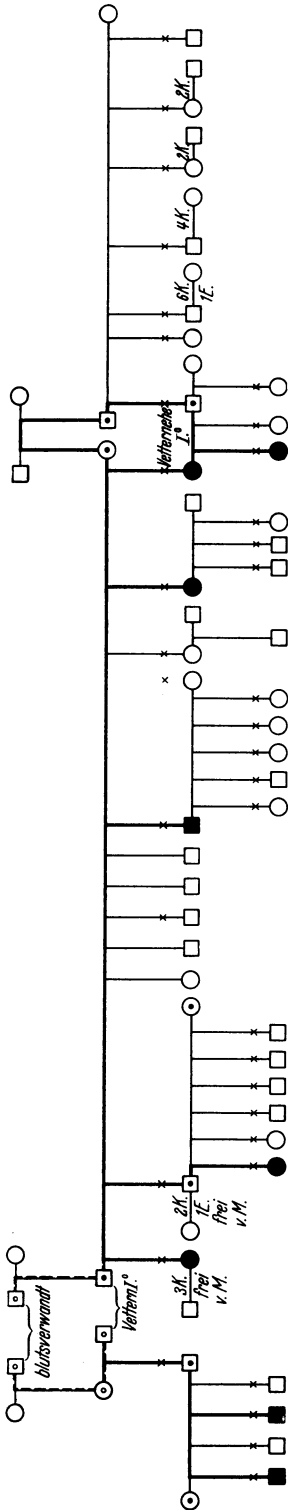


Abb. 48. Einfach-recessive Pentosurie (l-Xyloketosurie) in einer jüdischen Sippe. (Dargestellt nach LASKER und ENKLEWITZ, 1936.)

(1911) hat auf die Häufigkeit von echter Zuckerkrankheit in den Familien der Lävulosuriker aufmerksam gemacht. Im Blut sind die Lävulosewerte bei gesunden wie auch bei nicht leberleidenden Kranken sehr konstant, wie neuere amerikanische Untersuchungen ergaben.

2. Die Pentosurien.

Auch die Ausscheidung von *Pentosen* kommt sowohl als erworbenes Symptom wie als ererbte Konstitutionsanomalie vor. Rein symptomatisch findet sie sich bei Morphinisten, Cocainisten und Alkoholikern zuweilen vor und wurde in dieser Form 1892 erstmals von SALKOWSKI und JASTROWITZ entdeckt. AF KLERCKER, der 1904 eine Monographie über diese seltene Anomalie herausgab, hat damals 37 Fälle zusammenstellen können, wovon 9 familiäre.

Nach den neueren Forschungen gibt es zwei verschiedene Typen von essentieller Pentosurie, je nachdem die optisch links drehende *l-Xyloketose* oder die racemische, d. h. optisch inaktive Form der *Arabinose* ausgeschieden wird.

dl-Arabinose wurde in dem von SALKOWSKI und BLUMENTHAL beschriebenen und von NEUBERG (1900) analysierten Fall, ferner in den Fällen von ARON (1913), CAMMIDGE und HOWARD (1920) und von WRZESNEWSKI (1922) festgestellt. Dieser Typ von Pentosurie vererbt sich anscheinend *dominant*, da CAMMIDGE und HOWARD ihn bei Vater und Sohn nachwiesen; daß ARON die Eltern seines 5jährigen Arabinosurikers frei vom Merkmal fand, spricht noch nicht gegen dessen spätere Dominanz.

Viel besser sind wir über den Erbgang der häufigeren Form von Pentosurie mit Ausscheidung von *l-Xyloketose* orientiert, welche die Fälle von ZERNER und WALTUCH (1913), LEVENE und LA FORGE (1914), HILLER (1917), GREENWALD (1930) und HARI (1930), wahrscheinlich auch die Beobachtung von ELLIOTT und RAPER (1912) und sicher die von LASKER und ENKLEWITZ (1933 und 1936) erforschten 20 Pentosurikerfamilien betrifft.

MARGOLIS (1929) nimmt einen ursächlichen Zusammenhang zwischen chronischer Pentosurie und *Migräne* an; eine solche scheint jedoch z. B. bei dem erwiesenermaßen seit 28 Jahren mit essentieller Pentosurie behafteten, zeitweise an Colitis leidenden Gichtiger, den SOLIS-COHEN, SOLOMON und L. GERSTENFELD (1936) beschrieben, nicht bestanden zu haben, vielleicht

weil es sich in diesem seltenen Falle um die Ausscheidung von d-Xyloketose handelte.

MARBLE (1932), der unter 9000 Glykosurikern der *JOSLINSchen Klinik* in Boston bloß drei Fälle von chronischer, d. h. essentieller Pentosurie entdeckte, bestreitet eine Verwandtschaft dieser sehr seltenen Anomalie mit dem Diabetes mellitus.

Die durchschnittliche Frequenz des Merkmals wird von MARGOLIS auf Grund von 130985 Urinproben auf etwa 1 : 50000 Individuen geschätzt.

Die konstitutionelle Pentosurie kommt relativ häufig schon im Kindesalter zur Beobachtung und dürfte zu den *angeborenen* Erbmerkmalen gehören. Eine besondere Geschlechtsdisposition fehlt, wenn man sich nicht auf die zufällig bei Lebensversicherungsuntersuchungen bemerkten Fälle beschränkt, sondern ganze Sippen durchprüft. Dagegen liegt allem nach eine *Rassendisposition* vor, da nach den Erhebungen der amerikanischen Autoren MARGOLIS sowie LASKER und ENKLEWITZ 75 von den 140 Fällen der Weltliteratur *Juden* betrafen und bei den restlichen 65 Fällen nichts über die Rassenzugehörigkeit angegeben wurde. Während von einigen Arabinosurikern die nichtjüdische Abstammung festzustehen scheint, so waren die Xyloketosuriker bisher ausnahmslos Juden.

Die einzige *Zwillingsbeobachtung*, die bisher gemacht werden konnte, bezieht sich auf ein von LASKER und ENKLEWITZ (1936) als konkordant bezüglich Xyloketosurie befundenes PZ-Paar.

Die auf 20 Familien verteilten 37 Fälle von l-Xyloketosurie, die von LASKER und ENKLEWITZ (1936) samt ihren meisten Angehörigen untersucht wurden, haben mit einer Ausnahme vom Merkmal freie Eltern und stehen zu ihren nicht behafteten Geschwistern im Verhältnis von ungefähr 1 : 3. Ganz besonders für *einfach-recessiven Erbgang* spricht die Sippentafel, die unter anderem eine *Vetternehe I. Grades* enthält, aus welcher in offener Pseudodominanz ein Merkmalsträger aus einer RR × DR-Verbindung hervorgegangen ist (Abb. 48).

IV. Die Erbpathologie der Gicht (Arthritis urica).

Ihrer auffälligen Symptome wegen ist die typische Gicht schon im Altertum bekannt geworden, und zwar vor allem wegen ihrer unverkennbaren Abhängigkeit vom üppigen Leben (SENECA, LUKIAN, sowie GALEN¹).

„*Tollere nodosam nescit medicina podagram*“ klagte seinerzeit der Hofdichter OVID. Nach den Beobachtungen der griechischen Ärzte sprach man damals auch von *Gonagra*, *Chiragra*, *Omagra* usw. HIPPOKRATES soll die Gicht als Attribut der Männlichkeit bezeichnet haben; jedenfalls steht in den ihm zugeschriebenen Aphorismen, daß Eunuchen weder kahlköpfig noch Podagrasten werden und daß Jünglinge das Leiden nicht vor voll erreichter Mannbarkeit, Frauen es dagegen erst nach der Menopause bekommen.

Der zu Beginn der Neuzeit lebende PARACELsus wurde durch die Untersuchung gichtischer Konkremente zu der Konzeption „tartarischer“, d. h. auf Steinbildungen beruhender Krankheiten angeregt.

Immer lesenswert bleibt die kaum zu übertreffende Schilderung des klassischen Gichtanfalles durch THOMAS SYDENHAM (1624—1689), die in den neueren Darstellungen (O. MINKOWSKI 1903, A. GIGON 1912, L. LICHTWITZ 1934 u. a.) mit Recht größtenteils wörtlich angeführt wird. SYDENHAM, von den ihm nach-eifernden späteren Gichtforschern wegen seiner Originalität und Universalität der „englische Hippokrates“ genannt, litt selbst an schwerer Gicht, ebenso BOERHAVE (1668—1738), das Haupt der Leydener Schule, der die Lehre des großen britischen Autodidakten erst anerkannte, nachdem er die Krankheit am eigenen Leibe gespürt hatte. Er hielt sie immerhin noch für kontagiös;

¹ Zit. bei W. H. VEIL (1939).

erst der Schotte WILLIAM CULLEN (1710—1790) wurde sich der *konstitutionellen Grundlage der Arthritis urica* bewußt und betrachtete die in den Gichtknoten vorhandene Substanz nicht als deren Ursache, sondern als deren Folge.

Daß jener Stoff der von SCHEELE 1767 entdeckten Harnsäure entspricht, wurde 1797 von WOLLASTON nachgewiesen; daß auch *im Blute* des Gichtikers eine Harnsäurevermehrung vorkommt, von dem älteren GARROD (1860), der die Retention derselben bereits auf Nierenschädigungen zurückführen wollte.

Die universalgeschichtliche Bedeutung der Gicht erhellt aus dem mutmaßlichen Befallensein von Karl V. und seinem Sohne Philipp II., ferner von Wallenstein, Condé, Friedrich d. Gr., dem älteren und jüngeren Pitt, B. Franklin, Ch. J. Fox u. a., die kulturgeschichtliche daraus, daß sowohl Leibniz, Kant, Newton, Harvey, Linné und Berzelius als auch Milton und Goethe daran gelitten zu haben scheinen (vgl. W. EBSTEIN 1904).

In hohem Grade merkwürdig, aber nicht befriedigend zu erklären ist der in allen heutigen Kulturländern zu verzeichnende *Rückgang der Gicht*. Er wurde für Frankreich von CHARCOT schon vor bald 60 Jahren festgestellt und läßt neuerdings die beiden amerikanischen Autoren HERRICK und TYSON (1936) von einer nach ihrer Meinung sehr zu Unrecht „*vergessenen Krankheit*“ sprechen.

So gibt z. B. J. VAN BREEMEN (1935) aus Amsterdam an, daß unter den 3000 bis 4000 Rheumapatienten, die er jedes Jahr zu sehen bekomme, oft nur 6—8, im Höchstfalle 10 klassische Gichtfälle mit Tophi sich fänden, woraus er schließt, daß die Gicht in *Holland* in sozialer Hinsicht eine „*quantité négligeable*“ sei.

In G. KAHLMEYERS (1935) Beitrag zu dem von F. GUDZENT geleiteten Fortbildungskurs über „Gicht, Rheuma und Aufbrauchskrankheiten“ *vermißt* man trotz des Titels: „Über die Verbreitung und Therapie von Rheuma und Gicht in Schweden“ *jegliche Angabe über die dortige Gicht*, deren Häufigkeit demnach sehr gering zu sein scheint, während der chronische Gelenkrheumatismus in *Schweden*, ähnlich wie in der Schweiz, eine Volkskrankheit von noch größerer Bedeutung als die Lungentuberkulose ist.

Auch in *England*, wo die Gicht früher besonders häufig auftrat, wo sie aber von jeher als „*vornehme Krankheit*“ galt, ist sie sehr stark zurückgegangen, wenschon dort entschieden weniger als auf dem Kontinent.

In USA. machen gichtische Gelenkleiden nach den Erfahrungen der Mayo-Clinic in Rochester noch heute 5—8% aller Arthritiden aus (PH. S. HENSCH 1936).

Allein auf Änderungen in der Lebensweise kann das ausnehmende Seltenwerden dieses klassischen Stoffwechselleidens nicht zurückgeführt werden. Zwar hören wir, daß die im Gegensatz zu anderen Völkern im Altertum sehr mäßig lebenden Ägypter nahezu frei von Podagra gewesen seien, ähnlich wie noch heute die vegetarisch lebenden Hindus. Auch lehren die Erfahrungen aus der Zeit des Weltkriegs eindrucklich, daß dem Moment der Überernährung eine sehr bedeutende Rolle bei der Entstehung der Gicht zugebilligt werden muß; verschwand diese doch auch in *den* Gegenden Deutschlands so gut wie völlig, wo sie zuvor, wie z. B. in München ihrer Häufigkeit wegen zu besonders eingehenden Studien Anlaß gegeben hatte (FR. v. MÜLLER, THANNHAUSER). Ein anderer wichtiger Auslösfaktor aber, der Mangel an körperlicher Bewegung ist mit dem Überhandnehmen der bequemen Verkehrsmittel wenigstens in den Städten gegenüber früher sicher nicht geringer, vielmehr verbreiteter als je geworden, so daß man in jenen Kreisen, wo er sich mit einer allzu komplizierten und reichlichen Ernährungsweise verbindet, eher eine Zunahme der Gicht erwarten müßte. Der hierin liegende Widerspruch ist ungeklärt. Die trotzdem unbestreitbare Abnahme der Gicht mag zum Teil davon herrühren, daß die zum „*Arthritismus*“ vor allem disponierten *Pykniker* in der menschlichen Gesellschaft an Zahl und noch mehr an Einfluß verloren haben (L. LICHTWITZ 1934). Die Korrelation der Arthritis urica zu diesem Habitustyp ist jedoch nicht so erheblich, um diese Erklärung als ausreichend erscheinen zu lassen.

Zeigt doch etwa die Hälfte von den allerdings wenig zahlreichen Gichtikern, welche die Spezialisten im Laufe der Jahre zu sehen bekommen, nichts von einem pyknischen, sondern einen ausgesprochen *leptosomen*, seltener einen athletischen Körperbau. Schlankwüchsig waren ja auch fast alle der oben

genannten Staatsmänner, Feldherrn, Gelehrten, Philosophen und Dichter, abgesehen von gelegentlichen Einschlägen pyknischer Konstitution wie z. B. bei *Goethe*.

HUCK (1926) will an russischen Kurorten unter 46 Podagrasten, wovon auffallenderweise nicht weniger als 24 weiblichen Geschlechts gewesen sein sollen, 52% Pykniker, 13% „Astheniker“ und 8% Athletiker gefunden haben. Sowohl die rein pyknischen als die pyknisch-asthenischen Gichtiker hätten sich durch Fettleibigkeit, Hypertrichosis und frühzeitig geschwächte Genitalfunktion (Potenzverlust bzw. Sterilität) gekennzeichnet.

Als echten Gichtikern eigentümliches Merkmal beschrieb E. EBSTEIN Fettansammlungen in den Oberschlüsselbeingruben und Achselhöhlen, die von keinerlei sonstigen Lipomen am Körper begleitet seien.

Bezeichnenderweise erblickte MINKOWSKI in der größeren Neigung zu Diätfehlern das ausschlaggebende an der Konstitution des Gichtikers, der von SYDENHAM nicht umsonst als „*robust und wohlgenährt, mit großem Kopfe und breiter Brust, blutreich und korpulent*“ geschildert worden sei. Die irreguläre, atypische Form der Gicht werde relativ häufiger bei schwächlichen Individuen beobachtet. Der echte Gichtiker ist meist ein jähzorniger Stheniker.

Viel deutlicher als beim Diabetes und selbst bei der Fettsucht macht sich eine *Geschlechtsdisposition* bei der Gicht geltend. Zählten doch DURAND-FARDEL (zit. nach O. MINKOWSKI 1903) unter 500 Gichtkranken nur 22 Frauen, d. h. etwas mehr als 1:25 und nach GARROD stellt sich das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Gichtikern sogar nur auf 1:40, nach L. LICHTWITZ (1934) in dessen nur auf 1:7. Auch würden die Frauen mehr von atypischer Gicht befallen als die Männer (GOLDSCHIEDER 1914). Bis vor kurzem wurde der recht erhebliche Unterschied in der Geschlechtsdisposition zu Arthritis urica auf die größere Unmäßigkeit der Männer sowie deren stärkere Gefährdung durch Erkältungen und Traumen zurückgeführt. K. v. NEERGAARD (1938) und seine Mitarbeiter glauben sie jedoch damit erklären zu können, daß der Mittelwert der physiologischen Streuung bezüglich der Harnsäure im Blut bei Männern erheblich höher liege als bei Frauen. Die erhöhten Harnsäurewerte bei der Gicht wären nach diesen Autoren nichts weiter als *Plusvarianten der physiologischen Streuung*.

1. Die Altersdisposition der Gicht

weicht von derjenigen bei Diabetes und Fettsucht ebenfalls ab, da der Ausbruch der meisten Fälle schon in den 30er Jahren erfolgt. Obwohl sichere Arthritis urica schon im frühesten Kindesalter beobachtet wurde, gehört auch das Auftreten vor der Pubertät noch zu den Raritäten.

Ausdrücklich als eine solche teilt A. TROUSSEAU (1868) den Fall eines Knaben aus der Moldau mit, der mit 5 Jahren typisches *Bronchialasthma* und 2 Jahre später ein klassisches *Podagra*, jedoch kein Asthma mehr aufwies.

Die schwerste Gicht, die THANNHAUSER je sah, betraf ein Mädchen, das schon mit 12 Jahren seinen ersten Anfall hatte.

Selbst bei *Säuglingen des ersten Trimenons* ist sichere Gicht beobachtet worden; so in dem von MAYER und v. SCHOPF (1930) genau belegten Fall, der ein ausschließlich mit der sehr purinarmen Frauenmilch ernährtes 5½ Wochen altes Kind ohne nachweisbare erbliche Belastung betrifft.

Das sind aber ganz große Ausnahmen, haben doch erfahrenste Gichtkenner, wie SYDENHAM, HEBERDEN und GARROD keinen einzigen vor der Pubertät manifest gewordenen Fall gesehen. Nach LICHTWITZ soll es infolge Nachlassens der körperlichen Betätigung nicht selten erst im 6. Jahrzehnt zu Gicht kommen. Eine Alterskrankheit ist diese trotzdem *nicht* zu nennen, da ihr erstmaliges Auftreten bei Greisen fast ebenso selten ist wie bei Kindern. Wenn dennoch manche alte Leute an echter Gicht leiden, so haben sie diese gewöhnlich nach Jahrzehntelangem Verlauf ins Alter hinüber genommen (A. MÜLLER-DEHAM 1937).

Nach der freilich schon 120 Jahre alten Statistik von SCUDAMORE über 500 Gichtiker hatten weniger als 10% ihren ersten Anfall nach dem 50. Jahr und auch schon bedeutend weniger in den 40er als in den 30er Jahren. Daß *Benjamin Franklin* sein Podagra erst mit 75 Jahren bekam, kann als Ausdruck seiner bis ins hohe Alter starken Vitalität betrachtet werden. Bei Greisen kommt es sonst meist nicht mehr zu den charakteristischen Anfällen, welche die sog. *reguläre Gicht* kennzeichnen, sondern zu einer mehr chronischen Arthritis urica, die öfters durch Entzündungen und Steinbildungen in den Harnwegen sowie auch durch Schrumpfnieren kompliziert wird.

Auf die noch durchaus ungeklärte

2. Pathogenese der Gicht

kann hier nur kurz eingegangen werden. Während wir es bei der Fettsucht und Zuckerkrankheit mit deutlichen, wenn auch im einzelnen noch strittigen Störungen der intermediären Abbauvorgänge zu tun haben, so verlaufen diese letzteren bei der Gicht in bezug auf den hier vor allem in Betracht kommenden Harnsäurestoffwechsel nicht anders wie beim Gesunden, so daß es sich fragt, ob wir dabei überhaupt noch von einer Stoffwechselkrankheit im strengen Sinne sprechen können (F. UMBER 1925).

R. RÖSSLE (1933) rechnet die Gicht neben den allergischen und rheumatischen Erkrankungen zu den sog. *Pathergien*, und zwar sei sie im Gegensatz zum Rheumatismus eine *Mesodermopathie* mit gestörtem Harnsäurehaushalt. F. GUDZENT (1928) hat sie gar geradezu als „allergische Krankheit“ bezeichnen wollen, da sich bei den Gichtikern meist ererbte Überempfindlichkeiten gegen Eiweißstoffe der Nahrung, vergorener Getränke usw. nachweisen ließen, welche die Ursache sowohl der akuten Gichtanfälle, als auch der Gelenkschäden und vor allem der begleitenden Herz- und Blutgefäßerkrankungen seien.

Die Harnsäure spiele demgegenüber nur eine sekundäre Rolle, indem sie zuzeiten als Mononatriumurat im Gewebe festhafte (sog. „Uratohistechie“) und bei Überschreitung des Lösungsgleichgewichts an bestimmten Stellen ausfalle und die Tophi bilde. Tatsächlich findet man bei Obduktionen schwerer Gichtiker oft erstaunlich massige Harnsäuredepots in den Gelenken, dem periartikulären Gewebe, den Schleimbeuteln, Sehnenscheiden usw., also vor allem in Derivaten des Mesenchyms. Es handelt sich dabei jedoch *nicht* um eine *primäre* Anreicherung der Harnsäure in den Gelenken, wie W. LÖFFLER (1933) ausdrücklich feststellt.

Wir haben bei der Gicht zwei in ihrem inneren Zusammenhang noch nicht erkannte Vorgänge zu unterscheiden, nämlich erstens die schon von A. B. GARROD vor bald 100 Jahren entdeckte *Erhöhung des Harnsäurespiegels im Blut*, die man seither als sichere Folge einer gestörten Ausscheidung dieses Endproduktes der Purinkörper beim Menschen¹ kennenlernte, und zweitens den *akuten Gichtanfall*, der nach LICHTWITZ (1934) mit der Hyperurikämie überhaupt in keiner Beziehung stehen soll und durch eine Reihe von Momenten ausgelöst werden kann. Hierbei kommt entweder ein stärkeres Angebot von Harnsäure, sei es durch die Einnahme purinreicher Nahrungsstoffe oder „endogen“ durch eine in Lysis befindliche Pneumonie oder durch Leukämien und außerdem durch eine nervöse Hemmung der Harnsäuresekretion seitens der Niere in Betracht.

Da schon in der alten Literatur die Auslösung von Gichtanfällen durch bestimmte Speisen (Citronen, Bratkartoffeln, Kalbfleisch) angegeben wird und eine diesbezügliche Wirkung bestimmter Weine (Burgunder, Sekt) ganz unabhängig von ihrem Alkoholgehalt erfolgt, lag es nahe, den Anfall als allergische Reaktion aufzufassen, um so mehr als die Gelenke dafür eine bevorzugte Lokalisation darstellen; so vor allem bei der Serumkrankheit, ferner beim Scharlach und den sog. Rheumatoiden, vielleicht auch beim akuten Gelenkrheumatismus und sicher beim Rheumatismus tuberculosis PONCET. Darauf haben in Frankreich LISSOISIER (1911) und LÉRI (1913) und in Deutschland SCHITTENHELM (1912)

¹ Nach WIECHOWSKI (zit. nach J. BAUER 1924) soll die Harnsäure erst von den anthropoiden Affen aufwärts als Stoffwechselendprodukt der Purinkörper ausgeschieden werden, während von den niederen Affen abwärts in der Säugerreihe das Allantoin als entsprechendes Endprodukt auftritt.

schon längst hingewiesen. L. JONES (1922), der unter anderem auch im Anschluß an Mückenstiche Gichtanfälle entstehen sah, vermochte weiter durch Hautproben wahrscheinlich zu machen, daß nicht selten bestimmte Sorten von Fleisch, Gemüse, Früchten und Getreide die auslösenden Stoffe enthalten und WIDAL, selbst Gichtiker, konnte im Eigenversuch mit ABRAMI und JOLTRAIN (1925) zeigen, daß im roten Burgunderwein nicht der Alkohol, sondern entweder die bei dessen Schönungsprozeß verwendeten Klärproteine oder aber jene Stoffe als auslösende Allergene zu betrachten sind, die dem Wein seinen charakteristischen Erdgeschmack (*qualité de terroir*) verschaffen.

Daß es sich bei den Klärproteinen tatsächlich um anaphylaktogene Substanzen handelt, beweisen die damit an Meerschweinchen bei Reinjektion bewirkten Shocks (SPILLMANN und LAVERGUE 1925).

Mit W. BERGER (1929) und E. URBACH (1935) ist festzustellen, daß allergische Mechanismen einzig bei gleichzeitiger Gichtbereitschaft Gichtanfälle auszulösen vermögen, so daß dabei nur von *partialallergischen Arthropathien* gesprochen werden kann. Neben einer derartigen Anfallsbedingtheit sind jedoch noch verschiedene andere Auslösungen möglich, und vielleicht bedarf es bei stark erhöhter Harnsäurekonzentration nicht einmal einer solchen. Auf jeden Fall besteht nicht nur eine Spezifität des *Reizstoffes*, wie sie bei allergischen und anderen Zuständen beobachtet wird, sondern auch eine Spezifität des *Terrains*, das eben auf recht verschiedene Reize in gleicher Weise antworten kann (W. LÖFFLER 1933). Nach letzterem Autor liegt der Gicht sowohl eine erhöhte Reaktionsfähigkeit als auch eine abnorme Reaktion des vegetativen Systems zugrunde; auf diese ist zum Teil auch die bei Gichtikern häufige arterielle *Hypertonie* zu beziehen und nicht etwa auf die Anreicherung der Harnsäure im Blute, die ja keineswegs, wie der Laie meint und die moderne Reklame verkündet, *das Gift der Gicht* ist.

So verständlich eine Mitwirkung allergischen Geschehens beim akuten Gichtanfall ist, so unklar bleibt, was der an sich schon dunkle Vorgang der Harnsäureretention damit zu tun haben soll. H. KÄMMERER (1934) erwägt, ob die Anwesenheit von Harnsäure in den Gelenken vielleicht eine Lokaldisposition für Allergien schaffen könnte.

Für den ursächlichen Zusammenhang zwischen Gicht und allergischer Diathese spricht auch der *paroxysmale Charakter* ihrer Manifestationen, welche die Betroffenen überaus rasch schwer krank aber auch wieder sehr bald ganz gesund erscheinen lassen; ferner die weiter unten an zahlreichen Beispielen zu illustrierende Vergesellschaftung der Arthritis urica mit Heufieber, Bronchialasthma, Migräne, Urticaria, Ekzemen sowie anderen Äußerungen von Idiosynkrasie, die sowohl bei den Gichtikern selbst als bei deren Blutsverwandten alternierend und vikariierend aufzutreten pflegen.

Man kann deshalb eine Mitwirkung allergischer Mechanismen in der Pathogenese der Gicht nicht so rundweg bestreiten, wie R. SCHMIDT (1938) dies tut, der dafür eine Insuffizienz der exkretorischen Funktion der Haut, der Magendarmschleimhäute sowie der Nieren in den Vordergrund stellen und auch der Leber und den Blutdrüsen, die den intermediären Stoffwechsel steuern: Hypophyse und Thyreoidea, eine wichtige Rolle zuerkennen möchte. Ein so gewiegter Kenner der allergisch bedingten Krankheitsprozesse wie P. VALLERY-RADOT ist zusammen mit G. MAURIAC (1936) zur Überzeugung gelangt, daß wenigstens der akute Gichtanfall die Äußerung einer „anaphylaktischen Krise“ sei, und L. LICHTWITZ (1934) macht noch besonders auf die allem nach desensibilisierende Wirkung der einzelnen Gichtanfälle aufmerksam. A. ROBECCHI (1936) meint indessen, daß es zum Zustandekommen eines Anfalls noch eines „dynamischen Faktors“ bedürfe und A. SCHITTENHELM (1936), der seinerzeit mit BRUGSCH zunächst eine Störung des gesamten fermentativen Stoffwechsels der Nucleine für die Gicht verantwortlich machen wollte, was nach den Untersuchungen THANNHAUSERS nicht berechtigt ist, hält andererseits neuerdings daran fest,

daß „physikochemische“ Gewebsänderungen die Voraussetzung für den akuten Gichtanfall bilden. Daß selbst nach 15 typischen Gichtanfällen auch die am meisten betroffenen Gelenke frei von Uratdepots sein und normal aussehen können, beweist der autoptische Befund bei dem Pathologen COHNHEIM, der von WEIGERT erhoben wurde und von WEIL (1925) erwähnt wird. Er ist um so merkwürdiger, als ja schon intracutane Injektionen, wie sie HIS mit kleinen Mengen von Mononatriumurat gemacht hatte, schwere örtliche Reizzustände hervorriefen.

Wegen des Alternierens echter Gichtanfälle mit vagotonischen Syndromen gichtischer Natur hat F. UMBER (1925) die Frage aufgeworfen, ob nicht die durch die *nervösen Stoffwechselzentren* (Harnsäurestich von BRUGSCH in ein entsprechendes Zentrum der Medulla oblongata!) beeinflussbaren Verdauungsdrüsen im Splanchnicusgebiet zum Auftreten von Gichtanfällen in Beziehung stünden.

Wenn L. KREHL schon vor über 20 Jahren fand, daß die Grundlagen für eine Theorie der Gicht fehlten, so trifft dies leider auch heute noch fast im gleichen Umfange zu, so daß das alte Witzwort der französischen Ärzte in diesem Sinne zu Recht besteht: „Les Dieux seuls connaissent la cause de la Goutte“, um so mehr als es sich bei diesem Stoffwechselleiden ja um eine spezifisch menschliche Erkrankung handelt, die im Gegensatz zur Fettsucht und dem Diabetes bei keinem Tiere vorkommt.

Wir werden sehen, daß auch bei der Gicht die *Vererbung* die „cause des causes“ ist, haben vorher aber noch auf *die exogenen Momente bei der Entstehung der Arthritis urica* einzugehen, die bei keiner von den sog. Stoffwechselkrankheiten eine so große Rolle spielen wie hier.

„*Bacchus pater, venus mater, obstetrix ira, ex his fit podagra*“ galt von jeher, und nicht umsonst wurde die Gicht als *Morbus principum* oder *Arthritis divinum* bezeichnet. Während sie vorzugsweise Schlemmer befällt, zeigten, wie bereits erwähnt, die Erfahrungen im und nach dem Weltkrieg quasi als Experimentum crucis und negative Massenstatistik, daß selbst schwere Podagrasten bei magerer Kost und stark verdünntem Bier jahrelang anfallsfrei bleiben können. Umgekehrt war Großbritannien solange das klassische Gichtland, als dort in überreichlichem Maße Fleisch verzehrt und dazu schwere Weine (Porter Jerez) und Biere (Ale, Stout) getrunken wurden. Whisky soll weniger gichtauslösend wirken als Liköre, ferner Champagner und namentlich gewisse rote Burgunderweine, wobei nicht nur dem Alkohol, sondern auch den zum Teil als Allergene wirkenden Begleitstoffen eine entsprechende Schädlichkeit innewohnt.

Letzteres dürfte auch für manche Rhein- und Moselweine gelten und abgesehen von dem übrigen üppigen Leben ein Grund dafür sein, daß innerhalb des Deutschen Reiches das Rheinland und Westfalen die hauptsächlichsten Gichtgegenden sind. Ausschlaggebend bleibt dabei jedoch die *soziale Disposition*, d. h. das Gebundensein der Gicht an eine bloß in gewissen Gesellschaftsschichten mögliche Lebensweise. Daher rühren die enormen Unterschiede zwischen den Krankheitsstatistiken aus Volkspitalern und solchen aus der Privatpraxis der Spezialärzte. Wie wenig die Häufigkeit der Gicht von der Örtlichkeit als solcher abhängt, zeigt u. a. die Erfahrung MINKOWSKIS, der in der Königsberger Klinik nie einen Podagrasten zu Gesicht bekam, am dortigen Stammtisch dagegen gleich 4 auf einmal! Am ehesten bedingen stärkere Unterschiede im *Klima* die in HIRSCHS Handbuch der historisch-geographischen Pathologie (1885) herausgestellten auffallend großen Differenzen in der Gichtfrequenz der einzelnen Länder.

Rassenverschiedenheiten treten daneben entschieden zurück. F. LENZ (1936) zieht zwar die Möglichkeit einer erhöhten Gichtdisposition des fälischen Zweiges der nordischen Rasse in Betracht. Andererseits haben CHARCOT, LANCEREAUX und FÉRÉ auf die Gicht und Fettleibigkeit der Juden hingewiesen. Während das sich fast nur von Hammelfleisch und Kumys, d. h. zwei sehr eiweißreichen Nahrungsmitteln ernährende Nomadenvolk der Kirgisen keinen Diabetes, aber sehr viel Gicht haben soll (KUCZYNSKI 1925), so ist in Japan, wo auch die oberen Klassen bis in die letzte Zeit von fettarmer Pflanzen- und Fischnahrung leben die Gicht wenig bekannt (F. HÄRTEL 1937).

P. VIOLLE (1938), der die Gicht wie die *Kalkgicht* und *Oxalatgicht* zu den *Niederschlagskrankheiten* im Sinne LOEFERS zählt, hält auch die Gemüse mit reichlicher Oxalatsäure für gichtfördernd.

Hält man sich vor Augen, wie viele massige, beleibte, aufgedunsene Menschen mit rotem Gesicht trotz jahrzehntelanger Völlerei von Gicht verschont bleiben, so bleibt man davor bewahrt, die Entstehung dieser Stoffwechselkrankheit etwa rein auf die genannten Umweltfaktoren zurückführen zu wollen, statt als unerläßliche Bedingung das Mitwirken einer entsprechenden, offenbar nicht sehr verbreiteten Erbanlage anzunehmen. Die immerhin so sehr starke Abhängigkeit der Gichtmanifestation von einer unphysiologischen, überdomestizierten Lebensweise beweist, daß wir es hier viel seltener als bei der Fettsucht und dem Diabetes mit Anlagen zu tun haben, die sich unter allen Umständen, ähnlich wie bei den Heredodegenerationen, durchsetzen. Je stärker die erbliche Belastung mit Gicht jedoch ist, um so leichter kann es sogar bei sehr mäßigen Menschen zu schwerer Arthritis urica kommen (M. DE FLEURY 1912, P. VIOLLE 1938).

Würden wir, was leider überhaupt noch nicht der Fall ist, über Erfahrungen an *eineiigen Zwillingen* verfügen, so wäre in den Fällen, in denen der eine Partner unmäßig und müßig, der andere dagegen mäßig und körperlich tätig gelebt hätte, eine Diskordanz hinsichtlich der Gichtmanifestation zu erwarten.

Auch ließe sich die noch immer nicht sicher gelöste Frage, inwieweit eine *chronische Bleivergiftung* eine Gicht zu erzeugen vermag, auf dem Wege der Zwillingforschung am sichersten klären. Schon A. B. GARROD (1863) glaubte diesem zweifellos gelegentlich wichtigen Hilfsmoment keinen allzustarken Einfluß zubilligen zu müssen, weil bei Frauen trotz häufiger Bleikoliken noch nie Gicht beobachtet worden sei.

Kälteschäden wirken sich ähnlich ungünstig wie beim Rheumatismus aus¹ und machen sich sowohl in Saison- als in Lokaldispositionen geltend. Letzteres trifft auch für *körperliche Traumen* zu; so habe ich bei einem sein rechtes Handgelenk besonders stark beanspruchenden gichtischen Metzger statt des üblichen Podagra ein jahrelang immer wieder rezidivierendes *Chiragra* gesehen. Große *geistige Anstrengungen* können gichtauslösend wirken.

So leicht die

3. Diagnose der Gicht

auf Grund eines typischen Podagra ist, so schwer kann sie in den heute vielleicht die Hauptrolle spielenden, mehr oder weniger larvierten Fällen (CH. J. FINCK 1936) sein.

Wichtig ist, daß bei sonst hyperurikämischen Gichtikern zur Zeit des akuten Anfalls, in dem die *Harnsäure* intensiv in die Gewebe hineingerissen wird, *im Blute* deren typische Vermehrung fehlen kann. Der Durchschnittswert von etwa 2—4 mg-%, d. h. 2—4 mg Harnsäure auf 100 ccm Blut, pflegt jedoch meist überschritten zu sein, bei einem niereninsuffizienten, purinfrei ernährten Gichtiker UMBERS sogar um das 20fache (59 mg-%)! L. LICHTWITZ (1934) betont, daß Hyperurikämie und Gichtanfall in keiner Beziehung zueinander ständen.

Da der Gichtkranke die Harnsäure in seinen Geweben zurückhält, zeigt er — abgesehen von der „Harnsäureflut“ im akuten Anfall — gewöhnlich abnorm geringe Harnsäurewerte im Urin. Ganz im Gegensatz zu der *Uratdiathese*, die pathogenetisch nichts als die anfallsweise Manifestation mit der Arthritis urica gemein hat! Die Auffassung gewisser Autoren, die Gicht sei eine Verlaufsform des chronischen Gelenkrheumatismus bei den mit familiärer harnsaurer Diathese behafteten Menschen, ist deshalb von Grund aus verfehlt. Wenn auch die Gichtiker oft unter Nieren- oder Blasenkoliken zu leiden haben, so ist dies auf den Abgang der Tophi aus den Nierenpapillen zu beziehen und nicht auf die Abscheidung von Harnsäure und harnsauren Salzen im Urin, welche letzterer anfallsweise abnorm sauer entleert wird, ohne daß irgendein anderes typisches Zeichen von Gicht aufträte.

W. H. VEIL (1939) hebt das stark gestörte Allgemeinbefinden mit zuweilen hohem Fieber und vorübergehend hoher Blutsenkungsgeschwindigkeit sowie die Abhängigkeit der Gicht von Wetterstürzen hervor. Nach der älteren Literatur sowie 4 Beobachtungen A. VOGLS (1936) sind *Muskelkrämpfe*, besonders in den Waden, typisch für echte Gicht und gehen ihr nicht selten jahrelang voraus.

¹ K. v. NEERGAARD (1939) hält die von ihm besonders studierte „*Katarrh-Infektion*“, d. h. eine durch ein spezifisches Virus verursachte Allgemeinerkrankung chronischer Art für ein wesentliches Glied in der Kette der gichtauslösenden Momente.

Das sicherste Kriterium sind die *Tophi*, die man am leichtesten am Ohrmuschelrand erkennt; sie bilden sich unmerklich und können dem ersten Anfall vorausgehen. Nicht immer enthalten sie Urat, stets aber nekrotisches Gewebe. Der akute Anfall ist im *Röntgenbilde* ganz uncharakteristisch (UMBER).

Die sog. *Gicht-Larven*, d. h. Fälle von verkappter Arthritis urica, die eher häufiger als die typischen Formen sind, nämlich die Fasciengicht und die „viscerale“ Gicht mit Störungen im Bereich des Respirations- sowie vor allem des ganzen Verdauungstraktes und Gefäßsystems, sind ohne positive Familienanamnese und ohne Erhöhung des Harnsäurespiegels im Blut schwer als solche zu erkennen und v. NEERGAARD (1938) hat wohl recht, wenn er hierbei auf die große Gefahr von Fehldiagnosen aufmerksam macht.

Bei akuten Gelenkerkrankungen von Patienten mittleren Alters, bei denen freie Intervalle auftreten, soll nach HERRICK und TYSON (1936) durch therapeutische Versuche mit *Colchizin* nach Gicht gefahndet werden.

Die sog. *Kalkgicht* (Calcinosis circumscripta) hat mit echter, d. h. harnsaurer Gicht gar nichts zu tun. Sie stellt eine sekundäre Verkalkung in Sehnen, Fascien und Weichteilen dar, die auf dem Boden von Nekrosen entsteht; unter anderem im Gefolge einer Sklerodermie, was an eine neuroendokrine Komponente bei ihrer im übrigen noch ungeklärten Genese denken läßt.

4. Die Erbllichkeit der Gicht

ist früher als bei den anderen Stoffwechselkrankheiten allgemein anerkannt worden. Wir sind hier in Anbetracht der heutigen Seltenheit des Leidens viel mehr als sonst auf die Ergebnisse älterer Statistiken angewiesen und führen deren Ergebnisse aus verschiedenen Ländern ähnlich wie A. GIGON (1912) auf; es fanden einen hereditären Ursprung:

SCUDAMORE (1819)	unter 522 Gichtfällen in <i>England</i>	332 mal
GAIRDNER (1858)	„ 156 „ „ „	134 „
BRAUN (1860)	„ 65 „ „ „ <i>Deutschland</i> (Wiesbaden)	65 „ (!)
PÂTISSIER	„ 80 „ „ „ <i>Frankreich</i>	34 „
LECORCHÉ (1884)	„ 110 „ „ „ „	63 „
EBSTEIN (1889)	„ 194 „ „ „ „ <i>Deutschland</i>	77 „

Schon GARROD hatte angenommen, daß mindestens 50% aller Gichtiker entsprechend belastet seien. Er will in einer Familie die Vererbung der Gicht vom Vater auf den Sohn während eines Zeitraumes von etwa 400 Jahren verfolgt haben können, desgleichen L. LICHTWITZ (1934). Nach der Meinung dieses Autors wäre die von der Mutter her ererbte Gicht besonders schwer und demgemäß besonders früh auftretend.

M.-P. WEIL (1934), dessen kleine, aber trotzdem aufschlußreichste Statistik wir hier eingehend zu besprechen haben, meint, aus dem darin ersichtlichen Rückgang mütterlicher Belastungen mit dem Merkmal schließen zu dürfen, daß die Gicht heute mildere Formen angenommen habe.

Nach den einen Autoren waren in den männlichen Linien jeweils vorzugsweise die Erstgeborenen von der Gicht befallen worden (GARROD), vielleicht aber nur deshalb, weil sie mit dem Majorate auch die Mittel erbten, um die üppige Lebensweise ihrer Väter fortzusetzen; nach anderen wären in kinderreichen Familien im Gegenteil die später geborenen am meisten zu Gicht veranlagt, weil der Vater erst bei ihrer Zeugung gichtkrank gewesen sei, eine Ansicht, welche einen auch heute beim Laien noch nicht ausgerotteten Irrtum widerspiegelt.

Bei den 332 Gichtfällen SCUDAMORES mit gleichartiger Belastung hatten 181 mal der Vater, 59 mal die Mutter, 24 mal beide Eltern, 37 mal ein Großvater und je 3 mal beide Großväter bzw. 1 Großmutter oder 1 Tante und 21 mal 1 Onkel an Arthritis urica gelitten. Bei den 134 entsprechend belasteten Fällen GAIRDNERS sollen 50 mal der Vater, 24 mal die Mutter und auffallenderweise sogar 60 mal beide Eltern Gichtiker gewesen sein. Es ist klar, daß es sich hierbei um eine Auslese handeln muß.

Eine solche will MATTHIEU-PIERRE WEIL (1934) bei seinen 50 von RAMIREZ (1933) zusammengestellten Fällen bewußt vermieden haben. Daß er nur bei

22 davon eine Heredität nachweisen konnte, dürfte zum Teil mit der ungewöhnlichen Kleinheit der meisten seiner Familien zusammenhängen. Mit obigen Zahlen stimmt überein, daß auch er ganz überwiegend eine Gichtbelastung in *väterlicher Linie* fand, und zwar nicht weniger als in 14 von seinen 22 Fällen durch den *Vater* des Probanden selbst. Wie die beiden älteren Autoren unterläßt er es in der falschen Auffassung, daß Familiarität keine Heredität bedeute, die Zahl der Geschwisterfälle mit Gicht zu nennen. Da 22 unter den insgesamt 50 Probanden einzige Kinder waren und auch die übrigen nur wenige Geschwister hatten, ist das Befallensein von deren 6 immerhin bemerkenswert.

Im folgenden seien an Hand von Familienanamnesen aus dem Beobachtungsgut von WEIL-RAMIREZ Anhaltspunkte zur Beurteilung des *Erbgangs der Gichtanlage* gegeben.

Der Ausspruch des großen Klinikers TROUSSEAU (1868), die *Migräne* sei eine *Schwester der Gicht*, ist in einer dieser Familien buchstäblich wahr geworden, und es scheint, daß die gesamten nichtgichtischen Begleiterscheinungen von der Seite des allem nach einzig belastenden Großvaters mit angeblich echter Gicht herkommen. Ähnliches gilt für drei weitere Familien, in denen jeweils nur zwei Generationen, d. h. Vater und Sohn von Gicht und zum Teil von verschiedenen Allergien betroffen sind.

In zwei weiteren Familien ist ein ein- bzw. zweimaliges Latentbleiben der offenbar vom Großvater bzw. Urgroßvater her ererbten Gicht anzunehmen. Leider fehlt jede Angabe über das Alter, das die übersprungenen Glieder erreichten, sowie über deren Lebensweise im Vergleich mit derjenigen der Merkmalsträger, so daß wir nicht wissen, weshalb es hier zur Unterbrechung der Dominanz im Phänotypus kam.

In einzelnen Fällen sollen nach WEIL die Überträger einer latenten, aber mutmaßlich homozygoten Gichtanlage Rheumatiker gewesen sein. Es ist dies jedoch nach den Aufzeichnungen von RAMIREZ unter seinen 22 Fällen mit Gicht in der Aszendenz nur ein einziges Mal vorgekommen und in den beiden obigen Familien zum Beispiel nicht.

Das wichtigste Ergebnis dieser französischen Familienforschung ist der Nachweis, daß da, wo Gicht in der Aszendenz fehlt, beinahe regelmäßig entweder eine andere Stoffwechselkrankheit, wie Fettsucht und Diabetes oder außer Rheuma eine allergische Erkrankung, also sozusagen immer eine „*arthritische*“ *Belastung* auftritt. Bemerkenswert häufig trifft dies für die Zuckerkrankheit zu, die in weiteren drei Familien als allerdings besonders hervorstechendes Merkmal bei den Vätern dreier allergisch und rheumatisch stigmatisierter Gichtiker die nahezu alleinige Äußerung der gleichen Veranlagung zu sein scheint.

Es ist zu bemerken, daß nur in einer einzigen der insgesamt 5 Familien mit diabetischen Vätern der gichtische Proband zugleich zuckerkrank ist und daß der französische Gichtforscher P. VIOLLE (1937) ein Zusammentreffen von Gicht und Diabetes beim selben Individuum nur in 1% seiner Gichtfälle fand. Nach UMBER (1924) waren allerdings von 42 Gichtkranken seiner Privatpraxis nicht weniger als 7 gleichzeitig diabetisch und 24 ausgesprochen korpulent, welche allzu kleine Statistik aber noch nicht dazu berechtigt, mit F. K. STÖRRING (1936) von einer „besonders festen“ *Korrelation zwischen Gicht und Diabetes* zu sprechen. Haben doch auch GRUBE (1895), der in Neuenahr, und v. NOORDEN (1927), der in Frankfurt und Wien eine ähnlich zusammengesetzte Klientele hatte, nur 9 bzw. 8% Gicht bei ihren Diabetikern gefunden, während die sich mehr auf Beobachtungen aus allgemeinen Krankenhäusern beziehenden Zahlen bei CANTANI bloß 0,5%, bei NAUNYN 2,3 und bei KÜLZ in Bonn auch nur 3,4% ausmachen.

Schon v. FRIEDRICHS sowie in London WILLIAMSON betonten übrigens, wie später auch v. NOORDEN und UMBER, daß es sich bei dieser Kombination vorwiegend um leichte Altersdiabeten handle, welche die meist bereits lange zuvor bestehende Gicht oft günstig beeinflussen, und VIOLLE (1937) hebt weiterhin hervor, im Verlauf von Gichtanfällen niemals eine Neigung zu Azidose gefunden zu haben; daß man sich hierauf aber nicht verlassen kann, beweist jener von H. SECKEL (1926) erwähnte Fall UMBERS, in dem bei einem *schweren* Altersdiabetes das tödliche Koma durch einen heftigen Anfall von Podagra herbeigeführt wurde.

Hinsichtlich der *Vergesellschaftung von Gicht mit „Fettsucht“* ist darauf hinzuweisen, daß der Stoffwechselfathologe THANNHAUSER (1929) ausdrücklich bemerkt, noch nie eine Gicht bei rein *endogener Adipositas* gesehen zu haben. Selbst W. EBSTEIN (1902), der als einer der ersten für die gemeinsame Wurzel der drei klassischen Stoffwechselkrankheiten eintrat, gibt zu, daß es nicht wenige an den schlimmsten Formen der Gicht leidende Individuen gebe, die zeitlebens dürr und mager blieben, ganz abgesehen von den sehr vielen im höchsten Grade Fettsüchtigen, die niemals gichtkrank würden.

Im Abschnitt über die *Dispositionen und Diathesen* wird näher belegt, daß innerhalb mancher Sippen wohl von einer Syntropie von Fettsucht, Diabetes und Gicht gesprochen werden kann, dagegen nicht von einer eigentlichen Korrelation dieser Leiden bei den einzelnen Individuen. Die Annahme UMBERS, es sei die *Überernährung* das Bindeglied in dieser „*unheimlichen Trias*“, hat immer noch sehr viel Wahrscheinlichkeit für sich, so unverkennbar die mannigfaltigen Äußerungen des sog. Arthritismus eine gewisse Gemeinsamkeit des konstitutionellen Terrains anzeigen.

Auf Grund einer von A. BLUHM aufgestellten und von F. LENZ (1936) erwähnten Sippentafel, in welcher *Gicht und Gallensteine* gehäuft und zum Teil bei denselben Personen vorkommt, nimmt letzterer Autor einen ursächlichen Zusammenhang zwischen diesen Erkrankungen an, während er sonst die eben genannte Ansicht von UMBER teilt, die sich übrigens auch auf die so oft bei Fettleibigen findende *Cholelithiasis* ausdehnen läßt. In den 50 von RAMIREZ erforschten Gichtikerfamilien ist indessen kein Anhaltspunkt für eine besondere Häufigkeit von Gallensteinen gegeben, da nur ein einziger Proband sowie je ein gichtischer und nichtgichtischer Vater eines anderen und die migränöse Mutter eines vierten damit behaftet waren, was in Anbetracht der starken Verbreitung dieser Affektion an sich nichts Auffälliges bedeutet.

Viel enger ist die Beziehung der Gicht zur *Nephrolithiasis*, die schon Erasmus von Rotterdam bekannt war, denn er schrieb an Thomas Morus: „Du hast Nierensteine und ich die Gicht; wir haben zwei Schwestern geheiratet.“ Wenn sich auch ein Teil dieser Fälle in dem weiter oben auseinandergesetzten Sinne erklärt, so darf doch nicht daran gezweifelt werden, daß die Neigung zu Konkrementbildungen trotz der verminderten Konzentration der Urate im gichtischen Harn erhöht ist, was nach LICHTWITZ (1926) auf eine Minderung der Harnkolloide zurückzuführen wäre; dieser Autor betont denn auch, daß beim Gichtiker nicht nur eine vermehrte Bereitschaft zur Bildung von Urat-, sondern auch von *Oxalatsteinen* bestehe. THANNHAUSER hat deshalb wohl recht, wenn er die Nephrolithiasis beim Gichtiker *nicht* als Ausdruck einer „harnsauren Diathese“ auffassen will.

In zwei weiteren Familien von WEIL-RAMIREZ besteht insofern eine *doppelseitige Belastung*, als beide Male die Väter der gichtischen Probanden als „*Rheumatiker*“ bezeichnet sind, während die Mutter des einen eine mit Asthma belastete Zuckerkrankte und die des anderen die eben im Text angeführte gallensteinleidende Migränikerin ist. Es liegt nahe, in diesen Fällen anzunehmen,

daß sowohl eine rheumatische als auch eine allergische Disposition der Gicht den Boden bereiteten; ich halte jedoch viel eher dafür, daß auch hier einer der Eltern latenter Gichtiker gewesen sei, da sich in meinem großen Beobachtungsgut über Allergikerfamilien allzuvielen ähnliche Verbindungen finden, ohne daß es zum Auftreten von Gicht gekommen wäre. Gerade die Schweiz zählt sowohl sehr viele Rheumatiker als auch Allergiker in ihrer einheimischen Bevölkerung, dagegen nur verschwindend wenige Gichtiker.

Auch eine letzte Sippe aus dem Material von WEIL-RAMIREZ zeigt eine allergische Belastung, wenn auch nur bei den zwei Brüdern und einem Söhnchen des Probanden. Einigermaßen typisch ist dabei, daß dessen Mutter an Basedow litt, da diese zum Teil cerebral, zum Teil endokrin bedingte Erkrankung viel eher zum konstitutionellen Terrain der Gicht und des Diabetes gehört, als hypothyreotische Zustände.

Auffällig ist, daß keiner der 12 allergisch Stigmatisierten von den 50 Gichtprobanden dieser französischen Autoren selbst *Heufieber* gehabt haben soll, während dieses Leitsymptom unter den Idiosynkrasien sonst häufiger bei Gichtikern vorzukommen scheint und bezeichnenderweise bei seinem Entdecker BOSTOCK (1828) schon mit Gicht vergesellschaftet war. Dasselbe war der Fall bei einem Sohne aus jener Familie mit „konstitutioneller Hypereosinophilie“, über die KLINKERT (1917) aus Holland berichtete und in welcher der Vater eine Hyperaciditas gastrica, die erste Tochter eine Fischallergie, die zweite eine Migräne und einen „*rhumatisme goutteux*“, die dritte neben letzterem noch Asthma und Rhinitis vasomotorica und die vierte QUINCKESCHES Ödem nach Erdbeeren und Trüffeln zeigte. Kaum zufällig ist auch das Befallensein von nicht weniger als 5 Enkeln eines gichtischen Ehepaares mit *Heufieber* in einer Sippentafel von F. LENZ. Da drei davon wieder gichtkranke Eltern haben, vermutet er in ihnen Kandidaten für eine spätere Gicht.

Ganz übereinstimmend sind die Verhältnisse in zwei Sippen eigener Beobachtung, die interessanterweise aus Nachbargenden der beiden vorigen stammen:

Die erste davon aus dem Rheinland ist besonders wertvoll, weil sie die Angaben dreier Spezialärzte enthält. Der jüngste darunter, unser Proband, hat seine *Gicht* sogar noch vor dem mit 30 Jahren stark einsetzenden *Heufieber* bekommen, und zwar ohne, wie sein Vater, den Tafelfreuden besonders zu huldigen. Möglicherweise hat seine mütterliche Belastung mit Fettsucht die vom Vater und Großvater her ererbte Gichtanlage verstärkt. Die ähnliche Veranlagung seiner Gattin vermochte jedoch noch keine ausgesprochenen Symptome von Arthritis bei seinen 4 Kindern zur Manifestation zu bringen. Die Behaftung seiner Schwester mit einer starken Bereitschaft zu *Muskelrheuma* betrachtet dieser gewiegte Internist als abgeschwächte Äußerung von Gicht. Der *Altersdiabetes* bei seinem Onkel und die beiden Fälle von *Bronchialasthma* in den jüngsten Seitenzweigen seiner Sippe müssen nach dem, was wir bisher aus Gichtfamilien erfuhren, als durchaus typisch gelten. Das Auftreten einer *Tabes dorsalis* bei einem anderen seiner Onkel steht mit der alten französischen Auffassung im Einklang, wonach diese Form von Metalues ebenso wie die progressive Paralyse besonders häufig bei „arthritisch“ disponierten Personen vorkäme. Ausdrücklich sei hierzu erwähnt, daß mein Proband aber keineswegs nun etwa auch einen Habitus arthriticus oder apoplecticus zeigt, vielmehr noch in den 50er Jahren einen ausgesprochen leptosomen Körperbau mit einem deutlich asthenischen Einschlag, der ihm trotz kräftiger Muskulatur — er war einst Vorturner einer Musterriege — von jeher ein längeres Stehen sehr unangenehm empfinden ließ und durch die begleitende Lordose zu einer überaus hartnäckigen orthostatischen Albuminurie führte, die sich auch bei seinen beiden Kindern mit starker Lordose wiederfindet.

Einen nicht unwichtigen Beitrag zum Problem der Vererbung der *Gicht* und ihrer konstitutionellen Begleiterscheinungen liefert auch die zweite, väterlicherseits aus Ostfriesland und mütterlicherseits aus Westfalen stammende Sippe. Ein Zweig kann als allergisch belastete Gichtikerfamilie bezeichnet werden, doch hängt hier die Manifestation unseres Merkmals sicher stark mit der Lebensweise seiner drei Träger zusammen, von denen einer trotz seiner vielleicht allergisch bedingten Frühepilepsie wegen seiner Trunksucht schon mit 20 Jahren schweres Podagra bekommen haben dürfte, während sein mäßigerer Bruder, Universitätsprofessor, erst mit 70 Jahren davon geplagt wurde; auch bei letzterem soll übrigens der erste Gichtanfall durch Kognak ausgelöst worden sein. Dieser zuverlässige Proband gab an, vom 17.—20. Jahr an Migräne mit Augenflimmern und Erbrechen, aber trotz jahrzehntelangen starken Fleischgenusses nur wenig an Rheuma gelitten zu haben, wogegen sein Vater von jeher an *Muskelrheumatismus* laboriert hätte.

Es ist kaum zufällig, daß sich in diesem Zweige sonst *lauter anfallsweise auftretende Krankheiten* wie *Gicht, Migräne, Epilepsie* und *Urticaria* häuften. Die französische Schule hat denn auch immer wieder auf die Verwandtschaft der Gicht mit anderen *paroxysmalen Affektionen*, wie Migräne, Ischias, Urticaria sowie Epilepsie aufmerksam gemacht.

Aus den besprochenen Gicht-Stammbäumen geht hervor, daß *allergische Bereitschaften* zu den *häufigsten Kennzeichen der gichtischen Konstitution* gehören, und es fragt sich nun, ob daraus schon Schlüsse auf deren Rolle in der Pathogenese der Arthritis urica gezogen werden dürfen. Zunächst haben wir uns vor Augen zu halten, daß eine Kombination mit einer so verbreiteten Konstitutionsanomalie wie der allergischen Diathese noch kein direktes Kausalverhältnis zu bedeuten braucht; denn wenn auch bemerkenswert viele Gichtiker selbst oder in der Familie allerlei Idiosynkrasien aufweisen, so werden andererseits nur ganz vereinzelte Allergiker von Gicht befallen. Immerhin scheint die allergische Bereitschaft der Gichtdisposition allem nach wesentlich näher zu stehen als die meisten anderen Manifestationen des Arthritismus. Dieses sichere Ergebnis der Familienforschung rechtfertigt es aber noch lange nicht, die Gicht ohne weiteres den allergischen Erkrankungen einzureihen, obgleich ein innerer Zusammenhang zwischen der noch ungeklärten Störung im Harnsäurehaushalt mit der Bereitschaft zu Allergien dadurch näher in den Bereich der Möglichkeiten gerückt wird. Dieser Auffassung war offenbar schon W. HIS (1912), als er Fälle wie die nachstehenden unter der Bezeichnung „*angioneurotisches Ödem und intermittierende Gelenkschwellungen*“ beschrieb:

Fall 1. Mutter und deren Brüder *Gichtiker*. Probandin selbst hat Ödem und Periostschwellung am linken Unterschenkel und 1 Jahr später rechtsseitige *Ischias* sowie *Synovialschwellung beider Kniegelenke*. Seit langem besteht Urticaria, besonders nach Obstipation. Im Blut 10,5 mg-% Mononatriumurat. — Fall 2. Vater und Mutter *Gichtiker*. Probandin hat leichte *HEBERDEN-Knoten* an den Fingern und von Zeit zu Zeit stark schmerzhaft, anfallsweise Knie- sowie Kiefergelenkschwellungen. Im Blut 5,1 mg-% Mononatriumurat. — Fall 4¹. Vater *Gichtiker*, Mutter *arthritisch*. Probandin hatte bis zum 7. Jahr oft Nesselfieber und im Erwachsenenalter Anfälle von Gelenkschmerzen, zum Teil mit Schwellungen begleitet, von universeller Urticaria. Im Blut 10 mg-% Mononatriumurat. Besserung durch vegetarische Diät.

In einem weiteren Fall von HIS mit 9,2 mg-% Mononatriumurat im Blut bestanden häufig rezidivierende, herumwandernde *QUINCKESche Ödeme*.

Schon LECORCHÉ (1884) hatte intermittierende Hydropsien als Äußerungen von Gicht aufgefaßt. HIS war sich dessen bewußt, daß man in der durch die starke Urikämie erwiesenen Gichtveranlagung nur eine der möglichen Ursachen dieses Symptoms zu sehen hat.

H. KÄMMERER (1934) stellte die Frage zur Diskussion, ob nicht auf Grund einer gemeinsamen Erbanlage Bereitschaften zu Gicht und Allergien häufig in einem Individuum vereinigt sein könnten, ohne daß die eine von der anderen abhängig sein müßte.

Als zweites erbstatistisch gesichertes Begleitmerkmal der Gicht ist die *rheumatische Veranlagung* zu nennen, die in den 50 Fällen von M. P. WEIL (1934) 16mal als einzige oder doch wichtigste Belastung seiner Gichtiker figuriert. Nach diesem Autor hätte sich letztere ganz überwiegend in Form *akuter Gelenkrheumatismen* geäußert, die jedoch nirgends zu Herzfehlern geführt haben sollen. Er legt, wie schon erwähnt, großen Wert auf das seiner Meinung nach bewiesene *Vikariieren und Alternieren von Gicht und Rheumatismus*. Die hierfür von seinem Schüler RAMIREZ gelieferten Unterlagen sind jedoch völlig unzulänglich zur Lösung einer so schwierigen Frage. COSTE und GRIGAUT (1935) haben *keine besondere Häufung von Gelenkrheumatismus bei Podagrissen und deren Familien*

¹ Die Numerierung ist diejenige von HIS.

feststellen können. Nach LICHTWITZ (1934) wären aber die zu Gicht, Migräne, Asthma und Angiospasmen disponierten Menschen häufig mit *HEBERDENschen Knoten* behaftet, vor allem die Töchter gichtkranker Väter. Bei den von Arthritis urica selbst Befallenen will FINCK (1936) in Vittel öfters röntgenologisch gesicherte Befunde, die sonst als typisch für Spondylarthrosis deformans gelten, sowie sakrovertbrale und iliaceale Arthritiden ex juvantibus als gichtisch entlarvt haben. Da die neuere Pathologie (RÖSSLE, KLINGE) unbestreitbare Beweise für die nahe Wesensverwandtschaft der rheumatischen mit den allergischen Prozessen erbracht hat und letztere andererseits bei Gichtikern erwiesenermaßen recht häufig vorkommen, ist eine solche auch zwischen Rheumatismus und Gicht zu erwarten. Gegen eine zu weitgehende Identifizierung dieser chronischen Erkrankung mit dem sonst noch so strittigen Begriffe des *chronischen Gelenkrheumatismus* spricht sowohl die entgegengesetzte *Alters-* als die Geschlechtsdisposition der Gicht, die wir ganz vorwiegend als eine schon in den dreißiger Jahren ausbrechende Männerkrankheit kennenlernten. Recht auffällig ist auch, daß E. RAPIN (1908) bei seinen umfangreichen Forschungen in Genfer Allergikersippen trotz gründlichster Anamnese so gut wie gar nichts über ein Vorkommen von echter Gicht erwähnt, dagegen um so häufiger das Auftreten von Muskel- und hie und da auch von Gelenkrheumatismen; dabei waren in den von ihm hauptsächlich erforschten Kreisen des Patrizier- und gehobenen Bürgerstandes die äußeren Voraussetzungen für die Manifestation auch weniger ausgeprägter Gichtanlagen fraglos reichlich vorhanden. Selbst das Zusammentreffen schwerer rheumatischer und allergischer Bereitschaften scheint noch nicht zu genügen, um eine Veranlagung zu Arthritis urica entstehen zu lassen.

Letzteres ist auch schon deshalb nicht anzunehmen, weil es sich in Anbetracht des so oft regelmäßig *einfach dominanten Erbganges* doch höchstwahrscheinlich auch bei diesem Merkmal um eine *Mutation* handelt und nicht um eine bloße Mixovariation.

Die *rassehygienische Bedeutung* der Gicht ist wegen ihrer heutigen Seltenheit gering. Sie war auch in den Zeiten ihrer stärksten Verbreitung niemals so groß wie bei der Fettsucht und Zuckerkrankheit, da die Gicht das Leben viel seltener verkürzt und weder die Potenz der Männer noch die Gebärfähigkeit der ungefähr 10mal weniger häufig und meist erst gegen die 50er Jahre erkrankenden Frauen nennenswert beeinträchtigt. Die Angabe einiger älterer Autoren, wonach Gichtikerinnen öfters an Amenorrhöe oder Oligomēnorrhöe und Sterilität leiden, stimmt nach der Erfahrung v. NOORDENS über etwa 100 Fälle sicherer Arthritis urica bei Frauen nicht, und er glaubt wohl mit Recht, daß dabei eine Verwechslung mit Arthrosis deformans vorliege, welch letztere in erstaunlichem Grade Frauen mit atrophischen Prozessen an den Genitalien bevorzuge.

In den seltenen Fällen, in denen eine Gicht noch ins Fortpflanzungsalter des Weibes fällt, ist schon in der Schwangerschaft mit der Entwicklung einer *schweren, bleibenden Herzmuskelschwäche* auch bei solchen Patienten zu rechnen, die zuvor frei von entsprechenden Beschwerden gewesen waren. v. NOORDEN (1916) sah drei derartige Fälle, die Frauen im Alter von 38, 40 bzw. 43 Jahren betrafen.

Bemerkenswert ist die schwache Vermehrung in den 50 von WEIL-RAMIREZ durchforschten Familien, deren Probanden in nicht weniger als 22 Fällen *einzigste Kinder* und zu 70% *kinderlos* waren, was selbst für französische Verhältnisse recht auffallend sein dürfte.

Allem nach ist die Gicht nicht etwa bloß wegen einer vielleicht gar nicht so stark ins Gewicht fallenden Änderung der Lebensweise, vielmehr wegen des häufigen Aussterbens ihrer den Anforderungen des modernen Daseinskampfes weniger gewachsenen Träger allmählich so selten geworden. So erscheint uns das einst führende Merkmal im Bereich des Arthritismus, das in Frankreich

zur Konzeption dieses klinischen Begriffes Anlaß gab, jetzt gewissermaßen als ein Überbleibsel aus der sogenannten guten alten Zeit, in der nicht nur die äußeren Verhältnisse, sondern auch die Menschen anders als heutzutage waren.

V. Die Vererbung von Störungen des intermediären Eiweißabbaues (Aminosäuren-Diathesen).

Als solche sind erstens die *Alkaptonurie* und zweitens die *Cystinurie* und mit ihr die *Diaminurie* zu nennen, bei denen im Gegensatz zur Gicht der intermediäre Stoffwechsel des Eiweißes in dem Sinne gestört ist, daß einzelne der Aminosäuren, aus denen sich das sehr kompliziert aufgebaute Eiweißmolekül zusammensetzt, statt weiter verbrannt zu werden als Endprodukte im Urin ausgeschieden werden.

Bei der vor gerade 80 Jahren von BOEDEKER (1859) entdeckten

1. Alkaptonurie

vermag der Organismus bestimmte aromatische Aminosäuren, wie das *l-Tyrosin* und *l-Phenylalanin* nicht zu den normalen Endprodukten Harnstoff, Kohlensäure und Wasser, sondern nur bis zur Stufe der Dioxypyrenyl- d. h. Hydrochinonessigsäure abzubauen, die seit BAUMANN (1899) als *Homogentisinsäure* bezeichnet wird.

Letzteres ist ein normales Zwischenprodukt des Eiweißabbaus, aber beim Gesunden eben kein Endprodukt desselben, es sei denn nach Einnahme sehr großer Mengen von *l-Tyrosin* (ABDERHALDEN 1912).

UMBER (1914) hob hervor, daß es sich bei der Alkaptonurie nicht etwa ganz allgemein um ein Unvermögen, den Benzolring zu spalten, handelt, da wenigstens in dem von NEUBAUER (1909) untersuchten Fall das Tryptophan, die dritte aromatische Aminosäure im Eiweißmolekül, die freilich nur einen Benzopyrrolring enthält, in normaler Weise zerstört wurde. FROMHERZ (1914) betonte, daß beim Normalen wenigstens zwei Wege für den Abbau des Benzolkerns der aromatischen Aminosäuren bestehen, von denen der zuerst bekannt gewordene, über die Homogentisinsäure gehende und dem Alkaptonuriker versperrte Weg vielleicht sogar die minder wichtige Rolle spiele. Die Stoffwechselstörung bei der Alkaptonurie sei deshalb nicht einmal hinsichtlich der Verbrennung aromatischer Aminosäuren eine totale, sondern nur für diejenige der Homogentisinsäure. Ja selbst die Fähigkeit zum Abbau dieser letzteren ist, wie schon L. KREHL (1918) vermutete, beim Alkaptonuriker nie ganz aufgehoben, was durch die Beobachtung von G. KATSCH (1918), daß die Homogentisinsäure bei stärkerer Ketonurie¹ vollständig aus dem Harn verschwinden und damit die Alkaptonurie *latent* werden kann, bewiesen wurde. Es liegt also bei dieser Anomalie auch keine absolute Notwendigkeit vor, die zyklischen Eiweißkomplexe als Homogentisinsäure im Harn auszuscheiden.

Nach LANYAR und LIEB (1929) ist es möglich, daß es verschiedene Arten von Alkaptonurie, nämlich solche mit *total* gestörter und solche mit nur verminderter Abbaufähigkeit von Tyrosin und Phenylalanin gibt.

Wenn wir das Merkmal auf das *Fehlen* bzw. die *ungenügende Quantität* eines *Stoffwechselermentes* auf *erblicher Grundlage* zurückführen wollen, so müssen wir uns dessen bewußt sein, daß hierbei vorausgesetzte Gene sich auf eine pathogenetisch noch ungenügend geklärte und eher geringfügige Teilfunktion im Eiweißstoffwechsel beziehen.

Der Name „*Alkaptonurie*“ soll auf die große Avidität hinweisen, mit der die Homogentisinsäure Alkali unter Sauerstoffaufnahme an sich reißt; an der Luft stehender Urin kann sich dadurch im Verlauf einiger Stunden schwarz färben. Das Fehlen einer *spontanen Dunkelfärbung des Harns* spricht jedoch noch nicht sicher für die Abwesenheit der Säure. Zugefügtes Alkali läßt sofort eine bräunliche Färbung auftreten, die sich beim Schütteln

¹ Das fast vollständige Verschwinden der Homogentisinsäure im Harn während des Hungerzustandes ist jedoch von der Acetonkörperausscheidung weitgehend unabhängig und muß bei fehlender Ketonurie durch andere mit dem Hungerstoffwechsel zusammenhängende Veränderungen erklärt werden (E. LORENZ 1937).

schnell nach unten ausbreitet. Alkaptonharn reduziert eine alkalische Kupfersulfatlösung 9—10mal so stark wie ein Diabetikerharn von gleichem Prozentsatz, so daß schon bei leichtem Erwärmen — ja selbst ohne ein solches — mit FEHLINGScher Lösung fast blitzartig eine schokoladebraune Färbung auftritt, die man nicht vergißt, wenn man sie einmal gesehen hat (E. F. KING 1915¹). Die NYLANDERSche Zuckerprobe mit Wismuth sowie diejenigen mit Phenylhydrazin fallen dagegen ebenso wie die Gärungs- und Polarimeterprobe negativ aus; trotzdem werden manche Alkaptonuriker anfänglich als Diabetiker verkannt, so z. B. noch im Falle von E. LORENZ (1937), der einen 12jährigen Knaben betraf.

Bezüglich des Nachweises mit kalter ammoniakalischer Silbernitratlösung und mit verdünntem Eisenchlorid muß auf die Lehrbücher verwiesen werden.

Für die *klinische Diagnostik* ist wichtig, daß der Harn eines Alkaptonurikers zuweilen wegen einer offenbar antiseptischen Wirkung der Homogentisinsäure wochenlang ohne Zusatz unverschlossen stehen kann, ohne der ammoniakalischen Gärung zu verfallen und deshalb auch ohne sich zu verfärben. Auf diese Weise kann die ohnehin sehr seltene und deshalb wenig bekannte Anomalie sowohl von ihrem Träger als auch von den Ärzten dauernd unbemerkt bleiben. Aus irgendeinem Grunde sauer bleibender Alkaptonharn kann auch einen *rötlichen Farbton* annehmen², ja sogar vorübergehend schön bordeauxrot werden, so daß daraufhin schon Hämatorporphyrinurien angenommen wurden (G. KATSCH). Letzterer Autor macht außerdem auf die starke Anziehungskraft von Alkaptonharn auf Fliegen aufmerksam. Bei dem ebenfalls stark nachdunkelnden Harn nach Carbolvergiftung ist dies sicher nicht der Fall.

Obwohl die Alkaptonurie bei mancher gewöhnlichen Urinuntersuchung nicht entdeckt werden mag, läßt sich das Merkmal dennoch mit hoher Wahrscheinlichkeit schon rein anamnestisch aus den schwer zu beseitigenden *Flecken in der Wäsche* eruieren, die besonders bei Windelkindern sowie später bei Bettnässern auffallen. Der Nebenbefund einer Enuresis nocturna, wie ihn WINTERNITZ (1899), GERHARDT (1904) und FROMHERZ (1908) mitteilen, braucht deshalb durchaus noch nicht korrelativer Natur zu sein.

An sonstigen Erscheinungen, die eine Alkaptonurie verraten können, sind verschiedene *Verfärbungen und Pigmentationen an Haut und Schleimhäuten* sowie *Knorpeln* zu erwähnen. Vor allem in die Augen fallend ist die grünblaue Färbung des Schweißes in den Achselhöhlen, die von homogentisinsäurehaltigem Talgdrüsensekret herrührt, ferner die dunkelbraune bis schwarze Färbung des Cerumens und dunkle Pigmentanhäufungen an Skleren, Zahnfleisch³ und Nägeln sowie den Knorpeln von Nase und Ohrmuscheln, wo sich die von VIRCHOW (1865) zuerst beschriebene *Ochronose* als charakteristischer Folgezustand jahrzehntelanger Alkaptonurie schon durch die Inspektion erkennen läßt.

Der ursächliche Zusammenhang zwischen Alkaptonurie und dieser schließlich zu einer *Osteoarthritis deformans* führenden Knorpelschädigung ist erwiesen; sie entwickelt sich etwa vom 40.—50. Lebensjahre an und stellt eine gelegentlich recht peinliche Folge der sich sonst höchstens subjektiv in Form einer *Dysurie* bemerkbar machenden Stoffwechselstörung dar. Zu einer Konkrementbildung kommt es bei ihr im Gegensatz zur harnsauren Gicht und zu der mit der Alkaptonurie noch viel näher verwandten Cystinurie niemals.

Dennoch kann die Ochronose nicht als spezifisch für Alkaptonurie aufgefaßt werden, da ganz ähnliche Befunde auch auf anderem Wege als durch die Einlagerung von Homogentisinsäure in den Knorpel zustande kommen.

Eine noch ungeklärte Eigentümlichkeit der Alkaptonurie ist das vorzugsweise Befallensein des *männlichen Geschlechts*. HOGBEN, WORRALL und ZIEVE (1932) zählen unter den bis dahin bekannten Fällen nur 46 weibliche auf 100 männliche, halten dies aber nicht für genetisch oder sonstwie konstitutionell sondern unter anderem durch den Umstand bedingt, daß Männer öfter ärztlich untersucht werden, so z. B. für Lebensversicherungen.

Eine Altersdisposition gibt es bei der Alkaptonurie nicht, da diese als allem nach *angeborene* Konstitutionsanomalie das ganze Leben hindurch bestehen bleibt.

¹ Zit. nach HOGBEN, WORRALL und ZIEVE (1932).

² In solchen Fällen pflegen besonders reichliche Mengen von Alkapton, d. h. Homogentisinsäure ausgeschieden zu werden. Während deren Gesamtmenge pro Tag sonst zwischen 3 und 7 g beträgt, so kann es bei reichlicher Eiweißzufuhr bis zu Tagesmengen von 17—20 g kommen.

³ PEACOCK, SILBER und KNOWLTON (1938) fanden bei einem 13 Monate alten Kind mit Alkaptonurie eine 1 cm im Durchmesser große, dunkelbraune Pigmentierung unterhalb der linken unteren Schneidezähne.

Tabelle 11. Die bisher bekannten Familienbeobachtungen über das Vorkommen von Alkaptonurie.

Autor und Jahrgang der Publikation	Zustand der Eltern	Verwandtschaftsgrad der Eltern	Alkaptonuriker		Total der Kinder der befallenen Geschwisterschaft
			männlich	weiblich	
1. KIRK 1886—89	beide normal	<i>Vettern 1. Grades</i>	3	0	4
2. ARMSTRONG und SMITH 1882—99	„ „	∅ verwandt	1	1	3
3. MARSHALL und FUTCHER 1887—98	„ „	∅ „	2	0	?
4. BAUMANN und EMBDEN 1891—93	„ „	∅ „	1	1	2
5. OGDEN 1895	„ „	<i>Vettern 1. Grades</i>	1	0	8
6. NOCCIOLI und DOMINICI 1898	„ „	∅ verwandt	0	1	11
7. STIER 1898	„ „	∅ „	1	0	2+x
8. ORSI 1899	Mutter hat Alkaptonurie, Vater ∅	∅ „	1	1	?
9. GARROD (VÖLKERS Fall) 1899—02	beide normal	<i>Vettern 1. Grades</i>	2	0	5
10. GARROD (PAVYS Fall) 1899	„ „	<i>Vettern 1. Grades</i>	3	1	14
11. WINTERNITZ 1899	„ „	?	1	2	7
12. MEYER 1901	„ „	<i>Vettern 1. Grades</i>	1	0	3
13. OSLER 1902	Vater hat Alkaptonurie, Mutter ∅	∅ verwandt	1	0	2
14. ZIMPER 1903	beide normal	?	2	0	10
15. LANGSTEIN und MEYER 1903	?	?	1	0	6
16. SCHUMM 1904	Mutter normal Vater nicht untersucht	?	1	1	6
17. GERHARDT 1904	beide normal	?	2	0	3+x
18. BANDEL 1906	?	∅ verwandt	1	1	4
19. GRUTTERINK 1907	beide normal	<i>Vettern 1. Grades</i>	0	1	?
20. GRUTTERINK 1907	„ „	∅ verwandt	2	0	?
21. GRUTTERINK 1907	„ „	∅ „	2	2	?
22. FROMHERZ 1908	Mutter hat Alkaptonurie Vater ∅	∅ „	3	0	12
23. LANDOIS 1908	beide normal	?	1	0	3
24. ROCHER und BASSET 1909	?	?	0	1	2
25. RAVOLD und WARREN 1910	beide normal	∅ verwandt	0	1	2
26. KOLACZEK 1911	„ „	<i>Vettern 1. Grades</i>	0	3	11
27. POULSEN (Fall IV) 1911	„ „	∅ verwandt	0	1	2
28. POULSEN (Fall VI) 1911	„ „	<i>Vettern 1. Grades</i>	0	1	6
29. POULSEN (Fall VII) 1911	„ „	<i>Vettern 1. Grades</i>	1	0	1
30. POULSEN (Fälle VIII—IX) 1911	Mutter normal Vater fraglich behaftet	<i>Vettern 1. Grades</i>	2	0	7
31. POULSEN 1912	beide normal	?	1	0	4
32. BALDWIN 1913	„ „	∅ verwandt	0	1	5
33. UMBER 1914	Vater hat Alkaptonurie, Mutter ∅	∅ „	1	3	8
34. KATSCH 1918	„ „	∅ „	2	2	9

Tabelle 11. (Fortsetzung.)

Autor und Jahrgang der Publikation	Zustand der Eltern	Verwandtschaftsgrad der Eltern	Alkaptonuriker		Total der Kinder der befallenen Geschwisterschaft
			männlich	weiblich	
35. EBSTEIN 1918	beide normal	?	2	0	3
36. DEBENEDETTI . 1920	„ „	<i>Vettern 1. Grades</i>	4	0	6
37. TOENNIESSEN . . 1922	„ „	∅ verwandt	1	1	8
38. TOENNIESSEN . . 1922	„ „	∅ „	2	1	11
39. KLEINSCHMIDT . 1922	„ „	∅ „	1	0	2
40. CUTHBERT 1923	„ „	<i>Vettern 1. Grades</i>	2	1	6
41. LOCKWOOD 1924	?	?	1	2	7
42. YOUNG 1924	beide normal	∅ verwandt	1	0	1
43. PIETER 3. Gen. . 1925	Vater hat Alkaptonurie, Mutter ∅	∅ „	3	2	10
4. Gen.	Vater hat Alkaptonurie, Mutter ∅.		5	1	10
44. BOSE und GHOSH 1929	?	<i>Konsanguinität unbekanntes Grades</i>	1	0	10
45. BAGNALL 1929	beide normal	∅ verwandt	1	0	1
46. BRAID und HICKMAN . . 1929	„ „	∅ „	1	0	1
47. SINHA 1930	anscheinend nicht alkaptonurisch	anscheinend ∅ verwandt	1	1	3
48. RAHMLow 1930	beide normal	?	1	0	5
49. O. BAUER 1930	„ „	?	1	0	2
50. P. SACHS 1931	„ „	∅ verwandt	1	1	8
51. E. LORENZ 1937	„ „	?	2	0	?
52. U. S. RUŽIČIČ . . 1938	„ „	<i>Vettern 2. Grades</i>	0	1	5

Was die *Häufigkeit* der Alkaptonurie betrifft, so ist sie wegen der Wahrscheinlichkeit, daß die meisten Fälle unerkannt bleiben, schwierig einzuschätzen. Die schottischen Autoren HOGBEN, WORRALL und ZIEVE rechnen eher nur mit einer Frequenz von 1 : 10⁷ als von 1 : 10⁶. Demnach wären auf 400 Millionen Europäer bloß etwa 40 Alkaptonuriker zu erwarten!

So gering infolgedessen die praktische Bedeutung dieser harmlosen Diathese ist, so groß ist ihr theoretisches Interesse als Beispiel für die streng erbliche Bedingtheit einer ganz umschriebenen Störung der Endphase des Eiweißabbaues im Organismus.

Das Auftreten von Alkaptonurie bei *eineiigen Zwillingen* hat F. PICK (1923) gemeldet, leider so kurz, daß H. W. SIEMENS (1924) nicht umhin konnte, zu fragen, ob nur einer oder beide Partner das Merkmal aufwiesen.

Wenigen ist bekannt, daß die Alkaptonurie und nicht, wie allgemein angenommen wird, die Brachydaktylie das Merkmal war, an dem die Gültigkeit der MENDELSchen Gesetze erstmals beim Menschen erprobt wurde. Schon 1902 hat der jüngere GARROD auf Grund des sowohl kongenitalen als familiären Auftretens bei auffallend häufiger Konsanguinität der selbst fast stets freibleibenden Eltern die Hypothese eines einfach-recessiven Erbgangs der Alkaptonurie aufgestellt, die 30 Jahre später von HOGBEN, WORRALL und ZIEVE zur Theorie ausgebaut wurde.

Diese schottischen Genetiker geben zunächst eine Tabelle mit den 42 isolierten und bezüglich Belastung nicht orientierenden Fällen des Schrifttums und dann eine solche mit den 45 bis 1930 veröffentlichten Alkaptonurikerfamilien; letztere ist hier in einigen Punkten verbessert und bis 1939 vervollständigt oben zur Darstellung gelangt (siehe Tabelle 11).

HOGBEN, WORRALL und ZIEVE haben diejenigen 5 Beobachtungen nicht in ihre entsprechende Tabelle aufgenommen, bei denen einer der Eltern der von Alkaptonurie befallenen Geschwisterschaft selbst ein Alkaptonuriker war, nämlich die Fälle von ORSI (1899), OSLER (1902), der übrigens eine Abzweigung der von MARSHALL und FUTCHER (1887) untersuchten Familie ist, ferner die Sippen von FROMHERZ (1908), UMBER (1914) und von PIETER (1925).

Auch zitieren sie die von UMBER (1914) veröffentlichte Beobachtung irrtümlich als solche von TOENNIESSEN (1922), der nur über zwei Geschwisterschaften kurz berichtete, während der von ihnen ganz vergessene Stoffwechselfathologe F. UMBER eine der allerwichtigsten und bestbelegten Sippentafeln aufgestellt hat, auf die wir noch eingehend zu sprechen kommen werden.

Unsere tabellarische Aufstellung all der Fälle aus dem gesamten Schrifttum, die familienanamnestische Angaben enthalten, zeigt, daß auf die zusammen 52 Beobachtungen nur 4 kommen, bei denen wegen des Befallenseins eines Elters mit *dominantem* Erbgang zu rechnen ist. Bei den 35 Alkaptonurikerfamilien, wo dies nicht der Fall und etwas über die elterliche Konsanguinität vermerkt ist, finden wir nicht weniger als 14 Blutsverwandteneheaten, wovon 12 Vetternehen 1. und 2. Grades und eine Konsanguinität unbekanntes Grades.

Das *Verhältnis* von männlichen zu weiblichen Alkaptonurikern beträgt 71 : 36, also fast 2 : 1.

Setzen wir die befallenen und die merkmalsfreien Glieder in den 40 hierfür verwertbaren Geschwisterschaften ins Verhältnis, so ergibt sich mit 72 : 211 ein der MENDELSchen Durchschnittsproportion aus DR × DR-Verbindungen noch nicht recht entsprechender Quotient, der sich allerdings wesentlich verändert, wenn wir unter Anwendung der WEINBERGSchen Geschwistermethode alle isolierten Fälle weglassen, aber deren merkmalsfreie Geschwister mitrechnen; das Verhältnis beläuft sich dann auf 53 : 192, was annähernd dem zu erwartenden MENDELSchen Viertel entspricht.

Da, wie wir sehen werden, kein zureichender Grund zur Annahme eines geschlechtsgebunden-recessiven Erbgangs besteht und sowohl die für ein so überaus seltenes Merkmal bei *einfacher Recessivität* zu erwartende Häufigkeit elterlicher Konsanguinität, als auch das Ergebnis der Auszählung sämtlicher Geschwisterschaften stark dafür spricht, so haben wir in erster Linie mit letzterem Vererbungsmodus zu rechnen. Mit 44% elterlicher Blutsverwandtschaft überhaupt und 43% Vetternehen 1. Grades übertrifft die Alkaptonurie übrigens diejenige der sicher monohybrid recessiven Erbkrankheiten, wie den universellen Albinismus, die FRIEDREICHSche Ataxie, die Retinitis pigmentosa und sporadische Taubstummheit um mehr als das doppelte.

In den 37 Geschwisterschaften des Schrifttums bis 1930 mit sicher merkmalsfreien Eltern und bekannter Gesamtzahl von deren Kindern ergab die Gegenüberstellung der aus DR × DR-Verbindungen zu erwartenden und der tatsächlich vorhandenen Merkmalsträger das Verhältnis von 61,9 : 66, also einen Unterschied von 4,1, der geringer als die Standardabweichung von 4,8 ist (HOGBEN, WORRALL und ZIEVE 1932).

Als Beispiel für eine besonders gut zur Annahme einfach-recessiven Erbgangs stimmende Alkaptonurikerfamilie sei die von H. KOLACZEK (1910) erforschte genannt, in der gerade 3 von 11 aus einer Vetternehe I. Grades hervorgegangenen Kindern, freilich zufälligerweise lauter weibliche Personen, von Alkaptonurie befallen sind, während ihre Eltern und ihre insgesamt 22 Kinder ebenso wie diejenigen ihrer nicht behafteten Geschwister davon frei blieben.

Auch die beiden folgenden von E. TOENNIESSEN (1922) mitgeteilten Beobachtungen mit relativ großen Geschwisterschaften¹ zeigen Manifestationszahlen,

¹ Beiläufig sei darauf aufmerksam gemacht, daß die zweite von TOENNIESSEN bearbeitete Sippe von HOGBEN, WORRALL und ZIEVE insofern nicht ganz richtig dargestellt ist, als das jüngste Glied jener 11köpfigen Geschwisterschaft ein weibliches statt ein männliches Geschlechtssymbol trägt.

die fast genau dem MENDELSchen Viertel entsprechen. Die Angabe, daß die merkmalsfreien Eltern in diesen beiden Familien nicht miteinander blutsverwandt gewesen seien, ist deshalb unwahrscheinlich, da sie beide aus der gleichen Gegend stammen sollen. Angesichts der enormen Seltenheit des Merkmals ist sogar mit Sicherheit anzunehmen, daß die vier Eltern auf ein nicht sehr weit zurückliegendes gemeinsames Ahnenpaar hinführen, wie dies im Abschnitt über die *Entstehung neuer Erbanlagen beim Menschen* in Bd. I dieses Handbuches für eine Reihe von lange nicht so seltenen Mutationen durch genealogisch gesicherte Abstammungstabellen nachgewiesen wurde.

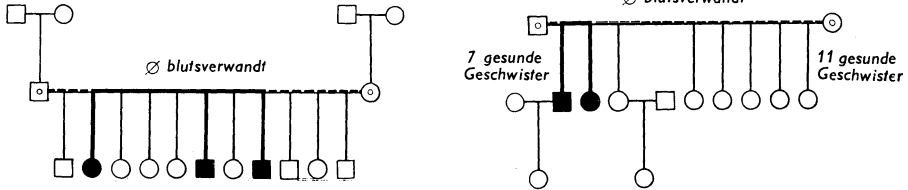


Abb. 49. Zwei Geschwisterschaften mit mutmaßlich *einfach-rezessiver Alkaptonurie*. (Nach E. TOENNIESSEN, 1922.)

TOENNIESSEN gibt an, daß die Alkaptonurie in obigen beiden Familien zuerst von Dr. BAMBERGER in Kronach, einer Bezirksamtsstadt in Oberfranken (Bayern) festgestellt worden sei. Es wäre sehr zu wünschen, daß möglichst bald in jener Gegend nach dem weiteren Schicksal dieser Sippen und ihrem mutmaßlich blutsmäßigen Zusammenhang geforscht würde.

Wenn in den von E. EBSTEIN (1918), E. DEBENEDETTI (1920), C. F. CUTHBERT (1923), LOCKWOOD (1924) und SINHA (1930) beschriebenen Geschwisterschaften von 3—7 Gliedern etwa zur Hälfte oder gar zu zwei Dritteln Merkmalsträger gefunden wurden, so sprechen diese extremeren Plusvarianten der Streuung ebensowenig gegen einfache Recessivität wie die Beobachtungen von OGDEN (1895) sowie von BOSE und GHOSH (1929) mit bloß je einer einzigen Manifestation bei 8 bzw. 9 Kindern.

Direkt gegen ein häufigeres Vorkommen dominanten Erbgangs spricht die

Tatsache, daß die 35 Kinder von Merkmalsträgern in den Stammbäumen von OGDEN, KOLACZEK, EBSTEIN, TOENNIESSEN und LOCKWOOD sämtlich frei blieben. Daß jedoch auch mit *echter Dominanz* bei der Alkaptonurie gerechnet werden muß, geht aus den Sippentafeln von ORSI, OSLER, FROMHERZ, UMBER und PIETER hervor, in denen von den 46 Kindern je eines manifest behafteten Eltern 23, d. h. genau die Hälfte, Alkaptonuriker sind.

In der von FROMHERZ (1908) untersuchten Familie (Abb. 50) soll die Mutter eine *intermittierende Alkaptonurie* aufgewiesen haben, was allerdings nicht ganz sichergestellt ist. Die Möglichkeit einer solchen ist indessen nach der oben erwähnten Erfahrung KATSCHS grundsätzlich zuzugeben.

Das Verhältnis von 3 befallenen zu 9 merkmalsfreien Geschwistern würde allerdings besser zu einer Verbindung rezessiver Heterozygoten passen und wurde von TOENNIESSEN auch in diesem Sinne ausgelegt¹. Da dieser Autor

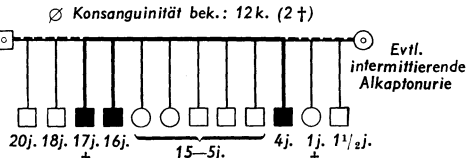


Abb. 50. Möglicherweise *dominante Alkaptonurie* in einer 12köpfigen Familie aus dem Elsaß. (Nach K. FROMHERZ, 1908.)

¹ Die Darstellung dieser Sippe durch TOENNIESSEN entspricht den Angaben von FROMHERZ übrigens in mehrfacher Hinsicht nicht genau. Abgesehen davon, daß die vom Autor sehr ernstlich vermutete *intermittierende Alkaptonurie* der Mutter unberücksichtigt blieb, so steht auch nicht darin verzeichnet, daß das dritt- und zweitletzte ihrer 12 Kinder Pärchenzwillinge waren, von denen das jüngere im Alter von 1 Jahr starb und bezüglich des Vorhandenseins oder Fehlens als unsicherer Fall gewertet werden muß.

ausnahmslos einfach-recessive Vererbung der Alkaptonurie annehm, hat er auch die in bezug auf die Manifestation in zwei aufeinanderfolgenden Generationen hinlänglich gesicherte Beobachtung F. UMBERS auf eine $RR \times DR$ -Verbindung beziehen wollen; in dieser beistehend abgebildeten Sippe beweise nämlich das Freibleiben der zwei Kinder und eines Enkels des alkaptonurischen Sohnes, daß eine echte Dominanz nicht in Frage komme. Dieser Schluß ist ebenso unrichtig wie die Heranziehung des hier gerade 1 : 1 betragenden Verhältnisses von Gesunden und Kranken für Recessivität, weil dieses ja bei einfacher Dominanz genau dasselbe wäre. Die ausdrückliche Angabe fehlender elterlicher Blutsverwandtschaft zwischen dem alkaptonurischen und ochronotischen Vater und der Mutter der Probanden spricht bei einem so außerordentlich seltenen Merkmal mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit gegen das Vorhandensein

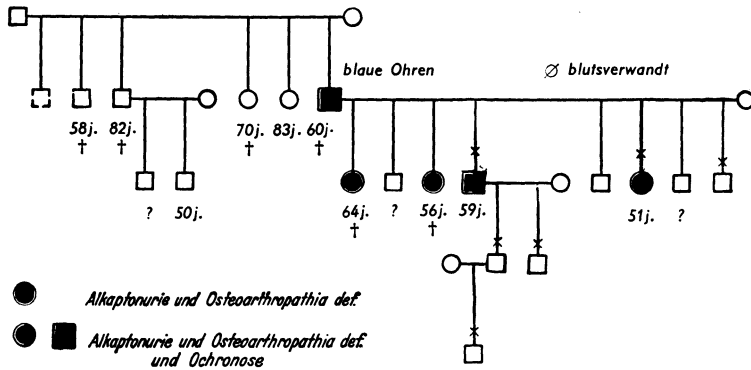


Abb. 51. Mutmaßliche Dominanz von Alkaptonurie in zwei Generationen. (Nach F. UMBER, 1914.)

einer heterozygoten Alkaptonurieanlage bei der Mutter. Im Gegenteil ist dieser Stammbaum als gewichtiger Hinweis auf das Vorkommen eines *dominanten Erbganges* bei der Alkaptonurie zu betrachten.

Der Umstand, daß wir es hier mit lauter Alkaptonurikern vorgerückten Alters zu tun haben, führte in dieser Sippe zugleich auch zur dominanten Manifestation einer streng auf die Träger der Stoffwechselstörung beschränkten *Ochronose* und damit schwerer Folgeerscheinungen nach Art einer *Osteoarthritis deformans* mit röntgenologisch nachweisbaren, wenn auch nicht unbedingt typischen Veränderungen an den großen Gelenken. Man ersieht daraus, daß die Alkaptonurie doch keine so harmlose Konstitutionsanomalie ist, wenn die betroffenen alt genug werden, um die allem nach unausbleibliche Ablagerung der Homogentisin-säure in den Gelenkknorpeln in so starkem Maße zu bekommen, daß das Bild einer *Ochronose* daraus entsteht.

Glücklicherweise ist mit dem von H. PIETER (1925) in Westindien aufgestellten Stammbaum mit Alkaptonurie in sicher zwei und wahrscheinlich sogar vier aufeinanderfolgenden Generationen der Beweis erbracht worden, daß sich unser Merkmal gelegentlich auch *einfach dominant* vererben kann.

Da der Proband aus einer spanisch-indianischen Mischehe, also höchstwahrscheinlich nicht von blutsverwandten Eltern stammt, braucht hier die Möglichkeit, daß er aus einer $RR \times DR$ -Verbindung hervorgegangen sein könnte, kaum mehr erwogen zu werden; ein gleiches gilt für seine Ehe mit einer mit ihm offenbar nicht blutsverwandten Frau, mit der er 10 Kinder erzeugte, von denen 6 von klein auf die charakteristischen Flecke in der Wäsche zeigten. Beim Probanden selbst ist das Alkapton im Urin durch die verschiedenen Laboratoriumsproben festgestellt worden.

PIETER betont, daß die Alkaptonuriker in der von ihm untersuchten Sippe einfache, mäßig lebende Landarbeiter seien, bei denen keinerlei Leberschädigungen

bestünden. E. SCHMIEDING (1938), welche ein 7jähriges Mädchen mit „angeborener Alkaptonurie“ klinisch untersuchte, ohne übrigens etwas über dessen Familie zu berichten, hält es für möglich, daß die Alkaptonurie *Folge einer Leberstörung* sei, trotzdem therapeutische Versuche mit Campolon und Rohleber ergebnislos verliefen. KLEIN und BLOCH (1936) wollen dagegen Alkaptonurie sowohl durch perorale als parenterale Zufuhr von Leberextrakten zum Verschwinden gebracht haben. Auf jeden Fall spielt die *Leber* eine gewisse Rolle beim Zustandekommen der Alkaptonurie.

Es ist jedoch kaum damit zu rechnen, daß die Leber, der neuerdings auch eine solch große Bedeutung beim kindlichen Diabetes mellitus zuerkannt wird (vgl. die Arbeiten von P. WHITE u. a. aus der Schule JOSLINS, ferner diejenigen von C. E. RÄIHÄ 1939, sowie von A. SUNDAL 1939), etwa die Brücke zwischen der Zuckerkrankheit und der Alkaptonurie bilden könnte, da die letztere ja viel zu selten und überdies nur ausnahmsweise in Sippen mit Belastung durch die drei klassischen Stoffwechselleiden vorkommt.

Im Falle von H. REINWEIN (1931), der einen sehr fettleibigen 54jährigen Herrn betrifft, soll allerdings väterlicherseits reichlich Fettsucht, Gicht und Rheumatismus aufgetreten sein. Sonst aber finden wir dergleichen Belastungen bei der Alkaptonurie lange nicht so häufig wie bei der gleich zu besprechenden *Cystinurie*.

Zusammenfassend läßt sich von der Alkaptonurie vom erbbiologischen Standpunkt sagen, daß sie eine angeborene Anomalie des intermediären Eiweißstoffwechsels darstellt, die zumeist als *einfach-recessives* Merkmal, beruhend auf einem autosomalen Gen, zuweilen aber auch *einfach-dominant* auftritt. Klinisch scheinen sich die recessiven Formen nicht von den dominanten zu unterscheiden. Infolge der enormen Seltenheit der Alkaptonurie überhaupt (Frequenz etwa 1 : 10⁶—10⁷) kommt der elterlichen Konsanguinität für die Manifestation der recessiven Formen eine besonders große Bedeutung zu, so daß wir hier viel mehr noch als bei anderen Anomalien dieses Erbgangs vor Blutsverwandtenehen in den betroffenen Sippen zu warnen haben.

Eine *eugenische Prophylaxe* ist deshalb *notwendig*, da es sich um eine Stoffwechselstörung handelt, die nur in jüngeren Jahren harmlos ist, im vorgerückteren Alter aber auf dem Wege der *Ochronose* zu schwereren Schädigungen am Skeletsystem führen kann.

In mehrfacher Beziehung der Alkaptonurie ähnlich ist die andere Aminosäurethese — bzw. „*chemische Mißbildung*“¹, wie sie der jüngere GARROD nannte — die ebenfalls sehr seltene

2. Cystinurie.

Sie beruht darauf, daß der Organismus, der normalerweise nicht einmal Spuren von Cystin ausscheidet, diese den anorganischen Schwefel des Eiweißmoleküls enthaltende Aminosäure nicht zu Sulfaten, Äthersulfaten und Neutralschwefel abzubauen vermag. Sie erscheint deswegen entweder in gelöster Form oder als charakteristisches Sediment von mikroskopisch erkennbaren sechseckigen farblosen Tafeln oder gelegentlich auch in Nadelform im Harn.

Cystin kommt nicht nur in den verhornten Teilen, wie Nägeln, Haar, Epidermis, sondern in allen Geweben des Körpers als lebenswichtige Substanz vor, die mit der Nahrung aufgenommen werden muß, da sie vom Organismus nicht synthetisiert werden kann. Sie entsteht wahrscheinlich aus der Oxydation von *Cystein*, und die Störung bei der sog. *Cystindiathese* wäre nach E. BRAND (1934) eine solche des Abbaus dieses letzteren Stoffes, wobei möglicherweise die *Niere* eine entscheidende Rolle spiele. Die neuesten Stoffwechseluntersuchungen an Cystinurikern sind von amerikanischen Autoren ausgeführt worden (Literatur s. bei E. BRAND 1934).

Eine gesteigerte Aufnahme von Cystin in der Nahrung verursacht keine erhöhte Cystinausscheidung.

¹ „inborn error of metabolism.“

Nach NEUBERG (zit. nach F. UMBER 1914) sind drei nur graduell voneinander abweichende Stufen bei dieser Aminosäurendiathese zu unterscheiden: Bei der leichtesten wird nur Cystin ausgeschieden, bei der mittelschweren kommt es neben spontaner Cystinurie bereits zu einer alimentären *Diaminurie* und bei der fortgeschrittensten zur Ausscheidung von *Diaminen*, nämlich Cadaverin und Putrescin. Inwieweit diese biochemische Einteilung den verschiedenen klinischen Graden der Cystindiathese entspricht, wird erst noch festzustellen sein.

Eine bloße Cystinurie kann viele Jahrzehnte bestehen, ohne irgendwelche klinischen Symptome zu machen; sie ist unter anderem auch ohne jeden Einfluß auf den Cystingehalt von Haaren und Nägeln (H. B. LEWIS 1932).

Von FRANKENTHAL (1936) wird betont, daß nur eine häufige und sorgfältige Untersuchung des Urinsedimentes zur Entdeckung der Cystinkristalle führe und der röntgenologische Nachweis der Cystinsteine auch nicht leicht sei. Deren Dichte ist größer als die von Uraten, aber geringer als die von Phosphaten und Oxalaten. Nach THANNHAUSER würde allein schon die Schwerlöslichkeit des Cystins in wässrigen Lösungen zur Erklärung der Bildung von Cystinsteinen genügen, nach G. HAMMARSTEN (1931) liegen ihr wahrscheinlich eine ganze Reihe von Stoffwechselveränderungen zugrunde.

Jedenfalls bekommen lange nicht alle Cystinuriker Steine. In der von LOONEY, BERGLUND und GRAVES (1923) beschriebenen Familie hatte von fünf cystinurischen Personen nur eine einzige Steine. Sehr merkwürdig ist der Fall von ACHILLES MÜLLER (1911), in dem jede Attacke von Cystin-Nephrolithiasis mit dem Ausbruch einer *Urticaria* verbunden war. Bei einem seiner Patienten kam es innerhalb von 6 Jahren 3mal zur Nephrotomie, wobei jedesmal eine große Cystinkoralle aus demselben Nierenbecken entfernt wurde.

Im Falle von LOEWY und NEUBERG (1904) sollen der *Vater Gallensteine* und verschiedene *Vatersgeschwister Gallen-, Nieren- und Blasensteine* gehabt haben; der Patient selbst, ein „allgemein nervöser“ 54-jähriger Kaufmann, litt seit dem 29. Jahr an Nierenkoliken und wurde mit 35 Jahren als Cystinuriker diagnostiziert, ohne daß weitere Fälle in der Familie aufgetreten waren. Seine einzige Beschwerde außerhalb der Anfälle war ein prickelndes Gefühl in der Harnröhre beim Lösen konzentrierten Harns. Über Cystin-Nephrolithiasis handelte auch G. H. EWELL (1932). Die starke Neigung zu rascher Neubildung von Cystinsteinen nach der operativen Entfernung von solchen ist bekannt, weniger daß gelegentlich schon im Kindesalter ein cystinurisches Steinleiden vorkommt; so sind dem Patienten von STEINITZ und REMEN (1931) schon mit 12 Jahren zwei offenbar aus Cystin bestehende Blasensteine entfernt worden.

In einem Falle von F. UMBER (1914) mit schwerer Cystinurie und wahrscheinlich *Cystinfiltrationen der Gewebe* bei einem 42-jährigen Mann bestand eine manifeste *Belastung mit Diabetes mellitus* seitens beider Eltern und 4 von 6 *Muttergeschwistern*, die im Hinblick auf die weiter unten zu besprechende Sippe mit EZ, deren Schwester einen Altersdiabetes hat, vielleicht nicht als zufällig zu betrachten ist.

Fraglos wird die Cystinurie noch viel öfter übersehen als die Alkaptonurie. Sie läßt sich im Gegensatz zu dieser auch viel weniger sicher rein anamnestisch erschließen. Das familiäre Vorkommen von Cystinurie wurde deshalb viel seltener beobachtet als bei der Alkaptonurie. Zu nennen sind hier als ältere Angaben die von A. NIEMANN (1876), W. EBSTEIN (1878), B. MESTER (1890), E. PFEIFFER (1897), I. COHN (1899), E. ABDERHALDEN (1903), A. MÜLLER (1911) unter denen sich die Fälle von EBSTEIN auf Geschwister, diejenigen von COHN auf zwei und diejenigen von ABDERHALDEN auf drei aufeinanderfolgende Generationen beziehen. Letztere haben wir gleich ausführlich zu besprechen.

Erwähnt sei zunächst noch die *Cystinurie zweier* von FRANKENTHAL (1936) untersuchter *Schwestern*, von denen die eine zugleich an *hereditärer Maculaatrophie* litt, welcher Befund ebenfalls wegen einer ähnlichen Belastung in der S. 794 erwähnten Zwillingsippe unser besonderes Interesse verdient. Nicht umsonst bezeichnet dieser Autor die Cystinurie als „*Merkmal schwerer Degeneration*“.

Bis unlängst galt die Cystinurie, abgesehen von der Bildung von Nieren- und Blasensteinen, als klinisch belanglos; sie wird denn auch noch in der letzten Auflage des v. PFAUNDLER-SCHLOSSMANNschen Handbuchs der Kinderheilkunde (1931) überhaupt nicht bei den Stoffwechselkrankheiten, sondern nur bei denjenigen der Harnwege kurz erwähnt.

Neuerdings hat sie dagegen eine ungeahnte Bedeutung erlangt, da man erkannte, daß es einzig von dem *Grade der entsprechenden Stoffwechselstörung* abhängt, ob die Cystindiathese als eine für den Träger harmlose, oft zeitlebens unerkannte bloße *Cystinurie* oder als *Steinkrankheit der Niere* oder aber als eine das Leben aufs schwerste gefährdende *Cystinkrankheit* verläuft (H. BEUMER und W. WEPLER 1937).

Schon E. ABDERHALDEN (1903) hat das schwerste Stadium einer solchen Cystindiathese bei einem 21½ Monate alt verstorbenen und von E. KAUFMANN obduzierten Knaben beschrieben, der an allmählicher Inanition zugrunde gegangen war:

Seine „inneren Organe waren in grobsichtbarer Weise von zahllosen weißen Punkten durchsetzt“, so z. B. die Milz, während die Leber sich bei mikroskopischer Untersuchung von dichten Massen infiltriert erwies, die aus Haufen rundlicher oder eckiger Tafeln aus *Cystin* bestanden. Diamine wurden in diesem Falle nicht gefunden.

KAUFMANN bezeichnet diesen Fall in seinem Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie als „*völliges Unikum*“ und macht noch besonders auf das *kreideweisse Aussehen der Cystinablagerungen* in Nieren, Darmwand, Mesenterialdrüsen, Leber und vor allem in der Milz — hier zugleich mit reichlichem, eisenhaltigem Pigment — aufmerksam.

Die Eltern dieses nach E. KAUFMANN aus einer Basler Familie stammenden Kindes sollen nicht blutsverwandt gewesen sein. Es lag hier trotz der ganz ungewöhnlichen Schwere der Manifestation bei dem Probanden ein offenbar *dominanter Erbgang* der Anlage zu Cystindiathese vor, da der 34jährige Vater und der 64jährige Großvater väterlicherseits in 500 ccm 0,46 g bzw. 0,07 g Cystin ausschieden, also beide Cystinuriker waren.

Der Leidener Pathologe G. O. E. LIGNAC (1924) hat dann 21 Jahre später auf Grund der Beobachtung von vier frühkindlichen Fällen das Syndrom: „*Nierenabweichungen, mangelhaftes Wachstum, Rachitis und Störung des Cystinstoffwechsels*“ aufgestellt und es 1937 auf Grund der seitherigen Kasuistik weiter begründet; er unterscheidet bereits eine *infantile* und eine *juvenile* Form dieses Symptomkomplexes, da D. S. RUSSELL und H. J. BARRIE (1936) noch je einen Fall im Alter von 12 bzw. 16 Jahren schilderten.

H. BEUMER und W. WEPLER (1937), die bei einem unter dem Bilde von renalem Zwergwuchs und renalem Diabetes 1½jährig gestorbenen Knaben in Milz, Leber, Nieren und Thymus grauweiße, wie feinstes Sägemehl aussehende Cystinmassen gefunden hatten, war es vorbehalten, das ein Jahr zuvor von G. FANCONI herausgehobene Krankheitsbild des „*frühinfantilen nephrotisch-glykosurischen Zwergwuchses mit hypophosphatämischer Rachitis*“ als in vielen wesentlichen Zügen mit der *Cystinkrankheit der ersten Lebenszeit übereinstimmend* zu erkennen.

Dies ist um so bedeutungsvoller, da es sich bei der inzwischen im Schrifttum als „*DEBRÉ-FANCONISCHES SYNDROM*“ figurierenden, neuen Form von renalem Zwergwuchs um ein *einfach-recessives* Erbleiden zu handeln scheint, wie aus der dabei auffallend häufig vorhandenen *elterlichen Konsanguinität* geschlossen werden darf.

Sowohl im Fall von DE TONI (1933) als in Fall 2 von FANCONI (1936) waren die Eltern *Geschwisterkinder* und in Fall 3 von FANCONI wahrscheinlich entfernt blutsverwandt.

Letzterer betrifft eine 5köpfige Geschwisterschaft, in der diese Konstitutionsanomalie den Tod des ersten Kindes, eines Knaben, mit 2 Jahren bedingte, während das zweitletzte, ebenfalls daran typisch erkrankte noch jetzt als 7jähriges Mädchen lebt.

Leider ist auch in den sonst so überaus eingehend untersuchten drei Fällen von FANCONI, von denen der erste durch H. STURZENEGGER (1939) unter Leitung E. UEHLINGERS pathologisch-anatomisch bearbeitet wurde, nie auf das Vorkommen von Cystin in Urin und Geweben geachtet worden.

Nicht ausgeschlossen wäre, daß auch der von E. UEHLINGER und A. KRUPSKI (1938) beobachtete *renale Zwergwuchs beim Kalb* auf einer Cystinkrankheit beruht. Eine *familiäre Cystindiathese beim Hunde* fanden GREEN, MORRIS, CAHILL und BRAND (1936), und zwar bei irischen Terriers, wovon der eine Cystinsteine in Blase und Ureteren hatte, ein Sohn seines Bruders dagegen nur eine leichte Cystinurie; der Umstand, daß 15 Nachkommen des „Probanden“ frei vom Merkmal waren, spricht für *einfache Recessivität*, welche leider nicht durch entsprechende Kreuzungsversuche bewiesen wurde.

Für einen *einfach-recessiven Erbgang der Cystinurie* zweier im Alter von 12 bzw. 10 Jahren stehenden Schwestern spricht das gleichartige Befallensein ihrer Cousine (Vatersschwesterstochter) in einer Familie, über die HICKMANN und SMALLWOOD (1935) berichteten, ferner eine Sippe von SCHLEICHER und OSTERTAG (1935), in welcher zwei eineiige Zwillinge als letzte von 10 Kindern aus einer *Vetternehe I. Grades* sowohl in bezug auf *Cystin-Nephrolithiasis* als auch auf eine *LEBERSche Opticusatrophie völlig konkordant* sind.

Auf die Belastung mit *Diabetes mellitus* sowie schweren Sehstörungen dieser beiden pyknisch gebauten Probanden wurde schon oben hingewiesen. Auffallend ist auch die *starke Häufung nervöser Minderwertigkeit* in deren Familie.

Zusammenfassend sei hervorgehoben, daß auch bei der Cystinurie oder besser *Cystindiathese* sowohl ein unzweifelhaft *dominanter* als auch eher noch häufiger ein *einfach-recessiver* Erbgang beobachtet wurde, und zwar ohne bisher ersichtlichen Zusammenhang mit der Schwere der klinischen Erscheinungen, die, wie in dem einzigartigen Falle von ABDERHALDEN, zunächst zwei Generationen lang äußerst leicht sein können, um dann in der dritten schon im frühen Kleinkindalter unter dem Bilde hochgradigster Verkümmerng zum Tode zu führen.

Bei dem mutmaßlich auch auf einer angeborenen Cystindiathese beruhenden „*nephrotisch-glykosurischen Zwergwuchs mit hypophosphatämischer Rachitis*“ (DEBRÉ-FANCONI) muß neben dem sehr wahrscheinlich vorwiegend einfach-recessiven Erbgang im Hinblick auf die genannte Beobachtung ABDERHALDENs auch ein einfach-dominanter Erbmodus in Betracht gezogen werden.

Die Tatsache der wenigstens durch *eine* einwandfreie Beobachtung von weitgehender Konkordanz bei EZ gesicherten Heredität und die wahrscheinlich meist recessive Vererbung der heute als gefährlich erkannten Konstitutionsanomalie sowie deren Vorkommen in stark belastetem Milieu ruft nach *eugenischen* Maßnahmen, die sich in erster Linie auf die Vermeidung von Blutsverwandtenehen in den betreffenden Sippen zu erstrecken haben.

VI. Vererbung der steinbildenden Diathesen.

Die Gründe, die zur Bildung von Nieren- und Blasensteinen führen können, sind so mannigfaltig, daß sie weder einzeln auseinanderzuhalten, noch viel weniger in ihrer wechselnden Zusammenwirkung deutlich zu erkennen sind. Außer der Harnreaktion spielt der Ca-Haushalt, sowie die Funktion der Nebenschilddrüsen und diejenige der Vitamine pathogenetisch eine Rolle (HOLTZ 1936, LAUBER 1937, OMEGNA 1938), ferner Entzündungen, Stauungen und Traumen, wobei Mißbildungen im Bereich des Urogenitalapparates eine Prädisposition bilden können (KLAGES 1937, STIMPFL 1937). Der Grund für die Bildung eigentlicher Konkremeente ist noch nicht sichergestellt. Er dürfte in

erster Linie in Störungen des normalen Kolloidschutzes und nicht in der Übersättigung des Urins mit steinbildenden Substanzen zu suchen sein (H. SCHADE 1909, L. LICHTWITZ 1910); es genügt in manchen Fällen aber auch vielleicht schon eine zu geringe Wasserausscheidung bei mangelhafter Flüssigkeitszufuhr, um Uratsteine entstehen zu lassen. Der Umstand, daß Tierexperimente bisher keine Anhaltspunkte für die Bildung von Steinen in den Harnwegen ergaben (vgl. u. a. RANDALL 1937, DIEZ 1938), spricht für die Bedeutung konstitutioneller Momente.

Sehr auffällig bleiben indessen die *starken Unterschiede* der *geographischen Verbreitung* der Nierensteinkrankheit, deren besondere Häufigkeit in Südosteuropa weniger auf Eigentümlichkeit der Rasse als auf solche der Ernährung zurückzuführen sein dürfte; ob auf dem Wege eines Vitaminmangels, muß hier dahingestellt bleiben. Nach E. SCHNEIDER (1937) wären nur die relativ selten vorkommenden Phosphatsteine wesentlich von der Nahrung abhängig. Weshalb seit dem Weltkriege eine starke Zunahme der Nieren- und Uretersteine in den verschiedensten Gegenden, wie Budapest, Graz, Zürich und Paris sowie in Schweden und in Italien gefunden wurde, ist ganz ungeklärt. Avitaminosen können daran nicht schuld sein, da keine gleichzeitige Zunahme der Blasensteineinleiden erfolgte.

In Anbetracht der noch so wenig übersichtlichen Genese der Urolithiasis kommt der Erforschung des hereditären Anteils ihrer Ätiologie eine besondere Bedeutung zu, weil wir daraus eher eine Vorstellung von der Wertigkeit der einzelnen Entstehungsfaktoren gewinnen können. Einstweilen wissen wir noch nicht sicher, inwieweit sich entsprechende Erbanlagen als Stoffwechselanomalien, d. h. in Form einer vermehrten Ausscheidung von Uraten, Phosphaten und Oxalaten äußern oder als Momente im Sinne eines Mangels jenes hypothetischen Kolloidschutzes.

Differentialdiagnostisch wichtig ist, daß sehr schmerzhafte Ureterkoliken mit sogar ziemlich starken Blutungen auch ohne jede Konkrementbildung rein durch allergisch bedingte Schleimhautschwellungen verursacht sein können, ausgelöst z. B. durch ein Gemisch von Weizenmehl und Milch (ADELSBERGER und MUNTER 1932), ferner durch Fleisch (M. GUTMANN 1930) oder Bier (E. URBACH 1935). Es ist klar, daß „Nierenkoliken“ dieser Art bei eineiigen Zwillingen nicht konkordant aufzutreten brauchen, trotzdem sie Ausdruck erblicher Veranlagung sind; wissen wir doch, daß nur die allgemeine Bereitschaft zu Idiosynkrasien und nicht das einzelne Allergiesymptom vererbt wird.

Daß die Bereitschaft zu Nierensteinen Beziehungen zur allergischen Diathese hat, geht aus manchen eigenen Idiosynkrasierstammbäumen hervor. In der von O. ROMANOW (1935) beschriebenen Familie, in welcher zweieiige Zwillingsschwestern und deren Vater an Nierensteinen litten, kam außerdem Gicht und Heuschnupfen, ferner Ulcus duodeni und Wanderniere vor.

Trotzdem die Nierensteine nicht selten aus Uraten und Oxalaten gemischt sind, so z. B. in der Selbstbeobachtung C. BRUCKS (1937), pflegt man dennoch die einzelnen Konkrementarten nach ihrer vorwiegenden chemischen Zusammensetzung abzugrenzen.

1. Die Uratdiathese

wurde bereits im Abschnitt über die *harnsaure Gicht* erwähnt und dabei betont, daß sie keineswegs mit der Anlage zur Arthritis urica identisch ist, weil sie nicht mit einer Störung des Purinstoffwechsels einhergeht, sondern einzig darin besteht, daß die im Verhältnis zur Purinzufuhr in normaler Menge ausgeschiedene Harnsäure im Urin auch unter gewöhnlichen Umständen als Sediment erscheint.

Diese von F. UMBER schon 1914 vertretene Auffassung wird von FR. v. MÜLLER (1937) nicht geteilt, vielmehr die *uratische Gicht* geradezu als Prototyp dieser Diathese hingestellt.

Letzterer Autor betrachtet die *habituelle Übersäuerung des Harns* als grundlegendes Symptom der uratischen Diathese, die gewissermaßen das Gegenstück zur Kalkariurie (Phosphaturie) bilde.

v. MÜLLER will die uratische Diathese aber nicht als besondere Krankheit, sondern als eine Symptomengruppe aus heterogenen Bestandteilen, ähnlich wie z. B. die hämorrhagische Diathese aufgefaßt wissen. Wenn er dabei nicht selten *echte Gicht* und „merkwürdigerweise auch *Diabetes mellitus*“ fand, so weist dies unseres Erachtens nur auf eine Gemeinsamkeit des Terrains im Sinne des sog. *Arthritismus*, nicht jedoch auf eine gleichartige Stoffwechselstörung des Eiweißstoffwechsels hin.

Pathogenetisch ist die reinliche Scheidung von harnsaurer Gicht und uratischer Diathese, die übrigens auch von THANNHAUSER (1929) wegen der tatsächlichen Ungleichartigkeit der zugrunde liegenden Vorgänge nachdrücklich gefordert wird, unbedingt vorzuziehen.

Eine Vermengung dieser beiden Begriffe ließe z. B. erwarten, daß der eine Partner von einigen Zwillingen bloß Uratsteine, der andere dagegen nur Gichtanfalle zeigen würde und trotzdem Konkordanz hinsichtlich einer gemeinsamen Anlage zu uratischer Diathese bestünde, ähnlich wie wir eine solche annehmen dürfen, wenn der eine von zwei EZ nur Neurodermitiden, der andere dagegen nur Bronchialasthma zeigt.

Wenn auch kein innerer Zusammenhang zwischen Gicht und Uratdiathese zu bestehen scheint, so ist doch schon rein praktisch deren häufige Vergesellschaftung zu berücksichtigen. Von 150 Gichtikern LECORCHÉS sollen nicht weniger als 48 an Steinkoliken gelitten haben; von denjenigen EBSTEINS hatten 20 Urolithiasis, und zwar 18 mit Uraten und 2 mit Oxalaten. THANNHAUSER (1929) erblickt das Gemeinsame dieser beiden vom Standpunkt der Stoffwechsellpathologie „so differenten Krankheitsbilder“ in ihrem *anfallsartigen Charakter*, der letzten Endes vom vegetativen Nervensystem ausgehe. Finde sich doch die Uricurie vorzugsweise bei vegetativ stigmatisierten Personen, ebenso wie die sog. Phosphaturie.

Ein familiäres Vorkommen von Uratsteinen, sei es bei Eltern und Kindern oder Geschwistern, ist gelegentlich beobachtet worden, aber eigentliche Stammbäume gibt es keine über dieses Merkmal im Schrifttum.

Nach K. HOFMEIER (1938) beständen die im Kindesalter sonst relativ seltenen Steine der Harnwege fast stets aus Uraten; nach F. UMBER (1914) dagegen neigen gerade Kinder und jugendliche Personen viel mehr zu Oxalatesteinen als zu andersartigen Konkrementen.

2. Die Phosphatdiathese (Phosphaturie, Kalkariurie)

besteht in einer vermehrten Kalkausscheidung durch den Harn, von der man noch nicht weiß, worauf sie beruht. Eine Kalkariurie ist übrigens nicht in allen Fällen von Phosphaturie vorhanden und führt auch nicht immer zu einer solchen; sie stellt also nur einen begünstigenden Faktor für die vermehrte Phosphaturie dar. In ihrer konstitutionellen, vor allem bei Neuropathen auftretenden Form, erweist sie sich als weitgehend unabhängig von der Ernährung. Die nur scheinbare Phosphaturie bei *Hyperaciditas gastrica* darf nicht damit verwechselt werden.

A. v. DOMARUS (1917) beschrieb zum Verwechseln ähnliche, offenbar *einige Zwillingbrüder* mit anfallsweiser Kalkariurie und gleichzeitig vermehrter Phosphorausscheidung bei verminderter Kalkausscheidung durch den Darm. Außer leichten nervösen Erscheinungen lagen in diesen Fällen keine anderweitigen Anomalien vor.

3. Die Oxalurie

bildet nach THANNHAUSER (1929) „trotz der Fülle der Symptome *keine Krankheitseinheit*“. Die sich häufig findende Angabe, daß es bei endogenen Stoffwechselstörungen, wie Diabetes und Gicht, öfters zu einer vermehrten

Oxalsäureproduktion komme, ist nach diesem Autor falsch. Ein vermehrtes Ausfallen von Oxalaten darf überhaupt nicht in dieser Richtung gedeutet werden. Ein Oxalatsediment ist nur dann Ausdruck einer Krankheit, wenn die Symptome eines Steinleidens vorhanden sind.

Ähnlich wie die Harnsäure ist die Oxalsäure zum Teil endogener, zum Teil exogener Herkunft. Man nimmt heute an, daß sie vom menschlichen Organismus nicht abgebaut werden kann, doch ist über die Regulation des Oxalsäurestoffwechsels so gut wie nichts bekannt. Es fehlt noch an zuverlässigen Bestimmungsmethoden (vgl. I. SCHINDLER-BAUMANN 1937).

Es gibt jedoch eine familiäre Oxalurie, die so regelmäßig zu Nieren- oder Blasensteinen führt, daß man von einem *dominanten* Merkmal sprechen kann, ohne allerdings sicher sagen zu können, was für eine Störung des Oxalsäurestoffwechsels der entsprechenden Anlage zugrunde liegt.

H. C. GRAM (1932) hat in seiner eigenen Familie 15 erwiesene und 4 wahrscheinliche Fälle von Urolithiasis gefunden, die sich bei den jüngern Personen ganz vorwiegend in Form von Nieren-, bei den älteren dagegen von Blasensteinen äußerte. Es handelt sich um eine kinderreiche, langlebige Sippe aus Dänemark, in welcher bemerkenswerterweise weder Idiosynkrasien, noch Fettsucht, Diabetes, Gicht, noch Gallensteinleiden vorkamen, wie mir der Autor, ein Internist, auf meine speziell daraufhin gerichtete Anfrage hin versicherte.

Wie aus nebenstehender Sippentafel ersichtlich, ist in deren links dargestelltem Teile Urolithiasis in drei aufeinanderfolgenden Generationen aufgetreten, d. h. beim Vater und Großvater väterlicherseits des Probanden; dessen anscheinend vom Merkmal freigebliebene Urgroßmutter dürfte dennoch Trägerin der Anlage gewesen sein, da ihre beiden einander sehr ähnlichen¹, allem nach eineiigen Zwillingenbrüder sicher Blasensteine hatten. Aber auch der Vater dieser

¹ Steht nicht in der Arbeit GRAMS, ist aber durch eine von mir veranlaßte Nachfrage seinerseits eruiert worden.

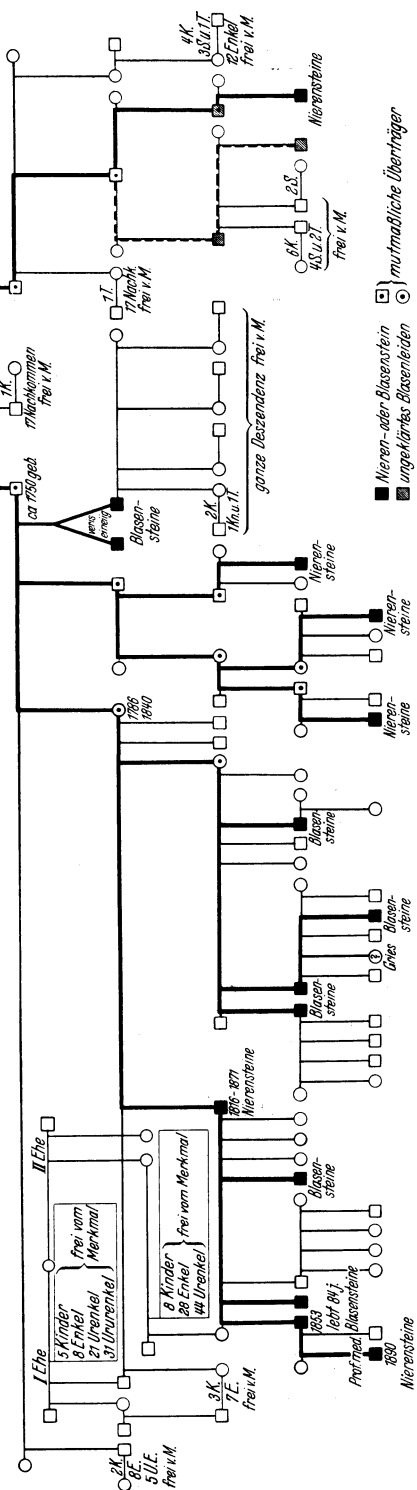


Abb. 52. Dominante Bereitschaft zu Oxalatsteinen. (Nach H. C. GRAM 1932.)

Geschwister, geboren etwa 1750, muß als mutmaßlicher Merkmalsträger betrachtet werden, da ein Urenkel seines Bruders sicher an Nierensteinen und 3 weitere seiner Nachkommen wahrscheinlich an Blasensteinen litten. Die einschlägige Anlage geht also mindestens 5 Generationen weit zurück. Recht auffällig ist, daß mit einer Ausnahme, die sich überdies auf einen fraglichen Fall von Harngrieß bezieht, nur männliche Individuen in dieser Sippe von der Anomalie manifest betroffen sind, während die Anlage immerhin 5mal durch Frauen latent übertragen wird.

Die in 5 Fällen durchgeführte Analyse der Steine ergab stets *Calciumoxalat*, in einem davon daneben aber auch etwelche *Urate*.

Mehrere daraufhin untersuchte Patienten zeigten eine *konstante Oxalurie*. Versuche mit oxalatfreier Diät wurden nicht angestellt, so daß über den vermutlich endogenen Ursprung dieser Dauerausscheidung von Oxalaten nichts bekannt wurde.

Sehr wichtig sind zwei Beobachtungen, wobei jüngere entsprechend belastete Glieder dieser Sippe ihre ersten Steinkoliken infolge eines sehr starken Flüssigkeitsverlustes bekamen. Es beweist dies die Abhängigkeit der Manifestation der Anlage von akzessorischen Momenten.

Einen ähnlichen, allerdings nicht so umfangreichen Stammbaum mit dominanter Nephrolithiasis, beruhend auf einer Oxalatdiathese, habe ich ausgehend von gleichzeitig vererbten Allergiebereitschaften aufstellen können.

Aus den angegebenen Gründen ist es ohne weiteres verständlich, daß zufällig das einzige, bisher bekannt gewordene Paar von eineiigen Zwillingen, bei dem die Zusammensetzung der Steine aus Calciumoxalat festgestellt wurde, bezüglich dieses Merkmals *diskordant* ist. Diese von M. OSTERTAG und D. SPAICH (1936) auf Veranlassung von W. WEITZ untersuchten, damals 54-jährigen EZ könnten zwar sehr wohl noch nachträglich Konkordanz zeigen.

Merkwürdig ist, daß gerade der um über 13 kg schwerere der beiden Partner, zwei mittelgroßen Pyknikern, bisher vom Merkmal frei blieb; er ist indessen nicht ausgesprochen fettüchtig und führt nur ein weit bequemeres Leben als sein sehr angestrengt tätiger Bruder, dessen Nachtruhe oft gestört wird, was sich auf sein vegetatives Nervensystem nachträglich auszuwirken scheint.

Über die Vererbung einer Anlage zu den ungewöhnlich seltenen *Xanthinsteinen* sowie zu besonders harten Steinen aus *kohlensaurem Kalk* ist nichts bisher bekannt geworden; diejenige der ebenfalls zu den Raritäten zu rechnenden *Cystindiathese* wurde weiter oben im Rahmen der Aminosäurendiathesen ausführlich besprochen.

VII. Die Erbpathologie des Diabetes insipidus

betrifft ein Merkmal, das zwar schon im 18. Jahrhundert von dem genialen Hygieniker JOHANN PETER FRANK (1794) als „*anhaltende Polyurie nicht glykourischer Natur bei gesunder Niere*“ wohl definiert wurde, dessen Pathogenese aber auch heute noch nicht befriedigend geklärt ist.

Diabetes insipidus heißt wörtlich: Geschmacklose Harnruhr, welche Bezeichnung aus den Zeiten herrührt, da die Ärzte darauf angewiesen waren, die beiden Formen von Diabetes durch die Prüfung des Harngeschmackes mit der Zunge zu unterscheiden!

Die Bezeichnung als „*Durstkrankheit*“ ist unzweckmäßig, da es sich beim Diabetes insipidus auf alle Fälle um eine *primäre Polyurie* handelt, die streng von der primären *Polydipsie*, wie wir sie schon im Kindesalter häufig bei Neuropathen und Psychopathen finden (H. BEUMER 1931), abgegrenzt werden muß, ebenso wie von den Dauerpolyurien infolge organischer Nierenkrankheiten.

Das unzweifelhafte Vorkommen einer primären Polydipsie berechtigt noch nicht, das „*Durstsymptom*“ derart in den Vordergrund der klinischen Betrachtung zu rücken, wie W. MEIER (1938), ein Schüler von W. JAENSCH, dies tut, der darin *das Stigma* für die verschiedenartigsten Störungen der Hypophysenfunktion erblickt, im übrigen jedoch in seinen Krankengeschichten weder Anhaltspunkte zur Beurteilung des Wasserhaushaltes, noch des übrigen Stoffwechsels gibt.

Wegleitend ist, wie H. BERNHARDT (1939) mit Recht betont, erst das Ergebnis eines sog. *Durstversuches*. Nicht der Durst allein, wohl aber das ganze Syndrom eines Diabetes insipidus ist nach diesem Autor zu den sichersten Stützen für die Diagnose von Störungen im System: Hypophyse-Zwischenhirn zu rechnen.

Es ist verständlich, daß das sich bloß aus dem Zustand chronischer Polyurie, Durst und konsekutiver Polydipsie zusammensetzende *Syndrom: Diabetes insipidus* weder klinisch noch ätiologisch eine Einheit darstellt, sondern eine nach Art und Ort der Entstehung verschiedene, meist *symptomatische* Krankheitserscheinung, gegenüber welcher der sog. *idiopathische* Diabetes insipidus stark zurücktritt. Die *hereditären* Formen gehören zur letzteren Kategorie.

Ihre große Seltenheit geht schon daraus hervor, daß in fast einem Jahrhundert, d. h. seit 1841, bloß 25 Familien, worunter freilich einige größere Sippen, mit diesem Merkmal beschrieben wurden.

Schon die *allgemeine Häufigkeit des Diabetes insipidus* ist sehr gering. Fand doch EICHHORST (1888) unter nahezu 36000 Kranken der Züricher Klinik aus den Jahren 1876—1887 nur 7 (4 Männer und 3 Frauen) damit behaftet und GERHARDT (1899) unter 114000 Patienten auch nur 55 Fälle, was allerdings schon mehr als den doppelten Hundertsatz, nämlich 0,048% ergibt.

Zur Zeit der großen Entdeckungen auf dem Gebiete der Blutdrüsenpathologie galt der Diabetes insipidus schlechtweg als endokrine Erkrankung, und zwar bedingt durch eine Störung der Hypophysensekretion, die anfänglich als *Hyperfunktion* (E. FRANK 1912), bald aber als *Hypofunktion* (R. v. D. VELDEN 1913) aufgefaßt wurde oder aber als Gleichgewichtsstörung in der den Wasserhaushalt regulierenden Koordination aller Hypophysenteile (H. v. MEYENBURG 1915). War es zuerst der Hypophysenhinterlappen, auf den es einzig anzukommen schien, so wird nun allmählich auch dem Vorderlappen dieser Drüse eine obligate Mitwirkung eingeräumt (v. HANN 1918, FALTA und SPITZENBERGER 1937), vor allem dem daraus stammenden thyreotropen Hormon (W. BERBLINGER 1938), seitdem die Bedeutung der Schilddrüse für das Zustandekommen des bei Katzen und Affen experimentell erzeugten Diabetes insipidus erkannt wurde (FISHER und INGRAM 1936, INGRAM, FISHER und RANSOM 1936).

FALTA (1938) vergleicht die verschiedene Empfindlichkeit des Diabetes insipidus gegenüber Pituitrin mit der von ihm zur Einteilung des Diabetes mellitus verwendeten, unterschiedlichen Insulinempfindlichkeit. Den pituitrinresistenten Fällen liege sowohl eine Unterfunktion des Hypophysenhinterlappens als auch eine Überfunktion des Hypophysenvorderlappens zugrunde. Die Pituitinresistenz des Diabetes insipidus bei Hirnerkrankungen ohne Beteiligung der Hypophyse (Encephalitiden, Tubertumoren) bleibe unklar, doch bestehe die Möglichkeit einer Beeinflussung der Hypophyse von höheren Zentren aus.

Daß mit einer innersekretorischen Beeinflussung der Diurese gerechnet werden muß, ging schon aus der wichtigen Beobachtung von GÄNSSLEN und FRITZ (1924) hervor, wonach eine selbst nicht belastete und vom Merkmal bisher freie Frau eines an hereditärem Diabetes insipidus leidenden Mannes während der Schwangerschaft deutliche Zeichen von Diabetes insipidus aufwies, die nach der Geburt des dann einen Diabetes insipidus manifestierenden Kindes wieder völlig aufhörten und in einer zweiten Schwangerschaft, aus der diesmal ein gesundes Kind hervorging, nicht wiederkehrten.

Trotzdem läßt sich unser Syndrom nur sehr gezwungen auf eine rein hormonale Genese beziehen.

Hat doch schon CLAUDE BERNARD ein wasserregulierendes Zentrum am Boden des IV. Ventrikels festgestellt und ist das sog. Zwischenhirn seither als Sitz einer Reihe von Stoffwechselzentren entdeckt worden. In mehreren Fällen, so demjenigen von HECHST (1935) mußte der Diabetes insipidus angesichts des Intaktseins der Hypophyse auf die vorhandene Schädigung mehrerer Kerne des Hypothalamus zurückgeführt werden. In gleichem Sinne sprechen der Wegfall der Diuresehemmung nach operativer oder pharmakologischer Ausschaltung des Großhirns (MOLITOR und PICK 1925) und die auffallende Temperaturlabilität einzelner Merkmalsträger aus der Sippe von GÄNSSLEN und FRITZ (1924), sowie die Störungen des Wasserhaushaltes im Anschluß an Encephalitiden (BERINGER und GyÖRGY 1923). Auch die Tatsache, daß ein Diabetes insipidus sowohl bei *myotonischer Dystrophie* (F. KRAUSE und D. ELLENBECK 1930) als auch bei typischer *Dystrophia musculorum progressiva* (R. FLINKER 1934) als seltenes Begleitsymptom gesehen wurde, ist in diesem Zusammenhang zu erwähnen.

In Anbetracht der mannigfaltigen Wechselwirkungen von Gehirnansatz und Zwischenhirn spricht man heute allgemein von einem *hypophysär-hypothalamischen System*, wobei nicht nur eine gegenseitige Beeinflussung auf endokrinen Wege und eine Wirkung von Hypophysenhormonen auf die Zentren des Zwischenhirns, sondern auch eine selbständige, vikariierende Sekretion des Zwischenhirns ins Auge zu fassen ist, d. h. eine sog. Neurokrinie (SCHARRER 1933, R. GAUPP 1937).

Während L. LICHTWITZ (1936) den Hypophysenhinterlappen und das Zwischenhirn als zusammengehörenden Komplex auffaßt, dessen Schädigung zu Diabetes insipidus führt und auch BERBLINGER (1938) eine Unterbrechung dieses Systems als ausschlaggebend für die Entstehung eines Diabetes insipidus betrachtet, soll nach ROUSSY und MOSINGER (1936) außer den von diesen Autoren angenommenen direkten nervösen Beziehungen noch eine *reflektorische Autoregulation der Hypophyse* durch deren Sekretion in den III. Ventrikel bestehen, die auf dem Umwege über ein sensitives, subependymales Netz mit Reizleitung zum Nucleus supraopticus und Tractus hypothalamohypophysae eine Sekretionshemmung der Hypophyse zustande brächte.

Die heute zur Diskussion stehenden Anschauungen unterscheiden sich grundsätzlich darin, daß die einen das Überwiegen eines die *Diurese fördernden Prinzips*, die anderen das *Fehlen von deren Hemmung*, d. h. den *Ausfall des Adiuretins* als entscheidend betrachten. Ob sich die letztere Auffassung durch das Vorhandensein von den Diabetes insipidus begleitenden endokrinen Störungen anderer Art stützen läßt, wie J. SCHERRER (1939) meint, ist angesichts der notorisch überaus günstigen Konstitution der meisten Träger eines hereditären Diabetes insipidus sehr fraglich.

Wahrscheinlich wirkt das als Adiuretin bezeichnete antidiuretische Hormon sowohl auf dem Nerven- wie auf dem Blutwege auf die Zwischenhirnzentren ein, was jedoch noch nicht genügend geklärt ist. Eine direkte Wirkung auf die Nieren und die übrigen peripheren Gewebe ist möglich.

Da BARATH und WEINER (1934) bei ihren Patienten eine *Erhöhung des onkotischen Druckes im Blutserum bei herabgesetztem Venendruck* fanden, sprechen sie von „*hyperonkotischen*“ Formen des Diabetes insipidus. Tatsächlich hat die Hypophyse eine direkte Wirkung auf den Zustand des Bluteiweißes (*Onkoregulation*), so daß zwischen Diurese und kolloid-osmotischem Druck Zusammenhänge bestehen können.

Mit E. MEYER und S. J. THANNHAUSER unterscheiden wir *leichte* und *schwere* Formen von *Diabetes insipidus*, von denen die ersteren lediglich durch eine Störung der Nierenfunktion gekennzeichnet sind, während die letzteren außerdem noch durch Funktionsstörungen zwischen Gewebe und Blut kompliziert werden. Diese Einteilung rechtfertigt sich durch die neuerdings an einer Schweizer Sippe mit Diabetes insipidus erhobenen Befunde der funktionellen Prüfung mit Pituitrin und Kochsalz (vgl. Diss. SCHERRER 1939). Sie entspricht jedoch nicht derjenigen von VEIL (1923) in *hypochlorämische* und *hyperchlorämische* Typen, die sich nirgends bewährte.

Die dem Diabetes insipidus zugrundeliegende *Stoffwechselstörung* wurde seit den systematischen Untersuchungen von E. MEYER (1905—1926) sowie von L. LICHTWITZ (1922—1936) darin erblickt, daß der Organismus die *Fähigkeit zur Konzentration des Chlors* und damit des Kochsalzes nahezu oder gar gänzlich verloren habe.

Schon ALFRED WEIL (1908) hatte bei einem Abkömmling der von ihm und seinem Vater beschriebenen Sippe mit gehäuften Diabetes insipidus eine geschwächte Kochsalzkonzentration gefunden; desgleichen O. STEIGER (1912) bei dem von ihm beobachteten Vagotoniker mit Diabetes insipidus.

W. LÖFFLER zeigte dann aber, daß durch eine kombinierte Belastungsprobe mit Pituitrin und Kochsalz die NaCl-Konzentration im Urin bis auf 0,95%, d. h. über den normalen Blutspiegel ansteigen kann (vgl. Dissertation WÄCHTER-ROTH 1925). Derartige Befunde erklären die mehrfach bestätigte Tatsache, daß Kranke mit Diabetes insipidus während Fieberzuständen ihre Polyurie verlieren und normalen Urin haben können.

Bei einem Kinde im Alter von 12 Jahren aus einer Sippe mit mindestens 21 Trägern von Diabetes insipidus¹ stellten HAYMANN und FANCONI (1926) durch wiederholte Untersuchung des *Nüchternserums* einen *normalen*, ja sogar *eher niedrigen Chlorgehalt* (345 bzw.

¹ Es handelt sich, wie wir sehen werden, um die von GÄNSSLEN und FRITZ (1924) erforschte Sippe.

342 mg-%) fest und schließen daraus, daß es auch Formen von Diabetes insipidus gibt, bei welchen die Störung des Chlorstoffwechsels ganz zurücktritt; in beiden Fällen ergab sich eine Erschöpfung des Wasserbestandes im Durstversuch und eine schlechte Urinkonzentration.

Erbbiologisch von größter Wichtigkeit ist, daß eine Konzentrationsschwäche der Nieren für Cl, Na und K auch *ohne jede Polyurie* als wahrscheinlicher Ausdruck einer hypophysär-hypothalamischen Störung bestehen kann (GLATZEL und WOLF 1938).

Bei den zwei im Säuglings- bzw. Kleinkindalter stehenden Söhnchen einer Mutter mit vermehrtem Durst und hochgradiger Kochsalzempfindlichkeit sah G. FANCONI (1938) schon nach bloßem Dursten oder Zufuhr von 0,5 g Kochsalz *Fieber*, sowie eine erhebliche Steigerung des NaCl-Gehaltes im Blutplasma und Schweiß, jedoch nicht im Urin auftreten. Er spricht deshalb von einem *Diabetes insipidus occultus* und belegt diesen Begriff neuerdings im ganzen durch 3 Fälle, bei denen die Serumchloride in 14 von 15 Bestimmungen erhöht (368—528 mg-%) und einmal an der oberen Grenze der Norm waren. In weiteren 6 Fällen von Diabetes insipidus der Züricher Kinderklinik ergaben 57 von H. M. SCHAPIRE (1939) ausgeführte Chlorbestimmungen im Serum 24mal normale, 14mal hyper- und 19mal hypochlorämische Werte. FANCONI (1939) nennt die *Chlorlabilität* ein *Charakteristikum des Diabetes insipidus* und hält die VEILSche Differenzierung in hypo- und hyperchlorämische Formen darum nicht in allen Fällen für durchführbar.

So maßgebend das auffällige Symptom der mehr oder weniger gewaltigen Harnflut zur Beurteilung eines Diabetes insipidus zu sein scheint, so wenig darf man sich darauf allein verlassen. Sein Fehlen braucht noch keineswegs die gänzliche Abwesenheit einer manifesten Anlage zu Diabetes insipidus zu bedeuten, und man wird künftig *erst dann vom Überspringen von Generationen* sprechen können, wenn die funktionelle Prüfung der *Zwischenglieder keine verminderte Konzentrationsfähigkeit* hinsichtlich des Kochsalzes ergeben hat. Wir werden bei der Durchsicht der bisher bekannt gewordenen Sippen mit Diabetes insipidus allerdings nur ganz vereinzelt auf solch starke Manifestationsschwankungen stoßen, daß man von einer relativen Latenz des Merkmals sprechen muß.

Aus diesem Grunde geht es nicht an, den Diabetes insipidus als Extremvariante in bezug auf die Durchschnittskonzentration des Harnes zu bezeichnen und der konstitutionellen Oligurie als Pendant gegenüberzustellen, wie J. BAUER (1924) und nach ihm N. PENDE (1924) es wollten. Die einzig mögliche Auffassung des hereditären Diabetes insipidus ist die einer *dominanten Mutation* und damit eben nicht einer einfachen Zufallsvariante. Statt wie BAUER die freilich als harmlose Konstitutionsanomalie und nicht als eigentliches Leiden in Erscheinung tretende erbliche Form des Diabetes insipidus für autochthonrenal bedingt zu halten, was heute kaum mehr berechtigt ist, möchte ich hier noch ausdrücklich darauf hinweisen, daß die Annahme einer primären Störung im Hypophysen-Zwischenhirnsystem, und zwar besonders in dessen cerebralem, an Stoffwechselzentren reichen Anteil schon in Anbetracht der mutmaßlichen Pathogenese der Fettsucht und des Diabetes mellitus weit mehr Wahrscheinlichkeit für sich hat, als diejenige einer primären Bedingtheit durch eine ihrem Wesen nach übrigens völlig dunkle Funktionsanomalie der Nieren.

Wir verfügen heute auch über einen diesbezüglich beweisenden Befund aus dem serienmäßig verarbeiteten Gehirn eines mit dominantem Diabetes insipidus behafteten Abkömmling der von GÄNSSLEN und FRITZ (1924) erforschten Diabetikersippe aus Württemberg, der schon mit 40 Jahren an *Ulcus ventriculi*, also einem keine präsenilen Erscheinungen hervorruhenden Leiden gestorben war. Hier fand sich nämlich bei intakter Hypophyse und Pars tuberalis eine Hypoplasie des Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis beruhend auf einem Schwund der Ganglienzellen in diesen Kernen des Zwischenhirns. Ob sich der Diabetes insipidus dabei aus dem Ausfall einer endokrinen Funktion dieser

Ganglienzellen im Zwischenhirn erklären läßt, oder ob nach älterer Auffassung damit gerechnet werden muß, daß bloß kein Angriffspunkt für das Hormon des Hypophysenhinterlappens in diesem Hirnteil mehr vorhanden ist, steht dahin.

Der schon früh in Erwägung gezogene *Zusammenhang zwischen Diabetes insipidus und Diabetes mellitus*, für den D. GERHARDT (1899) bereits 6 Autoren zitiert und der aus dem gleichzeitigen Vorkommen beider Merkmale erschlossen wird, ist indessen lange nicht so überzeugend wie derjenige zwischen Diabetes mellitus und renaler Glykosurie. ALLAN und ROWNTREE (1931), die eine Übersicht über die Kombinationen ersterer Art geben, fanden nur 2 von 100 Fällen von Diabetes insipidus aus der Mayo-Klinik durch echte Zuckerkrankheit kompliziert. Nach F. UMBER (1926) wären die Glykosurien beim Diabetes insipidus vorwiegend extrainsulärer Natur. Sehr auffällig ist das Vorkommen von Diabetes insipidus und mellitus innerhalb derselben Geschwisterschaft, wie wir es in der auf S. 751 dargestellten Sippentafel von CAMMIDGE (1928) fanden, wo eine zuckerkranke Mutter zuerst zwei Mädchen mit Diabetes insipidus und darauf zwei Töchter mit Diabetes mellitus hatte, von welch letzteren die eine nicht weniger als drei Töchter im Kleinkindalter durch Zuckerkrankheit verlor.

Einen *temporären Diabetes insipidus* bei latenter Toxikose eines Säuglings, dessen Großvater väterlicherseits an Diabetes mellitus litt, beschrieb A. v. SZÀSZ (1936) aus der Familie eines Arztes.

Die Vergesellschaftung eines hereditären Diabetes insipidus mit endogener *Fettsucht* ist nicht häufig und fehlt z. B. gänzlich im großen Stammbaum von WEIL; in der neuerdings von SCHERRER aus der Schweiz beschriebenen Sippe findet sich je eine schwerere bzw. leichtere Adipositas, was jedoch sehr wohl zufällig sein kann.

Von allgemein konstitutionspathologischem Interesse ist die von F. SALUS (1934) berichtete Umwandlung einer *postencephalitischen Fettsucht*, mit Diabetes insipidus und Narkolepsie in eine *Magersucht*, die vom Autor als Ausdruck eines hypophysär-diencephalen Syndroms aufgefaßt wird.

Differentialdiagnostisch ist hervorzuheben, daß der *hereditäre Diabetes insipidus* stets schon in frühester Lebenszeit auftritt und trotzdem zu keinerlei Störungen der Entwicklung Anlaß gibt, während die erworbenen Formen zwar nicht selten auf dem Boden einer angeborenen Syphilis entstehen, aber erst im Verlaufe der Jugend oder eines späteren Lebensabschnittes zur Ausbildung kommen. Geschieht dies, wie häufig, noch im kindlichen Alter — unter den 85 von STRAUSS (1920) gesammelten Fällen entfielen nicht weniger als 30 auf ein Alter unter 10 Jahren —, so pflegen sich u. a. von GAYLER (1921) studierte *Wachstumsstörungen* bemerkbar zu machen und zu *infantilistischen Zuständen* zu führen, die dem ererbten Diabetes insipidus völlig fremd zu sein scheinen.

Die Meinung GAYLERS, daß die Durchspülung des Körpers mit großen Flüssigkeitsmengen auf dem Wege einer Demineralisierung die *Wachstumsstörungen* bedinge, muß deshalb zurückgewiesen werden.

MATHIEU und SIMONIN (1931), die über einen bloß 142 cm großen, psychisch debilen 42jährigen Mann mit einer Wasserausscheidung von 6—7 Liter pro Tag berichteten, schlossen aus dem Befund einer kleinen Sella auf eine Veränderung der Hypophyse und machen diese für den Minderwuchs verantwortlich, da die Rolle dieser Blutdrüse für die Entwicklung der Epiphysenknochen bekannt sei.

G. GUASPARI (1938) bezieht seine Beobachtung von *hypophysärem Zwergwuchs mit Diabetes insipidus* auf die anatomischen und funktionellen Korrelationen der Hypophyse mit den diencephalischen Zentren.

Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß der eben genannte Patient von MATHIEU und SIMONIN zugleich Träger *multipler osteogener Exostosen* war und daß in einem Falle von O. RUMMERT (1934) eine *Ostitis deformans Paget* bestand; nach dem Autor hätte hier eine Unterfunktion der Hypophyse und Störung des Zusammenwirkens mit den Ovarien vorgelegen.

Nicht unerwähnt bleibe, daß ein *symptomatischer Diabetes insipidus* auch Teilerscheinung einer *Xanthomatose*, d. h. eines SCHÜLLER-CHRISTIANSCHEN Syndroms sein kann, ja sogar neben den Defekten in den Schädelknochen und dem Exophthalmus zu dessen Kardinalsymptomen gehört, indessen dabei auch einmal gänzlich fehlen kann, so im Falle von H. I. TEPERSON (1935).

Paradoxerweise gewinnt der *symptomatische Diabetes insipidus*, weil er verhältnismäßig so oft schon in der Jugend ausbricht, eine größere Bedeutung für die Konstitution im Sinne von Habitus und Widerstandskraft als der *hereditäre Diabetes insipidus*, der von dem älteren WEIL geradezu als „*gesunde Krankheit*“ bezeichnet wurde, weil sich die meisten Merkmalsträger in der von ihm und seinem Sohne bearbeiteten Sippe durch hervorragende Zähigkeit und Langlebigkeit auszeichneten, eine Beobachtung, die sich seither immer wieder bestätigt.

Im Gegensatz zum *ererbten Diabetes insipidus*, der quoad vitam belanglos, jedoch einer Dauerheilung unzugänglich ist, gilt der erworbene Diabetes insipidus, namentlich im Jugendalter, als prognostisch dubiös, da er öfters unaufhaltsam zum Tode führt, andererseits aber auch zuweilen restlos verschwinden kann.

Am ehesten ist dies bei den luisch verursachten Fällen möglich, wie z. B. bei einer 30jährigen Patientin von L. MATHIEU (1931). NONNE (1915) vermochte bei einer 35jährigen Luikerin die Polyurie durch spezifische Behandlung wenigstens dauernd zu vermindern, erreichte jedoch nichts bei dem 38jährigen infantilen Sohn eines an progressiver Paralyse gestorbenen Vaters.

Die *Anpassungsfähigkeit* der Menschen mit *hereditärem Diabetes insipidus* ist freilich erheblich vermindert, da sie ständig auf die Einnahme sehr großer Flüssigkeitsmengen angewiesen sind und ohne dieselben rasch in einen so unerträglichen Zustand geraten, daß sie sich unter Umständen deswegen aufs schwerste gefährden. So scheint einer der Merkmalsträger im WEILSchen Stammbaum dadurch das Opfer seiner Anomalie geworden zu sein, daß er, in einem Winter den ganzen Tag im Freien beschäftigt, große Mengen von Schneewasser trank und sich so ein tödliches Lungenleiden zuzog. Ein Proband von GÄNSSLEN und FRITZ litt derart unter seinen Durstqualen während des Weltkrieges, daß er trotz Granatfeuer und Androhung strenger Strafen immer wieder zum nächsten Erdloch kroch und selbst die zweifelhaftesten Flüssigkeiten nicht verschmähte. Wie mir seine in Zürich lebende Schwester angab, soll sein schon mit 40 Jahren an Magengeschwüren erfolgter Tod darauf zurückzuführen sein.

Theoretisch sehr interessant ist, daß sowohl Diabetes insipidus auf Grundlage einer Encephalitis als auch einer luischen Basilar meningitis gegenüber der sonst — und zwar wahrscheinlich auch bei der hereditären Form — erfolgreichen Behandlung mit Hypophysenhinterlappen-Präparaten refraktär bleibt, was ADLERSBERG (1935) auf das Bestehen von Herden im Hypothalamus zurückführt.

Erwähnt sei auch, daß bei erworbenem Diabetes insipidus, so z. B. im Falle von DUVOIR POLLET und CACHIN (1932), die sonst eine tägliche Trinkmenge von 12—15 Liter bedingende Wasserharnruhr während dreier Graviditäten vom 4.—5. Monat an fast zur Norm zurückging, um schon am Tag nach der Entbindung wieder so groß wie früher zu werden. Beim *hereditären Diabetes insipidus* dagegen pflegt sich das Syndrom gerade *in der Schwangerschaft besonders ausgeprägt* zu äußern. Daß andererseits ein Diabetes insipidus auch erst mitten in einer Gravidität stürmisch zum Ausbruch kommen kann, beweist eine Beobachtung von BLEAKLEY (1938). Das Verhalten während der Schwangerschaft kann also nicht als sicheres Merkmal zur Abgrenzung der erworbenen von den erbten Formen des Diabetes insipidus gelten.

Nach zwei Beobachtungen von H. ROGER und J. ALLIEZ (1936) kann ein erst im Schulalter, ja sogar erst mit etwa 40 Jahren entstandener Diabetes insipidus *homochron bei Geschwistern* vorkommen, so daß es anscheinend außer dem klassischen hereditär-kongenitalen noch einen erst nach einem mehr oder weniger langen Intervall postgenitaler Latenz manifesten erblich mitbedingten Diabetes insipidus gibt, der im Gegensatz zu ersterem stark von Umweltmomenten abhängt.

Eine recht weitgehende *Homochronie* findet sich bereits in der von R. H. CLAY (1889) erforschten englischen Familie, in welcher innerhalb einer 15köpfigen Geschwisterschaft mit 10 überlebenden Kindern 3 Diabetes insipidus aufwiesen, aber sämtlich erst von 9 Jahren an! Da die Eltern und Großeltern dieser kinderreichen Geschwisterschaft als frei vom Merkmal gemeldet werden, wäre hier mit der *Möglichkeit eines einfach-recessiven Erbganges* zu rechnen. Ein solcher ist aber wegen des Fehlens einer elterlichen Konsanguinität, die in Anbetracht der großen Seltenheit des hereditären Diabetes insipidus bestehen müßte, äußerst unwahrscheinlich, um so mehr als kein einziger Stammbaum Verhältnisse aufweist, die im Sinne von Recessivität ausgelegt werden müßten.

In der noch älteren Beobachtung von A. REITH (1866), die sich auf einen mutmaßlich dominanten Diabetes insipidus bei einem Vater und zweien seiner Kinder bezieht, soll das zweite derselben, eine 24jährige Tochter, nur 9 Monate lang Polydipsie und Polyurie gehabt haben, und in der von C. SASSE (1893) beschriebenen Sippe hätte sich der Diabetes insipidus bei einem durch Großvater, Vater, Vatersbruder und vier jüngere Geschwister gleichartig belasteten 22jährigen Probanden erst seit 1 Jahre bemerkbar gemacht. Die in diesem Falle unzweifelhafte Dominanz der Anlage ist hier also ebenfalls erst anfangs des 3. Jahrzehnts zum Durchschlag gelangt.

Aus *Fischenich*, dem Wohnort obiger Familie, einem Dorf von etwa 3000 Einwohnern in der Rheinprovinz zwischen Bonn und Köln, sind seither keine weiteren Fälle von Diabetes insipidus veröffentlicht worden.

In den übrigen 12 Familien bzw. Sippen mit Diabetes insipidus des Schrifttums, in denen sich fast ausnahmslos ein regelmäßig dominanter Erbgang der so gut wie stets als harmlos bezeichneten Anomalie nachweisen läßt, fiel deren Beginn immer schon auf die früheste Kindheit.

Die älteste Beobachtung stammt von L. U. LACOMBE (1841), der aus *Châtellanaut* in der Gegend von Dijon eine Schwester und einen Bruder sowie die sämtlichen 4 Kinder der ersten und 2 von den 4 Kindern des letzteren mit Diabetes insipidus behaftet angibt, aber nur einen Merkmalsträger der jüngeren Generation untersuchen konnte. Ebenfalls bloß zwei Generationen umfaßt die auch aus Frankreich publizierte Familie von DEEBREY (1859), dessen Proband ein malaria-kranker Soldat war, der angab, daß seine Mutter und 3 Geschwister bis zu ihrem Tode an Diabetes insipidus gelitten hätten. Noch weniger aufschlußreich ist die Mitteilung von WACHSMUTH (1863) aus Deutschland, welcher einen Mann von Diabetes insipidus beschrieb, der, wie sein Bruder, von Jugend auf Diabetes insipidus gezeigt haben soll.

Ungleich wichtiger ist die Sippentafel, die S. GEE (1877) aus England aufstellte, weil hier in 3 Fällen gesunde Frauen, von denen jeweilen ein Elter mit Diabetes insipidus behaftet war, das Merkmal auf eines bzw. vier ihrer Kinder übertragen haben. LEVIT und PESSIKOVA (1936) glaubten daraus, sowie aus einem entsprechenden Falle in dem gleich zu diskutierenden großen WEILSchen Stammbaum und dem Fehlen des Merkmals bei den Eltern der 3 Probanden von CLAY, die Dominanz beim Diabetes insipidus bezweifeln zu dürfen. Wie wir oben bereits zeigten, erklärt sich ein derartiges scheinbares Überspringen einer Generation, das übrigens, wie wir sehen werden, selten genug vorkommt, ohne weiteres aus der Pathogenese des Diabetes insipidus, der in diesen älteren Fällen eben nicht durch den negativen Ausfall der modernen Funktionsprüfung, sondern einzig auf das Fehlen einer Polyurie hin als nicht bestehend angenommen wurde.

Die beiden russischen Autoren hätten aus der uns durch T. KOMAI (1934) vermittelten japanischen Literatur noch ein neueres auffälliges Beispiel für die sogar 4malige Übertragung einer Anlage von Diabetes insipidus durch merkmalsfreie Frauen auf im ganzen 5 Söhne bei Freibleiben sämtlicher 12 weiblicher Glieder der betreffenden von FUJISAWA (1913) sowie von INADA (1918) bearbeiteten Sippe anführen können, das in hohem Grade für das Vorkommen auch eines *geschlechtsgebunden-recessiven Diabetes insipidus* spricht.

Nicht unerwähnt sei noch die wichtige Beobachtung eines anderen Japaners, I. KUROSE (1928), die als Fig. 1 auf Tafel 23 bei T. KOMAI dargestellt ist. Hier hatte der Großvater und dessen Bruder eines Probanden das Merkmal Diabetes insipidus, der *übertragende Sohn* des ersten und Vater des letzteren dagegen *nicht*. Auch T. HITOMI und N. SATÔ (1928) fanden einen Patienten mit Diabetes insipidus, dessen Großvater väterlicherseits, *nicht jedoch der Vater* dasselbe Merkmal zeigte. Eine ähnliche, aber bezüglich der Behaftung des Vatersvaters unsichere Beobachtung machte bereits K. KOGA (1914).

Im europäischen Schrifttum sind die Überträgerinnen eines scheinbar eine Generation überspringenden Diabetes insipidus ausnahmslos Frauen.

In der von G. PAIN (1879) aus Frankreich aufgenommenen Sippe waren drei aufeinanderfolgende Generationen von Diabetes insipidus befallen, nämlich eine Großmutter und drei ihrer 5 Kinder, ferner 3 der 4 Kinder des einen behafteten Sohnes.

Wieder 2 Jahre später berichtete F. ORSI (1881) über eine Familie aus Tromello in der Lombardei, in welcher 4 von 8 Geschwistern, deren Mutter und Muttersbruder Diabetes insipidus hatten, und zwar die letzteren beiden nur mäßigen Grades mit einer täglichen Trinkmenge von etwa 4 Litern bei normaler Fähigkeit zum Schwitzen. Der eine, 19jährige Sohn soll erst seit einer vor einem Jahr durchgemachten Malaria und Dysenterie die Anomalie gezeigt haben und pro Tag nunmehr 15—16 Liter Wasser trinken.

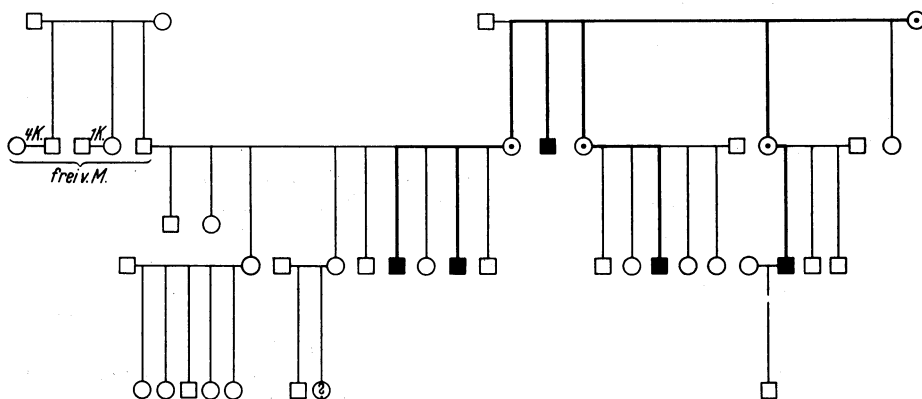


Abb. 53. Anscheinend geschlechtsgebunden-recessiver Diabetes insipidus. (Nach der Darstellung der Sippe in Fig. 5 auf Tafel 22 von T. KOMAI umgezeichnet.)

Der drei Generationen umfassende Stammbaum von McILRAITH (1892) könnte wegen der zweimaligen Übertragung der Anlage durch nur leicht behaftete Frauen, und des sonst fast ausschließlichen Befallenseins von männlichen Merkmalsträgern zur Annahme eines geschlechtsgebunden-recessiven Erbgangs veranlassen (W. WEITZ 1936); da jedoch in der ganzen Sippe überhaupt nur 2 Frauen verheiratet waren, liegt, wie auch WEITZ findet, die Annahme einer Dominanz doch wohl näher. Ob die hier bei den 3 weiblichen Gliedern beobachtete leichtere Ausprägung der Anomalie als typisch gelten darf, kann in Anbetracht der aus Tabelle 12 hervorgehenden doppelt so häufigen Manifestation beim männlichen Geschlechte kaum bezweifelt werden.

Die von M. LAURITZEN (1893) veröffentlichte Sippentafel aus Dänemark zeigt das Zusammentreffen und dennoch voneinander Unabhängigbleiben zweier sich am Harnapparat äußernder erblicher Funktionsstörungen, von denen die eine, nämlich das *Bettnässen*, wie die drei Fälle mit der Kombination beider Anomalien beweisen, im Erwachsenenalter, und zwar nach ausdrücklicher Angabe des Autors im Anschluß an den Beginn geschlechtlichen Verkehrs, trotz der Aufnahme sehr großer Flüssigkeitsmengen prompt sistiert. Ein Beispiel dafür, daß eine ererbte *Enuresis nocturna* selbst unter solch erschwerenden Umständen eine recht gute Prognose behalten kann. Die beiden hier zufällig in einer Ehe zur Vereinigung gelangten Konstitutionsanomalien haben genetisch nichts miteinander zu tun, obwohl das *Bettnässen* bei kindlichen Trägern sowohl eines Diabetes insipidus als auch eines Diabetes mellitus recht oft ein Frühsymptom ist, das zur Entdeckung dieser Merkmale führt!

KNÖPFELMACHER (1905) hat einen sehr fragmentarischen kleinen Stammbaum mit Diabetes insipidus in ebenfalls 4 aufeinanderfolgenden Generationen angegeben, dessen jüngster Merkmalsträger, ein 8jähriges Mädchen, zugleich eine starke *Ichthyosis congenita*

aufgewiesen haben soll, obwohl eine elterliche Blutsverwandtschaft fehlte. Auch hier dürfte es sich um eine rein zufällige Vergesellschaftung handeln, um so mehr als die ganz überwiegende Zahl der von hereditärem Diabetes insipidus Betroffenen weder durch Hautaffektionen noch sonstwie konstitutionell stigmatisiert ist.

Weitaus den wichtigsten Markstein in der Erforschung unseres seltenen Merkmals bedeutet der von ADOLF WEIL (1884) aufgestellte und von seinem Sohne ALFRED WEIL (1908) weitergeführte, große Stammbaum mit bis jetzt 37 bekannten Fällen von ausnahmslos in frühester Jugend und meist auch sehr ausgesprochen auftretendem Diabetes insipidus.

Um zu einer längst fälligen Ergänzung der leider seit über 30 Jahren fast nicht mehr weiter verfolgten Sippentafel anzuregen, sei der ursprüngliche Heimatort dieser zahlreichen „Wassertrinker“, die in den beiden Arbeiten von Vater und Sohn WEIL übrigens mit vollem Namen und unter Angabe des Geburts- und Sterbejahres genannt werden, mitgeteilt. Es ist dies das schon in den 80er Jahren etwa 800 Einwohner zählende Dorf *Frischborn* bei Lauterbach, unweit des Vogelsberges in Oberhessen. Bis 1908 scheint die Abwanderung des auf einen Stammvater mit Diabetes insipidus namens *Johann Peter Schwarz*, 1772—1855, zurückführenden Geschlechtes auffallend gering gewesen zu sein. Immerhin sind drei Diabetiker dieser Sippe schon in der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts nach *Amerika*, wahrscheinlich USA., ausgewandert, so daß mit dortigen Zweigen des Stammbaumes zu rechnen ist.

Der große Stammbaum¹ umfaßt die Nachkommenschaft eines vor 167 Jahren geborenen Ahnen, dessen Geschwister und Eltern die Anomalie noch nicht gezeigt haben sollen, so daß er also als der früheste Träger des Merkmals in dieser Sippe betrachtet werden darf. Von seinen 5 Kindern waren 3, von seinen 29 Enkeln waren 7, von den 66 Urenkeln 13, von den 111 Ururenkeln 11 mit Diabetes insipidus behaftet und da nunmehr auch in der folgenden, leider nur zum kleinsten Teil erforschten Nachfahrenreihe dank CAMERER, einem Schüler von W. WEITZ, zwei Träger des Merkmals bekannt geworden sind, haben wir also eine lückenlose Aufeinanderfolge von Manifestationen in 6 Generationen vor uns, die ein klassisches Beispiel für die *einfach-dominante* Vererbung einer sich zunächst rein funktionell äußernden Anlage bildet. Das Verhältnis der behafteten zu den merkmalsfreien Gliedern in den von den Autoren fast durchwegs persönlich untersuchten Geschwisterschaften beträgt hier sogar genau $36:36 = 1:1$, wenn wir alle unter 1 Jahr Gestorbenen sowie diejenigen Nachkommen weglassen, welche von dem jüngeren WEIL (1908) wegen ihres damals noch zu geringen Alters als fraglich behaftet angegeben wurden.

Dieses mit der MENDELSCHEN Durchschnittsproportion zufällig genau übereinstimmende Verhältnis wird dann leicht verändert, wenn wir den einzigen Fall von scheinbarem Überspringen einer Generation in Betracht ziehen: eine angeblich merkmalsfreie Frau, von der nicht weniger als 5 Geschwister mit Diabetes insipidus behaftet waren und die glaubhaft versicherte, daß eines ihrer 7 Kinder, ein im Alter von 3 Jahren gestorbenes Söhnchen ein „Wassertrinker“ gewesen sei. Falls dieses Kind nicht etwa durch einen mit Diabetes insipidus behafteten Verwandten erzeugt wurde, womit angesichts der ziemlich häufigen illegitimen Verbindungen in dieser Sippe auch gerechnet werden muß, so ist jene latent übertragende Frau im Hinblick auf das weiter oben Ausgeführte als Merkmalsträgerin einzuschätzen, bei der eben nur die auffälligen Symptome von Durst und Polyurie fehlten. Damit würde das ideale Verhältnis von 36 : 36 eine Änderung in 37 : 35 erfahren.

Trotz der mit der Anomalie verbundenen ständigen Unterbrechung des Schlafes erwiesen sich sämtliche Glieder dieser großen Sippe als körperlich und geistig normal entwickelt und von überdurchschnittlicher Widerstandsfähigkeit. Die Männer der Sippe waren fast alle militärtauglich, die Frauen gebärfähig und beide Geschlechter bis ins Alter bemerkenswert rüstig und von senilen Organveränderungen weitgehend verschont. Dementsprechend waren auch nur verschwindend wenige Zeichen, die als Stigmen im Sinne einer

¹ Seine beste Darstellung findet sich bei G. JUST (1924). Es läßt sich die Ergänzung von CAMERER (1935) leicht einfügen.

konstitutionellen Minderwertigkeit gedeutet werden könnten, vorhanden. Sowohl Vater WEIL, als sein Sohn, haben nach solchen gefahndet, aber bloß eine Leistenhernie bei einem Merkmalsträger und eine ebenfalls einseitige Sechsfingrigkeit bei dessen Schwester gefunden. Der Diabetes insipidus hat sich somit in dieser Sippe als umschriebenes und fast regelmäßiges dominantes Erbmerkmal ohne jede Beeinträchtigung der übrigen Konstitution von Generation zu Generation weiter vererbt. Das *Geschlechtsverhältnis* von 23 männlichen zu 14 weiblichen Befallenen stimmt ungefähr mit dem auf Tabelle 12 für die sämtlichen Sippen des Schrifttums gefundenen von 108:61 überein.

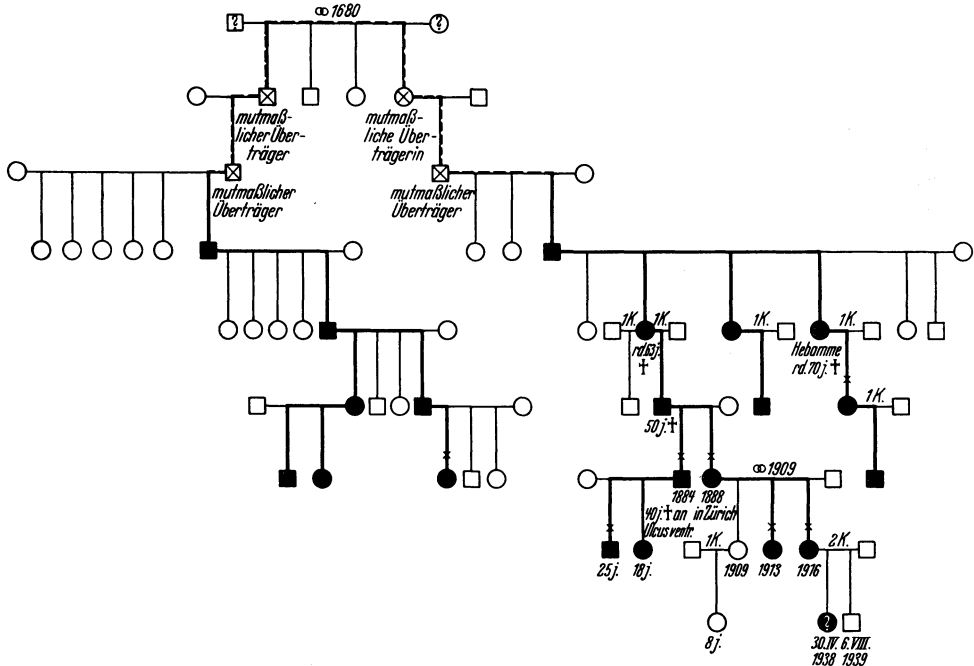


Abb. 54. Stammbaum mit Dominanz von *Diabetes insipidus* in nachweisbar 4 bzw. 5 und wahrscheinlich in 8 aufeinanderfolgenden Generationen aus Württemberg. (Nach GÄNSSLEN und FRITZ 1924 ergänzt vom Verf.)

War in dieser weitaus größten Sippe mit *Diabetes insipidus* der 1772 geborene Stammvater wahrscheinlich der erste, bei dem sich die betreffende Mutation äußerte, so reicht die manifeste Anlage in dem von GÄNSSLEN und FRITZ (1924) (veröffentlichten Württemberger Stammbaum allem nach bis etwa 1650 zurück.

In demselben relativ abgeschlossenen Dorfe *Zwiefallten* am Südostabhänge der schwäbischen Alb wurden zwei Sippen mit dominantem *Diabetes insipidus* gefunden, deren beide noch anamnestisch als „Wassertrinker“ eruierte Ahnen sich als Vettern 2. Grades erwiesen und da ferner das sie verbindende gemeinsame Stammelternpaar schon 1680 verheiratet war. In Anbetracht der sehr großen Seltenheit des Merkmals kann die genetische Zusammengehörigkeit der beiden durch je zwei supponierte Überträger aus letzterer Ehe nicht bezweifelt werden, ja wir müssen sogar noch weiter als die genannten Autoren gehen und einen von den beiden Stammeltern als gleichfalls behaftet voraussetzen, weil sich eine Mutation jeweils erstmals nur bei einem einzigen Kinde ausbilden kann. Es muß deshalb die betreffende Erbänderung bereits in der Keimmasse von einem der 4 Eltern jenes gemeinsamen Ahnenpaares entstanden sein und der Ursprung der Anlage demnach gegen 300 Jahre zurückliegen.

Aus dieser zweitwichtigsten Sippe der Weltliteratur mit bisher 21 sicheren Fällen von *Diabetes insipidus* habe ich 2 weitere in der Arbeit von GÄNSSLEN

und FRITZ noch nicht figurierende Merkmalsträger erfassen können, da ein Zweig der Sippe nach Zürich reicht und hier einläßlich erforscht werden konnte.

In den beiden im Verhältnis zu der durchschnittlich recht geringen Kinderzahl an Merkmalsträgern auffallend reichen Teilen dieses vielmehr in die Tiefe als in die Breite ausgedehnten Stammbaums, der noch einige unbekannt gebliebene Abzweigungen haben dürfte, beträgt das Verhältnis der befallenen zu den merkmalsfreien Gliedern 21:19, wenn man alle Geschwisterschaften mit Merkmalsträgern auszählt und 20:14, wenn man eine 6köpfige Geschwisterschaft ausläßt, deren Behaftung vom Hörensagen allein vielleicht nicht richtig beurteilt werden konnte.

Die einzige größere Sippe mit Diabetes insipidus, in welcher die Mehrzahl der Merkmalsträger den für die klinische Charakterisierung dieser Anomalie notwendigen Funktionsprüfungen unterzogen wurden, ist in neuester Zeit unter Leitung von SCHILDKNECHT von J. SCHERRER (1939) aus dem Thurgau beschrieben worden. Es handelt sich dabei allem nach um eine autochthone, in der Gegend von Sulgen aufgetretene Mutation, die sich anfangs des letzten Jahrhunderts erstmals manifestiert zu haben scheint, da sie nur in der nunmehr 4 Generationen umfassenden Nachkommenschaft eines 1876 in höherem Alter gestorbenen Ahnen, der nach der Überlieferung sicher Diabetes insipidus hatte, vorgefunden worden ist. Auch in diesem Stammbaum besteht eine *regelmäßige Dominanz* mit einem Verhältnis von 8:11 befallenen bzw. merkmalsfreien Gliedern, das dem theoretisch zu erwartenden von 1:1 so weit entspricht, als man dies bei solch kleinen Zahlen erwarten kann.

Das *Geschlechtsverhältnis* ist mit bloß 3 männlichen zu 6 weiblichen Merkmalsträgern dem aus allen Beobachtungen des Schrifttums berechneten von ungefähr 2:1 (vgl. Tabelle 12 auf S. 809) gerade entgegengesetzt, was höchstens beweist, daß die angebliche Prädisposition der Männer beim hereditären Diabetes insipidus nicht immer eine Stütze findet.

In sämtlichen 5 Fällen, die aus dieser Sippe mit Diabetes insipidus funktionell geprüft werden konnten, fand sich eine gute Gesamtausscheidung des Kochsalzes, was beweist, daß die Nieren jener Merkmalsträger in dieser Hinsicht eine relative Funktionstüchtigkeit bewahrt haben. Bei 4 der Untersuchten lag nach SCHERRER ausschließlich eine Nieren-, beim 5. Fall außerdem eine Gewebsstörung vor, die kaum entscheidend war. Daß die 4 Fälle I, III, IV und V der *hypo-* bzw. *normochlorämischen* und Fall II der *hyperchlorämischen* Form von VEIL angehören, sich jedoch sonst klinisch und erbbiologisch vollständig gleich verhalten, spricht dafür, daß dieser übrigens heute ohnehin allgemein abgelehnten Einteilung keine grundsätzliche Bedeutung zukommt.

Ob die in 3 Fällen aus dieser Sippe vorgefundene *Craniosklerose* als Ausdruck einer korrelierten Blutdrüsenstörung betrachtet werden darf, wie SCHERRER vermutet, muß hier dahingestellt bleiben. Hervorzuheben ist dagegen das *gänzliche Fehlen sonstiger konstitutioneller Abweichungen, insbesondere solcher von seiten der vegetativen Hirnzentren*, wie sie GÄNSSLEN und FRITZ bei dem von ihnen untersuchten Diabetiker fanden.

Trotz des Überwiegens der weiblichen Merkmalsträger in den beiden letztbesprochenen Sippen scheint doch eine deutliche Prädisposition des männlichen Geschlechts auch für den hereditären Diabetes insipidus vorzuliegen, wie aus beistehender Übersicht über die 169 Fälle aus den in den letzten 100 Jahren bekannt gewordenen Beobachtungen aus verschiedenen Ländern Europas sowie aus Japan hervorgeht. Auf die 169 Fälle von hereditärem Diabetes insipidus aus den 25 Sippen des gesamten Schrifttums entfallen 108 = 64% auf das männliche und 61 = 36% auf das weibliche Geschlecht, so daß das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Merkmalsträgern ungefähr 2:1 ausmacht. Weshalb

Tabelle 12. Geschlechtsverhältnis der Merkmalsträger in den 17 Sippen mit Diabetes insipidus des Schrifttums.

Autorschaft und Herkunftsland	männlich	weiblich
1. LACOMBE (1841), Frankreich	5	3
2. DUBREY (1859), Frankreich	2	3
3. WACHSMUTH (1863), Deutschland	2	—
4. REITH, A. (1866), England	2	1
5. GEE, S. (1877), England	9	2
6. PAIN, G. (1879), Frankreich	5	2
7. ORSI, F. (1881), Italien	5	1
8. CLAY, R. H. (1889), England	2	1
9. MCLRAITH (1892), England	7	3
10. SASSE, C. (1893), Deutschland	4	1
11. LAURITZEN, M. (1893), Dänemark	5	3
12. KNÖPFELMACHER (1905), Deutschland	3	2
13. WEIL sen. und jun. (1884—1908), Deutschland	23	14
14.—23. Bei T. KOMAI ¹ zit. Autoren, Japan ¹	21	8
24. GÄNSSLEN und FRITZ (1924), Deutschland	10	11
25. SCHERRER, J. (1939), Schweiz	3	6
Das Total aller 25 Sippen ergibt	108	61

das weibliche Geschlecht trotz der von fast allen Frauen während ihrer Schwangerschaften beobachteten Verschlimmerung der Anomalie die Anlage zu Diabetes insipidus um soviel weniger häufig manifestiert, ist noch ungeklärt. Vielleicht bringen die oben angegebenen *Funktionsproben* darüber Aufschluß. Sie wären vor allem in den allerdings *seltenen Fällen scheinbaren Überspringens einer Generation* anzustellen, die sich sicher nicht zufällig ganz vorwiegend auf weibliche Linien beziehen. Schon jetzt ist es sehr wahrscheinlich, daß die dabei in bezug auf den Merkmalskomplex: Polyurie, Durst und Polydipsie frei befundenen weiblichen Personen dennoch charakteristische Zeichen einer entsprechenden Stoffwechselstörung aufweisen werden, also latent gleichwohl behaftet sind.

Die Fortpflanzung auch dieser Sorte von Diabetikern ist unerwünscht und durch entsprechende Beratung tunlichst auf ein Mindestmaß zu beschränken. Denn so harmlos diese Konstitutionsanomalie unter normalen Lebensverhältnissen ist, so gefährlich kann sie z. B. Kriegsteilnehmern werden. Sie setzt die *Anpassungsfähigkeit* der Betroffenen auf alle Fälle herab. Eine Dauertherapie mit Hypophysenhinterlappen-Präparaten², die wegen der prompten Reaktion beim Pituitrinversuch auch beim ererbten Diabetes insipidus Erfolg verspräche, aber dabei scheinbar noch nicht ausprobiert worden ist, dürfte meist aus wirtschaftlichen Gründen unausführbar bleiben.

Schrifttum.

a) Fettleibigkeit und Fettsucht.

ALBERDI Y GONI, JOSÉ MARIA: Über konstitutionelle Fettsucht. 2 Fälle enormer Fettsucht „FRÖHLICH“ bei 2 Geschwistern mit Beginn in früher Kindheit. An. Med. int. 3, 787—823 (1934).

BANSE, H. J.: Zur Physiologie und Pathologie des intermediären Fettstoffwechsels. Klin. Wschr. 1938 I/II, 449, 450, 706, 1048, 1275, 1364, 1760; 1939 I, 436, 1180. — BARÁTH, E.

In den „*Pedigrees of Hereditary Diseases and Abnormalities found in the Japanese Race*“, zusammengestellt von T. KOMAI, Kyoto 1934, finden sich 10 meist kleinere Sippen- tafeln von 12 japanischen Autoren abgebildet, deren Originalarbeiten nicht in Übersetzung vorzuliegen scheinen.

² Eine solche ist in der Klinik H. EPPINGERS während 7 Jahren bei 2 Fällen von erworbenem Diabetes insipidus mit vollem Erfolg durch 2—3mal tägliches Aufschnupfen eines entsprechenden Pulvers erreicht worden (D. ADLERSBERG 1935).

u. P. WEINER: Über physikalisch-chemische Grundlagen der Ödembereitschaft bei Schwangerschaft und Fettsucht. *Z. klin. Med.* **125**, 243—248 (1933). — BAUER, J.: Über Fettansatz. *Naturwiss.* **1923**, H. 2. — Individual constitution and endocrine glands. *Endocrinology* **8**, Nr 3 (1924). — Einige Bemerkungen über Fettkinder. *Med. Welt* **1929 II**. — Endogene Fettsucht. *Verh. Ges. Verdgskrkh.*, IX. Tagg Berlin **1929**. — Pathologie der Fettsucht. *Med. Klin.* **1933 II**. — Über Fettsucht. *Med. Welt* **1933 II**. — Umfrage über das endokrine System in der Pathologie und Therapie der Fettsucht. *Med. Klin.* **1934 I**. — Pseudo-endokrine Fettsucht. *Wien. klin. Wschr.* **1936 I**, 19. — BAUER, J., E. GRAFE, W. NONNENBRUCH, G. v. BERGMANN, L. R. GROTE u. A. GIGON: Das endokrine System in der Pathologie und Therapie der Fettsucht. *Med. Klin.* **1934 I**, 796—799. — BECKER, W.: LAURENCE-MOON-BIEDLSches Syndrom. *Mshr. Kinderheilk.* **70**, 112 (1937). — BERGMANN, G. v.: Funktionelle Pathologie. Berlin: Julius Springer 1932. — BERNHARDT, H.: Die Pathogenese der Fettleibigkeit. *Med. Klin.* **1934 II**, 1217—1220. — BERTRAM, F.: Die Zuckerkrankheit. Leipzig: Georg Thieme 1939. — BODART, F.: Über einen Fall von cerebraler Magersucht. *Z. klin. Med.* **126**, 499—505 (1934). — BOGAERT, L. VAN: Ein Stammbaum einer Familie mit LAURENCE-MOON-BARDETScher Krankheit. *Z. menschl. Vererbgslehre* **21**, 314 (1937). — BOGAERT, VAN et P. BORREMAN: La forme familiale de la rétinite pigmentaire avec cécité et obésité etc. *Ann. Méd.* **39**, No 1 (1936). — BORNHARDT, M.: Über Fettsucht im Kindesalter und ihre Prognose mit besonderer Berücksichtigung der Frage der Dystrophia adiposogenitalis. *Mshr. Kinderheilk.* **67**, 270 (1936). — BOSSEET-ROLLETT: Lipodystrophia progressiva. *Mshr. Kinderheilk.* **14**, 230 (1918). — BOUCHARD: Ralentissement de la nutrition. Paris 1890.

CAMERER, J. W. u. R. SCHLEICHER: Beitrag zur Frage der konstitutionellen Fett- und Magersucht an Hand von Beobachtungen an eineiigen Zwillingen. *Z. menschl. Vererbgslehre* **19**, 32 (1935).

DAVIES, H.: Zur Kasuistik der Narkolepsie. *Nervenarzt* **8**, H. 8 (1935). — DEPISCH, F.: Über lokale Lipodystrophie bei Dauer-Insulinbehandlung. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 605, 607.

EBSTEIN, W.: Vererbare cellulare Stoffwechselkrankheiten. Stuttgart: Ferdinand Enke 1902. — EVELBAUER, C.: Zur Problematik der endokrinen Fettsucht von gynäkologischer Seite. *Dtsch. med. Wschr.* **1936 II**, 2123—2125.

FALTA, W.: Magerkeit und Insulinmast. *Wien. klin. Wschr.* **1926 II**. — Über Mastkuren. *Ther. Gegenw.* März **1928**. — Über Entfettungs- und Mastkuren. *Wien. med. Wschr.* **1931 I**.

GALDI, F., C. CASSANO, G. MONASTERIO e G. LAMI: Adiposita e magrezze patologiche. *Atti Soc. ital. Med. internal* **1**, 288 (1936). — GEILL, T. u. K. SECHER: Untersuchungen über den Zustand des Herzens bei Fettsucht. *Acta med. scand.* (Stockh.) **85**, 210—220 (1935). — GIGON, A.: Umfrage über das endokrine System in der Pathologie und Therapie der Fettsucht von J. BAUER. *Med. Klin.* **1934 I**. — GLITSCH, W.: Parkinsonsyndrom mit Magerkeit bei einem eineiigen Zwilling. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **141**, 9 (1936). — GRAFE, E.: Zur Kenntnis der Adipositas dolorosa. *Münch. med. Wschr.* **1920 I**, 339. — GREPPI, ENRICO: Obesita e ipertonica con frequente iperglicemia come complesso metabolico-funzionale a significato unitario. (Grande e piccolo „Cushing“). *Arch. Fisiopat. ecc.* **4**, 415—423 (1936). — GROTE, L. R.: Fettsucht und Magersucht. *Med. Klin.* **1935 II**, 1321—1324. — GÜNTHER, H.: Klinische Beobachtungen über Lipomatosis. *Z. angew. Anat.* **5**, 268 (1920). — GUTMANN, M. J.: Über den heutigen Stand der Rasse- und Krankheitsfrage der Juden. *Diss.* München 1920.

HANHART, E.: Über heredodegenerativen Zwergwuchs mit Dystrophia adiposo-genitalis. *Arch. Klaus.-Stiftg* **1**, H. 2 (1925). — HANSEN, P.: Obesity during growth. A clinical study. *Acta med. scand.* (Stockh.) **41**, 435—440 (1937). — HENSCHEN, F.: Morgagnis Syndrom. (Hyperostosis frontalis interna, Virilismus, Obesitas.) *Hygiea* (Stockh.) **98**, 65—85 (1936). — HERING, S.: Die Formen der kindlichen Fettsucht und ihre Prognose. *Mshr. Kinderheilk.* **73** (1938). — HERXHEIMER, H.: Über den Arbeitsstoffwechsel bei der Fettsucht. *Z. klin. Med.* **130**, 595 (1936). — HETÉNYI, G.: Untersuchungen über die Entstehung der Fettsucht. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **179**, 134 (1936). — HOESSLIN, v.: Über multiple Lipome und ihre Beziehungen zur arthritischen und neuropathischen Konstitution.

ISAAC, S. u. G. REITER: Konstitution und Stoffwechsel. *Dtsch. med. Wschr.* **1931 II**, 1609—1613.

JAENSCH, W.: Körperlich-seelische Auswirkungen des Stoffwechsels. *Med. Klin.* **1937 I**. — JAGUTTIS, P.: Ein Beitrag zur endogenen Fettleibigkeit. *Med. Univ.-Klinik Königsberg*. — Ein Beitrag zur endogenen Fettleibigkeit. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **159**, H. 3/4 (1928). — JARLÖV, E.: The clinical types of abnormal obesity. *Acta med. scand.* (Stockh.) *Suppl.* **42** (1932).

KEHRER, F.: Endokrinologie für den Frauenarzt. Stuttgart: Ferdinand Enke 1937. — KISCH, F.: Über die Eßsucht Schweradipöser. *Z. klin. Med.* **132**, 504—513 (1927). — KNIPPING, H. W.: Über die Fettsucht. *Med. Welt* **1934 I**, 753—756, 801, 802. — KORBSCH, R.: Die Magersucht im Gefolge der akuten Magenschleimhautatrophie usw. *Dtsch. med.*

Wschr. 1936 II, 1948—1950. — KRAUS, E. J.: Morbus Cushing und basophile Adenom. Klin. Wschr. 1937 I, 533—536. — KUGELMANN, B.: Untersuchungen zur Fettsucht als Problem intermediärer Stoffwechselstörungen. Z. klin. Med. 115, H. 3/5 (1931). — KYLIN, E.: Magersucht in der weiblichen Spätpubertät. Ein eigentümliches Krankheitsbild sui generis. Dtsch. Arch. klin. Med. 180, 115—152 (1937).

LANDGRAF, K.: Die Bastardfettsucht vom hypophysären Typ und ihre Behandlung. Verh. Ges. Verdgskrkh. 1934, 119, 120. — LANGE, W.: Beiträge zur Dystrophia adiposogenitalis. Allg. Z. Psychiatr. 86 (1927). — LAUTER, S.: Hunger, Appetit und Ernährung. Leipzig: Georg Thieme 1937. — LEEUWEN, H. C. VAN: Über familiäres Vorkommen von Lipodystrophia progressiva zusammen mit Otosklerose, Knochenzysten und geistiger Debilität. Z. klin. Med. 123, 534 (1933). — LICHTWITZ, L.: Über die Beziehungen der Fettsucht zu Psyche und Nervensystem. Städt. Krankenhaus Altona. — Pathologie der Funktionen und Regulationen. Leiden (Holland). — LIEBENDÖRFER, TH.: Über Erblichkeitsverhältnisse bei Fettsucht. Arch. Rassenbiol. 15, 18 (1923). — LIGNAC, G. O. E.: Nierenabweichungen, mangelhaftes Wachstum, Rachitis und Störung des Cystinstoffwechsels. Münch. med. Wschr. 1937 I, 921. — LÓPEZ, A. W.: Adipositas dolorosa und Hypophyse. Gibt es eine hypophysäre Form jener Affektion? Arch. de Neurobiol. 1, 389 (XVII, 205). — LUCHERINI, T.: Distrofia adiposo-genitale famigliare ed alterazioni craniche. Boll. Accad. lancia. Roma 6, 35—57 (1933).

MACKLIN: J. Hered. 27, Nr 3 (1936). — MARAÑÓN, G.: Über die hypophysäre Fettsucht. Aus der med. Abt. des Hosp. General Madrid. — Ein Fall von progressiver Lipodystrophie mit merkwürdigen endokrinen Veränderungen. Arch. de Neurobiol. 1, 290 (XV, 351). — MARBURG, O.: Über das basophile Adenom der Hypophyse, die cerebrale Fettsucht und die Pseudohypertrophie der Muskeln. Arb. neur. Inst. Wien 35, 143—160 (1933). — MEDVEI, C. v.: Untersuchungen über den Kohlehydratstoffwechsel der Fettsüchtigen. II. Mitt. Das STAUB-TRAUGOTTSche Phänomen bei Fettsüchtigen. Z. klin. Med. 125, 662—671 (1933). — MOOSER, H.: Ein Fall von endogener Fettsucht mit hochgradiger Osteoporose. Virchows Arch. 229, 247 (XVI, 337). — MOUCHET et ROEDERER: 2 cas de coxa vara avec syndrome adiposo-génital concolidées au moment de la puberté. Presse méd. 1929 I, 328. — MÜLLER-DEHAM, A.: Die inneren Erkrankungen im Alter. Wien: Julius Springer 1937. — MÜLLER, FR. v.: Über die Fettsucht. Schweiz. med. Wschr. 1935 II.

NONNE: Über Heilung der hypophysären Form der Lues congenita pituitaria usw. Neur. Zbl. 1918, Nr 6.

ODIN, M.: Decreased carbohydrate tolerance after Insulin treatment of non-diabetics. Acta med. scand. (Stockh.) 78, 713—723 (1936). — OREL, H.: Kleine Beiträge zur Vererbungslehre. Z. Konstit.lehre 14, H. 2 (1928). — Über Riesenwuchs der Neugeborenen und deren späteres Schicksal. Z. Konstit.lehre 16, H. 4 (1932). — OSWALD, AD.: Die verschiedenen Formen der endokrinen und cerebralen Fettsucht. Schweiz. med. Wschr. 1925 II.

PANSE: Über erbliche Zwischenhirnsyndrome und ihre entwicklungsphysiologischen Grundlagen. Z. Neur. 160 (1937). — PRIESEL, R.: Die Behandlung der Fettsucht im Kindesalter. Wien. klin. Wschr. 1934 II, 1449—1496. — PRIESEL, R. u. L. FREY: Die Fettsucht im Kindesalter. Stuttgart: Ferdinand Enke 1938.

RAAB, W.: Wien. klin. Wschr. 1934 I, 34. — RAHLFS, S.: Familiäres Auftreten von Dystrophia adiposo-genitalis bei drei Brüdern. Z. Konstit.lehre 12, H. 6 (1926). — RATNER, J.: Morbus Cushing und Interrenalismus. Z. klin. Med. 130, H. 1 (1936). — RICHTER, P. F.: Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten. Berlin 1911. — RIEBLER, R.: Über ein gemeinsames familiäres Vorkommen von Psoriasis, Fettsucht und Struma. Klin. Wschr. 1936 I, 864. — ROLLY, FR.: Zum Stoffwechsel bei der Fettsucht. Aus Med. Klinik u. Poliklinik Univ. Leipzig. — RONY, H. R.: Juvenile obesity. Endocrinology 16, 601 (1932). — ROUSSY, G., R. HUGUENIN et ROQUES: A propos des syndromes infundibulotubériens: Diabète insipide et Syndrome adiposo-génital. Presse méd. 1928 I, 248. — RUTISHAUSER, E.: Osteoporotische Fettsucht. Dtsch. Arch. klin. Med. 175, 640—680 (1933).

SCHNEIDER, J. A.: Sellabrücke und Konstitution. Leipzig: Georg Thieme 1939. — SCHUCANY, T.: Über endogene Fettsucht im späteren Kindesalter. Jb. Kinderheilk. 89, 30 (1919). — SCHUR, H.: Grundlagen, Bedeutung und Leistungsgrenzen der automatischen Regulierung der Nahrungsaufnahme durch Instinkt, Appetit und Geschmacksinn. Klin. Wschr. 1937 I, 185—188, 217—222. — SHORT, J.: Extreme Obesity followed by therapeutic reduction of two hundred and thirty-nine pounds. J. amer. med. Assoc. 111, 2196, 2197 (1938). — STORZ, H.: Über die konstitutionelle Disposition zu Thrombose und Embolie. Dtsch. med. Wschr. 1933 II, 1699—1701. — STRIECK, FR.: Ein eigenartiger Fall von Lipomatosis atrophicans. Münch. med. Wschr. 1926 II, 2029, 2030.

THANNHAUSER, S. J.: Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. München: J. F. Bergmann 1929. — THOENES, F.: Stoffwechsel (Physiologie und Pathologie). Mschr. Kinderheilk. 67, 338 (1936). — TROISIER, J. et MONNEROT-DUMAINE: Syndrome adiposo-génital familial; action thérapeutique de la vaccination antityphique. Presse méd. 1929 I, 575.

UMBER, F.: Die Stoffwechselkrankheiten. München 1925.

VOGT, H.: Fettleibigkeit im Kindesalter. Vortragsbericht Dtsch. med. Wschr. 1939 I, 399.

WERNER, M.: Über den Anteil von Erbanlage und Umwelt beim Kohlehydratstoffwechsel auf Grund von Zwillingsuntersuchungen. Z. Abstammungslehre 67, 306. — Zwillingsphysiologische Untersuchungen über den Grundumsatz und die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung. Z. Abstammungslehre 70. — WEYGANDT, W.: Psychische Störungen bei hypophysärer Fettsucht. Münch. med. Wschr. 1921 II, 1356. — WILLI, H.: Über die angeborene sog. cerebrale Form der Dystrophia adiposo-genitalis (LAURENCE-BIEDLSches Syndrom). Jb. Kinderheilk. 133 (1931).

ZONDEK, H.: Die Krankheiten der endokrinen Drüsen. Berlin 1923.

b) Diabetes mellitus.

AKERREN, Y.: Ein Fall von Diabetes mellitus mit bemerkenswerter Remission. Acta med. scand. (Stockh.) 67, 14—23 (1927). — ALLEN, F. M. and J. W. MITCHELL: A Case of Hereditary Diabetes. Arch. int. Med. 25, 648 (1920). — ALTMANN, M.: Mikromelie und Diabetes. Endokrinol. 2, 265 (1928). — ALVAREZ, L. M.: Bestrahlung der Hypophyse bei schwerem Diabetes. Arch. argent. Enferm. Apar. digest. 12, 413—421 (1937). — AMBARD, MERCKLEN, SCHMID, WOLF et ARNOVLJEVITCH: Diabète grave chez une femme enceinte et diabète congénital chez l'enfant. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 49, 547 (1925). — ANSELMINO, K. J. u. FR. HOFFMANN: Über die Beteiligung der Hypophyse an der Entstehung des menschlichen Diabetes mellitus. Z. klin. Med. 129, 130 (1936). — AUERBACH: Über das Verhalten des Diabetes mellitus zu Affektionen des Nervensystems. Dtsch. Arch. klin. Med. 41 (1887).

BARACH, J. H.: Constitutional and Hereditary Traits in Diabetes. Amer. J. med. Sci. 172, 243 (1926). — BARTELHEIMER, H.: C-Vitamin und Diabetes. Klin. Med. 182, H. 5/6 (1938). — Zur Frage des neurogenen Diabetes. Med. Klin. 1939 I, 145—147. — BARTH, H.: Otitis media acuta und Diabetes. Klin. Wschr. 1937 I, 198—201. — BASCH, F.: Sitzgsber. Ges. Kinderheilk., Wien. klin. Wschr. 1930 I, 540. — BAUMANN, TH.: Zur Ätiologie und Klinik des Diabetes mellitus juvenilis. Schweiz. med. Wschr. 1930 I, 1129—1133. — BECK, E. C., JAMES G. FOWLER, E. C. KÖNIG and BYRON BOWEN: Vascular disease in the obese diabetic, and in non-diabetica. Ann. int. Med. 9, 662, 670 (1935). — BECKMANN, K.: Über Altersdiabetes. Med. Klin. 1938 II, 1213, 1214. — BEHREND: Surgical Diseases of the Gall Bladder. Philadelphia 1927. — BENEDICT, J.: Diabetes bei Zwillingen. Orv. Hetil. (ung.) 1938, 1038. — BENEDICT, J. u. S. KEMÉNY: Ein Beitrag zur sozialen Pathologie des Diabetes mellitus auf Grund von 1142 klinisch beobachteten Fällen. Wien. Arch. inn. Med. 28, 87 (1935). — BERGELL: Vorstufen des Diabetes. Dtsch. med. Wschr. 1914 II, 2094. — BERNHARD, FR.: Das Auftreten des Diabetes mellitus nach akuten Pankreas-erkrankungen. Münch. med. Wschr. 1931 I, 632. — BERTRAM, F.: Moderne Diabetesprobleme. Dtsch. med. Wschr. 1935 I. — Die Prophylaxe der Zuckerkrankheit. Med. Welt 1936 I, 1061—1065, 1146, 1147. — Die Zuckerkrankheit. Leipzig 1939. — BONDI, S.: Das äußere Bild des männlichen Diabetikers. Z. angew. Anat. 4, 225 (1919). — Über Habitus im allgemeinen und den Habitus des Diabetikers im besonderen. Wien. klin. Wschr. 1919 I, 523. — BORDOT, E.: Diabetes infantil familiar. Arch. lat.-amer. Pediatr. 3, 340 (1907). — BOULIN, R., UHRY et KAPLAN: Diabète surcœe et Myxoedeme. Paris méd. 1937 II, 25—28. — BUCHANAN, J. A.: A consideration of the various laws of heredity and their application to conditions in man. Amer. J. med. Sci. 165, 675 (1923). — BÜRGER, M.: Insulin und Glukagon in ihren Beziehungen zum Diabetes. Klin. Wschr. 1937 I, 361—363. — BÜTTNER, H. E.: Lebensdauer und Arbeitsfähigkeit des Zuckerkranken in der Kleinstadt und auf dem Lande. Dtsch. med. Wschr. 1936 II, 1668. — BUNCE, A. H. and M. S. DOUGHERTY: Diabetes mellitus in Twins. J. amer. med. Assoc. 92, 52 (1929).

CAMMIDGE, P. J.: Diabetes mellitus and heredity. Brit. med. J. 2, 738—741 (1928). — Heredity as a factor in the aetiology of D. m. Lancet 1933. — Heredity as factor in etiology of diabetes mellitus. Lancet 1934 I, 393—395. — CHIARI, H.: Ein Fall von Diabetes mit Hypertrophie der Nebennierenrinde. Wien. klin. Wschr. 1929 II, 1318. — COWEN, MORT.: Erblichkeits- und Konstitutionsstudien an 54 Zuckerkranken. Arch. Klaus-Stiftg 11, 281 (1936). — CURSCHMANN, HANS: Über exogene ursächliche Faktoren bei Diabetes mellitus. Klin. Wschr. 1934 I, 511—514. — CURTIS, W. S.: Diabetes in Twins. J. amer. med. Assoc. 92, 952 (1929). — CURTIUS, FR.: Stoffwechselkrankheiten und Vererbung. Leipzig 1936. — CURTIUS, F., F. K. STÖRRING u. K. SCHÖNBERG: Über FRIEDREICHSche Ataxie und Status dysraphicus. Z. Neur. 153, 719 (1935).

DILLON, EDWARD S., H. C. RIGGS and W. WALLACE-DYER: Cerebral lesions in complicated fatal Diabetic Acidosis. Amer. J. med. Sci. 192, 360—365 (1936). — DOUNÉVITCH, C.: Contribution à l'étude de l'hérédité du diabète sucré. Thèse de Lausanne 1916. — DRESEL, K. u. F. H. LEWY: Die cerebralen Veränderungen bei Diabetes mellitus und die Pathophysiologie der Zuckerregulation. Dtsch. Arch. klin. Med. 1921, 262.

ENGEL, RUDOLF: Insulinrefraktärer Diabetes bei schwerem Leberschaden. *Klin. Wschr.* **1934 II**, 1682—1684. — ENOCKSSON, B. and G. EHINGER: What does experience to date tell, regarding the results of insulin treatment in severe cases of diabetes mellitus. *Acta med. scand.* (Stockh.) **78**, 695—712 (1936).

FAELLI, CARLO: I figli dei diabetici. *Riforma med.* **1935**, 623—625. — FALTA, W.: Magerkeit und Insulinmast. *Wien. klin. Wschr.* **1926 II**. — Über Mastkuren. *Ther. Gegenw.* **1928**. — Über Entfettungs- und Mastkuren. *Wien. med. Wschr.* **1931**. — Umfrage über das endokrine System in der Pathologie und Therapie des Diabetes. *Med. Klin.* **1935 I**. — Leber und Diabetes. *Med. Klin.* **1935 II**. — Die Zuckerkrankheit. Berlin u. Wien 1936. — FALTA, W. u. R. BOLLER: Insulärer und insulinresistenter Diabetes. *Münch. med. Wschr.* **1931 I**, 438. — FELDMANN, I.: Diabetes intrauterina. *Zbl. Path.* **42**, 435 (1928). — FENZ, E.: Über Häufigkeit und Besonderheiten des insulinempfindlichen und insulinresistenten Diabetes. *Klin. Wschr.* **1936 I**. — FINKE, W.: Über den Diabetes als Erbkrankheit und seine konstitutionellen Beziehungen zu anderen Krankheiten. Ermittlungen an 1500 klinisch beobachteten Zuckerkranken. *Z. klin. Med.* **114**, 713—738 (1930). — FITZ, R.: Diabetes Mellitus. *Oxford Medicine, Oxford University Press Vol. 4*, p. 131. — FLATER, A.: Akromegalie und Diabetes. *Med. Klin.* **1929 I**, 426. — FLAUM, E. u. A. SCHLESINGER: Über eine Störung der Blutzuckerregulation bei familiärer diabetischer Belastung. *Wien. Arch. inn. Med.* **22**, 131—140 (1932). — FLINT: Instances of two or more cases of diabetes mellitus in members of the same family or in near relatives. *J. amer. med. Assoc.* **6**, 427 (1886). — FONYO, J. L.: Zuckerkrankheit und Gravidität. *Gyógyászat (ung.)* **1933**, 595—602, 637—639. — FORSGREN, E.: Über die Insulintoleranz bei drei Fällen von Diabetes mellitus, die durch febrile Lungentuberkulose kompliziert waren. *Z. klin. Med.* **129**, 774 (1936). — FOSTER, N. B.: Consanguineal Diabetes Mellitus. *Bull. Hopkins Hosp.* **23**, 54 (1912). — FRANK u. NOTHMANN: Schwangerschaftsdiabetes. *Münch. med. Wschr.* **1920 II**. — FRICK, P.: Über Erfahrungen mit kohlenhydratreichen Kostformen beim kindlichen Diabetes. *Dtsch. med. Wschr.* **1936 II**, 2089. — FÜRTH, E.: Morbidität und Mortalität bei Diabetes. *Münch. med. Wschr.* **1936 II**, 1259—1261.

GALLUS: Lues-Diabetes. *Med. Klin.* **1916 II**. — GALLUS, E.: Frühzeitige Starbildung mit nachfolgendem Diabetes, 1920. — GIETZELT, G. F.: Diabetes mellitus bei Zwillingen. Leipzig 1935. — GIGON, A.: Insulin- und Diabetesfragen. *Klin. Wschr.* **1933 I**, 294. — GITTER, A.: Statistische Erhebungen über die Vererblichkeit des Diabetes mellitus mit besonderem Hinweis auf den heredofamiliären Rheumatismus. *Z. Rheumaforsch.* **2**, H. 1 (1939). — GOTTSCHICK, J.: Konstitutionspathologische Beobachtungen an einer Familie mit diabetischen Mitgliedern. *Z. menschl. Vererbgslehre* **19**, 585—599 (1935). — GRAUL, G.: Über das Zusammentreffen von Diabetes mellitus mit asthenischer Konstitutionsbeschaffenheit. *Dtsch. med. Wschr.* **1910 I**. — Asthenische Konstitutionskrankheit und Diabetes mellitus. *Dtsch. med. Wschr.* **1930 I**. — GRAY, J.: A case of diabetes mellitus with acromegaly and lipaemia. *J. of Path.* **32**, 71 (1929). — GRAY, S. H. and L. C. FEMSTER: Compensatory hyperthrophy and hyperplasia of the islands of LANGERHANS in the pancreas of a child born of a diabetic mother. *Arch. Path. a. Labor. Med.* **1**, 348 (1926). — GREIFF, C.: Über das Wesen des Diabetes und seine rassenhygienische Bekämpfung. Vertrauensarzt u. Krk.kasse **1934**, 73. — Die Diabeteszentrale des Verbandes des Berliner OKK. Vertrauensarzt u. Krk.kasse, Febr. **1935**, 25—28. — GROTE, L. R.: Der Anteil der Niere an der Zuckerkrankheit. *Münch. med. Wschr.* **1934 I**, 160. — Über die Vererblichkeit der Zuckerkrankheit. *Med. Klin.* **1934**. — Die Zuckerkrankheit bei Kindern. *Jkurse ärztl. Fortbildg* **25**, 1—22 (1934). — Entstehung und Behandlung verschiedener Typen der Zuckerkrankheit. *Dtsch. med. Wschr.* **1935 I**.

HAINISS, EL.: Über Diabetes im Kindesalter. *Orvosképzés (ung.)* **24**, 209—214. *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **30**, 70 (1934). — HANHART, E.: Über die Vererbung des Diabetes mellitus, insbesondere des dabei vorkommenden recessiven Erbganges. *Verh. schweiz. naturforsch. Ges.* **1938**, 119. — Nachweis der ganz vorwiegend einfach-recessiven Vererbung des Diabetes mellitus. *Erbarzt* **1939**, 5—15. — HANSEN, S.: Über die Vererbung des Diabetes mellitus. *Acta med. scand.* (Stockh.) **62**, 85—100 (1925). — HAUG u. WÖHRMANN: Diabetes bei und nach Gallenblasenentzündungen. *Dtsch. med. Wschr.* **1929 II**, 1217. — HEIBERG: Der gegenwärtige Stand der Pathologie und Prophylaxe des Diabetes. *Halle a. S.* **1914**. — HEIBERG, K. A.: Bemerkungen zum erblichen Diabetes. *Dtsch. med. Wschr.* **1916 I**, 255. — Über Behandlung und Auffassung des Diabetes mellitus. *Acta med. scand.* (Stockh.) **73**, 45—59 (1930). — HEIBERG, K. A. u. P. HEIBERG: Die Zahl der Krankheitsfälle an Diabetes mellitus in Dänemark im Jahre 1924. *Acta med. scand.* (Stockh.) **62**, 126—130 (1925). — HEIMANN-TROSIEN u. H. HIRSCH-KAUFMANN: Beeinflussung von Diabetes mellitus durch die Pubertät. *Klin. Wschr.* **1925 II**, 2016. — HILMSWORTH, H. P.: Diet and the incidence of diabetes mellitus. *Clin. Sci.* **2**, 117—148 (1935). — HIRSCH, F.: Über einen Fall von Bronzediabetes. *Med. Univ.-Klinik Prag*. — HOOGLAG: Experiences with 250 cases of diabetes. *J. amer. med. Assoc.* **80 I**, 69 (1933). — HORWITZ: Diabetes und Cholecystopathie. *Med. Klin.* **1929 II**, 1282. — HOUSSAY, B. A.: Hypophyse

et diabète. Presse méd. 1931 I, 237. — HOWARD, H. A. and P. J. CAMMIDGE: Hyperglycemia as a Mendelian Recessive Character in Mice. J. Genet. 16, 387—392 (1925/26).

JACOBI, J. u. F. MEYTHALER: Zur Frage des traumatischen Diabetes mit besonderer Berücksichtigung seiner Begutachtung. Erg. inn. Med. 45, 189 (1933). — JOHANNSEN, N.: Ein Fall von echtem Diabetes mellitus bei einem 1½-jährigen Kinde. Städt. Kinderkrankenhaus Gothenburg. — JOHN, H. J.: Diabetes. A statistical study of one thousand cases. Arch. int. Med. Chicago 39, 67 (1927). — The relation of weight to diabetes. (Cleveland Clinic.) Endocrinology 14, 282 (1930). — The diabetic child, etiologic factors. Ann. int. Med. 8, 198 (1934). — JOSLIN, E. P.: The treatment of diabetes mellitus, 1935. — A new diabetes era. Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1937, 286—288. — Studies in Diabetes Mellitus. Amer. J. med. Sci. 193, 8 (1937). — JZQUIERO, D. M. u. D. A. PALACIOS: Zum Studium des kindlichen Diabetes. An. Acad. med.-quir. españ. 19, 331—336 (1932). Ref. Zbl. Kinderheilk. 28, 176.

KALK, H.: Konstitutions- und Erbbiologie, herausgeg. von W. JAENSCH. Leipzig 1934. — KATSCH, G.: Vom Pankreas. Jkurse ärztl. Fortbildg, Märzheft 1928. — Über den sekundären Diabetes nach Cholecystopathie. Dtsch. med. Wschr. 1928 II. — Diabetes als zweite Krankheit. Arch. Verdgskrkh. 43, 224 (1928). — Diabetes als zweite Krankheit. Jkurse ärztl. Fortbildg, Märzheft 1930. — Garzer Thesen. Zur Ernährungsführung der Zuckerkranken. Klin. Wschr. 1937 I, 399—403. — KENNEDY, S.: Hereditary Diabetes mellitus. J. amer. med. Assoc. 96, 241 (1931). — KESTERMANN, E.: Eigenartige Entstehungsweise eines Diabetes mellitus. Med. Klin., Wschr. prakt. Ärzte 1933 I. — KOMAI, T.: Pedigrees of Hereditary Diseases and Abnormalities found in the Japanese race. Kyoto 1934. — KRAUS, E. J.: Zur Frage der Hypophysenveränderung beim Diabetes mellitus. Zbl. Path. 34, 113 (1923). — Hypophyse und Diabetes mellitus. Virchows Arch. 228, 68. — KRAUS, J.: Diabetes mellitus und Schwangerschaft. Med. Klin. 1936 I, 375—378. — KRAUSE, H.: Hundert Fälle von diabetischer Dauerglykosurie. Z. klin. Med. 132, 89 (1937). — KÜCKENS, H.: Über Heredofamiliarität bei Paralysis agitans. Zugleich ein Beitrag zum hereditär bedingten Auftreten des Diabetes mellitus bei eineigen Zwillingen. Klin. Wschr. 1925 II, 2289—2291.

LABBÉ, M.: Les frontières du diabète. Nutrition (Paris) 1, 1 (1931). — Le Facteur héréditaire dans le Diabète. Presse méd. 1931 II, 970. — Diabète et infantilisme. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 50, 1235—1237 (1934). — Intérêt de la mesure de seuil rénal du glucose chez les diabétiques. Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. 90, 64—72 (1938). — LABBÉ, M., R. BOULIN et P. UHRV: Diabète bronze avec infantilisme tardif. Presse méd. 1936 I, 537—539. — LABBÉ, M. et A. ESCALIER: Acromégalie et diabète. Ann. Méd. 29, 222 (1931). — LABBÉ, M. et GILBERT-DREYFUS: Diabète et maladie Basedow associé. Paris méd. 1929 I, 429. — LABBÉ, M. et GRINGOIRE: La croissance chez les Diabétiques. Nutrition (Paris) 4, 145—167. — Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 50, 1230—1234. — LANDÉ, K.: Ursächliche und auslösende Faktoren des Diabetes bei 2100 Zuckerkranken. Klin. Wschr. 1931 I, 359. — LANDIE, H. R. M.: Familial Diabetes. Trans. Assoc. amer. Physicians 36, 293 (1921). — LANGAKER: Fünf Todesfälle an Diabetes mellitus bei Geschwistern. Dtsch. med. Wschr. 1911 I. — LAUTER, S. u. F. HILLER: Diabetes mellitus und Diabetes insipidus im Anschluß an Schwangerschaft. Dtsch. Arch. klin. Med. 146, H. 5/6 (1925). — LEEMANN, J. J.: Diabetes mellitus in the negro race. South. med. J. 14, 522. — LEMSER, H.: Kann eine Erbanlage für Diabetes latent sein? Erbarzt 1938, 33. — Inwieweit läßt sich eine nicht manifestierte Erbanlage für Diabetes mit Hilfe von Belastungsproben erkennen? Münch. med. Wschr. 1938 II, 1657. — Zur Erb- und Rassenpathologie des Diabetes mellitus. Arch. Rassenbiol. 32, H. 6 (1938). Teil II: ebenda 33, H. 3 (1939). — LENZ, F.: Die Häufigkeit der Verwandtenehen und ihr Rückgang. Erbarzt 1938, 97. — LEREBoullet, P., G. BLECHMANN and J. BLECHMANN: Un cas de diabète infantile familial à marche rapide. Arch. Méd. Enf. 25, 94 (1922). — LESZLER, A.: Der Einfluß des Körperbaus auf die Änderung der Kohlehydrattoleranz der Zuckerkranken. Dtsch. med. Wschr. 1924 II, 1873—1876. — LION, G. et CH. MOREAU: Diabète infantil familial. Arch. Méd. Enf. 12, 21—41 (1909). — LOESCHKE, A.: Diabetes mellitus. Mschr. Kinderheilk. 67, H. 6 (1936). — LONG, F. A.: A Contribution to the Study of the Familial Aspects of Diabetic Mellitus. Western med. Rev. 19, 30 (1914). — LORAND, A.: On the Frequency of Alimentary Glucosuria in the Children of Diabetic Persons. Practitioner 71, 522 (1903). — LUNDBERG, E.: Etudes sur le diabète accompagné de tuberculose. Acta med. scand. (Stockh.) 62, 1—82 (1925).

MAINZER, F.: Über den Anteil der Hypophyse an der Genese des Diabetes mellitus. Schweiz. med. Wschr. 1936 I, 546. — MAINZER, F. u. P. HERSCH: Über Nykturie. Acta med. Scand. (Stockh.) 87, 326—344 (1935). — MASSA, M.: Studi sull'ereditarietà del diabete mellito. Giorn. Clin. med. 18, 838—856 (1937). — MAURIAC, P.: La Pathogénie du diabète à la lumière de quelques faits cliniques. Rev. méd. Suisse rom. 55, 657—679 (1935). — MAY, O.: The Significance of diabetic Family History in Life assurance. Lancet 1914 I, 679, 680. — MELANDER, R. (Gothemborg): Comment se comportent les réflexes du tendon rotulien et du tendon d'Achille dans le diabète sucré? Acta med. scand. (Stockh.) 74,

396—405 (1931). — MENNINGER, W. C.: Psychological factors in the Etiology of Diabetes. *J. nerv. Dis.* 1—13 (1935). — MICHAELIS, R.: Die erbliche Beanlagung bei der menschlichen Tuberkulose nach eigenen Beobachtungen. *Arch. Rassenbiol.* **1**, 198 (1904). — MOESCHLIN, S.: Die Störung des Zuckerstoffwechsels nach der akuten Kohlenoxydvergiftung. *Acta med. scand.* (Stockh.) **102**, 140 (1939). — MOLNAR, B.: Die Zuckerkrankheit und die Steinkrankheiten. *Dtsch. med. Wschr.* **1929 I**, 1127. — MÜHLMANN, W. E. *Arch. Rassenbiol.* **22**, 181 (1930). — MÜLLER, E.: Zur Erbbiologie des Diabetes mellitus. *Med. Klin.* **1935 I**. — MÜLLER, E. M.: Über die Beziehungen des Diabetes mellitus zur Lungen- und insonderheit zur Darmtuberkulose. *Z. Tbk.* **80**, 281 (1938). — MÜLLER, FR. V.: Über den Diabetes. *Münch. med. Wschr.* **1931 I**, 616. — MURRAY, G. R.: A study of twins in health and disease. *Lancet* **1925 I**, 529—532.

NAUNYN: Der Diabetes mellitus. NOTHNAGELS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, 1901. — NEUMANN: Das gehäufte Auftreten von Diabetes in einer Familie. *Dtsch. med. Wschr.* **1916 I**, 466. — NEWCOMB, A. L.: Diabetes mellitus in children. *J. of Pediatr.* **4**, 617—630 (1934). *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **29**, 379. — NOORDEN, v.: Diabetes mellitus. In PFAUNDLER und SCHLOSSMANNs Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. 2, 3. Aufl., S. 117. Leipzig 1910. — Über Ätiologie, Theorie und Behandlung des Diabetes mellitus. Vortr. verein. Sekt. wissensch. Arbeiten, H. 19. Amsterdam, 14. Okt. 1913. — Stoffwechselkrankheiten und Ehe. In von NOORDEN und KAMNER: Krankheiten und Ehe. Leipzig 1916 u. hausärztl. Behandlung Lit. Nr. 1. — NOORDEN, C. v.: Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. Berlin 1917. — NOORDEN, C. v. u. S. ISAAC: Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. Berlin 1927.

ORGLER, A.: Die Erblichkeit eineiiger Zwillinge nach Beobachtungen im Säuglingsalter. *Med. Klin.* **1935 I**.

PANNHORST, R.: Die erbliche Diabetesanlage. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med., Kongr. Wiesbaden 1934*. — Zwillingsuntersuchungen bei Diabetes mellitus. *Dtsch. med. Wschr.* **1934 II**, 1950. — Die Bedeutung des konjugalen Diabetes für die Erblichkeitsfrage der Zuckerkrankheit. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med., 48. Kongr. Wiesbaden 1936*. — PANNHORST, R. u. A. RIEGER: Manifestierung des Diabetes und Jahreszeit. *Z. klin. Med.* **134**, H. 2/3 (1938). — PARKES, J. A.: Diabetes Mellitus and Heredity. *Brit. med. J.* **2**, 1008 (1929). — PECK, F. B.: Zit. nach E. M. WATSON u. H. J. JOHN: Diabetes in twins. case. *J. Michigan State med. Soc.* **32**, 359 (1933). — PFAUNDLER, M.: Konstitutionsanomalien und Stoffwechselkrankheiten. In FEERS Lehrbuch der Kinderkrankheiten, 1920. — PICK: Über Vererbung von Krankheiten. *Dtsch. med. Wschr.* **1911 I** u. **1912 I**. — PINCUS, G. and P. WHITE: Analysis of 675 family histories of diabetes mellitus. *Amer. J. med. Sci.* **186**, 1—14 (1933). — PLEASANTS, J. H.: Heredity in Diabetes mellitus. *Bull. Hopkins Hosp.* **11**, 325 (1900). — POHLEN, K.: Die Entwicklung der Sterblichkeit an Zuckerkrankheit in Preußen. *Reichsgesdh. bl.* **1934**, 902—904. — POLLAK, L.: Über Blutzuckerregulation und ihre Bedeutung für die Pathogenese des Diabetes mellitus. *Med. Klin.* **1921 II**, 925. — PRIEBRAM, H.: Über die Vererbung der diabetischen Konstitution. *Zbl. inn. Med.* **36**, 328 (1915). — PRIESEL, R.: Die Behandlung der Fettsucht im Kindesalter. *Wien. klin. Wschr.* **1934 II**, 1494—1496. — Die Prognose der Zuckerkrankheit im Kindesalter. *Wien. klin. Wschr.* **1935 II**. — Über einige Besonderheiten des Diabetes mellitus im Kindesalter usw. *Med. Klin.* **1936 II**. — PRIESEL, R. u. R. WAGNER: Körperbau, Wachstum und Entwicklung diabetischer Kinder. Univ.-Kinderklinik Wien. — Studien über das Manifestationsalter und die Hereditätsverhältnisse des kindlichen Diabetes mellitus. *Klin. Wschr.* **1929 II**, 1398—1401. — Fehlbildungen beim Diabetes mellitus der Jugendlichen. *Z. Kinderheilk.* **49**, 419 (1930).

RABINOWITSCH, I. M.: Arteriosklerosis in Diabetes. *Ann. int. Med.* **8**, 1436—1474 (1935). — RALLI, E. P.: Acromegaly with diabetes mellitus and xanthoma diabeticorum. Report of a case. *Arch. int. Med.* **47**, 329 (1931). — RATHERY, F. et P. FROMENT: Diabète et lithiase biliaire associée: Amélioration au diabète après la cholécystectomie. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **53**, 993—1001 (1937). — RENAUD, M. et PETIT-MAIRE: Diabetes de l'âge mûr ou mieux: Dysglucies de vieillissement. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, III. s. **52**, 905—912 (1936). — REUTLINGER, W.: Über die Häufigkeit der Verwandtenehen bei den Juden in Hohenzollern und über Untersuchungen bei Deszendenten aus jüdischen Verwandtenehen, 1922. — ROGER, H., CH. MATTEI et J. ODDO: Acromégalie avec diabète transitoire guéri par l'insuline etc. *Presse méd.* **1933 I**, 58. — ROLLA, A.: Contributo alla conoscenza delle sindromi associate di stati ipofuncionali dell'ipofisi e di diabete mellito. *Giorn. Clin. med.* **17**, 1153—1177 (1936). — ROOT, H. and TH. P. SHARKEY: Arteriosclerosis and Hypertension in Diabetes. *Ann. int. Med.* **9**, 873—882 (1936).

SAVY, P., DELOBE et LEMOINE: Sur la fréquence et la pathogénie de Diabète héréditaire et familial. *Presse méd.* **1932 II**, 1149. — SCHEEL, O.: La mortalité du diabète et l'action de l'insuline. *Acta med. scand.* (Stockh.) **59**, 229—232 (1934). — SCHEELE, H.: Über psychopathieähnliche Zustände und Selbstmordneigung bei der HUNTINGTONSchen Krankheit. *Z. Neur.* **137**, 621 (1931). — SCHMIDT, O.: Der gasanalytische Nachweis von Kohlenoxyd im Blut, insbesondere bei Rauchern. *Klin. Wschr.* **1939 II**, 939. — SCHMIDT, R.: Klinik

des asthenischen Überdruckdiabetes. *Klin. Wschr.* **1933 I**, 253. — SCHMITZ, R.: Zur Ätiologie des Diabetes. *Berl. klin. Wschr.* **1874 I**, 555. — SCHÜPBACH, A.: Verschiebt sich unser Bild vom Wesen des Diabetes mellitus? *Helvet. med. Acta* **3**, 573—580 (1936). — SECKEL, H.: Beobachtungen über heredofamiliäre und konstitutionelle Häufung von Stoffwechselleiden beim Diabetes mellitus. *Z. klin. Med.* **102**, 195 (1926). — SEYDERHEIM, R.: Polyglandulärer Diabetes mellitus. *Dtsch. med. Wschr.* **1937 I**, 477—479. — SHU-HSIEN-WANG: Diabetes mellitus. An analysis of 347 cases. Treatment and prognosis. *Union med. Coll. Peiping*. — SINGER: *Med. Klin.* **1928 II**. — SÖDERLING, B.: Das Resultat einer Enquete über einige Diabetesfragen. *Acta paediatr. (Stockh.)* **19**, 217 (1936). — STAEMMLER, M. u. G. W. PARADE: Kohlenoxyd und Hypertonie. *Klin. Wschr.* **1939 II**, 1049. — STEINER, F.: Untersuchungen zur Frage der Erblichkeit des Diabetes mellitus. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **178**, H. 5 (1936). — Diabetes mellitus und Erbanlage. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **182**, H. 2 (1938). — STENSTRÖM, THOR.: Hypoglykämische Spontanreaktion beim Menschen. *Nord. med. Tidskr.* **1936**, 1905—1913. — STEPP: Xanthelosis diabetica. *Med. Klin.* **1919 I**. — STÖRRING, F. K.: Das Erbgut der Stoffwechselkranken. *Zbl. inn. Med.* **57**, 1—65 (1936). — STÖRRING, K. F.: Psychotische Insulinreaktion und Erbgut. *Dtsch. med. Wschr.* **1937 I**, 10—12. — STÖTTER, G. u. E. SCHÜTTE: Verlaufsformen des Diabetes nach langjährigen Erfahrungen einer Diabetikerfürsorge. *Z. klin. Med.* **135**, 756—775 (1939). — Zur Frage der Beziehungen zwischen Gallenblasenerkrankungen und Diabetes. *Dtsch. med. Wschr.* **1929 II**, 1453. — Über echten und unechten Diabetes. *Z. ärztl. Fortbildg* **30**, 697—702 (1933). — Welche Besonderheiten zeigt der Diabetes bei Juden? *Arch. Verdgskrkh.* **54**, 34—41 (1933). — STRIECK: Über auffallende Besserungen mittelschwerer Diabetiserkrankungen. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 381, 382 — SWERN, N.: Incidence of diabetes mellitus in asthmatic patients. *J. Allergy* **2**, 375—387, 400, 401 (1931).

TERBRÜGGEN, A.: Zuckerkrankheit, Gallenleiden und Fettsucht. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 161—163. — THANNHAUSER, S. J.: Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. München 1929. — THEN BERG, H.: Die Erbbiologie des Diabetes mellitus. *Arch. Rassenbiol.* **32**, H. 4 (1938). — Zur Frage der psychischen und neurologischen Erscheinungen bei Diabeteskranken und deren Verwandten. *Z. Neur.* **165** (1939). — Zur Methodik erbbiologischer Forschungen beim Diabetes mellitus. *Erbarzt* **4** (1939). — TWINEM, E. P.: Identical Twins and Heredity. *N. Y. State J. Med.* **27**, 1192 (1927). — TYNER, I. D.: The Prediabetic State: Its Relation to Obesity and to Diabetic Heredity. (*Dep. Diabet. Clifton Springs Sanator. Clifton Springs.*) *Amer. J. med. Sci.* **185**, 704—710 (1933).

ULRICH, H.: Insulin in acromegalic diabetes. *Arch. int. Med.* **43**, 785 (1929). — UMBER, F.: Ernährung und Stoffwechselkrankheiten. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1925. — Das Schicksal der Zuckerkranken. *Dtsch. med. Wschr.* **1932 I**, 7, 8. — Über einige Gesichtspunkte zur Beurteilung des Diabetes, insbesondere der nichtdiabetischen Reizglykosurie. *Aus O. Hospital Rio de Janeiro* 1932. — Insulinreaktion und Beruf. *Med. Welt* **1934 I**. — Die Behandlung des Coma diabeticum. *Ther. Gegenw.* **1934**, Nr 2. — Rückblicke und Ausblicke in der Klinik des Diabetes. *Dtsch. med. Wschr.* **1934 I**, 11. — Diabetes bei drei eineiigen Zwillingspaaren. *Dtsch. med. Wschr.* **1934 I**, 544. — Zeit- und Streitfragen aus dem Gebiete des Diabetes. *Med. Klin.* **1935 I**, H. 1, 2, 6. — Der Diabetes in seiner Beziehung zu Traumen und zum Berufsleben. *Med. Welt* **1935 I**, 889—891. — Diabetes und Lebensversicherung. *Münch. med. Wschr.* **1936 I**, 878. — Diabetes und Trauma. *Mshr. Unfallheilk.* **44**, Nr 5 (1937). — UMBER, F. u. H. LEMSER: Der Diabetes im Hinblick auf Eheberatung und Erblichkeit. *Öff. Gesdh.dienst* **3**, H. 23 (1938). — UMBER, F. u. M. ROSENBERG: Über insulinrefraktäre Zuckerausscheidungen und Klassifikation des Diabetes auf Grund seines Verhaltens gegenüber Insulin. *Inn. Abt. Städt. Krankenhaus Berlin-Westend*. — UNGER, H.: Diabetes und Hepatitis. *Z. klin. Med.* **127**, 166—171 (1934). — URBACH, E.: Perorale oder intravenöse Zuckerbelastung zur Prüfung der glykämischen Reaktion. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 789—791. — URBA, J. ANDREU, A. ALONSO u. E. DOMINGUEZ: Die Auffassung von PORGES über Ätiologie und Behandlung des Diabetes. *An. Med. int.* **3**, 771—785 (1934).

VALLERY-RADOT, PASTEUR et G. MAURIC: L'accès aigu de goutte est-il l'expression d'une crise anaphylactique? *Rev. d'Immunol.* **2**, 541—550 (1936). — VEIL, W. H.: Der Diabetes insipidus. *Münch. med. Wschr.* **1935 I**, 691—694, 735—739. — VERRON, O.: Über die Bedeutung der Hypophyse in der Pathogenese des Diabetes mellitus. *Zbl. Path.* **31**, 521 (1921).

WATSON, E. M.: Diabetes in Twins. *Canad. med. Assoc. J. Montreal* **31**, 61—63 (1934). — WEBER, F. P.: A glycosuric family without hyperglycaemia. So-called renal diabetes. *Lancet* **1931 II**, 71. — WEGELI: Kasuistische Beiträge zur Kenntnis des Diabetes mellitus im Kindesalter. *Diss. Marburg* 1895. — WEILAND, W.: Theorie und Therapie des Diabetes mellitus. *Med. Klin.* **1913 I**, 1—32. — Diabetes mellitus bei Jugendlichen. *Klin. Wschr.* **1923 I**, 736. — WEIL, EMILE et P. Plichet: Un cas de hirsutisme avec diabète sucré. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **37**, 312 (1920). — WEITZ, W.: Die Vererbung innerer Krankheiten. Stuttgart: Ferdinand Enke 1936. — WERNER, M.: Blutzuckerregulation

und Erbanlage. Dtsch. Arch. klin. Med. **178**, 308—338 (1935). — WERNSTEDTE, W.: Beiträge zur Kenntnis der spasmodischen Diathese. I. Acta paediatr. (Stockh.) **2**, 133 (1921). — WHITE, P.: Regent progress in severe diabetes. Canad. med. Assoc. J. **35**, 153—161 (1936). — WHITE, P., E. P. JOSLIN and G. PINCUS: The inheritance of diabetes mellitus: including study of twins. J. amer. med. Assoc. **103**, 105, 106 (1934). — WICHTL, O.: Anatomischer Befund eines mit Diabetes mellitus und Epilepsie kombinierten Falles von FRIEDREICH-ähnlicher Erkrankung. Arb. neur. Inst. Wien **35**, 132—142. — WIECHMANN: Die Entstehungsbedingungen der Zuckerkrankheit. Münch. med. Wschr. **1929 I**, 98. — WIENER, H. J.: Diabetic coma requiring an unprecedented amount of insulin. Report of a case manifesting extreme insuline resistance. Amer. J. med. Sci. **196**, 211—217 (1938). — WILDER, R. M.: Hyperthyreoidism, myxedema and diabetes. Arch. int. Med. **38**, 736 (1926). — WINKLER, U.: Ein seltener Fall von schwerem insulärem Diabetes mit extra-insulärem Einschlag. Med. Klin. **1934 I**, 610, 611. — WÖHRMANN: Diabetes bei und nach Gallenblasenerkrankungen. Z. klin. Med. **1928**, 646. — WRIGHT, I. SH.: Hereditary and familial diabetes mellitus. Amer. J. med. Sci. **182**, 484—497 (1931). — WÜLLENWEBER, G.: Diabetes als Symptom bei Erkrankung der Schilddrüse und bei Nebennierengeschwülsten. Münch. med. Wschr. **1930 I**, 144.

YRIART, M.: Thyreoidectomie et diabète pancréatique. C. r. Soc. Biol. Paris **105**, 128 (1931).

c) Habituelle Ausscheidung anderer Zuckerarten auf erblicher Grundlage.

1. *Lävulosurie.*

ADLER, O.: Pflügers Arch. **139**, 93 (1911). — Prag. med. Wschr. **1913 II**.

EDHEM, F. ERDEN u. K. STEINITZ: Untersuchungen über einen Fall von essentieller Laevulosurie. Acta med. scand. (Stockh.) **97**, 455—472 (1928).

MARBLE, A. and R. M. SMITH: Essential Fructosuria. J. amer. med. Assoc. **106**, 24—26 (1936).

RIVOIRE, R. et A. BERMOND: Un cas de lévulosurie. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. **54**, 1049—1051 (1938).

SCHLESINGER: Arch. f. exper. Path. **50**, 273 (1903). — STEINBERG u. ELBERG: Die Klinik des Lävulose-Diabetes als Beweis einer isolierten Schädigung der Fructogen-bildenden Funktion der Leber. Klin. Wschr. **1925 II**, 2399.

2. *Pentosurie.*

ARON, H.: Ein Fall von Pentosurie im frühen Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. **12**, 177—184 (1913/14).

BIAL, M.: Die chronische Pentosurie. Berl. Klin. **1907 I**, 226. — BRAT, H.: Beitrag zur Pentosurie usw. Z. klin. Med. **47**, 499—506 (1902).

CAMMIDGE, P. J. and H. A. M. HOWARD: Some Cases of essential Pentosuria. Brit. med. J. **2**, 777—779 (1920).

ELLIOT, J. H. and H. S. RAPER: Note on a case of pentosuria presenting unusual features. J. of biol. Chem. **1912 II**, 211—215. — ENKLEWITZ, M. and M. LASKER: Studies in pentosuria. Amer. J. med. Sci. **184**, 539 (1933). — Pentosuria in twins. J. amer. med. Assoc. **105**, 958 (1935). — The origin of l-xyloketose (urine pentose). J. of biol. Chem. **110**, 2 (1935).

FISCHER, A. E. and M. REINER: Pentosuria in children. Amer. J. Dis. Childr. **40**, 1193—1207 (1930).

GREENWALD, I.: J. of biol. Chem. **88**, 1 (1930).

HARI, P.: Biochem. Z. **224**, 474 (1930). — HILLER, A.: Identification of a pentose in a case of pentosuria. J. of biol. Chem. **30**, 129—134 (1917).

JANEWAY, T. C.: Essential pentosuria in two brothers. Amer. J. med. Sci. **132**, 423—428 (1906). — JONES, H. W. and C. W. NISSLER: Pentosuria, report of five cases in one family. Ann. clin. Med. **4**, 505—509 (1925/26).

AF KLERCKER, KJ. O.: Studien über die Pentosurie. Stockholm 1904. — KOOPMAN, J.: Pentosuria. Geneesk. Bl. (holl.) **24**, 1—24 (1924).

LASKER and ENKLEWITZ: J. of biol. Chem. **101**, 289 (1933). — LEVENE and LA FORGE: Note on a case of pentosuria. J. of biol. Chem. **18**, 319—327 (1914). — LEVY and PIERSON: Pentosuria. Amer. J. Dis. Childr. **33**, 213—217 (1927).

MARBLE, A.: Chronic essential pentosuria: A report of three cases. (New Engl. Deaconess Hosp., Boston.) Amer. J. med. Sci. **183**, 827—831 (1932). — MARGOLIS, J. I.: Chronic pentosuria and migraine. Amer. J. med. Sci. **177**, 348—371 (1929).

NEUMAN, L.: The practical aspects of pentosuria. Med. Ann. Dist. Columbia **1**, 79—82 (1932).

ROSENBLUM, J.: Essential pentosuria in a brother and a sister. J. amer. med. Assoc. **80**, 250 (1933).

SALKOWSKI and BLUMENTHAL: Hoppe-Seylers Z. **27**, 507—539. — SALKOWSKI u. JASTROWITZ: Zbl. med. Wiss. **30**, 337 (1892). — SOLIS-COHEN, SOLOMON and L. GERSTENFELD: Supplemental report of a case of essential pentosuria of twenty-eight years standing. Amer. J. med. Sci. **192**, 610—615 (1936).

WRZESNEWSKI, A. M.: Research on the pentaglycose in a new case of pentosuria. Brit. med. J. **132**, 135—137 (1920).

ZERNER, E. and R. WALTUCH: Bemerkungen über den Zucker in Pentosurieharne. Biochem. Z. **58**, 410—412 (1913/14).

d) Gicht.

BERGER, W.: Z. Bäderkde **3**, 734 (1929). — BOERHAAVE: Aphorism. 1254ff. — BOSTOCK, J.: On the catarrhus aestivus or summer catarrh. Medical and chirurgical Transactions, Vol. 14. 1828. — BOUCHARD: Leçons sur les maladies par ralentissement de la nutrition, 3. Aufl. Paris 1890. — BOULIN, R. et P.-L. VIOLLE: A propos d'un cas de goutte saturnine. Rév. Méd. **55**, 285—294 (1938). — BRAUN, C.: Beiträge zu einer Monographie der Gicht. Wiesbaden 1860. — BREEMEN, J. v.: Über Rheuma, Gicht und Rheumabekämpfung in den Niederlanden. In Gicht, Rheuma und Aufbrauchkrankheiten, herausgeg. von F. GUDZENT. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1935.

CLAUSSEN, F.: Über Erblichkeit innerer Krankheiten. Zbl. inn. Med. **58**, Nr 46 (1937). — COSTE, F. et A. GRIGAUT: Goutte-Allergie-Uricemie. Presse méd. **1935 II**, 1724. — CULLEN: Anfangsgründe der Arzneiwissenschaft. Aus dem Englischen. Leipzig 1778.

DOMARUS, A. v.: Über Calcariurie, speziell ihre familiäre Form. Auguste Viktoria-Krankenhaus Berlin. — DURAND-FARDEL: Traité pratique des maladies chroniques, 1865.

EBSTEIN, W.: Die Gicht des Chemikers JACOB BERZELIUS. Stuttgart 1904. — EWICH, O.: Rationelle Behandlung der Gicht und Steinkrankheiten. Leipzig 1883.

FINCK, CH. J.: La goutte larvée. Schweiz. med. Wschr. **1936 II**, 660—663.

GAIRDNER: Die Gicht. Deutsch von C. BRAUN. Wiesbaden 1858. — GARROD, A. B.: Die Natur und Behandlung der Gicht. Deutsch von EISENMANN. Würzburg 1861. — The Nature and Treatment of Gout and Rheumatic Gout, 2. Aufl. London 1863. — GIGON, A.: Die Gicht. Handbuch der inneren Medizin, herausgeg. von L. MOHR und R. STAEBELIN. Berlin: Julius Springer 1912. — GRAM, H. C.: The heredity of oxalic urinary calculi. Acta med. scand. (Stockh.) **78**, 268—281 (1932). — GRUBE, K.: Zur Ätiologie des sog. Diabetes mellitus. Z. klin. Med. **27** (1895). — GUDZENT, F.: Gicht und Rheumatismus. Berlin 1928.

HÄRTEL, F.: Rasse und Chirurgie. In Rasse und Krankheit, herausgeg. von J. SCHOTTKY. München: J. F. Lehmann 1937. — HANHART, E.: Vererbung und Konstitution bei Allergie (Idiosynkrasie). In Allergie, herausgeg. von W. BERGER und K. HANSEN. Leipzig: Georg Thieme 1939. — HEBERDEN: Opera medica. Recogn. L. H. FRIEDLÄNDER. Leipzig 1831. Cap. XXVIII, p. 78. — HENSCH, PH. S.: The diagnosis of gout and gouty arthritis. J. Labor. a. clin. Med. **20**, 48—55 (1936). — HERRICK, W. W. and T. TYSON: Gout. A forgotten disease. Amer. J. med. Sci. **192**, 482—488 (1936). — HIS: 28. Kongr. inn. Med. 1911. Charité-Ann. **36** (1912). — HUCK, W. W.: Zur Frage über das Studium des Konstitutionstypus bei Podagristen in Kurorten. Z. physik. Ther. **32**, 28—40 (1926).

KÄMMERER, H.: Allergische Diathese und allergische Erkrankungen, 2. Aufl. München: J. F. Bergmann 1934. — KREHL, L.: Pathologische Physiologie. Leipzig: F. C. W. Vogel 1918. — KUCZYNSKI: Klin. Wschr. **1925 I**, 39.

LECORCHÉ: Traité de la goutte. Paris 1884. — LENZ, F.: Menschliche Erblehre. In BAUR-FISCHER-LENZ. München: J. F. Lehmann 1936. — LÉRI, A.: Anaphylaxie et maladies diathésiques. 13^e Congrès franç. Méd. Tome II, p. 126. Paris: Masson & Co. 1913. — LICHTWITZ, L.: Gicht. Schweiz. med. Wschr. **1934 I**, 261—264. — LISSOISSIER: La pathogénie de la goutte. Arch. des Mal. Appar. digest. **1911**, 229. — LÖFFLER, W.: Gicht, Kalkgicht, Alkaptonurie. Schweiz. med. Wschr. **1933 II**, 1188.

MAYER u. E. v. SCHOFF: Gicht bei einem 5 Wochen alten Säugling. Klin. Wschr. **1930 II**, 2148—2151. — Demonstration von Präparaten eines gichtkranken Säuglings. 31. Tagg dtsch. Ges. Kinderheilk. Wiesbaden 1930. — MINKOWSKI, O.: Die Gicht. In Spezielle Pathologie und Therapie, herausgeg. von H. NOTHNAGEL, Bd. 7, Teil 3. Wien 1903. — MUELLER, F. v.: The Pathology of Gout. Proc. Inst. Med. Chicago **1927**. — MÜLLER-DEHAM, A.: Die inneren Erkrankungen im Alter. Wien: Julius Springer 1937.

NERGAARD, K. v., C. HAFFTER u. M. BRUCK: Über das Wesen der harnsauren Diathese und die Pathogenese der Gicht. Mit Richtlinien für die physikalische Therapie derselben. Helvet. med. Acta **5**, 675—708 (1938). — Die Katarrhinfection als chronische Allgemeinerkrankung. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1939. — NOORDEN, C. v.: Krankheiten und Ehe, herausgeg. von C. v. NOORDEN und S. KAMINER. Leipzig: Georg Thieme 1916. — Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung, herausgeg. von C. v. NOORDEN und S. ISAAC, 8. Aufl. Berlin: Julius Springer 1927.

PARACELSUS: Buch von den tartarischen Krankheiten, Kap. XIX, S. 313, 539, 563. Straßburg 1603.

RAMIREZ CORRIA, F.: L'Hérédité goutteuse. Diss. Paris 1933. — RAPIN, E.: Des Angio-neuroses Familiales. Genf 1908. — ROBECCHI, A.: La teoria allergica delle gotta e l'importanza dell'acido nella patogenesi della malattia. Med. contemp. 2, 470 (1936). — RÖSSLE: Neuere Ergebnisse der Rheumatismus- und Gichtforschung. In Gicht, Rheuma, Aufbrauchskrankheiten. Dresden 1935.

SCHITTENHELM, A.: Die Gicht. Hippokrates 1936, 749—757. — SCHMIDT, R.: Über uratische Diathese. Med. Klin. 1938 II, 1588—1591, 1621—1623. — SCUDAMORE, C.: A treatise on the nature and cure of gout. Deutsch von HESSE, Halle 1819 und 3. Edit. London 1819. — SECKEL, H.: Beobachtungen über heredofamiliäre und konstitutionelle Häufung von Stoffwechselleiden beim Diabetes mellitus. Z. klin. Med. 102, 195 (1926). — SPILLMANN, M. et de LAVERGUE: Bull. Soc. franç. Dermat. 32, 27 (1925). — STÖRRING, F. K.: Das Erbgut der Stoffwechselkranken. Zbl. inn. Med. 57, Nr 4 (1936). — SYDENHAM, TH.: Opuscula omnia. Tractatus de Podagra et hydrope. London 1683. Deutsche Übersetzung: Abhandlung über die Gicht. In SUDHOFF: Klassiker der Medizin. Leipzig: Johann Ambrosius Barth.

THANNHAUSER, S. J.: Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. München: J. F. Bergmann 1929.

UMBER, F.: Die Stoffwechselkrankheiten. Klin. Lehrkurse der Münch. med. Wschr., Bd. 4. München: J. F. Lehmann 1925. — URBACH, E.: Klinik und Therapie der Allergischen Krankheiten. Wien: Wilhelm Maudrich 1935.

VALLERY-RADOT, PASTEUR et G. MAURIC: L'accès aigu de goutte est-il l'expression d'une crise anaphylactique? Rev. d'Immunol. 2, 541—550 (1936). — VEIL, W. H.: Der Rheumatismus und die streptomycotische Symbiose. Stuttgart: Ferdinand Enke 1939. — VIOLETTE, P.-L.: A propos de l'association goutte-diabète. Presse méd. 1937 I, 186, 188. — Les tophi. Rév. Méd. 55, 295—324 (1938). — L'alimentation dans l'étiologie de la goutte. Rév. Méd. 55, 325—330 (1938). — VOGL, A.: Crampusneurose und Gicht. Wien. klin. Wschr. 1936 I, 103—107.

WEIL: Ann. Méd. 17, No 2 (1925). — WEIL, M. P.: L'Hérédité des goutteux. Presse méd. 1934 I, 701, 702. — WIDAL, F., P. ABRAMI et E. JOLTRAIN: Les cuti-réactions aux vins chez les goutteux. Presse méd. 1925 II, 1425.

e) Die Vererbung von Störungen des intermediären Eiweißabbaues
(Aminosäuren-Diathesen).

1. Alkaptonurie.

ABDERHALDEN: Hoppe-Seylers Z. 1907, 435. — ARMSTRONG: Dublin J. med. Sci. 1882, 53.

BAGNALL: New England J. Med. 1929, 422. — BALDWIN: Amer. J. med. Sci. 1913, 123. — BANDEL: Münch. med. Wschr. 1906 I, 1091. — BAUER, J.: Wien. med. Wschr. 1928 I, 839. — BAUER, O.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 1923/30, 451. — BAUMANN u. KRASKE: Münch. med. Wschr. 1891 I, 1. — BOSE and GHOSH: Indian med. Gaz. 1929, 61. BRAID and HICKMAN: Arch. Dis. Childh. 1924, 389.

CUTHBERT, C. F.: Heredity in alcaptonuria. Lancet 1923 I, 593, 594.

DEBENEDETTI, E.: Alcaptonuria famigliare. Policlinico, sez. prat. 1920, 1379.

EBSTEIN, E.: Zur klinischen Symptomatologie der Alkaptonurie. Münch. med. Wschr. 1918 I, 369. — EBSTEIN u. MÜLLER: Virchows Arch. 1875, 554.

FROMHERZ, K.: Über Alkaptonurie. Diss. Straßburg 1908. — Über das Wesen der Stoffwechselstörung bei der Alkaptonurie. Verh. 31. dtsh. Kongr. inn. Med. Wiesbaden 1914.

GARROD, A. B.: Trans. Med. Chir. Soc. 1899, 367. — Lancet 1901 II, 1484. — Trans. Med. Chir. Soc. 1902, 69. — Lancet 1902 II, 1616. — GARROD and CLARKE: Biochemic. J. 1907, 217. — GERHARDT: Münch. med. Wschr. 1904 I, 176. — GRUTTERINK: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1907, 1117.

HOGBEN, L.: J. Genet. 1931. — HOGBEN, L., R. L. WORRALL and I. ZIEVE: The Genetic Basis of Alkaptonuria. Proc. roy. Soc. Edinburgh 52, 264 (1931/32).

KATSCH, G.: Eine Alkaptonurikerfamilie. Münch. med. Wschr. 1918 II, 1337, 1338. — Genuine und relative Alkaptonurie. Z. klin. Med. 1—9, 119 (1930). — KIRK: Brit. med. J. 1886, 1017. — KLEIN, O. u. K. BLOCH: Beseitigung der Alkaptonurie durch parentrale Zufuhr von Leberextrakten. Klin. Wschr. 1936 II, 1684. — KLEINSCHMIDT: Frankf. Z. Path. 1922, 73. — KOLACZEK, H.: Bruns' Beitr. 71, 271(1910). — Beitr. klin. Chir. 1911, 254.

LANDOIS: Virchows Arch. 1908, 275. — LANGSTEIN u. MEYER: Dtsch. Arch. klin. Med. 1903, 161. — LANYAR, F. u. H. LIEB: Alkaptonurie und Kohlehydratentziehung. Hoppe-Seylers Z. 186, 119—123 (1929). — LOCKWOOD: J. amer. med. Assoc. 1924, 2091. —

LÖFFLER, W.: Gicht, Kalkgicht, Alkaptonurie. Schweiz. med. Wschr. 1933 II, 1188. — LORENZ, E.: Alkaptonurie im Kindesalter. Ein Beitrag zum Studium der alkaptonurischen Stoffwechselstörung. Klin. Wschr. 1937 II, 1463—1466.

MARSHALL: Med. News 1, 35 (1887). — MEYER: Dtsch. Arch. klin. Med. 1901, 443.

NOCCIOLI e DOMENICI: Gazz. Osp. 1898, 303.

OGDEN: Hoppe-Seylers Z. 20, 280 (1895).

PEACOCK, SILBER and K. KNOWLTON: Alkaptonurie. Amer. J. Dis. Childr. 56, 100—102 (1938). — PICK, F.: Verh. dtsh. Ges. inn. Med., 35. Kongr. Wien 1923. — PIETER, H.: Presse méd. 1925, 1310. — POULSEN: Beitr. path. Anat. 1910, 347. — Münch. med. Wschr. 1912 I, 364.

RAHMLow: Mschr. Unfallheilk. 1930, 403. — RAVOLD and WARREN: J. of biol. Chem. 1910, 465. — REINWEIN, H.: Untersuchungen über die Alkaptonurie. Dtsch. Arch. klin. Med. 170, 327 (1931). — ROCHER et BASSET: Gaz. Sci. méd. 30, 472 (1909). — RUŽIČIĆ, U. S.: Alkaptonurie bei einem Säugling. Mschr. Kinderheilk. 73, 195, 196 (1938).

SACHS: Dtsch. Arch. klin. Med. 1931, 344. — SCHMIEDING, E.: Stoffwechseluntersuchungen bei kindlicher Alkaptonurie. Mschr. Kinderheilk. 73, 216—227 (1938). — SCHUMM: Münch. med. Wschr. 1904 II, 1599. — SINHA: Indian med. Gaz. 1930, 153. — STIER: Berl. klin. Wschr. 1898 I, 185.

TOENNIESSEN, E.: Über die Vererbung der Alkaptonurie des Menschen. Z. Abstammungslehre 29 (1921). — Z. Abstammungslehre 29, 26 (1922).

WINTERNITZ: Münch. med. Wschr. 1899 I, 749. — WÖHRMANN, W.: Diabetes bei und nach Gallenblasenerkrankungen. Z. klin. Med. 108, 646 (1928).

ZIMPER: Über Alkaptonurie. Diss. Würzburg 1903.

2. Cystinurie.

ABDERHALDEN, E.: Familiäre Cystindiathese. Hoppe-Seylers Z. 38, 557 (1903). — Beitrag zur Kenntnis des in Harnsteinen vorkommenden Cystins. Hoppe-Seylers Z. 51, 391 (1907).

BEUMER, H.: Über die Cystinkrankheit. Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde Würzburg, Sitzg. Juli 1936. — BEUMER, H. u. W. WEPPLER: Über die Cystinkrankheit der ersten Lebenszeit. Klin. Wschr. 1937 I, 8—10. — BRAND, E.: Congenital Anomalies of Metabolism with special Reference to Cystinuria and Myopathies. Bull. N. Y. Acad. Med., sec. s. 10, 289—305 (May 1934).

COHN, I.: Über familiäre Cystinurie. Berl. klin. Wschr., 5. Juni 1899.

DEFONI: Acta paediatr. (Stockh.) 16, 479 (1933).

EBSTEIN, W.: Ein paar neue Fälle von Cystinurie. Dtsch. Arch. klin. Med. 23, 138 (1878). — EWELL, G. H.: Cystine nephrolithiasis. J. amer. med. Assoc. 99, 2160—2166 (1932).

FANCONI, G.: Der nephrotisch-glykosurische Zwergwuchs mit hypophosphatämischer Rachitis. Dtsch. med. Wschr. 1936 II, 1169. — Der frühinfantile nephrotisch-glykosurische Zwergwuchs mit hypophosphatämischer Rachitis. Jb. Kinderheilk. 147, 299 (1936). — FRANKENTHAL, L.: Über Cystinurie und Cystinsteine. Arch. klin. Chir. 187, 414—424 (1936).

GARROD, A. B.: Inborn Errors of Metabolism, 2nd Edit. London 1923. — GREEN, D. F., M. L. MORRIS, G. F. CAHILL and E. BRAND: Canine cystinuria etc. J. of biol. Chem. 114, 91—94 (1936).

HAMMARSTEN, G.: Über Cystinurie. Nord. med. Tidskr. 1931 I, 172. — HICKMANS, E. M. and W. CAREY SMALLWOOD: A study of cystinuria in two sisters. Biochemic. J. 29, 357—370 (1935).

KAUFMANN, E.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 7. u. 8. Aufl., Bd. II, S. 1107. Berlin u. Leipzig 1922. — KLEINSCHMIDT, O.: Die Harnsteine. Berlin: Julius Springer 1911.

LEWIS, H. B.: Cystinuria, a review of some recent investigations. J. Biol. a. Med. 4, 437—449 (1932). — LIGNAC, G. O. E.: Nierenabweichungen, mangelhaftes Wachstum, Rachitis und Störung des Cystinstoffwechsels. Münch. med. Wschr. 1937 I, 921—923. — LOEWY, A. u. C. NEUBERG: Über Cystinurie. Hoppe-Seylers Z. 43, 338 (1904). — LOONEY, BERGLUND and GRAVES: J. of biol. Chem. 57, 515 (1923).

MESTER, B.: Beiträge zur Kenntnis der Cystinurie. Hoppe-Seylers Z. 14, 138 (1890). — MÜLLER, A.: Über Cystinurie und Cystinsteine. Wien. med. Wschr. 1911 II.

NIEMANN, A.: Arch. klin. Med. 1876, 232.

PFEIFFER, E.: Eine neue Cystinfamilie. Zbl. Krkh. Harn- u. Geschl.org. 1897, 173.

RUSSELL, D. S. and H. J. BARRIE: Lancet, 17. Okt. 1936, 899.

SCHLEICHER, R. u. M. OSTERTAG: Konkordantes Auftreten von Nierensteinen bei einiigen Zwillingen auf Grund gemeinsamer Cystindiathese. Erbarzt 1935, 105. — STEINITZ, H. u. L. REMEN: Cystinurie mit doppelseitigen Nierensteinen. Med. Klin. 1931 II,

1791. — STURZENEGGER, H.: Zur pathologischen Anatomie des frühinfantilen nephrotisch-glykosurischen Zwergwuchses mit hypophosphatämischer Rachitis (FANCONI). *Jb. Kinderheilk.* **153**, Nr 1 (1939).

UEHLINGER, E. u. A. KRUPSKI: Renaler Zwergwuchs beim Kalb. *Verh. schweiz. naturforsch. Ges.* **1938**, 222. — UMBER, F.: Die Cystinurie und die Diaminurie. In *Ernährung und Stoffwechselkrankheiten*, 2. Aufl. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1914.

f) Nierensteindiathesen.

BEHRENS, W.: Nierensteinkolik im frühesten Kindesalter. *Z. Kinderheilk.* **55**, 637, 638 (1933). — BELLONI, G.: Osservazione e reperti istologici del rene in un caso di calcolosi renale in un bambino di 18 mesi. *Riv. Clin. pediatr.* **28**, 384—397 (1930). *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **24**, 489. — BIBUS, B.: Zur Frage der Nierensteinwelle. *Z. Urol.* **33**, 37—43 (1939). — BRUCK, C.: Zur Frage der Nierensteinbildung. *Münch. med. Wschr.* **1937 I**, 923.

DIETRICH, E. A.: Harnsteine im Kindesalter. *Arch. Kinderheilk.* **101**, 26 (1933). — DOMARUS, A. v.: Über Calcariurie, speziell ihre familiäre Form. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **122**, 117 (1917).

GRAM, H. C.: The Heredity of oxalic urinary calculi. *Acta med. scand.* (Stockh.) **78**, 268 (1932).

HOFMEIER, K.: Die Bedeutung der Erbanlagen für die Kinderheilkunde. Stuttgart: Ferdinand Enke 1938. — HOLTZ, F.: Die biologischen Grundlagen für die Bildung von Nieren- und Blasensteinen. *Med. Welt* **1936 II**, 1615—1617.

KLAGES, F.: Doppelseitige Nieren-Ausgußsteine nach Wirbelverletzungen. *Z. urol. Chir. u. Gynäk.* **43**, 213, 214 (1937).

LAUBER, H. J.: Nierensteine und Vitaminstoffwechsel. *Med. Klin.* **1937 II**, 1729—1731.

MÜLLER, FR. v.: Über die uratische Diathese. *Wien klin. Wschr.* **1937 II**.

OMEGNA, G.: Avitaminosi e calcolosi urinaria. *Alti Doc. Mal. Urol.* **19** (1938). — OSTER-TAG, M. u. D. SFAIGH: Kurze Mitteilung über das Vorkommen von Nierensteinen bei zwei eineiigen Zwillingspaaren. *Erbarzt* **1936**, Nr 5, 71.

RANDALL, A.: The origin and growth of renal calculi. *Ann. Surg.* **105**, 1009—1027 (1937). — RAUTENBERG, A.: Zur Frage des Vorkommens der Harnsteinerkrankungen, speziell der Blasenkonkremente bei Kindern. *Z. urol. Chir.* **37**, 111—122 (1933). *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **29**, 425. — ROMANOW, O.: Beitrag zur Frage der Erbbedingtheit von Nierensteinen. *Med. Diss. Berlin* 1935.

SCHINDLER-BAUMANN, I.: Beitrag zur Biochemie der Oxalsäure. *Inaug.-Diss. Zürich* 1937. — SCHMIDT, J.: Die Nierensteinkrankheit. *Münch. med. Wschr.* **1938 I**, 51, 52. — SCHNEIDER, E.: Das primär- und das sekundär-aseptische Nierensteinleiden. *Med. Klin.* **1937 II**, 1089—1092. — STIMPFL, A.: Doppelseitige hochgradige Steinbildung in einer pyosoprot. Hufeisenniere. *Z. Urol.* **1938**, 595—598.

THANNHAUSER, S. J.: Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. München: J. F. Bergmann 1929.

UMBER, F.: Ernährung und Stoffwechselkrankheiten. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1914.

g) Diabetes insipidus.

ALLAN, F. N. and L. G. ROWNTREE: The association of diabetes insipidus and diabetes mellitus (Division of Medicine, the Mayo Clinic, Minnesota). *Endocrinology* **15**, 97 (1931).

BALADO, M.: Zur Kenntnis des Diabetes insipidus. *Zbl. Neurochir.* **3**, 257—288 (1938). — BALLEBINI, G.: Per la genesi del diabete insipido e delle poliurie gravidiche. *Fol. gynae. (Genova)* **14**, 97 (1921). *Ref. Kongreßbl. inn. Med.* **19**, 233. — BARATH: Über die Veränderungen von physikalisch-chemischen Kräften beim Diabetes insipidus. *Dtsch. med. Wschr.* **1932 I**, 212. — BARATH u. WEINER: Über hyperonkische Formen von Diabetes insipidus. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 414. — BAUER, J.: Diabetes insipidus. *Klin. Wschr.* **1926 I**. — Habituelle Oligurie. *Klin. Wschr.* **1926 II**. — BAUER, J. u. B. ASCHNER: Die Pathogenese des Diabetes insipidus. *Wien. Arch. inn. Med.* **1**, H. 2 (1920). — BERLINGER, W.: Diabetes insipidus bei entzündlich-fibröser Atrophie der Neurohypophyse nach Unfall. *Endokrinol.* **20**, 305—325 (1938). — BERINGER u. GYÖRGY: Polydipsie nach Encephalitis epidemica. *Klin. Wschr.* **1923 II**, 1493. — BERNHARDT, H.: Diabetes insipidus. *Med. Klin.* **1939 I**, 143—145. — BERNSTEIN, M., M. T. MOORE and D. B. FISCHBACH: Diabetes insipidus as a sign of metastatic involvement of the supraoptico-hypophysial system. *Arch. int. Med.* **62**, 604—617 (1938). — BEUMER, H.: Diabetes insipidus. *Handbuch der Kinderheilkunde*, herausgeg. von M. v. PFAUNDLER und A. SCHLOSSMANN, 4. Aufl., S. 1072. 1931. — BLEAKLEY, J.: A case of diabetes insipidus and twin pregnancy. *Proc. roy. Soc. Med.* **31**, 1062—1064 (1938).

CAMERER, J. W.: Eine Ergänzung des WEILSchen Diabetes-insipidus-Stammbaumes. *Arch. Rassenbiol.* **28**, H. 4 (1935). — CHESTER, W.: Hereditary Diabetes insipidus. *J.*

amer. med. Assoc. **100**, 806—809 (1936). — CLAY, R. H.: Three cases of Diabetes insipidus in one family. *Lancet* **1889 I**, 1188.

DEBREY: Observation de polyurie. *Gaz. Hôp. Paris* **1859**, 546.

EBSTEIN, E.: Über Eunuchoidismus bei Diabetes insipidus. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **25**, H. 3 (1912). — EBSTEIN, W.: Über die Beziehungen des Diabetes insipidus zu Erkrankungen des Nervensystems. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **11**, 344—374 (1873). — Beiträge zur Lehre vom Diabetes insipidus. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **95**, 1—61 (1908). — EHRMANN, R.: Berl. klin. Wschr. **1911 I**, 496. — EICHHORN, G.: Über Diabetes insipidus im Kindesalter. *Jb. Kinderheilk.* **42 I**, 44—71 (1896). — EICHHORST, H.: Praktische Erfahrungen über die zuckerige und einfache Harnruhr. *Korresp.bl. Schweiz. Ärzte* **18**, 393 (1888).

FALTA, W.: Über Diabetes insipidus. *Münch. med. Wschr.* **1938 II**, 1425. — FALTA u. SPITZENBERGER: Ein Fall von Diabetes insipidus durch Lymphogranulom bedingt. *Z. Strahlenther.* **1937**, 385. — FANCONI, G.: Contributo alla patologia del metabolismo del cloruro di sodio. (Il diabete insipido occulto.) *Riv. Clin. pediatr.* **36**, 708—713 (1938). — FISHER and INGRAM: Effect of feeding of thyroid or salt and of thyroid ectomy on fluid exchange of cats with diabetes insipidus. *Arch. int. Med.* **58**, 117—129 (1936). — FLINKER, R.: Ein Fall von Dystrophia musculorum progressiva mit Polyurie und Polydipsie. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **135**, 71—73 (1934). — FREUND, H.: Untersuchungen über einen Fall von gleichzeitig bestehendem Diabetes mellitus und insipidus. *Klin. Wschr.* **1922 II**, 1780. *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **25**, 150.

GÄNSSLEN u. FRITZ: Über Diabetes insipidus. *Klin. Wschr.* **1924 I**, 22. — GARNERUS, H.: Geheilte Fall von Diabetes mellitus und insipidus bei einem Säugling. *Dtsch. med. Wschr.* **1884 II**, 697, 698. — GAUPP, R.: Über sekretorisch tätige Ganglienzellen im Zwischenhirn des Menschen. *Vortragsautoref. Klin. Wschr.* **1937 II**, 1196. — GAYLER: Über das Zustandekommen der Wachstumsstörungen bei Diabetes insipidus. *Msehr Kinderheilk. Orig.* **21**, 4, 356 (1921). — GEE, SAMUEL: A contribution to the history of polydipsia. *St. Bartholomew's Hosp. Reports*, Vol. XIII, p. 79. London 1877. — GERHARDT, D.: Der Diabetes insipidus. In *NOTHNAGEL'S Spezieller Pathologie und Therapie*, Bd. VII, 1. Hälfte. 1900. — GLATZEL u. WOLF: Über zentrale Regulationsstörungen des Kochsalzstoffwechsels. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **1938**, 243. — GUASPARI, G.: Contributo allo studio della sindrome diencefalopifisaria. *Riv. Clin. pediatr.* **36**, 727, 749 (1938).

HANN, v.: Über die Bedeutung von Hypophysenveränderungen bei Diabetes insipidus. *Frankf. Z. Path.* **1918**, 337. — HAYMANN, K. u. G. FANCONI: Zum Chemismus des Diabetes insipidus. *Z. exper. Med.* **51**, H. 3/4 (1926). — HECHST: Diabetes insipidus nach epidemischer Encephalitis mit histologischem Befund. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **134/182**. *Bespr. in Zbl. inn. Med.* **1935**, 48.

INGRAM, FISHER and RANSOM: Experimental Diabetes insipidus in the monkey. *Arch. int. Med.* **1936**, 1067—1080. *Bespr. in Zbl. inn. Med.* **1937**, 711. — INOUE, K.: Ein Fall von hypophysärem Zergwuchs mit Diabetes insipidus. *Fol. endocrin. jap.* **6**, 19 (1930).

JANZEN, E. u. J. BROEKMANN: Hereditärer Diabetes insipidus. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1921**, 1. — JUST, G.: Ein Wort zu WEIL'S Diabetes insipidus-Stammbaum. *Arch. Rassenbiol.* **16**, H. 3 (1925).

KJRRKLUND, R.: Ein im Zusammenhang mit Hypophysenstörung auftretender seltener Symptomenkomplex (Erweichung der Schädelknochen, Exophthalmus, Dystrophia adiposogenitalis, Diabetes insipidus). *Duodecim (Helsingfors)* **41**, 784 (1926). — KRYONO: Über Zwischenhirnveränderungen beim Diabetes insipidus. *Virchows Arch.* **1925**, 477. — KNÖPFELMACHER: Diabetes insipidus bei Kindern. *Münch. med. Wschr.* **1905 I**, 629. — KOMAI, T.: Pedigrees of Hereditary Diseases and Abnormalities found in the Japanese Race. *Kyoto* 1934. — KRAUSE, F. u. D. ELLENBECK: Seltene Symptome bei der myotonischen Dystrophie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **169**, H. 3/4 (1930). — KUHN, P.: Über den Zusammenhang von Diabetes insipidus und mellitus. *Münch. med. Wschr.* **1902 I**, 103, 104.

LACOMBE, L. U.: De la polydipsie. *L'expérience. J. Méd. et Chir.* **7**, 305, 323, 339 (1841); also Thèse de Paris **1841**, No 99. — LAURITZEN, M.: Om hereditær Diabetes insipidus. *Hosp.tid. (dän.)* **1893**, Nr 13, 14, 15, 16. — LESCHKE, E.: Beiträge zur klinischen Pathologie der Hypophyse und des Zwischenhirns. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1922**, 348. — LEVIT, S. G. and L. N. PESSIKOVA: The genetics of diabetes insipidus. *J. Hered.* **27**, Nr 11 (1936). — LICHTWITZ, L.: Drei Fälle von SIMMONDSScher Krankheit. *Klin. Wschr.* **1922 II**, 1877. — Pathologie der Funktionen und Regulationen. *Orig. Leiden* 1936. — LICHTWITZ jr.: Über einen Fall von angeborenem Diabetes insipidus kombiniert mit nach Insolation hinzugetretener Epilepsie. *Münch. med. Wschr.* **1902 II**. — LINDEBOOM, G. A.: Über das gleichzeitige Vorkommen von Diabetes insipidus und mellitus. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1934**, 2208—2217.

MARINESCO, G.: C. r. Soc. Biol. Paris **1895**, 41. — MARTINEZ, G. N. u. A. NAVARRO: Zwei Fälle der familiären Form des idiopathischen Diabetes insipidus mit Hypophysen-

- behandlung. *Rev. Circ. méd. Córdoba* **10**, 78 (1922). Ref. *Kongreßzbl. inn. Med.* **27**, 363. — MATHIEU, L. et J. SIMONIN: Diabète insipide chez un homme porteur d'exostoses ostéogéniques multiples etc. *Presse méd.* **1931 I**, 681. — McILRAITH, C. H.: Notes on some cases of Diabetes insipidus with marked family and hereditary tendencies. *Lancet* **1892 II**, 767. — MEIER, W.: Konstitution und Durst. *Veröff. Volksgesdh.dienst* **51**, H. 7 (1938). — MEYENBURG, v.: Diabetes insipidus und Hypophyse. *Beitr. path. Anat.* **1915**, 550. — MEYER, E.: Diabetes insipidus. *Handbuch der inneren Medizin*, Bd. IV/1, S. 1014. 1926.
- ORSI, F.: Curiosità cliniche. Sei individui d'una stessa famiglia colpiti da Idruria. *Gazz. med. ital.-lombard.* **1881**, No 36. Ref. *Virchows Jber.* **2**, 249 (1881).
- PAIN, GABRIEL: Notes à propos de quelques observations de polyurie chronique. Thèse de Paris **1879**, 19.
- REITH, A.: Polydipsia, treatment by large doses of valerian; improvement. *Med. Times a. Gazette (Lond.)* **1866 I**, 309. — RIXFORD, E. and H. GRAY: Diabetes insipidus with big bladder (capacity 2 liters). *Amer. J. med. Sci.* **196**, 540—542 (1938). — ROGER, H. et J. ALLIEZ: Diabète insipide familiale. A propos de deux observations personnelles. *Fol. neuropath. eston.* **15/16**, 37—46 (1936). — RUMMERT, O.: Ostitis deformans paget and Diabetes insipidus. *Fortschr. Röntgenstr.* **49**, 85—90 (1934).
- SALUS, F.: Umwandlung einer postencephalitischen Fettsucht mit Narkolepsie und Diabetes insipidus in Magersucht. *Med. Klin.* **1934 II**, 1160—1162. — SASSE, CARL: Ein neuer Fall von hereditärem Diabetes insipidus. *Inaug.-Diss. Bonn* 1893. — SATO, G.: Über die Beziehungen des Diabetes insipidus zum Hypophysenhinterlappen und zum Tubor cinereum. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **131**, 45 (1928). — SCHAPIRE, H. M.: Weitere Beiträge zur Pathologie des Chlorstoffwechsels. *Diss. Zürich* 1939. — SCHARER: Die Erklärung der scheinbar pathologischen Zellbilder in Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis. *Z. Neur.* **1933**, 462. — SCHERRER, J.: Der hereditäre Diabetes insipidus. — SILVESTRI, T.: Diabete insipido e pubertà. *Riforma med.* **37**, 18, 412 (1921). — SIMMONDS: Hypophysis und Diabetes insipidus. *Münch. med. Wschr.* **1913 I**, 127. — STEIGER: Über einen Fall von Diabetes insipidus und seine Beziehungen zur inneren Sekretion resp. Erweiterung des Vagussystem. *Dtsch. med. Wschr.* **1912 II**, 1869. — STRAUSS, L.: Übergang eines Falles von Diabetes insipidus in Myxödem. *Dtsch. med. Wschr.* **1920 I**, 939. — SZASZ, A. v.: Latente Toxikose und Diabetes insipidus. *Mschr. Kinderheilk.* **65**, 296 (1936).
- THANNHAUSER: Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten, S. 620 ff. 1929. — TEPERSON, HYMAN I.: Xanthomatosis. A case of SCHÜLLER-CHRISTIAN'S disease treated by irradiation. *Radiology* **25**, 440—450 (1935).
- VEIL: Physiologie und Pathologie des Wasserhaushaltes. *Erg. inn. Med.* **1923**, 648. — VON DEN VELDEN, R.: Die Nierenwirkung des Hypophysenextraktes beim Menschen. *Berl. klin. Wschr.* **1913 II**. — VIERORDT, H.: Ein exquisiter Fall von Diabetes insipidus im Kindesalter. *Jb. Kinderheilk.* **28**, 95 (1888). — VOSS, A.: Über einen Fall von Diabetes insipidus mit Adipositas universalis. *Inaug.-Diss. Greifswald* 1890.
- WACHSMUTH: Ein Fall von Diabetes insipidus. *Virchows Arch.* **26**, 318 (1863). — WÄCHTER-ROTH, M.: Über Diabetes insipidus. *Inaug.-Diss. Zürich* 1925. — WEIL, A. jun.: Über die hereditäre Form des Diabetes insipidus. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **93**, 180 (1908). — WEIL, A. sen.: Über die hereditäre Form des Diabetes insipidus. *Virchows Arch.* **95**, 70 (1884).

Erbbiologie und Erbpathologie des Harnapparates.

Von M. WERNER, Frankfurt a. M.

Mit 38 Abbildungen.

Einleitung.

Die *Einteilung* des vorliegenden Abschnitts wird zunächst nach bestimmten Krankheitsgruppen und innerhalb dieser dann gegebenenfalls nach den einzelnen Teilen des Organsystems, also Niere, Harnleiter, Blase und Harnröhre, vorgenommen. Dabei ergeben sich die verschiedenen *Kapitel* über die *normalen morphologischen und physiologischen Eigenschaften*, die *Entwicklungsstörungen*, die *doppelseitigen hämatogenen Nierenkrankheiten*, die *infektiösen Erkrankungen*, die *Geschwülste* und schließlich die *Störungen der Blasenfunktion*. Zur Wahrung des allgemeinen Überblicks werden, sofern überhaupt eine erbliche Grundlage anzunehmen ist, auch solche Erkrankungen erwähnt, über deren Erbllichkeit noch keine Untersuchungen vorliegen. Auf verschiedene *Grenzgebiete*, deren ausführliche Darstellung in anderen Abschnitten dieses Handbuches erfolgt, wird nur andeutungsweise eingegangen. Auch von einer Behandlung der mit dem Harnapparat in Verbindung stehenden *Stoffwechselstörungen*, insbesondere der den Nieren und Harnwegen zugehörigen *Steinkrankheit* wird abgesehen, da sie in dem Kapitel über „allgemeine und besondere Bereitschaften“ (Bd. II) und in dem vorhergehenden Abschnitt über die „Erbpathologie des Stoffwechsels“ gebracht werden. *Rassenhygienische* Hinweise werden nur dann gegeben, wenn dafür genügende Unterlagen vorhanden sind. Im *Literaturverzeichnis* werden unter den Hand- und Lehrbüchern sowie den zusammenfassenden Arbeiten auch solche aufgeführt, die im Text nicht besonders zitiert sind, während die speziellen Literaturangaben im Text und im Verzeichnis sich völlig entsprechen.

A. Normale morphologische und physiologische Eigenschaften.

Über die Vererbung *normaler morphologischer und physiologischer Eigenschaften des Harnapparates* liegen nur ganz vereinzelte und meist ziemlich unvollständige Untersuchungen vor. Sie sollen trotzdem in einem besonderen Kapitel behandelt werden, weil es im Interesse weiterer Forschungen liegt, das vorhandene Beobachtungsgut unter einem einheitlichen Gesichtspunkt zusammenzustellen, auch wenn es bisher noch keine eindeutigen Schlußfolgerungen zuläßt. Dabei sollen nur die tatsächlichen Untersuchungsergebnisse zur Frage der *Erbllichkeit* angeführt werden, ohne daß auf die große Anzahl der normalen anatomischen und funktionellen Varianten näher eingegangen wird.

1. Morphologische Eigenschaften.

Äußere *Form* und *feinerer Bau der Niere* sind gewissen individuellen Schwankungen unterworfen, die in großen Zügen bekannt sind. Peristatische Einflüsse

feinster und nicht mehr übersehbarer Art, die das ausmachen, was sich als sogenannte *Entwicklungsplastizität* (LENZ 1936) äußert, sind bei ihrer Ausgestaltung sicher von wesentlicher Bedeutung. Nach E. FISCHER (1939) ist hierbei vielleicht auch ausschlaggebend, „ob bei der Bildung eines Organes stärkere Umbauvorgänge nötig sind“. E. FISCHER erinnert in diesem Zusammenhang an die Niere, „deren Entwicklung mit Umbauerscheinungen von der Vorniere zur Urniere und endlich zur Niere, mit Einschmelzungen von Röhrenabschnitten und mit sekundären Verbindungen zwischen anderen einhergeht. Die Labilität oder, wie man dann für die fertige Erscheinung sagt, die Variabilität der Nierenkanälchen, ist dann so ungeheuer, daß man für ihre einzelne Lage, Form und Länge überhaupt nichts mehr von Erbllichkeit ahnen kann.“ Und doch müssen wir vermuten, daß diese normalen Variationen bis zu einem gewissen Grade in ihrer ursprünglichen Anlage wenigstens *erblich* bedingt sind. Untersuchungen in dieser Richtung liegen aber lediglich über die *Form* im ganzen, die *Lappenbildung*, die *Form des Nierenbeckens* und den *Verlauf der Nierenvenen* vor. Im einzelnen handelt es sich um folgende Beobachtungen:

RÖSSLE (1937) fand bei Zwillingseten von 31,5 bzw. 30,0 cm Länge die *Form der Nieren* sehr übereinstimmend. Leider konnten keine genaueren Angaben über den Eihautbefund gemacht werden.

Nach Untersuchungen von H. BECHER (1936) lassen die Nieren mehrerer EZ-Feten verschiedene große und verschieden zahlreiche *Läppchen* erkennen. Zu ähnlichen Feststellungen kam SIEBERT (1937) an 2 EZ-Feten und einem ZZ-Fet. Demnach scheint die unterschiedliche Ausbildung der Nierenläppchen im einzelnen vorwiegend von nichterblichen Faktoren abhängig zu sein. Bei einem EZ-Fet bestanden auch geringe Unterschiede in der *Dicke* und *Wölbung der Nieren*.

Die normalen Variationen der *Nierenbeckenform* sind von HYRTL (1872) und von v. GAZA (1922) erstmalig genauer beschrieben worden. Verschiedene derartige Variationen nach v. GAZA sind in Abb. 12—18 (S. 845) dargestellt. RÖSSLE fand bei einem männlichen Zwillingsetenpaar von 39,5 bzw. 38 cm Länge, nach dem Eihautbefund wahrscheinlich EZ, die Nierenbecken bei beiden Partnern übereinstimmend.

Schließlich ist zur Frage der Erbllichkeit der morphologischen Eigenschaften noch erwähnenswert, daß YOSHIOKA (1935) an einem EZ-Paar eine sehr große Übereinstimmung im Verlauf der *Nierenvenen* feststellen konnte.

Es ist wahrscheinlich, daß in mancher Beziehung auch *Rassenunterschiede* bestehen; doch ist darüber nichts bekannt. In diesem Zusammenhang sei auf eine Untersuchung von WOLF BECHER und R. LENNHOF [nach KÜMMEL und GRAFF (1922)] hingewiesen. Sie stellten fest, daß sich die *palpable Niere* vorwiegend bei schlankem und lang gebautem Thorax findet. Aus der Entfernung des Jugulums von der Symphyse und dem geringsten Umfang des Unterleibs berechneten sie einen Index, der zwischen 63 und 95 variiert. Wenn die Indexziffer oberhalb des Durchschnitts liegt, sind die Nieren sicher zu tasten. Bei 300 Berlinerinnen betrug dieser Index im Durchschnitt 77, bei 24 Samoanerinnen 75. Der Unterschied zwischen diesen beiden Indices dürfte wohl innerhalb der Fehlergrenze liegen. Doch können bei dem vorliegenden geringen Beobachtungsgut keine weiteren Schlußfolgerungen gezogen werden.

2. Physiologische Eigenschaften.

Im Verhältnis zur Mannigfaltigkeit und Kompliziertheit der *physiologischen Eigenschaften des Harnapparates* sind die bisher vorliegenden Untersuchungen

über ihre etwaige Erbbedingtheit noch dürftiger als bei den morphologischen Eigenschaften. Ihre *normale Variationsbreite*, ja allein schon ihre individuellen Schwankungen sind recht erheblich. Die allgemein bekannte recht unterschiedliche Geschwindigkeit, mit der eine bestimmte Flüssigkeitsmenge von ein und demselben sowie von verschiedenen Menschen wieder ausgeschieden wird, läßt diese Tatsache deutlich erkennen. Es würde zu weit führen, auf diese Erscheinungen an dieser Stelle näher einzugehen.

Zur Klärung der Frage, inwieweit diese Funktionen von *erblichen Einflüssen* abhängig sind, liegen Untersuchungen von CURTIUS und KORKHAUS (1930), H. GEYER (1931) und M. WERNER vor. CURTIUS und KORKHAUS bestimmten bei 32 EZ und 18 ZZ die Reaktion des Harns und fanden dabei keine wesentlichen Unterschiede der p_{H} -Werte zwischen den EZ und ZZ. GEYER führte nach entsprechenden Vorversuchen von CURTIUS bzw. MARX an 14 EZ und 10 ZZ *Trinkversuche* durch und bestimmte in regelmäßigen Abständen *Menge*, *spezifisches Gewicht* und *Wasserstoffionenkonzentration* (p_{H}) des ausgeschiedenen Harns sowie den *Hämoglobingehalt* des Blutes. Dabei zeigte sich hinsichtlich der nach 1 und 2 Stunden ausgeschiedenen *Harnmenge* und der entsprechenden *Wasserstoffionenkonzentration* kein wesentlicher „mittlerer Unterschied“ zwischen EZ und ZZ, während hinsichtlich der *Harnverdünnung* (spezifisches Gewicht) der mittlere Unterschied bei den ZZ etwa 1,4mal und hinsichtlich der *Blutverdünnung* (Hb-Gehalt) etwa 2,1mal größer als bei den EZ war. Es ist bemerkenswert, daß die Unterschiede besonders groß beim Ablauf der Blutverdünnungskurve sind, die im übrigen nur mittelbar in das Gebiet der Nierenphysiologie gehört. Man kann daraus mit H. GEYER zunächst den Schluß ziehen, „daß die komplizierten Austauschvorgänge zwischen Blut und Gewebe von der Erbanlage entscheidend abhängig sind, „während sich die übrigen Funktionen anscheinend stärker umweltlabil verhalten.

M. WERNER hat im Zusammenhang mit seinen experimentellen Untersuchungen an 45 Zwillingspaaren (22 EZ und 23 ZZ) über Erbunterschiede bei einigen Funktionen des vegetativen Systems unter anderem auch die während eines Tages ausgeschiedenen *Urinmengen* und die jeweilige *Wasserstoffionenkonzentration* bestimmt. Dabei erwies sich der mittlere Unterschied der Urinmenge bei den ZZ etwa 2mal so groß und derjenige der Wasserstoffionenkonzentration etwa 3—4mal so groß wie bei den EZ. Demnach scheinen beim Funktionsablauf der Wasserausscheidung und der jeweiligen Wasserstoffionenkonzentration erbliche Einflüsse doch von größerer Bedeutung zu sein, als aus den Versuchen von H. GEYER hervorgeht. Allerdings können sowohl die Untersuchungen von H. GEYER als auch die von M. WERNER wegen der verhältnismäßig kleinen Zahl der Versuchspersonen nicht zu endgültigen Schlußfolgerungen sondern nur zur allgemeinen Orientierung verwertet werden. Wie auf so manchem anderen Teilgebiet der Zwillingphysiologie sind auch hier noch weitere Untersuchungen notwendig.

Über eine Vererbung normaler physiologischer Eigenschaften der *ableitenden Harnwege*, insbesondere des komplizierten Mechanismus der *Blasenfunktion*, liegen ebenfalls keine Untersuchungen vor. Wenn an späterer Stelle dargelegt wird, daß beim Zustandekommen des Bettnässens, der *Enuresis nocturna*, auch ein erblicher Faktor mitspricht, so dürfen wir vielleicht von dieser Tatsache wie auch in manchen anderen Fällen auf eine Erbbedingtheit der entsprechenden normalen Funktionen schließen. Doch wissen wir über die *feineren Einzelheiten* auch der *Erbpathologie* des Harnapparates verhältnismäßig noch so wenig, daß wir daraus vorerst noch keine sicheren Schlüsse auf entsprechende Erblichkeitsvorgänge im Normalen ziehen können.

B. Die Entwicklungsstörungen der Nieren und ableitenden Harnwege.

Vorbemerkungen.

Die komplizierten Vorgänge bei der Entwicklung der Nieren und ableitenden Harnwege bringen es mit sich, daß eine große Anzahl *verschiedenartiger Störungen* in Form von *Mißbildungen* auftreten kann.

Bei den engen Beziehungen zur Entwicklung des *Geschlechtsapparates* finden sich häufig dysontogenetische Kombinationen zwischen beiden Organsystemen, so daß es an und für sich zweckmäßig wäre, die entsprechenden Mißbildungen gemeinsam abzuhandeln. Im Interesse einer übersichtlichen Einteilung werden aber die Entwicklungsstörungen des Geschlechtsapparates im nächsten Abschnitt gesondert dargestellt. Doch werden sich gewisse Überschneidungen nicht ganz vermeiden lassen.

Die Entstehung vieler Mißbildungen läßt sich nur bei genauerer Kenntnis der *Entwicklungsgeschichte* verständlich machen. Es würde aber zu weit führen, hier auf diese Vorgänge, die in den Handbüchern der Urologie und pathologischen Anatomie hinreichend berücksichtigt werden, näher einzugehen. Nur ganz allgemein sei darauf hingewiesen, daß die den ersten Anstoß gebende Formabweichung und die entwicklungsgeschichtlichen Zwischenstufen nicht ohne weiteres aus dem endgültigen Zustandsbild heraus erkannt werden können. Es ist wichtig, sich dessen bewußt zu sein, wenn man versucht, bestimmte Mißbildungen ihrer Entstehung nach näher zu analysieren.

Fragen wir uns, was die *letzten Ursachen* solcher Entwicklungsstörungen sein können, so suchen wir in der üblichen Weise nach *exogenen* und *endogenen* Einwirkungen zu unterscheiden. Exogene Ursachen dürften kaum jemals eine wesentliche Rolle spielen. Von den endogenen Einflüssen sind die so oft zur Deutung von Mißbildungen vermutungsweise angeschuldigten *Anomalien des Amnions* zu nennen, die deswegen als endogen im weiteren Sinn des Wortes aufzufassen sind, weil das Amnion ja aus embryonalen Zellen gebildet wird. Nach G. B. GRUBER (1937) könnten sie vielleicht einmal in dem einen oder anderen Falle eine Entwicklungsstörung im Bereich des Urogenitalapparates bewirken, eine wesentliche Bedeutung dürfte ihnen aber nicht zukommen.

Demnach verbleiben als Erklärung für die Mehrzahl der Fälle im einzelnen heute noch nicht faßbare *endogen entstandene Abweichungen* von dem normalen Entwicklungsablauf der Zellteilung und Zelldifferenzierung. Die letzten Ursachen können wir uns kaum anders vorstellen als in der Annahme, daß abnorme oder krankhafte *Erbanlagen* den normalen Entwicklungsvorgang stören und sich auf dem komplizierten Wege voneinander abhängiger abnormer Wachstumsvorgänge in dem Phänotyp einer bestimmten Mißbildung auswirken. Wie auch bei den meisten übrigen Mißbildungen, z. B. den Mißbildungen des Herzens, können wir diese Annahme heute noch nicht beweisen. Nur bei ganz bestimmten Mißbildungen hat sich bisher eine Erblichkeit auf Grund der üblichen Familien- und Zwillingsbeobachtungen nachweisen lassen. Für die große Mehrzahl aller sonstigen Mißbildungen bleibt uns vorerst nur die Hypothese übrig, auch bei ihnen aus Analogiegründen eine erbliche Genese für das Wahrscheinlichste zu halten. So gesehen gewinnt eine Darstellung unseres bisherigen, wenn auch noch so lückenhaften Wissens über die Erblichkeit der Mißbildungen des Harnapparates eine größere prinzipielle und fast programmatische Bedeutung. Aufgabe einer speziellen teratologisch-entwicklungsgeschichtlichen Betrachtung wird es dann bleiben, den weiteren Mechanismus dieses letzten Endes erbbedingten Geschehens aufzuklären.

In diesem Sinne soll das in der Weltliteratur völlig wahllos verstreute *Beobachtungsgut über die Erbllichkeit* von Entwicklungsstörungen der Nieren und ableitenden Harnwege in übersichtlicher Form zusammengestellt werden, ohne daß auf spezielle theoretische Erörterungen über die mutmaßlichen entwicklungsgeschichtlichen Zusammenhänge näher eingegangen wird.

In der *Einteilung des Stoffes* und hinsichtlich mancher Einzelheiten erschien es zweckmäßig, neben den sonstigen Handbuchdarstellungen für Nieren, Harnleiter und Blase den Ausführungen von G. B. GRUBER und für die Harnröhre denjenigen von P. SCHNEIDER im Handbuch der Urologie zu folgen. Dabei werden auch diejenigen Entwicklungsstörungen erwähnt, über die bisher noch gar keine Beobachtungen einer etwaigen Erbllichkeit vorliegen, um die Übersicht zu wahren und auf die noch der Bearbeitung harrenden Lücken hinzuweisen.

So sollen zunächst die Entwicklungsstörungen der Nieren, und zwar die Störungen des geweblichen Aufbaus, der Lage, der Zahl und Größe und anhangsweise die Hydronephrose behandelt werden; ferner die Entwicklungsstörungen des Harnleiters, und zwar die Störungen der Form, der Zahl und des Verlaufs, der Lage der Mündungen und der Lichtung; weiter die Entwicklungsstörungen der Harnblasenanlage und -lage sowie der Harnblasenform und -lichtung; und schließlich die Mißbildungen der (männlichen) Harnröhre, und zwar die Störungen der Lumenbildung und -gestaltung, die Verdoppelungen der Harnröhre und die akzessorischen Gänge am Penis, die abnormen Ausmündungen, insbesondere Epispadie und Hypospadie, und die abnormen Einmündungen.

Im übrigen sei auch hinsichtlich besonderer Einzelheiten auf die entsprechenden Abschnitte im „Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie“ und im „Handbuch der Morphologie der Mißbildungen der Menschen und Tiere“ hingewiesen.

I. Entwicklungsstörungen der Nieren.

Bei der Behandlung der Entwicklungsstörungen der Nieren werden häufig Mißbildungen der ableitenden Harnwege berührt und gelegentlich auch genauer beschrieben, sofern sie mit solchen der Nieren kombiniert sind. In den späteren Abschnitten über die ableitenden Harnwege wird dann auf diese Angaben nur noch kurz Bezug genommen.

1. Störungen des geweblichen Aufbaus der Nieren.

Entwicklungsstörungen des geweblichen Aufbaus der Nieren kommen in Form von *Hypoplasien der Glomeruli* und als *Zwillingsglomeruli* in einer BOWMANschen Kapsel, ferner als kleine *Fibrombildungen* der Mark- und Rindensubstanz und schließlich als *Cystennieren* vor. Während die drei ersten Anomalien harmloser Natur sind und praktisch keine Rolle spielen, haben die Cystennieren ein um so größeres Interesse für uns, weil sie von erheblicher klinischer Bedeutung sind und vor allem über ihre Erbllichkeit verhältnismäßig viel bekannt ist. Sie sollen daher in einem besonderen Abschnitt besprochen werden.

Cystennieren.

Zusammenfassende Darstellungen liegen — abgesehen von den schon erwähnten Handbüchern — über Pathogenese und Klinik unter anderen von HANTSCHMANN (1933) und BELL (1935) und speziell über die Vererbung von MARQUARDT (1936) vor.

α) Pathogenese und Klinik.

Pathologische Anatomie. Nach G. B. GRUBER versteht man unter einer Cystenniere „ein renales Organ, dessen Gewebe durch unverhältnismäßig viele große bis kleinste epitheliale Blasen verbildet ist, so daß die Hohlräume über die festen Teile erheblich überwiegen“. Sie ist äußerlich am besten vergleichbar mit einer Traube (Abb. 1). Daneben gibt es auch, allerdings nur selten, eine mehr oder weniger isolierte Cystenbildung. Meist geht die Cystenbildung mit einer Vergrößerung des Organs einher; sie findet sich aber auch an hypoplastischen Nieren (Abb. 2). Die Blasen enthalten eine seröse bis kolloidale, manchmal blutig verfärbte Flüssigkeit, in der fast alle Harnbestandteile vorkommen können. Die Cystennieren des Neugeborenen kann ihrer Entstehung nach nicht von der des Erwachsenen getrennt werden. Cystennieren dysontogenetischer Natur sind eine proliferative Erscheinung; es ist daher nicht richtig, von dieser Mißbildung als einer „cystischen Degeneration“ der Nieren zu sprechen, wie das noch häufig geschieht. Es gibt allerdings auch eine degenerative Cystenbildung in der Niere; sie wird aber durch andere Prozesse hervorgerufen, die primär nicht als Mißbildungen aufzufassen sind und uns hier nicht weiter interessieren.



Abb. 1. Cystenniere. (Nach WOSSIDLO.)

Häufigkeit. Angaben über die *Häufigkeit* der Cystennieren schwanken je nachdem, ob die Statistiken von einem pathologischen Anatomen oder von einem Kliniker stammen. SSOKOLOFF (1928) fand unter 50000 Sektionen 192 Fälle, BELL (1935) unter 22393 Sektionen 44 Fälle, WARD (1927) unter 14000 Sektionen 40 Fälle, NAUMANN sowie PREITZ (zit. nach TALMAN, 1929) unter 10000 Sektionen je 16 Fälle und PABST (1935) unter 8425 Sektionsfällen, die besonders viele Neugeborene enthielten, 38 Träger von Cystennieren. Das entspricht insgesamt im Durchschnitt ungefähr einer Häufigkeit von 3—4 auf 1000 untersuchter Leichen. Nach einer Statistik von CAIRNS (1925) aus einem

Londoner Krankenhaus, die einen Zeitraum von 25 Jahren umfaßt, kamen auf etwa 390000 Kranke 79 Fälle von Cystennieren, das sind etwa 0,2 auf 1000, also wesentlich weniger als bei den Sektionsstatistiken.

Alter. Abgesehen von den Cystennieren der Neugeborenen und Kleinkinder werden Cystennieren bei Erwachsenen etwa zwischen 40—60 Jahren bemerkbar; doch finden sie sich auch in allen übrigen Lebensaltern (STEGLICH, ALBARRAN und SIEBER). Die Neugeborenen und Kleinkinder sterben fast ausnahmslos an ihrer Cystenniere. Ist die cystische Neubildung aber nur gering, so macht sie offenbar erst dann klinische Erscheinungen, wenn die Altersinvolution einsetzt.

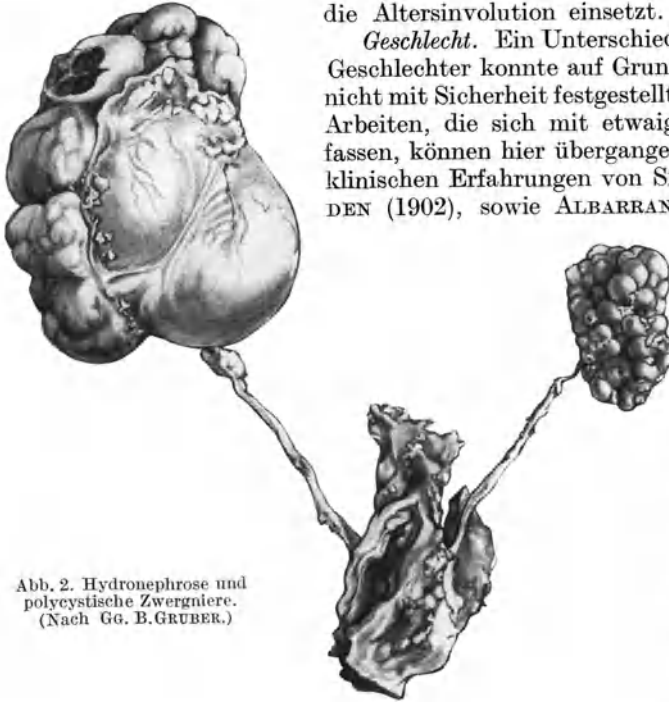


Abb. 2. Hydronephrose und polycystische Zwergniere. (Nach Gg. B. GRUBER.)

Geschlecht. Ein Unterschied in der Verteilung der Geschlechter konnte auf Grund größerer Statistiken nicht mit Sicherheit festgestellt werden. Verschiedene Arbeiten, die sich mit etwaigen Unterschieden befassen, können hier übergangen werden. Wenn nach klinischen Erfahrungen von SIEBER (1905), SCHMIEDEN (1902), sowie ALBARRAN und IMBERT (1903)

Frauen anscheinend häufiger befallen sind, so könnte dies sehr wohl durch die besondere Belastung der Nieren in der Schwangerschaft vorgetäuscht sein, die eher zu auffälligen klinischen Symptomen führt. Die 38 Fälle von Cystennieren, die PABST unter 8425 Leichen feststellte, bezogen sich auf 25 männliche und 13 weibliche Träger der Mißbildung.

Seitenbeteiligung. Im allgemeinen kommen Cystennieren beiderseits vor. Nur in einem geringen Prozentsatz, der von den betreffenden Autoren unterschiedlich mit etwa 2—10% angegeben wird, finden sie sich einseitig. BÜTTNER (1936) errechnete auf Grund verschiedener größerer Statistiken einseitiges Befallen in etwa 5%. PABST (1935) fand unter seinen 38 Cystennierenfällen 8 (= 21%) einseitige.

Symptome. Bei Feten können die Cystennieren so stark vergrößert sein, daß sie ein ernstliches Geburtshindernis darstellen. Bei Erwachsenen machen sie oft längere Zeit, ja nicht selten bis zu dem aus einer anderen Ursache eingetretenen Tode, überhaupt keine Symptome. Es kann aber allmählich auch zu klinisch sehr erheblichen Störungen, Schmerzen, kolikartigen Zuständen, Hämaturien und Vereiterungen kommen. Das längere Zeit noch funktionstüchtige normale Nierengewebe geht nach und nach zugrunde, so daß schließlich Erscheinungen wie bei einer Schrumpfniere auftreten und eine Urämie zum Tode führen kann.

Kombination mit anderen Mißbildungen. Die Cystennieren können gemeinsam mit Cystenbildung in Leber und Pankreas und mit anderen Mißbildungen des Urogenitalapparates vorkommen. Darüber hinaus werden nicht selten

Kombinationen mit den verschiedensten Mißbildungen sonstiger Organe, Fehlbildungen in der Gehirn- und Schädelentwicklung, der Eingeweideentfaltung und in der Anlage und Ausbildung von Gliedmaßen beobachtet. Diese Kombinationen sollen an späterer Stelle noch eingehender behandelt werden.

Rasse. Bei Mißbildungen von der Art der Cystennieren ist anzunehmen, daß sie mehr oder weniger bei *allen Rassen* vorkommen. Nach einer an späterer Stelle noch eingehender mitgeteilten Beobachtung von BUNTING (1906) hatte eine Negerin 2 lebensunfähige Kinder mit Cystennieren, Cystenleber und Cystenpankreas geboren. Außer dieser einen Mitteilung über Cystennieren bei Negern liegen keine weiteren Angaben über die Verbreitung in anderen Rassen vor.

β) Vererbung.

Familiäres Auftreten. Die Cystennieren gehören zu denjenigen Mißbildungen, bei denen familiäres Vorkommen mit am häufigsten beobachtet wird. STEINER hat das Verdienst, im Jahre 1899 auf die Erbbedingtheit der Cystennieren besonders hingewiesen zu haben. Wenn auch schon vor ihm MECKEL, VIRCHOW, BURGER, WOLFF, BRÜCKNER, STRASSMANN, SINGER, HÖHNE und LAUENSTEIN familiäres Vorkommen von Cystennieren gelegentlich beobachtet hatten, so war STEINER doch der erste, der auf Grund weiterer Beobachtungen von familiärem Auftreten polycystischer Nieren in 2 Generationen feststellte, daß die Erkrankung „einen exquisit hereditären Charakter“ habe.

In den folgenden 30—40 Jahren wurden mehrmals zusammenfassende Darstellungen familiärer Häufung veröffentlicht, so von DUNGER (1904) mit 11 Familien, ADRIAN (1913) mit 16 Familien, CAIRNS (1925) mit 23 Familien, MARQUARDT (1934, 1936) mit 26 Familien, BÜTTNER (1936) mit etwa 30 Familien und O. MAIER (1924), der 24 Autoren nennt, die Cystennieren familiär gehäuft feststellten.

Bei dem eingehenden Studium der Weltliteratur gelang es, eine wesentlich größere Anzahl von Familien, und zwar insgesamt 109, ausfindig zu machen, in denen Cystennieren mehrmals diagnostisch einwandfrei beobachtet worden sind. In diesen Familien wurden mindestens 350 Einzelmitglieder mit Cystennieren gezählt. Es handelt sich hierbei um eine Mindestzahl, da in einigen Fällen keine näheren Angaben gemacht wurden. Außerdem wurden noch 5 weitere Familien mit 20 befallenen Mitgliedern gefunden, bei denen die Diagnose Cystenniere zum Teil zweifelhaft, wenn auch sehr wahrscheinlich ist. Einschließlich dieser diagnostisch nicht ganz sicheren Fälle hätten wir demnach insgesamt 114 Familien mit mindestens 370 befallenen Sippenangehörigen. Bei einer derartigen Fülle von Einzelbeobachtungen über familiäres Vorkommen erübrigt es sich, die Familien alle gesondert aufzuführen. Lediglich Familien mit besonderen Befunden sowie die Mehrzahl der Familien mit 3 und 4 Generationen sollen mit näheren Einzelheiten gebracht werden. Die Verteilung der 109 Familien mit sicheren Diagnosen auf die Anzahl der Generationen wird in Tabelle 1 angegeben. Wenn es nach den Angaben in der Literatur nur wahrscheinlich war, daß auch noch in einer weiteren Generation Cystennieren vorkamen, dann wurde diese Generation bei der vorstehenden Aufstellung nicht berücksichtigt. Es stellt demnach diese Zusammenstellung hinsichtlich der Anzahl der befallenen Generationen ein Minimum dar.

Tabelle 1. Anzahl der Familien und Mindestanzahl der einzelnen befallenen Mitglieder mit diagnostisch sicheren Cystennieren.

Generationen	Familien	Mitglieder
1	40	102
2	41	122
3	8	57
4	3	31
Unbestimmt	17	38
Zusammen	109	350

Eine Generation. In einer Generation wurden diagnostisch sichere Cystennieren 40mal mit mindestens 102 befallenen Angehörigen, zumeist Geschwistern, festgestellt. Es handelt sich entweder um 2 Brüder oder 2 Schwestern oder um

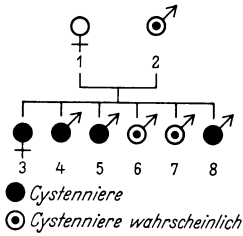


Abb. 3. Cystennieren in 2 Generationen. (Nach SCHOCH und SCHWEIZER 1937.)

1: Gesund. **2:** Mit 30 J. Apoplexie mit rechtsseitiger Hemiplegie. Mit 41 J. (ohne vorherige Schonung) unter den Erscheinungen einer Urämie gest. (Cystenniere?). **3:** Mit 30 J. Aufnahme in die Klinik, 16 Tage danach unter den Erscheinungen einer Urämie gest. Sektion: Doppelseitige schwere Cystennieren. **4:** Mit etwa 35 J. ohne jedes Vorzeichen apoplektischer Insult mit rechtsseitiger Hemiplegie. In den folgenden Jahren suburämische Beschwerden. Mit 39 J. Nierenoperation (Ignipunktur). Nach vorübergehender Besserung unter den Erscheinungen einer Urämie gest. Sektion: Doppelseitige Cystennieren. **5:** Mit 37 J. ohne vorhergehende Beschwerden unter den Erscheinungen einer Apoplexie gest. Sektion: Große doppelseitige Cystennieren. **6:** 40 J. Früher immer gesund. Keine Beschwerden. Röntgenaufnahmen mit intravenöser Pyelographie: Beiderseits kräftig entwickelte Nieren. Nierenbecken rechts verlängert, Kelche unregelmäßig, nicht deutlich gezeichnet. In dem deutlich sichtbaren Nierenschatten einzelne Uroselektankontrastflecken. Links kleineres Becken, Niere eher etwas größer als auf der anderen Seite. Nierenbecken wie rechts. Rest-N normal (Cystennieren?). **7:** 34 J. Keine Beschwerden. Röntgenaufnahme: Beiderseits vergrößerte Nieren. Konfiguration der beidseitigen Nierenbecken spricht wiederum mit Sicherheit für doppelseitige cystische Degeneration der Nieren. Uroselektanausscheidungen beiderseits nach 30 Minuten kräftig. Linkes Nierenbecken deutlicher gezeichnet als das rechte. Letzteres ist lediglich durch einige unregelmäßige Kontrastschatten markiert (Cystennieren?). **8:** 28 J. Zeitweise ziehende Schmerzen in der rechten Nierengegend. Rechtsseitig deutlich vergrößerte höckerige, mäßig schmerzhaft Niere. Linke Niere nicht zu palpieren. Intravenöse Pyelographie: Beiderseitige Nierenbecken hochgradig erweitert und in der Peripherie mit den typischen für Cystennieren charakteristischen Verzichungen (beiderseitige Cystennieren).

1 Bruder und 1 Schwester oder um 3, 4 und mehr Geschwister, gelegentlich auch noch um Vetter und Base, die entweder als einzige Kinder oder in einer größeren im übrigen gesunden Kinderreihe bis zu insgesamt 13 Kindern befallen sind.

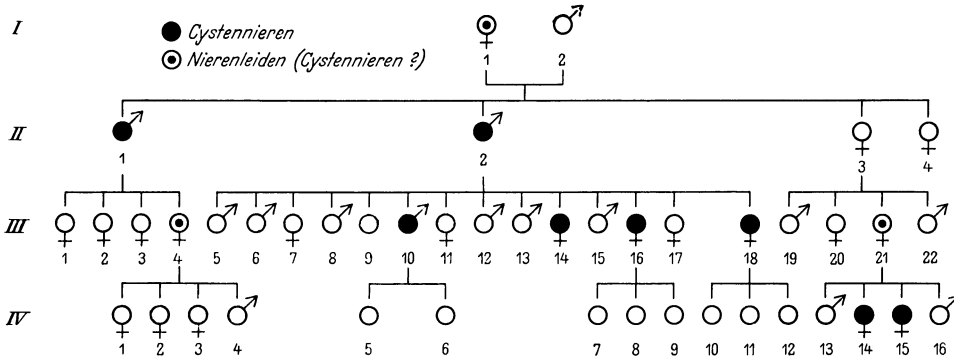


Abb. 4. Cystennieren in 3 Generationen. (Nach BULL 1910, ergänzt durch PAUS 1914 und ROSCHER 1933.)

I, 1: Nierenleiden (Cystennieren?). Mit 62 J. an Schlaganfall gest. **2:** Jung gest.
II, 1: Wahrscheinlich Cystenniere. Mit etwa 60 J. an Apoplexie gest. **2:** Mit 47 J. in Urämie gest. Sektion: Doppelseitige große Cystennieren. **3:** Mit 43 J. an Apoplexie? gest. **4:** An Magen- und Leberkrebs gest. Über ihre Nachkommen nichts Näheres bekannt.
III, 1-3: An Tbc. gest. **4:** Sehr kränklich (Nierenleiden?). Mit etwa 40 J. gest. **5:** Hämoptoe. Mit 25 J. gest. **6:** Im Jahre 1910: Alter 52 J. Gesund. 3 gesunde Kinder. **7:** Im Jahre 1910: Alter 48 J. Gesund. 5 gesunde Kinder. **8:** Mit 27 J. an Tbc. gest. **9:** Rheumatismus acutus. Mit 26 J. gest. **10:** Mit 44 J. an linksseitiger Cystenniere gest. **11:** Im Jahre 1910: Alter 42 J. Gesund. 1 gesunder Sohn. **12:** Mit 1 1/4 J. gest. Todesursache unbekannt. **13:** Im Jahre 1910: Alter 40 J. Gesund. 6 gesunde Kinder und 1 an angeborenem Herzfehler gest. **14:** Mit 39 J. gest. Doppelseitige Cystennieren. **15:** Rachitis. Mit 3 J. gest. **16:** Zwischen 35-44 J. an doppelseitigen Cystennieren gest. **17:** Mit 2-3 J. gest. Todesursache unbekannt. **18:** Mit 32 J. linksseitige Nephrektomie wegen Cystenniere. Zwischen 35 und 44 J. gest. **19:** Mit 4 J. an Diphtherie gest. **20:** 71 J. Früher angeblich Apoplexie. **21:** Mehrere Jahre lang Schmerzanfälle in der linken Seite des Abdomens und Eiter im Harn (Cystenniere?). Mit 43 J. an Cerebrospinalsklerose gest. **22:** Mit 27 J. in den Tropen gest.
IV, 1-11: Gesund. **12:** Mit 9 Monaten an Tbc. gest. **13:** 44 J. Gesund. **14:** Cystenniere. Mit 36 J. gest. **15:** Einseitige Cystenniere und Nierenaplasie. Mit 26 J. gest. **16:** 35 J. Gesund.

Darunter befinden sich 16 Geschwisterschaften, bei denen die Träger von Cystennieren wegen ihres Leidens lebensunfähig waren oder wenige Wochen oder Monate nach der Geburt starben. Bei den übrigen 24 Familien handelt es sich um Erwachsene. Außer diesen Familien mit gesicherter Diagnose wurden noch je 1 Familie von HORNOWSKI (1912) und von ROSCHER (1933) mit 13 wahrscheinlich

befallenen Mitgliedern beschrieben, so daß die Zahl der Familien mit Vorkommen von Cystennieren in einer Generation sich auf insgesamt 42 Familien mit mindestens 115 befallenen Mitgliedern erhöhen würde.

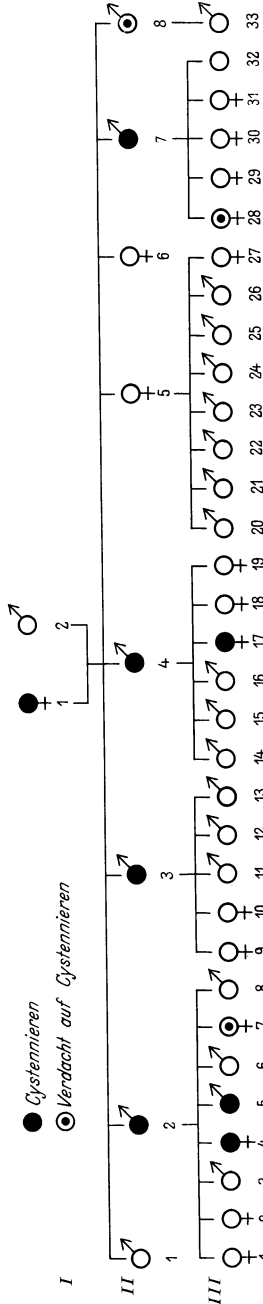


Abb. 5. Cystennieren in 3 Generationen. (Nach CABRIS 1925.)

I, I: Mit 36 J. Hämaturie. Mit 40 J. Schwellung im Abdomen. Mit 46 J. gest. Sektion: Cystenniere und Cystenleber. **2:** Trinkler. Mit 57 J. an Lungen-Tbc. gest.

II, I: Mit 2—3 J. gest. Todesursache unbekannt. **2:** Stark kurzichtig. Mit 46 J. gest. Sektion: Cystenniere und Cystenleber. **3:** Kurzichtig. Mit 27 J. Rückenschmerzen. Mit 41 J. ziehende Schmerzen in der rechten Bauchgegend. Mit 47 J. Hämaturie, Nierenkolik. Nieren knotig, Leber vergrößert. Mit 51 J. gest. Cystennieren. (Keine Sektion). **4:** Stark kurzichtig. Mit 86 J. erste Erscheinungen. Schmerzen in der Leendengegend, Kopfschmerzen, Erbrechen. Operation wegen rechtsseitiger Nierensteine. Auch in den späteren Jahren Hämaturie, Iritis, Refinitis. Mit 48 J. gest. Cystenniere. **5:** 50 J. Normalichtig. Ärztlich untersucht. Keine Beschwerden von seiten des Harnapparates. **6:** Mit 27 J. tödlich verunglückt. **7:** Normalichtig. Mit 31 J. die ersten polycystischen Symptome: Hämaturie, rechte Niere knotig, stark vergrößert; bei Operation: Doppelseitige Cystennieren. Mit 49 J. gest. Sektion: Beide Nieren stark cystisch degeneriert; Leber enthält eine kleine Cyste. **8:** 43 J. Verdacht auf Cystenniere.

III, I: 37 J. Pöse der Bauchorgane und rechtsseitige Schenkelhernie. Beide Nieren palpbabel, nicht vergrößert, Oberfläche glatt. Urin o. B. **2:** 35 J. Kurzichtig. **3:** 33 J. Rechte Niere palpbabel, nicht vergrößert. **4:** Bis zum 25. J. gesund. Dann Hämaturie, Schmerzen in der rechten Leende. Mit 38 J. ärztliche Untersuchung. In der linken Niere kirsche großer Knoten, unregelmäßiger unterer Pol, Nierenbecken o. B. Leber o. B. Diagnose: Linksseitige Cystenniere. **5:** Mit 20 J. nach Trauma: Starker Schmerz in der rechten Seite. Operation: Nierentuberkulose rechts. Niere nicht entfernt. Mit 26 J. nach Stoß in die linke Nierengegend: Hämaturie. Röntgenuntersuchung: Rechte und linke Niere vergrößert, untere Pole unregelmäßig. Pyelogramm: Rechtes Nierenbecken vergrößert. Cystenniere. **6:** 24 J. Ausgewandert. Immer gesund. Kurzichtig. **7:** Mit 19 J. ärztliche Untersuchung. Beiderseits vergrößerte Nieren, unterer Pol fühlbar. Oberfläche links knotig verändert. Cystenniere? **8:** 25 J. Gesund. Kein Anhalt für Cystennieren. **9:** 27 J. Kein Anhalt für Cystennieren. **10:** 25 J. Nicht untersucht. **11:** 24 J. Kein Anhalt für Cystennieren. **12:** Klein gest. **13:** 13 J. Kein Anhalt für Cystennieren. Kurzichtig. **14:** 27 J. Kein Anhalt für Cystennieren. **15:** 26 J. Kein Anhalt für Cystennieren. **16:** Mit 9 Monaten an Diphtherie gest. **17:** Beugekontraktur des 3., 4. und 5. Fingers jeder Hand. Mit 18 J. Hämaturie, Schmerzen in der linken Leende, Rückenschmerzen; auch später häufig Hämaturie. Mit 21 J. ärztliche Untersuchung: o. B. Linkes Pyelogramm: Nierenkelche stark vergrößert. Rechts zeigt etwas knotige Oberfläche, wenig vergrößert. **18:** 19 J. Kein Anhalt für Cystennieren. **19:** 17 J. Kein Anhalt für Cystennieren. **20:** 1898 geb. Im Krieg gefallen. **21:** Mit 9 Monaten an Krämpfen gest. **22:** 23 J. **23:** 21 J. **24:** 18 J. **25:** 16 J. **26:** 16 J. **27:** 16 J. **28:** 16 J. **29:** 16 J. **30:** 16 J. **31:** 16 J. **32:** 16 J. **33:** 21 J. Nicht untersucht.

IV: In dieser Generation fand sich zur Zeit der Untersuchung (April 1925) kein Anhalt für Cystennieren. 7 von den 18 Mitgliedern dieser Generation wurden untersucht. In keinem Fall konnten die Nieren palpirt oder Eiweiß im Urin nachgewiesen werden. Von den übrigen Mitgliedern wurde berichtet, daß sie gesund seien.

Die 16 Familien, bei denen die befallenen Mitglieder als Neugeborene oder Kleinkinder gestorben waren, sind von folgenden Autoren beschrieben worden: BAR (zit. nach MORRIS, 1901), BERNER (1913), BRÜCKNER (1869), BUNTING (1906),

BURGER (1867), LELIÈVRE und WALTHER (1924), LEIGHTWOOD und LOOTS (1932), MARQUARDT (1934, 1936), MECKEL (1822), MEYER (1903), MORRIS (1901), SINGER (1894), TEUSCHER (1926), THEILHABER (1900), VIRCHOW (1869), WOBUS (1918), WOLFF (1866).

Die 24 Familien mit erwachsenen Cystennierenträgern wurden mitgeteilt von: BACHRACH (1934), BECK (1901), COLLIS und HEVETSON (1905), FLINTERMANN (zit. nach CHWALLA 1933), FRANGENHEIM und WEHNER (1927), JAKOB und DAVIDSOHN (1900), MATHESON (1937), MURSCHAL (1931), OPPENHEIMER (1934), PAYR (1923), RENNER (1910), RISSSEL (1939), ROSCHER (1933), SHAPIRO (1929), SIEBER (1905), STEGLICH (1935), STRASSMANN (1894), TEPOSU und DANICICO (1935), WEIDNER (1938), WERNER (1939), ZONDEK (1921).

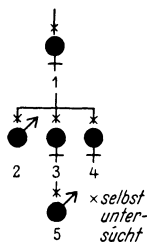


Abb. 6. Cystennieren in 3 Generationen. (Nach CUMMING 1928.)

1: Mit 53 J. an Cystennieren gest. 2: Mit 48 J. an großen doppel-seitigen Cystennieren gest. 3: Mit 45 J. an Cystennieren gest. 4: Mit 40 bis 50 J. an Cystennieren gest. 5: Mit 32 J. in Urämie gest. Sektion: Doppelseitige Cystennieren, Cystenleber, Akromegalie.

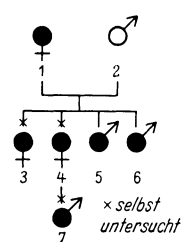


Abb. 7. Cystennieren in 3 Generationen. (Nach SHAPIRO, Fall 2, 3 und 4, 1929.)

1: Starb an Cystennieren. 2: Gesund. 3: Mit 34 J. an Cystennieren mit gonorrhöischem Infekt gest. (Fall 2.) 4: Mit 37 J. an Cystennieren gest. (Fall 3.) 5: Cystennieren. 6: Cystennieren. 7: Mit 10 J. untersucht, noch kein Anhalt für Cystennieren. Mit 19 J. starke Vergrößerung beider Nieren festgestellt. Beginnende Cystennieren.

Zwei Generationen. Familien, in denen Cystennieren durch 2 Generationen beobachtet wurden, sind mit sicherer Diagnose im ganzen 41 bei einer Mindestanzahl von 122 befallenen Mitgliedern beschrieben worden. Außerdem fanden sich noch 3 Familien mit 7 diagnostisch unsicheren Mitgliedern, so daß wir eine Gesamtzahl von 44 Familien mit mindestens 129 befallenen Mitgliedern hätten. In diesen Familien waren jeweils einer der Eltern und 1—7 Kinder entweder wiederum als einzige Kinder oder auch unter sonst bis zu 14 gesunden Geschwistern erkrankt. In einigen Familien fanden sich Cystennieren auch bei Onkeln und Tanten bzw. Neffen und Nichten. Eine Familie mit 4 sicheren und 3 sehr wahrscheinlichen Cystennierenträgern von SCHOCH und SCHWEIZER (1937) wird als Sippentafel mit Legende in Abb. 3 gebracht. Die 3 diagnostisch unsicheren Familien wurden von FARR (1892), TÄNDLER (1894) und TALMAN (1929) beschrieben. Die 41 Familien mit sicherer

Diagnose wurden mitgeteilt von: ASK UPMARK (1929), BORELIUS (1901), BRAASCH (1933), CARREZ (1901), CHWALLA (1933), CUMMING (1928), DUNGER (1904), FUSS (1933), GAYET und BANSILLON (1922), Gg. B. GRUBER (1934), HALBERTSMA (1931), HENNINGER und WEISS (1938), HÖHNE (1896), KLASON (1926), LAUENSTEIN (zit. nach SIEBER, 1905), LOVE und RICHMOND (1902), OPPENHEIMER (1934), OSLER (1902), RUMPEL (1921), SHAPIRO (1929), SCHOCH und SCHWEIZER (1937), SPRENT (1924), STEINER (1899), TEPOSU und DANICICO (1935), THOMPSON (1903), VOLHARD (1931), WEIDNER (1938).

Drei Generationen. In 3 Generationen kommen Cystennieren 8mal gehäuft familiär vor. Diese Familien sind von BERNER, STRÖM und NATVIG (1913), BRAASCH (1933), BULL, PAUS und ROSCHER (1910, 1914, 1933), CAIRNS (1925), CUMMING (1928), LIEBEGOTT (1938) sowie SHAPIRO (1929) beschrieben worden und mit Ausnahme der Familien von BERNER, STRÖM und NATVIG, BRAASCH sowie LIEBEGOTT als Sippentafel mit Legende in Abb. 4—7 dargestellt. In der Sippe von BULL, PAUS und ROSCHER ist wahrscheinlich auch die Urgroßmutter in der IV. Generation an den Folgen einer Cystenniere gestorben. Weitere Einzelheiten sind aus den Sippentafeln und Legenden zu entnehmen.

Vier Generationen. Weiterhin sind noch 3 Familien zu nennen, in denen Cystennieren sogar durch 4 Generationen hindurch beobachtet werden konnten. Es handelt sich um eine entsprechende Mitteilung von BRAASCH (1933), ferner

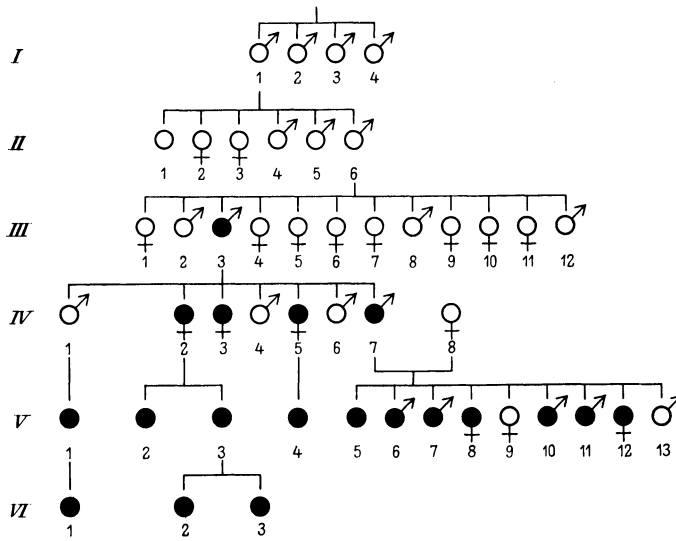


Abb. 8. Cystennieren in 4 Generationen. (Nach CRAWFORD 1923.)

I, 1—4: Nach Amerika ausgewandert. Wahrscheinlich alle alt geworden. Todesursachen unbekannt.
II, 1—5: Alle alt geworden. Todesursache unbekannt. **6:** Starb an Alkoholismus (?).
III, 1: Starb an Hydrops. Nähere Ätiologie unbekannt. **2:** Im Krieg gefallen. **3:** Starb mit 77 J. an Tumor im Bauch (Cystennieren). **4—11:** Todesursache unbekannt. **12:** Ertrunken.
IV, 1: An Pneumonie gest. **2:** 74 J. Wurde mit 59 J. wegen Cystenniere operiert. **3:** Cystenniere. An Urämie gest. **4:** An Lungentbc. gest. **5:** Cystenniere. An Urämie gest. **6:** 72 J. Gesund. **7:** Cystenniere. An Urämie gest. **8:** 60 J. Gesund.
V, 1: Cystenniere. **2:** 58 J. Cystenniere. **3:** 45 J. Wegen Cystenniere operiert. **4:** Mit 50 J. an Cystenniere gest. **5:** 38 J. Doppelseitige Cystennieren. 1916 operiert. **6:** 43 J. Cystenniere. **7:** 40 J. Nephrektomie wegen Cystenniere. **8:** 39 J. Cystenniere. **9:** Mit 13 J. an Typhus gest. **10:** 27 J. Doppelseitige Cystennieren. **11:** Mit 34 J. an doppelseitiger Cystennierenoperation gest. **13:** 20 J. Keine Cystennieren feststellbar.
VI, 1: Cystenniere. **2:** 24 J. Nephrektomie wegen Cystenniere. **3:** 30 J. Nephrektomie wegen Cystenniere.

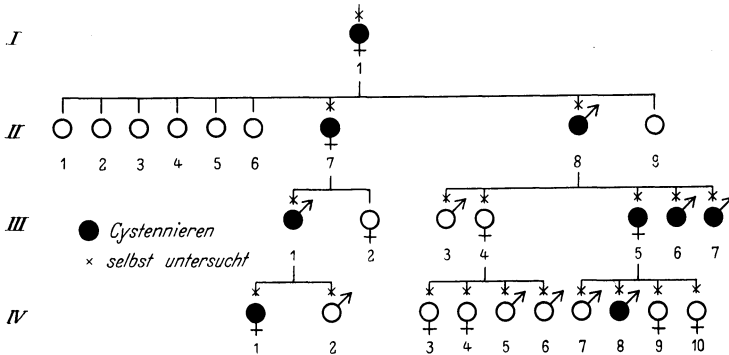


Abb. 9. Cystennieren in 4 Generationen. (Nach FULLER 1928/29.)

I, 1: Laut Krankenhausbericht: Cystische Erkrankung der Nieren. Mit 53 J. gest.
II, 1—6, 9: Klein gest. Todesursache unbekannt. **7:** Mit 30 J. Nierensteine. Mit 57 J. gest. Sektion: Beide Nieren cystisch entartet, Leber mit 6 kleinen Cysten. **8:** 74 J. Nieren palpabel, vergrößert. Doppelseitige Cystennieren.
III, 1: 45 J. Vor 12 und 16 J. Schmerzattacken (Lumbago?). Rechte und linke Niere palpabel und knotig. Cystennieren. Leber o. B. **2—4:** Offenbar gesund. **5:** 43 J. 1927: Im Krankenhaus wegen Schmerzen in beiden Seiten, harte, knotige Schwellungen in beiden Lumbalregionen. Cystennieren. Leber o. B. **6:** 42 J. Vor 3 J. heftige Schmerzen im Unterleib. Jetzt knotige Massen in beiden Nierengegenden. Cystennieren. Leber o. B. **7:** 40 J. Linke Niere beträchtlich vergrößert, Oberfläche knotig, rechte Niere eben palpabel. Leber vergrößert mit kleinen Knoten. Cystenniere und -leber.
IV, 1: 16 J. Leicht vergrößerte, unebene rechte Niere, linke eben palpabel. Cystenniere. Leber o. B. **2—7, 9, 10:** o. B. Angeblich alle gesund. **8:** 18 J. Mit 13 J. Hämaturie. Radiogramm: o. B. Später noch einmal Hämaturie nach Unfall. Beide Nieren palpabel, keine Unregelmäßigkeit an der Oberfläche. Beginnende Cystenniere.

um je 1 Familie von CRAWFORD (1923) und von FULLER (1928/1929), die als Sipptafel mit Legende in Abb. 8 und 9 gebracht werden.

Unbestimmte Anzahl von Generationen. Schließlich können noch 17 Familien genannt werden, über die nur allgemeinere Angaben vorliegen, ohne daß daraus die Anzahl der Generationen hervorgehe. Diese Familien werden von BUECHNER (zit. nach RIVOIR, 1938), CUMMING (1928), EISENDRATH (1919), HALTGREEN (zit. nach O. MAIER, 1924), SIMMONDS (zit. nach O. MAIER, 1924), STEINWORTH (zit. nach RIVOIR, 1938) und STOCKMANN (zit. nach O. MAIER, 1924) erwähnt.

CUMMING konnte weiter bei 31 Fällen von Cystennieren 11mal, also etwa bei einem Drittel, familiäres Auftreten feststellen und bei 6 Fällen ausschließen, während er bei den übrigen 14 Fällen keine sicheren Angaben erhalten konnte. Ferner konnte OPPENHEIMER (1934) unter 60 von ihm beobachteten Cystennienträgern 8mal, also in etwa 13%, eine hereditäre Belastung nachweisen.

Zwillinge. Zwillinge mit Cystennieren sind verhältnismäßig selten. In der Literatur konnten nur die im folgenden aufgeführten 8 Beobachtungen von 1. SCHNEIDER (1930), 2. CARBONEL (1865), 3. REASON (1933), 4. WEIDNER (1938), 5. BERNER (1913), 6. LOVE und RICHMOND (1902), 7. RÖWER (1936), 8. Gg. B. GRUBER (1937) gefunden werden:

1. SCHNEIDER. EZ, ♀, konkordant. Bei beiden Partnern kleincystische Verbildung der Nieren. Keine näheren Angaben.

2. CARBONEL. EZ oder ZZ, konkordant. 4 Monate alte Zwillingseteten mit rechtsseitigen Cystennieren und Polydaktylie.

3. REASON. EZ oder ZZ, ♀, konkordant. 1. Partner: Mit 43 J. an polycystischer Nierenstörung gest. — 2. Partner: Mit 51 J. an doppelseitigen Cystennieren gest. Es fanden sich ferner Cysten in Leber, Pankreas, Endometrium und Brust.

4. WEIDNER. EZ oder ZZ, ♀, konkordant (?). 1. Partner: Mit 43 J. gest. Mit 40 J. Cystenniere festgestellt; rechtsseitige Nephrektomie; cystische Entartung und Vereiterung der Niere. — 2. Partner: Mit 40 J. nierenleidend, hinfällig, arbeitsunfähig. (Keine weiteren Angaben.) — 2 Brüder und der Vater ebenfalls mit Cystennieren behaftet.

5. BERNER. PZ, diskordant, 1. Partner: ♀. Bald nach der Geburt gestorben. 2. Partner: ♂. Cystennienträger, gleich nach der Geburt gestorben; außerdem eine früher geborene Schwester ebenfalls mit Cystennieren behaftet und gleich nach der Geburt gestorben.

6. LOVE und RICHMOND. PZ, diskordant. 1. Partner: ♂. Mit 11 J. an Scharlachnephritis gest. — 2. Partner: ♀, Cystenniere. — Außerdem noch Mutter und 2 Schwestern mit Cystennieren. 2 Brüder gelegentlich Albuminurie, sonst gesund. Insgesamt 10 Kinder.

7. RÖWER. EZ, unfrei, Ileothorakopagen, diskordant. 1. Partner: Hufeisenförmige Verschmelzungsniere. — 2. Partner: Links ordentlich gebildete Niere, rechts zwerghaft cystöse Niere.

8. GRUBER. EZ, unfrei, diskordant. Nur bei einer Frucht Cystennieren.

Demnach haben wir 1 konkordantes EZ-Paar, 2 konkordante Paare ohne Angabe einer Ähnlichkeitsdiagnose, 1 fragliches konkordantes Paar ohne Angabe einer Ähnlichkeitsdiagnose, 1 konkordantes PZ-Paar, 1 diskordantes PZ-Paar und 2 diskordante, unfreie EZ-Paare. Irgendwelche Schlußfolgerungen können aus diesen vereinzelt und zum Teil ungenauen Befunden nicht gezogen werden.

Kombination mit anderen Mißbildungen. Die Kombinationen von Cystennieren mit anderen Mißbildungen, auf die eingangs schon kurz hingewiesen wurde, bedürfen noch einer eingehenderen Besprechung, weil sie auch auf die Erblichkeitsverhältnisse ein besonderes Licht werfen.

Schon RUDOLF VIRCHOW machte 1855 darauf aufmerksam, daß „Hydrops renum cysticus congenitus“ häufig mit anderen Bildungsfehlern, insbesondere mit kongenitalem Hydrocephalus und Klumpfüßen kombiniert sei.

Eine genauere Zusammenstellung derartiger Kombinationen bringen DUNGER (1904), SIEBER (1905) und später unter anderen ADRIAN und v. LICHTENBERG (1913), HANTSCHMANN (1933) und vor allem Gg. B. GRUBER (1934 und 1935).

Nach HANTSCHMANN ist an gleichzeitig vorhandenen anderen Mißbildungen im Schrifttum fast alles vertreten, was es an Entwicklungsstörungen gibt, von der Meningocele über die kongenitalen Herzfehler bis zum Klumpfuß.

Cystenleber und Cystenpankreas. Häufig finden sich bei Cystennieren cystische Verbindungen in der Leber und im Pankreas und gelegentlich auch im Hoden, Eierstock und Uterus. KÜSTER (1902) konnte nach Angaben in der Literatur bei 249 Cystennieren 41mal auch das gleichzeitige Vorhandensein von Cystenleber feststellen. Weitere Einzelheiten hierüber bringt unter anderen auch F. POHLMANN (1935).

Familien. Derartige Kombinationen können auch familiär gehäuft vorkommen, wie schon aus einem Teil der Cystennierenfamilien hervorgeht. Sie werden unter anderen beschrieben von HÖHNE (1896), THOMPSON (1903), BUNTING (1906), CAIRNS (1925), LIGHTWOOD und LOOTS (1932), REASON (1933), STEGLICH (1935), MARQUARDT (1934, 1936) und Gg. B. GRUBER (1937).

In der von HÖHNE mitgeteilten Familie fand sich eine Mutter mit Cystennieren, Cystenleber und Ovarialcysten sowie eine 20jährige Tochter mit Cystennieren (Operation!). Ein weiteres Kind ist mit 9 Wochen an einer Nierenkrankheit gestorben, der vielleicht auch Cystennieren zugrunde lagen.

In der Familie von THOMPSON ergab die Sektion bei dem Vater eine Cystenniere und Cystenleber; bei seiner Tochter fanden sich klinisch Cystennieren und außerdem Symptome, die für eine Cystenleber sprechen könnten.

BUNTING berichtet von 2 neugeborenen Negerkindern, Geschwistern mit Cystennieren und Cystenleber, von denen das eine außerdem noch ein Cystenpankreas hatte. Übrigens konnte auch einmal ein Cystenpankreas allein bei 2 Säuglingsgeschwistern, die bald nach der Geburt starben, von PASSINI (1919) durch Sektion festgestellt werden.

In der von CAIRNS beschriebenen Familie wurden bei der Mutter und 3 Kindern auf Grund der Sektion neben Cystennieren auch noch Cystenlebern festgestellt.

LIGHTWOOD und LOOTS berichten von 2 Brüdern, die im Alter von knapp 2 Jahren an „cystischer Degeneration“ der Nieren und der Leber bzw. mit Nieren- und Lebervergrößerung gestorben sind.

Bei dem von REASON beschriebenen konkordanten Zwillingspaar mit Cystennieren hatte die eine Partnerin außer den Cystennieren auch noch Cysten in Leber, Pankreas, Endometrium und Brust.

STEGlich berichtet von 2 Schwestern mit Cystennieren und Cystenlebern. Die eine wurde mit 54 Jahren wegen Cystennieren operiert, die andere starb mit 58 Jahren mit Cystennieren (Sektion!).

MARQUARDT beschrieb cystische Veränderungen der Nieren, Leber und des Pankreas bei 2 neugeborenen Geschwistern, einem Jungen und einem Mädchen, von denen der Junge 9 Stunden nach der Geburt, das Mädchen sofort nach der Geburt starben.

Schließlich teilte Gg. B. GRUBER eine entsprechende Beobachtung bei einem Vater und seiner Tochter mit. Der Vater hatte eine Cystenniere und Cystenleber und starb mit 56 Jahren, die Tochter hatte feinblasige Cystennieren mit Nierensteinen und starb mit 65 Jahren.

Aus diesen verschiedenen Familienbeobachtungen geht wohl mit Sicherheit hervor, daß es eine gemeinsame erbliche Anlage für das Auftreten von Cysten in den genannten Organen geben muß.

Allgemeine Entwicklungsstörungen. Besonders beachtenswert sind die Beziehungen von Cystennieren zu einigen allgemeinen Entwicklungshemmungen, die auf gemeinsame frühembryonale Störungen schließen lassen.

Angiomatosis des Centralnervensystems. Hier ist vor allem das gemeinsame Auftreten von Cystennieren und Cystenbildungen in anderen Eingeweideorganen mit geschwulstartigen Entwicklungsfehlern des Auges und des Gehirns zu nennen, auf die vor allem Gg. B. GRUBER hingewiesen hat. Es handelt sich um die

v. HIPPELSche Augenstörung, eine Angiomatosis retinae, und das ARVID LINDAUSche Syndrom, das sich in angiomatösen Cysten des Kleinhirns und Rückenmarks äußert. Nach BRANDT, CUSHING und A. LINDAU soll diese E. v. HIPPEL-ARVID LINDAUSche Krankheit in etwa 20% der Fälle familiär auftreten. DONAT (1935)

berichtet über weitere Kombinationen dieser Angiomatosis des Zentralnervensystems mit Hypernephroiden und Nierenadenomen und teilt eine entsprechende familiäre Beobachtung mit. Der 37jährige Proband litt an einer LINDAUSchen Krankheit mit hochgradiger cystisch hypernephroider Umwandlung beider Nieren. Der Vater war mit 35 Jahren an einer Lähmung infolge eines Rückenmarksleidens, der Bruder mit 28 Jahren an einer Gehirn- und Rückenmarkskrankheit



Abb. 10. Fetus mit Cystenniere, Exencephalocele und Klumpfüßen. (Nach Gg. B. GRUBER.)



Abb. 11. Frucht mit Dysencephalia splanchnocystica mit Polydaktylic. (Nach Gg. B. GRUBER.)

gestorben. Wahrscheinlich handelte es sich bei diesen beiden Angehörigen ebenfalls um eine Angiomatosis des Zentralnervensystems.

Dysencephalia splanchnocystica. Ferner wurden mehrfach Kombinationen von hinterem Hirnbruch und gelegentlichen Störungen der Augenentwicklung und Fehlen des Riechhirns, ja sogar von Polydaktylie einerseits und großen Cystennieren, gelegentlich auch Cystenleber oder Cystenpankreas andererseits bei lebensunfähigen Früchten beobachtet (Abb. 10 und 11). Gg. B. GRUBER (1934) konnte etwa 25 solcher Fälle von Dysencephalia splanchnocystica zusammenstellen. Näheres hierüber findet sich auch bei F. POHLMANN (1935).

Auch familiäres Auftreten dieser Leiden und gelegentlich auch in den angeführten Kombinationen ist beobachtet worden. Hierher dürfte z. B. eine von M. TEUSCHER (1926) beschriebene Familie gehören, in der sich bei 2 Geschwistern und 1 Vetter eine Cystenniere, bei 4 weiteren Geschwistern eine

Meningocele fanden. Ferner ist die Beobachtung von LELIÈVRE und WALTHER (1924) zu nennen, nach der 3 Geschwister mit großen polycystischen Nieren und Meningocelen (Sektion!) gleich nach der Geburt gestorben sind.

Polydaktylie. Nach Gg. B. GRUBER ist auch daran zu denken, daß weitere Beziehungen von der Dysencephalia splanchnocystica mit Polydaktylie zu der von GÜNTHER (1931) beschriebenen „Dyscranio-dysphalantie“, insbesondere zu der Akrocephalosyndaktylie führen.

In diesem Zusammenhang sind 2 familiäre Beobachtungen von MECKEL (1822) und von BRÜCKNER (1869) erwähnenswert.

In der von MECKEL beschriebenen Familie starben ein Bruder und seine Schwester bald nach der Geburt mit Cystennieren. Bei beiden fanden sich außerdem an Händen und Füßen überzählige Finger und Zehen, ferner um das Doppelte der Norm verlängerte, verengte und in ihrem Verlauf völlig offene Harnleiter sowie Mißbildungen der Harnblase und des Penis im Sinne einer Hypospadie.

In der Familie von BRÜCKNER wurde bei dem 3. von 8 Kindern außer einer Cystenniere eine Polydaktylie, rechts 6, links 7 Finger, verkürzte und verkrüppelte untere Extremitäten und ein Hydrocephalus festgestellt; bei dem 8. Kind außer einer Cystenniere ebenfalls eine Polydaktylie beiderseits, 6 Finger und 6 Zehen, eine Verkürzung und Verkrüppelung der unteren Extremitäten und ein Hydrocephalus, ferner noch eine Mißbildung der äußeren Genitalien und eine Einkerbung der Zungenspitze, während die übrigen Geschwister keine Mißbildungen aufwiesen.

Diese beiden familiären Beobachtungen sprechen übrigens dafür, daß in manchen derartigen Fällen eine sehr gleichartige Kombination von Mißbildungen vererbt werden kann, ähnlich wie bei den angeborenen Herzfehlern und bei sonstigen Mißbildungen.

Sonstige Mißbildungen. Daneben gibt es natürlich eine Anzahl von Familien, in denen nur einer der mit Cystennieren befallenen Mitglieder noch weitere Mißbildungen aufweist oder auch solche, in denen neben Cystennieren bei einem Mitglied andere Mißbildungen bei weiteren Familienmitgliedern vorkommen, Familien also, in denen keine Übereinstimmung bestimmter Mißbildungskombinationen besteht. Als Beispiel hierfür seien noch entsprechende Mitteilungen von SCHUPMANN (1842) und MORRIS (1901) angeführt.

SCHUPMANN beschreibt 1 Mädchen mit Cystenniere, das das 3. mißgebildete Kind sonst gesunder Eltern sei.

In der Familie von MORRIS haben 2 Kinder eine Cystenniere, 3 weitere sonstige angeborene Mißbildungen und 1 ist totgeboren. Der Vater dieser Kinder soll der einzige Überlebende von 13 Geschwistern gewesen sein, von denen 11 bei der Geburt und 1 mit 5 Monaten gestorben waren.

Im übrigen brauchen derartige Familien hier nicht im einzelnen angeführt zu werden. Meist handelt es sich um lebensunfähige Neugeborene. Es finden sich hier die verschiedenen Kombinationen wieder, die auch bei den isolierten Cystennieren gefunden werden. Eine entsprechende Aufzählung bringen unter anderen TALMAN (1929) und MARQUARDT (1934, 1936).

Besonderer Konstitutionstyp auf Grund einer gemeinsamen Anlagestörung. Gg. B. GRUBER erörtert die Frage, ob es sich bei dem Zusammentreffen von bestimmten Fehlbildungen um einen besonderen Konstitutionstyp handle, dem ähnlich wie beim Status dysraphicus eine gemeinsame Anlagestörung zugrunde liegt. Diese würde sich dann je nach den sonstigen im einzelnen natürlich nicht übersehbaren Entwicklungsbedingungen teils in der Gesamtheit ihrer Symptome, teils in einer bestimmten Teilkombination dieser verschiedenen Fehlbildungsmöglichkeiten oder teils auch nur in einem einzigen Symptom, wie z. B. den Cystennieren, manifestieren.

Wahrscheinlich bestehen sogar Beziehungen zwischen dem *Status dysraphicus* bei dem es sich bekanntlich um Störungen im embryonalen Schließungsmechanismus der Medullarrinne mit Spina bifida und Meningocele handelt, und der *Dysencephalia splanchnocystica*, bei der es ja ebenfalls zu Hirnbruchbildungen und zu einer Meningoencephalocele oder Exencephalie kommt. Wie insbesondere CURTIUS (1939) sowie CURTIUS und LORENZ (1934) nachweisen konnten, ist der Status dysraphicus erbbedingt. Desgleichen konnte bei den mit Cystennieren einhergehenden kombinierten Entwicklungsstörungen Erblichkeit festgestellt werden. Die vermuteten Beziehungen zwischen diesen Entwicklungsstörungen und dem Status dysraphicus sind demnach wohl in einer gemeinsamen erblich bedingten Anlagestörung begründet.

Es kann hier nicht unsere Aufgabe sein zu versuchen, diese verschiedenen Kombinationen und ihre Beziehungen zueinander einer weiteren Klärung näherzubringen, zumal wir hier noch ganz im Anfang stehen und uns mehr oder weniger in theoretischen Erörterungen ergehen müßten. Soweit zu diesem komplizierten Fragenkomplex noch etwas Wesentliches gesagt werden kann, sei unter anderen vor allem auf die entsprechenden Arbeiten von Gg. B. GRUBER und CURTIUS hingewiesen.

Die Art der Vererbung. Erwachsene. Bei der großen Anzahl von Familien, in denen durch 2 oder mehr Generationen hindurch Cystennieren von einem der Eltern auf Kinder und Kindeskinde vererbt werden, ist mit Sicherheit ein *dominanter Erbgang* anzunehmen. Diese Annahme wird von allen Autoren vertreten, die sich mit Untersuchungen über die Vererbung von Cystennieren befaßt haben. Es ist wichtig, auf die Tatsache hinzuweisen, daß die befallenen Mitglieder dieser Familien niemals als Neugeborene an ihren Cystennieren gestorben sind, sondern in den meisten Fällen sogar das Erwachsenenalter erreicht haben.

Für dominanten Erbgang spricht ferner die Beobachtung von BACHRACH (1934), nach der eine Frau aus zwei verschiedenen Ehen jedesmal mehrere Kinder mit Cystennieren hatte. Bei der Frau sind Cystennieren zwar nicht nachgewiesen, was aber bei der Schwierigkeit der Diagnose zumindest nicht gegen beginnende Cystennieren spricht. Jedenfalls ist es sehr unwahrscheinlich, daß ihre beiden Männer heterozygote Träger von recessiven Erbanlagen für Cystennieren gewesen seien.

Vielleicht müssen wir auch mit der Möglichkeit einer *unregelmäßigen Dominanz* rechnen, da in einigen wenigen Sippen neben einer direkten Vererbung Cystennieren auch in Seitenlinien auftreten, ohne daß in der Ascendenz Cystennieren festgestellt worden wären. Es ist aber auch sehr wohl möglich, daß in solchen Fällen auf das etwaige Vorkommen von Cystennieren nicht geachtet oder keine genaue Diagnose gestellt werden konnte.

Neugeborene. Ganz anders liegen nun die Verhältnisse bei den Cystennieren der Geschwister, die lebensunfähig waren oder als Neugeborene bald nach der Geburt gestorben sind. Es konnten im ganzen 17 derartige Familien aus der Literatur zusammengestellt werden. In keinem Fall fanden sich Angaben über Cystennieren bei den Eltern oder in der sonstigen Ascendenz. Auch ROSCHER (1933) konnte in keinem seiner 11 Fälle von Cystennieren bei lebensunfähigen Neugeborenen Auskunft über Vorkommen von Cystennieren in der Ascendenz erhalten, wengleich nur in einem Fall absolut zuverlässige Angaben vorlagen.

Bei den übrigen 24 Familien mit Cystennieren lediglich bei Geschwistern handelte es sich meist um erwachsene Personen oder um solche, die wenigstens die ersten Kindheitsjahre überlebt hatten. Eine genauere Kontrolle fast sämtlicher in der Literatur mitgeteilten Familien mit Cystennieren ergab ferner, daß in keinem Falle, von wenigen fraglichen Ausnahmen abgesehen, lebensunfähige

neugeborene Cystennierenträger neben lebensfähigen Mitgliedern mit Cystennieren vorkamen, und zwar weder in einzelnen Geschwisterschaften noch in Familien mit mehreren Generationen. In einigen Fällen war allerdings eine genauere Kontrolle nicht möglich, weil entweder die Angaben zu lückenhaft waren oder die Originalarbeit nicht zu beschaffen war.

Eine Ausnahme hiervon stellen vielleicht die Familien von HÖHNE (1896) und von LIGHTWOOD und LOOTS (1932) dar. Bei HÖHNE war eine Mutter an Cystennieren, Cystenleber und Ovarialcysten gestorben; eine 20jährige Tochter war an Cystenniere operiert worden und ein 9 Wochen altes Kind starb an einer Nierenkrankheit, die nach Ansicht des Autors womöglich auch eine Cystenniere gewesen ist. LIGHTWOOD und LOOTS beschrieben einen 4jährigen Jungen mit Cystennieren und 2 weitere Brüder von ihm, die mit 22 und 23 Monaten gestorben waren. Bei allen 3 Brüdern wurde eine Lebervergrößerung (Cystenleber?) festgestellt. Ob in diesen beiden Fällen wirklich Cystennieren vorgelegen haben, bleibt danach ungewiß.

Sofern diese beiden Ausnahmen nur scheinbare sind, kann mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß die *Cystennieren der lebensunfähigen Neugeborenen recessiv vererbt* werden. Ein recessiver Erbgang für Cystennieren bei Neugeborenen wurde schon von verschiedenen Autoren, unter anderen von WEITZ (1934) und von MARQUARDT (1934, 1936) angenommen. An dem vorliegenden weit größeren Beobachtungsgut hat sich diese Annahme nunmehr wiederum mit großer Wahrscheinlichkeit bestätigen lassen. Wir machen hier wie auch sonst gelegentlich in der Erbpathologie die Beobachtung, daß ein und dasselbe Leiden in seiner schweren Ausprägung recessiv und in seiner leichten Ausprägung dominant vererbt wird.

Erfahrungen über die Nachkommenschaft von Eltern, die *beide* Träger von Cystennieren waren, sind nicht bekannt. Es liegt aber die Vermutung nahe, daß dann wohl auch bei dominantem Erbgang eine mit dem Leben nicht vereinbare Form von Mißbildung entstehen würde, sofern Homozygotie vorläge.

Im übrigen sei darauf hingewiesen, daß weder unter den Familien mit erwachsenen noch unter denen mit lebensunfähigen neugeborenen Trägern von Cystennieren eine *Häufung von Verwandtenehen* festgestellt wurde. Allerdings ist auch wohl niemals auf diese Möglichkeit besonders geachtet worden. Lediglich THEILHABER (1899) hebt in einem Fall von doppelseitigen Cystennieren bei einem totgeborenen Kinde die Blutsverwandtschaft der Eltern hervor. Die Mutter hatte ihren Onkel geheiratet. Das Kind hatte außerdem noch links einen doppelten und rechts einen gespaltenen Ureter (Ureter fissus). Dieser eine Fall ist natürlich angesichts der großen Anzahl sonstiger isolierter und auch familiärer Fälle in keiner Weise verwertbar.

Isolierte Cystennierenfälle. Ein Problem bleiben schließlich noch die isolierten Fälle von Cystennieren. Auch hier sind keine Angaben über Häufung von Verwandtenehen bekannt, obwohl man am ehesten an recessiven Erbgang denken möchte. Es ist natürlich auch denkbar, daß sich in manchen Fällen isolierte Cystennieren aus nicht erblich bedingter Ursache heraus entwickeln können. Ferner besteht theoretisch die Möglichkeit, daß sich isolierte Fälle dominant oder zumindest unregelmäßig dominant vererben. Die Cystennieren der Erwachsenen können ja praktisch symptomlos verlaufen oder klinisch nicht diagnostiziert werden, so daß möglicherweise doch Cystennieren in der Ascendenz vorgekommen sind.

Es bleibt einer späteren Arbeit vorbehalten, gerade bei den isolierten Fällen systematische Familienuntersuchungen vorzunehmen, um diese Frage noch zu klären.

Tabelle 2. Angabe des Erkrankungs- und Todesalters von Cystennierenträgern in aufeinanderfolgenden Generationen zum Nachweis einer etwaigen Antizipation. [Kursive Zahl = weiblich, unterstrichene Zahl = Todesalter, waagerechter Strich (—) = keine näheren Angaben.]

Autor	Generation	Alter beim Auftreten der ersten Symptome	Alter bei der letzten Untersuchung bzw. Todesalter (unterstrichene Zahlen!)
HÖHNE (1896)	I	45	<u>49</u>
	II	20	—
BORELIUS (1901)	I	70	<u>71</u>
	II	38	<u>38</u>
LOVE und RICHMOND (1902)	I	54	<u>60</u>
	II	29	<u>51</u>
THOMPSON (1903)	I	44	<u>47</u>
	II	23	—
DUNGER (1904)	I	54	<u>54</u>
	II	26	<u>26</u>
BULL (1910)	I	41	47 <u>60</u>
	II	<u>40 24 26 31</u>	<u>44 39 35 33</u> —
	III	21	<u>25</u>
CRAWFORD (1923)	I	—	<u>77</u>
	II	59 etwa 45	<u>74</u> etwa 45
	III	— — 25 — 21 25 — 26 —	<u>58 45 38 43 40 39 27 34 34</u>
CAIRNS (1924/25)	I	36	<u>46</u>
	II	<u>46 41 36 31</u>	<u>46 51 48 39</u>
	III	<u>25 20 — 18 —</u>	<u>28 26 19 21 21</u>
FULLER (1928/29)	I	—	<u>53</u>
	II	<u>30 56</u>	<u>57</u> <u>74</u>
	III	29 <u>41 39 33</u>	45 <u>43 42 40</u>
	IV	— 13	16 18
CUMMING (1928)	I	—	<u>53</u>
	II	— — —	<u>48 45 40—50</u>
	III	17	<u>32</u>
	I	41	<u>42</u>
	II	— — — 33	<u>43 38 36</u>

Antizipation. Zum Schluß des vorliegenden Abschnittes über die Vererbung von Cystennieren sei auf eine Feststellung von CAIRNS (1925) hingewiesen, wonach die befallenen Mitglieder der jüngeren Generationen früher erkranken und sterben sollen als diejenigen der älteren Generationen. Diese als *Antizipation* bezeichnete Erscheinung, die auch bei anderen Erbleiden gelegentlich beobachtet wurde, glaubte CAIRNS an Hand einer tabellarischen Aufstellung des

Tabelle 2 (Fortsetzung).

Autor	Generation	Alter beim Auftreten der ersten Symptome	Alter bei der letzten Untersuchung bzw. Todesalter (unterstrichene Zahlen!)
SHAPIRO (1929)	I	<u>29</u> 36	<u>34</u> <u>37</u>
	II	13	19
	I	—	<u>53</u>
	II	<u>48</u> <u>52</u>	<u>50</u> <u>53</u>
	I	—	<u>50</u>
	II	— 31	<u>30</u> <u>37</u>
	I	<u>42</u>	<u>53</u>
	II	<u>27</u>	<u>29</u>
WEIDNER (1938)	I	—	<u>56</u>
	II	—	<u>35</u> — — <u>40</u>
	III	—	(zwischen 35 u. 40 †) 10
	I	—	<u>60</u>
	II	— — 45	<u>40</u> <u>42</u> <u>48</u>
	I	—	<u>50</u>
	II	<u>37</u> —	<u>37</u> 34

jeweiligen Erkrankungs- und Sterbealters als tatsächliches Vorkommnis bewiesen zu haben.

Um die Frage der Antizipation bei der Vererbung von Cystennieren an einem größeren und möglichst auslesefreien Beobachtungsgut nachzuprüfen, wurden in der nebenstehenden Tabelle 2 eine größere Anzahl von Familien mit näheren Angaben in Erweiterung der schon von CAIRNS gemachten Beobachtungen zusammengestellt. In der Tabelle ist jeweils das Alter der befallenen Familienmitglieder den einzelnen Generationen entsprechend untereinander geschrieben. Die in einer Zeile nebeneinander stehenden Zahlen gehören jeweils einzelnen Geschwisterschaften an. Wenn es sich um Frauen handelt, sind die Zahlen kursiv gedruckt. Unterstrichene Zahlen geben das Todesalter an. Die waagerechten Striche sollen Personen bedeuten, über die keine näheren Angaben vorliegen.

Bei Durchsicht der Tabelle ergibt sich nun, daß tatsächlich in den meisten Familien eine Antizipation deutlich erkennbar ist. Sowohl das Alter beim ersten Auftreten von Symptomen als auch das Todesalter bzw. das Alter bei der letzten ärztlichen Untersuchung liegt bei den Angehörigen der jüngeren Generationen früher als bei denen der älteren. Eine Ausnahme hiervon machen lediglich die Familien von CAIRNS und FULLER in der I. und II. Generation und die 2. Familie von SHAPIRO, während sowohl bei CAIRNS als auch bei FULLER in der II. und III. Generation eine Antizipation wieder ganz deutlich zum Ausdruck kommt. Wir können also die bereits von CAIRNS gemachten Beobachtungen auch an dem vorliegenden erweiterten Beobachtungsgut bestätigen.

Es ist nun aber nach allem, was wir über die Grundlagen der Vererbung wissen, sehr unwahrscheinlich, daß die Antizipation einem realen biologischen

Vorgang entspricht. Wir müssen vielmehr zur Erklärung der Antizipation mit LENZ (1936) annehmen, „daß die Angehörigen der älteren Generationen eine Auslese nach spätem Krankheitsausbruch darstellen und in den lebenden Generationen umgekehrt gerade solche Personen als krank befunden werden, bei denen das Leiden schon früh ausbrach, während jene Geschwister, die erst später erkrankten oder starben, noch gesund befunden werden“. Ferner kommt hier nun außerdem noch hinzu, daß Angehörige jüngerer Generationen bei diagnostisch unklaren Beschwerden um so eher auf Cystennieren verdächtig sind und dementsprechend untersucht werden, wenn bekannt ist, daß in der Familie bereits Cystennieren aufgetreten waren, ganz abgesehen davon, daß die urologische Diagnostik in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte gemacht hat.

Die Annahme einer Antizipation würde demnach einen statistischen Trugschluß bedeuten, so überzeugend auch die obige Tabelle für eine wirkliche Antizipation zu sprechen scheint. Es liegt daher auch kein Anlaß vor, die Lehre von der Antizipation, wie CAIRNS es wollte, an Hand der *scheinbar* zutreffenden Beispiele in Cystennierenfamilien zu stützen.

γ) Rassenhygiene.

Sterilisierung. Für eine *Sterilisierung* von Cystennierenträgern ist bemerkenswerterweise erstmalig der Amerikaner BRAASCH 1917 eingetreten; auch der deutsche Urologe WEIDNER hat 1938 die Forderung erhoben, daß die Träger von polycystischen Nieren sterilisiert werden müßten, da die Cystennieren zweifellos zu den schweren körperlichen Mißbildungen gehörten.

Demgegenüber ist zu sagen, daß eine Sterilisierung, wenn überhaupt, nur in ganz besonderen Ausnahmefällen in Erwägung gezogen werden kann.

Die schwerere Form der Cystennieren bei Neugeborenen, die sehr wahrscheinlich dem recessiven Erbgang folgt, merzt sich immer wieder von selbst aus, weil ihre Träger nicht lebensfähig sind; und die Cystenniere der Erwachsenen stellt ein Leiden dar, das sich im allgemeinen erst in einem vorgerückten Alter bemerkbar macht, viele Jahre symptomlos verläuft und oft nur geringe Beschwerden verursacht. Wenn nur eine Seite befallen ist, können außerdem bei entsprechender Indikation die Beschwerden durch eine Operation mehr oder weniger behoben werden. Nur wenn noch andere schwere Mißbildungen vorliegen, könnte gegebenenfalls eine Sterilisierung in Frage kommen.

Eheberatung. Von dem Eingehen einer Ehe ist unter Umständen dann abzuraten, wenn beide Partner aus Cystennierenfamilien stammen oder einer von ihnen Träger von Cystennieren ist. Die Frage nach etwaiger Nachkommenschaft ist aber wohl im allgemeinen zu bejahen, da hier ja dieselben Gesichtspunkte maßgebend sind, die von der Sterilisierung Abstand nehmen ließen.

Vor der Einheirat in Cystennierenfamilien hat übrigens 1929 auch SHAPIRO, ebenfalls ein Amerikaner, dringend gewarnt, da er in fast allen Fällen familiäres Vorkommen feststellen konnte.

2. Störungen der Nierenform.

Als Abweichung von der *normalen Bohnenform* unterscheidet man eine „gestreckte“ und eine „gedrungene“ Form. Man kann mit GG. B. GRUBER vermuten, daß diese zwei grundsätzlich verschiedenen Formen dem erblich bedingten Gesamthabitus des Menschen angepaßt sind. Auf Abb. 20 an späterer Stelle ist die normale Variabilität der Nierenform und der Lage schematisch dargestellt. Ferner findet man eine *persistierende fetale Lappung* der Niere als Ausdruck einer verlangsamten oder unfertigen Gestaltsentwicklung.

Auch beim *Nierenbecken* sind mehrere Variationen bekannt. Man unterscheidet zwischen einem sackartigen, ampullären und einem verästelten Nierenbecken und kennt nach HYRTL und v. GAZA verschiedene Unterformen (Abb. 12 bis 18). Nach HYRTL gleicht kein Nierenbecken dem anderen, selbst nicht das rechte und linke ein und desselben Menschen. Hier gibt es alle Übergänge von harmlosen physiologischen Varianten bis zu solchen Formen, die Abflußstörungen bedingen können. Auf ein konkordantes, von RÖSSLE (1937) beschriebenes Zwillingsetenpaar ohne genauen Eihautbefund wurde bereits bei Behandlung der normalen Eigenschaften hingewiesen (S. 825). Über die Erblichkeit dieser

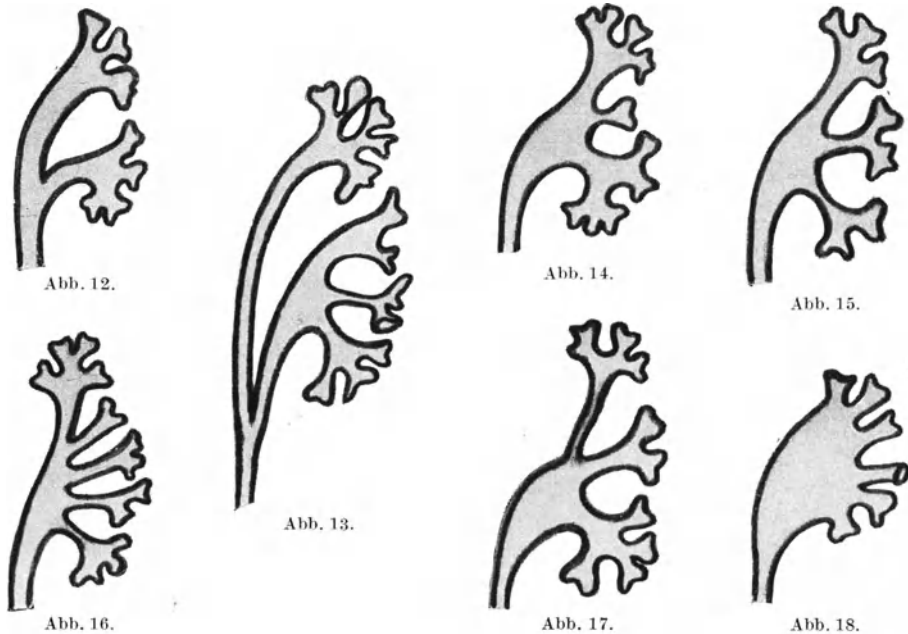


Abb. 12—18. Verschiedene Formen des Nierenbeckens. (Nach v. GAZA.)

Variationen ist nichts bekannt. Nach Gg. B. GRUBER sollten die modernen Methoden der Urologie ein Anlaß sein, den Nachweis familiärer Übereinstimmungen als Folge gleicher Erbanlagen zu versuchen,

Formabweichungen der einzelnen Niere sind meist kombiniert mit einer *Nierenverlagerung*. Man kennt *pilz-*, *kuchen-* oder *schildähnliche*, auch *hufeisen-*, *klumpen-* und *diskusähnliche* Formen.

RÖSSLE (1937) stellte bei eineiigen fast ausgetragenen männlichen Zwillingseten mit einer Länge von 49 und 51 cm konkordant *Kuchennieren* fest, bei weiblichen zweieiigen Zwillingseten mit einer Länge von 40 und 40,5 cm dagegen nur bei dem einen Partner eine *Kuchenniere*.

Eine weitere Zwillingsetenbeobachtung, die in diesem Zusammenhang erwähnt werden kann, teilen LIEBENAM (1935) und LÜCKE (1937) mit.

Es handelt sich um ein neugeborenes weibliches eineiiges Zwillingsetenpaar, dessen eine Partnerin frei von Mißbildungen war, während sich bei der anderen multiple Mißbildungen zeigten, in deren Folge sie am 4. Tage unter Anfällen von Cyanose starb. Die Sektion ergab folgenden Befund: Totaler Defekt der unteren Brustwirbelsäule und der ganzen Lendenwirbelsäule vom 8. Brustwirbel abwärts mit rudimentärer Ausbildung des 8. Brustwirbels. Rippen- und Wirbelsäulendefekt. Hypoplasie der gesamten Bauchmuskulatur. *Kuchennieren beiderseits bei Beckennieren rechts*. Hypoplasie der Darmbeinschaufeln. — Nach Ansicht der

Verfasser handelt es sich wahrscheinlich um eine dysraphische Störung in der Anlage der Chorda-Mesodermplatte. Eine sichere Entscheidung, ob man eine endogene oder exogene Entstehung annehmen muß, ist nicht möglich.

Es können auch *beide* Nieren miteinander verschmolzen sein, entweder symmetrisch bilateral oder asymmetrisch unilateral. Die häufigste *Formabweichung der verschmolzenen Nieren* ist die *Hufeisenniere* (Abb. 19). Gelegentlich haben solche Nieren 3—4 Nierenbecken und 4 getrennt mündende Ureteren.

RÖSSLE (1937) fand bei dem einen von 2 Geschwistern eine Hufeisenniere, bei dem anderen eine Dystopie der Niere. Er weist bei dieser Gelegenheit

darauf hin, daß eine rein lokalistische Betrachtungsweise bei der Untersuchung nach der inneren Ähnlichkeit blutsverwandter Personen nicht genügend sei.

ROSCHER (1933) beschrieb ein diskordantes weibliches Zwillingpaar, dessen eine Partnerin multiple Mißbildungen, unter anderen eine Hufeisenniere aufwies und nur etwa 30 Wochen lebte. Die Zwillingsschwester zeigte keine Mißbildungen. Leider konnte nicht festgestellt werden, ob es sich um EZ oder ZZ gehandelt hatte.

Die Sektion ergab unter anderem im einzelnen folgenden Befund: *Hufeisenniere*; die Nieren waren im oberen und mittleren Teil zusammengewachsen; von *einem* Nierenbecken im mittleren Teil der Nieren gingen 2 Harnleiter aus. Ferner Defekte des Septums atriorum et ventriculorum, mangelhafte Entwicklung der Arteria pulmonalis, Hypoplasie des Gehirns; Palatoschisis, Pes equinovarus sinister; Defekt beider Daumen; die 4. und 5. Zehe des linken Fußes waren zusammengewachsen, am rechten Fuß fehlte eine Zehe.

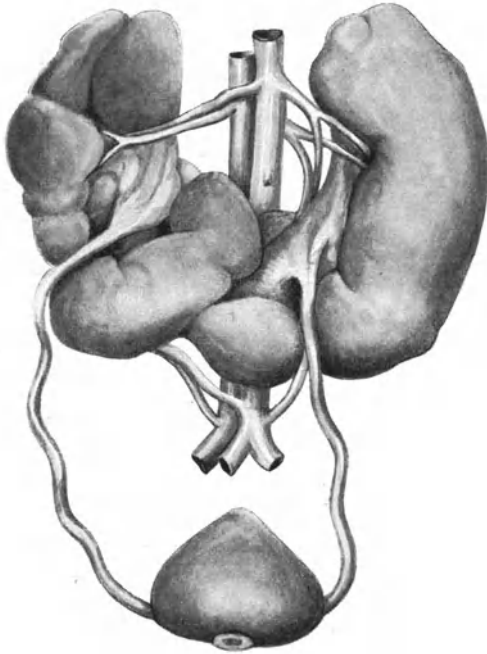


Abb. 19. Hufeisenniere. (Nach Gg. B. GRUBER.)

In diesem Zusammenhang sei auch auf das von RÖWER (1936) beschriebene und bei den Cystennieren erwähnte unfreie EZ-Paar (Pleothorakopagen) hingewiesen, bei dem der eine Partner eine hufeisenförmige Verschmelzungsniere, der andere rechts eine zwerghaft cystöse Niere hatte.

Schließlich ist noch ein von YOSHIOKA (1935) beobachtetes konkordantes EZ-Paar mit Hufeisennieren zu erwähnen.

Diese zwar spärlichen und auch nicht immer eindeutigen Befunde machen doch das Mitwirken von erblichen Faktoren bei der Entstehung von Hufeisennieren immerhin wahrscheinlich.

3. Störungen der Nierenlage.

Die Nierendystopien.

Die angeborenen *Störungen der Nierenlage*, die *Nierendystopien*, stellen nach Gg. B. GRUBER die gewöhnlichste Entwicklungsstörung am ganzen Harnapparat dar. Die noch innerhalb der Norm liegende Variabilität der Lage ist

auf der schon bei den normalen Variationen der Nierenform erwähnten Abb. 20 dargestellt. Bei den abnormen Zuständen unterscheidet man wieder verschiedene Formen. So gibt es eine *Verlagerung ins Becken*, eine *Verlagerung kranialwärts* bei Zwerchfellhernien und eine „*gekreuzte Dystopie*“ bei einer Verlagerung auf die andere Seite, wobei im allgemeinen das Organ fest liegt im Gegensatz zur Wanderniere, die beweglich ist. Zu praktisch wichtigen Komplikationen können solche Nierenverlagerungen durch die gestörten Gefäßverhältnisse führen. Wegen der oft vorhandenen abnormen Form des Nierenbeckens begünstigen sie gelegentlich auch die Entwicklung einer Hydronephrose.

Die *Entstehung* der Dystopien und im Zusammenhang damit auch der Nierenverschmelzung ist nach Gg. B. GRUBER ursprünglich in einer unregelmäßigen Entwicklung bzw. Ausdehnung des mesenchymalen Blastems zu suchen. Die dystope Niere wird auf dem normalen Entwicklungsweg von der Beckenregion in die Lendengegend vorzeitig angehalten und bleibt mehr oder weniger fixiert an abnormer Stelle liegen. Inwieweit hier neben endogenen Vorgängen auch mechanische Einwirkungen aus anderen Körperregionen mitspielen, ist nicht sicher zu sagen. Der Zeitpunkt der Manifestation liegt zwischen dem 1. Fetalmonat und dem 1. und 2. Lebensjahr.

Diesen angeborenen primären Nierendystopien steht eine erworbene scheinbare Nierendystopie gegenüber, die man gemeinhin als *Wanderniere* bezeichnet. Da die Wanderniere als erworbene scheinbare Nierendystopie in mancher Hinsicht der angeborenen primären Nierendystopie ähnlich ist und sich auch bei ihr gewisse Beziehungen zu dysontogenetischen Vorgängen finden, soll sie im Anschluß hieran als Anhang behandelt werden.

Die angeborenen Nierenverlagerungen sind offenbar nicht selten. Die Angaben über die *Häufigkeit* auf Grund großer Sektionsstatistiken schwanken nach Gg. B. GRUBER zwischen 0,20% und 0,38%. BÜTTNER (1936) errechnete nach einer Zusammenstellung aus der Literatur, daß unter 43080 Obduktionen 1,34% Dystopien vorkommen. Nach BÜTTNER machen sie etwa $\frac{1}{4}$ aller praktisch wichtigen Nierenmißbildungen aus. Sie werden aber auf dem Sektionstisch bei weitem nicht so häufig festgestellt, wie sie vom Arzt vermutet werden.

Die *linke Seite* ist etwas stärker beteiligt als die rechte. Die Verteilung auf die beiden *Geschlechter* ist ungefähr gleich.

BAUMM (1922), PAGEL (1923), FOLKE SETTERGREN (1933) u. a. weisen auf die Kombination der dystopischen Niere mit Mißbildungen der Blase, des Enddarms und der Genitalien hin.

Über die als immerhin sehr wahrscheinlich anzunehmende *Erblichkeit* der Nierendystopien ist nur wenig Positives bekannt. Das von RÖSSLE beschriebene Vorkommen einer Nierendystopie bei dem einen und Hufeisenniere bei dem anderen von 2 Geschwistern wurde schon bei Behandlung der Hufeisenniere erwähnt.

Über einen allerdings nicht verwertbaren *Zwillingsfall* berichtete ENGER (1933). Er fand bei einer 35jährigen Patientin eine rechtsseitige Beckenniere mit fortgeschrittener sekundärer Schrumpfniere bei Aplasie der linken Niere

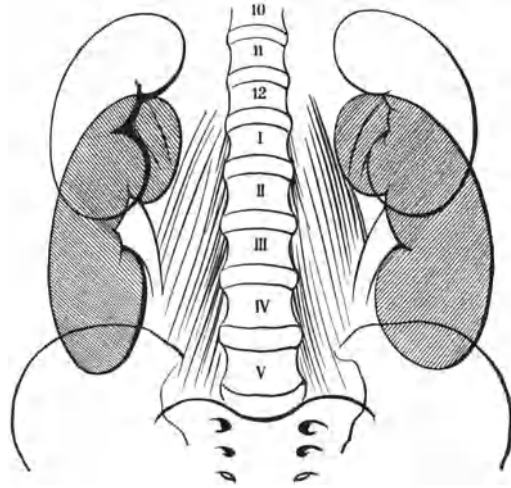


Abb. 20. Extreme der Variationen in der Länge und Lage der Nieren. (Nach CORNING.)

und der Genitalorgane. Die Zwillingsschwester starb mit 2 Jahren an „Zahnkrämpfen“. Ferner sei auf die beiden Störungen der Nierenform schon erwähnten von LIEBENAM und LÜCKE beobachteten diskordanten EZ mit Becken- und Kuchenniere hingewiesen (S. 845).

Anhang: Die Wanderniere.

Die *Wanderniere* gehört nicht zu den eigentlichen Entwicklungsstörungen der Niere, wird aber aus den eingangs schon erwähnten Gründen zweckmäßigerweise an dieser Stelle besprochen. Sie wird auch als *verlagerte gesenkte Niere bei beweglichem Organ*, als *Ren mobilis* oder *dislocatus* oder als *Nephroptosis* bezeichnet.

Eine ausführliche Darstellung bringt FLÖRCKEN im Handbuch der Urologie, die den folgenden Ausführungen teilweise zugrunde liegt.

Wie der Name schon andeutet, handelt es sich bei der *Wanderniere* um ein abnorm bewegliches Organ, das in der Lage ist, zumindest vorübergehend den ihm normalerweise zukommenden Platz zu verlassen. Die Ursache hierfür ist ganz allgemein in einer schwachen Entwicklung und Lockerung der bindegewebigen Befestigungsmittel, insbesondere der *Fascia renalis* zu suchen. Begünstigend wirkt ferner eine flache, nach unten zu sich breit öffnende Form der Nierennische, durch die das Organ leicht, ohne Widerstand zu finden, hinabgleiten kann. Schlanke langbrüstige Menschen mit palpablen Nieren sind besonders zur *Wanderniere* disponiert. Gelegentlich kann die ursprünglich bewegliche *Wanderniere* durch entzündliche Vorgänge in ihrer Nachbarschaft an einer abnormen Stelle fixiert werden.

Ist die *Wanderniere* selbst auch eine erst in späteren Jahren *erworbene* Anomalie, so ist doch die primäre Bindegewebsschwäche auf eine *angeborene Anlage* zurückzuführen. Von verschiedenen Autoren, z. B. von K. H. BAUER, BIER, FLÖRCKEN, MARTIUS, PAYR, POSNER u. a., ist wiederholt die Auffassung vertreten worden, daß diese Anlage lediglich ein Bestandteil des umfassenderen *asthenischen Konstitutionstyps* von STILLER (1896) sei. Das Wesen dieses Konstitutionstyps ist neben anderen Symptomen in einer allgemeinen Bindegewebsschwäche zu suchen, die unter anderem zu verschiedenen Organptosen führt. Bei derartigen Patienten lassen sich oft eine allgemeine Senkung der Baucheingeweide, insbesondere doppelseitige *Wandernieren* sowie Hernien, Prolapse und Venenerweiterungen feststellen. Es kann aber im Sinne der Teilvarianten von MARTIUS auch zur Ausbildung von lediglich *lokalen* Bindegewebsschwächen kommen. Anscheinend ist auf diese Weise auch das einseitige Vorkommen einer *Wanderniere* zu erklären. Schon GLÉNARD (1893) wies darauf hin; seiner Ansicht schlossen sich auch STILLER, ALBARRAN, ISRAEL u. a. an.

Klinisch kann sich die *Wanderniere* in unbestimmten Beschwerden und stärkeren Schmerzen in der Nierengegend, im Rücken und in der entsprechenden Bauchseite, ferner in Magen- und Darmstörungen und gelegentlich sogar in gefährlichen und äußerst schmerzhaften sog. „Stilattacken“ infolge Einklemmung und Stildrehung äußern. Daneben finden sich allgemeine funktionelle Beschwerden, wie sie dem *asthenischen Konstitutionstyp* eigen sind. Es sei aber ausdrücklich betont, daß diese genannten Symptome nur bei einem kleineren Teil von *Wandernierenträgern* in Erscheinung treten.

Es wird behauptet, daß *Wandernieren* zur Entstehung von Nierentuberkulose und Tumoren *disponieren*. Bei rechtsseitiger *Wanderniere* können unter Umständen Magen-Darmstörungen, Cholecystopathien und chronische Blinddarm-entzündungen entstehen.

Die *rechte Seite* ist häufiger befallen als die *linke*, wahrscheinlich deswegen, weil links die ZUCKERKANDISCHE Fascie stärker ausgebildet ist und daher

günstigere Fixationsverhältnisse vorliegen. Außerdem liegt die rechte Niere schon normalerweise etwas tiefer als die linke. Ferner wird die rechte Niere durch Coecum und Duodenum offenbar ungünstig in seiner Lage beeinflusst.

Hinsichtlich der *Beteiligung der Geschlechter* läßt sich auf Grund von klinischen und pathologisch-anatomischen Statistiken sagen, daß die Wanderniere bei *Frauen häufig*, bei *Männern* dagegen *selten* vorkommt. Dies dürfte seinen Grund vor allem in dem an sich schwächeren Bindegewebsapparat der Frau haben, ferner in dem verhältnismäßig breiten Becken sowie in der flacheren und nach unten an Durchmesser stärker zunehmenden Nierennische.

Wandernieren treten meist erst in einem *Alter* von 30—40 Jahren und selten vor dem 3. Lebensjahrzehnt auf.

Eine *Erblichkeit* der Wanderniere als Symptom einer allgemeinen oder speziell die Nieren betreffenden Organptose ist wiederholt vermutet und auch nachgewiesen worden, so z. B. von BIER, PAYR, LINDNER, WOLKOW und DELITZIN, ALBARRAN, STIFLER sowie K. H. BAUER. LUXENBURGER u. a. haben die Erblichkeit der allgemeinen Bindegewebschwäche auch durch *Zwillingsuntersuchungen* belegen können. Starke Abmagerung, Erschlaffung der Bauchdecken nach Geburten sowie Traumen sollen *auslösende Ursachen* darstellen.

Weitere Einzelheiten über diesen Fragenkomplex finden sich in dem Kapitel von K. H. BAUER über die Erbpathologie des menschlichen Stützgewebes.

Gesicherte *familiäre Beobachtungen* sind selten. ALBARRAN (1895) beobachtete Wanderniere bei 2 Schwestern, STIFLER (zit. nach CHWALLA, 1933) bei Mutter und Tochter und ISRAEL (1925) ebenfalls bei Mutter und Tochter sowie bei Schwestern.

Über den *Erbgang* ist nichts Sicheres bekannt. Das mehrfach beobachtete Vorkommen bei Mutter und Tochter spricht für *Dominanz*. Die auffallende Häufung beim weiblichen Geschlecht könnte als geschlechtsabhängige Vererbung bezeichnet werden (CHWALLA 1933). Eine Geschlechtsbegrenztheit der Erb-anlage liegt aber nicht vor.

4. Störungen der Nierenzahl und Nierengröße.

Nierenmangel. Bei schweren allgemeinen Mißbildungen findet sich gelegentlich ein beidseitiger *Nierenmangel*. In etwa 2‰ der Leichensektionen kommt ferner einseitiger Nierenmangel vor, eine Tatsache, die praktisch unter Umständen von großer Wichtigkeit sein kann. Wie auch bei den bisher besprochenen Anomalien wird häufig eine Kombination von Nierenmangel mit anderen Fehlbildungen des Urogenitalapparates angetroffen.

Einseitiger Nierenmangel ist gelegentlich bei Doppelbildungen beobachtet worden, worauf vor allem Gg. B. GRUBER (1937) hinweist. So fehlte, wie FRÄDRICH (1936) berichtet, bei einem Pygopagen die eine Niere und der Harnleiter, während bei dem anderen Partner die Harnorgane in der normalen Anzahl vorhanden waren. Ferner wurden von Gg. B. GRUBER (1931) sowie BUSSE (1929) zweiköpfige Monstren mit nur 3 unteren Gliedmaßen (Ileo-Thorakopagen) beschrieben, von denen einige nur 2 Nieren hatten. In anderen Fällen wurden bei solchen Doppelbildungen 4 normal ausgebildete Nieren gefunden. Man hatte den Eindruck, daß die Entwicklungsstörungen weitgehend durch die räumlichen Verhältnisse bedingt waren, so daß man zwar eine endogene, aber keine unmittelbar erblich bedingte Ursache annehmen darf.

Abgesehen von dem schon bei der Nierendystopie erwähnten, leider nicht verwertbaren Zwillingsfall mit Aplasie einer Niere von ENGER (1933) liegen sonstige Familien- und Zwillingsbeobachtungen aber noch *nicht* vor.

Dagegen hat BAGG (1929) sehr interessante *Züchtungsversuche an röntgenbestrahlten Ratten und Mäusen* angestellt. Seine Untersuchungen erstreckten sich über 6 Jahre und umfaßten 6600 Autopsien. Darunter fanden sich 1057 Tiere mit Nierendefekten, die in der 5. Filialgeneration auftraten. Bei 630 Tieren fehlte eine Niere, bei 334 beide. Bei weiteren Tieren fanden sich Abweichungen in der Nierengröße und sonstige Störungen, die später noch besprochen werden. Bei einer Kreuzung zwischen zwei Solitärnieren-tieren fand er in der Nachkommenschaft 57% Solitärnieren. Außerdem wurden noch andere Störungen, z. B. Hodenveränderungen beobachtet, ferner in früheren Versuchen auch Augen- und Extremitätendefekte (Klumpfuß, Syndaktylie, Hypodaktylie und Polydaktylie), sowie Zirkulationsstörungen wie Lymph-

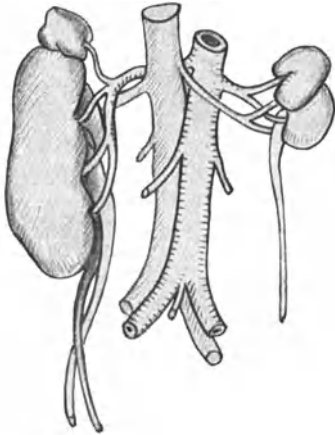


Abb. 21. Linksseitige Zwergniere. (Nach Gg. B. GRUBER und BING.)

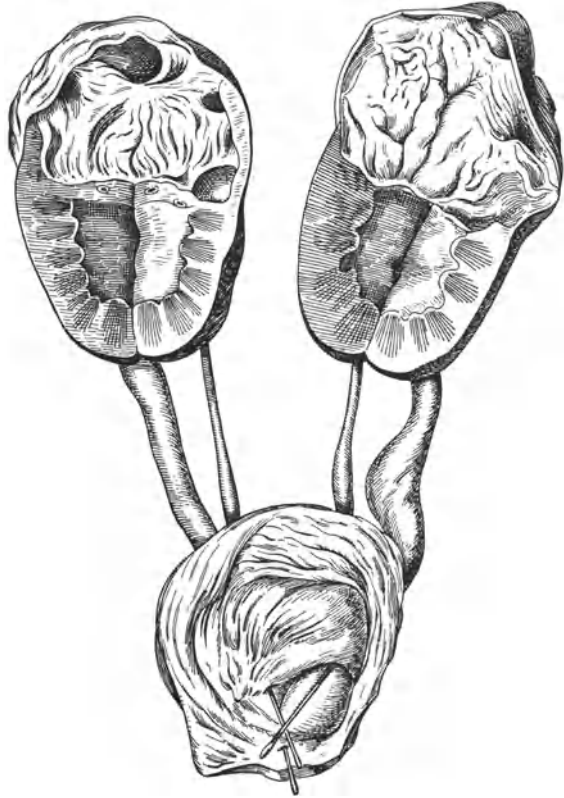


Abb. 22. Beiderseitige Langnieren mit jeweiliger Harnleiterverdoppelung und Hydronephrose beider konischen Nierenhälften. (Nach REINFELDER.)

stauungen und subcutane Blutungen. Besonders bemerkenswert ist die Tatsache, daß bei allen Gruppen die männlichen Tiere und ferner die linke Niere häufiger betroffen waren.

Kleinheit einer Niere („Zwergniere“). *Kleinheit oder Hypoplasie* einer Niere (Abb. 21) ist oft mit Hyperplasie der anderen Niere kombiniert. Häufig sind hypoplastische Nieren auch sonst in ihrer Form und Größe pathologisch verändert, wie Abb. 2 zeigt. HEINS (1937) berichtet von einem Thorakopagen, dessen einer Partner beiderseits hypoplastische Nieren, ferner Störung der Kloakendifferenzierung, Mastdarmatresie, Mangel einer ausgebildeten Harnblase und jederseits Einmündung des Ureters in den Samenleiter aufwies. Der andere Partner war völlig normal.

Ferner fanden sich auch bei den schon erwähnten röntgenbestrahlten Mäusen (BAGG) 25 Tiere mit einer Nierenhypoplasie.

Vergrößerung einer Niere. *Eine Nierenhyperplasie* findet sich umgekehrt vor allem bei einseitigem Fehlen einer Niere oder bei sonstigen Mißbildungen. Unter anderem sind sog. „Langnieren“ mit zwei Nierenbecken beobachtet

worden (Abb. 22). Es kann dann zur Ausbildung einer „Hemihydronephrose“ kommen. Familien- oder Zwillingsbeobachtungen liegen nicht vor.

Überzählige Nieren. Gelegentlich wird eine *überzählige Niere*, eine *Triplicitas renum*, beobachtet. Einzelheiten darüber bringen GEISINGER (1937) sowie PAPIN (1931) und Mitarbeiter. GEISINGER stellte 40 Fälle von überzähligen 3. Nieren aus der Weltliteratur zusammen.

Eine recht interessante Beobachtung von Nierenverdoppelung innerhalb zwei Generationen teilt VVEDENSKY (1935) mit. Er operierte ein 5jähriges Kind wegen einer Doppelnieren und stellte später auch bei dem Vater eine Nierenverdoppelung auf beiden Seiten mit Erweiterung der Nierenbecken fest.

5. Hydronephrose.

Die *Hydronephrose* oder *Sackniere* besteht in einer abnormen Ausdehnung des Nierenbeckens (Abb. 2, 22, 23). Hydronephrosen neigen aus verschiedenen Gründen zu Infektionen und können schließlich zu hydronephrotischen Schrumpfnieren führen, die im Zusammenhang mit den genuinen Schrumpfnieren bei Behandlung der doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankheiten noch erwähnt werden.

Eine Darstellung der verschiedenen Entstehungsmöglichkeiten sowie wichtige klinische Einzelheiten bringen u. a. O. RUMPEL (1927), Gg. B. GRUBER (1934) und ANDLER (1928).

Hydronephrosen sind entweder kongenital vorhanden oder entwickeln sich im späteren Verlauf des Lebens. Nach Gg. B. GRUBER gibt es keine „kongenitale“ Hydronephrose an sich, sondern nur eine Hydronephrose auf Grund einer kongenitalen Abflußbehinderung in den Harnwegen. Neben den angegebenen zumeist durch Entwicklungsstörungen bedingten Ursachen kommen auch verschiedene erworbene Zustände ätiologisch in Betracht. Im einzelnen sind hier nach ANDLER, FRANGENHEIM, GRUBER, CHWALLA Bildungsstörungen am Nierenbecken selbst, ferner Anomalien der Ureterlichtung und Uretermündung, Harnröhrenverengung sowie schlecht behandelte Phimosen zu nennen. Ferner werden spastische Zustände am Nierenbeckenhals, bedingt durch einen Hypertonus der Blasenhalmsmuskulatur oder eine idiopathische Sphinkterhypertonie der Harnblase, angenommen. Hierher gehören wahrscheinlich auch solche Fälle, bei denen pyelographisch beträchtliche Erweiterungen des Nierenbeckens

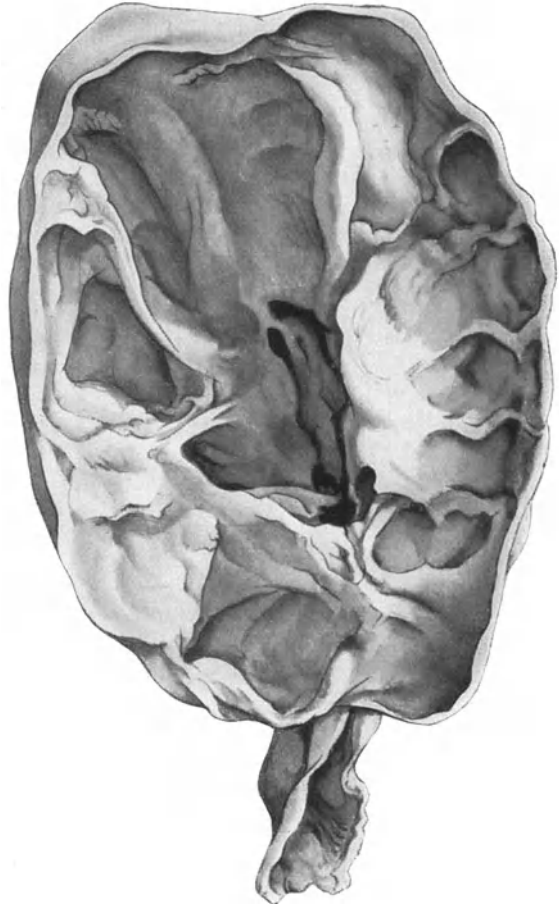


Abb. 23. Hochgradige Hydronephrose. (Nach Gg. B. GRUBER.)

festgestellt werden, ohne daß sich anatomisch faßbare Weghindernisse nachweisen ließen. Mit RUBRITIUS (zit. nach CHWALLA 1933) und POSNER (1924) könnte man an eine erblich bedingte Komponente dieses Muskelhypertonus denken. CHWALLA (1933) will die idiopathische Sphinkterhypertonie häufig bei ausgesprochenen Neurasthenikern oder Neuropathen gefunden haben.

Bei den schon mehrfach erwähnten *röntgenbestrahlten Mäusegenerationen* (BAGG) fanden sich auch 48 von 1057 Tieren mit Hydronephrosen, und zwar bei 47 Tieren einseitig und bei 1 Tier doppelseitig. Die Hydronephrose war kombiniert mit Aplasie oder Hypoplasie der Nieren.

II. Entwicklungsstörungen der Harnleiter.

Die Entwicklungsstörungen der Harnleiter lassen sich nach ähnlichen Gesichtspunkten wie die der Nieren einteilen. Auf die komplizierten entwicklungsgeschichtlichen Vorgänge und weitere Einzelheiten kann an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden. Häufig finden sich die verschiedenen Störungen kombiniert miteinander. Aus einigen Familien- und Zwillingsbeobachtungen geht hervor, daß die *Erblichkeit* bei der Entstehung von Harnleiternißebildungen eine gewisse Rolle spielt. Auch hier sind Kombinationen mit verschiedenen anderen Mißebildungen des Urogenitalsystems bekannt, auf die u. a. KIELLEUTHNER (1924) hingewiesen hat.

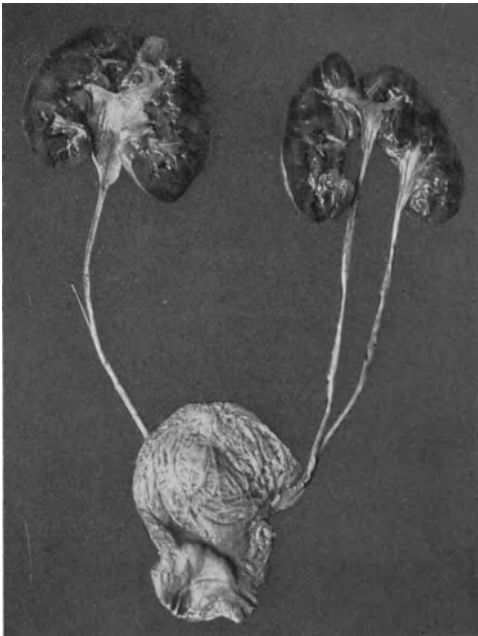


Abb. 24. Ureter fissus der linken Seite.
(Nach Gg. B. GRUBER.)

Störungen der Harnleiterform.
Unter den als *Störungen der Harnleiterform* zusammengefaßten Mißebildungen werden *Hypoplasien* mit Verengungen der Lichtung und mit unvollständigem Auswachsen oder stellenweisen Auftreibungen und ferner *Hyperplasien* mit Vergrößerungen bis zum Kaliber des Dünndarms beobachtet. Entsprechende Familien- oder Zwillingsbeobachtungen liegen nicht vor.

Störungen der Zahl, des Verlaufs und der Lage der Mündungen der Harnleiter. Etwas mehr läßt sich über die Erblichkeit der Störungen der *Harnleiterzahl*, des *Harnleiterverlaufs* und der *Lage der Harnleitermündungen* aussagen. Hierzu gehört einerseits das *Fehlen* eines oder beider Harnleiter, andererseits die *Harnleiterüberzahl*, der *Ureter fissus* oder gespaltene Harnleiter, der *Gabelharnleiter* und der *Ureter duplex* oder Doppelureter (Abb. 22, 24). Ferner werden *abnormer Verlauf* und *Schlingelung* des Harnleiters als primäre oder sekundäre Störungen infolge von Nierenverlagerung beobachtet. Nach BÜTTNER (1936) ergibt sich aus den größeren Zusammenstellungen, daß bei etwa 2% der Sektionen und bei 25% aller Nieren- und Harnleiternißebildungen Harnleiterverdoppelungen gefunden werden.

Bei den *Störungen der Lage der Harnleitermündung* unterscheidet man intravesikale und extravasikale Dystopien. Bei Doppelureteren kann der eine Teil

Tabelle 3. Familiäres Vorkommen von Entwicklungsstörungen der Harnleiterzahl und des Harnleiterverlaufs mit teilweise doppeltem oder gespaltenem Nierenbecken bei Geschwistern.

Autor	Familienmitglieder	Diagnose	Bemerkungen
RITTER(1935) u. STEINLIN (1936)	<i>Familie M.</i>		
	1. Mutter, 64 J.	Keine anatomischen Anomalien	Chronische Pyelitiden und Nierenschmerzen
	2. Sohn, 41 J.	Beiderseits deutliche Spaltung des Nierenbeckens	—
	3. Tochter, 30 J.	Beiderseits Andeutung von Nierenbeckenspaltung	—
	4. Tochter, 26 J.	Rechts Spaltung des Nierenbeckens angedeutet, links Ureter fissus im oberen Drittel	2 Monate nach einer Geburt heftige Schmerzen in der linken Lendengegend
	<i>Familie L.</i>		
	1. Schwester, 41 J.	Rechts Spaltung des Nierenbeckens, links Nierenbecken o. B.	Bisweilen Miktionsbeschwerden
	2. Bruder, 35 J.	Ureter fissus links, rechtes Nierenbecken normal	Schmerzen im Oberbauch, Ulcusverdacht
	3. Bruder, 29 J.	Rechts Nierenbeckenspaltung angedeutet, linkes Nierenbecken o. B.	Keine Nieren- oder Blasenbeschwerden
	<i>Familie H.</i>		
1. Mutter, 52 J.	Beide Nierenbecken o. B.	} Gesund, keine Nieren- oder Blasenbeschwerden	
2. Sohn, 26 J.	Beide Nierenbecken o. B.		
3. Tochter, 25 J.	Rechtes Nierenbecken erweitert; links Ureter fissus und oberer Teil des Nierenbeckens nelkenförmig	Mit 21/2 J. Nephritis, Cystitis und Pyelitis	
4. Sohn, 22 J.	Rechts großes Nierenbecken, links beginnende Hydro-nephrose	Anamnese o. B.	
5. Tochter, 19 J.	Beide Nierenbecken o. B.	Keine Nieren- oder Blasenbeschwerden	
6. Sohn, 18 J.	Beide Nierenbecken o. B.	Keine Nieren- oder Blasenbeschwerden	
7. Sohn, 15 J.	Rechtes Nierenbecken erweitert, Ureter geschlängelt, linkes Nierenbecken o. B.	Keine Nieren- oder Blasenbeschwerden	
8. Tochter, 14 J.	Rechtes Nierenbecken erweitert, linkes Nierenbecken normal	Keine Nieren- oder Blasenbeschwerden; kongenitales Vitium cordis	
9. Tochter, 12 J.	Rechtes Nierenbecken erweitert mit weitem Ureter, linkes Nierenbecken normal	Keine Nieren- oder Blasenbeschwerden	
10. Tochter, 11 J.	Linkes Nierenbecken doppelt so weit wie das rechte	Keine Nieren- oder Blasenbeschwerden	

durch den Blasenschließmuskel hindurch verlaufen und in die Harnröhre oder Vulva münden. Derartige Störungen können dann je nach den näheren Umständen eine „Hemihydronephrose“ oder auch eine Harninkontinenz zur Folge haben. Die in der Weltliteratur beschriebenen Fälle von extravasikaler Harnleitermündung sind von THOM (1928) und GLOOR (1938) nach verschiedenen Gesichtspunkten zusammengestellt. THOM hatte insgesamt 185 Fälle, GLOOR noch 86 weitere Fälle in den letzten 10 Jahren gefunden. Im ganzen waren wesentlich mehr Frauen als Männer befallen.

Tabelle 4. Familiäres Vorkommen von Entwicklungsstörungen der Harnleiterzahl, des Harnleiterverlaufs und der Lage der Harnleitermündung mit teilweise doppeltem oder gespaltenem Nierenbecken in 2 Generationen.

Autor	Familienmitglieder	Diagnose	Klinische Befunde
MONTICELLI (1931/32)	1. Zwillingmädchen EZ, 6 J.	Ureter duplex und abnormer Verlauf	Bei beiden Partnerinnen Mündung des überzähligen Ureters in die Vulva. Enuresis „Essentielle, irreguläre Enuresis“ bis zum 16. Lebensj.
	2. Mutter	Ureter duplex (?) und abnormer Verlauf (?)	
ZVETKOW (1933)	1. Mutter	Ureter duplex	Rechtsseitige Verdoppelung der oberen Harnwege ohne klinische Erscheinungen Rechts und links Ureter duplex. Rechts mündet ein Ureter extravasikal, daher Enuresis
	2. Tochter, 8 J.	Ureter duplex, Enuresis	
RITTER(1935) u. STEINLIN (1936)	<i>Familie W.</i> S. Sippen- tafel Abb. 25	Ureter duplex, Nierenbeckenspaltung, Hydronephrose, Wanderniere und Enuresis	S. Sippen- tafel mit Legende! Abb. 25
	<i>Familie N.</i> 1. Vater, 53 J. † 2. Mutter, 61 J. 3. Tochter, 34 J. 4. Sohn, 33 J. 5. Tochter, 31 J. 6. Tochter, 25 J. 7. Sohn, 22 J.	— Hydronephrose rechts Beiderseits doppelte Nierenbecken und doppelte Uretermündungen Beide Nierenbecken o. B.	Diabetes, Arteriosklerose Keine Nieren- oder Blasenkrankheit Häufig Cystopyelitis Keine Nieren- oder Blasenbeschwerden
RÖSSLE (1937)	1. Vater 2. Sohn	Ureter duplex Ureter duplex	— —

RITTER (1935) und STEINLIN (1936) haben 5 *Familien* beschrieben, in denen Störungen der Harnleiterzahl, des Harnleiterverlaufs und der Lage der Harnleitermündung mit teilweise doppeltem oder gespaltenem Nierenbecken mehrfach bei Geschwistern und in 2 Generationen vorkommen. 3 weitere Familien werden von MONTICELLI (1931), ZVETKOW (1933) und RÖSSLE (1937) mitgeteilt, die je einmal bei Mutter und Tochter bzw. Vater und Sohn derartige Störungen beobachteten. In Tabelle 3 und 4 sind diese 8 Familien getrennt nach 1 und 2 Generationen in der zeitlichen Reihenfolge ihrer Veröffentlichung mit näheren Einzelheiten dargestellt. Eine der Familien von RITTER und STEINLIN ist als Sippen-*tafel* mit Legende in Abb. 25 wiedergegeben. In der Familie von MONTICELLI handelt es sich um eineiige *Zwillingsschwestern*. Bei beiden fand sich ein überzähliger Harnleiter, der mit einer freien Öffnung oberhalb des Hymenalarandes in die Schleimhaut der Vulva endete und ebenso wie bei der Mutter zur Enuresis führte. Bei diesen Beobachtungen ist bemerkenswert, daß neben der offenbaren Vererbung völlig gleichartiger Mißbildungen auch verschiedenartige Störungen in derselben Familie vorkommen können.

Im übrigen aber scheint familiäres Vorkommen recht selten zu sein. WEITZ (1936), der es von vornherein für sehr wahrscheinlich hält, daß Ureteranomalien von erblichen Einflüssen abhängig sind, hat bei 5 Geschwistern zweier Patienten mit doppelten Ureteren nach Nierenbeckenfüllung mit Abrodilinjektion Röntgenaufnahmen gemacht, konnte aber keine Anomalien an den Ureteren feststellen.

Störungen der Harnleiterlichtung. Schließlich sind noch die *Störungen der Harnleiterlichtung* zu behandeln. Hier kommen Ungleichheit der Lichtung zwischen rechts und links, Verödung des Harnleiters, Enge am Anfangsteil und am Endabschnitt und völliger Verschuß des Ureters im Endbereich vor. Ferner gibt es *cystische Vorstülpungen* eines Ureters, *Ureterocelen*, die den Abfluß aus den Ureteren oder auch in die Harnröhre hinein erschweren können.

Eine *familiäre Beobachtung* teilt KAP-SAMMER (1908) mit. Danach hatten von 3 Geschwistern das eine Kind eine cystische Erweiterung des unteren Harnleiterendes, das andere eine Hypospadie, während sich das dritte als kompletter Zwitter erwies.

Besonders interessant ist ein von RIBA (1936) beschriebenes konkordantes eineiiges *Zwillingspaar* mit doppelseitigen Ureterocelen.

Es handelte sich um 29jährige Frauen mit folgendem Befund: 1. Partner: Blasenbeschwerden, cystoskopisch sehr große doppelseitige Ureterocelen, Größe wie kleine Orangen. Doppelseitige Ureterohydronephrose. Excision eines Gewebstücks um die Urethralöffnung. 2. Partner: Angeblich früher keine Klagen. Später gelegentlich Nykturie. Intravenöses Urogramm: Große doppelseitige Ureterocelen und mäßige Erweiterung des unteren Drittels beider Ureteren. Rechte Ureterocel von der Größe einer kleinen Citrone, die linke von der Größe einer kleinen Walnuß. Die mikroskopische Untersuchung des Gewebsschnittes ergab denselben Befund wie beim 1. Partner. Die Gewebsveränderungen sind nach Angabe des Verfassers bisher noch nicht beschrieben worden.

III. Entwicklungsstörungen der Harnblase

Die Entwicklungsstörungen der Harnblase teilen wir nach Gg. B. GRUBER in die *Störungen der Harnblasenanlage und -lage* und in die *Störungen der Harnblasenform und -lichtung* ein. Bei einem Teil der hierhergehörigen Mißbildungen überschneiden sich die Begriffe, so daß sie sowohl bei dem einen als auch bei dem anderen Abschnitt behandelt werden könnten.

1. Störungen der Harnblasenanlage und -lage.

Die Störungen der *Harnblasenanlage und -lage* lassen sich auf Fehlbildungen in der frühembryonalen Entwicklung des caudalen Rumpfes zurückführen. Die auffälligste Erscheinungsform stellen die sog. *sireniformen Mißbildungen* dar, die unter anderem oft durch den Mangel des gesamten Harnaustreibungsapparates gekennzeichnet sind. Wahrscheinlich gibt es Übergänge von den

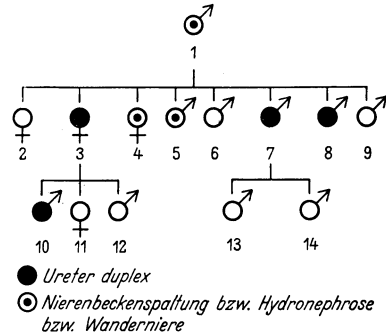


Abb. 25. Ureter duplex sowie Nierenbeckenspaltung, Hydronephrose und Wanderniere in 3 Generationen. (Nach RITTER 1935 und STEINLIN 1936.)

1: 72 J. Rechtes Nierenbecken etwas vergrößert, keine Doppelbildung. **2:** 47 J. Mit 43 J. Cystitis. Nierenbecken und Ureteren normal. **3:** 45 J. Mit 18 J. Nierenerkrankung. Seit 3 J. Brennen bei Miktion, Pollakisurie. Rechts partieller, links totaler Ureter duplex. **4:** 42 J. Wanderniere. Nierenbecken und Ureteren normal. **5:** 40 J. Bis zum 25. J. Enuresis. Rechtes Nierenbecken gespalten, linkes normal. **6:** 39 J. Nierenbecken und Ureteren normal. **7:** 37 J. Mit 34 J. Cystitis. Links 2 Nierenbecken und 2 Ureteren, rechtes Nierenbecken und rechter Ureter normal. **8:** 35 J. Seit früher Kindheit nachts mehrmals Miktion. Links 2 Nierenbecken und 2 Ureteren. Rechtes Nierenbecken und Ureter normal. **9:** 30 J. Keine Beschwerden. Nierenbecken und Ureteren normal. **10:** 10 J. Mit 8 J. Operation wegen Kryptorchismus links, nie nierenkrank. Rechts 2 Nierenbecken und 2 Ureteren, linkes Nierenbecken und Ureteren normal. **11:** 9 J. Beide Nierenbecken normal. **12:** 6 J. Beide Nierenbecken normal. **13:** 8 J. Beide Nierenbecken normal. **14:** 6 J. Beide Nierenbecken normal.

sireniformen Mißbildungen zu denjenigen Entwicklungsstörungen, die als Kloakenbildungen bezeichnet werden.

Im einzelnen gehören hierzu der *Blasenmangel*, der *unvollständige Blasen-schluß* (*Vesicointestinalfistel*, *Blasenexstrophie*, *Urachusfistel*), die *Blasenektopie* und *-dystopie* und schließlich die *Verdoppelung* der Harnblase und die *Doppelblase*.

Blasenmangel kommt bei sireniformen und akardialen Mißbildungen vor. Auch hochgradige Hypoplasien der Harnblase, wie sie sich gelegentlich sogar bei Erwachsenen finden, sind als „Harnblasenmangel“ bezeichnet worden.

Blasenspalte. Der *unvollständige Blasen-schluß* kann sich in Form einer *Vesicointestinalfistel*, einer Urachus- oder anders ausgedrückt einer *Vesicoumbilikal-fistel* und schließlich in einer *Blasenspalte* oder *Exstrophia vesicae* auswirken.

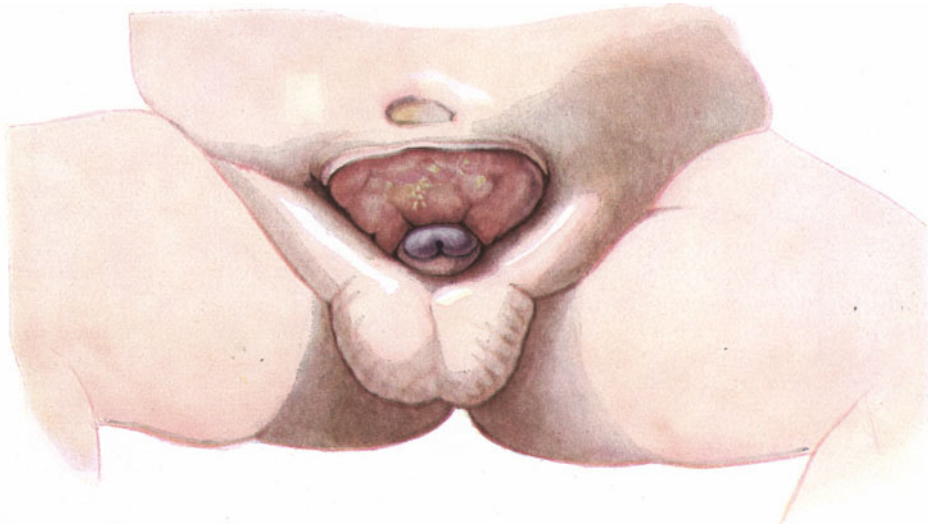


Abb. 26. Spaltblase eines neugeborenen Knaben. (Nach Gg. B. GRUBER.)

Die vollkommene Blasenspalte geht mit einer Spaltbildung des knöchernen Beckens, der Bauchdecken und der äußeren Geschlechtsorgane einher (Abb. 26). Es finden sich hier alle Übergänge von den Formen schwerster Spaltbildungen, die mit dem Leben nicht vereinbar sind, bis zu mehr oder weniger harmlosen Spaltbildungen im Sinne einer Epispadie des Penis. Zum Unterschied von der Blasenexstrophie bezeichnet Gg. B. GRUBER solche Fälle, in denen die Blase zwar unter die Bauchwand verlagert, die Bauchwand selbst aber membranös verschlossen ist und lediglich eine angeborene Rectus- und Symphysendiastase vorliegt, als wirkliche *Ectopia vesicae*.

Nach Gg. B. GRUBER gehören die Spaltblasenträger in den Formenkreis der „Schizosomen“ mit Bauchwand-, Kloaken- und Beckenspalte und stellen damit letzten Endes dysraphische Störungen dar. Auf die Bedeutung des Status dysraphicus als Grundlage verschiedenartiger Mißbildungen und auf seine erbliche Bedingtheit wurde schon bei Besprechung der Cystenniere hingewiesen.

Die *Häufigkeit des Vorkommens* von Blasenspalten beträgt nach Angaben bei Gg. B. GRUBER etwa 2–4 auf 100000. Die Geschlechtsverteilung ist nach Gg. B. GRUBER ungefähr gleich. Die lebensfähigen Spaltblasenträger erreichen nur selten ein hohes Alter, weil sie bei der erhöhten Infektionsbereitschaft der offenliegenden Blasenschleimhaut an interkurrenten Nieren- und Blasenkomplika-tionen vorzeitig zugrunde gehen. Eine ausführliche Darstellung des Gebietes findet sich unter anderen bei ENDERLEN (1904).

Über die *Vererbung der Spaltblase* liegen einige wenige Beobachtungen vor. So konnte KÖHLER (1928) 2 Vettern mit Blasenexstrophie beobachten, von denen der eine einen Bruder mit Syndaktylie hatte.

Zwillinge mit Blasenspalte sind von ENDERLEN (1904), BISCHOF (1842) und WEISE (1912) beobachtet worden. ENDERLEN fand eine Blasenexstrophie mit Epispadie konkordant bei männlichen EZ. Ferner berichtet BISCHOF von dem konkordanten Auftreten einer vollkommenen Bauchspalte mit Exenteration und Blasenexstrophie bei EZ. Und WEISE konnte bei dem einen Partner eines ZZ-Paares eine Blasenexstrophie mit Spina bifida, bei dem anderen Partner Klumpfüße feststellen.

Aus diesen, wenn auch spärlichen Beobachtungen darf man doch wohl auf eine Mitbeteiligung erblicher Faktoren bei der Entstehung von Spaltblasen schließen.

Eine *Verdoppelung der Harnblase* kommt bei einer Verdoppelung des hinteren Abschnitts der Körperachse zustande, die zur Ausbildung von 2 Urogenitalsystemen führt. Etwas anderes ist die sog. *Doppelblase*. Nach Gg. B. GRUBER handelt es sich hier um die Bildung einer zweiräumigen Harnblase mit je *einem* Harnleiter für jede der gesonderten Blasenhälften, die durch Septierung zustande kommt. Die Frage nach der Entstehung derartiger Doppelblasen ist noch recht umstritten. Über *familiäre* oder *Zwillingsbeobachtungen* ist nichts bekannt.

2. Störungen der Harnblasenform und -lichtung.

Die hypoplastische Blase, die Blasenexstrophie und die Doppelblasenbildung, die soeben behandelt wurden, hätten auch im Zusammenhang mit den Störungen der Harnblasenform und -lichtung genannt werden können. Im folgenden sollen nun noch die *übergroße Harnblase* (Riesenharnblase, Vesica gigantea), die *sanduhrförmige Blase* (Vesica isthmica), die *gekammerte Harnblase* (Vesica bipartita) und die *Harnblasendivertikel* besprochen werden.

Bei der *Riesenharnblase* handelt es sich nach Gg. B. GRUBER um die Folgeerscheinung von ungeordneten mesodermalen Wachstumsprozessen. Praktisch kann die Riesenharnblase eine Rolle als Geburtshindernis spielen.

Die *Sanduhrharnblase* kann teils als Urachusdivertikel aufgefaßt werden, teils „infolge einseitiger Wachstumsverlangsamung neben lokalen, mesodermalen Wachstumsexzessen in der Blasenentwicklung“ zustande gekommen sein (Gg. B. GRUBER).

Die Entstehung der *geteilten oder gekammerten Harnblase* ist nach ENDERLEN in Störungen bei der Ablösung des Darmes aus der Kloake zu suchen, wobei eine deutliche Raumbeschränkung in der Medianlinie entsteht.

Beobachtungen über eine *erbliche Genese* dieser Störungen liegen nicht vor.

Harnblasendivertikel. Die Erscheinung der *Divertikelbildung*, die sich in verschieden gestaltigen Ausstülpungen der Harnblase von Erbsen- bis Kinderkopfgröße äußern kann (Abb. 27), ist ihrer Genese und Struktur nach noch umstritten. Man unterscheidet angeborene und erworbene Divertikel. Vermutlich gibt es aber auch Kombinationsformen (PASCHKIS 1919). Nach Gg. B. GRUBER und anderen kommen in der „normalen Blasenwand muskelschwache, ja fast muskelfreie Stellen vor. In diesen Verhältnissen ist eine kongenitale Voraussetzung für das Werden von Blasendivertikeln des späteren Lebens zu ersehen, welche als Ausbauchungen bei Steigerung des Binnendrucks der Harnblase sich bilden können“ (Gg. B. GRUBER). Wie schon an früheren Stellen ausgeführt, kann eine Steigung des Binnendrucks ihrerseits auch wieder durch kongenitale, vermutlich erblich bedingte Störungen hervorgerufen sein. Daneben können in seltenen Fällen auch *juxtaureterale Divertikel* vorkommen. Gelegentlich werden *Riesendivertikel* von der Größe einer normalen Harnblase beobachtet.

Über die *Häufigkeit* können keine sicheren Angaben gemacht werden. LURZ hat 1925 aus der Weltliteratur, einschließlich 9 eigener, insgesamt 1416 Fälle von kongenitalen Blasendivertikeln zusammengestellt. Darunter befanden sich nur 9 Frauen. Wahrscheinlich ist der Grund für diese enorme unterschiedliche *Geschlechtsbeteiligung* nach Gg. B. GRUBER darin zu suchen, daß die Blasenwand bei der Frau in den Genitalorganen der Nachbarschaft eine gute Stütze findet und der unvollkommene Schluß der weiteren und wesentlich kürzeren weiblichen Harnröhre nicht so leicht zu Druckerhöhungen führt wie beim Mann.

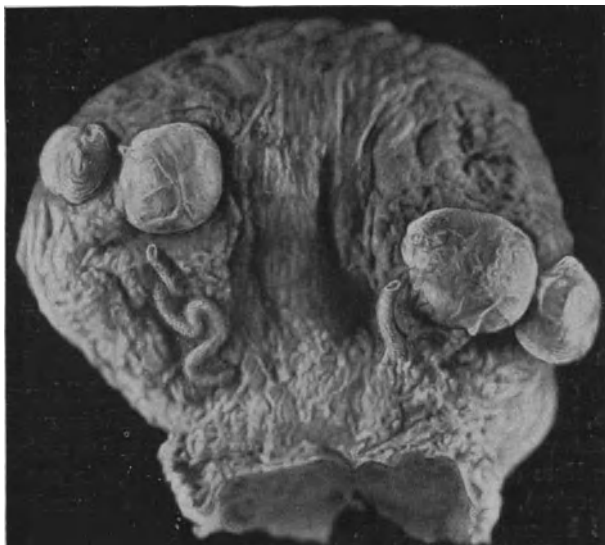


Abb. 27. Harnblase mit Divertikelausstülpungen. (Nach Gg. B. GRUBER.)

Klinisch sind die *Divertikel* insofern von Wichtigkeit, als sie eine Cystitis komplizieren und ihre Ausheilung verzögern können.

Rassisch bedingte Unterschiede in der Häufigkeit sind vielleicht auf Grund einer Mitteilung v. LICHTENBERGS (1929) anzunehmen, wonach C. BORETTI (1928) im Mailänder Gebiet das Auftreten des Divertikelleidens ganz augenscheinlich häufiger beobachtete als dies in der Berliner Gegend möglich ist.

Zur Frage der *Erblichkeit* bringt LURZ (1925) eine interessante Beobachtung. Er konnte Blasendivertikel bei *Vater und Sohn* feststellen. Auch nach seiner Meinung sind die Divertikel an muskelschwachen Stellen der Blasenwand erst im Laufe des nachgeburtlichen Lebens entstanden. Nur die „Anlage“ zur Divertikelbildung ist angeboren. Weitere derartige Beobachtungen sind bisher nicht mehr mitgeteilt worden (nach Gg. B. GRUBER 1935).

CHWALLA (1933) findet in der Anamnese seiner jugendlichen Blasendivertikelkranken Enuresis nocturna in der Kindheit und häufig Blasenleiden oder Blasensteine bei Vater oder Brüdern. Ein Bruder eines seiner Patienten hatte eine Dextrokardie.

IV. Entwicklungsstörungen der Harnröhre.

Die Entwicklungsstörungen der Harnröhre, des gemeinsamen Ausführungsgangs für den Harn- wie für den männlichen Geschlechtsapparat, werden zum Teil auch im Zusammenhang mit der Erbpathologie des Geschlechtsapparates im nächsten Abschnitt behandelt. Aus Gründen der Vollständigkeit sollen sie auch an dieser Stelle gebracht werden, ohne aber auf entwicklungsgeschichtliche Fragen und Veränderungen, die in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Geschlechtsapparat stehen, näher einzugehen.

In der Darstellung der verschiedenen Formen folge ich den Ausführungen von P. SCHNEIDER im Handbuch der Urologie (1928). Wir beschränken uns dabei im wesentlichen auf die männliche Harnröhre als Ausführungsgang der Blase. Die speziellen Verhältnisse bei der Frau werden nur gelegentlich erwähnt.

Nach P. SCHNEIDER teilen wir ein in „die Störungen der Lumenbildung und Gestaltung der Harnröhre“, in „die Verdoppelungen der Harnröhre und die

akzessorischen Gänge am Penis“, in „die abnormen Ausmündungen der Harnröhre“, die Epispadie und die Hypospadie, und schließlich in „die abnormen Einmündungen in die Harnröhre“ bzw. „die abnormen Harnröhren-Mastdarmbeziehungen“.

1. Die Störungen der Lumenbildung und Gestaltung der Harnröhre.

Zu den Störungen der Lumenbildung und Gestaltung der Harnröhre gehören der *Harnröhrenmangel*, die *angeborenen Verschlüsse*, die *angeborenen Verengungen* und die *angeborenen Erweiterungen*, die *Urethrocele* und die *Urethraldivertikel*.

Die *angeborenen Harnröhrenverengungen* stellen nach BOEMINGHAUS (1924) mindestens 2—3% aller Harnröhrenstenosen dar. GALLOIS (1909/10) beobachtete eine kongenitale Harnröhrenverengung bei zwei Brüdern im Alter von 21 und 23 Jahren. Über eine Erbllichkeit der übrigen Mißbildungen ist nichts bekannt.

2. Die Verdoppelungen der Harnröhre und die akzessorischen Gänge am Penis.

Zu ihnen gehört die *doppelte Harnröhre* oder *Urethra duplex*, bei der sich im allgemeinen median über der normalen Harnröhre ein harnröhrenähnlicher Kanal findet. Unter den übrigen akzessorischen Gängen unterscheidet man Orificialgänge, Präputialgänge sowie Raphegänge am Penis und Frenulargänge. Auch hier sind keine Beobachtungen über erbliche Bedingtheit mitgeteilt worden.

3. Die abnormen Ausmündungen der Harnröhre.

Bei den abnormen Ausmündungen der Harnröhre handelt es sich um Spaltbildungen im Bereich der Geschlechtsteile, von denen die Harnröhre mitbetroffen ist. Eine dorsal gelegene Fissur bezeichnet man als *Epispadie* (Fissura urethrae superior) und eine ventral gelegene als *Hypospadie* (Fissura urethrae inferior). Bei beiden Anomalien, vor allem bei der Hypospadie, die praktisch eine gewisse Rolle spielt, hat sich eine erbliche Genese nachweisen lassen.

a) Epispadie.

Zur *Epispadie* im weitesten Sinne gehören alle angeborenen Spaltbildungen, bei denen die Harnröhre an der oberen Seite des Penis bzw. zwischen der gespaltenen Clitoris ausmündet. Die formale Genese der Epispadie steht in engem Zusammenhang mit der Entwicklung der Bauchblasenspalte. Man unterscheidet beim Mann eine *totale Epispadie*, die zu den Blasenspalten gehört, eine *Penisschaftepispadie* und eine *Eichelepispadie*.

Es handelt sich um ein verhältnismäßig seltenes Leiden, das bei beiden Geschlechtern vorkommt. AHLFELD (1880) stellte fest, daß auf 150 Hypospadien eine männliche Epispadie kommt. Nach KERMAUNER (1924) sollen weibliche Epispadien noch seltener sein. Die reine glandäre Epispadie ist besonders selten. Nach SCHNEIDER (1928) sind nur etwa 6—7 Fälle beschrieben worden, während von der penilen Epispadie FRANGENHEIM (1928) 66 Fälle in der Literatur feststellen konnte. Verhältnismäßig am häufigsten ist die totale mit Blasenspalte einhergehende Epispadie. Größere zusammenfassende Darstellungen finden sich u. a. bei DOLBEAU (1861) und KAUFMANN (1886).

Die *erbliche Bedingtheit* der Epispadie scheint aus vereinzelt Zwillingsoberbeobachtungen hervorzugehen. So ist nach LENZ (1936) konkordantes Vorkommen einer Epispadie gelegentlich bei eineiigen männlichen Zwillingen festgestellt worden. Es sei hier auch nochmals auf die von ENDERLEN (1904) beschriebenen konkordanten EZ mit Blasenspalte sowie auf die übrigen Beobachtungen zur Entstehung der Blasenspalte auf erblicher Grundlage hingewiesen.

Rassenhygienisch spielt die Epispadie keine praktische Rolle, weil wir über die Art der Vererbung nichts Sicheres wissen, die schweren Formen Zeugungsunfähigkeit bedingen und das Leiden außerdem sehr selten ist.

b) Hypospadie.

Als Hypospadie bezeichnet man beim Mann alle abnormen Ausmündungen der Harnröhre an der Unterseite des Penis. Je nach dem Sitz der Harnröhrenöffnung unterscheidet man eine *Eichelhypospadie*, eine *Penishypospadie* und eine *perineale Hypospadie* oder *Hypospadia penis scrotalis*. Bei der perinealen Hypospadie mündet die Harnröhre in der Scrotalrinne aus, während das Scrotum mehr oder weniger geteilt und der Penis verkümmert und clitorisartig abgebogen ist.

Schwere Formen von perinealer Hypospadie können weiblichen Geschlechtscharakter vortäuschen, zumal wenn noch weitere Umbildungen in dieser Richtung vorliegen. Man bezeichnet diese Formen auch als (Pseudo-)Hermaphroditismus masculinus externus. Auf die weiteren Beziehungen zum Hermaphroditismus und seine verschiedenen Formen soll hier nicht näher eingegangen werden. Einzelheiten hierüber finden sich in dem folgenden Abschnitt von KEMP über die Erbpathologie des männlichen Geschlechtsapparates.

Auch bei der Frau kann eine Hypospadie vorkommen. Nach BLUM (1904), der 41 Fälle zusammenstellte, lassen sich 3 Gruppen unterscheiden. Danach gibt es Formen mit Kommunikation zwischen Blase und Scheide, mit Einmündungen einer meist sehr engen Scheide als untergeordneter Bestandteil in die Harnröhre und umgekehrt einer Einmündung einer sehr kurzen Harnröhre in die Scheide.

Die Clitoris hat dabei oft ein penisähnliches Aussehen, so daß in manchen Fällen wie bei der männlichen Hypospadie Zweifel an der Geschlechtszugehörigkeit bestehen.

Wie SCHNEIDER mitteilt, schwanken die Angaben über die *Häufigkeit* der männlichen Hypospadie zwischen 1 : 300 und 1 : 1000. Die Eichelhypospadie ist die häufigste Form. Die weibliche Hypospadie ist viel seltener.

Nach SCHNEIDER lassen sich die Hypospadien *formalgenetisch* durch örtliche Störungen der normalen Entwicklungsvorgänge unter teils zurückbleibendem, teils excidierendem Wachstum an anderen Stellen deuten. Während FELIX (1911) annimmt, daß zwischen der Eichelhypospadie und der peniscrotalen Hypospadie in der Art der Entstehung ein wesentlicher Unterschied besteht, sind SCHNEIDER u. a. der Ansicht, daß die verschiedenen Formen lediglich Ausdruck einer sich jeweils verschieden stark auswirkenden gemeinsamen Fehlanlage sind.

Erblichkeit. Über die *Erblichkeit der Hypospadie* liegen im Gegensatz zur Epispadie und den übrigen Entwicklungsstörungen der Harnröhre eine große Anzahl von Einzelbeobachtungen vor. Wir finden sowohl die gewöhnliche Eichelhypospadie und die Penishypospadie als auch die mehr oder weniger als Scheinzwittertum oder Hermaphroditismus masculinus externus in Erscheinung tretenden Formen von perinealer Hypospadie bei zwei und mehr Brüdern und gehäuft in mehreren Generationen. Auch einige Zwillingsbeobachtungen liegen vor. In dem folgenden Kapitel über die „Erbpathologie des männlichen Geschlechtsapparates“ von KEMP werden die näheren Einzelheiten ausführlicher behandelt.

Aus den vorliegenden Beobachtungen kann der Schluß gezogen werden, daß die gewöhnliche Eichelhypospadie und die Penishypospadie sich *unregelmäßig dominant* vererben und offenbar auch durch Frauen übertragen werden. Bei der perinealen bzw. peniscrotalen Hypospadie und beim männlichen Scheinzwittertum liegen die erblichen Verhältnisse wohl ganz ähnlich. Wahrscheinlich sind die verschiedenen Formen der Hypospadie auch durch verschiedenartige

Erbanlagen bedingt. Daneben sprechen diejenigen Beobachtungen, nach denen verschiedene Formen bei Geschwistern vorkommen, dafür, daß es wohl auch eine gemeinsame Erbanlage für die Entwicklung einer Hypospadie geben muß.

Rassenhygiene. Eine sichere Beurteilung dürfte vorerst noch nicht möglich sein, weil nicht ganz sicher feststeht, ob es für die verschiedenen Formen von Hypospadie besondere Erbanlagen oder nur eine gemeinsame Erbanlage gibt. In der Ehe- und Fortpflanzungsberatung ist wohl Zurückhaltung angebracht. Eine Sterilisierung ist vielleicht bei den schwereren Formen in Betracht zu ziehen. Doch sind ihre Träger meist nicht zeugungsfähig. G. MARX (1938) vertritt den Standpunkt, daß bei schwereren Graden, sofern die Zeugungsfähigkeit noch erhalten ist, eine plastische Operation mit nachfolgender Sterilisation in Frage kommt. Auch v. SCHÜRER (1939) ist der Ansicht, daß nur die schwereren Fälle sterilisiert werden sollten.

4. Die abnormen Einmündungen in die Harnröhre.

Von den abnormen Einmündungen in die Harnröhre, die auch als abnorme Gangverbindungen der Harnröhre bezeichnet werden, wurde auf die abnormen Uretereinmündungen in die Urethra schon früher hingewiesen. An dieser Stelle wären dann nach SCHNEIDER noch die *abnormen Ausmündungen des Mastdarms* in die Samen-harnröhre und ihre Nachbarschaft sowie die analogen Ausmündungen der Urethra in das Rectum, die *urethra-rectalen Kommunikationen*, zu erwähnen. Hier sind wiederum mannigfache Kombinationen möglich. Ganz allgemein können diese Anomalien als Entwicklungsstörungen im Bereich der Kloake, also der Kloakenaufteilung, erklärt werden.

Beobachtungen, aus denen eine *erbliche* Genese dieser Störungen hervorgehe, sind nicht bekannt, wenn auch, wie früher schon ausgeführt, eine erbliche Grundlage anzunehmen ist.

C. Die doppelseitigen hämatogenen Nierenkrankheiten.

Vorbemerkungen.

Unter den doppelseitigen hämatogenen Nierenkrankheiten verstehen wir die *Nephritiden*, die *Nephrosklerosen* und die *Nephrosen*. In diesem Zusammenhang können wir dann noch die *besonderen Albuminurien* und *Hämaturien* hinzu-rechnen, da sie ebenfalls hämatogen bedingt sind. Ferner sollen auch die sog. *hypogenetische Nephritis* und der *renale Zwergwuchs* bei den doppelseitigen hämatogenen Nierenkrankheiten behandelt werden. Da sie strenggenommen nicht mehr dazu gehören, werden sie zusammen mit den besonderen Hämaturien und Albuminurien im *Anhang* gebracht.

Die doppelseitigen hämatogenen Nierenkrankheiten haben manche Symptome gemeinsam, können zum Teil kombiniert miteinander auftreten, weisen aber auch im einzelnen wesentliche Unterschiede voneinander auf. Zu den wichtigsten, im Einzelfall aber wechselnden Symptomen gehören die Blut- und Eiweiß-ausscheidungen im Urin (Hämaturie und Albuminurie), die Wassersucht (Ödeme), die Blutdrucksteigerung (Hypertonie) mit allmählich eintretender Herzmuskel-schädigung und schließlich in den Endstadien die Niereninsuffizienz. Daß bei dem Zusammentreffen dieser Symptome ein einheitliches Krankheitsbild vorliegt, hat erstmalig RICHARD BRIGHT 1827 festgestellt und beschrieben. Nach ihm werden diese Nierenleiden auch heute noch als *BRIGHTSche Nierenkrankheiten* bezeichnet. Im Laufe der folgenden 100 Jahre haben sich unsere Vorstellungen über ihr Wesen häufig gewandelt. Besondere Schwierigkeiten machte

bis in die heutige Zeit der Versuch, das klinische Bild mit den pathologisch-anatomischen Befunden in Einklang zu bringen. Dies ist nicht zuletzt dadurch bedingt, daß es sich keineswegs immer nur um eine lokale Erkrankung der Nieren selbst, sondern auch um Fernwirkungen mit krankhaften Störungen im übrigen Organismus handelt. Es ist daher verständlich, daß in der Pathogenese noch manche Unklarheiten bestehen. Immerhin ist es möglich, bestimmte Typen in ihrer Pathogenese und ihrem klinischen Bild voneinander abzugrenzen. Da sich die verschiedenen Symptome aber häufig überschneiden, ist die Kenntnis des Gesamtverlaufs für die Beurteilung des Einzelfalles ebenso wichtig wie eine Analyse des augenblicklichen Zustandsbildes.

Zur Deutung etwaiger erbpathologischer Beobachtungen ist es notwendig, die wesentlichen klinischen und pathogenetischen Grundlagen der doppel-

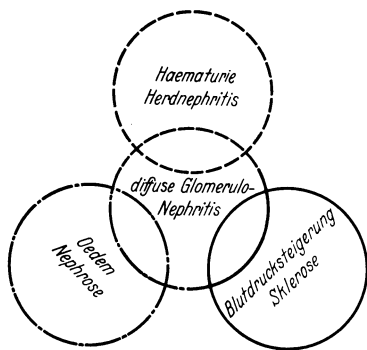


Abb. 28. Darstellung des VOLHARDSchen Schemas der hämatogenen Nierenerkrankungen und ihrer Beziehungen zueinander. (Nach E. BECHER.)

nephritis, bei der alle drei Kardinalsymptome vorkommen. Man kann nach VOLHARD die Beziehungen der drei monosymptomatischen Formen zu der polysymptomatischen Glomerulonephritis durch vier sich schneidende Kreise veranschaulichen, wie die einer Darstellung von BECHER entnommene Abb. 28 zeigt.

Bei den Familienbeobachtungen zumal aus der älteren Literatur finden sich häufig *Krankheitsbezeichnungen, die heute nicht mehr gebräuchlich sind*. Damit derartige Angaben nicht unnötig an Beweiskraft verlieren, sollen die wichtigeren von diesen alten Bezeichnungen mit den heute üblichen in Einklang gebracht werden: Man teilte ein in die akute, in die chronisch-parenchymatöse und in die chronisch-interstitielle Nephritis. Die akute Form deckt sich im allgemeinen mit der akuten diffusen Glomerulonephritis und der Herdnephritis, die chronisch-parenchymatöse Form mit der chronischen diffusen Glomerulonephritis und gelegentlich wohl auch mit der Nephrose und die chronische interstitielle Form sowohl mit der sekundären als auch mit der genuinen Schrumpfnieren.

I. Die diffusen Glomerulonephritiden.

1. Klinik und Pathogenese.

Die *diffusen Glomerulonephritiden* entstehen akut im Anschluß an eine bakterielle Infektion der Rachenorgane sowie nach Scharlach und gehen gelegentlich auch von Infekten der Haut und der inneren Organe aus. Manchmal wird der Beginn der Erkrankung übersehen, besonders wenn kein Ödem vorhanden ist. Begünstigende Umstände sind Erkältungen, Durchnässungen und

besonderen Abschnitt einige entsprechende Hinweise vorausgeschickt. Diese Ausführungen stützen sich im wesentlichen auf die in dem neuen Lehrbuch der Nierenerkrankungen von E. BECHER entwickelten Anschauungen, denen in vieler Hinsicht die Lehren VOLHARDS und seiner Schule zugrunde liegen. Danach müssen drei monosymptomatische Formen mit jeweils verschiedenen Kardinalsymptomen und eine polysymptomatische Form voneinander unterschieden werden. Zu den drei monosymptomatischen Formen gehören die *Herdnephritiden* mit *Hämaturie*, die *Sklerosen* mit *Blutdrucksteigerung* und die *Nephrosen* mit *Ödem* als Kardinalsymptom. Die polysymptomatische Form ist die *diffuse Glomerulonephritis*.

Abkühlungen der Haut (Feldnephritis!). Es kommt unter anderem zu Albuminurie und Hämaturie, zu Ödemen und Blutdrucksteigerung und am Augenhintergrund zu einer Verengung der Arterien (Retinitis angiospastica); an den Glomeruli spielen sich entzündliche Vorgänge ab, und auch die Tubuli werden sekundär betroffen. Nach früheren Anschauungen von VOLHARD sollten die Glomerulusveränderungen nicht entzündlicher Natur sein, sondern durch eine Ischämie der Nierenarteriolen bedingt werden. Neuere Untersuchungen besonders von MASUGI (1935) und FAHR (1934, 1938) haben aber gezeigt, daß es sich auch bei der akuten diffusen Glomerulonephritis um eine Entzündung handelt.

Wie soll man sich den *feineren Mechanismus* bei der Entstehung der Glomerulonephritis vorstellen? Offenbar ist die akute diffuse Glomerulonephritis nicht nur eine Erkrankung, die sich an den Nieren selbst abspielt, sondern sich im ganzen Organismus auswirkt. VOLHARD nimmt an, daß bestimmte vasoaktive Stoffe im Blut wirksam sind, die zu einer Verengung der kleinen Arterien und weiterhin zu einer Alteration der Capillaren führen. Die Natur dieser vasoaktiven Stoffe ist noch nicht sicher geklärt, wenn auch bestimmte Eigenschaften schon näher bekannt sind (HESSEL 1939).

Auf eine besonders interessante Feststellung sei aber in diesem Zusammenhang hingewiesen. Aus Untersuchungen von DALY und SCHILD (1934) geht hervor, daß im Darm und vor allem in der Niere besonders viel *Histaminase*, ein Histamin spaltendes Ferment, enthalten ist. Darm und Niere sind diejenigen Organe, die Eiweiß resorbieren bzw. ausscheiden können. Offenbar sorgt der reichliche Gehalt an Histaminase dafür, daß das resorbierte bzw. ausgeschiedene Eiweiß nicht zu Überempfindlichkeitsreaktionen Anlaß gibt. Nach der heutigen Auffassung ist Histamin der wirksame Körper bei allergischen Vorgängen. Wird Histamin zerstört, so kommt eine allergische Reaktion nicht zustande. Eine ausführliche Darstellung dieser Vorgänge bringt RIGLER (1936). Man könnte sich nun mit E. BECHER vorstellen, daß eine akute Glomerulonephritis besonders in solchen Nieren zustande kommt, in denen aus bestimmten Gründen nicht genügend Histaminase vorhanden ist, um die durch den Infekt überreichlich an die Zellen der Nieren gebrachten Allergene bzw. das dabei in Erscheinung tretende Histamin unschädlich zu machen. So wäre möglicherweise eine Deutung der akuten diffusen Glomerulonephritis als eines entzündlichen Vorganges auf allergischer Basis gegeben.

Übrigens haben in den letzten Jahren MASUGI (1933, 1934) und seine Mitarbeiter im *Tierversuch* eine Glomerulonephritis hervorrufen können. Sie haben Aufschwemmungen von Kaninchenieren anderen Tieren, z. B. Gänsen, eingespritzt und auf diese Weise Antikörper gegen Nierengewebe erzeugt. Dieses antikörperhaltige Blut wurde wiederum Kaninchen eingespritzt und hat bei ihnen dann eine echte Glomerulonephritis hervorgerufen. Man hat auch Aufschwemmungen von Nierenrinde getrennt von Nierenmarkaufschwemmungen injiziert und konnte dann interessanterweise jeweils entsprechende entzündliche Reaktionserscheinungen vornehmlich an den Glomeruli oder vornehmlich an den Tubuli nachweisen. Diese Beobachtung ist vielleicht auch für die pathogenetische Deutung der Nephrose von Wichtigkeit.

Aus alledem darf wohl gefolgert werden, daß, wie BECHER schreibt, „die akute diffuse Glomerulonephritis eine Überempfindlichkeitsreaktion nach Streptokokkeninfekten, aber auch nach endogenen Sensibilisierungsprozessen wie bei der Schwangerschaftsnier und vielleicht auch nach Erkältungen darstellt. Vielleicht geht die ätiologische Bedeutung der Erkältung auch über eine leichte Streptokokkenkrankung des lymphatischen Rachenrings. Die allergische Reaktion kann Spasmen, Capillarschädigungen, Entzündungen und Degenerationen im Gefolge haben“. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Schwangerschaftsnier nur bis zu einem gewissen Grade eine diffuse Glomerulonephritis darstellt.

Es sei aber in diesem Zusammenhang auch auf frühere Beobachtungen von OSMAN hingewiesen, die das Problem der Pathogenese auch noch von einer anderen Seite beleuchten.

OSMAN hat gemeinsam mit CARTER und CLOU (zit. nach VOLHARD 1931) den Bicarbonatgehalt des Plasmas im Verlauf von Scharlach untersucht und dabei festgestellt, daß in 25% der Fälle, etwa um den 20. Tag herum, eine sekundäre Azidose eintrat, zu einem Zeitpunkt, in dem meist auch die Komplikation mit einer Nephritis einsetzt. Ferner ist im Verlauf einer Diphtherie, die im allgemeinen nicht zu einer Nephritis führt, der Bicarbonatgehalt im Durchschnitt immer höher als bei Scharlach. Und schließlich sind mit einer prophylaktischen Verordung von Alkali günstige Erfahrungen gemacht worden.

VOLHARD möchte diesen Beobachtungen, die für das Vorhandensein von bestimmten konstitutionell bedingten Faktoren sprechen, eine besondere Bedeutung beimessen.

Beim Übergang der akuten diffusen Glomerulonephritis in das *chronische Stadium*, das teils sehr schnell, teils aber auch erst im Laufe von Jahren und manchmal in Schüben entsteht, kann sich allmählich eine *sekundäre Schrumpfniere* entwickeln. Die Glomeruli und Tubuli sind histologisch weitgehend verändert (Endarteriitis im Gegensatz zu der Arteriosklerose der genuinen Schrumpfniere!) und funktionsunfähig, so daß sich mehr und mehr die Folgen einer Niereninsuffizienz, insbesondere Unfähigkeit einer genügenden Konzentration im Harn mit Oligurie und Retention von Eiweißschlacken im Blut (Azotämie, Erhöhung des Rest-N) einstellen. Ferner kommt es zu einer Herzinsuffizienz infolge übermäßiger Belastung des Kreislaufs durch die Hypertonie.

In den Bereich der diffusen Glomerulonephritis gehört in gewisser Beziehung auch die *Schwangerschaftsnieren* (Nephropathia gravidarum), bei der sich klinisch ähnliche Erscheinungen wie bei der akuten Glomerulonephritis (unter anderem Blutdruckerhöhung, Ödeme, Eiweiß), pathologisch-anatomisch aber vor allem degenerative Veränderungen an den Tubuli finden.

2. Erbllichkeit.

Wie eingangs schon erwähnt, spielen *exogene Einflüsse* bei der Entstehung der diffusen Glomerulonephritis eine ganz wesentliche Rolle. Daneben lassen sich aber auch eine Reihe von Beobachtungen anführen, die für eine *Beteiligung erblicher Faktoren* sprechen. Auf eine besondere Schwierigkeit sei jedoch gleich zu Anfang hingewiesen. Die diagnostischen Angaben in den entsprechenden Berichten aus der Literatur sind mitunter sehr allgemein und unklar gehalten, zum Teil wohl deswegen, weil es im Einzelfall oft sehr schwer ist, eine genauere Diagnose zu stellen. Man weiß daher häufig nicht sicher, ob es sich lediglich um den Folgezustand einer Glomerulonephritis, etwa eine sekundäre Schrumpfniere, oder um eine genuine Schrumpfniere oder etwa um ein Herzleiden als Folge einer essentiellen Hypertonie oder auch einer malignen Sklerose handelt. Oft gehen auch zwei verschiedene Krankheitsabläufe nebeneinander her oder durcheinander, so daß nicht klar wird, welche Störung im Vordergrund steht. Wir können diese Familien nur ganz allgemein als solche verwerten, in denen doppelte hämatogene Nierenkrankheiten gehäuft vorkommen, ohne daß eine spezielle Diagnose möglich ist. Trotzdem soll versucht werden, so gut wie möglich Familien mit bestimmten Diagnosen zusammenzufassen.

a) Familien mit gewöhnlicher Glomerulonephritis und sekundärer Schrumpfniere.

Im folgenden werden zunächst *Familien mit gewöhnlicher Glomerulonephritis* und *sekundärer Schrumpfniere* in Form von Tabellen (Tabelle 5—8) und als

Tabelle 5. Familien mit gewöhnlicher Glomerulonephritis und sekundärer Schrumpfniere bei Geschwistern.

Autor	Familienmitglieder	Diagnose	Bemerkungen
BRILL und LIBMANN (1899)	1. Vater 2. Mutter 3.—8. Kinder 9., 10., 11. Kinder, 8, 13, 14 J. 12. Tochter, 14 J. 13. Tochter, 19 J. 14. Sohn, 24 J.	<p> } Chronische Nephritis </p>	<p> } Gesund Sehr jung an unbekannter Ursache gestorben Gesund An chronischer Nephritis gest. } Leidet an chronischer Nephritis </p>
BARBER (1913)	1. } Geschwister 2. } Geschwister	<p> } Chronische Nephritis </p>	<p> } An Urämie gestorben </p>
HÖHN (1913)	<p><i>I. Familie:</i></p> 1. Schwester, 29 J. 2. Bruder 3. Bruder <p><i>II. Familie:</i></p> 1. Schwester, 46 J. 2. Bruder 3. Bruder <p><i>III. Familie:</i></p> 1. Bruder 2. Bruder 3. Bruder, 45 J.	<p> } Chronische Nephritis Nephritis (?) } Chronische Nephritis } Chronische Nephritis Gicht (?) </p>	<p> Vor 2 Jahren chronische Nephritis festgestellt. Jetzt entsprechende Beschwerden } An chronischer Nephritis gestorben Leidet an „reizbarer“ Niere } An chronischer Nephritis gestorben } Nach nicht sehr schweren Krankheitserscheinungen an Nephritis gestorben Hatte Gicht, ließ aus Angst keine Harnuntersuchung zu </p>
JUNGMANN (1922)	1. Bruder, 14 J. 2. Schwester 3. Schwester	<p> Chronische Nephritis, Cystenniere } Chronische Nephritis </p>	<p> An Cystenniere und chronischer Nephritis gestorben } An chronischer interstitieller Nephritis gestorben </p>
WEISS (1922)	1. Schwester, 15 J. 2. Bruder	<p> } Chronische Nephritis (Hypogenetische Nephritis) </p>	<p> Mit den Symptomen einer chronischen Nephritis gestorben Mit 18 Jahren an den gleichen Erscheinungen gestorben </p>
ALPORT (1927)	1. Bruder 2. Bruder	<p> Akute Nephritis Sekundäre Schrumpfniere </p>	<p> Akute ausheilende Nephritis Zur gleichen Zeit wie der Bruder chronische parenchymatöse Nephritis, die als sekundäre Schrumpfniere tödlich endete </p>
VOLHARD (1931)	<p><i>I. Familie:</i></p> 1. Bruder, 14 J. 2. Schwester, 12 J. <p><i>II. Familie:</i></p> 1. Bruder 2. Bruder	<p> Sekundäre Schrumpfniere Nephritis } Nephritis </p>	<p> Oft Halsentzündung. Mit 13½ J. Nephritis nach einer starken Angina. Schon früher roter Urin nach Halsentzündung. Mit 29 Jahren an sekundärer Schrumpfniere gestorben Mit 6 Jahren Nephritis nach Scharlach; nach 5 Jahren Rezidiv mit bleibender Hämaturie Nephritis nach eitrigem Wunde am Fuß Kam 6 Tage später ins Krankenhaus als der Bruder mit Nephritis nach Angina </p>

Tabelle 5 (Fortsetzung).

Autor	Familienmitglieder	Diagnose	Bemerkungen
BACHRACH (1934)	1. Bruder 2. Bruder 3. Schwester 4. Stiefbruder	} Chronische Nephritis Chronische Neph- ritis ?	Nierensteine. Später an Urämie gestorben Nierensteine
CLOSS, zit. n. WEITZ (1936)	1., 2., 3. Geschwister	Nephritis	Kinder einer Arztfamilie, in der Nephritis, Angina, Polyarthri- tis und Endokarditis gehäuft vorkamen

Sippentafel mit Legende (Abb. 29—32) in zeitlicher Reihenfolge gebracht, und zwar zunächst die Geschwister, dann die Familien mit 2 und 3 Generationen.

Wie aus Tabelle 5 hervorgeht, ist gehäuftes Vorkommen bei *Geschwistern* allein 12mal beschrieben worden und zwar von: BRILL und LIBMANN (1899), BARBER (1913), HÖHN (3 Familien, 1913), JUNGMANN (1922), WEISS (1922), ALPORT (1927), VOLHARD (2 Familien, 1931), BACHRACH (1934) und CLOSS (zit. nach WEISS, 1936). Darunter befinden sich auch Kinder und Jugendliche mit akuter und chronischer Nephritis, die zum Teil ihrem Nierenleiden erlegen sind. Das jugendliche Alter dieser Probanden ist besonders auffallend.

In 2 Generationen wurde gehäuftes Auftreten 10mal festgestellt (Tabelle 6), und zwar von: SAUNDBY (1890), BENSON (1893), MEIGS (zit. nach PEL, 1899), ATTLEE (1901), GUTHRIE (1902), KENDALL und HERTZ (1912), HEIBERG (1912), HÖHN (1913), WEISS (1922), EASON, G. I. M. SMITH und BUCHANAN (2 Familien, 1924).

In 3 Generationen wurden Nierenerkrankungen gehäuft bei 8 Familien und in wahrscheinlich 4 Generationen bei 1 Familie gefunden (Tabelle 7 und Sippentafeln Abb. 29—32). Diese Familien sind beschrieben worden von: SAMELSOHN (1874), DICKINSON (1877, 1889), TYSON (1881), KIDD (1882), EICHHORST (1885), WEITZ (1924; 4 Generationen), HERRICK (zit. nach EASON 1924), HURST und ALPORT (1927), MITCHELL (1930). In allen diesen Familien ist die starke Häufung der Diagnosen Nephritis, chronische Nephritis, Schrumpfniere, Urämie, Krämpfe und bestimmte für eine Nephritis und ihre Folgezustände sprechende Leiden wie Albuminurie und Hämaturie so auffallend, daß an der Bedeutung des erblichen Moments nicht gezweifelt werden kann. Besonders bemerkenswert ist, was auch schon bei den Geschwistern festgestellt werden konnte, das besonders jugendliche Alter der Betroffenen.

Bei einigen Familien stehen bestimmte Diagnosen ganz im Vordergrund, so z. B. chronische Nephritis oder Urämie. Vielleicht ist hier irgendwie auch die *Art des Verlaufs familiär bedingt*.

Ferner ist noch eine Untersuchung von OSMAN (1926) an einem größeren Krankengut erwähnenswert. Er fand unter 69 Fällen von verschiedenen Verlaufsformen der Nephritis 19mal in den zugehörigen Familien weitere Mitglieder an Nephritis erkrankt, das sind rund 28%. Bei einer anderen Zusammenstellung waren von 180 Fällen 20 familiär. Das ergibt zusammen eine „familiäre Belastung“ von rund 16%.

Scheinbare Vererbung. Bei einem Teil der Familien mit Häufung von Nierenleiden ist womöglich die *Erblichkeit nur vorgetäuscht*. Es sind Familien, in denen die Mutter während der Schwangerschaft nierenleidend ist, in einigen Fällen auch bald nach der Geburt eines Kindes an ihrem Nierenleiden stirbt und danach dann auch bei einem oder mehreren Kindern Nierenleiden beobachtet werden. Hier liegt die Vermutung sehr nahe, daß während der

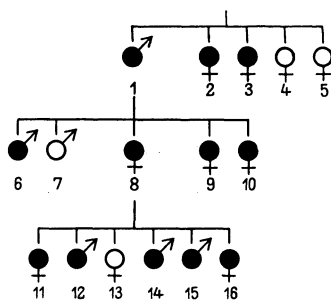


Abb. 29. Chronische Nephritis und sekundäre Schrumpfnieren in 3 Generationen.

(Nach DICKINSON 1877.)

1: Mit 34 J. nach langem Leiden an unbekannter Ursache gest. **2:** Viele Jahre Albuminurie, mit 49 J. gest. **3:** Viele Jahre Albuminurie, mit 48 J. gest. **4:** Nicht erkrankt. **5:** Nicht erkrankt. **6:** Seit dem 12 J. Albumen positiv. Mit 26 J. gest. **7:** Nicht erkrankt. **8:** 40 J. alt, Albumen positiv. **9:** Albuminurie und Ödeme. Nach 16jährigem Leiden mit 34 J. gest. **10:** 38 J. Albuminurie. **11:** 21 J. Mit 9 Monaten schon Albuminurie. **12:** 20 J. Seit unbekannter Zeit Albuminurie. **13:** Nicht erkrankt. **14:** 16 J. Seit frühester Jugend Albuminurie. **15:** 15 J. Seit dem 2. Lebensjahr Albuminurie. **16:** 5 J. Seit dem 6. Lebensmonat Albuminurie.

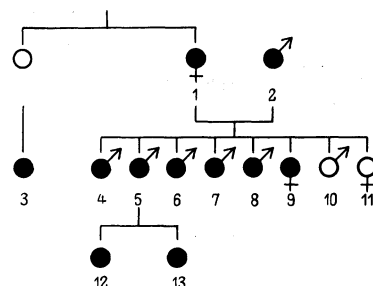


Abb. 30. Chronische Nephritis und sekundäre Schrumpfnieren in 3 Generationen. (Nach TYSON 1881.)

1: Krämpfe. Mit 63 J. an Morbus Brightii gest. Ebenso andere Mitglieder der vorhergehenden Generation an Nierenerkrankungen gest. **2:** Mit 56 J. an Morbus Brightii gest. **3:** An Morbus Brightii gest. **4:** 30 J. Leidet an Schrumpfnieren. **5:** Krämpfe. Mit 37 J. an Morbus Brightii gest. **6:** Mit 29 J. an Krämpfen gest. **7:** 23 J. Leidet seit 6 J. an Morbus Brightii. **8:** 32 J. Leidet seit 6 J. an Morbus Brightii. **9:** 36 J. Leidet seit 5 J. an Morbus Brightii. **10:** 26 J. Zur Zeit der Untersuchung keine Anzeichen für BRIGHTSCHE Erkrankung. **11:** 34 J. Zur Zeit der Untersuchung keine Anzeichen für BRIGHTSCHE Erkrankung. **12:** 4 J. Leidet an BRIGHTSCHEER Krankheit. **13:** 7 J. Leidet an BRIGHTSCHEER Krankheit.

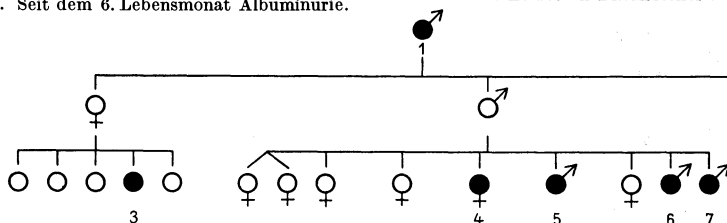


Abb. 31. Chronische Nephritis in 4 Generationen. (Nach WEITZ 1924 und 1936.)

1: An chronischer Nephritis gest. **2:** An chronischer Nephritis gest. **3:** An chronischer Nephritis gest. **4-7:** Chronische (?) Nephritis. **8:** Nephritis. Diese Generation befindet sich noch im Kindesalter.

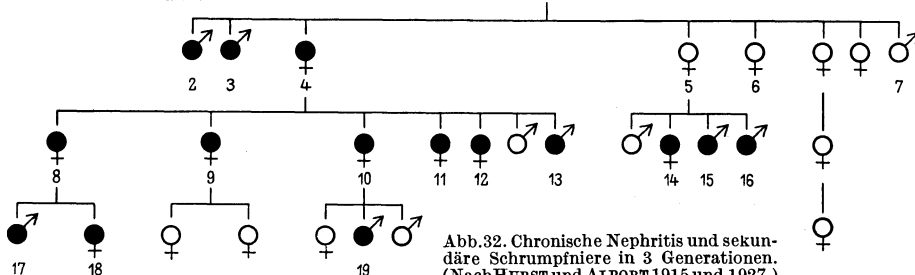


Abb. 32. Chronische Nephritis und sekundäre Schrumpfnieren in 3 Generationen. (Nach HURST und ALPORT 1915 und 1927.)

1: Taub. Mit 90 J. gest. **2:** Albuminurie und Hämaturie. Mit 4 J. an unbekannter Ursache gest. **3:** Albuminurie und Hämaturie. Mit 11 J. an unbekannter Ursache gest. **4:** 64 J. Anfälle von Hämaturie nach Genuß von Johannisbeeren und Bordeauxwein. Taub infolge nervöser Schwerhörigkeit. **5:** 54 J. Nieren gesund. **6:** Mit 9 J. gest. **7:** Als Kind an Nephritis (?) gest. **8:** 42 J. Anfälle von Hämaturie wie die Mutter. Keine Ödeme und kardiovaskulären Störungen. Taub infolge nervöser Schwerhörigkeit. **9:** 39 J. Anfälle von Hämaturie. Keine Ödeme und kardiovaskulären Störungen. **10:** 37 J. Anfälle von Hämaturie. Keine Ödeme und kardiovaskulären Störungen. Taub infolge nervöser Schwerhörigkeit. **11:** 36 J. Anfälle von Hämaturie. Keine Ödeme und kardiovaskulären Störungen. Taub infolge nervöser Schwerhörigkeit. **12:** 24 J. Anfälle von Hämaturie. Keine Ödeme und kardiovaskulären Störungen. Taub infolge nervöser Schwerhörigkeit. **13:** Im Urin stets Albumen und Blut, oft Anfälle von schwerer Hämaturie nach Erkältungen, Influenza, sehr heißem und sehr kaltem Wasser, Erdbeeren und Spargel. Mit 14 J. an Perikarditis gest., wahrscheinlich Komplikation nach chronischer Nephritis. **14:** 35 J. Seit der 3. Lebenswoche Albuminurie und wenig Hämaturie, also wahrscheinlich chronische Nephritis. **15:** Seit dem 14 J. Albuminurie. Taub infolge nervöser Schwerhörigkeit. Mit 19 J. an Urämie gest. **16:** Seit dem 2 J. Albuminurie. Taub infolge nervöser Schwerhörigkeit. Mit 16 J. an Urämie gest. **17:** Leichtere Anfälle von Hämaturie. Viridansstreptokokken im Stuhl. **18:** Anfälle von Hämaturie. Hämolytische Streptokokken, mit welchen beim Kaninchen nach intravenöser Injektion Harn- und Nierenveränderungen erzeugt werden konnten. **19:** Blutgerinnungszeit verzögert, im Stuhl Viridansstreptokokken. Taub infolge nervöser Schwerhörigkeit.

Tabelle 6. Familien mit gewöhnlicher Glomerulonephritis und sekundärer Schrumpfniere in 2 Generationen.

Autor	Familienmitglieder	Diagnose	Bemerkungen
SAUNDBY (1890)	1. Vater 2. Onkel 3. Sohn, 17 J.	} Nephritis	Mit 32 Jahren an einem „Nierenleiden“ gestorben Wegen desselben Leidens im Krankenhaus Mit Schwellung des Gesichtes und der Beine aufgenommen. Vorher stark durchnäßt. Nie Scharlach gehabt und auch sonst nie krank gewesen. Nach 6 Wochen als gesund entlassen
BENSON (1893)	1. Vater } Vetter 2. Mutter } u. Base 3. Kind, 4 J. 4. Kind, 3 J. 5. Kind, 13 Monate 6. Kind 7. Kind } die beiden 8. Kind } ältesten	} Nephritis	Gesund Scharlachnephritis als Kind, ausgeheilt } Ödeme, Albumen, Konvulsionen } Gesund
MEIGS, zit. n. PELL (1899)	1. Vater 2. Onkel 3. Sohn	} Chronische Nephritis	Mit 32 Jahren an chronischer Nephritis gestorben Starb an chronischer Nephritis Litt an chronischer Nephritis
ATLEE (1901)	1. Vater 2. Tochter, 5 J. 3. Tochter, 4 J. 4. Tochter, 2 J.	Sekundäre Schrumpfniere } Chronische Nephritis	Mit 30 Jahren an Urämie gestorben } Kopfweh, Übelkeit, Erbrechen. } Im Urin Albumen, Erythrocyten und granuliert Zylinder
GUTHRIE (1902) — KENDALL u. HERTZ (1912)	(1. Generation) 1. Bruder, 4 J. 2. Bruder, 11 J. 3. Schwester, 50 J. 4. Schwester, 40 J. 5.—7. Schwestern 8. Bruder (2. Generation) 9. Tochter, 28 J. 10. Tochter, 25 J. 11. Tochter } Kinder von 3. 12. Tochter, 23 J. 13. Tochter, 20 J. 14. Sohn 15. Sohn, 14 J.	} Hämorrhagische Nephritis } Hämorrhagische Nephritis } Hämorrhagische Nephritis Hämorrhagische Nephritis	Mit 4 J. gest. } Im Urin Eiweiß Mit 11 J. gest. } und Blut. Todesursache nicht bekannt Früher oft Anfälle von Hämaturie, besonders nach dem Genuß von schwarzen Johannisbeeren und Rotwein } Keine Nephritis Als Kind gestorben. Keine Nephritis Anfälle von Hämaturie Seit dem 12. Lebensj. Albuminurie und Hämaturie, besonders nach dem Genuß von schwarzen Johannisbeeren Anfälle von Nasenbluten und Bluterbrechen } Anfälle von Hämaturie immer nach dem Genuß von schwarzen Johannisbeeren Keine Nephritis Im Urin immer Eiweiß. Anfälle von Hämaturie, mit 14 J. gest.

Tabelle 6 (Fortsetzung).

Autor	Familienmitglieder	Diagnose	Bemerkungen
	16. Sohn 17. Tochter, 22 J. 18. Sohn, 19 J. 19. Sohn, 14 J.	Kinder von 4. Hämorrhagische Nephritis	Keine Nephritis Seit der 3. Lebenswoche Albuminurie, keine Hämaturie. Sonst gesund Mit 14 J. nach Fußballspiel Albuminurie. Nach Anstrengungen oft Hämaturie. Mit 19 J. an einer Urämie gestorben. Selbst untersucht Seit dem 2. Lebensj. Albuminurie. In den letzten 4 Jahren ständig etwa 0,4% Eiweiß
HEIBERG (1912)	1. Väterliche Familie 2. Sohn, 16 J. 3. Tochter, 14 J. 4. Sohn, 10 J.	„Nierenerkrankungen“ Chronische Nephritis (?)	In der Ascendenz „Nierenerkrankungen“ Seit dem 2. Lebensj. Attacken allgemeiner Unruhe, Fieber, heftige Schmerzen im Unterbauch und Blutharnen, das etwa 10—14 Tage anhält. Im Urin Albumen, Erythrocyten und Zylinder. Oft heftige Kopfschmerzen Seit 10 Jahren Albumen im Harn. Ab und zu Erythrocyten, hyaline und granulierte Zylinder. Klagt auch viel über Kopfschmerzen Seit 3 Jahren häufig Anginen, dabei Albumen und zuweilen Blut im Urin, ebenso nach einer Otitis media
HÖHN (1913)	1. Vater 2. Sohn, 50 J.	„Nierenleiden.“ Chronische Nephritis (?)	An „Nierenleiden“ gestorben Seit 3 J. Albuminurie. Leichte Aortensklerose, keine erhebliche Blutdrucksteigerung. „Nierenleiden“ wiederholt in väterlicher Familie
WEISS (1922)	1. Vater 2. Sohn, 26 J.	Chronische Nephritis. (Hypogenetische Nephritis)	An Nierenleiden (kidney-trouble) gestorben Chronische Nephritis. In Urämie gestorben
EASON, SMITH u. BUCHANAN (1924)	<i>I. Familie:</i> 1. Vater 2. Mutter 3. Onkel 4. Onkel 5. Sohn, 26 J. 6. Sohn, 19 J. 7. Sohn, 18 J. 8. Tochter, 10 J. 9. Tochter	Nephritis Nephritis (?)	} Gesund An Nephritis gestorben Leidet an Nephritis Erhöhter Blutdruck. Albumen. Schwellung des Gesichtes. Zylinder Erhöhter Blutdruck. Albumen Schwellung des Gesichtes Leidet an subakuter Nephritis. Blutharnen. Zähne und Tonsillen: Streptokokken Spuren von Albumen. Im Blut Streptokokken Spuren von Albumen und Bakterien

Tabelle 6 (Fortsetzung).

Autor	Familienmitglieder	Diagnose	Bemerkungen
	<i>II. Familie:</i>		
	1. Vater	} Chronische Nephritis?	Mit 75 J. an Apoplexie gestorben Mit 68 J. an Apoplexie gestorben Mit 60 J. an Apoplexie gestorben Leidet an chronischer Nephritis (Nephrosklerose ?) Mit 51 J. an Apoplexie im Anschluß an eine akute Nephritis gestorben (Nephrosklerose ?) Mit 46 J. an einer chronischen Nierenerkrankung gestorben (Nephrosklerose ?)
	2. Mutter		
	3. Bruder d. Mutter		
	4. Tochter		
	5. Tochter		
	6. Sohn		

Tabelle 7. Familien mit gewöhnlicher Glomerulonephritis und sekundärer Schrumpfniere in 3 Generationen.

Autor	Familienmitglieder	Diagnose	Bemerkungen
SAMELSOHN (1874)	1. Mutter 2. Sohn, 59 J. 3. Tochter 4. Tochter 5. Sohn 6. Sohn von 2. 19 J.	} Chronische Nephritis (?)	An Apoplexie gestorben Auf Grund des Augenhintergrundes diffuse Nephritis festgestellt. In der Familie kam viel „Wasser“ vor } An „Wasser“ gestorben Leidet an „Nierenerkrankung“
DICKINSON (1877, 1889)	S. Sippentafel Abb. 29	Chronische Nephritis	S. Sippentafel Abb. 29
TYSON (1881)	S. Sippentafel Abb. 30	Chronische Nephritis	S. Sippentafel Abb. 30
KIDD (1882)	1. Großmutter, 60 J. 2, 3. Bruder von 1. 4.—10. Kinder v. 1. 11., 12. Kinder v. 1. 13., 14. Enkel v. 1.	} Chronische Nephritis	Starb an BRIGHTScher Krankheit } Starben angeblich an BRIGHTScher Krankheit } Litten an BRIGHTScher Krankheit
EICHHORST (1885)	1. Großmutter 2. Mutter 3. Vater 4. Sohn 5. Tochter	} Chronische Nephritis	An Urämie gestorben Über 15 Jahre an Schrumpfniere gelitten } An Urämie gestorben Leidet an Schrumpfniere
WEITZ (1924; 4 Generationen)	S. Sippentafel Abb. 31	Glomerulonephritis	S. Sippentafel Abb. 31
HERRICK, zit. n. EASON (1924)	1. Großmutter 2. Großvater 3. Mutter, 50 J. 4. Tochter 5. Tochter 6. Tochter 7. Sohn	} „Nierenleiden“ Chronische Nephritis } Nephritis (?)	} Albuminurie und kardiovaskuläre Störungen
HURST u. ALPORT (1927)	S. Sippentafel Abb. 32	Chronische Nephritis	S. Sippentafel Abb. 32

Tabelle 7 (Fortsetzung).

Autor	Familienmitglieder	Diagnose	Bemerkungen
MITCHELL (1930)	1. Großvater väterlicherseits 2. Großvater mütterlicherseits 3. Enkel, 7 $\frac{1}{2}$ J.	<p>Chronische Nephritis (?)</p> <p>Chronische Nephritis. Renaler Zwergwuchs</p>	<p>Mit 36 J. an „Nierenleiden“ gestorben</p> <p>Mit 40 J. an Wassersucht und Herzleiden gestorben</p> <p>Ödeme an den Füßen. Polydypsie, Polyurie, Kopfweh, Erbrechen. 2 Tage lang Konvulsionen. Geschwollenes Gesicht. Erhöhter Blutdruck. Aortenbetontes Herz. Im Koma gestorben</p>

Tabelle 8. Familien mit womöglich scheinbarer Vererbung von Glomerulonephritis infolge Übertragung.

Autor	Familienmitglieder	Diagnose	Bemerkungen
HELLENDALL (1897)	1. Tochter, 2 J. 2. Tochter, 6 J. 3. Mutter	<p>Chronische Nephritis und renaler Zwergwuchs</p> <p>Chronische Nephritis</p>	<p>Chronische Nephritis. Beindeformitäten. Mit 2 J. gestorben</p> <p>Chronische Nephritis. Mit 6 J. gestorben</p> <p>Während der Gravidität Symptome einer Nephritis. Später an chronischer Nephritis gest.</p>
GLASER (1918)	1. Tochter, 10 J. 2. Tochter, 2 $\frac{1}{2}$ J. 3. Mutter 4. Vater 5. Tante	<p>Chronische Nephritis und renaler Zwergwuchs</p> <p>Chronische Nephritis</p> <p>Chronische Nephritis</p>	<p>Mit 1$\frac{1}{4}$ J. chronische Nephritis mit Polyurie und Polydypsie. Geistig stark zurückgeblieben. Sektion: Nephritis interstitialis chronica</p> <p>Mit 2$\frac{1}{2}$ J. an chronischer Nephritis gestorben</p> <p>Im Wochenbett an chronischer Nephritis gestorben</p> <p>Lebt und ist gesund</p> <p>Wegen Idiotie im Irrenhaus</p>
MERKLEN, WOLF u. OBERLING (1925)	<p><i>I. Familie:</i></p> <p>1. Mutter 2. Kind</p> <p><i>II. Familie:</i></p> <p>1. Mutter 2. Kind</p>	<p>Nephritis</p> <p>Nephritis</p> <p>Nephritis</p>	<p>Litt an Nephritis, die nach der Niederkunft wieder ausheilte</p> <p>Totgeboren. „Néphrite épithéliale“</p> <p>War im 8. Monat. Hatte schweren Diabetes, deswegen Partus eingeleitet, da mit Insulin kein Erfolg. Mutter starb bald darauf, obwohl nach der Geburt die Glykämie stark absank. Sektion: „Néphrite épithéliale“</p> <p>LANGERHANSsche Inseln stark geschädigt</p> <p>Lebte 1 Tag. Hatte in 1 Liter Harn 12 g Zucker. Ebenfalls „Néphrite épithéliale“. Ferner Sklerose des Pankreas</p>
MORI, zit. n. VOLHARD (1931)	1. Mutter 2. Kind	Nephritis	<p>Primipara. Vor Geburt Kopfweh, Ödeme, starke Albuminurie</p> <p>Starb am 3. Tag an einem eklamptisch-urämischen Anfall.</p> <p>Sektion: Starke fettige Degeneration von Leber, Niere und Nebenniere</p>

Fetalzeit im Blut der Mutter kreisende Stoffe, die zu einem Nierenleiden führen können (vasoaktive Stoffe nach VOLHARD, Allergene?), auf das Kind übertragen werden. Wir haben keine Möglichkeit festzustellen, inwieweit ein solcher Mechanismus ausschließlich oder vielleicht auch in Kombination mit erblichen Faktoren bei dem Zustandekommen der familiären Häufung wirksam ist.

Derartige Verhältnisse liegen mit großer Wahrscheinlichkeit bei den von HELLENDALL (1897), CASTEIGNE und RATHERY (1904), GLASER (1918), MERKLEN, WOLF und OBERLING (2 Familien 1925), HUNT (1927) und MORI (zit. nach VOLHARD 1931) beschriebenen Familien vor. Sie werden mit Ausnahme der Angaben von CASTEIGNE und RATHERY sowie HUNT in der Tabelle 8 zusammengestellt. Bei

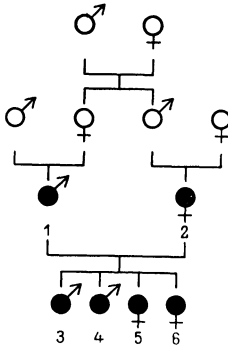


Abb. 33. Scharlachnephritis bei Verwandtenehe in 2 Generationen. (Nach LENZ 1936.)

1: Mit 11 J. Nephritis. 2: Mit 16 J. Scharlachnephritis, später Nephritis während der Gravidität. 3: Mit 14 J. Nephritis. 4: Mit 12 J. Nephritis. 5: Mit 10 J. Nephritis. 3—5: Wahrscheinlich auch Scharlach ohne Hauterscheinungen. 6: Mit 5 J. Scharlachnephritis.

allen diesen Familien ist das erbliche Moment trotzdem nicht mit Sicherheit auszuschließen, wie umgekehrt bei der einen oder anderen Familie mit offener Erblichkeit auch eine intrauterine Übertragung von der Mutter auf die Kinder möglich sein kann, wie z. B. in der Familie von KIDD (1882). Übrigens haben CASTEIGNE und RATHERY ähnliche Verhältnisse auch experimentell bei Kaninchen und Hündinnen hervorrufen können.

In diesem Zusammenhang ist noch eine besondere Beobachtung von MERKLEN, WOLF und OBERLING erwähnenswert. In der 2. von ihnen beschriebenen Familie hatte das Kind, das noch einen Tag nach der im 8. Monat künstlich eingeleiteten Geburt lebte, 1,2% Zucker im Harn. Auch die Mutter starb einige Zeit nach der Geburt. Die Sektion ergab bei ihr außer einer „Néphrite épithéliale“ eine starke Schädigung der LANGERHANSschen Inseln und bei dem Kind eine Sklerose des Pankreas. Ob es sich hier auch nur um eine Übertragung gehandelt hat und wie sie gegebenenfalls zustande gekommen ist, oder ob Vererbung vorliegt, ist nicht sicher zu entscheiden.

b) Familien mit Scharlachnephritis.

Außer den Familien mit Häufung von gewöhnlicher Glomerulonephritis und ihren Folgezuständen sind bestimmte Beobachtungen in Familien mit Erkrankungen an Scharlach und an Scharlachnephritis für die Annahme erblicher Faktoren besonders aufschlußreich. Es gibt nämlich Familien, in denen nach Scharlach eine Häufung von Nephritis bei Geschwistern beobachtet wird und andererseits auch Familien, in denen auffallenderweise gar keine Geschwister nach Scharlach an einer Nephritis erkranken. Diese Beobachtungen sind unabhängig von der an sich bekannten Tatsache, daß in manchen Scharlachepidemien nur sehr wenig Nephritiden auftreten, in anderen wieder sehr viele, gelegentlich nach SIEBECK (1928) sogar bis zu 80%.

Solche Familien sind in größerer Anzahl beschrieben worden, und zwar von TUCH (2 Familien 1889), SEITZ (1898), SPIELER (1906), GIGON (1910), MATHIES (1913), HÖHN (1913), BODE (1914) sowie MEYER und BURGHARD (5 Familien 1925). Einige Einzelfamilien, über die genauere Angaben vorliegen, finden sich in Tabelle 9 bzw. auf der Sippentafel (Abb. 33). Es handelt sich um je eine Familie von TUCH, GIGON sowie MEYER und BURGHARD, die eine Scharlachnephritis bei Geschwistern beobachteten und um je eine Familie von TUCH, HÖHN, MEYER und BURGHARD und LENZ (Verwandtenehe! 1936), die das Vorkommen von Scharlachnephritis in 2 Generationen feststellen konnten. Nach TUCH stimmen in diesen Familien häufig nicht nur die Symptome der Scharlachnephritis überein, sondern auch Art des Beginns und der Dauer.

Tabelle 9. Familien mit Scharlachnephritis bei Geschwistern und in 2 Generationen.

Autor	Familienmitglieder	Diagnose	Bemerkungen
<i>Geschwister</i>			
TUCH (1889)	4 Geschwister	Scharlachnephritis	
GIGON (1910)	In drei Familien je 2 Geschwister	Scharlachnephritis	
MEYER u. BURGHARD (1925)	1., 2., 3. } Ge- 4., 5. } schwister	Scharlachnephritis Scharlachnephritis, Urämie	
<i>2 Generationen</i>			
TUCH (1889)	1. Mutter 2. Kind 3. Kind 4., 5. Kind 6., 7. Kind	Scharlach- nephritis Scharlach	Erkrankte an Scharlach. Mit 2 Kindern ins Krankenhaus. Alle drei bekamen Nephritis. Gestorben Erkrankte an Scharlach. Ins Krankenhaus. Bekam Neph- ritis. Gestorben Erkrankte an Scharlach. Bekam Nephritis Erkrankten an Scharlach. Be- kamen Nephritis. Starben außerhalb des Krankenhauses Erkrankte an Scharlach
HÖHN (1913)	1. Mutter 2. Kind 3. Kind, 19 J.	„Nierenreizungen“ Scharlach- nephritis	1903 Scharlach überstanden. Meh- rere Wochen danach Nephritis. Tod im selben Jahr an Urämie 1905 Scharlach. Bald darauf nephritische Erscheinungen, die sich therapeutisch nicht be- einflussen ließen. 1909 Tod an Urämie
MEYER u. BURGHARD (1925)	1. Bruder der Mutter 2. Schwester der Mutter 3. Junge, 6 J. 4. Mädchen, 8 J.	„Nierenkrankheit“ Nephritis (?) Scharlach- nephritis	An Nierenkrankheiten mit Ödemen gestorben Hämorrhagische Nephritis nach Scharlach mit lebensbedrohen- der schwer eklamptischer Urämie Hämorrhagische Nephritis nach Scharlach mit leichtem Verlauf
LENZ (1936)	S. Sippentafel Abb. 33	Scharlachnephritis	S. Sippentafel Abb. 33

Die Mehrzahl der Autoren nimmt deswegen eine zum Teil wenigstens erbliche Bedingtheit der Scharlachnephritis an. Im Gegensatz hierzu konnte lediglich SEITZ (1898) keine Anzeichen für eine erbliche Komponente bei der Scharlachnephritis feststellen. Um aber den Zufall bei derartigen Einzelbeobachtungen auszuschließen, hat man durch größere Statistiken versucht, einen eindeutigen Aufschluß in dieser wichtigen Frage zu bekommen.

So hat MATHIES (1913) an einem Beobachtungsgut von 3000 Scharlachkranken festgestellt, daß sich 68 familiäre Fälle von Scharlachnephritis auf nur 29 Familien verteilen, während dieser familiären Häufung 186 Familien mit nur 37 Einzelfällen von Scharlachnephritis gegenüberstehen. Ferner hat BODE (1914) ähnliche Untersuchungen an 3500 Scharlachkranken vorgenommen. Hier finden sich 190 familiäre Nephritisfälle in 89 Familien, während 114 Einzelfälle sich auf die übrigen 274 Familien verteilen. Und schließlich fanden MEYER und BURGHARD (1925) unter 632 scharlachkranken Kindern 28 mit komplizierender Nephritis, von denen 15, also mehr als die Hälfte, aus nur 5 Familien stammten. In einer dieser Familien kam 5 mal, in einer 4 mal und in den 3 weiteren je 2 mal eine Scharlachnephritis vor. Zwei dieser Familien sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 10. Geschwisterschaften mit Scharlachnephritis nach Beobachtungen von SPIELER, MATHIES und BODE. (Nach WEITZ 1936.)

	SPIELER	MATHIES	BODE
○ ○	42 (38)	114 (104)	123 (105)
○ ●	17 (26)	28 (48)	97 (133)
● ●	9 (4)	15 (5)	62 (44)
○ ○ ○	5 (4)	24 (19)	26 (18)
○ ○ ●	3 (4)	7 (15)	12 (25)
○ ● ●	1 (2)	4 (4)	12 (11)
● ● ●	1 (0)	3 (0)	6 (2)
○ ○ ○ ○	2	6	7
○ ○ ○ ●		2	5
○ ○ ● ●	1	2	3
○ ● ● ●	3	2	1
● ● ● ●		2	0
○ ○ ○ ○ ○		2	1
○ ○ ○ ● ●		0	2
○ ○ ● ● ●		0	1
○ ○ ○ ○ ○ ○		2	0
○ ○ ○ ● ● ●		1	1
○ ○ ○ ○ ○ ○ ○		1	0
○ ○ ○ ● ● ● ●		0	1

Zahlen geben die Häufigkeit der den Kreisen entsprechenden Kombinationen an, die bei den jeweiligen Geschwisterschaften tatsächlich beobachtet wurden. Die eingeklammerten Zahlen bedeuten die auf Grund der Berechnungen erwartete Häufigkeit, mit der die jeweiligen Geschwisterkombinationen auftreten würden, wenn lediglich der Zufall bestimmend wäre.

Daraus folgt mit großer Wahrscheinlichkeit, daß in manchen Familien eine offenbar *erblich bedingte Neigung zu einer Nephritis nach Scharlach besteht* und in anderen eine *erhöhte Widerstandskraft* gegen diese Komplikation.

Gegenüber diesen Feststellungen liegt der Einwand auf der Hand, daß es sich jeweils um die besondere Virulenz des Erregers gehandelt haben könnte, die bei Geschwistern ja voraussichtlich gleich sein müßte. Diesen Einwand haben schon MATHIES (1913) und BODE (1914) entkräftet.

Wenn lediglich die Art des Erregers die Ursache für eine überdurchschnittliche familiäre Häufung wäre, müßte auch bei nicht blutsverwandten Personen entweder eine auffallende Häufung oder ein auffallendes Fehlen der Nephritis beobachtet werden. Bei einer entsprechenden Kontrolluntersuchung an Kranken- und Waisenhausschwestern und bei den Zöglingen der Waisenhäuser konnte MATHIES aber eine ziemlich gleichmäßige Verteilung der Nephritiden bei den verschiedensten Hausepidemien während eines großen Zeitraums feststellen.

BODE weist ferner darauf hin, daß die Infektionsquelle und die äußeren Lebensbedingungen ja auch nur bei solchen Geschwistern dieselben seien, die entweder zusammen zu gleicher Zeit oder schon mit einer Nephritis behaftet ins Krankenhaus kamen; diejenigen dagegen, die ihre Nephritis erst im Krankenhaus bekamen, stünden unter den gleichen Bedingungen wie alle anderen Scharlachkinder im Krankenhaus. Aus diesen Feststellungen dürfte wohl hervorgehen, daß den *Umweltfaktoren keine ausschließliche Bedeutung* zukommt.

WEITZ hat die Ergebnisse von SPIELER, MATHIES und BODE über familiäres Vorkommen der Scharlachnephritis mit der zufälligen Erwartungswahrscheinlichkeit verglichen. Nach Berechnungen von HANFRIED LENZ ergibt sich jeweils eine *größere Anzahl von Geschwisterschaften*, in denen alle Geschwister entweder frei von Nephritis blieben oder sämtlich daran erkrankten, *als es der Wahrscheinlichkeit entsprechen würde*. In der Tabelle 10 sind die von WEITZ zusammengestellten Ergebnisse mitgeteilt.

Wie WEITZ ausführt, geben die nebeneinandergesetzten Kreise die Zahl der wegen Scharlach ins Krankenhaus aufgenommenen Geschwister an. Die schwarzen Kreise stellen Geschwister mit komplizierender Nierenentzündung dar. Die daneben stehenden nicht eingeklammerten

c) Familien mit Glomerulonephritis nach ätiologisch ungewöhnlichen Infekten.

Eine weitere Beobachtung, die für eine erblich bedingte Disposition zum Auftreten einer Nephritis spricht, ist das *Vorkommen bei Geschwistern nach solchen Infektionskrankheiten, die nur selten eine Nephritis zur Folge* haben.

So teilt EICHHORST (1916) eine Beobachtung von Nephritis nach Impetigo bei 3 Schwestern mit. Ein 14-jähriges Mädchen starb an einer Urämie, ihre 6jährige Schwester machte eine schwere hämorrhagische Nephritis durch, während eine 9jährige lediglich mit einer leichten Albuminurie erkrankte. Eine vierte 2 $\frac{1}{2}$ -jährige Schwester litt ebenfalls an Impetigo, aber ohne Nierenkomplikationen. Interessanterweise bekam die 9jährige Schwester mit der leichten Albuminurie später eine Rachendiphtherie, die mit einer Albuminurie bis zum 20. Tage einherging. Man könnte an eine besonders spezifisch wirkende Streptokokkeninfektion denken. Wahrscheinlicher ist aber nach Ansicht des Verfassers die Annahme, daß es sich um eine familiär bedingte geringere Widerstandskraft der Nieren gegenüber den infektiösen Toxinen gehandelt hat.

Eine weitere derartige Familie, in der 4 Mitglieder nach einer Influenza eine Nephritis bekamen, beschreibt THOMSON (1920). Als erster erkrankte der Vater im Sommer an einer Influenza ohne Komplikation mit Nephritis. Im Herbst folgten 4 seiner 8 Kinder mit Influenza. Ein 11-jähriger Sohn bekam als erster eine Nephritis, nachdem der Influenzainfekt schon wieder abgeklungen war. Es folgten in Abständen mit ähnlichen nephritischen Erscheinungen die 3 weiteren Kinder von 13, 9 und 4 Jahren.

Schließlich beobachtete OCHSENIUS, wie WEITZ (1924 und 1936) mitteilt, bei 3 Schwestern eine Nephritis von 1—2 Monaten Dauer, die sich nach Variellen einstellte.

Auch eine von ERNSTENE und ROBB (1931) beschriebene Familie kann in diesem Zusammenhang erwähnt werden. Nach ihrer Mitteilung erkrankten innerhalb von 3 Wochen 6 von 10 Geschwistern im Alter von 3—20 Jahren nach einem Katarrh der oberen Luftwege an einer diffusen Glomerulonephritis. Bei allen 6 Kindern wurden im Blut *Streptococcus viridans* festgestellt, außerdem bei 3 Kindern *Streptococcus haemolyticus* und Influenzabacillen. Auch hier tritt also bei mehreren Geschwistern verschiedenster Altersstufen gleichzeitig eine Glomerulonephritis im Anschluß an einen für Nephritis ungewöhnlichen Infekt auf. Man hat aber in diesem Falle den Eindruck, daß die Infektion (*Streptococcus viridans*) ätiologisch ganz im Vordergrund steht. Möglicherweise hat es sich auch nicht um eine Glomerulonephritis, sondern um eine Herdnephritis gehandelt.

d) Zwillinge mit Glomerulonephritis und ihren Folgezuständen.

Von den bisher beschriebenen *Zwillingen mit Nephritis* und ihren Folgezuständen sind bemerkenswerterweise nicht nur die ZZ, sondern auch sämtliche EZ diskordant bis auf ein von GALTON mitgeteiltes Paar, bei dem aber differentialdiagnostisch auch eine maligne Sklerose in Frage kommt. Anscheinend handelt es sich sonst zumeist um eine diffuse Glomerulonephritis. Vielleicht lag aber in dem einen oder anderen Falle auch eine Herdnephritis vor, bei der eine Konkordanz wohl noch weniger zu erwarten ist als bei der diffusen Glomerulonephritis. Die entsprechenden Beobachtungen stammen von GALTON (1876), LOVE und RICHMOND (1902), CURTIUS und KORKHAUS (1930), ADDIS (1931), GLATZEL (1931), CAMERER und SCHLEICHER (1935), JENTSCH (1936) und GEBBING (1936). Insgesamt sind 28 EZ-Paare und 25 ZZ-Paare beschrieben worden. Im folgenden seien die EZ in kurzen Auszügen geschildert:

GALTON (1 Paar).

1. Männer, in Regierungsstellen tätig, litten beide an BRIGHTScher Krankheit und starben daran im Abstand von 7 Monaten. (Vielleicht lag hier aber keine sekundäre Schrumpfnierne, sondern eine maligne Sklerose vor.)

CURTIUS und KORKHAUS (2 Paare).

2. Mädchen, 20 J., bei einer mit 12 J. Angina mit nachfolgender Nephritis.

3. Mädchen, 23 J., bei beiden mit 17 J. Scharlach. Nur bei einer im Anschluß daran leichte Scharlachnephritis.

ADDIS (1 Paar).

4. Mädchen, zu gleicher Zeit Scharlach, 2 Wochen später bei der einen eine typische Nephritis (BRIGHTS disease), bei der anderen keinerlei Nierenstörungen.

GLATZEL (2 Paare).

5. Jungen, 12. J., bei einem nach Angina akute hämorrhagische Nephritis von 6 Wochen Dauer.

6. Jungen, 11 J., bei einem diffuse Glomerulonephritis mit Beteiligung des Nierenbeckens.

CAMERER und SCHLEICHER (11 Paare).

7—17. Bei 11 EZ-Paaren mit Nephritis war auf Grund einer Umfrage jeweils nur 1 Partner befallen. Weitere Einzelheiten werden nicht angegeben.

JENTSCH (9 Paare).

18. Frauen, 39 J., bei der einen als Kleinkind Scharlach, mit 9 J. Nephritis mit Rezidiv, später völlige Heilung. Bei der anderen kein Scharlach.

19. Jungen, 14 J. Bei dem einen mit etwa 10 J. anscheinend leichte Nephritis, leidet stärker an Anginen als der andere. Mit 13 J. Gelenkrheumatismus.

20. Jungen, 5 J. Bei dem einen mit 8 Monaten schwere Glomerulonephritis nach Nasenrachenkatarrh. In den folgenden Jahren Otitis media, Enteritis und Scharlach. Urin zwischendurch o. B. Zur Zeit der Untersuchung im Urin Albumen (leichte Opalescenz) sowie Leukocyten und Erythrocyten. Bei dem anderen Otitis media, Angina, Enteritis, kein Anhalt für Nephritis.

21. Jungen, 10 J. Bei dem einen mehrmals Nephritis, einmal Hämaturie ohne erkennbare äußere Ursache. Masern, Windpocken. Bei dem anderen Masern, Windpocken und Scharlach ohne Nephritis.

22. Jungen, 3 J. Bei dem einen mit 3 J. leichte Nephritis nach Angina.

23. Mädchen, 16 J. Bei der einen mit 7 J. Nephritis nach Angina. Im Anschluß daran Diphtherie und Masern. Häufig Anginen. Bei der anderen ebenfalls Diphtherie, Masern, häufig Anginen, aber niemals Nierenbeteiligung festgestellt.

24. Jungen, 18 J. Bei dem einen mit 15 J. anscheinend leichte Nephritis. Bei dem anderen mit 11 J. Gelenkrheumatismus mit nachfolgendem Herzfehler. Kein Anhalt für Nephritis.

25. Mädchen, 9 J. Bei der einen häufig Anginen, mit 6 J. Nephritis nach Angina, Heilung nach Tonsillektomie.

26. Mädchen, 14 J. Bei der einen mit 13 J. Hilusdrüsen-Tbc. und Nephritis.

GEBBING (2 Paare).

27. Jungen, 9 J. Beide selten Angina. Tonsillen bei beiden o. B. Bei dem einen mit 9 J. ausgesprochene Nephritis.

28. Jungen, 6 J. Bei beiden Scharlach. Nur bei einem anschließend Scharlachnephritis.

Die fast ausnahmslose Diskordanz bei diesen 28 bekannten EZ-Paaren ist recht bemerkenswert. Man kann natürlich vermuten, daß der eine oder andere Partner vielleicht noch bei einem späteren Anlaß an Nephritis erkrankt und damit sich eine etwa vorhandene erbliche Disposition noch erweisen würde. Näher liegt aber die Annahme, daß eben in der Mehrzahl der Fälle eine erbliche Disposition keine Rolle spielt, vielmehr *bestimmte Umwelteinflüsse von wesentlicher Bedeutung sind*.

e) Schlußfolgerungen über die Erbllichkeit der diffusen Glomerulonephritiden und ihren Verlaufsformen.

Im Vordergrund steht der Infekt. Auslösende Umweltfaktoren wie Erkältung und Durchnässung spielen eine wesentliche Rolle, wie besonders die Feldnephritis gelehrt hat. Auch die ausnahmslos diskordanten EZ sprechen für die *überwiegende Bedeutung der Umwelt*.

Daneben aber gibt es eine Reihe von Familien, in denen diffuse Glomerulonephritiden, Scharlachnephritiden und Nephritiden nach ungewöhnlichen Infekten gehäuft bei Geschwistern und in mehreren Generationen auftreten. Diese Beobachtungen sprechen eindeutig für eine *Mitbeteiligung von Erbanlagen*. Da mehrere Generationen und auch Seitenlinien betroffen sind, ist ein *dominanter Erbgang* anzunehmen. Infolge starker Manifestationsschwankungen besteht aber offenbar nur *unregelmäßige Dominanz*. Gegen Rezessivität spricht die Tatsache, daß nur einmal, und zwar in der Familie von LENZ, eine Verwandtenehe festgestellt werden konnte.

Ob nun diese erblichen Faktoren prinzipiell bei allen Nephritiden wirksam sind, läßt sich schwer entscheiden. Es ist möglich, daß sie das Auftreten von diffusen Glomerulonephritiden gelegentlich *begünstigen*, während die Mehrzahl der Erkrankungen aber ohne sie zustande kommt.

Wie man sich im einzelnen die Auswirkung der erblichen Veranlagung vorstellen soll, kann auf Grund unserer zum Teil noch theoretischen Kenntnisse von den pathogenetischen Vorgängen nur *vermutungsweise* angedeutet werden.

Zunächst sind bestimmte konstitutionelle Eigentümlichkeiten des *Nierengewebes selbst*, insbesondere der Glomeruli, anzunehmen, derart, daß eine besondere Überempfindlichkeit besteht, gegenüber einer infektiösen Noxe mit einer allergischen Entzündung zu reagieren. Man kann hier vielleicht an eine konstitutionelle erblich bedingte Schwäche der betreffenden Zellen denken, genügend *Histaminase* zu bilden. Mangel an Histaminase würde eine allergische Entzündung leichter entstehen lassen (BECHER).

Vielleicht neigen auch manche Nieren auf konstitutioneller Basis leichter dazu, das *vasoaktive Prinzip* zu bilden oder abzugeben. Nach dem heutigen Stand der Blutdruckforschung wird die vasoaktive Substanz, soweit sie als Renin bekannt ist, in den Nieren selbst erzeugt.

Ferner könnte auch eine konstitutionelle Neigung zu erhöhter *Azidose* erblich bedingt sein.

Einige familiäre Beobachtungen legen die Vermutung nahe, daß auch die *besondere Verlaufsform*, die Neigung zum Chronischwerden und zur sekundären Schrumpfnieren, von einer besonderen erblich bedingten konstitutionellen Beschaffenheit der Gewebe abhängig ist.

Weiterhin könnte sich die erbliche Veranlagung aber auch in bestimmten *extrarenalen Faktoren* auswirken, insbesondere in dem blutdrucksteigernden Mechanismus, der ja direkt oder indirekt mit dem Gefäßsystem zusammenhängt. Wir wissen, daß die vasoaktiven Substanzen unmittelbar die Muscularis der Gefäße beeinflussen und können daher vermuten, daß hier der eigentliche konstitutionell erblich bedingte Angriffspunkt zu suchen ist.

Vielleicht sind auch die tierexperimentellen Beobachtungen von E. F. MÜLLER (1905) wichtig, der eine Kontraktion der Nierengefäße bei Kältereiz und Infektionen feststellen konnte. Es könnte sich hier um eine besondere Ansprechbarkeit bestimmter Teile des *vegetativen Nervensystems* handeln, dessen Reaktionen nach den Zwillinguntersuchungen von M. WERNER (1935) u. a. eine erbliche Komponente haben.

In einem weiteren Sinne kann man eine erbliche Komponente auch bei denjenigen Erkrankungen suchen, die eine diffuse Glomerulonephritis auslösen können, insbesondere bei den vom *lymphatischen Rachenring* ausgehenden Infektionen.

Einzelheiten hierüber finden sich in dem Abschnitt über die „Erbbiologie und Erbrothologie des Ohres und der oberen Luftwege“ von W. ALBRECHT und in den entsprechenden anderen Abschnitten dieses Handbuches.

II. Die Herdnephritiden.

Die *Herdnephritis*, die eine von den drei monosymptomatischen Formen der hämatogenen Nierenkrankheiten, kommt durch eine bakterielle Schädigung bestimmter Glomerulusbezirke zustande und tritt immer im Zusammenhang mit bestimmten Infektionskrankheiten, insbesondere Angina und Sepsis, auf. Man unterscheidet eine *herdförmige Glomerulonephritis*, eine *embolische Herdnephritis* bei Endocarditis lenta (LÖHLEIN-Niere!) und eine *septisch interstitielle Herdnephritis* bei Sepsis. Die septisch interstitiellen Herdnephritiden können auch von einer anderen Betrachtungsweise ausgehend als eitrige Nephritiden oder multiple Nierenabscesse bezeichnet werden und werden als solche bei Behandlung der infektiösen Erkrankungen der Nieren und ableitenden Harnwege nochmals erwähnt.

Die *Herdnephritiden*, bei denen also nur ein Teil der Glomeruli erkrankt ist und die Hämaturie ganz im Vordergrund steht, unterscheiden sich von der diffusen Glomerulonephritis vor allem durch das Fehlen der von der Niere ausgehenden Fernwirkungen, die in der Blutdrucksteigerung mit Angiospasmus (blasser Hochdruck), dem Augenhintergrundbefund und dem Ödem zum Ausdruck kommen.

SIEBECK und LICHTWITZ trennen die Herdnephritis nicht so streng von der diffusen Glomerulonephritis ab, wie das VOLHARD tut. In manchen Fällen können sich herdnephritische Prozesse im Anschluß an eine diffuse Glomerulonephritis einstellen. Auf diese Weise sind die bei der Feldnephritis so häufig beobachteten Hämaturien zu deuten (BECHER).

Über die *Erblichkeit* der Herdnephritiden liegen *keine sicheren familiären Beobachtungen* vor. Es ist allerdings möglich, daß sich unter den bereits angeführten Familien mit gewöhnlicher diffuser Glomerulonephritis auch einige Herdnephritiden finden ließen, wenn eine sichere Diagnose noch nachträglich gestellt werden könnte. Bei den auf eine diffuse Glomerulonephritis aufgepflanzten Herdnephritiden wie z. B. bei der Feldnephritis wären die erblichen Grundlagen teilweise mit denen der diffusen Glomerulonephritis identisch.

Da die *embolische Herdnephritis* eine Folgeerscheinung der Endocarditis lenta darstellt, kann eine gewisse erbliche Voraussetzung für diese Sonderform der Herdnephritiden in den *erblichen Grundlagen der Endocarditis lenta* gesucht werden. Wie LEWIS (1935) mitteilt, kommen in nicht ganz 1% aller Autopsien statt der normalerweise vorhandenen drei Segel nur zwei an den Aortenklappen vor. Interessanterweise findet sich nun bei einem Fünftel aller Kranken mit Endocarditis lenta diese wahrscheinlich erblich bedingte Anomalie der Aortenklappen, die offenbar das Auftreten einer Endocarditis lenta begünstigt. In dem Abschnitt über die Erbbiologie und Erbpathologie des Kreislaufapparates wurde darauf bereits hingewiesen.

Im übrigen kann man die Vermutung aussprechen, daß bei der herdförmigen Glomerulonephritis und bei der embolischen Herdnephritis eine besondere erbliche Disposition der Glomeruli oder bestimmter Glomerulusbezirke und bei der septisch-interstitiellen Herdnephritis speziell eine solche des Interstitiums vorliegt, in Form einer Herdnephritis zu erkranken.

III. Die Nephrosklerosen.

1. Klinik und Pathogenese.

Die *Nephrosklerosen* stellen einen Folgezustand sklerotischer Veränderungen an den Nierenarteriolen dar, der meist auf dem Boden einer essentiellen Hypertonie entsteht, bei der die Nieren zunächst noch ganz normal funktionieren. Es kann sich dabei auch an anderen Organen speziell im Bereich

des Gehirns und des Verdauungsapparates eine Arteriosklerose neben einer Arteriosklerose der größeren Arterien zeigen. Das Kardinalsymptom der Nephrosklerosen ist die Blutdrucksteigerung. Das Krankheitsbild kann sich aus einer *essentiellen Hypertonie* im Laufe von Jahren und Jahrzehnten entwickeln, in selteneren bösartigen Fällen aber auch verhältnismäßig akut auftreten. Solange es noch nicht zur Entstehung eines blassen Hochdrucks und zu einer Schädigung des Nierenparenchyms mit Niereninsuffizienz gekommen ist, spricht man von einer *benignen Nephrosklerose*. Hierbei besteht der sog. rote Hochdruck VOLHARDS, der keinen Widerstands-, sondern einen Elastizitätshochdruck darstellt (WEZLER und BÖGER 1939). Bei der *benignen Nephrosklerose* stehen zunächst als Folgen der Hypertonie Erscheinungen von seiten des Kreislaufs, Hypertrophie des linken Ventrikels, Herzinsuffizienz und Apoplexien im Vordergrund.

Aus dieser benignen Sklerose kann sich nach VOLHARD die *maligne Sklerose* und die *genuine Schrumpfnieren* entwickeln, bei der es dann zu einem allgemeinen Gefäßkrampf (Retinitis angiospastica), sowie zu einer fortschreitenden Degeneration der Glomeruli und damit auch des Kanälchensystems mit Niereninsuffizienz (Azotämie, Oligurie, Isosthenurie, Urämie) in den Endstadien kommt. Der rote Hochdruck schlägt in den blassen Hochdruck (VOLHARD) bzw. der Elastizitätshochdruck in den Widerstandshochdruck (WEZLER) um. Offenbar werden schon bei der benignen Nierensklerose durch die Nierenschädigung *vasoaktive Stoffe* in der Niere gebildet. Dadurch entsteht ein *Circulus vitiosus* derart, daß mit zunehmender Nierenbeteiligung immer mehr der Mechanismus des blassen zu dem des roten Hochdrucks hinzukommt. Es hat aber nicht jede maligne Sklerose ein benignes Vorstadium; manche Tatsachen sprechen dafür, daß die maligne Sklerose eine selbständige Krankheit ist und in vielen Fällen nicht lediglich eine besondere Verlaufsform der benignen Sklerose darstellt.

Ein wesentlicher Faktor für die Entwicklung einer malignen Sklerose ist das *Alter*. Die essentielle Hypertonie stellt eine ausgesprochene Krankheit des vorgerückteren Lebensalters dar, wenn auch nicht selten jugendliche Hypertoniker beobachtet werden. Die Neigung zur malignen Sklerose dagegen ist um so größer, je jünger ein Hypertoniker ist. Ein jugendlicher Hypertoniker ist in dieser Beziehung besonders gefährdet.

Besondere Formen von Schrumpfnieren. Neben diesen hämatogenen Formen von Nephrosklerosen und ihren Folgezuständen gibt es nun auch noch andersartig entstandene *besondere Formen von Schrumpfnieren*. Hierzu gehören unter anderen die *pyelonephritische* und die *hydronephrotische Schrumpfnieren*, die sich als Folgen einer *Pyelonephritis* bzw. einer *Hydronephrose* entwickeln können. Sie werden im einzelnen noch einmal bei der Besprechung der jeweiligen Ausgangsleiden, der Pyelonephritis und der Hydronephrose erwähnt. Wie unter anderen FAHR (1938) nachweisen konnte, entstehen pyelonephritische Schrumpfnieren häufig auf dem Boden einer mangelhaften Entwicklung des Nierengewebes, speziell der Nierenkelche (hypogenetische Nephritis). Hier ist also wahrscheinlich die eigentliche Ursache für das Auftreten einer Nephritis bzw. Schrumpfniere in der Mißbildung des Nierengewebes zu suchen. Man müßte eigentlich diese Formen der hypogenetischen Nephritis im Rahmen der Nierenmißbildungen abhandeln. Da sie aber klinisch ähnliche Erscheinungen machen wie die hämatogenen Nierenerkrankungen und auch die pathologisch-anatomischen Veränderungen diesen in vieler Beziehung ähnlich sind, sollen sie im *Anhang* zu dem vorliegenden Abschnitt über die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen besprochen werden. Es sei gleich darauf hingewiesen, daß hierzu zum Teil wenigstens auch der sog. renale Zwergwuchs gehört, auf den wir im Anschluß an die hypogenetische Nephritis noch näher eingehen werden.

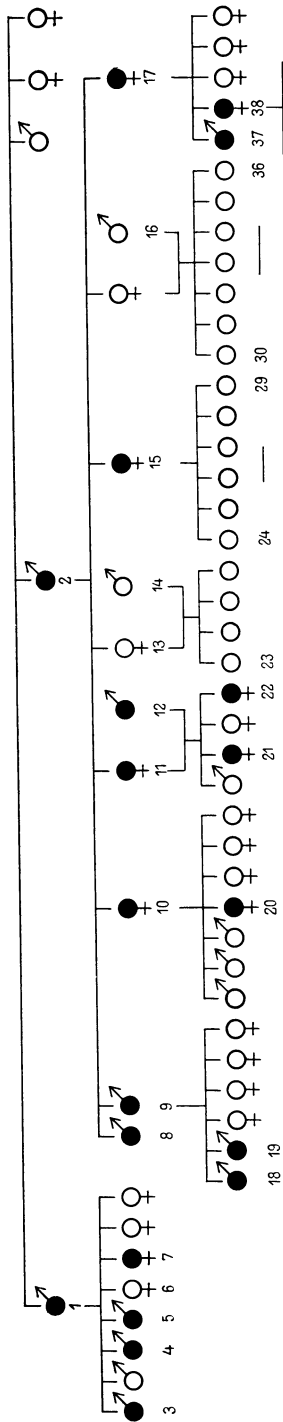


Abb. 34. Nephrosklerose und genuine Schrumpfnieren in 4 Generationen. (Nach PEL 1899.)

1: Gicht. Mit 70 J. an Urämie gest. Offenbar genuine Schrumpfniere. 2: Mit 74 J. an Urämie gest. Offenbar genuine Schrumpfniere. 3: Mit 60 J. an Urämie gest. Offenbar genuine Schrumpfniere. 4: 65 J. Chronische Nephritis. Gicht. Offenbar Nephrosklerose. 5: 60 J. Chronische Nephritis, Endokarditis. Offenbar Nephrosklerose. 6: An Tuberkulose gest. 7: An Tuberkulose gest. (Anurie). Offenbar genuine Schrumpfniere. 8: Mit 60 J. an Urämie gest. Offenbar genuine Schrumpfniere. 9: Mit 50 J. an Urämie gest. Offenbar genuine Schrumpfniere. 10: An Urämie gest. Offenbar genuine Schrumpfniere. 11: Mit 37 J. an Eklampsie gest. 12: Chronische Nephritis. An Urämie gest. Offenbar genuine Schrumpfniere. 13: M e gest. Offenbar genuine Schrumpfniere. 14: An Diabetes gest. 15: Mit 60 J. an Urämie gest. 16: Etwa 40 J. Chronische Nephritis. Offenbar Nephrosklerose. 17: Mit 52 J. an Urämie gest. Offenbar genuine Schrumpfniere. 18: Etwa 40 J. Chronische Nephritis. Offenbar Nephrosklerose. 19: Leidet an Tuberkulose. 20: 30 J. an Cholera gest. 21: Offenbar genuine Schrumpfniere. 22: Etwa 40 J. Chronische Nephritis. Offenbar Nephrosklerose. 23: Leidet an Diabetes und Bazedow. 24—29: Anscheinend gesund. 30—36: Hiervon 3 an Tuberkulose gest., die übrigen gesund. Offenbar Nephrosklerose. 37: Vermutlich nierenkrank. 38: Chronische Nephritis. Offenbar Nephrosklerose. 39: Als Kind akute Nephritis nach Varicellen.

Außerdem können in diesem Zusammenhang auch noch die *Bleischrumpfniere* und die *Gichtshrumpfniere* erwähnt werden. Chronische Bleivergiftungen führen wahrscheinlich über das vegetative Nervensystem zu angiospastischen Nierenkrankungen mit Endarteriitis obliterans und schließlich zu Veränderungen ähnlich einer sekundären Schrumpfniere oder auch einer genuine Schrumpfniere, wenn noch eine Arteriosklerose hinzukommt. Auch die durch chronische Gicht hervorgerufenen Nierenveränderungen ähneln weitgehend dem Bild der genuine Schrumpfniere. Die Vererbung der Gicht wird in dem Abschnitt über die Erbpathologie des Stoffwechsels von HANHART behandelt.

2. Erbllichkeit.

Während bei den Nephritiden eine größere Anzahl von belasteten Familien in der Literatur beschrieben wurde, sind bei der Krankheitsgruppe der benignen und malignen Nephrosklerose und der genuine Schrumpfniere nur wenige genauer untersuchte Sippen bekannt. Auch hier sind die Diagnosen in den älteren Arbeiten wie bei den Familien mit Nephritiden mit einem gewissen Vorbehalt zu verwenden, was anlässlich der Besprechung der Nephritikerfamilien schon näher begründet wurde.

a) Familien mit benigner Nephrosklerose, maligner Sklerose und genuiner Schrumpfniere.

Familien, in denen Nephrosklerosen bzw. maligne Sklerosen und genuine Schrumpfnieren bei *Geschwistern* und offenbar in 2 Generationen vorkommen, sind im ganzen 8 beschrieben worden, und zwar von PEL (3 Familien 1899), BANSI (1926), VOLHARD (2 Familien 1931), STRÖDER (2 Familien 1938).

Ferner haben PEL und VOLHARD je 1 Familie beobachtet, in der sich Nephrosklerosen und ihre Folgezustände offenbar durch 4 Generationen hindurch finden

Die Familien mit Geschwistern und 2 Generationen sind in der Tabelle 11 als Familien mit benigner Nephrosklerose, maligner Sklerose und genuiner Schrumpfniere aufgeführt; die beiden Familien mit 4 Generationen werden als Sippentafeln mit Legende in Abb. 34 und 35 gebracht.

Bei der Genese der Nephrosklerosen auf dem Boden einer *essentiellen Hypertonie* und *Arteriosklerose* ist es verständlich, daß in den Familien derartiger Patienten gehäuft Hypertonien, Schlaganfälle, Herzleiden und gelegentlich auch Nierenerkrankungen vorkommen.

In dem Kapitel über die Erbpathologie des Kreislaufapparates finden sich anlässlich der Behandlung der *essentiellen Hypertonie* weitere entsprechende Hinweise. Hier seien noch einmal besonders die Untersuchungen von WEITZ (1923), O'HARE, WALKER und VICKERS (1924), NADOR-NIKITITS (1925), WIECHMANN und PAL (1927) sowie O. MÜLLER und PARRISIUS (1932) genannt.

WEITZ konnte bei seinen Untersuchungen an 82 Hypertonikern feststellen, daß 63mal (77%) mindestens einer der Eltern an Herzleiden, Herzschlag, Wassersucht, Schlaganfall und gelegentlich an Nierenleiden gestorben war. Bei den übrigen 19 Kranken waren 13mal Geschwister erkrankt und nur 6mal keine Belastung in der Verwandtschaft nachweisbar.

O'HARE, WALKER und VICKERS fanden in den Familien von 300 Hypertonikern in 204 Fällen Arteriosklerose, Apoplexien, Herzkrankheiten, Nephritis oder Diabetes mellitus, also in 68%, während bei 436 Kontrollpersonen mit normalem Blutdruck der Prozentsatz nur 37,6 betrug.

NADOR-NIKITITS konnte bei 299 Fällen von Hypertonie in 86% eine positive Familienanamnese erheben, und zwar bei 179 unter 206 Fällen von essentieller Hypertonie und bei 78 unter 93 Fällen von Nierensklerose. Hierbei ist bemerkenswert, daß die Nierensklerosen besonders untersucht wurden und dabei eine ähnliche Belastung zeigten wie die Fälle von reiner essentieller Hypertonie.

WIECHMANN und PAL stellten unter 500 Hypertonikern in 38,4% der Fälle bei einem der Eltern oder beiden Herzschlag, Herzleiden, Wassersucht und Schlaganfall fest.

Schließlich sind noch die vielseitigen Untersuchungen von O. MÜLLER und PARRISIUS und ihren Mitarbeitern über die Blutdruckkrankheit aus der Tübinger Klinik besonders zu erwähnen. O. MÜLLER und PARRISIUS untersuchten 100 Blutdruckkranke mit einer Tension von mindestens 160 mm Hg. Darunter befanden sich 23 Kranke mit einer sekundären Schrumpfniere, 58 mit einer essentiellen bzw. konstitutionellen Hypertonie und 19 mit einer arteriosklerotischen Schrumpfniere. Eine erbliche Belastung wurde im allgemeinen dann angenommen, wenn auf Grund der Stammbaumuntersuchungen von ZIPPERLEN (1931) mindestens einer der Eltern an Schlaganfällen, Wassersucht oder Herzleiden gestorben war. Eine erbliche Belastung dieser Art konnte bei der sekundären Schrumpfniere in 61%, bei der essentiellen Hypertonie in 60% und bei der arteriosklerotischen Schrumpfniere in 71% der Fälle nachgewiesen werden. Demnach finden sich bei allen 3 Gruppen annähernd die gleichen Erblichkeitsverhältnisse. Aus mehreren umfangreichen Sippentafeln von ZIPPERLEN geht ein offenbar *dominanter Erbgang* hervor.

Das Ergebnis stimmt im wesentlichen mit den oben mitgeteilten Feststellungen von WEITZ überein.

Man darf daraus wohl mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine entsprechende *Erblichkeit der essentiellen Hypertonie und der arteriosklerotischen Schrumpfniere bzw. der Nephrosklerose* schließen. Mit WEITZ erscheint es aber fraglich, ob man diese Folgerung auf Grund der vorliegenden Befunde auch für die sekundäre Schrumpfniere ziehen darf, weswegen diese Untersuchungen bei Behandlung der diffusen Glomerulonephritis und ihren Folgezuständen nicht besprochen wurden.

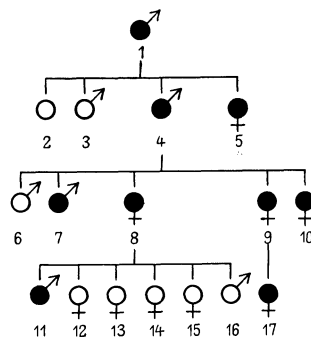


Abb. 35. Essentielle Hypertonie und maligne Sklerose in 4 Generationen. (Nach VOLHARD 1931.)

1: Mit 40 J. an Apoplexie gest. **2:** Lebt, offenbar gesund. **3:** Lebt, offenbar gesund. **4:** Seit dem 50. J. stenokardische Anfälle. Hypertonie von 250 mm Hg. Mit 72 J. gest. **5:** 78 J. Hypertonie. **6:** Verunglückt. **7:** 50 J. Als junger Mann häufig Kopfschmerzen und Nasenbluten. Hypertonie. **8:** 45 J. Häufig Migräne. Hypertonie von 180 mm Hg. **9:** 55 J. Hypertonie von 200 mm Hg. Diabetes mellitus. **10:** Mit 17 J. an Nephritis (?) gest. **11:** Seit einigen Jahren Hypertonie um 200 mm Hg. Typische Symptome der malignen Sklerose. Stenokardische Anfälle. Mit 24 J. gest. **12:** 22 J. Kopfschmerzen. **13:** 20 J. **14:** 14 J. **15:** 13 J. **16:** 4 J. **13-16:** Keine näheren Angaben. **17:** 29 J. Hypertonie von 180-190 mm Hg.

Eingehendere statistische Untersuchungen über die Erbllichkeit der *malignen Sklerose* hat STRÖDER (1938) unter Zugrundelegung von 200 Krankengeschichten über Kranke mit maligner Sklerose aus der Frankfurter Medizinischen Klinik angestellt. Als „Belastung“ wurden sämtliche Krankheiten verwertet, die auf ein angiosklerotisches Leiden hindeuten. An weitaus erster Stelle stand bei den Angehörigen der Probanden der Tod durch Schlaganfall, dann folgten Arteriosklerose, Druckerhöhung, Herzschlag, Herzleiden, Wassersucht, Nierenkrankheit, Nierenleiden, Nierenentzündung, Schrumpfniere. Zum Vergleich wurden die entsprechenden Angaben in je 200 Krankengeschichten von Kranken mit einer essentiellen Hypertonie und mit nichthypertonischen Erkrankungen herangezogen.

Bei 63,5% der Kranken mit maligner Sklerose fand sich eine familiäre Gesamtbelastung im obigen Sinn, und zwar in erster Linie von seiten der Eltern

Tabelle 11. Familien mit benigner Nephrosklerose, maligner Sklerose und genuiner Schrumpfniere bei Geschwistern und in 2 Generationen.

Autor	Familienmitglieder	Diagnose	Bemerkungen
PEL (1899)	<i>I. Familie:</i>		
	1. Mutter	} Wahrscheinlich maligne Sklerose	} Starben an Urämie
	2. Tochter, 46 J.		
	3. Tochter		
	4. Tochter		
	<i>II. Familie:</i>		
	1. Vater	Wahrscheinlich maligne Sklerose	An einem Nierenleiden gestorben
	2. Sohn	} Maligne Sklerose?	} An Urämie infolge von „indurativer“ Nephritis gestorben
	3. Sohn		
	4. Sohn		
5.—7. Weit. Kinder	Leidet an Nephritis Gesund		
<i>III. Familie:</i>			
1. Vater	Nephrosklerose (?)	An Apoplexie gestorben infolge von Schrumpfniere	
2. Mutter	} Nephrosklerose oder maligne Sklerose	An Pneumonie gestorben	
3. Sohn		Leidet an Schrumpfniere	
4. Tochter, 42 J.		Mit 42 J. an chronischer Nephritis gestorben	
5. Tochter, 51 J.		Mit 51 J. an chronischer Nephritis gestorben	
6. Sohn, 53 J.		Mit 53 J. an chronischer Nephritis gestorben	
7.—9. Weit. Kinder		Gesund	
BANSI (1926)		1. Mutter	} Maligne Sklerose (genuine Schrumpfniere)
	2. Vater, 48 J.	Mit 48 J. an Urämie gestorben	
	3. Tochter, 45 J.	Mit 45 J. an Urämie gestorben	
	4. Tochter, 48 J.	Mit 48 J. an Urämie gestorben	
VOLHARD (1931)	<i>I. Familie:</i>		
	1. Vater	} Maligne Sklerose (Nephrosklerose)	Mit 53 J. an „Aderverkalkung“ gestorben
	2. Mutter		Mit 57 J. an Schrumpfniere und Schlaganfall gestorben
	3. Tochter		Mit 50 J. an Urämie gestorben. 1916 Schlaganfall. Schwer nierenkrank, Schrumpfniere (?)
	4. Sohn		Leidet an Nephrosklerose
	<i>II. Familie:</i>		
	1. Vater, 56 J.	„Nierenleiden“	Mit 56 J. an „Nierenleiden“ gest.
	2. Tochter, 43 J.	Maligne Sklerose	Leidet an maligner Sklerose

Tabelle II (Fortsetzung).

Autor	Familienmitglieder	Diagnose	Bemerkungen
STRÖDER (1938)	<i>I. Familie:</i>		
	1. Mutter		Mit 63 J. an Arterienverkalkung gestorben. Hatte mehrere Schlaganfälle
	2. Vater	Maligne Sklerose	Mit 48 J. gestorben. Hatte mehrere Schlaganfälle und chronische Nierenentzündung
	3. 1—8 Geschwister von 2.	Maligne Sklerose (?)	Alle an ähnlichen Krankheiten in frühem Alter gestorben
	4. Tochter	Maligne Sklerose	Mit 56 J. an Urämie gestorben
	<i>II. Familie:</i>		
	1. Großvater mütterlicherseits		An Hämorrhoidalblutungen gestorben
	2. Großmutter mütterlicherseits		An Diabetes gestorben
	3. Mutter		Gesund
	4. Schwester der Mutter, 61 J.	Maligne Sklerose (?)	Leidet an maligner Sklerose oder chronischer Nephritis
	5., 6., 7. Brüder der Mutter	Nephritis (?)	Im Koma mit Diabetes und nephritischen Erscheinungen gestorben
	8. Bruder der Mutter	Maligne Sklerose	15 Tage nach Operation wegen Ulcus pepticum an Urämie gestorben
	9. Vater		Mit 51 J. an Lungencarcinom gestorben
	10. Sohn	Maligne Sklerose	Mit 30 J. essentielle Hypertonie festgestellt. Leidet an maligner Sklerose
	11. Sohn	Maligne Sklerose (?)	Mit 35 J. an Hirnblutung bei hohem Blutdruck gestorben
	12.—16. Söhne		Gesund

(56%). Gegenüber der familiären Gesamtbelastung von 54% bei Kranken mit essentieller Hypertonie besteht kein fehlerkritisch gesicherter Unterschied, wohl aber ganz deutlich gegenüber der Belastung von 37% bei den Kontrollfällen.

Bei einer *kritischen Auswertung* der gefundenen Zahlen läßt sich bei der malignen Sklerose keine stärkere Belastung speziell mit Nierenerkrankungen nachweisen als bei der essentiellen Hypertonie. Nun liegt aber interessanterweise das Krankheits- oder Sterbealter der Eltern bei der malignen Sklerose mit durchschnittlich 61,5 Jahren um 5,7 Jahre niedriger als bei der essentiellen Hypertonie mit durchschnittlich 67,2 Jahren und um 6,5 Jahre niedriger als bei den nichthypertonischen Kontrollfällen. Es fällt auf, daß diese Durchschnittszahlen ganz allgemein sehr hoch sind, vermutlich infolge des Fehlers der kleinen Zahl. Man kann aber vielleicht trotzdem vermuten, daß bei den Eltern der Kranken mit maligner Sklerose in vielen Fällen ein renal bedingter Hochdruck vorgelegen hat, der bekanntlich in jüngeren Jahren in Erscheinung tritt und schneller zum Tode führt als die essentielle Hypertonie. Bei dieser Annahme darf man wohl den weiteren Schluß ziehen, daß die *Eltern in überdurchschnittlicher Häufigkeit an maligner Sklerose* erkrankt waren.

Im Anschluß hieran sei noch einmal auf die zu Schrumpfnieren führenden *Bleichädigungen* eingegangen. Familiäre Beobachtungen liegen hier nicht vor. Dagegen ist auf andere Weise ein konstitutioneller und wahrscheinlich erblicher Faktor durch Beobachtungen von LITZNER (1935) nachgewiesen worden.

LITZNER konnte feststellen, daß häufig trotz erhöhten Bleispiegels im Blut sich keinerlei Zeichen einer Gefäßeinwirkung bemerkbar machten. Er nimmt daher an, daß für das Zustandekommen von Gefäßschädigungen eine *besondere Empfindlichkeit* oder gar *Minderwertigkeit des Gefäßsystems* die notwendige Voraussetzung ist. Nur diese Menschen reagieren dann mit den üblichen Spasmen und Gefäßveränderungen.

b) Zwillinge mit maligner Sklerose.

Zwillinge mit benigner Nephrosklerose, maligner Sklerose oder genuiner Schrumpfniere sind offenbar sehr selten. MICHAELIS (zit. nach SIEMENS 1924) hat ein anscheinend eineiiges *Zwillingspaar mit maligner Sklerose* beschrieben.

Es handelte sich um 60jährige Männer, die sich sehr ähnlich sahen und in sehr verschiedener Umwelt lebten. Sie erkrankten gleichzeitig an Parästhesien der Beine, Ulcus perforans einer Zehe, Diabetes, Retinitis albuminurica bei großer psychischer Erregbarkeit und starben im Abstand von einigen Wochen unter den Erscheinungen einer Urämie. Es geht aus den Angaben zwar nicht mit Sicherheit hervor, daß es sich um eine maligne Sklerose gehandelt hat. Die Erscheinungen könnten auch durch eine sekundäre Schrumpfniere hervorgerufen sein. Doch sprechen sie mehr für eine maligne Sklerose mit genuiner Schrumpfniere.

Daß bei dem schon unter den Nephritiszwillingen aufgeführten von GALTON beobachteten konkordanten EZ-Paar mit BRIGHTScher Krankheit vielleicht eine genuine und nicht eine sekundäre Schrumpfniere vorgelegen hat, wurde bereits erwähnt.

c) Schlußfolgerungen über die Erbllichkeit der Nephrosklerosen.

Nur in einem Teil der Fälle von Nephrosklerosen läßt sich eine familiäre Häufung nachweisen. Nach den Beobachtungen und Feststellungen von NADOR NIKITITS, O. MÜLLER und PARRISIUS sowie STRÖDER zu urteilen, scheint zunächst eine *allgemeine Belastung mit hämatogenen Nierenkrankheiten* vorzuliegen. Eine gewisse *erbliche Grundlage* ist wohl *in allen Fällen* von Nephrosklerosen anzunehmen.

Der *Erbgang scheint dominant zu sein*, da die erbliche Belastung durch mehrere Generationen geht. Wahrscheinlich handelt es sich um *unregelmäßige Dominanz*. Für Rezessivität lassen sich keine Anhaltspunkte finden, insbesondere sind keine Verwandtenehen beobachtet worden.

Eine wesentliche konstitutionelle Grundlage bildet ferner die *Neigung zur essentiellen Hypertonie*, die weitgehend erblich bedingt ist, und außerdem wahrscheinlich eine besondere erbliche Disposition der Nierenarteriolen, mit einer *Arteriosklerose* zu erkranken.

Die maligne Sklerose ist eine Krankheit sui generis (BECHER), die sich zwar auf dem Boden einer essentiellen Hypertonie bzw. einer benignen Nephrosklerose entwickeln kann, aber sehr oft auch ohne ein derartiges Vorstadium auftritt. Hier kommt offenbar noch ein *besonderer, konstitutionell bedingter Faktor* hinzu. Das jugendliche Alter spielt dabei eine wichtige Rolle. Besonders bemerkenswert sind die in einem, vielleicht sogar in zwei Fällen beobachteten konkordanten eineiigen Zwillinge mit maligner Sklerose.

Im *einzelnen* kann man an eine besondere konstitutionelle Neigung des Nierengewebes zur Bildung und Abgabe von vasoaktiven Substanzen denken, ferner an eine besondere Ansprechbarkeit desjenigen Mechanismus, durch den der blasse Hochdruck zustande kommt. Womöglich liegen hier die Verhältnisse ganz ähnlich wie bei der diffusen Glomerulonephritis.

Auch der *Neigung zur genuinen Schrumpfniere* liegen vielleicht ähnlich wie bei der sekundären Schrumpfniere besondere konstitutionelle bzw. erblich bedingte Faktoren zugrunde.

IV. Die Nephrosen.

1. Klinik und Pathogenese.

Bei den *Nephrosen*, der dritten monosymptomatischen Form, stehen klinisch Ödeme und Albuminurie bei völligem Fehlen der Blutdrucksteigerung (im Gegensatz zur diffusen Glomerulonephritis!) und pathologisch-anatomisch primär entstandene nicht durch Glomerulusschädigungen bedingte Veränderungen an den Tubuli im Vordergrund. Der epitheliale Teil der BOWMANSchen Kapsel ist dabei allerdings auch degenerativ miterkrankt. Diese primär aufgetretenen Tubuliveränderungen ähneln weitgehend den sekundär durch eine subchronische Glomerulonephritis bedingten. Solche subchronischen Glomerulonephritiden mit nephrotischem Einschlag bezeichnet man deshalb auch als Pseudonephrosen. Die Nephrosen kommen ohne erkennbare äußere Ursache (genuin) und bei den verschiedensten Infektionskrankheiten und Intoxikationen wie chronischen Eiterungen (Nebenhöhlen), Tuberkulose, Diphtherie, Typhus, Cholera, Lues, Malaria vor, ferner auch bei malignen Geschwülsten. In reiner Form werden sie verhältnismäßig selten beobachtet, während die Pseudonephrosen viel häufiger sind.

Bei der *chronischen Form* der echten Nephrose findet sich pathologisch-anatomisch vor allem eine fettige und lipoidde Degeneration der Tubulusepithelien (Lipoidnephrose!). In ihren Endstadien können die *Lipoidnephrosen*, allerdings nur sehr selten, zu einer sekundären nephrotischen Schrumpfniere führen.

Daneben gibt es Formen mit *Amyloidbildung* (Amyloidniere), die klinisch ganz ähnliche Erscheinungen machen und im Gegensatz zur reinen Lipoidnephrose häufiger zur Niereninsuffizienz führen können.

Das Amyloid, ein Eiweißkörper, wird in den verschiedensten Organen abgelagert, in den Nieren vor allem an den Tubuli und weiterhin auch an den Glomeruli. Es bildet sich bei chronischen Eiterungsprozessen, bei Tuberkulose, Lues, Lymphogranulomatose und auch bei Malaria. Bei dieser Kombination von Nephrose mit Amyloid ist die sog. Kongorotprobe positiv. Ins Blut injiziertes Kongorot verschwindet rasch in das amyloide Gewebe.

Außer den Lipoidnephrosen können ganz ähnliche Bilder auch durch *Vergiftungen* hervorgerufen werden. Hier sind unter anderen von den anorganischen Giften das *Quecksilber* zu nennen, ferner Chrom und Wismut, von den organischen vor allem Medikamente mit Salicylsäure und Barbitursäure, ferner Phenole, Terpentine und ihre Verbindungen. Man spricht von *nekrotisierenden Nephrosen* (Hg-Nephrose!), die ebenfalls niereninsuffizient werden können.

In der *Pathogenese* der Nephrosen bestehen noch manche Unklarheiten. Jedenfalls handelt es sich wie bei der diffusen Glomerulonephritis um eine Allgemeinerkrankung. Ähnlich wie bei dieser könnte auch bei der Nephrose eine durch den Infekt hervorgerufene Überempfindlichkeitsreaktion bei Mangel an Histaminase in den Tubuli eine ursächliche Bedeutung haben, worauf bei Erörterung der entsprechenden Tierexperimente von MASUGI schon hingewiesen wurde. Hier würde es sich aber nicht um eine Entzündung, sondern um eine nichtentzündliche Reaktion handeln. Die Schädigung der Nierenepithelien führt zu einer starken Albuminurie und damit zu einer Eiweißverarmung des Serums, die ihrerseits das Ödem und die übrigen Symptome zur Folge hat. Dabei ist aber gleichzeitig eine direkte Schädigung des Körpereiwisses durch den zugrunde liegenden Infekt selbst anzunehmen, derart, daß Eiweiß im Sinne einer aktiven Sekretion infolge seiner Veränderung ausgeschieden werden muß; wahrscheinlich kommen aber außer der Albuminurie auch noch andere Ursachen für die Hypalbuminämie in Frage.

2. Erbllichkeit.

a) Familiäres Vorkommen der echten Nephrose.

Über *familiäres Vorkommen* von echten Nephrosen liegen Beobachtungen von VOLHARD (1931) und von BLECHMANN (1934) sowie von BLECHMANN und TAVERNIER (1934) an je 2 Brüdern vor.

In dem von VOLHARD beschriebenen Fall handelt es sich bei dem einen Bruder um einen 15jährigen Schüler, der damals in der Klinik behandelt wurde. Der Patient hatte als Kleinkind eine Lungenentzündung, mit 9 J. einen Gelenkrheumatismus und mit 11 J. eine Blinddarmentzündung durchgemacht. Er erkrankte dann an einer schweren Nephrose, die sich etwa $\frac{5}{4}$ J. hinzog, bis sich eine Pneumokokkenperitonitis entwickelte, die sehr schnell zum Tode führte. Die Sektion ergab eine diffuse, fibrinöse eitrige Peritonitis (Pneumokokken) und eine typische genuine Nephrose. Der Bruder, von dem Krankengeschichte und Sektionsbericht vorlagen, war 1 J. vorher unter ganz ähnlichen Erscheinungen ebenfalls nach etwa $\frac{5}{4}$ jähriger Krankheitsdauer im 15. Lebensjahr an einer typischen genuine Nephrose gestorben.

Dieses Beispiel familiären Vorkommens kann natürlich nicht beweisend sein für eine erbliche Komponente. Es ist möglich, daß lediglich eine zufällige gemeinsame Infektion mit besonders virulenten Bakterien vorgelegen hat. Es kann aber auch eine besondere erbliche Disposition des Tubulusapparates außerdem eine Rolle gespielt haben.

Nicht viel eindeutiger ist die an sich recht interessante Beobachtung von BLECHMANN und TAVERNIER.

Der eine Bruder machte seit dem 2. Lebensjahre häufig eine Rhinopharyngitis, ferner eine Otitis media und Anginen durch, erkrankte mit 4 J., 10 Tage nach einer Angina, an einer schweren Lipoidnephrose mit Eiweiß bis zu 47,5 g in 1 Liter Urin, schweren Ödemen bei negativer Wa.R. und starb daran in kurzer Zeit. Der Autor nimmt an, daß es sich bei ihm um eine Nephrose mit Glomerulonephritis gehandelt habe. Der zweite um 4 J. jüngere Bruder litt mit 3 und 4 J. an einer Tonsillitis mit starker Eiweißausscheidung im Urin, worauf zunächst die Diagnose akute Nephritis im Anschluß an Angina gestellt wurde. Verschiedene Symptome sprachen aber im Laufe der weiteren Beobachtung für eine Lipoidnephrose. Die Wa.R. war leicht positiv. Nach Behandlung von einigen Monaten verschwanden die Symptome und das Kind wurde wieder gesund. Der Vater dieser beiden Brüder hatte sich einen luischen Primäraffekt zugezogen, dessentwegen er mehrere Jahre in Behandlung stand, ehe er heiratete.

Die Verfasser nehmen eine spezielle Prädisposition für das Auftreten einer Lipoidnephrose an, zumal beide Brüder im gleichen Alter erkrankt seien. Eine gleichzeitige gemeinsame Infektion kann hier auf keinen Fall vorgelegen haben, da der eine Bruder schon 3 Jahre tot war, ehe die Erkrankung des anderen begann. Die Verfasser sprechen von einer „*débilité rénale*“ (nach CASTAIGNE 1904), die sich auf einer „*heredo-syphilitischen*“ Grundlage entwickelt haben soll. Ob überhaupt die Lues bei der Entstehung dieser Fälle von Lipoidnephrose bei 2 Brüdern ätiologisch eine Rolle spielt, erscheint uns recht zweifelhaft. Könnten wir mit Sicherheit die Lues als ätiologischen Faktor ausschließen, dann würden die Beobachtungen von BLECHMANN und TAVERNIER mit großer Wahrscheinlichkeit für eine erblich bedingte Disposition sprechen.

Es ist auffallend, daß weder von VOLHARD noch von anderen im Handbuch der Inneren Medizin bei VOLHARD zitierten Autoren (hier nicht zitiert) wie z. B. von ASCHOFF (1917), BEITZKE (1925), BLOCH und EINSTEIN (1924), ELWYN (1926), FAHR (1918), GAINSBOROUGH (1929), MCKAY und JOHNSTON (1930), PAGNIEZ (1929), STEINITZ (1925), STOLTE und KAUER (1926) sowie WAHL (1929), die alle viel Literatur und Kasuistik bringen, weitere Fälle mit familiärem Vorkommen geschildert werden im Gegensatz zu der nicht seltenen familiären Häufung bei der Nephritis. Zum Teil wird das daran liegen, daß die Nephrose an sich schon viel seltener ist als die Nephritis und häufig auch für eine Nephritis mit starker Albuminurie gehalten wird.

b) Rassendisposition.

Ob eine besondere *Rassendisposition* für das Auftreten von echten Nephrosen vorliegt, läßt sich nicht entscheiden.

LANGEN (1932), dem das häufigere Vorkommen von Ödemen und Nephrosen in Niederländisch-Indien auffiel, untersuchte den Eiweiß- und Lipoidspiegel des Blutes bei der eingeborenen Bevölkerung. Bei Gesunden fanden sich keine oder so geringe Veränderungen gegenüber den Werten bei Europäern, daß sie nicht als pathologisch angesehen werden können. HAWES und VARDY (1935) berichten über Nephrosen aus einer Klinik in Singapur, wo die Erkrankung anscheinend häufiger vorkommt. Ätiologisch scheinen hämolytische Streptokokken eine besondere Rolle zu spielen, während Ankylostomiasis und Malaria nur von untergeordneter Bedeutung sind. Diese Beobachtungen werden hier der Vollständigkeit wegen mitgeteilt, lassen sich aber mangels sonstiger Vergleichsmöglichkeiten nicht weiter verwerten.

c) Disposition zur nekrotisierenden Quecksilbernephrose.

Eine sehr interessante Beobachtung über eine familiäre mangelhafte Toleranz gegenüber Quecksilber bringt TZANEK (1936).

Ein 40jähriger Mann, der wegen einer kongenitalen, mit Hirnsymptomen einhergehenden Lues mit Quecksilberspritzen (novargyre oxycyanure = Hydrargyrum oxycyanatum) behandelt wurde, bekam nach der 1. Injektion von nur 1 ccm Temperaturen bis 40°, Albuminurie und starke Ödeme der Beine. Als trotzdem 2 weitere Kubikzentimeter injiziert wurden, traten innerhalb 1/2 Stunde eine Erhöhung der Temperatur auf 41°, ein generalisiertes Ödem (Anasarka), große Mengen Eiweiß und eine 24stündige Anurie mit Koma auf, worauf von weiteren Injektionen abgesehen wurde. Nachdem die Erscheinungen abgeklungen waren, konnte die Behandlung mit Wismutpräparaten ohne irgendwelche Störungen fortgesetzt werden.

Von den 3 Kindern dieses Mannes, die ebenfalls eine kongenitale Lues hatten, wurde eine 5 Monate alte Tochter mit einer Quecksilberschmierkur behandelt. Darauf setzte am 2. Tage der Behandlung eine Hämaturie ein, die dauernd zunahm und erst nachließ, als man auf die Quecksilberbehandlung endgültig verzichtete. Die Behandlung wurde daraufhin mit einem Wismutpräparat fortgesetzt, das ausgezeichnet vertragen wurde. Mit 5 J. bekam dieses Mädchen wegen einer Impetigo mit Kopfläusen eine gelbe Quecksilbersalbe. Am nächsten Tage trat daraufhin wieder eine Hämaturie auf, die sich innerhalb von 24 Stunden mehrmals wiederholte.

Hier liegt also bei Vater und Tochter eine *anscheinend erblich bedingte besondere Empfindlichkeit gegenüber Quecksilber* vor, die sich bei dem Vater offenbar in einer Nephrose (néphrite oedémateuse) und bei der Tochter in einer Hämaturie äußerte.

Da Quecksilber eigentlich nur eine nekrotisierende Nephrose ohne Hämaturie verursacht, ist die bei der Tochter zweimal beobachtete Hämaturie nicht ganz verständlich. Vielleicht ist der Zusammenhang so zu erklären, daß eine bei Hg-Intoxikation nicht selten auftretende mit Hyperämie einhergehende Colitis reflektorisch eine Hämaturie in der durch Quecksilber an sich schon geschädigten Niere hervorgerufen hat. Man kann ferner auch daran denken, daß sich auf dem Boden der quecksilbergeschädigten Niere eine Herdnephritis entwickelt hat, eine Annahme, die bei der zweiten Erkrankung des Mädchens um so näher liegt, als hier eine Impetigo bestand, von der aus die Herdnephritis entstanden sein könnte.

d) Schlußfolgerungen über die Erbllichkeit der Nephrosen.

Die einzigen *familiären Beobachtungen*, die beiden von VOLHARD und von BLECHMANN und TAVERNIER beschriebenen Brüderpaare mit *genuiner Nephrose*, sind nicht sicher beweisend für eine erbliche Grundlage, da VOLHARD die gleiche Virulenz bei den Brüdern und BLECHMANN eine kongenitale Lues annahm. Die Frage der etwaigen Erbllichkeit muß daher vorerst offen bleiben, wenn auch eine *gewisse erbliche Bedingtheit* in diesen beiden Fällen nicht ausgeschlossen erscheint. Die von TZANEK mitgeteilte Beobachtung einer Überempfindlichkeit

gegen Quecksilber bei Vater und Tochter spricht dagegen dafür, daß beim Zustandekommen der *nekrotisierenden Quecksilbernephrose ein erblicher Faktor* mitbeteiligt sein kann.

Es wäre möglich, daß vielleicht auch einem etwaigen *konstitutionellen Mangel an Histaminase*, der zu nichtentzündlichen Überempfindlichkeitsreaktionen führen könnte, erbliche Anlagen zugrunde liegen, wie das ja schon für die diffuse Glomerulonephritis hypothetisch angenommen wurde.

Im übrigen ist zu berücksichtigen, daß es sich bei den Nephrosen ja auch um eine Allgemeinkrankheit handelt. Da aber die pathogenetischen Verhältnisse noch recht unklar sind, läßt sich auch über die erblichen Grundlagen kaum etwas Näheres aussagen.

Anhang.

Nachdem die eigentlichen diffusen hämatogenen Nierenkrankheiten behandelt sind, sollen im *Anhang* noch die *besonderen Albuminurien* und *Hämaturien* sowie die *hypogenetische Nephritis* und der *renale Zwergwuchs* gebracht werden. Wie eingangs schon erwähnt wurde, können sie mit einer gewissen Berechtigung noch zu den doppelseitigen hämatogenen Nierenkrankheiten gezählt werden, zumal sie diesen in vielen klinischen und auch pathogenetischen Einzelheiten ähnlich sind.

1. Die besonderen Albuminurien.

(Orthostatische Albuminurie u. a.)

Klinik und Pathogenese. Eine *Albuminurie* kann Symptom einer doppelseitigen hämatogenen Nierenkrankheit oder einer besonderen funktionellen Störung sein. Die Albuminurie als Symptom einer doppelseitigen hämatogenen Nierenkrankheit ist hier schon abgehandelt. Dagegen erscheint es notwendig, auf die *funktionellen Albuminurien* etwas näher einzugehen, da bei ihnen zum Teil wenigstens eine konstitutionelle Komponente wirksam ist.

Bei den *funktionellen Albuminurien* ist eine mehr oder weniger harmlose und nur vorübergehende Nierenschädigung anzunehmen, ohne daß es zu organischen Veränderungen käme. Sie werden bei fieberhaften Erkrankungen der verschiedensten Art und bei einer Reihe von sonstigen krankhaften Zuständen beobachtet.

So können sie durch vorübergehende Gifteinwirkungen und bestimmte Nahrungsmittel, ferner durch mechanische Einwirkung wie Druck auf die Nieren und vor allem durch funktionelle Kreislaufstörungen zustande kommen. Die Kreislaufstörung kann zentral (Stauungsniere, Stauungsalbuminurie) und peripher (venöse Stauung, z. B. bei orthostatischer Albuminurie, Ischämie durch starke Abkühlung) bedingt sein. Außerdem ist unter anderen die Sport- oder Anstrengungsalbuminurie zu nennen, die immer bei starken körperlichen Belastungen auftreten soll.

Orthostatische Albuminurie. Praktisch besonders wichtig ist die sogenannte *orthostatische Albuminurie*. Sie findet sich vornehmlich bei Kindern und Jugendlichen, besonders in der Zeit der Pubertät, und zwar in einem erstaunlich hohen Prozentsatz von etwa 5—40% sonst völlig gesunder Schulkinder, bei Mädchen fast doppelt so häufig wie bei Jungen. Sie tritt nur vorübergehend, meist gegen Morgen und im Laufe des Tages auf, nicht gegen Abend und in der Nacht (cyclische Albuminurie), und vor allem nicht im Liegen. Es ist vielleicht wichtig zu betonen, daß durch eine allgemein kräftigende Lebensweise, z. B. durch den Militärdienst, das Leiden oft behoben wird.

Entsprechend den zahlreichen Theorien ihrer Entstehung hat man von einer *orthostatischen, orthotischen, Haltungs-, Aufrichtungs-, Steh- und Gehalbuminurie*, ferner von einer *juvenilen, cyclischen* und *intermittierenden Albuminurie* gesprochen. Die wesentlichste Ursache für die Albuminurie ist aber in einer Lordose

zu erblicken, wie JEHLE (1914) erstmalig feststellte. Man nimmt an, daß infolge der Lordose ein Druck auf die linke, in geringerem Maße auch auf die rechte Vena renalis (Ureterenkatheterismus!) entsteht und dadurch weiterhin eine Stauung verursacht wird, die zu einer Anreicherung saurer Stoffwechselprodukte, also zu einer Azidose, führt. Wahrscheinlich kann man die Albuminurie durch das Auftreten der Azidose erklären. Auf ähnlichen Beobachtungen beruht ja auch die Alkalitherapie der Restalbuminurien.

Aber nicht jeder „Lordotiker“ bekommt eine orthostatische, lordotische Albuminurie. Es muß noch eine besondere *konstitutionelle Komponente* hinzutreten. So sollen asthenische Konstitution, Labilität des vegetativen Nervensystems, innersekretorische Störungen (Pubertät) u. a. bei der Entstehung einer lordotischen Albuminurie mitwirken.

Auf die Beziehungen der Albuminurie zum vegetativen Nervensystem hat unter anderen SCHLAYER (1928, 1939) hingewiesen. Er konnte zeigen, daß die Eiweißausscheidung bei Gaben von Atropin verschwindet. Wie weitgehend auch sonst die Sekretion der Nieren von nervösen Einflüssen abhängig ist, haben unter anderen die Untersuchungen von HIRT (1924) und ELLINGER und HIRT (1925) erwiesen.

Vielleicht ist die konstitutionelle Komponente aber auch in einer besonderen in den *Nieren selbst gelegenen funktionellen Abwegigkeit* zu suchen. Es wäre denkbar, daß die Niere bei orthostatischer Albuminurie auch aus sonstigen konstitutionell bedingten Ursachen heraus in verstärktem Maße Säure bildet, die ja der eigentliche Anlaß für die Eiweißausscheidung zu sein scheint.

Erblichkeit. Verschiedene Autoren, wie MOXON (1878), v. LEUBE (1902, 1905), RAPP (1903) und HENOCH (zit. nach RAPP) haben eine Albuminurie in *einzelnen Familien* gehäuft angetroffen, ohne nähere Angaben zu machen. Ins einzelne gehende Familienbeobachtungen sind von HEUBNER (1890), SCHÖN (1896), LACOUR (1897), RUDOLPH (1900), JUMAROLA (1901/02), SCHAPS (1903), F. und O. SCHLAGINTWEIT (1909), NEWBERRY FERGUSSON (1910), MAYER und JUNGMANN (1914), J. BAUER (1924) sowie GALAMBOS und MITTELMANN (1936) mitgeteilt worden.

HEUBNER berichtet über 3 Geschwister zwischen 10 und 14 Jahren mit cyclischer Albuminurie, von denen ein Bruder der Mutter an Morbus Brightii gestorben war.

RUDOLPH konnte eine cyclische Albuminurie 1 mal, SCHÖN 2 mal und LACOUR 3 mal bei Geschwistern feststellen.

F. und O. SCHLAGINTWEIT beschreiben das familiäre Vorkommen einer orthostatischen Albuminurie bei 3 Geschwistern im Alter von 10—16 Jahren. SCHAPS berichtet über das Vorkommen von cyclischer Albuminurie in 5 verschiedenen Geschwisterschaften, und zwar 1 mal bei Brüdern im Alter von 2 und 10 Jahren, und 2 mal bei je 3 Geschwistern zwischen 6 und 14 Jahren.

JUMAROLA teilt eine familiäre Beobachtung mit, wonach 5 Angehörige, und zwar die Mutter, 3 Söhne und 1 Tochter eine Albuminurie hatten, während 3 Kinder frei davon waren und bei 3 weiteren genauere Angaben nicht zu erhalten waren.

FERGUSSON berichtet über eine Familie, in der mehrere Mitglieder eine Albuminurie ohne sonstige Symptome zeigten. Man muß hier aber daran denken, daß vielleicht auch eine zur Zeit der Untersuchung noch symptomarme chronische Nephritis vorgelegen hat.

MAYER und JUNGMANN beobachteten jahrelang 4 Geschwister mit einer funktionellen Albuminurie, bei denen durch Aufregung (Gang zur Poliklinik!) die Albuminurie zunahm.

J. BAUER teilt eine Beobachtung mit, nach der bei 2 Brüdern während des Krieges eine orthostatische Albuminurie und Oxalurie festgestellt wurden.

Schließlich beschrieben GALAMBOS und MITTELMANN eine Familie, bestehend aus Vater, Mutter und 2 Kindern von 14 und 15 Jahren, die nach einer intensiven Sonnenbestrahlung eine Albuminurie (*Albuminuria solaris*) bekamen. Die Albuminurie hielt 5 bis 6 Tage an, nachdem die sonstigen Reaktionen, wie leichtes Fieber, schon längst abgeklungen waren. Ob diese Einzelbeobachtung im Sinne einer konstitutionellen Komponente gedeutet werden kann, bleibt ungewiß.

Fassen wir unsere Beobachtungen und Überlegungen zusammen, so ergibt sich über die *Vererbung der besonderen Albuminurien* folgendes Bild: Bei der praktisch wichtigen *orthostatischen Albuminurie* sind die *erblichen Faktoren in besonderen Konstitutionsanomalien*, und zwar in der Lordose der Lendenwirbelsäule bei asthenischer Konstitution, ferner in einer speziellen Ansprechbarkeit des vegetativen Nervensystems und vielleicht auch in innersekretorischen Störungen zu suchen. Die Erblichkeit dieser Anomalien wird an anderer Stelle behandelt. Daneben spielen vielleicht in der Niere selbst gelegene funktionelle Abwegigkeiten, insbesondere eine konstitutionell bedingte verstärkte Säurebildung, eine Rolle.

Im übrigen ist bei den familiären Beobachtungen auch an symptomarme chronische Nephritiden mit Restalbuminurie zu denken. Ob die Familie mit *Albuminuria solaris* im Sinne einer erblichen Veranlagung verwertet werden kann, erscheint angesichts dieser vereinzelt Beobachtung als fraglich.

2. Die besonderen Hämaturien („essentielle“ Hämaturie).

Klinik und Pathogenese. *Nierenblutungen* können bei den verschiedensten Erkrankungen der Niere auftreten. Abgesehen von den Nephritiden sind die häufigsten Ursachen Nierensteine, Infarkte, Traumen, Tuberkulose, Telangiektasien oder eine Hydronephrose. Wenn sich eine greifbare Ursache nicht finden ließ, sprach man früher von *essentieller Hämaturie* oder *idiopathischer Hämaturie*, renaler Hämophilie, angioneurotischer Nierenblutung oder von einer *Nephralgie hématurique*. Mit der Verfeinerung der Diagnostik hat sich dann für die Mehrzahl dieser „essentiellen Hämaturien“ doch noch eine Ursache finden lassen, wie das ähnlich auch bei anderen Organen der Fall war. So wurden z. B. unter anderem kleinste Entzündungsherde, die keine weiteren klinischen Erscheinungen machen konnten, Varixknötchen an den Papillen, papillomatöse Exzreszenzen, Tuberkeleruptionen, kleine Infarkte, feinste Telangiektasien und Fornixrupturen (bei weitgehender Drucksteigerung) als Ursachen der Blutung festgestellt. Weiterhin können peri- und paranephritische Prozesse mit narbigen Verwachsungen und Schwellung der Fettkapsel, Wanderniere und Gravidität, die wahrscheinlich infolge Gefäßabknickung zu Kongestionen führen, und schließlich starke körperliche Anstrengungen eine Hämaturie hervorrufen. Außerdem können Nierenblutungen auftreten bei fast allen Blutkrankheiten, die mit Blutungsneigung einhergehen, in erster Linie bei der Hämophilie und den hämorrhagischen Diathesen. Ähnliche Veränderungen in den ableitenden Harnwegen können natürlich in gleicher Weise eine Hämaturie verursachen.

So bleiben nur ganz wenige Fälle übrig, die man heute nach CHWALLA (1939) am besten als „*Nierenblutungen aus nicht sicher diagnostizierbarer Ursache*“ bezeichnet, während man von der alten Benennung „essentielle Hämaturie“ zweckmäßigerweise ganz absehen sollte.

Erblichkeit. Wenn es eine essentielle Hämaturie im eigentlichen Sinne des Wortes nicht gibt, könnte man von einer Zusammenstellung *familiärer Beobachtungen* vielleicht absehen. Andererseits sind einige Familien bekannt, in denen anscheinend „essentielle Hämaturien“ in dem alten Sinn oder „Nierenblutungen aus nicht sicher diagnostizierbarer Ursache“ gehäuft vorkommen.

Da diese Familien sich aber bei der Unsicherheit der Diagnosen nur schwer bei den übrigen Nierenkrankheiten oder bei sonstigen Erkrankungen einordnen lassen, erschien es zweckmäßig, sie doch wenigstens in diesem Zusammenhang anzuführen.

Entsprechende Beobachtungen stammen von SENATOR (1891), AITKEN (1909), RUDGE (1927), HAHN (1900), PEARSON (1904), MANCKIEWICZ (1913), ferner von FOGGIE (1928), GOTSCH (1932) und BLUM (1936).

SENATOR berichtet von einer Patientin mit starken Nierenblutungen, deren Vater und Geschwister ebenfalls an Nierenblutungen litten. Auch in der übrigen Familie des Vaters sollen Nierenblutungen vorgekommen sein.

AITKEN beschreibt eine Familie, in der 6 Geschwister sowie Mutter, Bruder, Schwester und Brudersohn des Vaters an einer „idiopathischen Hämaturie“ litten, während der Vater selbst gesund war. Eins von den 6 Kindern starb an einer Urämie infolge Nephritis. Wahrscheinlich hat hier eine familiäre chronische Nephritis vorgelegen.

RUDGE teilt eine Familienbeobachtung mit, nach der 4 Brüder und 1 Schwester im Alter von 40—50 Jahren sowie der Vater und ein Vetter anfallsweise Hämaturien bekamen. Bei einem Bruder trat die Hämaturie erstmalig nach einem Schlag gegen den Leib auf. Der Vater und ein Bruder starben in einem Anfall von Hämaturie. Bei dem Vetter wurde eine Cystenniere operativ entfernt. Sein Vater starb an einer Nierenerkrankung. In dieser Familie läßt die Cystenniere des Vetters daran denken, daß auch bei den anderen Familienmitgliedern eine Cystenniere die Ursache der Nierenblutungen war.

HAHN veröffentlicht eine Beobachtung in einer Bluterfamilie, in der ein Angehöriger Nierenblutungen, häufig Nasenbluten und eine längere Blutung nach Zahnextraktion hatte, dessen Bruder nach einer Zahnextraktion ebenfalls lange geblutet hatte und ein Onkel an einer Blutung gestorben war.

PEARSON hat eine 40jährige unverheiratete Patientin beobachtet, die seit 3 Jahren an Hämaturie mit Koliken litt. Von ihren Verwandten starben ihre Großmutter väterlicherseits an Hämorrhagien, ihr Vater mit 60 Jahren an Meningealblutungen, dessen 3 Schwestern mit etwa 30 Jahren an Hämorrhagien, 3 Kinder einer dieser Schwestern, also Vettern bzw. Basen der Patientin in jungen Jahren an Hämorrhagien, eine 24jährige Schwester an Bluterbrechen, eine 3 Monate alte Schwester an Hämorrhagien und 3 Kinder einer dieser Schwestern in jungen Jahren ebenfalls an Hämorrhagien; bei 1 Schwester bestanden ferner vor und nach der Geburt starke Blutungen; 4 weitere Schwestern und 1 Bruder waren gesund. Hier handelt es sich also um eine familiäre Blutungsneigung, die sich bei der Patientin besonders an den Nieren ausgewirkt hat.

MANCKIEWICZ berichtet von einem 25jährigen Patienten mit Nierenblutungen. Der ältere Bruder litt an Nasenbluten. Ein jüngerer Bruder ist an Verblutung nach einer Kniegelenkoperation gestorben. Die Eltern waren als Vetter und Base blutsverwandt. Es lag hier eine familiäre Blutungsneigung (Hämophilie?) vor, die sich bei dem Patienten besonders an den Nieren geäußert hatte.

In der Familie von SENATOR ist die Ursache für die Nierenblutungen nicht geklärt, in der Familie von AITKEN muß sie anscheinend in einer chronischen Nephritis gesucht werden, in der Familie von RUDGE vielleicht in Cystennieren, in den Familien von HAHN, PEARSON und MANCKIEWICZ in einem erblichen Blutungsübel. Als erbliche Blutungsübel kommen die benigne essentielle Thrombopenie (WERLHOFFSche Krankheit), die Thrombopathien, die Thrombasthenie und die Hämophilie in Betracht. Eine Hämophilie lag vielleicht in den Familien von HAHN und MANCKIEWICZ vor. Sie läßt sich in der Familie von PEARSON ausschließen, weil hier auch Mädchen und Frauen befallen waren.

Schließlich muß man bei familiärer Hämaturie auch an eine *OSLERSche Krankheit* denken, die sich vornehmlich an den Nieren äußert. Unter anderen sind hier Familien von FOGGIE (1928), GOTSCH (1932) und BLUM (1936) zu nennen, die in dem Kapitel über den Kreislaufapparat näher beschrieben worden sind.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Mehrzahl der *sogenannten essentiellen Hämaturien* und auch die entsprechenden familiären Beobachtungen sich doch wohl genauer diagnostizieren und einordnen lassen. So darf man als Ursache für die Hämaturien in den mitgeteilten Familien chronische Nephritis, Cystenniere, erbliche Blutungsübel und *OSLERSche Krankheit* annehmen. Über die Erbllichkeit dieser Erkrankungen wird an anderer Stelle berichtet.

Wenn es demnach auch keine *familiäre* „essentielle Hämaturie“ gibt, so bleibt doch auffallend, daß in einem Teil der Familien gerade die Nieren betroffen sind. Es ist möglich, daß hier eine *besondere lokale Bereitschaft* vererbt wird.

3. Die hypogenetische Nephritis.

Klinik und Pathogenese. Gelegentlich werden Nephritiden und Schrumpfnieren beobachtet, die offenbar auf dem Boden einer kongenitalen und sehr wahrscheinlich erblich bedingten *Unterentwicklung oder ausgesprochenen Mißbildung der Nieren* entstanden sind, worauf bei Behandlung der Nephrosklerosen schon aufmerksam gemacht wurde.

BABES hat erstmalig 1905 auf die Bedeutung von Mißbildungen der Nieren für das Zustandekommen von schwerer Niereninsuffizienz mit tödlich verlaufender Urämie bei jungen Menschen hingewiesen und den Begriff der „*néphrite hypogénétique*“ aufgestellt. In der Folgezeit wurden daraufhin von verschiedenen anderen Autoren, so von JIANU und MELLER (1912), MIRONESCU (zit. nach JIANU und MELLER 1912), COPLIN und weiteren von ihm zitierten Autoren (1917), PEPPER und LUCKE (1921), WEISS (1922), ASK UPMARK (1929), PATRASSI (1931), KIKAWA (1937), LEWIN (1932) und FAHR (1938) derartige Fälle beschrieben. Es fanden sich unter anderem Fehlen einer Niere, Aplasie einer oder beider Nieren, abnorme fetale Lappung, Verringerung der Papillenzahl, Hypoplasie der Nierenarterie und der Arteriolen, Abnahme der Größe und Zahl der Glomerulusgefäße, Mißbildungen an den ableitenden Harnwegen und an den Genitalien und gelegentlich auch Infantilismus. Bei der Behandlung der Mißbildungen wurde mehrmals schon auf die Bedeutung bestimmter Mißbildungen als Disposition für das Auftreten anderer Nierenleiden hingewiesen.

FAHR vertritt die Ansicht, daß an hypogenetischen Nierenkelchen eine besondere Disposition für die Entwicklung einer aufsteigenden *Pyelitis* und *pyelonephritischen Schrumpfniere* bestünde; daneben sei mit der Möglichkeit zu rechnen, daß solche zum Teil hypogenetischen Nieren leichter als normal gebaute von maligner Nephrosklerose oder auch chronischer Glomerulonephritis befallen werden. FAHR erwägt die Frage, ob nicht auch die sog. interstitielle Nephritis beim *renalen Zwergwuchs*, der im folgenden noch eingehender behandelt werden soll, als hypogenetische Nephritis aufgefaßt und zur aufsteigenden Form der hypogenetischen Nephritis gerechnet werden könnte.

Besonders auffallend ist die Beobachtung, daß als *auslösende Ursache* für das Auftreten von derartigen Nierenerkrankungen häufig ein leichter Infekt, wie Bronchitis, eine Grippe u. a., die im allgemeinen keine ernsteren Nierenerkrankungen zur Folge haben, festgestellt wurden. Der Tod trat dann oft schon nach wenigen Tagen unter den Erscheinungen einer Urämie ein, da diese Nieren infolge der kongenitalen Veränderungen sowieso schon an der Grenze der funktionellen Leistungsfähigkeit standen.

Erblichkeit. In zwei von EDWARD WEISS (1922) angeführten Fällen scheint die hypogenetische Nephritis *familiär* aufgetreten zu sein. Bei einem 26jährigen Mann mit chronischer Nephritis bei hypoplastischer Niere, rasch fortschreitender Niereninsuffizienz und Urämie mit tödlichem Ausgang war der Vater an einer Nierenkrankheit („kidney trouble“) gestorben. Ferner wurde ein junges Mädchen beobachtet, das mit 15 Jahren an einer hypogenetischen Nephritis zugrunde ging, nachdem ihr Bruder mit 18 Jahren an denselben Erscheinungen gestorben war. Man darf hier vermuten, daß sich die *Hypogenese der Nieren* und damit die besondere Disposition zur Entstehung einer derartigen chronischen Nephritis *vererbt* hat. Weitere familiäre Beobachtungen sind aber bisher anscheinend nicht mitgeteilt worden.

Das *erbliche Moment* bei der hypogenetischen Nephritis ist demnach in den *Nierenmißbildungen* zu suchen. Inwieweit diese erblich bedingt sind, wurde im einzelnen schon bei den Entwicklungsstörungen der Nieren behandelt.

4. Der renale Zwergwuchs.

Klinik und Pathogenese. Der *renale Zwergwuchs* (renal dwarfism) ist eine Erkrankung des Kindesalters, die sich in einer *allgemeinen Wachstumshemmung bei chronischen Nierenveränderungen* äußert und unter den Erscheinungen einer Niereninsuffizienz mit blassem Hochdruck und echter Urämie meist noch vor dem Pubertätsalter zum Tode führt. Wahrscheinlich ist die Wachstumshemmung eine Folge der Niereninsuffizienz, und zwar derart, daß sich die Durchblutungsstörung infolge des blassen Hochdrucks ungünstig auf die Wachstumsvorgänge auswirkt. Daneben muß vorerst auch noch die Möglichkeit offenbleiben, daß beide Störungen mehr oder weniger unabhängig voneinander auf dem Boden besonderer, vielleicht in ihrer frühembryonalen Entstehung irgendwie zusammengehöriger Fehlbildungen sich entwickeln können, wie unter anderen LOESCHKE (1934 und 1936) und KLUGE (1936) annehmen.

In vielen Fällen treten *Veränderungen am Knochensystem*, besonders an den unteren Extremitätenknochen (Genu valgum) auf, die weitgehend denen bei der Rachitis ähnlich sind. Solche Fälle werden als *renale Rachitis* (renal rickets) bezeichnet. Wahrscheinlich kommt hier noch eine besondere Neigung zur Rachitis hinzu. Im Prinzip dürfte aber die renale Rachitis auf die gleichen Störungen zurückgehen wie der reine renale Zwergwuchs. Nach WELZ (1936) sollte man nur von einem proportionierten renalen Zwergwuchs und von einem renalen Zwergwuchs mit Knochendeformitäten sprechen. UEHLINGER (1938) faßt den renalen Zwergwuchs mit den renalen Osteopathien zu bestimmten Krankheitsgruppen zusammen und unterscheidet je nach dem Phosphorgehalt im Blut und der Art der ursprünglichen Nierenveränderungen 3 Untergruppen. Vielleicht spielen bei der Entstehung der Knochendeformitäten auch besondere Reaktionsformen des Knochenmarks eine Rolle, wie wir sie als Hyperaktivität des Knochenmarks bei den hämolytischen Anämien kennen (GÄNSSLER 1936).

Das Krankheitsbild ist in dieser Form etwa seit der 2. Hälfte des vorigen Jahrhunderts bekannt. GOODHART hat wohl als erster 1890 das gemeinsame Vorkommen von Kleinwuchs mit Knochenveränderungen ähnlich denjenigen bei Rachitis und von chronischer interstitieller Nephritis bei Kindern beobachtet. Inzwischen sind etwa 120 sichere Fälle (WALLIS 1935) dieser Art hauptsächlich von englischen und amerikanischen Autoren beschrieben worden. Wenn auch sicher solche Fälle gelegentlich übersehen werden, so ist im großen und ganzen doch anzunehmen, daß diese Erkrankung recht selten ist. Die beiden *Geschlechter* sind gleich häufig befallen.

Zusammenfassende Darstellungen aus neuerer Zeit stammen vor allem von HAMPERL und WALLIS (1933) und von WELZ (1936), ferner unter anderen von GYÖRGY (1928), MITCHEL (1930), A. ELLIS und HORACE EVANS (1933) und LOESCHKE (1934).

Im einzelnen stellt sich uns die Erkrankung etwa folgendermaßen dar: Gleich nach der Geburt entsprechen Gewicht und Größe der Kinder noch der Norm. Allmählich setzt dann ein Zurückbleiben im Wachstum von durchschnittlich etwa 25% ein. Gleichzeitig damit geht eine Verminderung des Gewichts um ungefähr 45% einher. Deutlich bemerkbar machen sich die Veränderungen meist erst in den ersten Schuljahren. Die geistige und sexuelle Entwicklung soll im allgemeinen nicht gestört sein, weswegen die auch übliche Bezeichnung „renaler Infantilismus“ (renal infantilism) nach WELZ nicht zweckmäßig sei, während LOESCHKE nicht proportionierte Wachstumshemmungen im Sinne eines Infantilismus häufiger sah. In Abb. 36 ist ein Junge von 8 Jahren, 9 Monaten mit renalem Zwergwuchs und Schrumpfniere einem gleichalterigen normalen Jungen zum Vergleich gegenübergestellt.

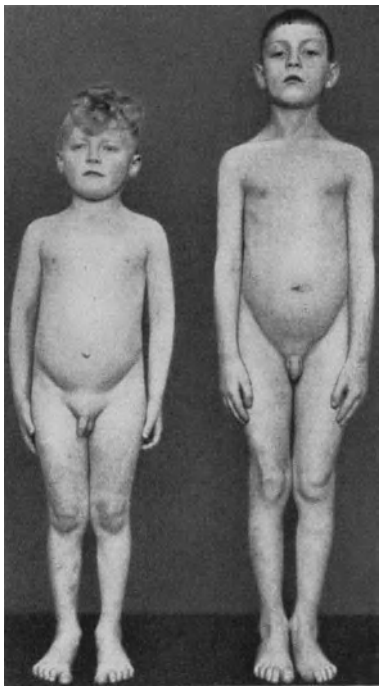


Abb. 36. Renaler Zwergwuchs bei einem Knaben von 8 Jahren, 9 Monaten (reine Schrumpfniere) mit altersentsprechendem Vergleichskind. (Nach LOESCHKE.)

Klinisch werden die bekannten Erscheinungen der Insuffizienz beobachtet, unter anderem Polydipsie, Polyurie, Albuminurie, pathologisches Harnsediment, Hyposthenurie und Isosthenurie, Erhöhung des Rest-N, Hypertonie und Retinitis angiospastica.

Die *Nierenveränderungen* entwickeln sich ganz allmählich im Laufe von Jahren meist ohne einen erkennbaren äußeren Anlaß und ähneln in ihrem Endzustand dem Bild einer Schrumpfniere auf dem Boden einer chronischen interstitiellen Nephritis, die aber nicht identisch ist mit der interstitiellen Nephritis als Sonderform der Herdnephritis. Pathologisch-anatomisch kommen diese Formen der Schrumpfnieren am ehesten der genuinen Schrumpfniere nahe. Nach WELZ (1936) handelt es sich von vornherein um mangelhaft differenzierte, in der Entwicklung zurückgebliebene Nieren, also um eine Mißbildung, wobei es erst sekundär durch verschiedene Faktoren zu entzündlichen Veränderungen kommen kann, eine Annahme, die in ähnlicher Weise auch von FAHR vertreten wird (hypogenetische Nephritis!).

Offenbar können *verschiedene Ursachen* zu einer Niereninsuffizienz führen. Im Vordergrund stehen hier hämatogene, daneben dann aber auch chronische ascendierende Infektionen, die etwa von einer Cystenniere, Hydronephrose oder einer sonstigen zu Stauungen führenden Mißbildung ausgehen und eine Zerstörung des Nierengewebes verursachen. Sehr wahrscheinlich bedingt die fortschreitende Niereninsuffizienz mit ihrer Azidose und allgemeinen Toxikose infolge der retinierten harnfähigen Substanzen und Darmgifte eine Störung im gesamten Stoffwechsel, speziell im Mineralhaushalt, die sich ihrerseits wieder ungünstig im hormonalen Gleichgewicht und vielleicht auch im Vitaminhaushalt

Offenbar können *verschiedene Ursachen* zu einer Niereninsuffizienz führen. Im Vordergrund stehen hier hämatogene, daneben dann aber auch chronische ascendierende Infektionen, die etwa von einer Cystenniere, Hydronephrose oder einer sonstigen zu Stauungen führenden Mißbildung ausgehen und eine Zerstörung des Nierengewebes verursachen. Sehr wahrscheinlich bedingt die fortschreitende Niereninsuffizienz mit ihrer Azidose und allgemeinen Toxikose infolge der retinierten harnfähigen Substanzen und Darmgifte eine Störung im gesamten Stoffwechsel, speziell im Mineralhaushalt, die sich ihrerseits wieder ungünstig im hormonalen Gleichgewicht und vielleicht auch im Vitaminhaushalt

auswirkt. Daneben sind sicher auch die Durchblutungsstörungen infolge des blassen Hochdrucks von wesentlicher Bedeutung. Die Folge ist dann die allgemeine Wachstumshemmung.

Erblichkeit. Im Verhältnis zur Seltenheit dieser Erkrankung sind auffallend viele *familiäre Beobachtungen* mitgeteilt worden. Es ist dabei aber nicht immer ersichtlich, welche Form und vor allem welche Entstehungsart von renalem Zwergwuchs vorgelegen haben. Es kann natürlich auch nicht erwartet werden, daß sich ein renaler Zwergwuchs an sich vererbt, da ja die Träger dieser Erkrankung gar nicht das Fortpflanzungsalter erreichen. Eine familiäre Belastung innerhalb von 2 oder mehr Generationen kann sich also in der Ascendenz lediglich in chronischen Nierenleiden oder vielleicht in bestimmten Nierenmißbildungen äußern, während natürlich in den Seitenlinien auch ein ausgeprägter renaler Zwergwuchs auftreten kann.

Nach KLUGE (1936) muß, wie schon erwähnt, zu den Nierenschädigungen noch eine zweite, den Zwergwuchs bedingende Ursache hinzukommen. Wahrscheinlich handelt es sich um eine übergeordnete Schädigung, die wohl letzten Endes erblich bedingt ist.

HAMPERL und WALLIS (1933) haben zusammen mit ihren eigenen Beobachtungen insgesamt 69 Fälle von renaler Rachitis und 25 Fälle mit renalem Zwergwuchs aus der Literatur zusammengestellt. Von diesen insgesamt 94 Fällen läßt sich bei 13, also bei über 10%, eine familiäre Belastung nachweisen.

ELLIS und EVANS (1933) finden unter ihren 20 Fällen 4 mit weiteren Nierenerkrankungen in den Familien, machen aber keine näheren Angaben darüber.

UEHLINGER (1938) hält seine erste mit hydronephrotischer Schrumpfniere einhergehende Form nicht für erbbedingt, die beiden anderen Formen dagegen für wahrscheinlich recessiv erblich.

Im übrigen darf man wohl mit MITCHEL (1930) annehmen, daß sich in vielen Fällen mit negativer Familienanamnese bei genauem Nachforschen doch eine Erblichkeit nachweisen ließe, so daß die Zahl der erblichen Fälle sich noch erhöhen würde.

Im folgenden wurde versucht, die *familiären Einzelbeobachtungen* möglichst nach bestimmten Gesichtspunkten zu ordnen. In den Tabellen 12—14 sind sämtliche familiären Beobachtungen zusammengestellt. Im ganzen sind 18 *derartige Fälle* bekannt, bei denen eine Erblichkeit wahrscheinlich ist.

In Tabelle 12 sind zunächst 8 *Familien* aufgeführt, in denen ein *renaler Zwergwuchs allein ohne Knochendeformitäten* beobachtet wurde. Er findet sich 2mal bei je 2 Geschwistern (FÖRSTER 1887 und BARBER 1913) und 1mal bei 3 Geschwistern (WISSLER 1938); ferner in 4 Familien, in denen außerdem in der 2. bzw. 3. Generation (LOESCHKE 1. Fam. 1934) und in der 3. Generation (FRÖLICH 1904, MITCHELL 1930, LOESCHKE 2. Fam. 1934) eine chronische Nephritis vorkommt, was in gewissem Sinne für eine erbliche Belastung sprechen könnte. Schließlich fand sich nach GOODHART (1890) bei einem Jungen ein renaler Zwergwuchs mit chronischer Nephritis, dessen Bruder und Vetter an chronischer Nephritis litten, woraus man vielleicht auf Belastung in einer Nebenlinie schließen könnte.

Des weiteren werden 7 *Familien mit renaler Rachitis* in Tabelle 13 gebracht, von denen die beiden letzten (SILBERSTERN 1911 und STILL 1924) insofern fraglich erscheinen, als lediglich von Beindeformitäten gesprochen wird, während im übrigen aber an dem Bestehen eines renalen Zwergwuchses nicht gezweifelt werden kann. In diesen 7 Familien kommt die renale Rachitis 5mal bei je 2 Geschwistern vor (SILBERSTERN 1911, STILL 1924, GYÖRGY 1928, BADER 1934 und SANSINENEA und LOMBART 1935). In der von BADER beschriebenen Familie findet sich eine renale Rachitis wahrscheinlich sogar bei 3 Brüdern.

Tabelle 12. Familien mit renalem Zwergwuchs allein.

Autor	Familienmitglieder	Diagnose	Bemerkungen
FÖRSTER (1887)	1. Bruder, 9 $\frac{1}{2}$ J. 2. Schwester, 8 J.	} Renaler Zwergwuchs	Mit 9 $\frac{1}{2}$ J. gestorben. Typische Krankheitssymptome Mit 8 J. gestorben. Typische Krankheitssymptome
GOODHART (1890)	<i>Nebenlinie</i> 1. Junge, 6 J. 2. Vetter, 6 $\frac{1}{2}$ J. 3. Vetter, 22 Mon.	} Chronische Nephritis. Renaler Zwergwuchs Chronische Nephritis? Renaler Zwergwuchs (?)	Mit 6 J. an chronischer Nephritis gestorben. Typische Symptome des renalen Zwergwuchses Mit 6 $\frac{1}{2}$ J. an chronischer Nephritis gestorben. Hatte dieselben klinischen Erscheinungen Mit 22 Mon. an chronischer Nephritis gestorben
FRÖLICH (1904) ↓	1. Bruder, 11 Mon. 2. Bruder, 15 Mon. 3. Onkel der Mutter 4., 5. Eltern	} Renaler Zwergwuchs, chronische Nephritis Chron. Nephritis	} Chronische Nephritis. Sehr klein und untergewichtig An chron. Nephritis gestorben Gesund
BARBER (1913)	1. Bruder, 7 J. 2. Schwester	} Renaler Zwergwuchs	Blieb erst in den letzten Jahren sehr klein. Typische Krankheitssymptome Typisches Krankheitsbild
MITCHELL (1930)	1. Enkel, 7 $\frac{1}{2}$ J. 2. Großvater mütterl., 40 J. 3. Großvater väterl., 36 J.	Renaler Zwergwuchs mit sek. Schrumpfniere } Chronische Nephritis (?)	Mit 7 $\frac{1}{2}$ J. gestorben. Polydipsie, Polyurie, Kopfweh, Erbrechen, 2 Tage lang Konvulsionen, Ödeme an Füßen, geschwollenes Gesicht, erhöhter Blutdruck. Im Koma gestorben Mit 40 J. an Wassersucht und Herzleiden gestorben Mit 36 J. an Nierenleiden gestorben
LOESCHKE (1934)	<i>I. Familie:</i> 1. Tochter, 13 J. 2. 5 Geschwister 3. Mutter <i>II. Familie:</i> 1. Mädchen, 11 J. 2. Großmutter väterl., 45 J.	Renaler Zwergwuchs — „Nierenleiden“ Renaler Zwergwuchs Sekundäre (?) Schrumpfniere	Doppelseitige, nichtinfizierte Hydronephrose mit Dilatation beider Ureteren. Symptome des renalen Zwergwuchses. Kräftiger Knochenbau Keine Angaben Seit 21 J. nierenkrank Infizierte doppelseitige Hydronephrose. Symptome eines renalen Zwergwuchses. Keine Knochen deformitäten Mit 45 J. an Schrumpfniere gestorben
WISSLER (1938)	1. Bruder, 4 J. 2. Schwester, 15 J. 3. Bruder, 7 J. 4., 5. Geschwister	Renaler Zwergwuchs Renaler Zwergwuchs Renaler Zwergwuchs —	Typische Symptome. Mit 4 J. gestorben. Keine Sektion Typische Symptome. Mit 15 J. an Urämie gestorben. Sektion: U. a. typisches Bild der sekundären Schrumpfniere. Kein Anhalt für Anlagestörungen Typische Symptome. Lebt noch Gesund

Tabelle 13. Familien mit renaler Rachitis.

Autor	Familienmitglieder	Diagnose	Bemerkungen
GYÖRGY (1928)	<i>I. Familie:</i> 1. Schwester, 6 J. 2. Bruder	Chronische Nephritis Renale Rachitis Sek. Schrumpfnieren	Beginnende chronische Nephritis Renale Rachitis. An Urämie gestorben
	<i>II. Familie:</i> 1. Tochter, 16 J. 2., 3. Weit. Kinder 4. Vater	Renale Rachitis — „Nierenleiden“	Renale Rachitis. Pyonephrose, Hyposthenurie Gesund Nierenleidend. Keine Lues, keine Tuberkulose
BOONE (1929)	1. Enkelin, 3 J. 2. Großmutter	Renale Rachitis „Chronisches Nierenleiden“	Typische Symptome An chronischem Nierenleiden gestorben
BADER (1934)	1. Bruder 2. Bruder 3. Bruder, 7 J.	{ Renale Rachitis Renale Rachitis (?)	{ Renale Rachitis Klein und unterentwickelt. Mit 7 J. gestorben
SANSINENEVA u. LLOMBART (1935)	1. Schwester, 6 J. 2. Schwester, 8 J.	{ Renale Rachitis	{ Bei dem einen Kind die typischen Knochenveränderungen. Beide mit 6 bzw. 8 J. an Niereninsuffizienz gestorben. Sektion: Bei beiden Veränderungen, die wahrscheinlich für eine sekundäre Schrumpfnieren sprechen
SILBERSTERN (1911)	1. Bruder	Renale Rachitis(?) Amaurose	Chronische Nephritis. Genu valgum. Blind infolge Opticusatrophie. Tod im Koma
	2. Bruder	Renaler Zwergwuchs, Amaurose	Chronische Nephritis. Erweiterung und Hypertrophie der Blase, der Ureteren und des Nierenbeckens. Kleinwuchs.
	3., 4. Geschwister	—	Blind infolge Opticusatrophie
	5., 6. Geschwister	—	Blind infolge Opticusatrophie. Sonst gesund Gesund
STILL (1924)	1. Bruder, 6 J. 2. Bruder, 5 J.	{ Renale Rachitis(?) und chronische Nephritis	{ Renaler Zwergwuchs mit Beindeformitäten und chronischer Nephritis

In 2 Familien (GYÖRGY 1928 und BOONE 1929) wird ein Nierenleiden bei Vater und Großmutter angegeben, was wiederum ein belastendes Moment darstellen dürfte.

In der von SILBERSTERN (1911) beschriebenen Familie mit 2 Brüdern findet sich bemerkenswerterweise noch eine Komplikation durch eine kongenitale Amaurose infolge Opticusatrophie. Über einen ähnlichen aber isolierten Fall mit zentraler Diplegie und Idiotie ohne sichere familiäre Belastung hat WALLIS (1935) berichtet. Der Vater war Epileptiker, die Mütter eine Imbezille.

Außerdem sind nun noch 4 Familien von HELLENDALL (1897), NAISH (1917), GLASER (1918) und HUNT (1927) in Tabelle 14 aufgeführt. In diesen Familien

Tabelle 14. Familien mit renalem Zwergwuchs womöglich durch Übertragung.

Autor	Familienmitglieder	Diagnose	Bemerkungen
HELLENDALL (1897)	1. Schwester, 2 J.	{ Renaler Zwergwuchs, chronische Nephritis	Chronische Nephritis. Beindeformitäten. Mit 2 J. gestorben
	2. Schwester, 6 J.		
	3. Mutter	Chronische Nephritis	Während der Gravidität Symptome einer Nephritis. Später an chronischer Nephritis gest.
NAISH (1917)	1. Bruder, 16 J.	Renaler Zwergwuchs	Renaler Zwergwuchs
	2. Bruder	Renale Rachitis (?)	Sehr klein. Unterentwickelt. Genu valgum. Kompensierter Herzfehler. Nichtascendierte Hoden
	3. Mutter	Nephritis (?)	Litt sehr unter der Schwangerschaft und erbrach häufig
GLASER (1918)	1. Schwester, 10 J.	Renaler Zwergwuchs und chronische Nephritis	Mit 1 $\frac{1}{4}$ J. chronische Nephritis mit Polyurie und Polydipsie. Geistig stark zurückgeblieben. Sektion: Nephritis interstitialis chronica
	2. Schwester, 2 $\frac{1}{2}$ J.	Chronische Nephritis	Mit 2 $\frac{1}{2}$ J. an chronischer Nephritis gestorben
	3. Mutter	Chronische Nephritis	Im Wochenbett an chronischer Nephritis gestorben
	4. Vater	—	Lebt und ist gesund
	5. Tante	—	Wegen Idiotie im Irrenhaus
HUNT (1927)	1. Tochter, 3 J.	Renaler Zwergwuchs. Chronische Nephritis	Renaler Zwergwuchs und chronische Nephritis
	2. Mutter	Schwangerschaftsnephritis (?)	Während der Gravidität krank, Erbrechen
	3. Großvater väterl.	Chronische Nephritis	An chronischer interstitieller Nephritis gestorben

kommt renaler Zwergwuchs beim Probanden und in 3 Fällen auch bei einem Bruder oder einer Schwester vor (GLASER, NAISH, HELLENDALL), während die Mutter zur Zeit der Schwangerschaft an einer Nephritis erkrankt war. Hier besteht wieder die Möglichkeit einer *Übertragung von Mutter auf Kind* in dem schon bei der Behandlung der diffusen Glomerulonephritis besprochenen Sinne, mit großer Wahrscheinlichkeit wenigstens in den Familien von NAISH und HUNT. Übrigens haben, was vielleicht erwähnenswert ist, HELLENDALL und GLASER bei ihren Fällen keinen renalen Zwergwuchs angenommen, weswegen diese beiden Familien auch schon bei der gewöhnlichen Glomerulonephritis mit aufgeführt wurden.

Insgesamt finden wir renalen Zwergwuchs einschließlich der Komplikation mit renaler Rachitis bei Geschwistern 10mal (wenn man die Geschwisterschaften in den Familien mit mehreren Generationen mit hinzu rechnet), ferner eine Belastung mit chronischem Nierenleiden 3mal in 2 und 4mal in 3 Generationen. Zählen wir die Fälle von renalem Zwergwuchs durch mögliche Übertragung hinzu, dann ergibt sich eine Gesamtzahl von 13 *Geschwisterschaften*, von 5 *Familien* mit einer Belastung in 2 *Generationen* und von 5 *Familien* mit einer solchen in 3 *Generationen*.

In fast allen Familien wurde sowohl bei den Probanden mit renalem Zwergwuchs als auch bei den belastenden Familienangehörigen eine chronische Nephritis diagnostiziert. Eine Ausnahme hiervon machen lediglich die Familien von LOESCHKE und GYÖRGY. In den Familien von LOESCHKE lag einmal eine nichtinfizierte und einmal eine infizierte Hydronephrose, in der Familie von GYÖRGY eine Pyonephrose vor.

Zwillingsbeobachtungen sind offenbar sehr selten. Lediglich von APERT (1934) ist ein Zwillingpaar mit renalem Zwergwuchs (Nanisme rénal) beschrieben worden. Es handelte sich um 8jährige eineiige diskordante Zwillinge.

Das eine Mädchen war völlig gesund. Bei der anderen wurde folgender Befund erhoben: Zangengeburt, Beginn der Wachstumshemmung mit 3 J., Größe mit 8 J. entsprechend einem 5jährigen, Gewicht entsprechend einem 6jährigen Kinde; keine Zeichen von Rachitis; ferner Polyurie von täglich etwa 11 Liter, Hyposthenurie, zeitweise Albuminurie, leichte Vermehrung des Rest-N im Blut; geistig zurückgeblieben.

Eine Deutung dieses Befundes vom Standpunkt der wahrscheinlichen Erblichkeit des renalen Zwergwuchses aus ist vorerst noch nicht möglich. Immerhin spricht die Beobachtung wohl zumindest für die Möglichkeit starker Manifestationsschwankungen.

Schlußfolgerungen. Fassen wir die Beobachtungen über die *Vererbung des renalen Zwergwuchses* zusammen, so ergibt sich folgendes Bild:

In etwa 10% der Fälle von renalem Zwergwuchs läßt sich eine *familiäre Belastung* nachweisen, die aber wahrscheinlich heterogener Natur ist.

Es kann eine größere Anzahl von *Familien* angeführt werden, aus denen ein *dominanter* Erbgang hervorzugehen scheint. Verwandtenehen wurden nicht beobachtet, was gegen Rezessivität spricht, wenn auch UEHLINGER einen rezessiven Erbgang annehmen möchte. Ein diskordantes EZ-Paar läßt das Vorliegen starker *Manifestationsschwankungen* vermuten, kann im übrigen aber keinen weiteren Aufschluß geben.

Genauere Vorstellungen über die erblichen Grundlagen sind nur schwer möglich, zumal ja die Pathogenese noch recht unklar und vor allem auch nicht einheitlich zu sein scheint.

Man muß wohl zunächst eine *besondere Neigung des Nierengewebes* annehmen, auf bestimmte Infekte mit einer sog. interstitiellen Nephritis und nachfolgender Schrumpfniere zu reagieren.

Ferner kommen als erbliche Grundlagen diejenigen Faktoren in Betracht, die zu einer sekundären Schrumpfniere führen können, nämlich eine Hypogenese der Nieren (FAHR, WELZ), sonstige Mißbildungen wie etwa Cystennieren oder auch eine Hydronephrose, die eine chronisch ascendierende Infektion begünstigen kann.

Im übrigen dürften auch alle diejenigen erblichen Grundlagen wirksam sein, deren Beteiligung wir schon bei den hämatogenen Nierenkrankheiten erörtert haben, soweit sie wenigstens bei dem vielgestaltigen Erscheinungsbild des renalen Zwergwuchses eine Rolle spielen.

Nach KLUGE soll möglicherweise eine übergeordnete gemeinsame Schädigung für die Entwicklung des Zwergwuchses und der Nierenveränderungen vorliegen, die vielleicht erbbedingt ist. Diese Annahme könnte aber auch nur für bestimmte Formen von renalem Zwergwuchs zutreffen.

Bei der *renalen Rachitis* kommt vielleicht noch eine *erbliche Disposition zum Auftreten einer Rachitis* hinzu, sofern man nicht annimmt, daß hier sekundäre Reaktionserscheinungen des Knochenmarks eine Rolle spielen.

D. Die infektiösen Erkrankungen der Nieren und ableitenden Harnwege.

Vorbemerkungen.

In der Gruppe der *infektiösen Erkrankungen der Nieren und ableitenden Harnwege* können wir eine Reihe von Krankheitsbildern zusammenfassen, bei denen bestimmte *Bakterien* als Infektionserreger *ätiologisch* ganz im Vordergrund stehen. Sie sind klinisch besonders dadurch gekennzeichnet, daß diese Infektionserreger und mit ihnen meist auch Eiter im Urin nachweisbar sind. Zu den wesentlichen *Symptomen* gehören ferner Fieber, Schmerzen in der Nierengegend, Brennen beim Wasserlassen und eine mehr oder weniger starke Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens. Die Infektion kann sowohl *endogen descendierend* auf dem Blut- oder Lymphwege als auch *exogen ascendierend* durch die äußeren Harnwege erfolgen. Bei manchen hierher gehörigen Erkrankungen ist die Art des Infektionsweges noch nicht hinreichend geklärt.

Da die infektiösen Erkrankungen der Nieren auch einseitig auftreten können und daher einer chirurgischen Behandlung zugänglich sind, werden sie auch zu den *ein- und beidseitig auftretenden* Nierenkrankheiten bzw. zu den sog. *chirurgischen* Nierenkrankheiten gerechnet. Doch sind diese nach mehr äußerlichen Gesichtspunkten getroffenen Bezeichnungen nicht sehr zweckmäßig.

Über die *erblichen Grundlagen* dieser Erkrankungen liegen nur ganz vereinzelte spärliche Beobachtungen vor, die nicht viel mehr als eine gewisse erbliche Disposition oder auch gar keinen erblichen Einfluß erkennen lassen. Deswegen soll auch die *Klinik* und *Pathogenese* dieser Erkrankungen nur andeutungsweise gebracht werden.

Zweckmäßigerweise werden die *nichttuberkulösen* Infektionen getrennt von den *tuberkulösen* Infektionen der Niere und ableitenden Harnwege behandelt. Solche Erkrankungen, über die überhaupt keine erbbiologisch verwertbaren Beobachtungen vorliegen, werden nur kurz zur Wahrung des Überblicks erwähnt.

I. Nichttuberkulöse Infektionen.

Wir können, ohne damit Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben, folgende wichtige *klinische Erscheinungsbilder* unterscheiden: 1. die eitrige Nephritis, den Nierenabsceß und den Nierenkarbunkel. 2. Die Entzündungen der Nierenhüllen, die Paranephritis, Perinephritis, Epinephritis und den paranephritischen Absceß. 3. Die Pyelonephritis und die Pyelitis. 4. Die Cystopyelitis und die Cystitis. 5. Die Urethritis auf gonorrhöischer und nichtgonorrhöischer Grundlage.

Alle diese Erkrankungen können sich *akut* und *chronisch* entwickeln, kombiniert miteinander vorkommen und zum Teil ineinander übergehen. Ihr Verlauf hängt ganz wesentlich von der *Virulenz* des jeweiligen Erregers ab. Neben einer allgemeinen Herabsetzung der Widerstandskraft durch Erkältungs- und sonstige Krankheiten stellen eine besonders wesentliche Prädisposition *Stauungen* in den ableitenden Harnwegen dar.

Als *Infektionserreger* kommt in erster Linie das *Bacterium coli commune* in Betracht, das in den meisten Fällen wohl einen ascendierenden Infektionsweg nimmt. Daneben spielen das *Bacterium proteus*, Eiterkokken und in selteneren Fällen verschiedene andere Bakterien eine Rolle. Eine endogene Entstehung der Infektion ist besonders dann anzunehmen, wenn Metastasen von anderen Eiterungen wie Osteomyelitis, Endokarditis, Pyämie oder sonstige Infektionskrankheiten wie Grippe, Typhus, Paratyphus und Ruhr vorliegen.

1. Die eitrige Nephritis, der Nierenabsceß und der Nierenkarbunkel.

Diese ätiologisch eng zusammenhängenden Krankheitsbilder entstehen fast ausschließlich auf hämatogenem Wege im Anschluß an eine Eiterkokkeninfektion an anderen Körperstellen. Die eitrige Nephritis und multiple Nierenabscesse sind praktisch die gleiche Erkrankung, die bei den doppelseitigen hämatogenen Nierenkrankheiten als *septisch interstitielle Herdnephritis* bezeichnet wurde. Die Möglichkeit einer erblichen Disposition wurde dort schon erwähnt. Nach PLESCHNER (1928) gibt es anscheinend eine Prädisposition durch Stauung, abnorme Lage oder Traumen der Nieren. Sonstige spezielle Beobachtungen über eine erbliche Disposition liegen nicht vor.

2. Die Paranephritis, Perinephritis, Epinephritis und der paranephritische Absceß.

Hier handelt es sich um entzündliche Erkrankungen der *Nierenhüllen*, insbesondere der Nierenfettkapsel, und des umliegenden Gewebes. Die Erkrankungen entwickeln sich häufig aus eitrigen Affektionen der Nieren. GLATZEL (1931) beschreibt ein männliches EZ-Paar von 18 Jahren, dessen einer Partner mit 7 Jahren einen paranephritischen Absceß durchgemacht hatte. Irgendwelche Schlußfolgerungen hieraus sind natürlich nicht möglich.

3. Die Pyelonephritis und die Pyelitis.

Die *Pyelonephritis* und die *Pyelitis* können *hämatogen* und auf dem *Harnwege* entstehen, meist durch Infektion mit *Bacterium coli*. Die Pyelonephritis kann zur *pyelonephritischen Schrumpfniere* führen, worauf schon bei Behandlung der Nephroskrose und hypogenetischen Nephritis hingewiesen wurde. HAGE (1938) konnte auf Grund einer pathologisch-anatomischen Statistik zeigen, daß die pyelonephritische Schrumpfniere an *Häufigkeit* sowohl die sekundäre Schrumpfniere als auch die maligne Sklerose übertrifft. Nach HAGE ist bei der Pyelonephritis das *männliche* und bei der pyelonephritischen Schrumpfniere das *weibliche Geschlecht* etwas stärker beteiligt. *Männer* erkranken infolge Prostatahypertrophie vorzugsweise in *höherem Alter*, *Frauen* infolge Schwangerschaft mehr in *jüngeren Jahren*. Die Pyelitis tritt beim *weiblichen Geschlecht* besonders deswegen häufig auf, weil die kurze weibliche Harnröhre ein Eindringen von Infektionskeimen vor allem aus dem Darm sehr erleichtert. Ferner bedingt die Involution der Geschlechtsorgane bei alten Frauen nicht selten eine Pyelitis. Andererseits wird durch die *Prostatahypertrophie* der alten Männer häufig eine Harnstauung und damit eine größere Neigung zur Pyelitis hervorgerufen.

Nach MEYER-BETZ (1912) soll es eine *Organdisposition* des Nierenbeckens für Infekte mit dem körpereigenen Colistamm geben. Wahrscheinlich beruht diese Disposition aber im wesentlichen auf anatomischen Anomalien, die zu *Stauungen* in den ableitenden Harnwegen führen, hervorgerufen durch Mißbildungen, Steine, Schwangerschaft und gelegentlich auch durch Tumoren und Parasiten.

Im einzelnen sind hier *Abflußhindernisse* der verschiedensten Art von der äußeren Urethralöffnung bis zum zentralen Ureterende wie Phimosen, Verengerungen der Harnröhre, Affektionen der Prostata, Blasenlähmung, Sphinkterkrampf und Stenosen des Ureters verantwortlich zu machen (SUTER 1931). Weiter kommen abnorme Insertion des Ureters am Nierenbecken, Schlängelung und Knickung des Ureters bei Tiefstand, Doppelbildung des Ureters und Nierenbeckens, abnorme Beweglichkeit und Dystopie der Niere sowie Hufeisennieren in Betracht (NECKER 1928). Nach NECKER ist es wahrscheinlich, daß die von v. GAZA (1922) erstmalig dargestellten Variationen der Nierenbeckenform wie

z. B. das große ampulläre Becken und der dichotomisch tiefgeteilte Ureter als rudimentäre Form des Ureter fissus ebenfalls eine Verlangsamung des Harnabflusses begünstigen. Die verschiedenen Nierenbeckenformen nach v. GAZA sind in den Abb. 12—18 (S. 845) bereits dargestellt. Daneben dürften nicht allein der Dilatationseffekt der Harnstauung, sondern auch ein pyelographisch nicht darstellbares Vorstadium motorischer Insuffizienz ohne Erweiterung der harnableitenden Wege, z. B. schlaffe Ureteren während der Schwangerschaft, als Begünstigungsfaktor in Frage kommen, worauf auch schon v. GAZA selbst hingewiesen hat (NECKER).

Daß diese *verschiedenen Anomalien* mehr oder weniger *erblich* bedingt sind, wurde zum Teil schon an früherer Stelle näher dargelegt. Insofern stellen sie eine gewisse erbliche Grundlage für die Entstehung einer Pyelonephritis bzw. Pyelitis dar. In diesem Zusammenhang ist auch eine Beobachtung von BLUM und RUBRITIUS (zit. nach CHWALLA 1933) erwähnenswert, wonach ein Vater und seine beiden Söhne an einer Prostatahypertrophie und einer penilen Hypospadie litten.

Zwillinge. Wenn auch derartige teilweise erblich bedingte Umstände das Auftreten einer Pyelonephritis oder Pyelitis in manchen Fällen begünstigen, so können sie doch nicht von ausschlaggebender Bedeutung sein, weil die vorliegenden Zwillingsbeobachtungen keinen sicheren Anhalt für eine erblich bedingte Disposition geben. JENTSCH (1936) hat 5 EZ und 7 ZZ und GLATZEL (1931) 2 ZZ-Paare mit Pyelitis beschrieben. Sämtliche Paare waren diskordant. Im einzelnen handelt es sich um folgende 5 EZ-Paare von JENTSCH:

1. Mädchen. Beide mit 10 Jahren Masern. Im Anschluß daran bekam die eine Partnerin heftige Nierenbeckenentzündung. 2. Frauen. Bei der einen Partnerin mit 45 Jahren Pyelitis, zugleich mit Iritis und Conjunctivitis. 3. Frauen. Bei der einen Partnerin mit etwa 30 Jahren Pyelitis. 4. Frauen. Bei der einen Partnerin mit 36 Jahren Pyelitis. 5. Frauen. Bei der einen Partnerin mit 53 Jahren Pyelitis im Anschluß an Appendektomie.

Allerdings können natürlich derartige einmalige Beobachtungen keinen endgültigen Aufschluß geben, zumal die Zahl der untersuchten Paare verhältnismäßig sehr klein ist.

4. Die Cystopyelitis, die Ureteritis und die Cystitis.

Für diese Erkrankungen gilt im wesentlichen das gleiche, was schon im Vorhergehenden über die Pyelonephritis und Pyelitis gesagt wurde. Auch hier steht die Infektion mit Colibakterien, die sowohl exogen wie endogen erfolgen kann, ganz im Vordergrund. Die bei *Frauen* 3—4mal häufiger als bei *Männern* vorkommende Cystitis (SUTER) dürfte vorwiegend exogen entstehen. Die Ureteritis stellt in den meisten Fällen lediglich die Folgeerscheinung einer von den Nieren zur Blase oder umgekehrt sich ausbreitenden Infektion dar. Eine Cystitis ohne Beteiligung des Nierenbeckens kommt wohl nur sehr selten vor.

Eine gewisse *Prädisposition* wird bei diesen Erkrankungen naturgemäß durch die gleichen Umstände bedingt wie bei der Pyelitis. Nach SUTER wird die weitaus beste Prädisposition insbesondere durch Urinretention verursacht. Wo eine solche Urinretention nicht in Frage kommt, bleibt nach SUTER besonders für die bei Frauen häufig auftretende *Spontancystitis* nur die Möglichkeit, auf eine nicht näher erfaßbare individuelle oder in der Blasenschleimhaut *lokal bedingte Disposition* zurückzugreifen. Auch CHWALLA (1933) und andere weisen auf die Bedeutung des endogenen Faktors ausdrücklich hin.

Wie CHWALLA mitteilt, hat KROISS den Eindruck, daß besonders gewissen Fällen von spontan entstandener *inkrustierender Cystitis* ohne Heilungstendenz entschieden ein dispositioneller Faktor zugrunde liegt.

Zwillinge. Auch hinsichtlich der vorhandenen *Zwillingsbeobachtungen* liegen die Verhältnisse ganz ähnlich wie bei der Pyelitis. GEBBING (1936) beschrieb ein diskordantes EZ-Paar mit Cystopyelitis, ein diskordantes EZ-Paar mit Cystitis und ein konkordantes ZZ-Paar mit Cystitis, GLATZEL (1931) ein diskordantes EZ-Paar mit Cystitis.

Im einzelnen handelt es sich um folgende 3 EZ-Paare:

GEBBING: 1. Mädchen. Bei der einen Partnerin mit 18 Jahren schwere Cystopyelitis.
2. Mädchen. 17 Jahre. Bei der einen Partnerin mit 13 Jahren Cystitis.

GLATZEL: 3. Jungen. 14 Jahre. Bei beiden Masern gleichzeitig und gleich stark. Nur bei einem Partner im Anschluß daran Cystitis.

Aus diesen vereinzelt Zwillingbeobachtungen ist ebensowenig zu entnehmen wie aus den spärlichen Befunden bei der Pyelitis und Pyelonephritis. Dementsprechend sind auch die recht unverbindlichen erbbiologischen Schlußfolgerungen für beide Krankheitsgruppen die gleichen.

5. Die Urethritis auf gonorrhöischer und nichtgonorrhöischer Grundlage.

Über eine besondere *Disposition* zur *Urethritis auf gonorrhöischer* Grundlage ist nichts bekannt. Es erübrigen sich daher auch weitere Einzelheiten über die gonorrhöische Urethritis.

Bei der *nichtgonorrhöischen Urethritis* lassen sich verschiedene *ätiologische* Ursachen unterscheiden. So können Urethritiden durch traumatische, thermische und chemische Einflüsse sowie bestimmte Nahrungsmittel, Gewürze und Medikamente verursacht werden. Ferner können sie unter anderem bei verschiedenen Stoffwechselanomalien wie Phosphaturie, Oxalurie, Diabetes, Gicht und im Zusammenhang mit bestimmten Infektionskrankheiten wie Typhus, Grippe, Parotitis und Syphilis auftreten.

Auch hier liegen keine Beobachtungen vor, aus denen mit Sicherheit eine *erbliche Disposition* entnommen werden könnte. CIARROCCI (1937) beschreibt 2 Brüder im Alter von 10 und 11 Jahren mit einer akuten *Urethritis typhosa*, bei denen die Typhusbacillen durch Kultur nachweisbar waren. Diese Beobachtung spricht aber mehr für eine gemeinsame Infektion bei Geschwistern als für eine gleichartige erbliche Disposition. Übrigens soll es sich hier um die 3. und 4. derartige Einzelbeobachtung aus der Weltliteratur gehandelt haben.

II. Tuberkulöse Infektionen.

Die *Tuberkulose der Nieren und ableitenden Harnwege* kann mehr oder weniger *akut* als Symptom einer allgemeinen Miliartuberkulose und in *chronischer* Verlaufsform auftreten. Die *Infektion* der Niere selbst erfolgt hämatogen, während die ableitenden Harnwege meist von den Nieren aus infiziert werden. Über speziellere Einzelheiten des Infektionsmodus, insbesondere auch für die zweite Niere, gehen die Meinungen noch auseinander. Meist beginnt die Krankheit *einseitig* und kann dann allmählich auf die zweite Niere übergehen. Nach klinischen Beobachtungen scheint die Nierentuberkulose nur in etwa 11—14% *doppelseitig* aufzutreten (WILDBOLZ 1927).

Die Nierentuberkulose ist kein seltenes Leiden. KAPSAMMER (1907) konnte sie in einer *Häufigkeit* von 1% aller Sektionen (20770!) feststellen. Nach CASPER (1931) werden sogar in 3—5% der Sektionen tuberkulöse Veränderungen an den Nieren gefunden. Unter den von ihm beobachteten Veränderungen des Harnapparates waren 1% Nierentuberkulosen. Am häufigsten tritt die Krankheit im 3. und 4. Lebensjahrzehnt auf. Im frühen *Kindesalter* stellt sie meist nur eine Teilerscheinung einer Miliartuberkulose dar, wenn auch nach KLASSON (1937) bei Kindern gelegentlich die chronische Form der Nierentuberkulose vorkommt. Die Beteiligung der beiden *Geschlechter* ist ungefähr gleich groß.

Eine *erbliche Disposition* spielt offenbar beim Zustandekommen der Nierentuberkulose eine gewisse Rolle, worauf schon ältere Autoren wie z. B. WAGNER (1905) hingewiesen haben. Im weiteren Sinne ist diese Erbdisposition bei einem Teil der fast durchweg hämatogen entstehenden Nierentuberkulosen schon in der *Neigung zur Lungentuberkulose* gegeben, die sich ja auf dem Boden einer erblichen Anlage entwickelt, wie vor allem die Zwillingsuntersuchungen von DIEHL und v. VERSCHUER (1933) erwiesen haben. Man kann sich diese erbliche Disposition als eine allgemein verminderte Widerstandskraft oder besondere Organschwäche vorstellen, wie u. a. KÜMMEL (1923), CASPER (1931), CHWALLA (1933) und LENZ (1936) ausgeführt haben.

Für das Vorhandensein einer besonderen lokalen Organminderwertigkeit könnte nach KÜMMEL, POSNER (1924) u. a. auch das bevorzugte Befallen sein einer bestimmten Seite sprechen. WILDBOLZ (1927) sieht außerdem in einer konstitutionell bedingten verminderten Widerstandskraft des Nierengewebes gegen Tuberkulose eine Erklärung dafür, warum bei einem Kranken mit einseitiger Nierentuberkulose leichter die zweite Niere als ein außerhalb der Harnorgane gelegenes Gewebe an Tuberkulose erkrankt.

Im *einzelnen* scheint sich diese besondere Disposition in sehr *verschiedenartigen Anomalien* auszuwirken, bei denen eine Erblichkeit allerdings nicht in allen Fällen angenommen werden kann. Nach HARBITZ (1913) haben Nierenmißbildungen eine gewisse disponierende Bedeutung, die nach ROSCHER (1933) vielleicht auf dem Umwege über eine abnorme Gefäßverteilung der mißgebildeten Niere zum Ausdruck kommt. Auch ZONDEK (1920) möchte Gefäßanomalien als Ursache für eine lokale Minderwertigkeit verantwortlich machen. CASPER hat den Eindruck, daß Hydronephrosen, Pyelitiden und vor allem die Gonorrhoe den Boden für die Entwicklung der Nierentuberkulose ebnet, während KÜSTER (1896) in der Wanderniere ein besonders für die Nierentuberkulose empfängliches Organ sieht.

Diesen mehr oder weniger allgemein gehaltenen Angaben stehen vereinzelte *familiäre* und *Zwillingsbeobachtungen* gegenüber.

Hier sind zunächst einige Mitteilungen von ADRIAN (1913) und besonders von WILDBOLZ (1927) zu nennen. ADRIAN stellte eine Nierentuberkulose bei 2 Schwestern fest. WILDBOLZ entnahm der Anamnese mehrerer Kranker mit Nierentuberkulose, daß einer der Eltern oder ein Geschwister ebenfalls an Nierentuberkulose erkrankt waren. Ferner kamen in 3 Familien je 2 Geschwister im Abstand von wenigen Jahren wegen Nierentuberkulose zur Operation, bei denen außerhalb der Harnorgane klinisch keine Tuberkulose nachweisbar war. Die Geschwister hatten nicht zusammen gelebt, so daß der Einwand, es hätte eine gemeinsame Infektion durch Bacillenstämme mit besonderer Affinität zu den Nieren vorgelegen, nicht stichhaltig sein kann.

Während diese familiären Beobachtungen recht aufschlußreich sind und sehr für die Bedeutung einer erblichen Anlage sprechen, können uns die 3 bisher bekannten *Zwillingsbeobachtungen* von KRETSCHMER (1921), DIEHL und v. VERSCHUER (1933) sowie von JENTSCH (1936) keine weiteren wesentlichen Hinweise geben.

KRETSCHMER beschreibt 2 vermutlich eineiige konkordante Zwillingschwestern mit Nierentuberkulose. Bei der einen war der Prozeß doppelseitig, bei der anderen nur einseitig. Die rechte Niere ließ bei beiden im Röntgenbild starke Verkalkungen erkennen. Ein Onkel und eine Tante waren an einer Lungentuberkulose gestorben.

Unter der großen Anzahl der von DIEHL und v. VERSCHUER untersuchten Tuberkulose-Zwillingen befindet sich ein hinsichtlich Nierentuberkulose diskordantes EZ-Paar im Alter von 35 Jahren (E 13 F), dessen einer Partner an disseminierter produktiver doppelseitiger Lungentuberkulose mit Nierentuberkulose gestorben ist, während sich bei dem anderen nur eine Lungentuberkulose mit tödlichen Ausgang fand.

JENTSCH berichtet von zweieiigen diskordanten 40jährigen weiblichen Zwillingen, von denen die eine Partnerin an einer Nierentuberkulose litt und durch Nephrektomie geheilt wurde.

Somit läßt sich auf Grund allgemeiner Überlegungen und Feststellungen sowie spezieller familiärer Beobachtungen *zusammenfassend* über die tuberkulösen Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege, insbesondere aber über die Nierentuberkulose, sagen, daß *eine bestimmte erbliche Disposition in vielen Fällen offenbar eine wesentliche Rolle spielt.*

E. Geschwülste der Nieren und ableitenden Harnwege.

Über die *Vererbung der Geschwülste des Harnapparates* ist verhältnismäßig so wenig bekannt, daß es kaum berechtigt erscheint, ihnen ein besonderes Kapitel zu widmen. Wenn es trotzdem geschieht, so soll damit bezweckt werden, die in der Literatur verstreuten Mitteilungen unter einem einheitlichen Gesichtspunkt zunächst zusammenzufassen und ganz allgemein wenigstens auszuwerten.

Die *allgemeinen erblichen Grundlagen* der Geschwülste, insbesondere des *Carcinoms*, werden von K. H. BAUER im vorliegenden Band dieses Handbuches ausführlich behandelt. Außerdem sei auch auf eine zusammenfassende Darstellung von FISCHER-WASELS (1938) über „die Erblichkeit in der Geschwulstentwicklung“ hingewiesen. Danach ist wohl bei der Entstehung jeder Geschwulst-art ein mehr oder weniger großer Erbeinfluß auf verschiedene Weise beteiligt. Bei mehreren gutartigen und einigen bösartigen Geschwulstformen steht die erbliche Anlage ganz im Vordergrund.

Hinsichtlich der Vererbung des *Krebses* müssen wir nach K. H. BAUER annehmen, daß in bestimmten seltenen Fällen, sogenannten Präcancerosen, eine besondere Neigung der Gewebe oder Organe vererbt wird, mit krebsiger Entartung zu reagieren, sofern noch äußere Einwirkungen hinzukommen. Daneben gibt es vermutlich bestimmte Kombinationen von Erbanlagen, die die Krebsentstehung begünstigen. Für die größere Mehrzahl der Krebsarten ist dagegen nach K. H. BAUER eine *wesentliche* Mitwirkung der Vererbung abzulehnen und ein weit überwiegender Einfluß durch äußere Faktoren anzunehmen.

Ausgehend von diesen allgemeinen Feststellungen sollen im folgenden die *praktisch wichtigsten Geschwülste* der Nieren, Harnleiter, Blase und Harnröhre und die wenigen entsprechenden Beobachtungen aufgeführt werden, die vielleicht für eine erbliche Grundlage sprechen könnten. *Nähere Angaben* über Häufigkeit des Vorkommens, Seitenbeteiligung, Alters- und Geschlechtsverteilung sowie etwaige Beziehungen zu Entwicklungsstörungen und Tumoren anderer Organe werden nicht gebracht, weil sie bei der geringen Zahl familiärer Befunde vorerst doch keine weiteren Hinweise zur Frage der Erblichkeit geben können.

I. Geschwülste der Nieren.

Von den *gutartigen Geschwülsten*, die sich in der Niere oder im Nierenbecken entwickeln, sind unter anderem Fibrome, Adenome und Papillome, von den *bösartigen Geschwülsten* Carcinome, Sarkome, Hypernephrome (GRAWITZscher Tumor) und Mischgeschwülste, insbesondere Adenosarkome, zu nennen.

FISCHER-WASELS (1933) beobachtete *embryonale Nephrome* (Adenosarkome), sehr seltene bösartige Geschwülste der Nierenanlage, bei zwei mit 3 und 5 Jahren gestorbenen Schwestern. Nach FISCHER-WASELS ist bei derartigen Geschwülsten sowohl die Bildung der Geschwulstkeimanlage wie die Allgemeindisposition schon in der Vererbungsmasse festgelegt.

Über eine ähnliche Beobachtung, bei der es sich offenbar ebenfalls um *embryonale Nephrome* gehandelt hat, berichtete BOBBIO (1935). Bei 3 Geschwistern im Alter von 16, 14 und 12 Monaten wurden große einseitige Nierengeschwülste festgestellt.

Eins der Kinder wurde operiert und starb 3 Monate später an Lebermetastasen. Die Sektion und histologische Untersuchung ergab ein „renales Dysembryom“. Bei den beiden anderen Kindern konnte ein operativer Eingriff nicht mehr vorgenommen werden. Bei allen 3 Kindern war die Wa.R. stark positiv. Der Vater hatte eine Lues. Ein 4. Kind war völlig gesund. Daß die kongenitale Lues, wie der Autor meint, mit der Tumorentstehung in Zusammenhang zu bringen ist, dürfte sehr unwahrscheinlich sein.

Aus den beiden vorliegenden Mitteilungen über die *embryonalen Nephrome* geht die *Bedeutung des Erbfaktors* für ihre Entstehung wohl eindeutig hervor. Sonstige Beobachtungen zur Erblichkeit speziell von Nierengeschwülsten sind nicht bekannt geworden.

II. Geschwülste der Harnwege.

Bei den *Geschwülsten der ableitenden Harnwege* kann man ebenfalls in der üblichen Weise zwischen *gutartigen* und *bösartigen* Tumoren unterscheiden. Im *Ureter* werden unter anderem Papillome und Carcinome, in der *Blase* verhältnismäßig häufig Polypen, Papillome und Carcinome, seltener Sarkome, und in der Harnröhre unter anderem Polypen und Carcinome gefunden.

Zur Frage der *Erblichkeit* liegen lediglich einige allgemeine und spezielle Beobachtungen bei *epithelialen Blasentumoren*, also Papillomen und vor allem Carcinomen, vor.

FISCHER-WASELS (1938) weist darauf hin, daß die Entstehung des *Harnblasenkrebses der Anilinarbeiter* ebenso wie des Paraffinkrebses und des Schneeberger Lungenkrebses auch von einer konstitutionellen ererbten Geschwulst-disposition abhängen müsse, da trotz gleicher Schädigung immer nur einige an Blasenkrebs erkranken und umgekehrt der Grad der Schädigung in keinem unmittelbaren Verhältnis zum Auftreten eines Blasenkrebses steht.

Anlässlich *größerer statistischer Untersuchungen* stellte BRODERS (1922) unter 473 epithelialen Geschwülsten der Urogenitalorgane, darunter 120 Tumoren der Harnblase, 4 Tumoren der Urethra und 1 Nierentumor, bei 56 Kranken, also in 12%, eine *hereditäre Belastung* fest, F. FUCHS (1925) unter 136 Blasentumoren bei 9 Kranken, also in 6,7%, TEMKINE (1931) unter 150 Fällen bei 10 Kranken, also in 6,7%, und schließlich CHWALLA (1932) unter 150 Fällen bei 11 Kranken, also ebenfalls in 6,5%.

FUCHS beobachtete in der nächsten Blutsverwandtschaft 4mal ein Magencarcinom und je 1mal ein Rectum-, Mamma- und Lebercarcinom sowie ein Carcinom eines Halsorgans. CHWALLA fand 6mal bei der Mutter seiner Patienten ein Carcinom (Magen-, Gebärmutter-, Mastdarm-Ca.) sowie 2mal Uterus-Ca. und Brustdrüsen-Ca. bei einer Schwester; in 3 weiteren Fällen litten fast alle Familienmitglieder an Krebs irgendeines Körperorgans.

Weitere *Einzelbeobachtungen* über familiäres Vorkommen von Blasenpapillomen und Blasenkrebs werden noch von FUCHS (1925), SCHLAGINTWEIT (1926), PLESCHNER (1929) und TEMKINE (1931) mitgeteilt. Es handelt sich um folgende Fälle:

FUCHS: 1. Bruder, 55 J., mit Blasenpapillomatose und späterem Rectum-Ca., eine Schwester mit Mamma-Ca., ein weiterer Bruder mit Prostatahypertrophie. — 2. Vater mit Blasen-Ca. gestorben, ein Sohn, 45 J., mit kirschgroßem Papillom an der oberen Blasenwand. — 3. Vater blasenleidend, ein Sohn mit Blasen-Ca.

SCHLAGINTWEIT: 1. Zwei Brüder, im gleichen Alter mit den gleichen bösartigen Blasentumoren. — 2. Zwei Brüder, der eine mit Blasen-Ca., der andere mit Penis-Ca.

PLESCHNER: Vater an Blasen-Ca. gestorben, ein Sohn, 57 J., wegen Blasen-Ca. operiert.

TEMKINE: Vater an Blasen-Ca., Mutter an Oesophagus-Ca. gestorben, ein Sohn 4mal wegen Blasentumor operiert, ein anderer Sohn wegen Blasentumor behandelt, eine Schwester an Uterus-Ca. gestorben.

Schließlich ist noch eine *Zwillingsbeobachtung* von KRANZ (1931/32) erwähnenswert. Von zwei eineiigen Zwillingsschwestern, die fast das ganze Leben zusammen waren, starb die eine mit 73 Jahren an Blasenkrebs, während die andere noch mit 80 Jahren gesund geblieben war.

Die familiären Beobachtungen lassen sich im Sinne einer *Mitbeteiligung erblicher Anlagen bei der Entstehung des Blasenkarzinoms* auswerten, ohne daß man daraus vorerst weitere Schlüsse ziehen könnte. Das diskordante EZ-Paar mit Blasenkarzinom spricht ganz allgemein dafür, daß man die Rolle der Vererbung in diesen Fällen aber keineswegs überwerten darf.

F. Störungen der Blasenfunktion.

Vorbemerkungen.

Die *Störungen der Blasenfunktion* sind ihrer Ätiologie und ihrem Wesen nach recht verschieden. Da die Pathogenese bei einigen Formen nicht restlos geklärt ist, gibt es noch keine allgemein anerkannte *Einteilung*. Es kommen etwa folgende Störungen der Blasenfunktion in Betracht:

1. Die unwillkürliche Harnentleerung oder Incontinentia urinae, zu der die Enuresis oder das Bettnässen und das auf „Blasenschwäche“ beruhende Harnträufeln gehören.

2. Der vermehrte Harndrang oder die Pollakisurie oder Pollakurie.

3. Der verminderte Harndrang oder die Oligurie.

4. Die unter Anstrengung erfolgende erschwerte Harnentleerung oder Dysurie und der mit Schmerzen (Tenesmen) verbundene Harnzwang oder Strangurie.

5. Die Harnverhaltung oder Retentio urinae oder Ischurie.

Diese verschiedenartigen Störungen können als *selbständiges Krankheitsbild* auftreten, sind aber häufig nur *Symptom* eines bestimmten in der Blase oder auch außerhalb der Blase und der Harnorgane gelegenen Leidens. Hier kommen grob *organische Einwirkungen* wie Verletzungen oder mechanische Hindernisse etwa durch Mißbildungen oder entzündliche Veränderungen in Betracht, ferner *organische* und *funktionelle* Erkrankungen des speziell die Blase versorgenden peripheren und centralen *Nervensystems*, wie z. B. die Tabes dorsalis oder die multiple Sklerose, und schließlich *psychische Störungen* wie Psychopathien, Neurosen, Epilepsie, Schwachsinn und eigentliche Psychosen. Gelegentlich finden sich diese Störungen kombiniert miteinander, so daß es mitunter schwierig wird, sie nach ihrer Entstehung und ihren Auswirkungen auseinander zu halten.

Die *Erblichkeit* spielt bei einer ganzen Reihe dieser Störungen insofern eine Rolle, als das *Ausgangsleiden*, etwa eine Mißbildung, eine organische Nervenkrankheit oder eine psychische Störung, auf einer *erblichen Grundlage* beruht. Die Mehrzahl dieser verschiedenen in Frage kommenden Ausgangsleiden wird im vorliegenden Abschnitt oder in anderen Kapiteln dieses Handbuches abgehandelt und kann daher hier übergangen werden.

Eigentlich würde sich demnach eine besondere Darstellung bestimmter Störungen der Blasenfunktion erübrigen. Wenn trotzdem noch die *Enuresis* oder das *Bettnässen* ausführlicher behandelt wird und von den sonstigen Störungen der Blasenfunktion auf das *Harnträufeln* und auf die *Pollakisurie* oder den vermehrten Harndrang noch etwas näher eingegangen wird, so geschieht das deswegen, weil hier praktisch die Funktionsstörung der Blase ganz im

Vordergrund steht, über die Erbllichkeit besonders des Bettnässens verhältnismäßig viele Beobachtungen vorliegen und an anderen Stellen dieses Handbuchs diese Störungen nur gelegentlich kurz erwähnt werden.

I. Die Enuresis (Bettnässen).

1. Klinik und Pathogenese.

Symptome. Die *Enuresis* gehört zusammen mit dem Harnträufeln zur *Incontinentia urinae*, der unwillkürlichen Harnentleerung. Sie besteht in einer plötzlichen unwillkürlichen Entleerung größerer Harnmengen in der Nacht während des Schlafes (*Enuresis nocturna*) oder auch in selteneren Fällen am Tage (*Enuresis diurna*). Die Schwere der Erkrankung wechselt von harmlosem ganz gelegentlichem bis zu regelmäßigem nächtlichen Einnässen. In manchen Fällen geht eine *Enuresis* mit einer *Pollakisurie* einher, vielleicht ein Ausdruck dafür, daß beide Störungen koordiniert sind.

Gute monographische Darstellungen, in denen auch die Frage der Erbllichkeit behandelt wird, bringen u. a. ZAPPERT (1920) und TIEMANN (1936).

Alter. Das Leiden findet sich vorwiegend bei kleineren Kindern und verschwindet meist während der Pubertätszeit. Es kann aber auch noch über die Pubertät hinaus bestehen bleiben oder sich nach der Pubertät wieder einstellen und sogar ganz neu in Erscheinung treten, wie die Erfahrungen bei Soldaten im Weltkrieg gezeigt haben.

Geschlecht. Bei männlichen Individuen ist das Leiden beinahe um das zweifache häufiger vertreten als bei weiblichen, wie aus den Beobachtungen von ZAPPERT (1920), FRARY (1935) TIEMANN (1936), u. a. hervorgeht und verliert sich zudem beim weiblichen Geschlecht auch eher als beim männlichen.

Ätiologie. Über die letzte *Ursache* des Leidens gehen die Meinungen sehr auseinander. Teils wird seine Grundlage in organischen Veränderungen, insbesondere Störungen des Rückenmarks bei *Spina bifida*, teils in rein funktionellen Störungen der Blaseninnervation und teils auch in psychischen Anomalien gesehen.

Spina bifida. Die Beziehungen zwischen *Spina bifida* und *Enuresis* werden in einer zusammenfassenden Darstellung über die Vererbung des Status *dysraphicus* von CURTIUS (1939) unter Zugrundelegung früherer Arbeiten insbesondere von F. W. BREMER (1926/27) und von CURTIUS und LORENZ (1933) eingehend behandelt. Es ist unter anderem besonders bemerkenswert, daß CURTIUS und LORENZ bei rund 60% ihrer Patienten mit *Enuresis* eine *Spina bifida* feststellen konnten, während das Symptom in der Normalbevölkerung nur in etwa 15 bis 17% vorkommt. Sie vertreten daher mit FUCHS (1909) und MATTAUSCHEK (1909) sowie F. W. BREMER und verschiedenen anderen Autoren den Standpunkt, daß die *Enuresis* eine Folge der *Spina bifida* bzw. einer *Myelodysplasie* und damit ein Symptom des Status *dysraphicus* sei.

Nach TIEMANN kommt eine *Spina bifida occulta* mit begleitender *Myelodysplasie* nur für Erkrankungen in Betracht, die schon in der Jugend in Erscheinung treten, während des Wachstumsalters progredient sind und späterhin bestehen bleiben, vorausgesetzt, daß lokale Rückenmarkserkrankungen nachweisbar sind.

Zwischenhirnstörungen. Im übrigen sieht TIEMANN die eigentliche Ursache der Erkrankung in einer *Innervationsstörung* der Blase. Teils sollen Unter-, teils Überfunktionen des vegetativen Systems im sensorischen und auch im motorischen Schenkel vorliegen. Daneben findet er *Schlafstörungen* sowie Störungen des *Wasser-* und selten auch des *Salzstoffwechsels*. All diese Störungen seien durch funktionelle oder in den schweren Fällen durch organische Veränderungen in den entsprechenden Zentren des *Zwischenhirns* bedingt.

Funktionelle Störungen. Auch verschiedene andere Autoren, wie E. MEYER (1928), SUTER (1931), HOFMEIER (1938), SITKÉRY (1939) u. a. halten die Enuresis für eine vorwiegend *funktionelle Blasenstörung auf nervöser oder psychischer Basis*. Nach E. MEYER soll die psychopathische Konstitution in ihren verschiedenen Variationen und Stärkegraden die Grundlage der Enuresis bilden. SUTER sieht in der Enuresis eine funktionelle Anomalie des Innervationsapparates der Harnblase, während alle somatischen und nervösen Störungen, die man bei Bettnässern beobachtet und für die Affektion verantwortlich gemacht hat, wohl nur eine Bedeutung als disponierendes Moment haben oder zufällige Befunde darstellen. HOFMEIER will unter Anlehnung an BRAY (1932) die Enuresis als Neurallergie aufgefaßt wissen, und SITKÉRY (1939) konnte eine erhöhte Erregung im Reflexmechanismus feststellen, die die Ursache für die Störung der willkürlichen Beherrschung der Blasenfunktion bilden soll.

Häufig wird die Enuresis in Verbindung mit anderen organischen und funktionellen Störungen des Nervensystems, insbesondere mit der *Epilepsie* gefunden.

Auf die Beziehungen zwischen Epilepsie und Enuresis gehen CONRAD und STUMPFEL in den entsprechenden Kapiteln dieses Handbuchs (Bd. V) näher ein.

Zusammenfassung. Alle diese verschiedenen Beobachtungen und Schlußfolgerungen sind sicher richtig und entsprechen irgendwie den Eigenarten der Erkrankung. Eine sichere Erkenntnis über ihr eigentliches Wesen ist aber bisher nicht möglich. Vielleicht dürfen wir mit TIEMANN vermuten, daß der Mehrzahl der Fälle von Enuresis eine bestimmte Störung im Zwischenhirn zugrunde liegt, die sich in funktionellen Anomalien der Blaseninnervation äußert. Ob die verschiedenen bei Enuresis beobachteten organischen und psychischen Anomalien, lokale Blasenkrankungen, die Spina bifida, endokrine Störungen, Psychopathien, Epilepsie u. a. mehr eine unmittelbare ursächliche Bedeutung haben oder nur unterstützende Nebenerscheinungen sind, bleibe dahingestellt. Wahrscheinlich spielen sie häufig die Rolle auslösender Faktoren. Es ist natürlich auch denkbar, daß das Krankheitsbild der Enuresis auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden muß, da anders die häufige Kombination mit Spina bifida kaum erklärt werden kann.

Rasse. Nach DAVISON (1926), BAKWIN (1938) u. a. kommt eine Enuresis bei Weißen häufiger als bei Schwarzen vor. Bei Juden findet sie sich nach ZAPPERT (1920) nicht vermehrt gegenüber der sonstigen Bevölkerung. TIEMANN (1936) hat den Eindruck, daß auch sonst innerhalb Europas keine Rassenunterschiede festgestellt worden sind.

2. Erbllichkeit.

Über die *Vererbung* der Enuresis liegen verhältnismäßig viele Mitteilungen vor. Bei ihrer Auswertung ist zu berücksichtigen, daß es sich fast durchweg um ein mehr oder weniger ausgelesenes Beobachtungsgut handelt, in vielen Fällen nur anamnestische Angaben vorliegen und, wie vor allem CURTIUS kritisch bemerkte, bei den Familienuntersuchungen häufig von einem einseitig monosymptomatischen Standpunkt lediglich mit dem Hinblick auf etwaiges Bettnässen vorgegangen wurde. Weitergehende Schlußfolgerungen können daher nur mit Vorbehalt gezogen werden.

a) Familiäre Beobachtungen.

Eine größere Anzahl von Autoren weist ganz allgemein darauf hin, daß die *Enuresis sippungsweise gehäuft* auftritt. Verschiedene andere bringen entsprechende Einzelfamilien mit weiteren Angaben. Ferner sind mehrere *Familien*

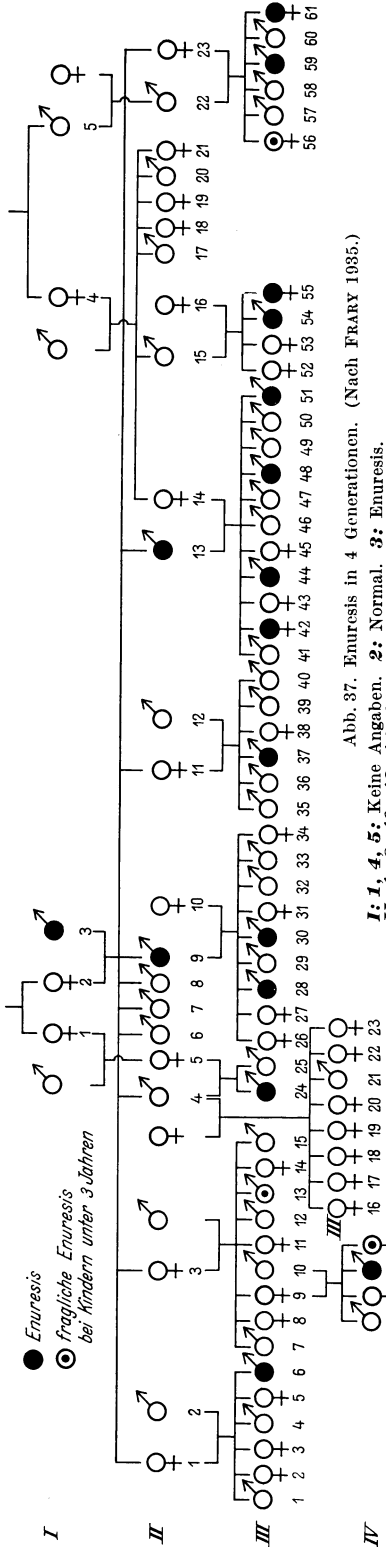


Abb. 37. Enuresis in 4 Generationen. (Nach FRARY 1935.)

I: 1, 4, 5: Keine Angaben. **2:** Normal. **3:** Enuresis bis 6 J.
II: 1-8, 10-12, 14-23: Normal. **9:** Enuresis bis 16 J. **13:** Enuresis bis 16 J. **19, 20, 21, 22, 23:** Normal. Ihr Mann nicht beobachtet.
III: 1-5, 11, 12, 14-23, 25-27, 29, 31-36, 38-41, 43, 45-47, 49, 50, 52, 53, 57, 58, 60: Normal. Ihr Mann nicht beobachtet. 3 gesunde Kinder. **5:** Normal. Ihr Mann nicht beobachtet. 1 gesunde Kind. **12:** Normal. Seine Frau unter 3 Jahren gestorben. **15:** Normal. Seine Frau nicht beobachtet. 5 gesunde Kinder, darunter 1 unter 3 J. **27:** Normal. Ihr Mann nicht beobachtet. 2 gesunde Kinder, darunter 1 unter 3 J. **IV: 1, 2:** Normal. **3:** Enuresis. **4:** Enuresis, unter 3 J. alt. **59, 61:** Enuresis. **6:** Enuresis. Ihr Mann nicht beobachtet. 4 gesunde Kinder. **11:** Normal. Ihr Mann nicht beobachtet. 1 gesunde Kind. **15:** Normal. Ihr Mann nicht beobachtet. 2 gesunde Kinder, darunter 1 unter 3 J. **26:** Normal. Ihr Mann nicht beobachtet. 2 gesunde Kinder, darunter 1 unter 3 J. alt. **37, 42, 44, 48, 51, 54, 55:** Enuresis. **56:** Enuresis, unter 3 J. alt.

mit Bettnässen und Spina bifida bzw. Status dysraphicus sowie sonstigen nervösen Erkrankungen, die mit der Enuresis einhergehen, bekannt.

Schon im vergangenen Jahrhundert wurde von JANET (1890), MONRO (1896) u. a. auf das hereditäre Vorkommen der Enuresis aufmerksam gemacht. Später haben GUYON (1903), STERN (1905), ADLER (1907), OPPENHEIM (1908), MATTAUSCHEK (1909), TROEMNER (1910), ROEPERT (1911), ZAPPERT (1920), GARDNER (1920), POSNER (1924), WEITZ (1925), HAMILL (1929), BEVERLY (1933), CHWALLA (1933), PETROVSKIJ (1934), FRARY (1935), TIEMANN (1936), VANDENBOSCHE (zit. nach TIEMANN 1936), LENZ (1936), v. VERSCHUER (1937) und HOFMEIER (1938), um nur einige Namen zu nennen, ganz allgemein die erbliche Grundlage der Enuresis hervorgehoben und zum Teil auch einzelne Familien angeführt. In diesen Familien wurde lediglich eine Enuresis ohne Spina bifida festgestellt. Die Enuresisfamilien mit Status dysraphicus werden noch gesondert angeführt.

MATTAUSCHEK fand unter seinen 48 Enuresispatienten 7, also etwa 14%, in deren Familien noch weitere Mitglieder an Bettnässen litten.

ZAPPERT beobachtete unter seinen 58 Bettnässern 9 Geschwisterpaare mit Enuresis, das wären etwa 18%. Ferner hatten einmal der Vater, je zweimal ein Onkel und eine Tante an Enuresis und einmal der Vater an einer Kriegspollakisurie gelitten.

GARDNER konnte in einem amerikanischen Truppenlager im Verlauf von 7 Monaten 80 Bettnässer feststellen, deren Leiden bis in das Kindesalter zurückzuverfolgen war und in der überwiegenden Mehrzahl auch bei anderen Familienmitgliedern bestand.

Einzelfamilien. Besonders viele *genauer* erfaßte *Einzelfamilien* sind von ROEPERT und FRARY beschrieben worden. ROEPERT bringt 11 Familien, in denen er bei Geschwistern sowie in 2 und 3 Generationen sowohl in der Aszendenz als auch in Seitenlinien eine Enuresis feststellen konnte. Das Leiden fand sich in 1 Generation je einmal bei 2 Brüdern, bei Schwester und Bruder sowie bei 2 Brüdern und 1 Vetter mütterlicherseits; in 2 Generationen dreimal in der direkten Deszendenz, und zwar je einmal bei Vater und Tochter, bei Vater, Sohn und Tochter sowie bei Mutter und 3 Söhnen; ferner in 2 Generationen mit Seitenlinien dreimal, und zwar je einmal bei 1 Mädchen und 1 Onkel mütterlicherseits, bei 2 Schwestern und 1 Tante mütterlicherseits sowie bei Vater, Tochter und mehreren Geschwistern des Vaters; in 3 Generationen in der direkten Deszendenz einmal beim Vater der Mutter, der Mutter, 3 Kindern und etwa 30—40% der übrigen Enkelkinder des Vaters der Mutter, sowie in 3 Generationen mit Seitenlinien einmal bei den Großeltern mütterlicherseits, den Eltern, 1 Bruder der Mutter und 2 Söhnen.

FRARY hat 59 Sippen bzw. 221 Geschwisterschaften mit 787 Mitgliedern erfaßt, in denen ein oder mehr Kinder mit Enuresis festgestellt worden sind. Insgesamt konnte bei 239 Sippenmitgliedern eine Enuresis beobachtet werden. FRARY bringt 6 umfangreiche Sippentafeln, in denen eine Enuresis durch 2 bis 4 Generationen und in Seitenlinien vorkommt. Eine dieser Sippen, in der sich Bettnässen in 4 Generationen findet, ist entsprechend umgezeichnet in Abb. 37 dargestellt. In dieser Sippe kommt einmal eine Verwandtenehe vor: Das Ehepaar Nr. 4 und 5 sind Vetter und Base, weil ihre Mütter Nr. 1 und 2 Geschwister waren. Von den beiden aus dieser Ehe stammenden Kindern hat nur der eine Sohn Nr. 24 eine Enuresis, während der andere Nr. 25 mit Sicherheit freigeblichen ist. Es ist ferner in dieser Sippe bemerkenswert, daß mehrmals eine Generation übergangen wird und die Übertragung des Leidens durch Frauen erfolgt.

TIEMANN, der insgesamt 98 Patienten mit Enuresis genauer untersuchte, konnte bei etwa 3—4% eine familiäre Belastung mit Enuresis nachweisen. Einmal handelte es sich um die Sippe eines 20jährigen Landarbeiters, die im einzelnen in Abb. 38 dargestellt ist. In dieser Sippe vererbt sich die Enuresis durch 3 Generationen. Auffallend ist, daß sämtliche männliche Mitglieder von ihr befallen sind. Bei Nr. 18 ist das Leiden offenbar durch die Mutter übertragen worden.

In einer anderen Familie von TIEMANN litten der Großvater mütterlicherseits bis nach der Schulzeit sowie ein Enkelsohn mit 18 Jahren und eine Enkeltochter bis zum 9. Jahr an Enuresis, während ein weiterer Enkelsohn sowie die Eltern und die Geschwister dieser Eltern, insbesondere Geschwister der Mutter, von dem Leiden verschont geblieben waren.

In einer 3. Familie, die erst später ausführlich gebracht wird, war die Erkrankung an Enuresis mit Fettsucht und centralem Diabetes kombiniert.

Insgesamt konnte TIEMANN eine Erkrankung bei einem der beiden Eltern in der Jugend und einem Sohn oder einer Tochter mindestens dreimal feststellen. Gelegentlich erhielt er auch die Angabe, daß ein Onkel, ein Großonkel oder eine Tante oder Großtante an Enuresis gelitten hätten, während bei Eltern und Großeltern selbst keine Enuresis bestanden habe.

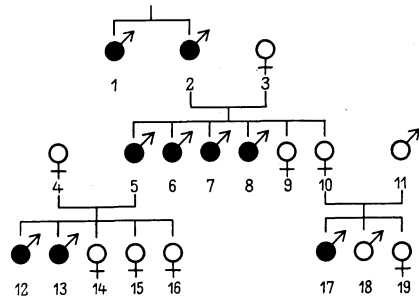


Abb. 38. Enuresis in 3 Generationen.
(Nach TIEMANN 1936.)

1: Enuresis bis zum 40. J. 2: Enuresis bis zum 18. J. 3, 4: Gesund. 5: Enuresis bis zum 18. J. 6: Enuresis bis zum 20. J. 7: Enuresis bis zum 18. J. 8: Enuresis bis zum 9. J. 9—11: Gesund. 12: 20 J. Enuresis. 13: 19 J. Enuresis bis zum 15. J. 14—16: Gesund. 17: 18 J. Seit Kindheit Enuresis. 18, 19: Gesund.

PETROVSKIJ hat 30 Familien mit Enuresis nocturna untersucht. Darunter fanden sich unter Ausschluß der Kinder unter 3 Jahren 132 Kinder, von denen 50 an Enuresis litten, und zwar von 76 Knaben 39 und von 56 Mädchen 11.

STERN beobachtete eine Enuresis nocturna bei 5 Geschwistern, von denen 3 Jungen schon seit den ersten Kindheitsjahren und 2 Mädchen seit der Pubertätszeit daran litten. Die Mutter war in ihrer Kindheit ebenfalls Bettnässerin, der Vater war ein schwerer Neurastheniker und Potator. Aus einer Ehe mit einer anderen Frau stammte ein Sohn, der frei von Enuresis war.

MATTAUSCHEK berichtet von einer 20jährigen Patientin mit Enuresis seit ihrer Kindheit, deren 14jähriger Bruder und ein Onkel, ein Bruder der Mutter, ebenfalls Bettnässer waren. In einer anderen Familie hatte ein 24jähriger Soldat mit Enuresis einen Bruder, der bis zum 7. Lebensjahr Bettnässer gewesen war. Der Vater war Trinker.

MONRO teilt eine Beobachtung mit, nach der ein Vater und 6 von seinen 7 Kindern, 5 Töchter und 1 Sohn, an Enuresis litten.

Kombination mit anderen Störungen. Im folgenden sollen diejenigen Beobachtungen aufgeführt werden, nach denen neben der Enuresis noch andere häufig mit Enuresis einhergehende Störungen, insbesondere die *Spina bifida* bzw. der *Status dysraphicus* sowie sonstige *Nervenleiden*, *innersekretorische Störungen* und *psychische Störungen* auch familiär gehäuft vorkommen.

Status dysraphicus. Der Status dysraphicus ist mit Sicherheit als eine *erbliche* Anomalie anzusehen. Nach CURTIUS (1939) handelt es sich um ein *einfach dominantes pleiotropes Gen* mit großer Manifestationsvariabilität, das sich vermutlich in homozygotem Zustand schwerer äußert als in heterozygotem und neben der intrafamiliären eine deutliche interfamiliäre Variabilität zeigt. Ferner sprechen die vorliegenden Zwillingsbeobachtungen, wie v. VERSCHUER (1937) mitteilt, dafür, daß bei der Entstehung einer Spina bifida die Erblichkeit eine wesentliche Rolle spielt, da einem Konkordanz-Diskordanzverhältnis von 10 : 8 bei den EZ ein solches von 9 : 21 bei den ZZ gegenübersteht.

In den *Familien von Dysraphikern* findet sich nun neben anderen Symptomen des Status dysraphicus häufig auch eine Enuresis, und zwar weit über die Belastung einer normalen Durchschnittsbevölkerung hinausgehend. Einige entsprechende familiäre Beobachtungen von JANCKE (1916), BREMER (1926/27), CURTIUS und LORENZ (1933), CURTIUS-STÖRRING-SCHÖNBERG (1935), KLINGER (zit. nach CURTIUS 1939) und CURTIUS (1939) mögen die gemeinsame Vererbung von Enuresis und Status dysraphicus bzw. Spina bifida noch näher erläutern.

JANCKE untersuchte 63 Bettnässer, von denen 40 röntgenologisch nachweisbare Kreuzbeindefekte aufwiesen. Unter 33 genauer erfaßten Familien waren in mindestens 10 Familien Bettnässern auch noch bei weiteren Familienangehörigen festzustellen, darunter 5mal in 2 Generationen bei Vater und Kindern oder Mutter und Kindern und 5mal bei mehreren Geschwistern.

In einer größeren, genauer erfaßten Sippe fand sich Blasenschwäche und Enuresis durch 4 Generationen. Da hier das Symptom der Blasenschwäche im Vordergrund steht, wird diese Sippe erst an späterer Stelle bei Behandlung der Blasenschwäche ausführlich gebracht.

Bei BREMER handelt es sich um folgende Familien:

1. Mutter gesund, Vater Rückenmarksleiden. Von den 3 Kindern 1 gesund, 1 Status dysraphicus mit Enuresis, 1 Syringomyelie und Trichterbrust. Das gesunde Kind hat selbst 2 Kinder, davon das eine Enuresis, das andere gesund. Bruder des Vaters gesund, hat 3 Kinder mit Enuresis.

2. Großmutter mit Symptomen des Status dysraphicus, als Kind lange Zeit Bettnässerin. Mutter als Kind ebenfalls lange Zeit Bettnässerin. Halbbruder der Mutter gelegentlich noch mit 42 Jahren Bettnässer, Symptome des Status dysraphicus, Sohn von Kindheit an schwerer Bettnässer mit Symptomen des Status dysraphicus. Tochter mit 11 Jahren noch gelegentlich Bettnässerin, mit Symptomen des Status dysraphicus.

3. Patientin mit Symptomen des Status dysraphicus bis zum 15. Jahr, gelegentlich auch noch später Bettnässen. 2 Vettern und eine Base väterlicherseits Bettnässer. Nichte (Schwestertochter) Bettnässerin.

4. Ein Bruder von 19 Jahren mit Symptomen des Status dysraphicus, bis zum 10. Jahr Bettnässer; ein Bruder mit 11 Jahren noch Bettnässer; ein Vetter mütterlicherseits mit 21 Jahren noch Bettnässer.

In den 32 Status dysraphicus-Familien von CURTIUS und LORENZ findet sich je einmal Enuresis bei Vater bis zum 29. Lebensjahr mit Status dysraphicus-Symptomen und Sohn mit Spina bifida, bei Vater bis zum 12. Lebensjahr mit Status dysraphicus-Symptomen und Tochter sowie bei Mutter bis zum 15. Lebensjahr mit Status dysraphicus-Symptomen und 2 Kindern.

In der großen 96 Blutsverwandte umfassenden Sippe von CURTIUS, STÖRRING und SCHÖNBERG kam neben verschiedenen anderen Status dysraphicus-Symptomen siebenmal und in einer Sippe von KLINGER dreimal Enuresis vor.

Insgesamt konnte CURTIUS (1939) unter seinen Status dysraphicus-Familien in 12 Familien mehrmaliges Vorkommen von Enuresis feststellen.

Wenn auch von anderen Autoren, wie z. B. TIEMANN (1936), EMMRICH (1936/37) u. a. dem Status dysraphicus bzw. der Spina bifida keineswegs die Bedeutung für die Pathogenese der Enuresis beigemessen wird, wie das CURTIUS u. a. tun, so sind doch diese von CURTIUS auch statistisch gut belegten Feststellungen sehr beachtenswert und sprechen dafür, daß der *Status dysraphicus* in vielen Fällen eine wesentliche Rolle zumindest als *begünstigender erblich bedingter* Faktor spielt.

Sonstige Nervenleiden und psychische Störungen. Auf die eingangs schon erwähnten Beziehungen der Enuresis zu sonstigen Nervenleiden sowie psychischen Störungen und ihr gemeinsames Vorkommen in bestimmten Familien sei nur kurz hingewiesen. Verschiedene Autoren, so GUINON (1889), FRANKL-HOCHWART (1898), MATTAUSCHEK (1909), ROEPERT (1911), CURTIUS (1933), TIEMANN (1936) u. a. stellen eine derartige „nervöse Belastung“ mit organischen Nervenleiden, Psychopathie und Trunksucht in den Familien von Bettnässern fest. Inwieweit hier wirklich ein innerer Zusammenhang besteht, läßt sich nur schwer übersehen. In vielen Fällen muß man daran denken, daß die Häufung verschiedenartiger Störungen des Nervensystems in bestimmten Familien durch die Verbindung minderwertiger Ehepartner zustande kommt.

Innere sekretorische Störungen. Das gemeinsame familiäre Vorkommen von *Enuresis* und *innere sekretorischen Störungen* hat vor allem TIEMANN beschrieben. Er fand eunuchoiden Habitus, Dystrophia adiposo-genitalis und central bedingten Diabetes mellitus (hypophysären Diabetes) zusammen mit Enuresis bei etwa 5% seiner 98 Enuresispatienten und deren Familien. Nach einer seiner Beobachtungen hatte eine 42jährige Patientin mit centalem Diabetes und früherer Enuresis diurna einen Bruder mit Enuresis nocturna und centalem Diabetes, eine Schwester mit Fettsucht, Menstruationsstörungen und centalem Diabetes sowie zwei Tanten, Schwestern der Mutter, von denen die eine ebenfalls an Fettsucht und Menstruationsstörungen und die andere an Enuresis in der Jugend gelitten hatten. Besondere Schlußfolgerungen sind bei diesen vereinzelt Befunden nicht möglich.

b) Zwillingsbeobachtungen.

Zwillingsbeobachtungen über Enuresis liegen vor von OFFENHEIM (1908), SIEMENS (1924), WEITZ (1925), HARTMANN (1933), FRARY (1935) sowie HEALY und BRONNER (1936).

Im einzelnen handelt es sich um folgende Beobachtungen:

OFFENHEIM: EZ oder ZZ, ♂, 17 J., konkordant, bei beiden Enuresis.

SIEMENS: 1. EZ, ♀, 10 J., konkordant, bei beiden noch gelegentlich Bettnässen.

2. EZ, ♀, 12 J., konkordant, bei beiden noch starkes Bettnässen, schwach begabt.

3. EZ, ♂, 8 J., diskordant, der eine bis zum 8. Jahr Bettnässer.

WEITZ: 1. EZ, ♀, 2³/₄ J., konkordant, beide noch Bettnässer. 2. EZ, ♀, 5¹/₂ J., konkordant, beide noch Bettnässer. 3. EZ, ♂, 14¹/₂ J., diskordant, der eine näßt sich noch etwa einmal im Monat ein. 4. EZ, ♂, 9 J., diskordant, der eine noch bis zum 8. Lebensjahr Bettnässer.

HARTMANN: EZ, ♂, 33 J., konkordant, beide bis zum 4. Lebensjahr Bettnässer, schwach-sinnig.

FRARY: 1. EZ, ♀, 13 J., konkordant, beide bis zum 13. Lebensjahr Bettnässer. 2. PZ, 16 J., konkordant, beide noch Bettnässer.

HEALY und BRONNER (1936): ZZ, ♂, 13 J., diskordant, der eine Bettnässer und Nägelbeißer (kriminell).

Demnach sind von 9 EZ-Paaren 6 konkordant und 3 diskordant. Außerdem sind noch 2 diskordante ZZ-Paare und ein konkordantes Paar ohne Ähnlichkeitsdiagnose bekannt. *Es überwiegen also die konkordanten Paare bei den EZ.* Das spricht für eine gewisse Bedeutung des Erbeeinflusses. An sich ist aber das Beobachtungsgut noch zu gering, um weitere Folgerungen daraus ziehen zu können.

c) Schlußfolgerungen.

Die Enuresis kommt in einer größeren Anzahl von *Geschwisterschaften* und in *mehreren Generationen* sowohl in der *Azendenz* als auch in *Seitenlinien* gehäuft vor. Dabei wird das Leiden nicht selten von phänotypisch gesunden Sippenmitgliedern beiderlei Geschlechts übertragen. Ferner finden sich mehr konkordante als diskordante EZ-Paare. Die vorhandenen Familien- und Zwillingsbeobachtungen sprechen ganz allgemein dafür, daß das Leiden sich auf einer *erblichen Grundlage* entwickeln kann. Eine derartige erbliche Grundlage wurde sowohl bei der anscheinend ohne sonstige Nebenfunde vorkommenden Enuresis nachgewiesen, als auch bei den mit einer *Spina bifida* bzw. einem *Status dysraphicus* einhergehenden Fällen.

Über die Bedeutung der häufigen *Kombination von Enuresis* mit Symptomen des *Status dysraphicus* beim Probanden selbst und in dessen Sippe besteht keine einheitliche Meinung. Vieles deutet darauf hin, daß sich auf dem Boden des sicher erblich bedingten Status dysraphicus unter anderem auch die *Enuresis als erblich bedingtes Teilsymptom* entwickeln kann, wenn auch damit die Enuresis ohne Status dysraphicus-Symptome beim Träger selbst oder in der Verwandtschaft nicht hinreichend erklärt wäre. Andererseits hat auch die vor allem von TIEMANN vertretene Anschauung manches für sich, daß der Enuresis eine bestimmte, wahrscheinlich im *Zwischenhirn lokalisierte Störung* zugrunde liegt, in der dann auch der Ansatzpunkt für die erbliche Anlage zu suchen wäre.

Die verschiedenen sonst noch als Ursache für die Entstehung einer Enuresis angegebenen *exogenen und endogenen Umstände* wie örtliche Reizerscheinungen, Erkältungen, psychische Störungen und Erziehungsfehler spielen wohl bei den wahrscheinlich großen Manifestationsschwankungen des Leidens eine wichtige Rolle als *auslösende Faktoren*. Die Bedeutung *bestimmter koordinierter Störungen*, insbesondere solche der *inneren Sekretion*, des *Nervensystems* und wahrscheinlich auch des *Wasser- und Salzstoffwechsels* geht wohl über eine nur auslösende Funktion hinaus, ohne daß es möglich wäre, etwas Näheres darüber auszusagen.

Über den *Erbgang* der in ihren letzten Ursachen vorerst noch nicht geklärten Störung läßt sich nichts Sicheres sagen, vor allem auch deswegen, weil auslesefreie Sippenuntersuchungen größeren Umfanges noch fehlen. FRARY sowie PETROVSKIJ nehmen einen *recessiven* Erbgang an. Doch können ihre Beweise hierfür nicht als stichhaltig erachtet werden. Mit der Annahme einer *unregelmäßigen Dominanz* könnte man die Art des Vorkommens in den betreffenden Sippen ebenso gut erklären. Ferner ist ein *recessiver* Erbgang auch deswegen unwahrscheinlich, weil eine überdurchschnittliche Häufung von Verwandtenehen nicht festgestellt worden ist.

In der *Mehrzahl der Fälle* von Enuresis läßt sich zweifellos *keine Erblichkeit* nachweisen. Nach MATTAUSCHEK findet sich eine erbliche Belastung in etwa 14%, nach ZAPPERT in 18% und nach TIEMANN sogar nur in 3—4%. Mit der Annahme einer unregelmäßigen Dominanz oder eines recessiven Erbgangs wäre diese Tatsache durchaus zu vereinbaren. Es ist aber auch denkbar, daß das Leiden in den Fällen ohne nachweisbare Erblichkeit durch Umwelteinflüsse, jedenfalls aber durch nicht erbliche endogene Faktoren bedingt sein kann, obgleich die Annahme einer erblichen Grundlage für jeden Fall viel wahrscheinlicher ist.

II. Sonstige Störungen.

Bei den *sonstigen* eingangs erwähnten *Störungen der Blasenfunktion*, die auf die verschiedensten Ursachen zurückzuführen sind, ist in einigen Fällen eine *erbliche Grundlage* dadurch gegeben, daß das *Ausgangsleiden*, etwa eine organische Nervenkrankheit, *erblich bedingt* sein kann, worauf am Anfang schon hingewiesen wurde. Die verschiedenen Ursachen hier aufzuführen und ihre etwaige Erblichkeit zu erörtern, würde an dieser Stelle zu weit führen.

Im übrigen liegen lediglich über das *Harnträufeln* und über den *vermehrten Harndrang*, die *Pollakisurie* oder *Pollakurie*, einige Beobachtungen vor, aus denen auf eine erbliche Grundlage geschlossen werden kann.

a) Das Harnträufeln (Blasenschwäche).

Das vor allem bei Frauen in vorgerückterem Alter, aber auch bei jüngeren Menschen vorkommende *Harnträufeln* ist, abgesehen von mechanisch wirkenden Erkrankungen der umliegenden Organe, auf eine Blasenschwäche, eine Erschlaffung des Schließmuskels, zurückzuführen.

POSNER (1924) macht ganz allgemein auf die gelegentliche familiäre Häufung der Blasenschwäche bei Frauen aufmerksam, die mit einer konstitutionellen Minderwertigkeit der Blase zusammenhängen soll. Nach MUNK (1930) wird die Anlage zu einer gewissen Neurosenbereitschaft vererbt, die sich in bestimmten Fällen an der Blase auswirkt. Bei derartigen Menschen sollen sich auch sonst neurasthenische Symptome oder neuropathische Züge finden.

POSNER (1902/1924) weist in diesem Zusammenhang ferner auf die gelegentlich bei Diabetes insipidus beobachtete hochgradige, bis zur Inkontinenz oder Dilatation führende Blasenschwäche hin, die auch von anderen Autoren beschrieben worden ist.

Nach BLUM (1917) teilten manche Kranke selbst ungefragt mit, daß sowohl ihr Vater als auch sämtliche Geschwister, männliche wie weibliche, an permanentem Harnträufeln litten.

ROEPERT (1911) berichtet im Zusammenhang mit seinen Untersuchungen über familiäres und hereditäres Vorkommen der Enuresis nocturna von einer entsprechenden Familie mit Harnträufeln. Eine 31jährige Frau litt seit ihrer Kindheit unter Harnabgang beim Laufen, Niesen und Husten, jedoch nie nachts. Zeitweilig war sie 2—4 Wochen völlig frei davon. Ihre Mutter und eine Schwester hatten die gleiche Störung.

In einer von JANCKE (1916) beschriebenen Familie mit Enuresis und Spina bifida fand sich gleichzeitig bei einer größeren Anzahl von Angehörigen durch 4 Generationen hindurch eine Blasenschwäche mit Harnträufeln. Im einzelnen wurden folgende Familienerhebungen gemacht:

Großvater väterlicherseits schwache Blase, hatte dauernd nasse Hosen. — Vater seit der Militärzeit schwache Blase, nasse Hose nach Biertrinken. — Mutter mußte sehr oft Harn lassen (Pollakisurie), Blasenschwäche nach der 1. Entbindung. Angedeutete Spina bifida. — 1. Sohn, Proband, 26 J., seit Geburt totale Blasenlähmung, Spina bifida. 2. Sohn,

18 J., soll gesund sein. 3. Sohn, 11 J., hat oft durchnäßte Hosen. 4. Sohn, oft Bettnässen. — Kinder des 1. Sohnes: 1. Tochter, 5 J., Blasenschwäche, Bettnässer. 2. Sohn, 3 $\frac{1}{4}$ J., Blasenschwäche, Bettnässer, Spina bifida. 3. Tochter, 1 $\frac{3}{4}$ J., ist dauernd naß. — Ein Stiefbruder des Probanden, 29 J., der einen anderen Vater hatte, ist gesund.

Aus diesen familiären Beobachtungen geht deutlich hervor, daß sich das Leiden auf einer erblichen Grundlage entwickeln kann. Der *Erbgang* ist offenbar *dominant*. Ob eine Erblichkeit in jedem Fall anzunehmen ist, läßt sich nicht sicher sagen, ist aber nicht wahrscheinlich.

b) Die Pollakisurie.

Die *Pollakisurie* oder *Pollakurie*, das Oftharnen, besteht in einem krankhaft vermehrten Harndrang, ohne daß die Harnblase einen normalen Füllungszustand erreicht hätte oder die 24-Stundenmenge des Harns vermehrt wäre. Man bezeichnet solche Blasen auch als *Reizblase* (irritable bladder). Abgesehen von lokalen Reizerscheinungen der verschiedensten Art kann eine Pollakisurie bei einer organisch völlig intakten Harnblase auftreten. Wahrscheinlich handelt es sich in solchen Fällen um eine *nervös bedingte Störung im Zusammenspiel der austreibenden Blasenmuskulatur, des Detrusors, mit dem Schließmuskel, dem Sphincter vesicae*. Auch bei diesem oft sehr quälenden Leiden, das nicht selten mit anderen Störungen der Blasenfunktion einhergeht, sind die letzten Ursachen noch nicht geklärt.

Spezielle Beobachtungen über *familiäres Vorkommen* sind nicht bekannt, obwohl es eigentlich zu erwarten wäre. Eine *konstitutionelle* und damit wenigstens teilweise *erbliche Grundlage* wird dagegen von verschiedenen Autoren, so von SCHWARZ (1923), POSNER (1924), MUNK (1930) und SUTER (1931) angenommen.

Nach SCHWARZ liegt der nervösen Reizblase eine angeborene Organminderwertigkeit zugrunde, die oft nur ein Teilsymptom einer allgemeinen neuropathischen Belastung sei. SCHWARZ konnte nachweisen, daß bei *Tabikern* und oft auch bei ihren Familienangehörigen, die als erstes Symptom Blasenbeschwerden, unter anderem auch Pollakisurie zeigen, von Kindheit an die Blase ein *Punctum minoris resistentiae* darstellte.

Es ist bekannt, daß es im Weltkrieg eine große Anzahl von *Soldaten* gab, die an den *verschiedensten Störungen der Blasenfunktion*, darunter an Pollakisurie litten. Nach MUNK und SUTER können die verschiedenen ungünstigen Umwelteinflüsse, wie Erkältung, Überanstrengung und Unterernährung, nicht die alleinige Ursache für diese Störungen gewesen sein. Vielmehr konnte bei vielen Soldaten eine gewisse wahrscheinlich erbliche Prädisposition festgestellt werden.

Demnach gibt es wohl eine gewisse *konstitutionelle* und damit auch *erblich bedingte Bereitschaft* der Blase, zu einer Reizblase zu werden und mit einer *Pollakisurie* zu reagieren.

Schrifttum.

1. Hand- und Lehrbücher.

Handbuch der Urologie, herausgeg. von A. v. LICHTENBERG, F. VÖLKER u. H. WILDBOLZ, Bd. III, 1928; Bd. IV, 1927; Bd. V, 1928. Berlin: Julius Springer. — Handbuch der inneren Medizin, herausgeg. von G. v. BERGMANN u. R. STAEHELIN, Bd. 1 u. 2, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1931. — Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, herausgeg. von F. HENKE u. O. LUBARSCH, Bd. VI, 1, 1925; Bd. VI, 2, 1934; Bd. VI, 3, 1931. Berlin: Julius Springer. — Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, herausgeg. von A. BETHE, G. v. BERGMANN, G. EMBDEN u. A. ELLINGER, Bd. IV, S. 183—673. Berlin: Julius Springer 1929.

BAUER, JULIUS: Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten, 3. Aufl. Berlin: Julius Springer 1924. — BAUR-FISCHER-LENZ: Menschliche Erblehre und Rassenhygiene, Bd. I. München: J. F. Lehmann 1936. — BECHER, E.: Lehrbuch der diffusen hämatogenen Nierenkrankheiten. Jena: Gustav Fischer 1940. — CASPER, LEOPOLD: Lehrbuch der

Urologie mit Einschluß der männlichen Sexualerkrankungen, 5. Aufl. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1932. — NOTHNAGELS Spezielle Pathologie und Therapie, herausgeg. von L. v. FRANKL-HOCHWART u. O. ZUCKERKANDL, Bd. 19, Teil 2, S. 1—127. Wien: Alfred Hölder 1898. — GRUBER, GG. B.: Die Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere, Teil 3, Abt. 3: Die Einzelmißbildungen, S. 157—374. — Jena: Gustav Fischer 1927. — HOFMEIER, KURT: Die Bedeutung der Erbanlagen für die Kinderheilkunde. Beih. z. Arch. Kinderheilk. 1938, H. 14. — JANSSEN, PETER: Diagnostik und therapeutische Indikationsstellung bei den chirurgischen Erkrankungen der Harnorgane. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Berlin: Julius Springer 1938. — KAUFMANN, E.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. II, 7. u. 8. Aufl. Berlin und Leipzig: Walter de Gruyter & Co. 1922. — In Neue Deutsche Klinik, herausgeg. von G. u. F. KLEMPERER, Bd. VIII, S. 59—342. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1931. — MUNK, FRITZ: Physiologische und pathologische Funktionen und Zustände des Nierensystems in ihrer Beziehung zur Person. In HALBAN u. SEITZ: Die Biologie der Person, Bd. III, S. 749—794. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1930. — WEITZ, W.: Die Vererbung innerer Krankheiten. Stuttgart: Ferdinand Enke 1936. — WILDBOLZ: Lehrbuch der Urologie. Berlin: Julius Springer 1934.

2. Zusammenfassende Arbeiten.

ADRIAN, C.: Bericht über die Tätigkeit der an die Straßburger chirurgische Universitäts-Poliklinik angeschlossenen Poliklinik für Harnkranke während des 8. Jahres ihres Bestehens in der Zeit vom 1. Juni 1912 bis 31. Mai 1913. Fol. urol. (Lpz.) 8, 165, 219 (1913/14). — ALLEMANN, R.: Die klinische Bedeutung familiärer Heredopathie und Mutation für die Urologie. Z. Urol. 30, 641 (1936).

BECHER, E.: Die Einteilung der Nierenkrankheiten. Jkurse ärztl. Fortbildg 1935, 1—7. — Rundschau: Albuminurie. Jkurse ärztl. Fortbildg 1937, 1—15. — BELL, E. T.: Cystic disease of the kidneys. (Cystenbildungen in den Nieren.) Amer. J. Path. 11, 373 (1935). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. 83, 540 (1936). — BERNER, O.: Die Cystenniere. Studien über ihre pathologische Anatomie. Jena: Gustav Fischer 1913. — BÜTTNER, H. E.: Die klinische Bedeutung der wichtigsten Nieren- und Harnleitermißbildungen. Erg. inn. Med. 50, 203 (1936).

CHWALLA, RUD.: Konstitution und Vererbung in der Urologie. Z. Urol. 27, 731 (1933). — Die Hämaturie und ihre Behandlung. In: Die Urologie in Einzeldarstellungen. Leipzig: Georg Thieme 1939. — CURTIUS, F.: Status dysraphicus und Myelodysplasie. Fortschr. Erbpath., Rassenhyg. usw. 3, 199 (1939). — Die organischen und funktionellen Erbkrankheiten des Nervensystems. Stuttgart: Ferdinand Enke 1935.

FAHR, TH.: Über pyelonephritische Schrumpfnieren und hypogenetische Nephritis. Virchows Arch. 140, 301 (1938). — FISCHER-WASELS, B.: Die Erblichkeit in der Geschwulstentwicklung. Fortschr. Erbpath., Rassenhyg. usw. 2, 221 (1938).

GRONCOLI, F. DE: Die Hämaturie. Urologia 5, H. 1 (1938). Ref. Z. Urol. 1939, H. 3. — GRUBER, GG. B.: Mißbildungen der Harnorgane und Erbgang Med. Klin. 1935 I.

HANTSCHMANN, L.: Zur Klinik der Cystenniere. Zbl. inn. Med. 54, 225 (1933). — HINMAN, F.: The principles and practice of urology. Philadelphia a. London: W. B. Saunders Company 1935. Ref. Z. urol. Chir. 41, 273 (1936).

MARQUARDT, W.: Die Vererbung der kongenitalen doppelseitigen Cystenniere. Erbarzt 3, 69 (1936).

NAEGELI, O.: Klinische Erbpathologie innerer und Nierenkrankheiten. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 1934, 54. Ref. Kongreßzbl. inn. Med. 78, 66 (1935).

POSNER, C.: Konstitutionsfragen in der Urologie. Klin. Wschr. 1924 I, 913. — Urologie und Konstitutionsproblem. Z. Urol. 18, 257 (1924).

SCHLAYER, K. R.: Die Nierenkrankheit in der Praxis. Neu herausgeg. von St. LITZNER. München: J. F. Lehmann 1939. — SCHLEUSING, H. u. H. F. J. WEBER: Tuberkulose der Harn- und männlichen Geschlechtsorgane. In Ergebnisse der gesamten Tuberkulose-Forschung, Bd. IX. Leipzig: Georg Thieme 1939. Ref. Z. Urol. 1939, H. 8. — SCHOLL, A. J., F. HINMAN, A. LICHTENBERG u. Mitarb.: A review of urologic surgery. Arch. Surg. 35, 795, 999; 36, 336, 531 (1937/38). Ref. Z. org. Chir. 88, 496—498 (1938). — SIEMENS, H. W.: Die Zwillingspathologie. Ihre Bedeutung, ihre Methodik, ihre bisherigen Ergebnisse. Berlin: Julius Springer 1924. — STRAUB, H. u. K. BECKMANN: Krankheiten des Wasser- und Salzstoffwechsels, Krankheiten der Nieren- und Harnwege sowie der männlichen Geschlechtsorgane. In Lehrbuch der inneren Medizin, 4. Aufl., Bd. II, S. 1. Berlin: Julius Springer 1939.

TIEMANN, F.: Enuresis nocturna et diurna. (Symptomatologie, Ätiologie und Therapie.) Erg. inn. Med. 51, 323 (1936).

VERSCHUER, O. Frhr. v.: Erbpathologie. Ein Lehrbuch für Ärzte und Medizinstudierende, 2. neubearb. Aufl. Medizinische Praxis, Sammlung für ärztliche Fortbildung, herausgeg. von L. R. GROHE, A. FROMME u. K. WARNEKROS, Bd. 18. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1937.

WEIDNER, O.: Die polycystische Degeneration der Nieren, ihre klinischen Symptome und ihre Bedeutung als Erbkrankheit. *Z. Urol.* **32**, 339 (1938). — WEITZ, W.: Die Vererbung der Krankheiten der Kreislauforgane und der Nieren. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **46**, 73 (1934). ZAPPERT, J.: Enuresis. *Erg. inn. Med.* **18**, 109 (1920).

Spezielle Literaturangaben.

A. Normale morphologische und physiologische Eigenschaften.

BECHER, H.: Anatomische Untersuchungen an eineiigen Zwillingseteten. *Verh. anat. Ges. Jena* **1935**. *Erg.-Bd. Anat. Anz.* **81**, 255 (1936). — BECHER, W. u. R. LENNHOF: *Zit. nach KÜMMEL und GRAFF*. In *Handbuch der praktischen Chirurgie*, Bd. 4, Abschn. 4, S. 343: Die Chirurgie der Nieren und Harnleiter, 5. Aufl. Stuttgart: Ferdinand Enke 1922.

CURTJUS, F. u. G. KORKHAUS: Klinische Zwillingstudien. *Z. Konstit.lehre* **15**, 229 (1930).

FISCHER, E.: Versuch einer Phänogenetik der normalen körperlichen Eigenschaften des Menschen. *Ber. 13. Jverslg dtsh. Ges. Vererbgswiss. Würzburg* **1938**, S. 47.

GAZA, W. v.: Über Hydronephrose des dreiästigen Nierenbeckens und über Anlage und Form des Nierenbeckens. *Z. urol. Chir.* **10**, 318 (1922). — GEYER, H.: Der Trinkversuch bei eineiigen und zweieiigen Zwillingen. *Klin. Wschr.* **1931 II**, 1488.

HYRTL: Das Nierenbecken der Säugethiere und des Menschen. *Denkschr. kais. Akad. Wiss. Math.-naturwiss. Kl. Wien* **31**, 107 (1872).

LENZ, F.: Die krankhaften Erbanlagen, 3. Abschn., S. 321. In *BAUR-FISCHER-LENZ: Menschliche Erblehre und Rassenhygiene*, Bd. I. München: J. F. Lehmann 1936.

MARX: *Zit. nach CURTIUS und KORKHAUS*, S. 259.

RÖSSLE: Die innere (oder anatomische) Ähnlichkeit blutsverwandter Personen. *Verh. dtsh. path. Ges. Breslau* **1936**. *Erg.-H. Zbl. Path.* **66**, 112 (1937).

STEBERT, E. O.: Anatomische Untersuchungen über die Ähnlichkeit bei eineiigen und zweieiigen Zwillingen. *Z. Anat.* **108**, 1 (1937).

WERNER, M.: Vegetatives System und Erbanlage. Experimentelle Untersuchungen an 45 Zwillingspaaren. In *Vorbereitung*.

YOSHIOKA: Über die Hufeisenniere bei den beiden Foeten der eineiigen Zwillinge und über die Varietäten der Nierenvenen bei 2 Zwillingen. *Jap. J. of Urol.* **24**, 535 (1935), deutsche Zusammenfassung S. 535.

B. Die Entwicklungsstörungen der Nieren und ableitenden Harnwege.

I. Entwicklungsstörungen der Nieren.

Entwicklungsstörungen mit Ausnahme der Cystennieren.

ALBARRAN, M.: Étude sur le rein mobile. *Ann. Mal. Org. génito-urin.* **13**, 578 (1895). — ANDLER, R.: Die Hydronephrose. *Erg. Chir.* **21**, 192 (1928).

BAGG, H. I.: Hereditary congenital anomalies of the genitourinary organs. *Amer. J. Surg.* **7**, 20 (1929). *Ref. Z. urol. Chir.* **29** (1930). — BAUER, K. H.: Allgemeine Konstitutionslehre. In *KIRSCHNER-NORDMANN: Die Chirurgie*, Bd. I, S. 297. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1926. — BAUMM, H.: Beitrag zur kongenitalen Nierendystopie. *Mshr. Geburtsh.* **57**, 247, 277 (1922). — BIER: *Zit. nach CHWALLA*, S. 743. — BÜTTNER, H. E.: Die klinische Bedeutung der wichtigsten Nieren- und Harnleitermißbildungen. *Erg. inn. Med.* **50**, 203 (1936). — BUSSE: Zur Frage des *Ileothoracopagus tripus*. *Inaug.-Diss. Göttingen* 1929.

CHWALLA, R.: Konstitution und Vererbung in der Urologie. *Z. Urol.* **27**, 731 (1933). — CORNING, H.: *Lehrbuch der topographischen Anatomie*, Abb. S. 464. München: J. F. Bergmann 1931.

ENGER, R.: Ein Fall von kongenitaler Mißbildung des Urogenitalapparates. Beiträge zur Behandlung der Urämie. *Z. klin. Med.* **124**, 532 (1933).

FLÖRCKEN, H.: Die Wanderniere. In *Handbuch der Urologie*, Bd. IV/2, S. 659. 1927. — FRÄDRICH: Ein menschlicher *Pygopagus*. *Virchows Arch.* **97**, 233 (1936). — FRANGENHEIM, P.: Klinik der Mißbildungen der Harn- und Geschlechtsorgane. In *Handbuch der Urologie*, Bd. III/1, S. 183. 1928.

GAZA, W. v.: Über Hydronephrose des dreiästigen Nierenbeckens und über Anlage und Form des Nierenbeckens. *Z. urol. Chir.* **10**, 318 (1922), *Abb. S.* 321. — GEISINGER, J. F.: Supernumerary kidney. *J. of Urol.* **38**, 331 (1937). — GLÉNARD, F.: Nephroptose et enteroptose. *Bull. méd. Soc. Hôp. Paris* **1893**. — GRUBER, G. B.: Entwicklungsstörungen der Nieren und Harnleiter. In *HENKE-LUBARSCH: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. VI/1, S. 1. 1925. *Nachtrag in Bd. VI/2*, S. 790, *Abb. S.* 796, 797. 1934. — Entwicklungsstörungen der Nieren, Harnleiter und der Harnblase. In *Handbuch der Urologie*, Bd. III/1, S. 1, *Abb. S.* 21. 1928. — Über Zweiköpfigkeit beim Menschen. *Abh. wiss. Ges. Göttingen*, III. F. **1931**, H. 4, 44. — Wege der Harnableitung mit Ausnahme der Harnröhre. *Anatomisch-physiologische Vorbemerkungen*. In *HENKE-LUBARSCH: Hand-*

buch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. VI/2, S. 1. 1934. — Lichtungs- und Lagestörungen der ableitenden Harnwege. In HENKE-LUBARSCHS Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. VI/2, S. 701, Abb. S. 705. 1934. — Aussprache zu dem Vortrag von RÖSSLE auf der 29. Tagg dtsh. path. Ges. Breslau 1936. Näheres s. u. RÖSSLE. — Entwicklungsstörungen im Rahmen der Urologie und Vererbungsfragen. Z. Urol. **31**, 9 (1937). — GRUBER, Gg. B. u. L. BING: Über Nierenmangel, Nierenkleinheit, Nierenvergrößerung und Nierenvermehrung. Z. urol. Chir. **7**, 259, Abb. S. 279 (1921).

HEINS, H.: Beiträge zur Morphologie der Thorakopagen. Inaug.-Diss. Göttingen 1937. — HYRTL, J.: Das Nierenbecken der Säugethiere und des Menschen. Denkschr. kais. Akad. Wiss., Math.-naturwiss. Kl. **31**, 107 (1872).

ISRAEL, I.: Chirurgische Klinik der Nierenkrankheiten. Berlin 1901, Nr. 14f. — ISRAEL, I. u. W.: Chirurgie der Niere und des Harnleiters, S. 74—88. Leipzig: Georg Thieme 1925.

LIEBENAM, L.: Pathologische Befunde bei eineiigen Zwillingspaaren. Erbarzt (z. Ärztebl. Nr. 42) **2**, 150 (1935). — LINDNER: Einige Bemerkungen zur Pathologie und Therapie der Wanderniere. Dtsch. med. Wschr. **1884 I**, 230. — LÜCKE, H. H.: Seltene Mißbildung der mittleren Wirbelsäulenanlage bei einem menschlichen Zwillingspaaring. Frankf. Z. Path. **50**, 492 (1937). — LUXENBURGER, H.: Leistungen der menschlichen Mehrlingsforschung für die Medizin. Z. Abstammungslehre **61**, 223 (1932).

MARTIUS, F.: Pathogenese innerer Krankheiten. Teil IV: Konstitutionsanomalien und Konstitutionskrankheiten, 1900.

PAGEL, W.: Die gekreuzte Dystopie der Nieren. Virchows Arch. **240**, 508 (1923). — PAPIN, E. BERNASCONI et BERNARD: Contribution à l'étude du rein surnuméraire. (Beitrag zum Studium der überzähligen Niere.) Arch. Mal. Reins **6**, 1 (1931). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **64**, 699. — PAYR: Zit. nach CHWALLA, S. 743. — POSNER, C.: Urologie und Konstitutionsproblem. Z. Urol. **18**, 257 (1924).

REINFELDER: Verdopplung beider Nieren und Ureteren. Inaug.-Diss. München 1905. — RÖSSLE: Die innere (oder anatomische) Ähnlichkeit blutsverwandter Personen. Vortrag gehalten auf der 29. Tagg dtsh. path. Ges. Breslau, 1936. Verh. dtsh. path. Ges. **1937**, 112. — RÖWER: Betrachtungen zur Frage des Ileothorakopagus. Inaug.-Diss. Göttingen 1936. — ROSCHER, F.: Über die Häufigkeit, die Art und die pathogene Bedeutung von Mißbildungen der Niere und der Harnwege. Acta chir. scand. (Stockh.) **70**, 493 (1933). — RUBRITIUS: Zit. nach CHWALLA, S. 745. — RUMPEL, O.: Hydronephrose. In Handbuch der Urologie, Bd. IV/2, S. 608. 1927.

SETTERGREN, F.: Ectopia renis congenita. Acta chir. scand. (Stockh.) **70**, 563 (1933). — STIFLER: Zit. nach CHWALLA, S. 743. — STILLER, B.: Bemerkungen über die Wanderniere, Enteroptose und Dyspepsie im Anschluß an ein neues Symptom der Neurasthenie. Orv. Hetil. (ung.) **1896**, Nr. 41 u. 42. Ref. Pest. med.-chir. Presse **32**, 1128 (1896). — Die asthenische Konstitutionskrankheit. Stuttgart: Ferdinand Enke 1907. — Die asthenische Konstitution. Z. Konstit.lehre **6**, 48 (1920).

VVEDENSKY, D.: Ein Fall von Resektion des unteren Segments einer Doppelniere bei einem 5jährigen Kinde. Sovet. Chir. **2**, 130 (1935). Ref. Z. urol. Chir. u. Gynäk. **43**, 239 (1937).

WOLKOW u. DELITZIN: Die Wanderniere. Ein Beitrag zur Pathologie des intraabdominalen Gleichgewichtes. Berlin: August Hirschwald 1899.

YOSHIOKA, K.: Über die Hufeisenniere bei den beiden Foeten der eineiigen Zwillinge und über die Varietäten der Nierenvenen bei 2 Zwillingen. Jap. J. of Urol. **24**, 535 (1935), deutsche Zusammenfassung S. 535.

Cystennieren.

ADRIAN, C.: Bericht über die Tätigkeit der an die Straßburger chirurgische Universitäts-Poliklinik angeschlossenen Poliklinik für Harnkranke. Fol. urol. (Lpz.) **8**, 165, 219 (1913/14). — ADRIAN, C. u. A. v. LICHTENBERG: Die klinische Bedeutung der Mißbildungen der Niere. Z. urol. Chir. **1**, 139 (1913). — ALBARRAN: Operative Chirurgie der Harnwege, S. 355—363. — ALBARRAN et IMBERT: Les Tumeurs du rein. Paris: Masson & Cie. 1903. — ASK-UPMARK, E.: Über juvenile maligne Nephrosklerose und ihr Verhältnis zu Störungen in der Nierenentwicklung. Acta path. scand. (Københ.) **6**, 383 (1929).

BACHRACH, R.: Familiäre Erkrankungen an Urogenitalorganen. Klin. Wschr. **1934 I**, 934. — BAR: Zit. nach MORRIS. — BECK, C.: Contribution to the surgery of multilocular renal cyst. Ann. Surg. **33**, 147 (1901). — BELL, E. T.: Cystic disease of the kidneys. Amer. J. Path. **11**, 373 (1935). — BERNER, O.: Die Cystenniere. Studien über ihre pathologische Anatomie, Fall VI und VII. Jena: Gustav Fischer 1913. — BERNER, O., STRÖM u. NATVIG: In: Die Cystenniere. Studien über ihre pathologische Anatomie, Fall XXI. Jena: Gustav Fischer 1913. — BORELIUS, J.: Zur Genese und klinischen Diagnose der polycystischen Degeneration der Nieren. Nord. med. Ark. (schwed.) **34 I**, 1 (1901). — BRAASCH: Sect. Urol. Mayo-Clin. Rochester Surg. etc. **57**, 467 (1933). — BRANDT, R.: Zur Frage der Angiomatosis retinae. Graefes Arch. **106**, 127 (1921). — BRÜCKNER: Zweimalige Entbindung

derselben Frau von Mißgeburten mit vergrößerten Nieren. Virchows Arch. **46**, 503 (1869). — BUECHNER: Zit. nach RIVOIR. — BÜTTNER, H. E.: Die klinische Bedeutung der wichtigsten Nieren- und Harnleitermißbildungen. Erg. inn. Med. **50**, 203 (1936). — BULL, P.: Inficeret cystenyre; nefrectomi; helbredelse. Udtalt disposition for cystenyre i patientens familie. Norsk Mag. Laegevidensk. **71**, 808 (1910). — Infizierte Cystenniere; Nephrektomie; Heilung. Arch. klin. Chir. **91**, 745 (1910); s. auch BERNER, Fall XXII und XXIII. — BUNTING, C. H.: Congenital cystic kidney and liver with family tendency. J. of exper. Med. **8**, 271 (1906). — BÜRGER: Über cystoide Degeneration der Niere bei Neugeborenen. Inaug.-Diss. Bonn 1867.

CAIRNS, H. W. B.: Heredity in polycystic disease of the kidneys. Quart. J. Med. **18**, 359 (1925). — CARBONEL: Vices de conformations multiples, identiques chez deux jumeaux. Bull. Soc. Anat. Paris **40**, 377 (1865). — CARREZ: Contribution à l'étude du rein polykystique. Thèse de Lyon 1901. — CHWALLA, R.: Konstitution und Vererbung in der Urologie. Z. Urol. **27**, 731 (1933). — COLLIS and HEVETSON: General cystic disease of the kidneys in brother and sister; nephrektomy. Lancet **1905 I**, 1326. — CRAWFORD, R. H.: Polycystic kidney. Surg. etc. **36**, 185 (1923). — CUMMING, R. E.: Polycystic kidney disease. J. of Urol. **19**, 149 (1928). — CURTIUS, F.: Status dysraphicus und Myelodysplasie. Fortschr. Erbpath. u. Rassenhyg. **3**, 199 (1939). — CURTIUS, F. u. I. LORENZ: Über den Status dysraphicus. Klinisch-erbbiologische und rassehygienische Untersuchungen an 35 Fällen von Status dysraphicus und 17 Fällen von Syringomyelie. Z. Neur. **149**, 1 (1934). — CUSHING: Zit. nach DONAT.

DONAT, R.: Ein Beitrag zu dominant vererbaren vielfachen Geschwulstbildungen. Inaug.-Diss. Kiel 1935. — DUNGER, R.: Zur Lehre von der Cystenniere, mit besonderer Berücksichtigung ihrer Heredität. Beitr. path. Anat. **35**, 445 (1904).

EISENDRATH: Surg. Clin. of Chicago **3**, 1057 (1919).

FARR, W. V.: Suppurating congenital cystic kidney. Amer. J. med. Sci. **103**, 277 (1892). — FLINTERMANN: Zit. nach CHWALLA, S. 742. — FRANGENHEIM, P. u. E. WEHNER: Die Chirurgie der Niere, des Nierenbeckens und des Harnleiters. In KIRSCHNER-NORDMANN: Die Chirurgie, Bd. 6, Teil I, S. 229. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1927. — FULLER, C. J.: Familial polycystic disease of the kidneys. Quart. J. Med. **22**, 567 (1928/29). — FUSS, E. M.: Familiäre Cystennierenkrankungen. Z. Urol. **27**, 317 (1933).

GAYET et BANSILLON: Reins polykystiques. Présentation de pièces. Lyon méd. **131**, 771 (1922). — GRUBER, Gg. B.: Entwicklungsstörungen der Nieren, Harnleiter und der Harnblase. In Handbuch der Urologie, Bd. III/1, S. 1. 1928. — Beiträge zur Frage „gekoppelter“ Mißbildungen. (Akrocephalo-Syndaktylie und Dysencephalia splanchnocystica.) Beitr. path. Anat. **93**, 459 (1934). — Mißbildungen der Harnorgane und Erbgang. Med. Klin. **1935 I**, 833. — Aussprache zu dem Vortrag von RÖSSLE: Die innere (oder anatomische) Ähnlichkeit blutsverwandter Personen. Verh. dtsch. path. Ges. Breslau 1936. Erg.-H. Zbl. Path. **66**, 112 (1937). — Entwicklungsstörungen im Rahmen der Urologie und Vererbungsfragen. Z. Urol. **31**, 9 (1937). — GÜNTHER, H.: Der Turmschädel als Konstitutionsanomalie und als klinisches Symptom. Erg. inn. Med. **40**, 40 (1931).

HALBERTSMA, T.: Über einen klinisch beobachteten Fall erblicher Cystenniere bei einem 10jährigen Kind. Z. Kinderheilk. **52**, 145 (1931). — HALTGREEN: Zit. nach O. MAIER. — HANTSCHMANN, L.: Zur Klinik der Cystenniere. Zbl. inn. Med. **54**, 225 (1933). — HENNINGER, H. u. K. WEISS: Zur Klinik der kongenitalen Cystenniere. Z. urol. Chir. u. Gynäk. **44**, 221 (1938). — HIPPEL, E. v.: Über eine sehr seltene Erkrankung der Netzhaut. Graefes Arch. **59**, 83 (1904). — HÖHNE: Ein Beitrag zur polycystischen Nierenentartung. Dtsch. med. Wschr. **1896 I**, 757. — HORNOWSKI: Einige Bemerkungen über die Entstehung der angeborenen Cystenniere. Virchows Arch. **207**, 61 (1912).

JACOB u. DAVIDSONH: Über Hydrops renum cysticus. Charité-Ann. **25 II**, 16 (1900).

KLASON, T.: Über Cystenniere. Acta radiol. (Stockh.) **7**, 65 (1926). — KÜSTER, E.: Die Chirurgie der Nieren, der Harnleiter und der Nebennieren. Cystenniere und Nierencysten, Kap. XII, S. 511. In Deutsche Chirurgie, Lieferung 52b. Stuttgart: Ferdinand Enke 1896—1902.

LAUENSTEIN: Zit. nach SIEBER. — LELIÈVRE, A. et P. WALTHER: Cinq cas des reins polycystiques à l'appui de la théorie dysembryoplastique. Bull. Soc. Anat. Paris, VI. s. **94**, 34 (1924). — LENZ, F.: Die krankhaften Erbanlagen, 3. Abschn., S. 321. In BAUR-FISCHERLENZ: Menschliche Erblehre und Rassenhygiene, Bd. I, S. 338. München: J. F. Lehmann 1936. — LIEBEGOTT, G.: Über das familiäre Vorkommen angeborener Cystennieren. Beitr. path. Anat. **101**, 606 (1938). — LIGHTWOOD, R. and G. H. LOOTS: Three cases of familial congenital cystic disease of kidney and liver. Proc. roy. Soc. Med., Juni 1932. — LINDAU, A.: Zur Frage der Angiomatosis retinae und ihrer Hirnkomplikation. Acta ophthalm. (Københ.) **4** (1927). — LOVE, J. K. and RICHMOND: Two cystic kidneys removed post-mortem from a patient in whose family this peculiarity had repeatedly occurred. Glasgow med. J. **57**, 32 (1902).

MAIER, O.: Die echte polycystische Niere. Arch. klin. Chir. **132**, 226 (1924). — MARQUARDT, W.: Cystenniere, Cystenleber und Cystenpankreas. Inaug.-Diss. Tübingen 1934. — Die Vererbung der kongenitalen doppelseitigen Cystenniere. Erbarzt **3**, 69 (1936). —

MATHESON, N. M.: Polycystische Degeneration der Nieren. *Z. Urol.* **31**, 716 (1937). — MECKEL, FR.: Beschreibung zweier, durch sehr ähnliche Bildungsabweichungen entstellter Geschwister. *Dtsch. Arch. Physiol.* **7**, 99 (1822). — MEYER, E.: Über Entwicklungsstörungen der Niere. *Virchows Arch.* **173**, 209 (1903). — MORRIS: *Surg. Dis. of kidney a. ureter 1901 I*, 656. — MURSCHAL, J.: *Zur Klinik, Diagnostik und familiärem Auftreten der Cystennieren. Inaug.-Diss. Berlin 1931.*

NATVIG, H.: *Forh. norsk. Med. Selskap.* **1912**, 162. Nähere Angaben s. BERNER, Fall XXI. — NAUMANN, H.: Über die Häufigkeit der Bildungsanomalien der Niere. *Inaug.-Diss. Kiel 1897.*

OPPENHEIMER, G. D.: Polycystic disease of the kidney. *Ann. Surg.* **100**, 1136 (1934). — OSLER: On heredity in bilateral cystic kidney. *Amer. Med.* **3**, 951 (1902).

PABST, E.: Nierencysten und Cystennieren im Leichenöffnungsgut des Göttinger Pathologischen Institutes, 1907—1933. *Inaug.-Diss. Göttingen 1935.* — PASSINI: Pankreas-erkrankung als Ursache des Nichtgedeihens von Kindern. *Dtsch. med. Wschr.* **1919 I**, 851. — PAUS, N.: To tilfaelder av cyster i nyren. *Norsk Mag. Laegevidensk.* **74**, 933 (1914). — Cystenniere mit Symptomen von Ruptura renis. *Dtsch. Z. Chir.* **130**, 628 (1914). — PAYR: Die operative Behandlung mancher Fälle polycystischer Nierendegeneration. *Z. urol. Chir.* **12**, 254 (1923). — POHLMANN, F.: Über das Vorkommen hinterer Hirnbruchbildung mit vielcystischem Formfehler von Eingeweidedrüsen und mit Vielfingerigkeit. *Inaug.-Diss. Göttingen 1935.* — PREITZ: *Zit. nach TALMAN.*

REASON, C. H.: Heredity and polycystic disease of the kidneys. *Canad. med. Assoc. J.* **29**, 612 (1933). — RENNER: Cystennieren und Nierencysten. *Berl. klin. Wschr.* **1910 I**, 1220. — RISSEL, E.: Über einen Fall von doppelseitiger Cystenniere. *Wien. klin. Wschr.* **1939 I**, 401. — RÖWER: Betrachtungen zur Frage des Ileothorakopagus. *Inaug.-Diss. Göttingen 1936.* — ROSCHER, F.: Über die Häufigkeit, die Art und die pathogene Bedeutung von Mißbildungen der Niere und der Harnwege. *Acta chir. scand. (Stockh.)* **70**, 493 (1933). — RUMPEL: Über Cystennieren. *Arch. klin. Chir.* **116**, 344 (1921).

SCHMIEDEN, V.: Die Erfolge der Nierenchirurgie. *Dtsch. Z. Chir.* **62**, 205 (1902). — SCHNEIDER, P.: *Zit. nach Gg. GRUBER. In Beiträge zur Frage gekoppelter Mißbildungen. Beitr. path. Anat.* **93**, 459 (1934). Briefliche Mitteilung an GRUBER, 1930. — SCHOCH u. SCHWEIZER: Ein Fall von gehäuften Auftreten von Cystennieren in zwei Generationen. *Schweiz. med. Wschr.* **1937 I**, 652. — SCHUPMANN: Hydatiden beider Nieren und Uterus bicornis. Organ für die gesamte Heilkunde, Bd. II, S. 135. Bonn 1842. — SHAPIRO, I. J.: Congenital polycystic kidneys. *J. of Urol.* **21**, 308 (1929). — SIEBER: Über Cystennieren bei Erwachsenen. *Dtsch. Z. Chir.* **79**, 406 (1905). — SIMMONDS: *Zit. nach O. MAIER.* — SINGER: Ein Fall von Hydrops renis cysticus congenitus. *Inaug.-Diss. Greifswald 1894.* — SPRENT, J.: A case of familial cystic kidney. *Med. J. Austral.* **11 I**, 63 (1924). — SSOKOLOFF, N.: Angeborene Anomalien der Niere. *Vestn. Chir. (russ.)* **40**, 135 (1928). — STEGLICH, W.: Cystennieren und Solitärysten der Niere. *Inaug.-Diss. Leipzig 1935.* — STEINER: Über großcystische Degeneration der Nieren und der Leber. *Dtsch. med. Wschr.* **1899 I**, 667. — STEINWORTH: *Zit. nach RIVOIR. In: Ein Beitrag zur polycystischen Nierendegeneration. Z. urol. Chir.* **4**, 266 (1939). — STOCKMANN: *Zit. nach O. MAIER.* — STRASSMANN: Über Mißbildungen. *Arch. Gynäk.* **47**, 454 (1894).

TÄNDLER: Beitrag zur operativen Behandlung kleincystischer Nieren. *Inaug.-Diss. Würzburg 1894.* — TALMAN, J. M.: Über Cystennieren. *Z. urol. Chir.* **28**, 180 (1929). — TEPOSU et DANICICO: Le diagnostic du rein polykystique. *Rev. rom. Urol.* **2**, 219 (1935). — TEUSCHER, M.: Über die kongenitale Cystenleber mit Cystennieren und Cystenpankreas. *Beitr. path. Anat.* **75**, 459 (1926). — THEILHABER, A.: Ein Fall von Cystenniere. *Mschr. Geburtsh.* **9**, 496 (1899). — Demonstration von zwei Paar Cystennieren. *Ärztl. Ver. München, Sitzg 14. März 1900. Ref. Münch. med. Wschr.* **1900 I**, 1325. *Ref. Mschr. Geburtsh.* **12**, 663 (1900). — THOMPSON, T.: The pathology and clinical features of generalized cystic disease of the kidneys in adults. *M. B. Thesis Cambridge 1903.*

VIRCHOW, R.: Über kongenitale Nierenwassersucht. *Verh. physiol.-med. Ges. Würzburg* **5**, 447 (1855). — Über Hydrops renum cysticus congenitus. *Virchows Arch.* **46**, 506 (1869). — VOLHARD, F.: Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen. *In Handbuch der inneren Medizin, Bd. VI/1, S. 436. 1931.*

WARD, E.: Congenital cysts of the kidneys. Two cases report. *N. Y. State J. Med.* **27**, 1352 (1927). — WEIDNER, O.: Die polycystische Degeneration der Nieren, ihre klinischen Symptome und ihre Bedeutung als Erbkrankheit. *Z. Urol.* **32**, 339 (1938). — WEITZ, W.: Über die Erblichkeit der Herz-, Gefäß- und Nierenkrankheiten. *Dtsch. med. Wschr.* **1934 II**, 1280. — WERNER, M.: Familiäres Vorkommen von Cystennieren in 2 Fällen bei je zwei Geschwistern. Nicht veröffentlicht, 1939. — WOBUS, R. E.: Congenital polycystic kidney. *Surg. etc.* **27**, 423 (1918). — WOLFF, W.: Vergrößerte Nieren als Geburtshindernisse. *Berl. klin. Wschr.* **1866 I**, 269. — Geburtsbehinderung durch vergrößerte Nieren. *Berl. klin. Wschr.* **1867 I**, 480. — WOSSIDLO, E.: Zur Cystenniere. *Z. urol. Chir.* **10**, 385 (1922), Abb. 3, S. 391.

ZONDEK, H.: Zur Funktion der Cystenniere. *Med. Klin.* **1921 II**, 931.

II. Entwicklungsstörungen der Harnleiter.

BÜTTNER, H. E.: Die klinische Bedeutung der wichtigsten Nieren- und Harnleitermißbildungen. *Erg. inn. Med.* **50**, 203 (1936).

GLOOR, H. U.: Extravesicale Harnleitermündung. *Z. urol. Chir. u. Gynäk.* **44**, 363 (1938). — GRUBER, G. B.: Entwicklungsstörungen der Nieren, Harnleiter und der Harnblase. In *Handbuch der Urologie*, Bd. III/1, S. 1, Abb. S. 42. 1928.

KAPSAMMER, G.: Über cystische Erweiterung des unteren Ureterendes. Vortrag, gehalten auf dem 1. Kongr. dtsh. Ges. Urol. *Z. Urol.* **2**, 800 (1908). — KIELLEUTHNER: Ber. 6. Tagg dtsh. Ges. Urol. **1924**. Ref. *Z. urol. Chir.* **16**, 236 (1924).

MONTICELLI, M.: Angeborene Enuresis durch Uretermißbildung. *Pediatrics* (Neapel) **1931**. Ref. *Z. Urol.* **26**, 878 (1932).

REINFELDER: Verdopplung beider Nieren und Ureteren. Inaug.-Diss. München 1905. — RIBA, L. W.: Ureterocele: With case reports of bilateral ureterocele in identical twins. *Brit. J. Urol.* **8**, 119 (1936). Ref. *Z. urol. Chir. u. Gynäk.* **42**, 452 (1936). — RITTER, A.: Vererbung von Ureter- und Nierenbeckenanomalien und ihre klinische Bedeutung. *Helvet. med. Acta* **2**, 169 (1935). — RÖSSLE: Die innere (oder anatomische) Ähnlichkeit blutsverwandter Personen. Vortrag, gehalten auf der 29. Tagg dtsh. path. Ges. Breslau, 1936. *Verh. dtsh. path. Ges.* **1937**, 112.

SREINLIN, H.: Über familiäres Vorkommen von Doppelureter und die Beziehung zu den Blutgruppen. Inaug.-Diss. Zürich 1936.

THOM, B.: Harnleiter- und Nierenverdopplung mit besonderer Berücksichtigung der extravesicalem Harnleitermündungen. *Z. Urol.* **22**, 417 (1928).

WEITZ, W.: Die Vererbung innerer Krankheiten. Stuttgart: Ferdinand Enke 1936.

ZVETKOW, V.: Über die permanente Enuresis bei Frauen auf Grund von Anomalien der Harnwege. *Ž. Akuš.* (russ.) **44**, 117 (1933). Ref. *Z. org. Chir.* **66**, 246 (1934).

III. Entwicklungsstörungen der Harnblase.

BISCHOF: Entwicklungsgeschichte der Säugetiere und des Menschen, S. 152. Leipzig 1842. — BORETTI, C.: Diverticoli della vescica urinaria. (*Patologia e clinica.*) Bologna: L. Capelli 1928. Ref. *Z. urol. Chir.* **26**, 133 (1929).

CHWALLA, R.: Konstitution und Vererbung in der Urologie. *Z. Urol.* **27**, 731 (1933).

ENDERLEN: Über Blasenektomie. Wiesbaden 1904.

GRUBER, G. B.: Die Entwicklungsstörungen der Harnblase. In *HENKE-LUBARSCHS Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. VI/2, S. 29, Abb. S. 67 u. 132. 1934. — Mißbildungen der Harnorgane und Ergang. *Med. Klin.* **1935** **I**, 833.

KÖHLER, H.: Die Ureafunktionsprüfung, kontrolliert an einem Fall von totaler Blasenektomie. *Zbl. Chir.* **55** **II**, 1412 (1928).

LICHTENBERG, A. v.: Besprechung der Arbeit von C. BORETTI: Diverticoli della vescica urinaria. *Z. urol. Chir.* **26**, 133 (1929). — LURZ, L.: Über sogenannte kongenitale Blasen-divertikel. *Z. urol. Chir.* **18**, 278 (1925).

PASCHKIS, R.: Zur Kenntnis der Anomalien der Harnblase. *Z. urol. Chir.* **4**, 365 (1919).

WEISE: Zweieiige Zwillinge. *Berl. klin. Wschr.* **1912** **II**, 2338.

IV. Entwicklungsstörungen der Harnröhre.

AHLFELD: Die Mißbildungen des Menschen. Leipzig 1880.

BLUM: Die Hypospadie der weiblichen Harnröhre. *Mber. Urol.* **9**, 522 (1904). —

BOEMINGHAUS, H.: Die Strikturen der Harnröhre. *Erg. Chir.* **17**, 516 (1924).

DOLBEAU: De l'épispadiasis ou fiss. urétr. sup. et son traitement. Paris 1861.

ENDERLEN: Über Blasenektomie. Wiesbaden 1904.

FELIX, W.: Die Entwicklung der Harn- und Geschlechtsorgane. In *Handbuch der Entwicklung des Menschen*, herausgeg. von KEIBEL und MALL, Bd. II, S. 943. 1911. — FRANGENHEIM, P.: Klinik der Mißbildungen der Harn- und Geschlechtsorgane. In *Handbuch der Urologie*, Bd. III/1, S. 183. 1928.

GALLOIS: A propos de trois cas de rétrécissements congénitaux de l'urèthre. *Rev. prat. Mal. org. gén.-urin.* **6**, 325 (1909/10).

KAUFMANN: Verletzungen und Krankheiten der männlichen Harnröhre und des Penis. In *Deutsche Chirurgie*, Lieferung 50a. 1886. — KERMAUNER: Fehlbildungen des weiblichen Genitales. In *HALBAN-SEITZ' Biologie und Pathologie des Weibes*, Bd. III, S. 514. 1924.

LENZ, F.: Die krankhaften Erbanlagen, 3. Abschn., S. 321. In *BAUR-FISCHER-LENZ: Menschliche Erblehre und Rassenhygiene*, Bd. I, S. 404. München: J. F. Lehmann 1936.

MARX, G.: Zur Chirurgie einiger körperlicher Mißbildungen und ihre Bedeutung für das Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses. *Arch. klin. Chir.* **192**, 645 (1938).

SCHNEIDER, P.: Die Mißbildungen der männlichen Geschlechtsorgane. In *Handbuch der Urologie*, Bd. III/1, S. 91. 1928. — SCHÜRER, D. F. v.: Zum Problem der Fruchtbarkeit des Mannes. Aus den Schulungsabenden der Ärzteschaft des SS-Oberabschnittes „Donau“. *Wien. klin. Wschr.* **1939** **I**, 403.

C. Die doppelseitigen hämatogenen Nierenkrankheiten.

I. Die diffusen Glomerulonephritiden.

- ADDIS, TH.: Haemorrhagic Bright's disease. Bull. Hopkins Hosp. **49**, 271 (1931). — ALPORT, A. C.: Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. Brit. med. J. **1927**, Nr 3454, 504. — ATTLEE: The chronic nephritis. St. Barth. Hosp. J. **9**, 41 (1901).
- BACHRACH: Familiäre Erkrankungen an Urogenitalorganen. Klin. Wschr. **1934 I**, 934. — BARBER: Chronic interstitial nephritis in children. Brit. med. J. **2**, 1204 (1913). — BECHER, E.: Die Einteilung der Nierenkrankheiten. Jkurse ärztl. Fortbildg **1935**, 1. — Lehrbuch der diffusen hämatogenen Nierenkrankheiten. Jena: Gustav Fischer 1940. — BECHER, E. u. W. HÜLSE: Die Nierensekretion. In Lehrbuch der speziellen Pathologie und Physiologie. Jena: Gustav Fischer 1937. — BENSON, A. H.: Nephritis of obscure origin in several children of one family. Lancet **1893 I**, 588. — BODE, P.: Zur Frage der familiären Disposition bei der Scharlachnephritis. Jb. Kinderheilk. **79**, 438 (1914). — BÖGER: Die Einordnung klinischer Hochdruckformen in die kreislaufmechanischen Hochdrucktypen. In Lehrbuch über die doppelseitigen hämatogenen Nierenkrankheiten von E. BECHER. Jena: Gustav Fischer 1940. — BRIGHT: Diseased kidney in dropsy. Rep. of med. cases Lond. **1827**. — BRILL and LIBMANN: A contribution to the subjects of chronic interstitial nephritis and arteritis. J. of exper. Med. **4**, 541 (1899).
- CAMERER u. SCHLEICHER: Die Bedeutung der Erbveranlagung für die Entstehung einiger häufig vorkommenden Krankheiten nach Anamnesen von 1500 Zwillingspaaren. Erbarzt **1935**, Nr 5, 75. — CASTAIGNE et RATHERY: Du rôle de l'hérédité en pathologie rénale. Semaine méd. **45**, 361 (1904). — CLOSS: Zit. nach WEITZ, 1936. — CURTIUS, F. u. G. KORKHAUS: Klinische Zwillingstudien. Z. Konstit.lehre **15**, 229 (1930).
- DALY, J. DE BURGH and H. SCHILD: Inactivation by histaminase preparations of the histamine-like substance recovered from lungs during anaphylactic shock. J. of Physiol. **83**, 3 P (1934/35). — DICKINSON, W. H.: Clinical history of granular degeneration. Dis. of kidney a. urin. derangements. **1877 II**, 375. — Kidney from a case in which albuminuria was hereditary. Trans. path. Soc. Lond. **40**, 144 (1889).
- EASON, J., G. L. M. SMITH and G. BUCHANAN: Hereditary and familial nephritis. Lancet **207**, 639 (1924). — EICHHORST, H.: Brightsche Nierenkrankheit (akute und chronische diffuse Nierenentzündung). In NOTHNAGEL'S Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 2, S. 468. 1885. 2. Aufl. Bd. 2, S. 558. 1890. — Über Impetigo-Nephritis. Dtsch. Arch. klin. Med. **118**, 462 (1916). — ERNSTENE, A. C. and G. P. ROBB: A familial epidemic of acute diffuse glomerulo-nephritis. J. amer. med. Assoc. **97**, 1382 (1931).
- FAHR, TH.: Pathologische Anatomie des Morbus Brightii. In HENKE-LUBARSCHS Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. VI/2, S. 808. Berlin: Julius Springer 1934. — Über pyelonephritische Schrumpfnieren und hypogenetische Nephritis. Virchows Arch. **301**, 140 (1938).
- GALTON, F.: Die Geschichte der Zwillinge als Prüfstein der Kräfte von Anlage und Umwelt. J. anthrop. Inst. Great Britain a. Ireland **5**, 391 (1876). Übersetzt von SCHLEICHER und SCHILLER. In Erbarzt **2**, 132 (1935). — GEBBING, M.: Interne und neurologische Zwillingstudien. Dtsch. Arch. klin. Med. **178**, 472 (1936). — GIGON: Beiträge zur Kenntnis des Scharlachs. Jb. Kinderheilk. **72**, 672 (1910). — GLASER: Über juvenile primäre Schrumpfnieren. Jb. Kinderheilk. **87**, 95 (1918). — GLATZEL, H.: Beiträge zur Zwillingspathologie. Z. klin. Med. **116**, 632 (1931). — GUTHRIE, L.: Idiopathic or congenital, hereditary and family haematuria. Lancet. **1902 I**, 1243.
- HEIBERG, K. A.: Nyrebetaendelse med familiaer optraeden. Hosp.tid. (dän.) **55**, 57 (1912). — HELLENDALL, H.: Hereditäre Schrumpfnieren im frühen Kindesalter. Arch. Kinderheilk. **22**, 61 (1897). — HERRICK: Zit. nach EASON u. Mitarb. — HESSEL: Vasoaktive Substanzen. In Lehrbuch über die doppelseitigen hämatogenen Nierenkrankheiten von E. BECHER. Jena: Gustav Fischer 1940. — HÖHN, J.: Über das ätiologische Moment der Heredität bei Nephritis. Wien. med. Wschr. **1913 II**, 1910. — HUNT: Renal Infantilism. Amer. J. Dis. Childr. **34**, 234 (1927). — HURST u. ALPORT: Zit. nach EASON u. Mitarb.
- JENTSCH, F. R.: Über Nierenerkrankungen bei ein- und zweieiigen Zwillingen. Inaug.-Diss. Hamburg 1936. — JUNGSMANN: Über chronische Nierenentzündung. Dtsch. med. Wschr. **1922 I**, 405.
- KENDALL, G. and A. F. HERTZ: Hereditary familial congenital hemorrhagic nephritis. Guy's Hosp. Rep. **66**, 137 (1912). — KIDD, J.: The inheritance of Bright's disease of the kidney. Practitioner **29**, 104 (1882).
- LENZ, F.: Die krankhaften Erbanlagen. 3. Abschn., S. 321. In BAUR-FISCHER-LENZ: Menschliche Erblehre und Rassenhygiene, S. 471. München: J. F. Lehmann 1936. — LENZ, H.: Zit. nach WEITZ 1936, S. 73. — LOVE and RICHMOND: Two cystic kidneys removed post mortem from a patient in whose family peculiarity had repeatedly occurred. Glasgow med. J. **57**, 32 (1902).

MASUGI, M.: Über das Wesen der spezifischen Veränderungen der Niere und der Leber durch das Nephrotoxin bzw. das Hepatotoxin. Zugleich ein Beitrag zur Pathogenese der Glomerulonephritis und der eklampthischen Lebererkrankung. *Beitr. path. Anat.* **91**, 82 (1933). — Über die experimentelle Glomerulonephritis durch das spezifische Antinierenserum. (Ein Beitrag zur Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis.) *Beitr. path. Anat.* **92**, 429 (1934). — Zur Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis als allergischer Erkrankung der Niere. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 373. — MATHIES, A.: Gibt es für Scharlach und seine Komplikation eine familiäre Disposition? *Jb. Kinderheilk.* **78**, 116 (1913). — MEIGS, A. J.: Zit. nach PEL. — MERKLEN, WOLF et OBERLING: Néphrites simultanées chez la mère et l'enfant et diabète congénitale. *Presse méd.* **1925**, 71. — MEYER, S. u. E. BURGHARD: Familiäre Erkrankungen an Scharlach. *Mscr. Kinderheilk.* **30**, 313 (1925). — MITCHELL, A. G.: Nephrosclerosis in childhood, with special reference to renal rickets. *Amer. J. Dis. Childr.* **40**, 345 (1930). — MORI: Zit. nach VOLHARD. In *Handbuch der inneren Medizin*, Bd. VI/2, S. 1265. 1931. — MÜLLER, E. F.: Morbus Brightii. *Dtsch. path. Ges. Meran* **1905**.

OCHSENIUS: Zit. nach WEITZ 1924, 1936. — OSMAN, A.: Behandlung von Nephritis mit Ödemen mit größeren Alkalidosen. *Guy's Hosp. Rep.* **76** (1926). — The constitutional factor in disease. *Brit. med. J.* **1927 I**, 938. — Studies in Bright's disease. *Guy's Hosp. Rep.* **1929**. — OSMAN, A., CARTER u. CLOU: Zit. nach VOLHARD. In *Handbuch der inneren Medizin*, Bd. VI/2, S. 1261. 1931.

PEL, P. K.: Die Erblichkeit der chronischen Nephritis. *Z. klin. Med.* **38**, 127 (1899).

RIGLER, R.: Über körpereigene Wirkstoffe. *Erg. Hyg.* **16**, 74 (1935). — Über die Darm-schleimhaut als Ausgangsmaterial eines entgiftend und antiallergisch wirkenden Organpräparates (Torantil). *Münch. med. Wschr.* **1936 I**, 15.

SAMELSOHN, F.: Über hereditäre Nephritis und über den Hereditätsbegriff im allgemeinen. *Virchows Arch.* **59**, 257 (1874). — SAUNDBY, R.: BRIGHTSche Krankheit. Vorlesung über die BRIGHTSche Krankheit, S. 146. Deutsche Ausgabe. Berlin 1890. — SEITZ, C.: Über Scharlach. *Münch. med. Wschr.* **1898 I**, 76. — SIEBECK, R.: Die Beurteilung und Behandlung der Nierenkranken. Tübingen: I. G. B. Mohr 1920. — Die BRIGHTSchen Nierenkrankheiten. In *Handbuch der Urologie*, Bd. III/1, S. 429, 1928. — SPIELER, F.: Zur familiären Häufung der Scharlachnephritis. *Jb. Kinderheilk.* **64**, 57 (1906).

THOMSON: Influenza as an aetiological factor in nephritis. *Lancet* **1920 I**, 481. — TUCH, F.: Über familiäre Häufung der Scharlachnephritis. *Jb. Kinderheilk.* **28**, 74 (1889). — TYSON, J.: A treatise on Bright's diseases and diabetes. Bright's disease and diabetes 1881, p. 165.

VOLHARD, F.: Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen. In *Handbuch der inneren Medizin*, Bd. VI/2, S. 1262. 1931. — Doppelseitige, hämatogene Nierenerkrankungen (Nephritiden, Nephrosen und Nephrosklerosen), I. Allg. Teil. In: *Neue Deutsche Klinik*, Bd. 8, S. 105. 1931.

WEISS, E.: The congenital factor in chronic renal disease. *J. amer. med. Assoc.* **79**, 1097 (1922). — WEITZ, W.: Über chronische Nephritis. *Erg. Med.* **5**, 468 (1924). — Die Vererbung innerer Krankheiten, S. 74. Stuttgart: Ferdinand Enke 1936. — WERNER, M.: Erbunterschiede bei einigen Funktionen des vegetativen Systems nach experimentellen Untersuchungen an 30 Zwillingspaaren. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden* **1935**, 444. — WEZLER: Die mechanischen Grundlagen des Hochdrucks. In *Lehrbuch über die doppelseitigen hämatogenen Nierenkrankheiten* von E. BECHER. Jena: Gustav Fischer 1940.

II. Die Herdnephritiden.

BECHER, E.: Hämaturie. *Med. Klin.* **1938 II**, 1683.

LEWIS, TH.: Herzkrankheiten. *Fachbücher für Ärzte*, Bd. 17. Berlin: Julius Springer 1935. — LICHTWITZ, L.: Die Praxis der Nierenkrankheiten. *Fachbücher für Ärzte*, Bd. 8. Berlin: Julius Springer 1934.

SIEBECK, R.: Die BRIGHTSchen Nierenkrankheiten. In *Handbuch der Urologie*, Bd. III/1, S. 429. 1928.

VOLHARD, F.: Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen. In *Handbuch der inneren Medizin*, Bd. VI/1, S. 1. 1931.

III. Die Nephrosklerosen.

BANSI: Zur Hypertoniefrage. *Klin. Wschr.* **1926 I**, 409. — BECHER, E.: Die doppel-seitigen hämatogenen Nierenkrankheiten. Jena: Gustav Fischer 1940. — BÖGER: Die Einordnung klinischer Hochdruckformen in die kreislaufmechanischen Hochdrucktypen. In *Lehrbuch über die doppelseitigen hämatogenen Nierenkrankheiten* von E. BECHER. Jena: Gustav Fischer 1940.

FAHR, TH.: Über pyelonephritische Schrumpfnieren und hypogenetische Nephritis. *Virchows Arch.* **301**, 140 (1938).

GALTON, F.: Die Geschichte der Zwillinge als Prüfstein der Kräfte von Anlage und Umwelt. *J. anthrop. Inst. Graet Britain a. Ireland* **5**, 391 (1876). Übersetzt von SCHLEICHER und SCHILLER. In *Erbarzt* **2**, 132 (1935).

LITZNER, ST.: Über Erkrankungen der Niere bei der beruflichen Bleivergiftung. Med. Klin. 1935 I, 236.

MICHAELIS: Zit. nach SIEMENS, S. 73. In Die Zwillingspathologie. Ihre Bedeutung, ihre Methodik, ihre bisherigen Ergebnisse. Berlin: Julius Springer 1924. — MÜLLER, O. u. W. PARRISIUS: Die Blutdruckkrankheit. Klinische, erbbiologische, anthropometrische, biochemische, histologische, capillarmikroskopische und andere Untersuchungen am Blut-umlauf bei Hypertonikern. Stuttgart: Ferdinand Enke 1932.

NADOR-NIKITITS, E. DE: Über die Ätiologie der arteriellen essentiellen Hypertension und der renalen Sklerose. Arch. Mal. Coeur 18, 582 (1925). Laut Kongreßzbl. inn. Med.: NADOR-NIKITITICH.

O'HARE, J. P., WALKER and VICKERS: Heredity and Hypertension. J. amer. med. Assoc. 83, 27 (1924).

PEL, P. K.: Die Erblichkeit der chronischen Nephritis. Z. klin. Med. 38, 127 (1899).

STRÖDER, U.: Genealogische Untersuchungen über die maligne Sklerose. Inaug.-Diss. Frankfurt a. M. 1938.

VOLHARD, F.: Ätiologie der benignen Sklerose. Konstitution. In Handbuch der inneren Medizin, Bd. VI/2, S. 1637, 1781. Berlin: Julius Springer 1931.

WEITZ, W.: Zur Ätiologie der genuinen oder vasculären Hypertension. Klin. Med. 1923 I, 151. — WEZLER: Die mechanischen Grundlagen des Hochdrucks. In Lehrbuch über die doppelseitigen hämatogenen Nierenkrankheiten von E. BECHER. Jena: Gustav Fischer 1940. — WIECHMANN, E. u. H. PAL: Über Hypertonie, insbesondere über die Blutgruppen der Hypertoniker. Dtsch. Arch. klin. Med. 154, 287 (1927).

ZIPPELEIN, v.: Körperbauliche Untersuchungen an Hypertonikern. Z. Konstit.lehre 16, 93 (1931).

IV. Die Nephrosen.

BLECHMANN, G.: La néphrose lipoidique familiale. Bull. Soc. Pédiatr. Paris 32, 362 (1934). — BLECHMANN, G. et L. TAVERNIER: Néphrose lipoidique infantile. Soc. méd.-chir. Hôp. Libres 1934, No 10.

CASTEIGNE et RATHERY: Du rôle de l'hérédité en pathologie rénale. Semaine méd. 45, 361 (1904).

HAWES, R. B. and E. C. VARDY: Some observations on the aetiology and effect of alkalis on the nephrotic syndrome. Quart J. Med., N. s. 4, 1 (1935).

LANGEN: On oedemas and nephroses in Netherland India. Acta nederl. Physiol. etc. 2, 27 (1932).

TZANEK, A., E. SIDI et AL. NEGREANU: Intolérance rénale familiale. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 52 I, 1066 (1936).

VOLHARD, F.: Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen. In Handbuch der inneren Medizin, Bd. VI/2, S. 1099 u. 1111. Berlin: Julius Springer 1931.

Anhang.

Die besonderen Albuminurien (orthostatische Albuminurie u. a.).

BAUER, J.: Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten, Kap. X: Harnorgane, S. 560. Berlin: Julius Springer 1924.

ELLINGER, PH. u. A. HIRT: Zur Funktion der Nierenerven. Arch. f. exper. Path. 106, 135 (1925).

FERGUSON, J. N.: A case of family albuminuria. Brit. med. J. 1910 I, 689.

GALAMBOS, A. and W. MITTELMANN: Albuminuria solaris. J. Labor. a. clin. Med. 22, 246 (1936).

HENOCH: Zit. nach RAPP. — HEUBNER, O.: Zur Kenntnis der cyclischen Albuminurie im Kindesalter. Festschrift zu HENOCHS 70. Geburtstag. Pädiatrische Arbeiten. Berlin: August Hirschwald 1890. S. 170. — Die chronischen Albuminurien im Kindesalter. Erg. inn. Med. 2, 567 (1908). — HIRT, A.: Vergleichend-anatomische Untersuchungen über die Innervation der Niere. Z. Anat. 73, 621 (1924).

JEHLE: Klinische Diagnose der Albuminurie. Berlin: Julius Springer 1914. — JUMAROLA: Über einen Fall von Familien-Albuminurie. Policlinico, sez. prat. 1901 II, 1505. Ref. Jber. Tierchem. 32, 817 (1903).

LACOUR: Albuminurie intermittente cyclique familiale. Lyon méd. 1897, No 25. — LEUBE, W. v.: Über physiologische Albuminurie. Ther. Gegenw., Okt. 1902, 429. — Zur Frage der physiologischen Albuminurie. Dtsch. med. Wschr. 1905 I, 89.

MAYER u. JUNGSMANN: Die Innervation der Niere. Jkurse ärztl. Fortbildg 1914 (Aprilheft), 1. — MOXON: On chronic intermittent Albuminuria. Guy's Hosp. Rep., III. s. 23, 233 (1878).

RAPP, M.: Die physiologische Albuminurie. Mil.ärztl. Z. 1903, 23. — RUDOLPH: Zur Pathogenese der cyclischen Albuminurie. Zbl. inn. Med. 21, 225 (1900).

SCHAFS, L.: Beiträge zur Lehre von der cyclischen Albuminurie. Arch. Kinderheilk. **35**, 41 (1903). — SCHLAGINTWETT, F. u. O.: Jahresbericht 1905—1909 aus den Heilstätten für Harnkranke München und Bad Brückenau, S. 45. — SCHLAYER, K. R.: Albuminurie. Neue Deutsche Klinik, Bd. 1, Lieferung 2. 1928. — Die Nierenkrankheit in der Praxis. Neu herausgegeben von St. LITZNER, 2. Aufl. München: J. F. Lehmann 1939. — SCHÖN, S.: Eine Beobachtung über familiäre cyclische Albuminurie. Jb. Kinderheilk. **41**, 307 (1896).

Die besonderen Hämaturien („essentielle“ Hämaturie).

- AITKEN: Congenital, hereditary and family haematuria. Lancet **1909 II**, 444.
 BECHER, E.: Hämaturie. Med. Klin. **1933 II**, 1683. — BLUM: Familiäre essentielle Hämaturie. Med. Klin. **1936 II**, 1254.
 CHWALLA, R.: Die Hämaturie und ihre Behandlung. In Die Urologie in Einzeldarstellungen. Leipzig: Georg Thieme 1939.
 FOGGIE: Haemorrhagic telangiectasia with recurring haematuria. Edinburgh med. J. **281**, 35 (1928).
 GOTSCH: Morbus Osler (Teleangiectasia hereditaria haemorrhagica). Med. Klin. **1932 I**, 533. — GRUBER, Gg. B.: Essentielle Hämaturie. In HENKE-LUBARSCH# Handbuch der speziellen Pathologie und Histologie, Bd. VI/2, S. 189. 1934.
 HAHN: Nierenblutung bei Hämophilie, durch Gelatine geheilt. Münch. med. Wschr. **1900 II**, 1459.
 MANCKIEWICZ, O.: Nierenblutungen bei Hämophilen. Z. Urol. **7**, 865 (1913).
 PEARSON: Notes of a case of haematuria due to the haemorrhagic diathesis. Lancet **1904 I**, 91.
 RUDGE, F. H.: Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. Brit. med. J. **1927 I**, 643.
 SENATOR: Über renale Hämophilie. Berl. klin. Wschr. **1891 I**, 1.

Die hypogenetische Nephritis.

- ASK-UPMARK, E.: Über juvenile maligne Nephrosklerose und ihr Verhältnis zu Störungen in der Nierenentwicklung. Acta path. scand. (Københ.) **6**, 383 (1929).
 BABES, V.: La néphrite hypogénétique. Semaine méd. **25**, 63 (1905).
 COPLIN, L.: Unilateral renal hypoplasia and dysplasia due to defective arteriogenesis; relation to so-called hypogenetic nephritis. Amer. J. med. Sci. **153**, 381 (1917).
 FAHR, Th.: Über pyelonephritische Schrumpfnieren und hypogenetische Nephritis. Virchows Arch. **301**, 140 (1938).
 JIANU, J. u. O. MELLER: Einige Bemerkungen über hypogenetische Nephritis. Zbl. Path. **23**, 774 (1912).
 KIKAWA, K.: Morphologische Studien über genuine Schrumpfniere. Mitt. Path. (Sendai) **9**, 201 (1937).
 LEWIN: Maligne Nephrosklerose mit ausgebreiteter Endarteriitis obliterans. Inaug.-Diss. Zürich 1932.
 MIRONESCU: Zit. nach JIANU u. MELLER.
 PATRASSI, G.: Su l'essenza della cosiddetta Nefrosclerosi maligna (FAHR). Sclerosi venali giovanili e fattore costituzionale maleformativo. Arch. ital. Urol. **8**, 239 (1931). — PEPPER, P. and LUCKE: Fatal chronic nephritis in a 14 year old girl with only one kidney and a history of scarlet fever. Arch. int. Med. **27**, 661 (1921).
 WEISS, E.: The congenital factor in chronic renal disease. J. amer. med. Assoc. **79**, 1097 (1922).

Der renale Zwergwuchs.

- APERT, M. E.: Nanisme rénal et gémeilité. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **50**, 232 (1934).
 BADER, G. B.: Renal rickets. J. Pediatrics **4**, 368 (1934). — BARBER: Chronic interstitial nephritis in children. (A brother and sister affected.) Brit. med. J. **1913 II**, 1204. — BOONE: Renal dwarfism. Canad. med. Assoc. J. **20**, 170 (1929).
 ELLIS, A. and H. EVANS: Renal dwarfism. A report of twenty cases with special reference to its association with certain dilations of the urinary tract. Quart. J. Med., N. s. **2**, 231 (1933). — ELLIS, B.: Renal dwarfism, associated with valvular obstruction of the posterior urethra. Lancet **19**, 142 (1935).
 FÖRSTER, R.: Über Schrumpfniere im Kindesalter. Jb. Kinderheilk. **26**, 38 (1887). — FRÖLICH, Th.: Zwei Fälle von hereditärer, familiärer, kongenitaler Nephritis. Norsk Mag. Laegevidensk. **1904**, 905. Ref. Jb. Kinderheilk. **64**, 244 (1906).
 GÄNSSLEN, M.: Die hämolytische Konstitution. In Neue Deutsche Klinik, Bd. 14, Erg.-Bd. 4, S. 607. 1936. — Erbpathologie des Blutes und der blutbildenden Organe. In Handbuch der Erbbiologie des Menschen, herausgeg. von G. JUST, Bd. IV, Abschnitt 7, 2. Kap. Berlin:

Julius Springer 1940. — GLASER, F.: Über juvenile primäre Schrumpfnieren. Jb. Kinderheilk. 87, 95 (1918). — GOODHART, J. F.: The chronic nephritis. Cyclopedia of diseases of children. Vol. 3, p. 532. 1890. — GYÖRGY, P.: Über renale Rachitis und renalen Zwergwuchs. Jb. Kinderheilk. 120, 266 (1923).

HAMPERL, H. u. K. WALLIS: Über renalen Zwergwuchs, ohne und mit (renal) Rachitis. Erg. inn. Med. 45, 589 (1933). — Über „renale Rachitis“ und „renalen Zwergwuchs“. Virchows Arch. 288, 119 (1933). — HELLENDALL: Über chronische Schrumpfnieren im Kindesalter. Arch. Kinderheilk. 22, 61 (1897). — HUNT, F. C.: Renal infantilism. Amer. J. Dis. Childr. 34, 234 (1927).

KLUGE, E.: Neue Beiträge zur Kenntnis des renalen Zwergwuchses und der renalen Rachitis. Virchows Arch. 298, 406 (1936).

LOESCHKE, A.: Beiträge zur Pathogenese des renalen Zwergwuchses. Jb. Kinderheilk. 143, 11 (1934). — Renaler Gigantismus. Münch. med. Wschr. 1936 I, 499.

MITCHELL, A. G.: Nephrosklerosis (chronic interstitial nephritis) in childhood. Amer. J. Dis. Childr. 40, 101, 345 (1930).

NAISH, A. E.: Renal dwarfism. Brit. J. Dis. Childr. 9, 337 (1917).

SANSINENEA et LOMBART: Rachitisme rénal familial. Rev. franç. Pédiatr. 11, 502 (1935). — SILBERSTERN, PH.: Über die Gesundheitsverhältnisse der Jugendblinden und über eine eigenartige Krankheitsform (Nierenaffektion familiär Amaurotischer). Wien. klin. Wschr. 1911 II, 1396. — STILL: Renal dwarfism and infantilism. Common Diseases a. Diseases of Childhood. Oxford med. public. Ed. 4, p. 596. 1924.

UEHLINGER, E.: Über renale Osteopathie im Kindesalter, renalen Minder- und Zwergwuchs. (4. Tagg freien Ver. schweiz. Path., 11. u. 12. Juni 1938 in St. Gallen.) Schweiz. med. Wschr. 1938 II, 1282.

WALLIS, K.: Über eine eigentümliche Kombination des renalen Zwergwuchses mit spastischer Diplegie, Idiotie und Opticusatrophie. Mschr. Kinderheilk. 61, 121 (1935). — WELZ, A.: Renaler Zwergwuchs. Veröff. Konstit.- u. Wehrpath. 1936. — WISSLER, H.: Familiärer renaler Zwergwuchs. Vereinsbericht der Gesellschaft der Ärzte in Zürich. Schweiz. med. Wschr. 1938 I, 702.

D. Die infektiösen Erkrankungen der Nieren und ableitenden Harnwege.

ADRIAN, C.: Bericht über die Tätigkeit der an die Straßburger chirurgische Universitäts-Poliklinik angeschlossenen Poliklinik für Harnkranke. Fol. urol. (Lpz.) 8, 165, 219 (1913/14).

BLUM und RUBRITUS: Zit. nach CHWALLA, S. 740.

CASPER, L.: Nierentuberkulose. In G. und F. KLEMPERER: Neue Deutsche Klinik, Bd. 8, S. 301. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1931. — CHWALLA, R.: Konstitution und Vererbung in der Urologie. Z. Urol. 27, 731 (1933). — CIARROCCHI, L.: Zwei Fälle von Urethritis typhosa. Riforma med. 1937, H. 45. Ref. Z. Urol. 32, 571 (1938).

DIEHL, K. u. O. Frhr. v. VERSCHUER: Zwillings-tuberkulose. Zwillingsforschung und erbliche Tuberkulosedisposition. Jena: Gustav Fischer 1933.

GAZA, W. v.: Über Hydronephrose des dreiästigen Nierenbeckens und über Anlage und Form des Nierenbeckens. Z. urol. Chir. 10, 318 (1922). — GEBBING, M.: Interne und neurologische Zwillingsstudien. Dtsch. Arch. klin. Med. 178, 472 (1936). — GLATZEL, H.: Beiträge zur Zwillingspathologie. Z. klin. Med. 116, 632 (1931).

HAGE, W.: Pathologisch-anatomische Statistik der Pyelonephritis und pyelonephritischen Schrumpfnieren. Z. urol. Chir. u. Gynäk. 44, 172 (1938). — HARBITZ, H. FR.: Kan nyretuberkulose helbredes spontant? Norsk Mag. Laegevidensk. Jg. 74, 11 (1913).

JENTSCH, FR.-R.: Über Nierenerkrankungen bei ein- und zweieiigen Zwillingen. (Nach Untersuchungen an württembergischen Zwillingen.) Inaug.-Diss. Hamburg 1936.

KAPSAMMER, G.: Nierendiagnostik und Nierenchirurgie. Wien 1907. — Tuberculosis of the kidney. Amer. J. Obstetr. a. Dis. Women 68 (1913). — KLASSON: Über die Nierentuberkulose bei Kindern. Z. urol. Chir. u. Gynäk. 43, 194 (1937). — KRETSCHMER, H. P.: Renal tuberculosis in twins. Ann. Surg. 73, 65 (1921). — KROISS, F.: Zit. nach CHWALLA, S. 739. — KÜMMEL, H.: Chirurgie der Nierentuberkulose. Klin. Wschr. 1923 II, 2085. — KÜSTER, E.: Die Chirurgie der Nieren, der Harnleiter und der Nebennieren. Die Tuberkulose der Nieren, S. 338, Kap. IX. In Deutsche Chirurgie, Lieferung 52b. Stuttgart: Ferdinand Enke 1896—1902.

LENZ, F.: Die krankhaften Erbanlagen, 3. Abschn., S. 321. In BAUR-FISCHER-LENZ: Menschliche Erblehre und Rassenhygiene, Bd. I, S. 488. München: J. F. Lehmann 1936.

MEYER-BETZ: Über primäre Colipyelitis. Dtsch. Arch. klin. Med. 105, 571 (1912).

NECKER, F.: Pyelitis, Pyelonephritis und Pyonephrose. In Handbuch der Urologie, Bd. III/1, S. 690. 1928.

PLESCHNER, H. G.: Nierenabsceß, Nierenkarbunkel, Peri-Paranephritis. In Handbuch der Urologie, Bd. III/1, S. 653. 1928. — POSNER, C.: Urologie und Konstitutionsproblem. Z. Urol. 18, 257 (1924).

ROSCHE, F.: Über die Häufigkeit, die Art und die pathogene Bedeutung von Mißbildungen der Niere und der Harnwege. *Acta chir. scand.* (Stockh.) **70**, 493 (1933).

SUTER, F.: Die entzündlichen Krankheiten der Harnblase. In *Handbuch der Urologie*, Bd. III/1, S. 803. 1928. — Die ein- und beidseitig auftretenden Nierenkrankheiten (sog. chirurgische Nierenaffektionen). In *Handbuch der inneren Medizin*, Bd. VI/2, S. 1827. 1931.

WAGNER, P.: Verletzungen und chirurgische Erkrankungen der Nieren und Harnleiter. In v. FRISCH und ZUCKERKANDL's *Handbuch der Urologie*, Bd. II, S. 211, 286. 1905. — WILDBOLZ, H.: Die Tuberkulose der Harnorgane. In *Handbuch der Urologie*, Bd. IV/2, S. 1. 1927.

ZONDEK, M.: Die Tuberkulose der Niere. In KRAUS und BRUGSCH's *Spezielle Pathologie und Therapie, Erkrankungen des Harn- und Geschlechtsapparates*, Bd. VII, S. 583. 1920.

E. Geschwülste der Nieren und ableitenden Harnwege.

BOBBIO, L.: Tumeurs rénales congénitales (dysembryomes rénaux) familiales chez des hérédosyphilitiques. *Arch. Mal. Reins* **9**, 571 (1935). *Ref. Z. urol. Chir. u. Gynäk.* **42**, 212 (1936). — BROEDERS, A. C.: Epithelioma of the Genito-urinary Organs. *Ann. Surg.* **75**, 574 (1922).

CHWALLA, R.: Das Carcinom der Harnblase und der gegenwärtige Stand seiner Behandlung. *Z. urol. Chir.* **35**, 251 (1932).

FISCHER-WASELS, B.: Zur Erforschung und Bekämpfung bösartiger Geschwülste. Erblichkeit und Geschwulstbildung. *Dtsch. med. Wschr.* **1933 II**, 1489. — Die Erblichkeit in der Geschwulstentwicklung. *Fortschr. Erbpath. u. Rassenhyg.* **2**, 221 (1938). — FUCHS, F.: Zur Klinik und Statistik der Harnblasentumoren. *Z. urol. Chir.* **17**, 277 (1925).

KRANZ, H.: Tumoren bei Zwillingen. *Kongreßber. dtsch. Ges. Vererbgswiss.* (Ber. 9. Verslg München, Sept. 1931) **9**, 353 (1931). — Tumoren bei Zwillingen. *Z. Abstammgslehre* **62**, 173 (1932).

PLESCHNER, H. G.: Zur Frage der Ureterexplantation und der Blasenexstirpation. *Z. urol. Chir.* **28**, 74 (1929).

SCHLAGINTWEIT, F.: Bericht über 139 bösartige Neubildungen der Blase. *Verh. dtsch. Ges. Urol.*, 7. Kongr. Wien **1926**, 350.

TEMKINE: Les tumeurs de la Vessie. *J. d'Urol.* **31**, 463 (1931).

F. Störungen der Blasenfunktion.

ADLER: *Minderwertigkeit von Organen*. Wien 1907.

BAKWIN, H.: Enuresis in Children. *J. of Pediatr.* **12**, 757 (1938). — BEVERLY, B. J.: Incontinence in Children. *J. of Pediatr.* **2**, 718 (1933). — BLUM, V.: Kriegserfahrungen über die Harninkontinenz der Soldaten. *Wien. klin. Wschr.* **1917 I**, 1029. — BRAY, G. W.: Allergic enuresis. *Proc. roy. Soc. Med.* **25**, 415 (1932). *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **26**, 728. — BREMER, F. W.: Klinische Untersuchungen zur Ätiologie der Syringomyelie, der „Status dysraphicus“. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **95**, 1 (1926). — Die pathologisch-anatomische Begründung des Status dysraphicus. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **99**, 104 (1927).

CHWALLA, R.: Konstitution und Vererbung in der Urologie. *Z. Urol.* **27**, 731 (1933). — CONRAD, K.: Der Erbkreis der Epilepsie. In *Handbuch der Erbbiologie des Menschen*, Bd. V/2, S. 933. Berlin: Julius Springer 1939. — CURTIUS, F.: Multiple Sklerose und Erbanlage. Leipzig: Georg Thieme 1933. — Status dysraphicus und Myelodysplasie. *Fortschr. Erbpath. u. Rassenhyg.* **3**, 199 (1939). — CURTIUS, F. u. I. LORENZ: Über den Status dysraphicus. *Z. Neur.* **149**, 1 (1933). — CURTIUS, F., F. K. STÖRRING u. K. SCHÖNBERG: Über FRIEDREICH'sche Ataxie und Status dysraphicus. *Z. Neur.* **153**, 719 (1935).

DAVISON, W. C.: *Enuresis*. *Abts Pediatrics* **4**, 867 (1924).

EMMICH, R.: Spina bifida und Familien mit Spina bifida. *Inaug.-Diss.* Tübingen 1936. — Spina bifida und Bettnässen. *Erbbiologische Untersuchungen*. *Mschr. Kinderheilk.* **68**, 87 (1937).

FRANKL-HOCHWART, L. v. u. O. ZUCKERKANDL: Die nervösen Erkrankungen der Blase. In NOTHNAGEL's *Spezielle Pathologie und Therapie*, Bd. 19/II, S. 1. Wien: Alfred Hölder 1898. — FRARY, L. G.: Enuresis. A genetic study. *Amer. J. Dis. Childr.* **49**, 557 (1935). *Ref. Z. urol. Chir.* **41**, 393 (1936). — FUCHS, A.: Über den klinischen Nachweis kongenitaler Defektbildungen in den unteren Rückenmarksabschnitten („Myelodysplasie“). *Wien. med. Wschr.* **1909 II**, 2141, 2261.

GARDNER, F. E.: Remarques sur l'incontinence nocturne d'urine chez l'adulte. *Constatactions cystoscopiques*. *Gaz. Hôp.* **93**, 295 (1920). *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **15**, 574 (1921). — GUINON: De quelques troubles urinaires de l'enfance. *Névroses urinaires de l'enfance*. Thèse de Paris 1889. — GUYON: *Leçons cliniques sur les maladies des voies urinaires*, 4. Ausg., Tome I, p. 316. Paris: Baillièrre & Fils 1903.

HAMILL, R. C.: Enuresis. *J. amer. med. Assoc.* **93 I**, 254 (1929). — HARTMANN, H.: Psychiatrische Zwillingsstudien. *Jb. Psychiatr.* **50**, 195 (1933). — HEALY, W. and A. BRONNER: New light on delinquency and its treatment. New Haven 1936. — HOFMEIER, K.: Die Bedeutung der Erbanlagen für die Kinderheilkunde. *Beih. Arch. Kinderheilk.* **14** (1938).

JANCKE: Über eine Bettnässerfamilie, zugleich ein Beitrag zur Erbllichkeit der Spina bifida. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **54**, 255 (1916). — Röntgenbefunde bei Bettnässern. Weitere Beiträge zur Erbllichkeit der Spina bifida. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **55**, 334 (1916). — JANET: Les troubles psychopathiques de la miction. *Essai de psycho-physiologie normale et pathologique.* Thèse de Paris 1890.

KLINGER: *Zit. nach CURTIUS*, 1939.

LENZ, F.: Die krankhaften Erbanlagen. In BAUR-FISCHER-LENZ: *Menschliche Erb-
lehre und Rassenhygiene*, Bd. I, S. 321. München: J. F. Lehmann 1936.

MATTAUSCHEK, E.: Über Enuresis. *Wien. med. Wschr.* **1909 II**, 2153. — MEYER, E.: Klinik der nervösen Störungen der Blase. In *Handbuch der Urologie*, Bd. III/1, S. 415. Berlin: Julius Springer 1928. — MONRO: Incontinence of urine inherited by an entire family from their father. *Lancet* **1**, 704 (1896). — MUNK, F.: Physiologische und pathologische Funktionen und Zustände des Nierensystems in ihrer Beziehung zur Person. In BRUGSCH und LEWY: *Die Biologie der Person*, Bd. III, S. 749. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1930.

OPPENHEIM, H.: *Lehrbuch für Nervenkrankheiten*, 5. Aufl. Berlin: S. Karger 1908.

PETROVSKIJ: Erbllichkeit und Enuresis nocturna. *Sovet. Psychonevr. (russ.)* **10**, 10 (1934). *Ref. Zbl. Neur.* **74**, 273 (1935). — POSNER, C.: Diabetes insipidus und Blasenlähmung. *Berl. klin. Wschr.* **1902 I**, 438. — Urologie und Konstitutionsproblem. *Z. Urol.* **18**, 257 (1924).

ROEPERT, W.: Über familiäres und hereditäres Vorkommen von Enuresis nocturna. *Inaug.-Diss. Heidelberg* 1911.

SCHWARZ, O.: Miktionspathologie. *Klin. Wschr.* **1923 I**, 285. — SIEMENS, H. W.: Die Zwillingspathologie. Berlin: Julius Springer 1924. — SITKÉRY, J.: Untersuchungen über die Pathologie der sogenannten Enuresis nocturna. *Z. Urol.* **33**, 409 (1939). — STERN, R.: Familiäre Enuresis nocturna. *Wien. klin. Rdsch.* **29**, 381 (1905). — STUMPFL, F.: Erbpsychologie des Charakters. In *Handbuch der Erbbiologie des Menschen*, Bd. V/1, S. 368. Berlin: Julius Springer 1939. — SUTER, F.: Erkrankungen der Blase, der Prostata, der Hoden und Nebenhoden, der Samenblasen. Funktionelle Sexualstörungen. In *Handbuch der inneren Medizin*, Bd. VI/2, S. 1974. Berlin: Julius Springer 1931.

TIEMANN, F.: Enuresis nocturna et diurna. (Symptomatologie, Ätiologie und Therapie.) *Erg. inn. Med.* **51**, 323 (1936). — TROEMNER: Vortrag, gehalten auf der Gesellschaft deutscher Nervenärzte. *Ber. 4. Jverslg Ges. dtsh. Nervenärzte* 1910.

VANDENBOSCHE: *Zit. nach TIEMANN*. — VERSCHUER, O. Frhr. v.: Erbpathologie. *Medizinische Praxis*, 2. Aufl., Bd. 18. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1937.

WEITZ, W.: Studien an eineiigen Zwillingen. *Z. klin. Med.* **101**, 115 (1925).

ZAPPERT, J.: Enuresis. *Erg. inn. Med.* **18**, 109 (1920).

Erbbiologie und Erbpathologie des Geschlechtsapparates.

Erbpathologie des männlichen Geschlechtsapparates.

Von **TAGE KEMP**, Kopenhagen.

Mit 10 Abbildungen.

1. Die genetische Geschlechtsbestimmung.

Seit Beginn dieses Jahrhunderts ist man sich darüber klar gewesen, daß das Geschlecht als eine Eigenschaft zu betrachten ist, die sich nach den MENDEL'schen Gesetzen vererbt. Das eine Geschlecht ist homozygot und hat außer den Autosomen 2 X-Chromosome in allen Zellen, während das andere Geschlecht heterozygot ist und nur 1 X-Chromosom besitzt; die Geschlechtsbestimmung ist von den X- oder Geschlechtschromosomen abhängig und wird im Augenblick der Befruchtung entschieden.

Das Geschlecht ist also genotypisch bestimmt, doch ist die phänotypische Geschlechtsprägung in hohem Grade von paratypischer Einwirkung, besonders von seiten der Hormone der Geschlechtsdrüsen, abhängig. Bei höherstehenden Tieren und Menschen werden zu einem gewissen Zeitpunkt in der Ontogenese die sogenannten chromosomalen oder autochthonen Wirkstoffe (somatische Hormone), die von allen Zellen des Körpers abstammen, in ihrer Funktion durch die inkretorischen, von den endokrinen Drüsen gebildeten Hormone abgelöst. Die Erkenntnis dieses Zusammenspiels zwischen anlagsmäßigem Geschlechtscharakter und den Geschlechtshormonen ist die Voraussetzung für ein richtiges Verständnis intersexueller Zustände und überhaupt für das Verstehen der Ätiologie von Mißbildungen der Geschlechtsorgane sowohl beim Tier wie auch beim Menschen.

2. Intersexualität (Hermaphroditismus).

Unter Hermaphroditismus versteht man das Vorhandensein der Kennzeichen beider Geschlechter bei einem Individuum. Der echte Hermaphroditismus ist recht selten, aber gerade in der menschlichen Pathologie sind viele körperliche (Mißbildungen der Genitalien, Gynäkomastie, Androtrichie usw.) wie auch seelische (Homosexualität, Bisexualität, Feminismus, Virilismus usw.) sexuelle Zwischenformen bekannt. Die intersexuellen Zustände sind entweder angeboren, oder bei vorher normalen Personen treten früher oder später Merkmale des entgegengesetzten Geschlechts auf; in vielen Fällen sind die intersexuellen Zustände erblich.

Die älteren Einteilungen des Hermaphroditismus haben wesentlich beschreibenden Charakter.

Man hat zwischen Hermaphroditismus verus und Pseudohermaphroditismus unterschieden. Beim echten Hermaphroditismus findet sich im gleichen Individuum sowohl männliches wie weibliches Keimdrüsengewebe. Man bezeichnet den echten Hermaphroditismus als germinal, wenn Geschlechtszellen vorhanden sind, und als glandulär, wenn die Geschlechtsdrüse nur unreifes Parenchym enthält.

Ovarial- und Testisgewebe liegen meist in einem Organ beisammen. Der Ovarialteil umgibt kappenartig den Hodenteil. Das als Hoden ausgebildete Mittelstück kann allerdings allein nach unten rücken und sich von dem Ovarialgewebe völlig trennen. Der Ovotestis tritt einseitig oder doppelseitig auf. In anderen Fällen findet sich auf einer Seite Eierstocks-, auf der anderen Hodengewebe. Echter Hermaphroditismus ist beim Menschen jedoch ziemlich selten (vgl. S. 944); noch niemals wurden beim gleichen Individuum reife Eizellen und Spermatozoen zur gleichen Zeit festgestellt. Das Gewebe der Geschlechtsdrüsen ist gewöhnlich nur wenig differenziert und macht frühzeitig regressive Veränderungen durch.

Häufiger als den echten Hermaphroditismus sieht man Formen, die Gewebe nur der einen oder anderen Geschlechtsdrüse aufweisen. Man spricht von Pseudohermaphroditismus masculinus, wenn Hodengewebe, und von Pseudohermaphroditismus femininus (oder auch von Pseudothelie bzw. Pseudoarrhenie), wenn Ovarialgewebe nachweisbar ist. Wenn hauptsächlich die äußeren Geschlechtsteile zu den Gonaden im Gegensatz stehen, liegt ein Pseudohermaphroditismus externus oder die kopulative Form vor; weichen die inneren Genitalien ab, so besteht ein Pseudohermaphroditismus internus oder die tubuläre Form. Schließlich gibt es noch einen extragenitalen Pseudohermaphroditismus, worunter gewisse Anomalien der Behaarung, die Gynäkomastie, Abweichungen des Körperbaues und, jedenfalls theoretisch, auch die Homosexualität verstanden werden.

Der männliche Pseudohermaphroditismus ist weit häufiger als die weibliche Form.

Der eben dargestellten Einteilung fehlt eine ätiologische und pathogenetische Grundlage, da sie einer Zeit entstammt, in der man noch keine tieferen Kenntnisse von den intersexuellen Zuständen gewonnen hatte.

Die Untersuchungen der modernen Erblichkeitsforschung über den Mechanismus der Geschlechtsbestimmung haben auf diese Probleme neues Licht geworfen. Die Experimente wurden an niederen Tieren, vorwiegend an Schmetterlingen und anderen Insekten, angestellt, bei denen der Vorgang noch relativ einfach ist, weil keine Hormone mitspielen.

Wie unter anderem die Untersuchungen an der *Taufliege* von FEDERLEY, BRIDGES u. a. ergeben haben, hängt die Geschlechtsbestimmung teils von den Geschlechtschromosomen, teils von geschlechtsbestimmenden Faktoren ab, die an die übrigen Chromosome, die Autosome, gebunden sind. Tierarten, bei denen wie beim Menschen das Weibchen das homozygote Geschlecht darstellt, zeigen im normalen Weibchen zwei Autosomensätze und zwei Geschlechtschromosome, $2A + 2X$, im normalen Männchen jedoch nur ein Geschlechtschromosom, $2A + 1X$. Das Zahlenverhältnis zwischen den X-Chromosomen und den Autosomensätzen wird durch einen Index ausgedrückt, der im Normalfall beim Männchen 0,5, beim Weibchen 1,0 beträgt. Unter besonderen Umständen können Individuen mit abweichenden Zahlenverhältnissen entstehen. Individuen mit $2X + 3A$ (Index = 0,67) sind intersexuell (triploide Intersexualität), mit $1X + 3A$ (Index = 0,33) supermaskulin und mit $3X + 2A$ (Index = 1,5) superfeminin.

GOLDSCHMIDT hat weiter durch Versuche mit Kreuzungen von japanischen und europäischen Rassen der Schmetterlingsart *Lymantria dispar* nachgewiesen, daß eine Intersexualität auch ohne morphologisch sichtbare Chromosomenabnormitäten zustande kommen kann. Die Entstehung normaler Männchen und Weibchen beruht darauf, daß die Stärke der männchen- und weibchenbestimmenden Faktoren (M und F) richtig aufeinander abgestimmt ist. Wenn daher nach der Kreuzung zweier verschiedener Rassen ein schwaches M einem starken F gegenübersteht oder umgekehrt, erhält man intersexuelle Zwischenstufen (diploide Intersexualität).

GOLDSCHMIDT konnte in seinen Züchtungsversuchen Zwitter aller Grade planmäßig erzeugen und damit beweisen, daß es sich bei Intersexualität nicht um eine zufällig zustande gekommene Anomalie, sondern um ein unter gewissen Bedingungen gesetzmäßiges Auftreten einer Fehlbildung handelt, die bei fast allen Tiergattungen vorkommt.

Wie sich aus diesen Untersuchungen ergibt, ist die diploide und die triploide Intersexualität genotypisch festgelegt, und ein ununterbrochener Übergang führt vom normalen Weibchen zum normalen Männchen. Die männchenbestimmenden Gene oder Faktoren wirken nach der einen, die weibchenbestimmenden nach der entgegengesetzten Richtung. Ein bestimmtes Verhältnis der Gene oder Faktoren M und F ergibt normale Männchen, ein anderes normale Weibchen; durch Störungen in dieser Proportion können die verschiedensten sexuellen Zwischenstufen zustande kommen.

Nach GOLDSCHMIDT's Auffassung entwickeln sich die intersexuellen Individuen zuerst in der Richtung auf das eine Geschlecht. An einem bestimmten Termin der Ontogenie, im *Drehpunkt*, findet aber ein Umschlag statt, wobei die Faktoren des anderen Geschlechts das Übergewicht gewinnen. Die Umkehr wird um so vollständiger, je früher sie eintritt. In Übereinstimmung damit bemerkt man an dem Zunehmen der Intersexualität, daß diejenigen Geschlechtsorgane am schnellsten und vollkommensten umschlagen, die zuletzt ihre Form erhalten, und daß umgekehrt die am frühesten ausgebildeten Organe nur bei den allerstärksten Graden der Intersexualität mitbetroffen werden. Ein Lebewesen, das seine Entwicklung als Männchen beginnt und danach umschlägt, wird als männlicher Intersex bezeichnet. Wenn es vor der Umkehr ein Weibchen war, ist es als weiblicher Intersex aufzufassen.

Die Anwendung dieser Erfahrung auf höhere Tiere scheint in weitem Ausmaße berechtigt, wenn auch die Verhältnisse hier komplizierter liegen, weil die spezifischen Geschlechtshormone von einer bestimmten Entwicklungsstufe an ihren Einfluß geltend machen.

Auch beim Menschen scheinen alle Übergänge zwischen dem normalen männlichen und weiblichen Geschlecht zu existieren. Die regelrechte geschlechtliche Entwicklung hängt auch hier von dem richtigen Ausgleich zwischen den männlichen und weiblichen geschlechtsbestimmenden Anlagen M und F ab. Ist die Proportion F : M über einen gewissen Betrag hinaus größer zugunsten von F, so entsteht ein Weibchen. Ist sie entsprechend größer zugunsten von M, dann entsteht ein Männchen. Liegt sie dazwischen, so entsteht ein intersexuelles Individuum.

Daher kann man auch Zwitterzustände bei Menschen als Ausdruck einer Intersexualität auffassen. Die Begriffe Hermaphroditismus und Intersexualität decken sich. Ontogenetische und phylogenetische Erfahrungen über die geschlechtliche Entwicklung stimmen mit einer solchen Auffassung überein.

Da der Mensch die Anlagen zu den Organen beider Geschlechter besitzt, ist er ein rudimentärer Hermaphrodit; dadurch wird bei Verschiebungen des Gleichgewichts zwischen den geschlechtsbestimmenden Faktoren die Ausbildung des entgegengesetzten Geschlechtsapparates ermöglicht.

Hauptsächlich auf Grund seiner Erfahrungen über die Intersexualität von Vögeln und Säugetieren ist GOLDSCHMIDT zu der Überzeugung gekommen, daß beim Menschen nur die weibliche, aber nie die männliche Intersexualität vorkommt. Die weibliche Intersexualität kann je nach dem Zeitpunkt, in dem der Umschlag zur männlichen Entwicklung einsetzt, mehr oder weniger ausgeprägt sein.

Wenn der Umschwung erst beim Erwachsenen abläuft, ist eine Intersexualität in leichter Form die Folge. Der Eierstock macht dabei eine mehr oder weniger weitgehende Umwandlung zu einem hodenartigen Gebilde durch; in der Regel zeigen sich Kastrationserscheinungen. Unter Umständen kann aber auch eine Produktion von männlichem Hormon und eine leichte Virilisierung stattfinden. Fällt der Drehpunkt in das Kindesalter, so besteht etwas stärkere Intersexualität, die manchmal mit geringer hormonaler Virilisierung verbunden ist.

Verschiedene Grade der Intersexualität können zur Entwicklung kommen, wenn der Umschlag schon intrauterin einsetzt. Der ausgesprochenste intersexuelle Zustand, aber nicht die vollkommenste Umwandlung, wird beobachtet bei einem nicht zu frühen Auftreten des Umschlages im Embryonalstadium, vor der Rückbildung der WOLFFSchen Gänge, aber nachdem die MÜLLERSchen Gänge schon eine gewisse Entwicklungsstufe erreicht haben. Man sieht dann fast normale Samenleiter neben ziemlich weit ausgebildeten MÜLLERSchen Gängen und eventuell sogar einem Uterus bicornis. Die Keimdrüsen werden zu Ovotestes; eine Spermiogenese findet aber nicht statt. Der Sinus urogenitalis zeigt weiblichen Charakter.

Wenn der Umschlag noch früher stattfindet, wird die Umbildung in der männlichen Richtung vollkommener. Die Geschlechtsdrüsen werden zu Hoden, von den MÜLLERSchen Gängen bleiben die gleichen unbedeutenden Reste zurück wie bei einem normalen Manne. In extremen Fällen nähern sich auch die äußeren Geschlechtsorgane dem maskulinen Typ. Die Intersexualität läßt sich dann oft nur an einer Hypospadie (vgl. S. 939), einem Kryptorchismus oder anderen leichteren Anomalien erkennen. Die weitestgehende Umbildung schafft Individuen von scheinbar normalem, männlichem Typus, die aber eine weibliche Chromosomengarnitur (2 X-Chromosomen) besitzen. Theoretisch sind derartige Menschen dadurch charakterisiert, daß sie nur weibliche Nachkommen zeugen können; praktisch aber gelingt es nicht, den Nachweis der Intersexualität zu führen. — Die weibliche Intersexualität soll daher sowohl den echten Hermaphroditismus wie auch männlichen und weiblichen Pseudohermaphroditismus umfassen.

GOLDSCHMIDT nimmt an, daß die männliche Form der diploiden Intersexualität beim Menschen nicht vorkommt. Ob die triploide Intersexualität auftreten kann, ist bisher unbekannt.

Von der Intersexualität wohl zu unterscheiden ist der *Gynandromorphismus*, die Existenz von Zellen mit männlicher und mit weiblicher Chromosomengarnitur bei einem Individuum. Der Gynandromorphismus kann halbseitig, transversal oder mosaikartig ausgebildet sein. Ob er auch beim Menschen auftritt, ist noch unbekannt (vgl. S. 945).

GOLDSCHMIDT selber war übrigens der Meinung, daß die Gynäkomastie, wenn sie für sich allein auftritt, nichts mit Intersexualität zu tun hat, ebenso wie er auch die Hypospadie als banale Mißbildung betrachtet, wenn sie nicht mit anderen zwitterigen Merkmalen kombiniert ist.

GOLDSCHMIDT's allgemeine Sexualitätslehre ist heute von den meisten Biologen, Botanikern und Zoologen und auch von vielen Medizinern als richtig anerkannt. Es sind jedoch auch Einwände verschiedener Art gegen diese Lehre erhoben worden. Teils wurde behauptet, daß sie überhaupt nicht für den Menschen gilt, teils wurde sie in verschiedener Weise modifiziert, und schließlich wurden von einigen Autoren aus dieser Lehre noch weitergehende Konsequenzen für den Menschen gezogen, als GOLDSCHMIDT selbst es tut.

Unter denen, die sich im wesentlichen ablehnend zu der Lehre von der Intersexualität stellen, ist KERMAUNER, der unter Bezugnahme auf die sterilen Zwillingskälber hervorhebt, daß nicht eine in der befruchteten Eizelle gelegene, endogene Veränderung des Chromosomenbestandes, sondern möglicherweise eine spätere, exogene Beeinflussung des wachsenden Eies für eine Erklärung des Hermaphroditismus in Betracht kommen mag. In ähnlicher Weise macht HALBAN darauf aufmerksam, daß wir trotz der GOLDSCHMIDT'schen Versuche nicht wissen, in welcher Weise der Chromosomenapparat gestört wird, damit die hermaphroditischen Mißbildungen zustande kommen. BREDT und andere

heben hervor, daß die Übertragung der GOLDSCHMIDTschen Theorie auf menschliche Verhältnisse noch große Schwierigkeiten bereitet. Nach MOSZKOWICZ (1936) meinen J. BAUER und B. ASCHNER, daß GOLDSCHMIDTs Quantitätshypothese zwar für den Menschen gelte; aber sie akzeptieren nicht die Drehpunktlehre.

Andererseits gibt es auch, wie oben erwähnt, sowohl Biologen als auch Ärzte, die, um die hermaphroditischen Zustände und andere Abnormitäten in den Geschlechtsorganen und im Geschlechtsleben des Menschen zu erklären, auf GOLDSCHMIDTs Theorien in noch größerem Maße bauen als GOLDSCHMIDT selbst. Das gilt in erster Linie von MOSZKOWICZ, der in einer sehr umfassenden Monographie (1936) den Hermaphroditismus und andere geschlechtliche Zwischenstufen beim Menschen behandelt hat. Dieser Autor meint, daß man bei Verfolgung des GOLDSCHMIDTschen Gedankenganges zu der Überzeugung kommt, daß die von ihm als Intersexualität bezeichnete Konstitutionsstörung weit über den Kreis der eigentlichen Zwitter hinaus beim Menschen vorkommt. Viele nichtzwitterige, pathologische Erscheinungsformen des Menschen (Kryptorchismus, Aplasia vaginae, verschiedene Formen des Hypogonitismus) finden hier ihre zwanglose Erklärung.

Dasselbe gilt nach MOSZKOWICZ von Hypospadie, von Gynäkomastie, in gewissen Fällen von Leistenbruch, von Homosexualität und von anderen Anomalien. Dazu kommen die vermännlichenden und verweiblichenden Blastome, unter ihnen auch die Nebennierentumoren (Interrenalismus). Diese anscheinend nur hormonale Umstimmung durch Blastome trifft auch für Pubertas praecox zu, welche oft mit einer gewissen Intersexualität verbunden ist. Fernerhin ist es beachtenswert, daß MOSZKOWICZ und mehrere andere Autoren im Gegensatz zu GOLDSCHMIDT der Auffassung sind, beim Menschen komme nicht nur weibliche, sondern auch männliche Intersexualität vor. Nach diesen Autoren (z. B. auch LINDWALL und WAHLGREN) kommen genetisch männliche Intersexe beim Menschen teils in Form von Hermaphroditismus ambiglandularis, teils als H. ovarialis vor; das gegenseitige Verhältnis von Hoden- und Ovarialgewebe innerhalb eines Ovotestis gibt einen Fingerzeig dafür, welche der beiden Gewebsarten das Primärgewebe darstellt. KREDIET schließt aus seinen umfangreichen Untersuchungen über die intersexuellen Zustände bei verschiedenen Haustieren (besonders Hühnern und Pferden), daß im Prinzip kein Unterschied zwischen Intersexualität und Virilisierung durch eine ovarielle Geschwulst besteht; die geschwulstragenden Individuen sind also auch Intersexe, deren Neubildung ebenso zu einer endokrinen Sekretion imstande ist wie die Gonaden bei anderen Intersexen.

Interessant sind übrigens KREDIETS Untersuchungen über Intersexualität bei Schweinen, durch die der familiäre und hereditäre Charakter dieses Leidens bei Säugetieren wahrscheinlich gemacht wurde. — Dieser Forscher fand, daß in Schweinehaltungen, wo Intersexe auftreten, sich meistens bald herausstellt, daß ein neu erworbener Eber diese Anomalie einführt. Wird ein solches Tier ausgemerzt und die Nachkommenschaft von der Zucht ausgeschlossen, so treten keine Intersexe mehr auf. Auch über den Zusammenhang zwischen Scrotalhernien und Intersexualität beim Schweine berichtet KREDIET. Ein Eber gab bei Paarung mit vielen Säuen Ferkel mit Hernien, darunter auch einige Zwitter. Die Paarung seines Sohnes mit der eigenen Mutter und Tante gab ungefähr 75% Hermaphroditismus, und bei Paarung mit nicht verwandten Säuen 50% Intersexe. Nach Ausschluß dieser beiden Eber von der Zucht wurden keine Ferkel mit Hernien oder Intersexe mehr geboren.

Es muß noch eine eigentümliche Arbeit „Zur Genetik des Geschlechts“ von MÖBIUS (1935, 1936) erwähnt werden, die sich auf der Grundlage eines aus der Literatur zusammengestellten Materials und theoretischer Überlegungen eingehend mit den oben besprochenen

Problemen beschäftigt. MÖBIUS, der von MOSZKOWICZ eingehend kritisiert ist, lehnt von vorneherein die GOLDSCHMIDTSche Lehre ab. Er sieht sich nicht imstande, den Drehpunkt, das Zeitgesetz und die Serierung nach verschiedenen Graden der Intersexualität anzuerkennen. Die von MÖBIUS angenommenen Erbfaktoren für die geschlechtlichen Anomalien lassen sich in bezug auf ihre Wirkung nicht in eine einheitliche Linie einordnen, sondern nur nach bestimmten Merkmalsgruppen *gruppenweise* serieren. MÖBIUS verwendet das Wort Allele in einer etwas ungewöhnlichen Weise und stellt verschiedene „Allelgruppen“ auf. Als verschiedene „Allelgruppen“ führt er z. B. an: 1. Weiblichen Habitus; fehlende Körper- und Gesichtsbehaarung, weibliche äußere Geschlechtsteile, Fehlen von Uterus und Vagina, Hoden in der Leiste oder im Labium. 2. Männlichen Habitus, weibliche äußere Geschlechtsteile mit Klitorishypertrophie und Enge der Vagina, cystische Ovarien, hypoplastischen Uterus, Nebennierenhypertrophie. 3. Männliche äußere Geschlechtsteile, weibliche innere, Nebennierenhypertrophie, hohe Letalität. 4. wie 3., aber mit längerer Lebensdauer und Früheife. Besondere Allele erzeugen virilistische Symptome; Klitorishypertrophie, Amenorrhöe, Tumoren der Eierstöcke; andere wiederum: Infantilismus, Eunuchoidismus oder Dystrophia adiposo-genitalis. Endlich erzeugen gewisse Allele die verschiedensten Mißbildungen, kombiniert mit Intersexualität.

In einer späteren Arbeit führt MÖBIUS unter dem Einflusse der Untersuchungen der letzten Jahre über die nahe chemische Verwandtschaft der männlichen und weiblichen Geschlechtshormone seine eigenartigen Theorien fort. Er weist auf „den grundlegenden Stoffwechseleinfluß des MF-Mechanismus“ hin, den er „an Hand genetischer Zusammenhänge eingehender analysiert“. Das Ergebnis dieser Analyse faßt MÖBIUS in folgender Weise zusammen: „Es ist über eine allelspezifische Fermentation hinweg entsprechend zunächst der Kohlenhydrat-Fettstoffwechsel und insonderheit der Lipoidstoffwechsel betroffen. Diese Spezifität des Lipoidstoffwechsels wird für die gesamte Entwicklung von grundlegender Bedeutung. Sie wirkt sich bereits in der Gametenreifung aus und vermag in der Befruchtung einen elektiven Einfluß auszuüben. Sie spielt weiterhin in der Determination der Anlagen und Keimblattdifferenzierung eine bedeutende Rolle. Im Verlauf der postfetalen Entwicklung wird eine Bedeutung für die Stoffwechsellerscheinungen im MF-Wirkungsbereich, für die Erscheinungen der Heterophänie, für den Mineralstoffwechsel, für den zeitlichen Ablauf der Entwicklung und für die Disposition zu Tumoren und Infektion aufgezeigt.“

Der Verfasser dieses Abschnittes sieht sich nicht in der Lage, den Anschauungen von MÖBIUS zu folgen, und betrachtet überhaupt die Frage nach der Ätiologie der Intersexualität bei höherstehenden Tieren und Menschen als nicht endgültig gelöst. Andererseits ist freilich kaum daran zu zweifeln, daß GOLDSCHMIDTS Theorie, die Geschlechtsentwicklung hänge von der Balance zwischen den das männliche Geschlecht und den das weibliche Geschlecht bestimmenden Faktoren ab, im wesentlichen richtig ist. Beim Hermaphroditismus und den anderen sexuellen Zwischenformen liegt gewöhnlich nicht eine lokale Mißbildung der Geschlechtsorgane, sondern eine allgemeine Störung der Geschlechtsbestimmung vor. Diese Leiden sind oft erblich determiniert, aber keines der Gene braucht an sich abnorm zu sein; der Fehler liegt in der Zusammenstellung nichtübereinstimmender elterlicher Erbfaktoren.

Von diesen Voraussetzungen aus wird im folgenden besprochen werden, was wir über die Vererbung der intersexuellen Zustände und der hereditären Leiden in den männlichen Fortpflanzungsorganen und -funktionen wissen.

3. Pseudohermaphroditismus.

Aus sehr früher Zeit liegen schon Berichte über Erbllichkeit und familiäres Vorkommen von Hermaphroditismus und anderen intersexuellen Zuständen vor. Die sehr umfangreiche, ältere Literatur über dieses Thema, die mindestens hundert Publikationen umfaßt, soll hier nicht durchgegangen werden; wir müssen uns damit begnügen, auf F. v. NEUGEBAUERS und W. BULLOCHS umfassende Übersichtsarbeiten über das Tatsachenmaterial, das auf diesem Gebiete bis 1908/09 vorlag, zu verweisen (namentlich BULLOCHS Arbeit enthält viele Stammbäume). Die Mitteilungen, die sich in diesen beiden Monographien über das Vorkommen von Pseudohermaphroditismus bei Geschwistern vorfinden, können in folgender Weise zusammengefaßt werden:

Pseudohermaphroditismus masc. sah man 17mal bei 2 Brüdern, insges. bei 34 Personen
 " " " " 2 " " 3 " " " 6 "
 " " " " 1 " " 4 " " " "
 " " fem. " " 3 " " 2 Schwestern, " " 6 "

Insgesamt kam also die männliche Form in 20 Gruppen von Geschwistern bei zusammen 44 Personen vor, die weibliche Form in 3 Gruppen von Geschwistern bei zusammen 6 Personen. Diese Zahlen bestätigen die bekannte Erfahrung, daß der männliche Pseudohermaphroditismus weit häufiger ist als der weibliche (in dem angeführten Materiale war er 7—8mal so häufig).

Im ganzen berichtet NEUGEBAUER in 112 der 1263 Fälle, die er 1908 beschrieb, von einem familiären Vorkommen des Hermaphroditismus. Zweimal lag Blutsverwandtschaft vor; insgesamt 5mal wurde Hermaphroditismus bei Zwillingen beobachtet, davon einmal bei zusammengewachsenen. Aus NEUGEBAUER'S Material gewinnt man den Eindruck, daß die intersexuellen Zustände nicht besonders häufig (in etwa nur 10% der Fälle) familienweise vorkommen; wenn freilich so verhältnismäßig selten mehrere Patienten mit intersexuellen Symptomen innerhalb derselben Familie beschrieben werden, so beruht das sicherlich darauf, daß die Familien häufig nicht untersucht worden sind; man kann daher auch in der Literatur der letzten Jahre feststellen, daß familiäres Vorkommen

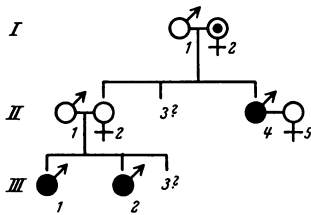


Abb. 1. Hypospadia peniscrotalis (Pseudohermaphroditismus masc.?). I 2 war Konduktor, bei mehreren ihrer männlichen Ascendenten kam die gleiche Anomalie wie bei II 4 und III 1 und 2 vor, doch wurde dieselbe nur durch Frauen vererbt. (Nach HEUERMANN.)

von Intersexualität hier verhältnismäßig viel häufiger beschrieben worden ist, als es in dem älteren Schrifttum der Fall war. Doch ist andererseits nicht daran zu zweifeln, daß alle intersexuellen Abnormalitäten oft als anscheinend völlig „isolierte Fälle“ in den Sippen auftreten können.

Die hermaphroditischen Zustände werden äußerst selten direkt von Eltern auf Kinder vererbt, da die Ehen der Zwitter gemäß der Natur der Sache fast immer steril sind. Die männlichen Zwitter kommen für die Ehe meistens als weibliche Partner in Betracht, wenn sie mehr oder weniger weiblichen Habitus und äußere Geschlechtsteile aufweisen. Doch wird über vieljährige, glückliche Ehen zwischen männlichen Scheinzwittern und normalen Frauen berichtet, aber eine Nachkommenschaft ist aus einer solchen zu erwarten. Dasselbe gilt natürlich von Ehen, deren männlicher Partner ein weiblicher Scheinzwitter ist. Man hat jedoch männliche Zwitter gesehen, deren Keimdrüsen Spermien produzieren können. In einem solchen Falle, der doch natürlich nur äußerst selten vorkommen wird, wäre es selbstverständlich möglich, daß eine Schwängerung durch einen weiblich aussehenden, unerkant unter Frauen lebenden männlichen Zwitter erfolgt, was angeblich auch beobachtet worden ist.

Aus der älteren Literatur sei nur ein Fall von familiär vorkommendem Hermaphroditismus angeführt. Es handelt sich um den von HEUERMANN 1767 beschriebenen Fall aus Kopenhagen. In einer Familie kamen 2 Geschwister mit Pseudohermaphroditismus masculinus (peniscrotale Hypospadie) vor. Diese Anomalie war in der Sippe durch viele Generationen hindurch aufgetreten, indem sie bei einigen der männlichen Familienmitglieder durch gesunde Frauen vererbt vorkam (s. Abb. 1). Der Bruder der Mutter der zwei Geschwister war auch Pseudohermaphrodit und mit einer Frau verheiratet, aber die Ehe war natürlich kinderlos; wie erwähnt, waren auch in früheren Generationen Pseudohermaphrodit in der Sippe aufgetreten.

Aus der neueren Literatur mögen 4 besonders charakteristische Stammbäume besprochen werden. DIEFENBACH beschrieb 1912 die Familie, deren Stammbaum in Abb. 2 nach GOLDSCHMIDT wiedergegeben ist; der letztere knüpft die folgenden Bemerkungen an den Fall: „Zwitter 5 und 6 sind sicher weibliche Intersexe (männliche Pseudohermaphroditen), für die anderen ist es nur sehr wahrscheinlich nach allem, was über sie bekannt ist. Der Stammbaum zeigt, daß eine normale Frau (I. Gen.) intersexuelle Töchter und intersexuelle Enkel und Urenkel durch eine gesunde Tochter hat; links zeigt sich dasselbe, und die betreffende Mutter (4. Gen.) ist selbst die Enkelin einer Intersexerzeugin. Dieser Stammbaum sieht so aus, als ob die Intersexe zwei starke M haben, die von beiden Eltern kommen müssen. Es ist aber auch möglich, daß nur Nr. 5 und 6, die Hoden besaßen, homozygot sind, und

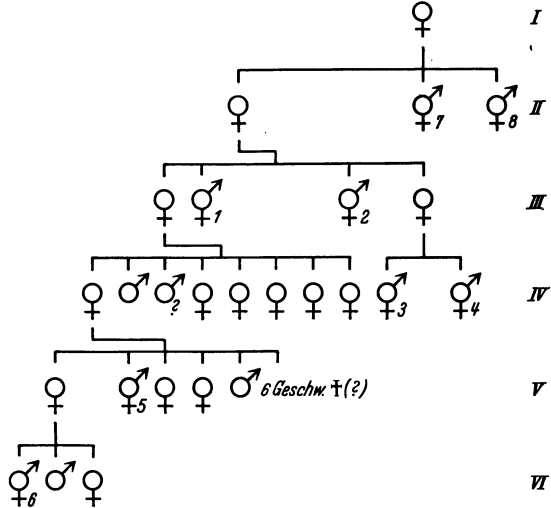


Abb. 2. Familiärer Pseudohermaphroditismus masc. (Nach DIEFENBACH, zit. nach GOLDSCHMIDT.)
 1 und 2: Zeitliches Amenorrhöe. Verheiratet, aber kinderlos.
 3 und 4: Amenorrhöe und Mißbildungen der Genitalien.
 5: Pseudohermaphroditismus masc., gynäkologisch untersucht.
 6: Abnorme Genitalorgane. (Siehe im übrigen Text.)

I—4, 7, 8, von denen nichts Genaueres feststeht, schwache Intersexe waren mit stark M — schwach M. Eine wirklich beweiskräftige, genetische Analyse ist nicht möglich, wenn auch der Stammbaum durchaus genügt, eine zytotische Intersexualität zu erweisen.“

In der von SCHERBAK (Abb. 3) beschriebenen Familie, in welcher Intersexualität (Hypospadiä peniscrotalis totalis, männliches Zwittertum) durch 4 Generationen hindurch vorkam, sieht man, wie in jeder Generation die normalen Schwestern der Zwitter als Konduktoren die Anomalie auf einen Teil ihrer Kinder übertragen; daneben gibt es sowohl normale weibliche wie auch normale männliche Nachkommenschaft.

Von SCHERBAKs Fall weicht die von O'FARRELL beschriebene Sippe etwas ab, in welcher 5 Fälle von Pseudohermaphroditismus femininus vorkamen (Ovarien, Penis mit Hypospadiä, hypoplastischer Uterus, Vagina entweder fehlend oder hypoplastisch; 4 der Patienten wurden als Mädchen aufgezogen, 1 als Knabe; keine Aufschlüsse über Nebennierentumoren). 6 Geschwister (3 ♂ und 3 ♀) und deren Eltern waren alle normal. Unter den 40 Kindern dieser 6 Geschwister waren die oben erwähnten 5 Pseudohermaphroditen (Kinder von zwei Schwestern und einem Bruder); von den 36 Enkeln waren alle normal.

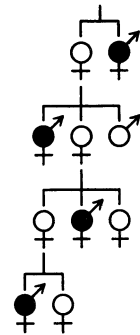


Abb. 3. Stammbaum einer Zwitterfamilie. (Nach SCHERBAK.)

In der von LUNDÉN und später von PETERSSON (Abb. 4) beschriebenen Sippe handelte es sich um männliches Zwittertum mit kleiner Vagina, weiblichem Habitus, Leistenbruch und Hoden (bei Nr. 8, 9 und 14 mikroskopisch diagnostiziert). Nr. 1, 3 und 6 waren amenorrhöisch, litten aber an *vikariierenden Nasenblutungen*, welche also als erbliche Leiden in Verbindung mit Intersexualität auftreten können. Alle Intersexe in dieser Familie wurden als Frauen angesehen;

sowohl Nr. 8 als auch Nr. 9 verheirateten sich mit normalen Männern, doch waren die Ehen natürlich kinderlos, aber im übrigen glücklich. Auch in dieser Sippe zeigt sich Vererbung durch gesunde Frauen. Nach GOLDSCHMIDT'S Theorie könnte man sich vorstellen, daß es sich hier um Frauen handelte, die auf Grund der in der Familie vorkommenden, starken M-Faktoren Intersexe wurden; doch läßt sich natürlich kein endgültiger Beweis für die Richtigkeit einer solchen Erklärung erbringen. PETERSSON und BONNIER weisen auf die Möglichkeit hin, daß es sich in dieser Familie um männliche Intersexualität handelte, und daß ein geschlechtsgebundenes recessives Gen die Entwicklung der äußeren männlichen Genitalorgane vollständig gehemmt hätte.

Von anderen Fällen von familienweise vorkommendem Hermaphroditismus, die in der neueren Zeit (nach 1910) beschrieben wurden, können folgende angeführt werden: GUDERNATSCH bespricht einen echten Hermaphroditen, der als Frau lebte und eine Schwester mit abnormen Geschlechtsorganen hatte.

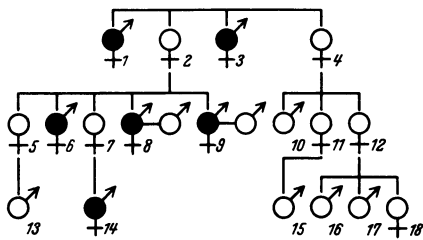


Abb. 4. Intersexualität (Pseudohermaphroditismus masc.). (Nach LUNDÉN und PETERSSON.)

JORDAN und NOVAK (zit. nach KERMAUNER) beobachtete familiäres Vorkommen von Pseudohermaphroditismus. REIFFERSCHIED beschreibt einen Fall von echtem Hermaphroditismus, wo eine Schwester der Mutter ohne Menses war. LOENNECKEN hat 4 „Schwestern“ beschrieben. Von diesen Schwestern waren zwei wegen Leistenbruchs operiert und im Inguinalkanal ein Hoden gefunden worden; die Schwestern waren sämtlich maskuline Pseudohermaphroditen.

GOLDBERGER erwähnt einen Fall von Pseudohermaphroditismus masc., wo zwei Schwestern des Vaters ohne Menses waren. In GALS Fall handelte es sich um zwei Schwestern, die beide Pseudohermaphroditismus femininus hatten; bei beiden wurde die hypertrophische Klitoris extirpiert, nach der Operation entwickelten sich beide in weiblicher Richtung; es war keine Hypertrichie vorhanden, und es wurde keine Hyperplasie der Nebennierenrinde nachgewiesen. Bei METTAVELS Patient lag eine Kombination von Pseudohermaphroditismus masculinus und Zwergwuchs vor, der Großvater des Patienten väterlicherseits hatte Hypospadie. FRUCHAUD und VIALLE erwähnen zwei Geschwister, die beide Pseudohermaphroditismus femininus zeigten, und POLZER und PRIESEL haben eine ähnliche Beobachtung gemacht. MISELL beschreibt drei Schwestern mit Pseudohermaphroditismus masculinus; eine Schwester der Mutter hatte nie menstruiert. Im Harn von zwei von diesen drei Schwestern waren verhältnismäßig reichliche Mengen von östrogenem Hormon gefunden worden; einige Monate nach Orchidektomie war das östrogene Hormon verschwunden, und man fand jetzt gonadotropes Hormon im Harn. Der Verfasser vermutet, daß in diesen Fällen die Hoden das weibliche Geschlechtshormon produzieren. HALBAN sah einen Scheinzwitler, dessen ältere Schwester keine Menses hatte. ESTEVEZ und DAVIS beschreiben je zwei Geschwister mit Pseudohermaphroditismus, DOENICKE drei, vielleicht vier Geschwister. SCHULTZE bespricht einen Pseudohermaphroditen, bei dem die Schwester der Mutter starke Hypoplasie des Uterus hatte, und PANDOLFINI erwähnt zwei Geschwister mit Pseudohermaphroditismus. Schließlich hat QUINBY (zit. nach MOSZKOWICZ) einen Eierstockzwitler gesehen, dessen Vater Hypospadie hatte, und GOLISCH sah zwei intersexuelle Geschwister mit Hypertrichie.

Interessant ist HIRSCHFELDS Untersuchung über Blutsverwandtschaft zwischen den Eltern von Intersexuellen. Unter 44 Fällen von männlichem und

weiblichem Scheinzwittertum fand er 8 Geschwisterpaare, darunter einen Fall von 3 als Schwestern aufgewachsenen Brüdern mit hermaphroditischer Bildung. Von diesen 44 Scheinzwittern stammten 17, darunter 4 Geschwisterpaare, aus Verwandtenehen (meist waren die Eltern Cousin und Cousine). In 13 von 35 Ehen, welchen Scheinzwitter entstammten, fand HIRSCHFELD Blutsverwandtschaft, das ist in 37%.

Neulich hat GULDBERG ein als eineiig einwandfrei dokumentiertes Zwillingpaar mitgeteilt, von dessen Partnern der eine ein gesundes, normalgeschlechtliches Mädchen war, der andere ein weiblicher Scheinzwitter, der neben seinen sexuellen Mißbildungen auch eine Anzahl verschiedene Mißbildungen der Harnorgane und des Darmkanals aufwies. GULDBERG meint, daß die Annahme einer Mutation der einen Zwillinganlage die am nächsten liegende Erklärung dieser Beobachtung ist. Auch eine phänotypische Intersexualität könnte natürlich vorliegen. Überhaupt müssen wir betonen, daß sowohl genetische als auch hormonale Pseudohermaphroditen bzw. Intersexe vorkommen können.

Wie häufig Intersexualität überhaupt vorkommt, ist schwer zu sagen; NEUGEBAUER fand, daß etwa 1 von 1000 untersuchten Frauen und Kindern hermaphroditisch war (etwa 50 von 52 000); es handelte sich jedoch um ein etwas ausgewähltes Material.

4. Hypospadie.

Hypospadie (Fissura urethrae inferior) fand LAGNEAU bei 5, RENNES bei 3 von je 1000 Rekruten, beide Untersuchungen fanden in Frankreich statt; dazu kommt aber noch hinzu, daß die schwereren Fälle von Hypospadie als Frauen zur Beobachtung kommen. Nach

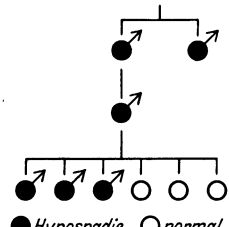


Abb. 5. Hypospadie in 3 Generationen. (Nach RIGAUD 1877.)

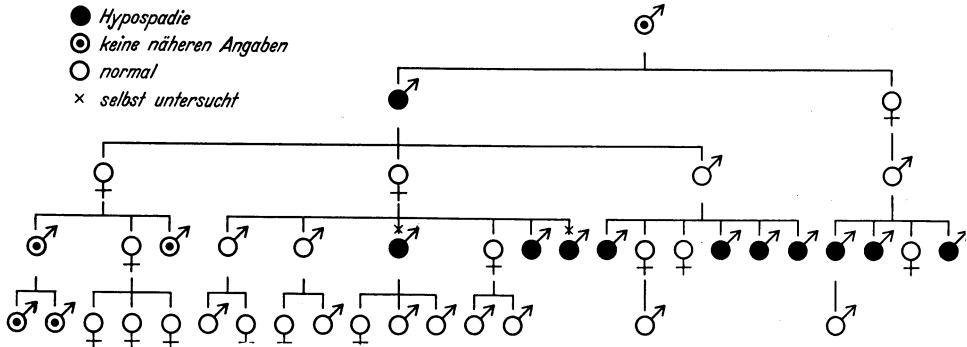


Abb. 6. Hypospadie in 4 Generationen. (Nach LESSER 1889.)

SCHNEIDER schwankt die Häufigkeit der männlichen Hypospadie zwischen 1:300 und 1:1000. Die Eichelhypospadie ist die häufigste Form. Die weibliche Hypospadie ist viel seltener. NEUGEBAUER gibt an, daß Hypospadie bei etwa 1 von je 1000 Neugeborenen auftritt.

Die Hypospadie, die ja nicht die Fortpflanzungsfähigkeit ausschließt, kommt oft familienweise vor, sowohl unter Geschwistern als auch durch mehrere Generationen hindurch. Bis 1908/09, in welchen Jahren NEUGEBAUERS und BULLOCHS oben besprochene Sammelwerke herauskamen, war beschrieben:

Hypospadie	11 mal bei	2 Geschwistern,	insgesamt bei	22 Personen
"	7 "	" "	3 "	" " " 21 "
"	2 "	" "	4 "	" " " 8 "
"	1 "	" "	5 "	" " " 5 "
"	9 "	" "	Vater und Sohn (oder Söhnen, bis zu 4 Söhnen),	insgs. bei 25 Pers.
"	3 "	" "	Vater, Sohn und Sohnessohn	
"	2 "	" "	durch 5 Generationen hindurch	
"	1 "	" "	6 "	" "

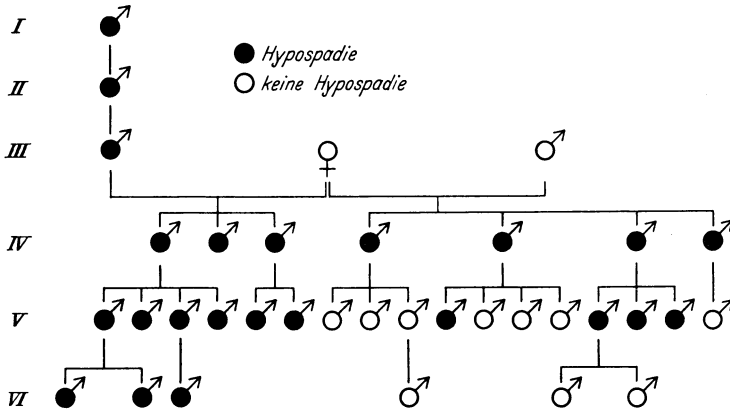


Abb. 7. Hypospadie in 6 Generationen. (Nach LINGARD 1884.)

In einigen dieser Familien wird die Hypospadie als ein dominantes Leiden durch mehrere Generationen vererbt, in anderen Fällen kann eine Generation übersprungen werden. Vielleicht liegt unregelmäßige Dominanz mit Manifestationsschwankungen vor, wenn nicht die Balance zwischen den männlichen und weiblichen geschlechtsbestimmenden Faktoren wie bei Intersexualität gestört

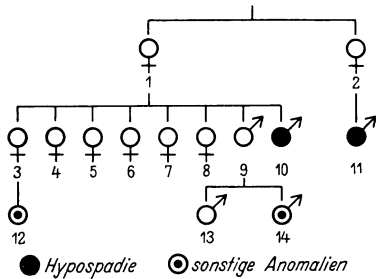


Abb. 8. Hypospadie in wahrscheinlich mehreren Generationen. (Nach GUDER 1890.) 1 und 2: In dieser Familie angeblich seit Generationen „Penismißbildungen“. 3—9: Normal. 10: Hypospadie. 11: Hypospadie. 12: Mißbildung der Geschlechtsteile. 13: Normal. 14: Spastische Spinalparalyse.

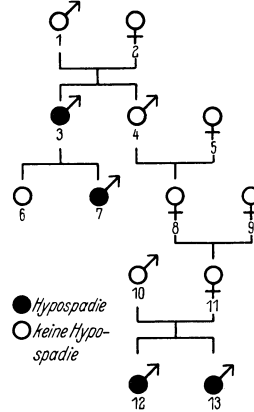


Abb. 9. Hypospadie in 4 Generationen und in einer Seitenlinie. (Nach BURGESS 1906/07.) 1: Keine näheren Angaben. 2: Keine näheren Angaben. 3: Hypospadie nach Angaben seiner Schwester. 4: Soll normal gewesen sein. 5: Keine näheren Angaben. 6: Keine näheren Angaben. 7: Hypospadie nach Angaben seiner Tante. 8: Soll normal gewesen sein. 9: Keine näheren Angaben. 10: Soll normal gewesen sein. Mit seiner Frau nicht verwandt. 11: Keine näheren Angaben. 12: 8 J. Hypospadie. 13: 2 1/2 J. Hypospadie.

ist. Die Aufschlüsse, die wir über diese Stammbäume aus der älteren Literatur haben, sind jedoch recht unsicher, so daß es ziemlich unfruchtbar ist, sie eingehend zu besprechen. Auf den Abb. 5, 6, 7, 8 und 9 sind die interessantesten dieser Stammbäume wiedergegeben.

In den letzten Jahren sind außerdem einige Berichte über Hypospadie bei Zwillingen erschienen. STEINER sah Hypospadie konkordant bei eineiigen,

15 Monate alten Zwillingen; doch kam das Leiden sonst in der gutuntersuchten Familie nicht vor. Auch RUMPEL, VOUTE und SIEMENS berichten von konkordantem Auftreten von Hypospadie bei eineiigen Zwillingen, insgesamt 3 Paaren mit Konkordanz. Auch KERMAUNER sah das Leiden bei eineiigen Zwillingen. Schließlich teilt LEHMANN eine Beobachtung mit, die er über konkordantes Vorkommen von Hypospadie bei eineiigen Zwillingen gemacht hat. Die Mißbildung war bei beiden Paarlingen in gleicher Stärke ausgeprägt. Bis jetzt ist also im ganzen konkordantes Auftreten von Hypospadie bei 6 sicher eineiigen Zwillingspaaren beobachtet worden; dieses Faktum zeigt zusammen mit dem familiären Vorkommen in überzeugender Weise die Erbbedingtheit des Leidens. Ferner hat LEHMANN eine nicht publizierte Beobachtung über Hypospadie gemacht; es handelte sich um 8 Jahre alte männliche zweieiige Zwillinge, die sich bezüglich dieser Mißbildung diskordant verhalten; nur der eine Paarling hatte eine Hypospadias scrotalis, die Harnröhrenmündung befand sich dicht am Scrotum zwischen dem nicht descendierten Hoden. CAMERER beschreibt diskordantes Vorkommen einer Hypospadie bei einem eineiigen Zwillingpaar. Diskordant ist Hypospadie also einmal bei eineiigen und einmal bei zweieiigen Zwillingen beschrieben.

GOLDSCHMIDT glaubt nicht, daß man die Hypospadie als eine Form von Intersexualität auffassen kann, sondern er nimmt an, daß es sich um eine dominante Abnormalität vom Typus der Hemmungsbildungen, die ja so oft erblich sind, handelt. VERSCHUER macht darauf aufmerksam, daß die Hypospadie sich als einfaches, dominantes Leiden verhalten kann, daß es aber verschiedene Erbanlagen zu Hypospadie zu geben scheint, und zwar in verschiedenen Sippen verschieden schwere. Die Manifestierung ist ganz überwiegend auf Männer beschränkt (Hypospadie ist ein typisches Beispiel für Geschlechtsbegrenztheit), doch kann die Anomalie durch Frauen vererbt werden. Es erscheint indessen dem Verfasser dieses Abschnittes etwas unnatürlich, die Hypospadie nicht als eine Form von Intersexualität zu betrachten. Doch ist es möglich, daß zwischen der Eichelhypospadie und der peniscrotalen Hypospadie in der Art ihrer Entstehung ein wesentlicher Unterschied besteht. Freilich sieht z. B. SCHNEIDER in den verschiedenen Formen lediglich nur die verschieden starke Auswirkung einer in einer gemeinsamen fehlerhaften Anlage begründeten Entwicklungsstörung. Er meint, „daß sich das Bild der Hypospadie aus Entwicklungshemmungen und femininen Weitergestaltungen zusammensetzt“. Oft kommt sie zusammen mit Kryptorchismus vor, und die peniscrotale Form wird doch oft als Pseudohermaphroditismus diagnostiziert. So kann sich hinter der Urethralmündung ein scheidenähnlicher Blindsack entwickeln, und der Zustand bietet das Bild eines Pseudohermaphroditismus masculinus externus.

5. Epispadie.

Nach KERMAUNER ist eine Epispadie (Fissura urethrae superior) außerordentlich selten, auf 150 Hypospadien kommt nur eine männliche Epispadie; weibliche Epispadie ist noch seltener. Vererbung oder familiäres Vorkommen scheint weder beim Manne noch beim Weibe beobachtet worden zu sein. Doch teilt LENZ mit, daß männliche Epispadie gelegentlich bei neugeborenen eineiigen Zwillingen konkordant wahrgenommen wurde; da derartige Kinder zugrunde gehen, kommt dominanter Erbgang jedenfalls nicht in Frage. ENDERLEN hat konkordante EZ mit Blasenspalte beschrieben.

6. Interrenalismus

(*Adrenaler Pseudohermaphroditismus, Virilismus und Pubertas praecox*).

Bei Hyperfunktion der Nebennierenrinde kann, wenn dieselbe vor der Pubertät beginnt, Pubertas praecox eintreten und bei Frauen dazu noch Virilis-

mus, der sich, wenn die Hypersekretion in einem sehr frühen Entwicklungsstadium begonnen hat, zu einem vollständigen Pseudohermaphroditismus femininus entwickeln kann; bei diesem Leiden muß man daher stets seine Aufmerksamkeit auf die Nebennieren richten. Ein solcher Interrenalismus, der sich in der einen oder anderen oben angeführten Weise äußert, vermag familiär aufzutreten. DURLACHER beschreibt Pseudohermaphroditismus mit Pubertas praecox, die auf Nebennierenhyperplasie beruhte, bei zwei Schwestern im Alter von $1\frac{3}{4}$ und $\frac{1}{4}$ Jahr. FRAENKEL beobachtete Pseudohermaphroditismus femininus bei drei Geschwistern; bei dem einen von ihnen wurde Hyperplasie der Nebennierenrinde bei der Sektion nachgewiesen, bei den beiden anderen wurde das Vorliegen eines solchen Leidens für wahrscheinlich gehalten. LOESER und ISRAEL erwähnen zwei 19 und 21 Jahre alte Schwestern mit ausgeprägtem Virilismus (virile Behaarung, tiefe Stimme und starke Klitorishypertrophie), der als Pseudohermaphroditismus mit sicher auf Interrenalismus beruhender Pubertas praecox bezeichnet wurde. GÜNTHER sah zwei Geschwister, die beide Zwitter waren (Pseudohermaphroditismus masculinus), der eine davon mit Pubertas praecox und Hypertrichie. DOMENICI beschreibt eine Familie, unter deren weiblichen Mitgliedern mehrere eine Nebennierenrindenhyperplasie und intersexuelle Symptome hatten; in dieser Familie zeigt sich deutlich die Beziehung zwischen der Abweichung der Genitalorgane und der corticosurrenalen Hyperplasie.

Auch bei *Knaben* wurde familiäres Vorkommen von *Pubertas praecox* wahrgenommen, wobei dieselbe teils auf Nebennierenrindenhyperplasie, teils auf anderen Umständen beruhte (Pubertas praecox kann ja auch, von Tumoren im Corpus pineale, den Geschlechtsdrüsen oder der Hypophyse hervorgerufen, cerebralen Ursprungs oder primär konstitutionell sein). GROSS beschreibt zwei Brüder mit Pubertas praecox; MACNEILL ebenso zwei Brüder im Alter von $8\frac{1}{2}$ und 7 Jahren, die gleichzeitig Gigantismus zeigten; die Großmutter und zwei Tanten mütterlicherseits waren ungewöhnlich groß, so daß das primäre Leiden in diesem Falle vielleicht in der Hypophyse lokalisiert gewesen ist. OREL bespricht einen Fall von Pubertas praecox bei einem $2\frac{1}{2}$ jährigen Kinde, dessen Vater Pseudohermaphroditismus oder zumindest Hypospadie hatte. Fernerhin hat OREL 6 Geschwister beschrieben, deren Eltern verwandt waren (der Vater war der Onkel der Mutter), und wo zwei Kinder Nebennierenrindenhyperplasie hatten. Das eine, ein Knabe, der mit $2\frac{1}{2}$ Jahren starb, zeigte Macrogenitosomia praecox, Kryptorchismus und abnorme Pigmentierungen. Das andere Kind, das mit $5\frac{1}{2}$ Jahren starb, hatte Pseudohermaphroditismus femininus, abnorme Pigmentierungen, Ovarien und Uterus, aber nahezu männliche äußere Genitalien. Ein drittes Kind war mit Hydrocephalus totgeboren, ein viertes hatte möglicherweise auch einen leichten Interrenalismus (Cysten in den Ovarien, Spina bifida occulta, offenstehenden Ductus Botalli und Pulmonalinsuffizienz); zwei Kinder waren gesund, außerdem hatte es zwei Aborte in dieser Ehe gegeben. OREL weist auf SCABELLs Arbeit hin, die zwei Schwestern mit adrenalem Pseudohermaphroditismus und Pubertas praecox behandelt; SCABELL erwähnt insgesamt 100 Fälle von Interrenalismus, 4 oder 5 mal kommt bei Geschwistern mehr als 1 Fall des Leidens vor. OREL teilt im übrigen mit, daß BUTSCHI, ebenso wie OREL selbst, Konsanguinität bei den Eltern von Patienten mit Interrenalismus beobachtet hat, und er nimmt daher an, daß diese Abnormität recessiv vererbt wird. Schließlich besprechen noch JACOBINZER und GORFINKEL familiäres Vorkommen des genitosuprarenalen Syndroms.

Am interessantesten ist jedoch in dieser Verbindung die von RUSH, BILDERBACK, SLOCUM und ROGERS beschriebene Sippe mit Pubertas praecox (Macrogenitosomia). Ein Vater und seine zwei Söhne zeigten Pubertas praecox, und

außerdem war das gleiche Leiden bei dem Vater des Vaters und dessen Vater vorgekommen sowie bei zwei seiner Großkels und bei einem entfernteren, männlichen Verwandten, insgesamt bei 8 Individuen in 4 Generationen. Keine Frau in der Familie zeigte eine zu frühzeitige Geschlechtsreife; es ließen sich in keinen anderen endokrinen Drüsen als den Geschlechtsdrüsen Abnormitäten nachweisen, und es fanden sich keine cerebralen Läsionen vor. Der Verfasser schließt daraus, daß es sich um „primary-constitutional congenital Pubertas praecox“ handelte.

7. Phimose

ist eine verhältnismäßig gutartige Anomalie, die oft erblich ist und dann dominanten Erbgang aufweist. Nach LENZ sind auch Fälle von familiärer Hypoplasie des Präputiums mitgeteilt worden (s. auch SCHERBER und DIETEL).

8. Kryptorchismus und Hernia inguinalis.

Kryptorchismus kann erblich sein, doch ist das durchaus nicht immer der Fall. So fand VERSCHUER Kryptorchismus 5mal diskordant bei eineiigen Zwillingen, aber in der Regel muß das Leiden doch als konstitutionell bedingt angesehen werden. Es kommt oft zusammen mit Hypospadie sowie bei Pseudohermaphroditismus und Hodenhypoplasie vor, welche letztere wahrscheinlich sowohl die Folge als auch die Ursache des Kryptorchismus sein kann. DOMRICH gibt an, daß das Leiden erblich sein kann; O'CONNOR und CORBUS haben 6 Brüder mit Kryptorchismus und anderen Hodenanomalien beschrieben, und BIRKENFELD sah Kryptorchismus konkordant bei eineiigen Zwillingen zugleich mit Inguinalhernie. Bei verschiedenen Haustieren (Schwein, Hund) kommt Kryptorchismus als ein monomeres, recessives erbliches Merkmal vor (MCPHEE und BUCKLEY, KOCK u. a.).

Leistenbruch, der bei 1 von je 20—30 Männern und bei 1 von je 120 bis 150 Frauen vorkommt, beruht häufig auf einer erblichen Anlage. Auf Grund von eigenen und von Untersuchungen anderer (z. B. WEITZ) über Zwillinge mit Hernien fand VERSCHUER für eineiige Zwillinge Konkordanz bei 24 Paaren und Diskordanz bei 15 Paaren; für zweieiige fand er nur Konkordanz bei 1 Paar und Diskordanz bei 7. BIRKENFELD gibt auf Grund von eigenen und von in der Literatur mitgeteilten Fällen an, daß die Disposition zu Hernien oft dominant erblich ist. Auch AZEVEDO wies familiäres Vorkommen von Hernien nach, und WEST hat einige sehr interessante Stammbäume über die Erblichkeit des Bruches veröffentlicht. In einer Sippe fand er in 4 Generationen Leistenbrüche bei 11 von 21 Männern und bei 2 von 16 Frauen. In einer anderen Familie sah er in 3 Generationen Femoralhernien bei 7 von 15 Männern und bei 3 von 13 Frauen. WEST meint, daß die Disposition zu diesen beiden Bruchformen dominant erblich ist, daß die Anlage sich aber weit häufiger bei Männern als bei Frauen manifestiert. KAUFMANN fand 33 eineiige Zwillingspaare mit Leistenbrüchleiden, das 17mal konkordant, 16mal diskordant beobachtet wurde; bei 35 gleichgeschlechtlichen zweieiigen Paaren wurde einmal Konkordanz gegenüber 34maliger Diskordanz beobachtet, und bei 21 Pärchenzwillingen fand er 2mal Konkordanz gegenüber 19maliger Diskordanz.

9. Eunuchoidismus

(*Hypogenitalismus, Infantilismus*).

Eunuchoidismus kann ein konstitutionelles Leiden sein, das sich nicht unbedingt sekundär zu herabgesetzter oder aufgehobener Hodenhormonproduktion verhält. LICHTZIER, ZISLIN und GERICKOVA (zit. nach VERSCHUER) haben

bei 24 Fällen von Eunuchoidismus Familienuntersuchungen durchgeführt und bei den nächsten Blutsverwandten auffallend häufig Störungen der Geschlechtsentwicklung festgestellt, bei den Geschwistern in einer Häufigkeit von 10%. SAINTON hat eine Familie mit 5 Geschwistern beschrieben, von denen 3 Brüder eunuchoid waren; dasselbe traf für den Bruder ihrer Mutter und für einen Bruder ihres Großvaters mütterlicherseits zu. SOMOGYI und FENYES besprechen zwei familiär auftretende, mit Eunuchoidismus kombinierte Fälle von neuraler Muskelatrophie; von 4 Geschwistern zeigten 2 Brüder Genitalatrophie und Eunuchoidismus. YATES sah zwei Schwestern, 22 und 24 Jahre alt, mit Amenorrhöe und eunuchoidem Körperbau; die eine hatte eine typisch eunuchoiden Fettablagerung; sie hatten zwei normale Geschwister. Auch KIRSCH beschreibt familienweises Vorkommen von eunuchoidem Fettwuchs, und FURNO beobachtete Eunuchoidismus durch 4 Generationen hindurch.

Fernerhin sieht man *Hypogenitalismus* bei *Dystrophia adiposo-genitalis* und bei LAURENCE-BIEDLS Syndrom, welche beiden Krankheiten erblich auftreten können; ebenso bei familiärer Fettsucht und *Macrosomia adiposa congenita*; außerdem bei hypophysärem Zwergwuchs. Doch werden die Erbliehkeitsverhältnisse aller dieser Leiden an einer anderen Stelle dieses Buches besprochen. PERKINS beschreibt erbliches Vorkommen von *Agenitalismus*, CHAND sah *Infantilismus* bei 3 Brüdern mit Lebercirrhose, STRAUSS beobachtete Hypogenitalismus in Kombination mit DUROZIEZS Krankheit, und RUD berichtet über das gleiche Leiden in Kombination mit partiellem Gigantismus und Ichthyosis.

Die meisten Fälle von *Infantilismus* sind erbbedingt (BORCHARDT), häufig sind sie wohl hypophysären Ursprungs.

10. Sterilität.

Seit MULLERS epochemachender Entdeckung, daß es möglich ist, Mutationen experimentell hervorzurufen, weiß man, daß sterilisierende Mutationen häufig vorkommen. Für die eigentliche Vererbungsforschung haben natürlich nur die recessiven Erbanlagen zu Unfruchtbarkeit Bedeutung, da die dominanten Sterilitätsanlagen nach der Natur der Sache niemals von Generation zu Generation weitergeführt werden können.

Nach LENZ muß man annehmen, daß die einfach recessiven, sterilisierenden Mutationen recht oft neu entstehen und sich in menschlichen Sippen und ebenso in Haustierzuchten mehr oder weniger stark anhäufen; sie werden daher hauptsächlich bei Verwandtenehen bzw. Inzucht wirksam. Es ist ja auch eine allgemeine Erfahrung in der Pflanzen- und Haustierzucht, daß Inzucht die Fruchtbarkeit herabzusetzen oder zu völliger Sterilität zu führen vermag; das gleiche Phänomen ist von *Drosophila*-Experimenten bekannt. Die Herabsetzung der Fruchtbarkeit beruht oft auf dem Absterben befruchteter Eier infolge homozygoter letaler Gene, sie kann jedoch auch auf sterilisierende Gene zurückzuführen sein, die sowohl vom Vater als auch von der Mutter kommen. Bei der Maispflanze läßt sich männliche Sterilität nachweisen (SINGLETON und JONES); bei Säugetieren (z. B. Kaninchen und Mäusen) kommt ein Rassenunterschied in der Befruchtungstüchtigkeit der Spermatozoen vor (HAMMOND). Die Sterilität, die nach Inzucht bei Tieren (Ratten) aufzutreten vermag, kann, jedenfalls in gewissen Fällen, von der Herabsetzung der sexuellen Aktivität (sex behaviour) herrühren und nicht von der Verminderung der Anzahl oder Lebensfähigkeit der befruchtungstüchtigen Geschlechtszellen (EVANS).

Es ist zu vermuten, daß die Dinge beim Menschen prinzipiell genau wie bei den Tieren liegen. Homozygotes Vorkommen sterilisierender Gene hat Unfruchtbarkeit zur Folge. Azoospermie ist freilich besonders oft auf Umwelteinflüsse zurückzuführen, doch kann sie auch erbbedingt sein. Sie kann natürlich

auf einer der oben besprochenen Anomalien der Geschlechtsorgane (Infantilismus, Eunuchoidismus, Hodenhypoplasie, Hypogonitismus, Kryptorchismus) beruhen, sie kann aber auch ein anscheinend primäres Leiden vorstellen; es kann eine „idiopathische“ oder „essentielle“ Sterilität vorliegen. Vor beinahe 70 Jahren glaubte GALTON, daß er erblich bedingte Unfruchtbarkeit oder wohl richtiger Unterfruchtbarkeit in einigen Sippen nachweisen konnte, in denen fast nur Einkindehen vorkamen; es läßt sich jedoch kaum die Möglichkeit ausschließen, daß sich paratypische Einflüsse in GALTONs Material geltend gemacht haben. LANGE (zit. nach BLUHM) hat die Stammbäume zweier Sippen veröffentlicht, in denen eine große Anzahl von Ehen entweder kinderlos oder kinderarm waren. Nach BLUHM sprechen diese zwei Stammbäume dafür — und das ist ja auch nicht anders möglich —, daß es sich bei Unfruchtbarkeit, soweit sie

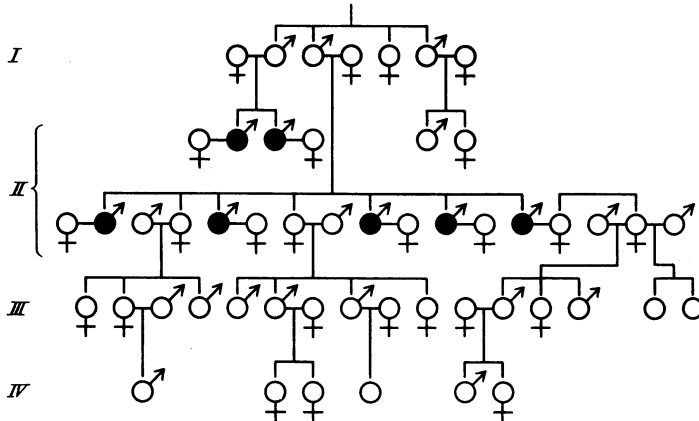


Abb. 10. Stammbaum einer Familie mit vielen sterilen Männern (●). (Nach CREW und MILLER.)

nicht erworben ist, um ein recessives Merkmal handelt, das nur in homozygotem Zustande manifest wird. KUP hat eine Familie beschrieben, bei der außerordentlich viele Impotente und Kinderlose sowie Individuen mit Hypogonitismus vorkamen. Das Auftreten von Sterilität wurde 7 Generationen hindurch beobachtet. Auch CREW und MILLER besprechen eine Sippe mit vielen sterilen Ehen (s. Abb. 10). Keiner von den 7 Männern der 2. Generation hat Kinder bekommen, obwohl sie alle verheiratet und anscheinend in jeder Beziehung gesund waren. CREW und MILLER möchten dieses Verhalten in der Weise erklären, daß die 7 kinderlosen Ehemänner die Anlage für Sterilität von ihren miteinander verwandten Vätern geerbt hatten; doch machen die Autoren selbst darauf aufmerksam, daß der Stammbaum keine bestimmten Schlüsse über die Vererbung der Sterilität beim Menschen zuläßt. Das gleiche muß für die oben besprochenen, von LANGE und KUP beschriebenen Sippen mit den vielen unfruchtbaren Mitgliedern gelten.

11. Gynäkomastie.

Gynäkomastie kann natürlich nicht als ein Leiden in den männlichen Fortpflanzungsorganen angesehen werden; da aber diese Anomalie oft für eine Form von Intersexualität gehalten wird, sei sie hier auch kurz behandelt. 1929 gab O. SCHMIDT eine Übersicht über die bis dahin veröffentlichten Fälle von Gynäkomastie; es handelte sich um 203 Fälle (bei 141 Patienten mit Gynäkomastie trat dieselbe 88mal beiderseitig und 53mal einseitig [27mal rechts, 24mal links] auf). Die Gynäkomastie ist sehr oft von Veränderungen in den Geschlechtsorganen begleitet, wie Intersexualitätszeichen, Kryptorchismus, Hodenatrophie,

Hodentumoren, Impotenz, Leistenbruch oder Hyperplasie der Nebennierenrinde. Die Gynäkomastie tritt frühestens im Alter von 12 Jahren, am häufigsten vor dem 25. Jahre, auf; sie kann aber auch später beginnen. SCHMIDT kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu der Auffassung, daß gewisse innere Abhängigkeitsbeziehungen zwischen der Gynäkomastie und der inkretorischen Keimdrüsenfunktion bestehen. Die Gynäkomastie kann indessen nicht rein endokrin bedingt sein, sondern es muß eine gewisse autochthon-chromosomale Anlage für Doppelgeschlechtlichkeit vorhanden sein, welche aber unter Umständen bei herabgesetzter oder aufgehobener, inkretorischer Hodenfunktion in Form einer Zwitterigkeit in Erscheinung tritt. Nach dieser Auffassung kann man die Gynäkomastie als eine Art mosaikartigen Gynandromorphismus ansehen oder, wie J. BAUER es ausdrückt, als eine partielle, rudimentäre Form eines Lateralhermaphroditismus.

Über die Ätiologie der Gynäkomastie besteht jedoch große Uneinigkeit. MOSZKOWICZ, der den Gynandromorphismus als ein räumliches *Nebeneinander* männlicher und weiblicher Zellen und die Intersexualität als ein zeitliches *Nacheinander* einer weiblichen und männlichen Entwicklungsphase bezeichnet, glaubt nicht, daß es berechtigt ist, die Gynäkomastie als eine Form von Gynandromorphismus zu betrachten, unter anderem deswegen, weil das männliche Geschlecht beim Menschen das heterogametische ist¹. Dagegen faßt MOSZKOWICZ die Gynäkomastie als eine Form von Intersexualität auf, während GOLDSCHMIDT, wie früher erwähnt, der Anschauung ist, daß die Gynäkomastie überhaupt nichts mit der Intersexualität zu tun hat.

Im ganzen genommen, muß man sich vorläufig auf die Aussage beschränken, daß die Pathologie und Ätiologie der Gynäkomastie ganz unklar sind; doch weiß man sicher, daß die Anomalie familiär vorkommen kann.

So beschreibt HANDYSYDE (zit. nach BÜRGI) einen Mann mit Gynäkomastie, der 5 Kinder hatte, von denen 3 dieselbe Abnormität aufwiesen. BOHNHOFF bespricht 2 Vettern, deren Mütter Schwestern waren, und von denen der eine rechtsseitige, der andere linksseitige Gynäkomastie hatte. ERDHEIM sah zwei Brüder, den einen mit linksseitiger, den anderen mit rechtsseitiger Gynäkomastie; sie waren im übrigen normal, und ihre Brustanomalie hatte sich erst im Alter von etwa 50 Jahren entwickelt. Fernerhin sei erwähnt, daß auch FETSCHER familiär auftretende Gynäkomastie gesehen hat. Schließlich läßt sich in diesem Zusammenhange anführen, daß BIRKENFELD angeborene Hyperthelie bei zwei männlichen Zwillingen sah, sowie daß KLINKERFUSS Polymastie, die durch vier Generationen hindurch vorkam, beobachtete.

12. Homosexualität.

Ein Teil der Fälle von Homosexualität kann vermutlich als ein Ausschlag von Intersexualität aufgefaßt werden (GOLDSCHMIDT). In anderen Fällen ist sie rein psychisch bedingt oder hat sich unter der Einwirkung von Umwelteinflüssen entwickelt. Mitunter tritt die Homosexualität familienweise auf

¹ Auch Halbseitenzwitterigkeit läßt sich nach MOSZKOWICZ nicht als Gynandromorphismus auffassen. In diesem Punkte ist er also mit LINDWALL und WAHLGREN uneinig, die kürzlich einen Fall von Hermaphroditismus verus lateralis beschrieben und als Gynandromorphismus aufgefaßt haben. In LINDWALL und WAHLGRENs Fall war der Körper völlig weiblich, die Genitalien waren aber in der einen Körperhälfte weiblich, in der anderen männlich. LINDWALL und WAHLGREN weisen übrigens auf einen ähnlichen Fall hin, der von URECHIA und TEPOSA beschrieben worden ist (Presse méd. 1933). Fernerhin machen sie darauf aufmerksam, daß der Gynandromorphismus ebenso wie der Hermaphroditismus verus (z. B. von KERMAUNER auch als *Sexus anceps* bezeichnet) außerordentlich selten ist. So waren bis 1936 in der Literatur nur 25 Fälle von echtem Hermaphroditismus beschrieben, dagegen aber 2000 Fälle von Pseudohermaphroditismus.

(PILTZ, SANDERS, BAUER). So beschreibt BAUER zwei Geschwister, eine 23jährige homosexuelle Dame mit einem etwas virilen Typus, die aber sonst normal war, und ihren 32jährigen femininen Bruder, der ebenfalls homosexuell war. In einem anderen Falle sah BAUER das Leiden bei Mutter und Sohn, und er führt im übrigen an, daß das heredofamiliäre Vorkommen von Homosexualität nicht selten ist. In der gleichen Richtung deuten SANDERS' Zwillingsuntersuchungen, die in bezug auf Homosexualität Konkordanz bei 7 von 8 eineiigen Zwillingspaaren zeigten.

LANG hat unter den lebendgeborenen Vollgeschwistern von männlichen Homosexuellen eine deutliche Verschiebung des Geschlechtsverhältnisses zugunsten der Männer festgestellt. Statistisch noch nicht vollkommen gesichert, aber wahrscheinlich sind weiterhin folgende Befunde in den Sippschaften von männlichen Homosexuellen: Starke Erhöhung der Knabenziffer unter den totgeborenen Vollgeschwistern der Probanden, mäßige Erhöhung unter den Kindern und unter den Halbgeschwistern mit gleichem Vater, und umgekehrt eine Verschiebung der Geschlechtsproportion zugunsten der Frauen unter den Halbgeschwistern mit gleicher Mutter. Das Ergebnis an den Vollgeschwistern läßt sich nach LANG im Sinne der Arbeitshypothese am zwanglosesten dadurch erklären, daß man annimmt, daß ein gewisser Prozentsatz der Homosexuellen Umwandlungsmännchen, also genetisch Weibchen sind. LANG hebt hervor, daß die Homosexualität ja nur ein bestimmter Spezialfall der Intersexualität ist.

Nach der Auffassung von LANG ergibt sich aus der verhältnismäßig starken Erhöhung der Knabenziffer unter den Vollgeschwistern der Probanden, daß ein beträchtlicher Teil aller Fälle von Homosexualität genetisch bedingt ist, aber LANG meint freilich auch, daß angeborene, nicht genetisch, sondern hormonal bedingte Homosexualität vorkommt.

Wie sich aus dem Vorstehenden ergibt, sind die meisten der erblichen, in den männlichen Fortpflanzungsorganen und ihrer Funktion auftretenden Abnormitäten als ein Ausschlag eines intersexuellen Zustandes aufzufassen. Sie werden nicht als einfach dominante oder rezessive Eigenschaften vererbt, sondern sie kommen dann vor, wenn die Balance zwischen den männlichen und den weiblichen geschlechtsbestimmenden Faktoren gestört ist. Treten intersexuelle Zustände bei mehreren Mitgliedern einer Sippe auf, so deutet das darauf hin, daß zwischen den Geschlechtsgenen der Familie nicht das richtige Verhältnis besteht. Doch können die diesbezüglichen Verhältnisse noch lange nicht für völlig geklärt angesehen werden.

Schrifttum.

Zusammenfassende Arbeiten.

BERNER, O.: Hermaphroditismus und sexuelle Umstimmung. Leipzig 1938. — BULLOCH, W.: Hereditary malformation of the Genital Organs, Hermaphroditism. Treasury of Human Inheritance, Vol. 3. 1909.

GOLDSCHMIDT, R.: Die sexuellen Zwischenstufen. Berlin 1931. — GÜNTHER: Nosologie des Zwittertums und der Anomalien des Genito-Interrenal-systems. Virchows Arch. 274 (1929).

HEUERMAN, G.: Bemerkung von einigen in Seeland befindlichen Mißgeburten, welche man gemeinlich Zwitter benennet. Bemerkungen und Untersuchungen der ausübenden Wissenschaft, Bd. 2. Kopenhagen u. Leipzig 1767. — HIRSCHFELD, H.: Erberfahrungen auf dem Gebiete der Intersexualität. Z. Abstammungslehre Suppl. 2 (1928).

KEMP, T. u. H. OKKELS: Lehrbuch der Endokrinologie. Leipzig 1936.

MOSZKOWICZ, L.: Hermaphroditismus und andere geschlechtliche Zwischenstufen beim Menschen. Erg. Path. 31 (1936).

NEUGEBAUER, F. v.: Hermaphroditismus beim Menschen. Leipzig 1908.

OREL, H.: Vererbung des Interrenalismus. Z. Konstit.lehre 14 (1929).

REIS: Zwitterbildungen beim Menschen. *BETHES Handbuch der Physiologie*, Bd. 14. 1926. — RUSH, H. R., J. B. BILDERBACK, D. SLOCUM and A. ROGERS: Pubertas praecox (Macrogenitosomia). *Endocrinology* **21** (1937).

SCHMIDT, O.: Zur Kenntnis der Gynäkomastie. *Z. Konstit.lehre* **14** (1929).

WEST, L. S.: Two interesting cases of inherited Hernia. *Eugenic. News* **21** (1936).

Einzelarbeiten.

ANTONOPULOS: Hermaphroditismus als Sterilitätsursache. *Zbl. Gynäk.* **51** (1929). — ASCH: Frühreifer Zwitter. *Berl. klin. Wschr.* **1911 II.** — AZEVEDO, T. DE: Predisposição hereditaria para as hernias. *Brasil. med.* **44** (1930).

BAGG, H. J.: Hereditary cong. anomalies of genitourinary system. *Amer. J. Surg.* **7** (1929). — BAUER, J.: Homosexuelle Frauen. *Wien. klin. Wschr.* **1927 I.** — BAUER, J. u. MEDVEI: Über Interrenalismus und die geschlechtsumstimmende Wirkung der Nebennierenrinde. *Dtsch. med. Wschr.* **1932 II.** — BERNER, O.: Hermaphroditismus, Geschlechtsumwandlung. *Handbuch der inneren Sekretion*, Lief. 5. 1930. — BIRKENFELD, W.: Über die erbliche Herniendisposition. *Arch. klin. Chir.* **151** (1928). — Kryptorchismus und Leistenbruch bei eineiigen Zwillingen. *Dtsch. med. Wschr.* **1929.** — Über erbliche Herniendisposition. *Arch. klin. Chir.* **158** (1930). — Beitrag zur Zwillingspathologie der Mamma. *Arch. klin. Chir.* **168**, 568 (1932). — BLUHM, A.: Zur Erblichkeit der Unfruchtbarkeit. *Arch. Rassenbiol.* **18** (1926). — BOHNHOFF: Über Ursache und familiäres Auftreten von Gynäkomastie. *Z. Konstit.lehre* **12** (1926). — BONNEVIE, K.: Intersexualität bei schildpattfarbigen Katzen. *Arch. Entw.mechan.* **106** (1925). — BONNIER, G.: Inherited sex mosaic in man and statistical treatment of such data. *Hereditas (Lund)* **24** (1938). — BORCHARDT: Über Abgrenzung und Entstehungsursache des Infantilismus. *Arch. klin. Med.* **138** (1922). — BRAITHWAITE, J. V.: Giantism, Virilism, and Pseudohermaphroditism. *Proc. roy. Soc. Med.* **28** (1934). — BROSTER, L. R., C. ALLEN and H. VINES: The adrenal Cortex and Intersexuality. London 1938. — BÜRGI: Beitrag zur Kenntnis der Gynäkomastie. *Inaug.-Diss.* Zürich 1902. — BUSCH, ZUM: Gynäkomastie bei Hypernephrom. *Dtsch. med. Wschr.* **1927 I.**

CAMERER, J. W.: Diskordantes Vorkommen einer Hypospadie bei einem eineiigen Zwillingpaar. *Erbarzt* **5** (1938). — CHAND, A.: Chronic jaundice in 3 brothers with hypertrophic cirrhosis of liver (HANOT) a. infantilism. *Brit. J. Childr. Dis.* **33** (1936). — CREW, F. A. E. and W. C. MILLER: Human Sterility. A Study of an unusual Pedigree. *Eugenic. Rev.* **23** (1931).

DAVIS, W.: Pseudohermaphroditism occurring in two children of one family. *Med. J. Austral.* **1** (1927). — DIEFENBACH, H.: Familiärer Hermaphroditismus. *Inaug.-Diss.* Berlin 1912. (Zit. nach GOLDSCHMIDT.) — DIETEL, F.: Zur Pathologie der Vorhautverengung. *Med. Klin.* **1934 II.** — DOENICKE, A.: Ein Beitrag zur Kenntnis des Hermaphroditismus. *Brun's Beitr.* **123** (1921). — DOMENICI, F.: Ghiandole surrenali e stati intersessuali. *Arch. Ist. biochim. ital.* **7** (1935). — DOMRICH, H.: Sind Männer, die einen doppelseitigen Leistenhoden haben oder hatten, ehetauglich? *Med. Klin.* **1936 I.** — DURLACHER: Ein Fall von Pseudohermaphroditismus bei einem 1 $\frac{3}{4}$ jährigen Kinde und einer scheinbaren Zwitterbildung bei seiner $\frac{1}{4}$ jährigen Schwester. *Dtsch. med. Wschr.* **1912 II.**

ERDHEIM: Über Gynäkomastie. *Dtsch. Z. Chir.* **208** (1928). — ESTEVEZ: Pseudohermaphroditism. *Chile. Ref. Zbl. Chir.* **1928.** — EVANS, H. M.: Sterility in inbred rats. *Amer. J. Physiol.* **85** (1928).

FETSCHER, R.: Zur Vererbung der Gynäkomastie. *Z. Sex.wiss.* **13** (1926). — FRAENKEL, P.: Ein Fall von Pseudohermaphroditismus externus. *Virchows Arch.* **215** (1914). — FRUCHAUD, H. u. VIALE: Removal of ovary with torsion of cysts in 2 gynandroid pseudohermaphrodite „brothers“. *J. d'Urol.* **21** (1926). — FÜRBRINGER, P.: Sterilität des Mannes. *MARCUSE'S Handwörterbuch der Sexualwissenschaft*, 2. Aufl. Bonn 1926. — FURNO: Zit. nach MÖBIUS: *Riv. Pat. nerv.* **26** (1921).

GAL, F.: Pseudohermaphroditismus femininus bei zwei Schwestern. *Zbl. Gynäk.* **48** (1924). — GALBRAITH, H. M. and G. W. HEMRY: Constitutional factors in homosexuality. *Amer. J. Psychiatry*, N. s. **13** (1934). — GALTON, F.: *Hereditary Genius*. London 1869. — GOHLISCH, J.: Röntgenschädigung bei zwei Schwestern nach Bestrahlung wegen Hypertrichosis bei familiärer Intersexualität. *Dermat. Wschr.* **1936 II.** — GOLDBERGER, M. A.: Physiological and embryological genesis of pseudohermaphroditism. With report of a case. *Amer. J. Obstetr.* **4** (1922). — GOLDSCHMIDT, R.: Die biologischen Grundlagen der konträren Sexualität und des Hermaphroditismus beim Menschen. *Arch. Rassenhyg.* **12** (1916). — Intersexualität und menschliches Zwittertum. *Dtsch. med. Wschr.* **1931 II.** — GROSS, S.: Ein Fall von Pubertas praecox. *Z. Kinderheilk.* **41** (1926). — GUDERNATSCH: Hermaphroditismus verus in man. *Amer. J. Anat.* **11** (1911). — GULDBERG, E.: Verschiedengeschlechtliche eineiige Zwillinge. *Acta path. scand. (Köbenh.) Suppl.* **37** (1938).

HALBAN: Frage der Geschlechtscharaktere. *Arch. Gynäk.* **130** (1927). — HAMMOND, J.: Factors producing Sterility with special reference to genetic causes. *Proc. roy. Soc. Med.* **26** (1933). — HANDYSYDE: Erbliche Gynäkomastie. *J. of Anat.* **1870**. Zit. nach BÜRGI. —

HELLER, O.: Über das Syndrom Ichthyosis und Kryptorchismus. *Med. Klin.* **1937** I. — HUNTER, R. H.: Etiology of congenital hernia and abnormally placed testes. *Brit. J. Surg.* **14** (1926).

JACOBINZER, H. and A. GORFINKEL: Familial cong. adrenal syndrome. *Amer. J. Childr. Dis.* **52** (1926). — JORDAN: The histology of a testis from a case of human hermaphroditism. *Amer. J. Anat.* **31** (1922).

KAUFMANN, D.: Zur Frage der Erblichkeit der Hernien. *Erbarzt* **5** (1938). — KERMAUNER, F.: Fehlbildungen der weiblichen Geschlechtsorgane. HALBAN-SEITZ' Biologie und Pathologie des Weibes. Bd. 3. Berlin 1924. — KIRSCH: Eunuchoider Fettwuchs (familiär). *Prag. med. Wschr.* **1914** I. — KLINKERFUSS, G. H.: Four generations of polymastia. *J. amer. med. Assoc.* **82** (1924). — KOCK, W.: Neue pathogene Erbfaktoren bei Hunden. *Z. Abstammungslehre* **70** (1935). — KOSMIN, V. P.: Cryptorchism in light of contemporary genetics. *Nov. chir. Arch. (russ.)* **37** (1936). *Zit. nach* VERSCHUER. — KOSSWIG: Erbfaktoren als relative Geschlechtsrealisationen. *Arch. Entw.mechan.* **128** (1933). — KREDIET, G.: Intersexualität oder Hermaphroditismus bei Säugetieren. *Z. Anat.* **91** (1929). — Übergangsformen zwischen Follikeln und Samenkanälchen in einem Ovariotestis. *Z. Anat.* **101** (1933). — Beruht Vermännlichung durch Ovarialtumoren auf Intersexualität? *Arch. Gynäk.* **158** (1934). — KRIZENECKY, J.: Une malformation intersexuelle du clitoris est-elle héréditaire? *C. r. Soc. Biol. Paris* **99** (1928). — KUP, J. v.: Beitrag zur Erblichkeit völliger männlicher Geschlechtsunfähigkeit. *Z. menschl. Vererbgslehre* **20** (1936/37).

LANG, T.: Beitrag zur Frage nach der genetischen Bedingtheit der Homosexualität. *Z. Neur.* **155** (1936). — Weiterer Beitrag zur Frage nach der genetischen Bedingtheit der Homosexualität. *Z. Neur.* **157** (1937). — Ergebnisse neuer Untersuchungen zum Problem der Homosexualität. *Mshr. Kriminalbiol.* **30** (1939). — Über die erbliche Bedingtheit der Homosexualität. *Allg. Z. Psychiatr.* **112** (1939). — Dritter Beitrag zur Frage der genetischen Bedingtheit der Homosexualität. *Z. Neur.* **162** (1938). — Vierter Beitrag zur Frage der genetischen Bedingtheit der Homosexualität. *Z. Neur.* **166** (1939). — LANGE, G.: Sterility in women. *Med. J. of South Africa* 1925. *Zit. nach* BLUHM. — LEHMANN, W.: Hypospadie bei einem eineiigen Zwillingpaar. *Erbarzt* **10** (1936). — LESSER, E.: Beitrag zur Vererbung der Hypospadie. *Virchows Arch.* **64** (1889). — LEVI, M.: Un esempio di ginandromorfismo nella specie umana: la ginecomastia unilaterale sinistra. *Endocrinologia* **13** (1938). — LEVIT, S. G.: Genetic analysis of selected human data bearing on genetics of hermafroditism. *J. Genet.* **35** (1937). — LICHTNER, J., S. ŽISLIN et U. GERČIKOVA: The genetics of eunuchism. *C. r. Acad. Sci. USSR.* **3** (1934). *Zit. nach* VERSCHUER. — LINDWALL, S. u. F. WAHLGREN: Ein Fall von Hermaphroditismus verus. *Gynandromorphismus.* *Virchows Arch.* **297** (1936). — Beitrag zur Diskussion über die Genese der sexuellen Zwischenstufen beim Menschen. *Acta path. scand. (Københ.)* **17** (1940). — LOENNECKEN, W.: 3 Hermafroditer. *Alle Söskende. Med. Rev. (norw.)* **39** (1922). — LOESER u. ISRAEL: Zur Pathologie und Diagnose des Pseudohermaphroditismus femininus externus als innere Sekretionsstörung. *Z. urol. Chir.* **13** (1928).

MACNEILL, N. M.: Preadolescent gigantism with precocious puberty in brothers. *N.Y. med. J.* **118** (1923). — MACPHEE, H. C. and S. S. BUCKLEY: Inheritance of Cryptorchidism in Swine. *J. Hered.* **25** (1934). — MISHELL, D. R.: Familial intersexuality; report of 3 unusual cases. *Amer. J. Obstetr.* **35** (1938). — MOEBIUS, H.: Zur Genetik des Geschlechts. *Z. menschl. Vererbgslehre* **19** (1935). — Zur Genetik des Geschlechts. II. Die Stoffwechselwirkung des MF-Mechanismus. *Z. menschl. Vererbgslehre* **20** (1936/37).

NEUGEBAUER, F. v.: Über Vererbung von Hypospadie und Scheinzwittertum. *Mshr. Geburtsh.* **15**, H. 3 (1902). — NEUMANN, H. O.: Vererbungstheoretische Grundlagen zu den sexuellen Zwischenstufen. *Z. Geburtsh.* **109** (1934).

O'CONNOR, V. J. and B. C. CORBUS: Familial occurrence of undescended testes, report of 6 brothers with testicular anomalies. *Surg. etc.* **34** (1922). — O'FARRELL, J. M.: Hereditary hermaphroditism, report of 3 cases. *J. amer. med. Assoc.* **104** (1935). — OREL, H.: Kleine Beiträge zur Vererbungswissenschaft. I. *Z. Konstit.lehre* **13** (1928).

PANDOLFINI: Familiärer Pseudohermaphroditismus. *Policlinico* **38** (1931). — PERKINS, O. C.: Human hereditary agenitalism. *Amer. J. Surg.* **21** (1933). — PETTAVEL: Zwergwuchs und Hermaphroditismus. *Schweiz. med. Wschr.* **1926** I. — PETERSSON, G.: Case of familial intersexuality. *Hygiea (Stockh.)* **98** (1936). — PETERSSON, G. and G. BONNIER: Inherited Sex-mosaic in man. *Hereditas (Lund)* **23** (1937). — PILTZ, J.: Homologe Vererbung der Homosexualität. *Ref. Zbl. Neur.* **26** (1921). — POLZER, K. u. A. PRIESEL: Weibliches Zwittertum bei Geschwistern. *Zugleich ein Beitrag zur Frage der Prostata bei weiblichen Intersexen.* *Frankf. Z. Path.* **51** (1937). — POPENOE, P.: Genetic factors in human sterility. *Science (N.Y.)* **78** (1933). — PRANGE: Neuere Anschauungen über Hermaphroditismus (Analyse von Ziegen-Zwittern). *Arch. Frauenkde u. Konstit.forsch.* **10** (1934). — PRIESEL: Die Mißbildungen der männlichen Geschlechtsorgane. *HENKE-LUBARSCHE' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. 6/3. 1932.

QUINBY: Zit. nach MOSZKOWICZ.

REIFFERSCHIED: Hermaphroditismus verus. Arch. Gynäk. **125** (1925). — REILLY, W. A.: Atypical familial endocrinopathy in males with syndrome of other defects. Endocrinology **19** (1935). — ROWE, A. W.: Constitutional factors in human sterility. Proc. 2nd internat. Congr. Sex. Res. **1931**. — RUD: Hypogonitalism with partial gigantism and ichtyosis. Hosp.tid. (dän.) **72** (1929). — RUMPEL: Hypospadie bei Zwillingen. Frankf. Z. Path. **25** (1921).

SANTON, P.: Un Cas d'eunuchoïdisme familial. Nouv. iconogr. Salpêtrière **15** (1902). Zit. nach FALTA. — SANDERS, J.: Homosexuelle Zwillinge. Genetica ('s-Gravenhage) **16** (1934). — SCABELL: Über den suprarenalen Virilismus und Pseudohermaphroditismus. Dtsch. Z. Chir. **185** (1924). — SCHERBAK, A. L.: Vier Generationen von Hermaphroditismus masculinus. Wien. klin. Wschr. **1934 I**. — SCHERBER, G.: Phimosi und Paraphimosi. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 21. 1927. — SCHULTZE, G.: Pseudohermaphroditismus masc. externus et internus. Zbl. Gynäk. **1930**. — SIEMENS: Zwillingspathologie. Berlin 1924. — SINGLETON, W. R. und D. F. JONES: Heritable characters of maize; male sterile. J. Hered. **21** (1930). — SOMOGYI, I. u. I. FENYES: Zwei familiär auftretende, mit Eunuchoidismus kombinierte Fälle von neuraler Muskelatrophie (CHARCOT-MARIE). Z. Neur. **137** (1931). — STEINER, F.: Zur Erblichkeit der Hypospadie. Münch. med. Wschr. **1936 II**. — STOJALOWSKI-DERBSKI: Ein neuer Fall von Hermaphroditismus verus beim Menschen. Virchows Arch. **290** (1933). — STRAUSS, H.: DUROZIEZ'S Krankheit und Hypogonitalismus. Z. Kreislaufforsch. **23** (1931).

THALER, H.: Familiäres Zwittertum und Vererbungsfrage. Mschr. Geburtsh. **50** (1919).

WALTHER: Über Hermaphroditismus. Beitr. path. Anat. **95** (1935). — WEBER, F. P.: Causation of gynaecomastia (Mammary feminism). Lancet **1926 I**. — WEST, L. S.: Two pedigrees showing inherited predisposition to Hernia. J. Hered. **27** (1936).

YATES, I.: Eunuchoidism in sisters. Lancet **1924 II**. — YOUNG, H. H.: Genital abnormalities, Hermaphroditismus and related Adrenal Diseases. London 1937.

Erbbiologie und Erbpathologie des weiblichen Geschlechtsapparates.

Von **EMIL WEHEFRITZ**, Mainz.

Mit 2 Abbildungen.

Einleitung.

Unter dem Einfluß, den die Konstitutionspathologie und Vererbungsbiologie auf das medizinische Denken und Handeln der letzten Jahrzehnte ausübte, setzte sich auch in der Geburtshilfe und Gynäkologie immer mehr die Grund-auffassung durch, daß wir zum letzten Verständnis des Einzelindividuums nur dann gelangen, wenn wir es als Glied einer ganzen Familie, des gesamten Volkes, betrachten.

Die pathologisch-anatomische Erforschung der Unterleibsorgane, der Ausbau der „chirurgischen Ära“, das Studium über Einfluß und Bedeutung der Krankheitserreger für den weiblichen Geschlechtsapparat ließen nur allzu lange Zeit die Konstitutionspathologie hinter der Organpathologie zurücktreten (A. MAYER). Erst durch die bahnbrechenden Arbeiten von HEGAR und FREUND und die ihrer Schulen sowie durch die Forschungen von MATHES wurde immer mehr die Erkenntnis zum Allgemeingut der Gynäkologen, daß Bau und Entwicklung, Funktion und krankhafte Störungen des weiblichen Organismus als unteilbarer Komplex zu betrachten und zu behandeln sind. Diese Erkenntnis erfuhr eine weitere Vertiefung, als in den letzten 2 Jahrzehnten die Forschung auf dem Gebiet der hormonalen Drüsen, besonders die Isolierung und Reindarstellung der Sexualhormone, uns einen Einblick gewinnen ließ in das komplizierte Spiel des innersekretorischen Systems mit seiner überragenden Bedeutung für die zyclischen Funktionsabläufe im Organismus des Weibes. Bei dem Bestreben, auch die Tatsachen der Vererbungsbiologie und -pathologie in die Ganzheitsbetrachtung des weiblichen Sexualsystems einzubeziehen, stoßen wir bei dem gegenwärtigen Stand der Forschung noch auf manche Erkenntnislücken. Im Gegensatz zu manchem anderen Spezialfach der Medizin befinden wir uns in der Geburtshilfe und Gynäkologie erst bei der *Sammlung* vererbungsbiologischer und -pathologischer Einzelerkenntnisse. Wir sind heute noch nicht in der glücklichen Lage, *Prophylaxe* und *Therapie*, wie es z. B. in der Augenheilkunde möglich ist, mit den Erfahrungen einer speziellen Erbpathologie auszubauen.

Hauptteil.

I. Wachstum und Entwicklung des weiblichen Körpers.

Wenn in diesem Handbuch zum ersten Male der Versuch gemacht wird, in *zusammenfassender* Darstellung den weiblichen Organismus vom *erbbiologischen* Standpunkt aus zu erfassen, so setzt ein solches Vorgehen die Kenntnis der geschlechtsgebundenen *Eigenart* des weiblichen Organismus voraus.

Das Weib ist in viel stärkerem Maße der Fortpflanzung untertan als der Mann. Wenn man die Behauptung aufgestellt hat, daß auf Grund seiner besonderen Entwicklung im *anatomischen* Bau, in der Funktion seiner *Organe* und nicht zuletzt nach seinem *seelischen* Verhalten das Weib im Gegensatz zu dem weiter differenzierten Mann eine gewisse *Jugendform* aufweise, daß es gleichsam eine Mittelstellung zwischen dem kindlichen Organismus und dem des erwachsenen Mannes einnehme, so weist diese Charakterisierung des weiblichen Organismus auf die eine große, physiologische Aufgabe der Frau, auf die *Fortpflanzung* mit ihren erhöhten Anforderungen während der Schwangerschaft und unter der Geburt, hin.

Das neugeborene Mädchen ist im Durchschnitt bei seiner Geburt 1—2 cm kürzer als der Knabe (DAFFNER); das Gewicht beträgt im Mittel 3000 g.

Auffallend sind die Unterschiede in der *Beckengröße*, was Knaben und Mädchen anbelangt; bereits vom 5. Fetalmonat ab zeigt im allgemeinen das weibliche Geschlecht eine größere Querspannung des Beckens als das männliche.

Nach den Untersuchungen von SCHULTZ an weißen Amerikanern und Negern geht hervor, daß Rassenunterschiede schon sehr früh während der Entwicklung auftreten. Nach seinen Feststellungen „bestehen Rassenunterschiede deutlich ausgeprägt schon, sobald sich überhaupt eine menschliche Form im Embryonalstadium erkennen läßt. Die Unterschiede sind zum größten Teil dieselben, die die erwachsenen Weißen und Neger auseinanderhalten“.

Auf rassische Unterschiede in der *Körperlänge* des weiblichen Neugeborenen läßt folgende Zusammenstellung aus dem Lehrbuch der Anthropologie von R. MARTIN schließen:

Körpergröße des weiblichen Neugeborenen.

	mm	Autor
<i>Anamiten</i>	464	MONDIÈRE
<i>Japaner</i>	478	NAGAHAMA
<i>Russen</i> (aus Charkow)	483	ORSCHANSKY
<i>Engländer</i>	491	ROBERTS
<i>Franzosen</i> (Paris)	492	MIES
<i>Belgier</i>	494	QUETELET
<i>Großrussen</i>	495	TSCHÉPOURKOWSKY
<i>Deutsche</i>	503	DAFFNER

Wenn wir die „Reife“ des Neugeborenen nicht als ein Endstadium des Fruchtlebens, sondern als eine Phase in der Entwicklung zum extrauterinen Dasein auffassen, so bedarf es bei der Beurteilung des Entwicklungszustandes einer *Gesamtbetrachtung* der körperlichen Beschaffenheit unter Heranziehung aller meßbaren Merkmale, Indices und Körperproportionen, wie sie z. B. aus den Arbeiten von SCHREIBER, WEHEFRITZ-GIERHAKÉ, KUGLER und LIPIEC für deutsche bzw. polnische weibliche Neugeborene hervorgehen.

Auf die körperliche Entwicklung des Mädchens im Verhältnis zu der des Knaben sei hier in den Einzelheiten nicht näher eingegangen. Ich entnehme deshalb A. MAYER die wichtigsten Zahlen, die die Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern wiedergeben:

	Mädchen	Knaben
Höhenantrieb	13 Jahre	15 Jahre
Gewichtsantrieb und deutliche geschlechtliche Umbildung	14 „	16 „
Ende des Pubertätsantriebes	15 „	17 „
Geschlechtsreife	18 „	24 „
Höhepunkt der Geschlechtskraft	24 „	30 „

Aus diesen Mittelwerten geht das geschlechtsspezifische körperliche Wachstum des Mädchens eindeutig hervor.

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, fällt der endgültige *Abschluß des Wachstums* für die Europäerin im Mittel in das 18. Lebensjahr, während für das männliche Geschlecht die körperliche Ausreifung erst zwischen dem 24. und 25. Lebensjahr beendet ist.

R. MARTIN weist mit Recht darauf hin, daß „Wachstum nicht nur Längen- und Massenzunahme bedeutet, sondern es handelt sich dabei immer auch um einen Umbau des ganzen Körpers, der sich in *Änderungen der Proportionen*, in fortschreitender Ossifikation, in Ausgestaltung zum Zwecke der *Geschlechtsfunktion*, in Weiterentwicklungen (Gebiß, Haarkleid), in *Rückbildungen* (Thymus) usw. ausspricht. Dieser Umbau ist durch *hormonale Einflüsse* hervorgerufen, die idiotypisch bedingt sein können, aber wohl nicht als parakinetisch aufgefaßt werden müssen“.

Es besteht kein Zweifel, daß Wachstum und Entwicklung des weiblichen Körpers den *allgemeinen* Wachstumsgesetzen unterliegen; die Besonderheiten, die der weibliche Organismus bei seinem Wachstum aufweist, die endgültige Ausreifung in spezifisch-weiblicher Eigenart bedürfen aber einer näheren Erklärung.

Die Grenze zwischen der intrauterinen und extrauterinen Entwicklung des Menschen bildet die Geburt. In der *postembryonalen* Entwicklung unterscheiden wir eine erste Kindheit mit einer ersten Fülle (1.—4. Lebensjahr) und einer ersten Streckung (5.—7. Lebensjahr) und eine zweite Kindheit mit einer zweiten Fülle (8.—10. Lebensjahr) und einer zweiten Streckung (11.—15. Lebensjahr), Lebensabschnitte, denen dann die Jahre folgen, in denen *die Reife erlangt wird* (im Mittel das 18. Lebensjahr) (STRATZ).

Es besteht heute wohl kein Zweifel mehr, daß die individuellen Unterschiede, die die körperliche Entwicklung zeigt, in der Hauptsache *erblich* bedingt sind; aber auch den Umweltinflüssen kommt eine nicht unwichtige Bedeutung zu. Aus der großen Anzahl der letzteren seien die Ernährung, Krankheiten, rein mechanische Einwirkungen, Berufsschäden genannt. So haben z. B. Tierexperimente den weitgehenden Einfluß der Nahrung auf das Körperwachstum gezeigt; die neuen Erkenntnisse über die akzessorischen Nährstoffe (Vitamine) haben die Bedeutung, die dem Nahrungsfaktor (qualitativ und quantitativ ungenügende Ernährung) zukommt, besonders in der letzteren Zeit in den Vordergrund gerückt (STEPP, WEHEFRITZ und GIERHAKE); nicht nur „Kümmerformen“ können ausgelöst werden, sondern auch *Unterentwicklung innerer* Organe, besonders der *Gebärmutter*, kann resultieren.

Die *große Bedeutung*, die der *Peristase* während der *intrauterinen* Entwicklung zukommt, geht aus den Untersuchungen von RUMPE, DERLIN, DAHLBERG und v. VERSCHUER über das *Gewicht* und die *Länge* ein- und zweieiiger Zwillinge bei ihrer *Geburt* hervor.

Bei den *eineiigen*, d. h. *erbgleichen* Zwillingen ist die Annahme wohl richtig, daß die Wachstumstendenz, im Keimplasma verankert, für die Paarlänge ein und desselben Zwillingepaares die gleiche ist. Und trotzdem finden sich gerade bei eineiigen Zwillingen relativ große Differenzen in dem Geburtsgewicht und in der Länge; nach den Untersuchungen RUMPES z. B. beträgt die prozentuale Abweichung der Mittelwerte des Körpergewichtes bei der Geburt für die eineiigen Zwillinge $7,7 \pm 0,8$, nach DERLIN $8,1 \pm 1,5$, nach v. VERSCHUER $7,6 \pm 1,2$; die durchschnittliche Gewichts-differenz bei eineiigen Zwillingen ein und desselben Paares beträgt 400 g, sie ist im Mittel sogar um 40 g größer als bei den erbungleichen zweieiigen Zwillingen. Dieselbe Feststellung gilt für die Länge, die sich bei Ein- und Zweieiigen bei der Geburt findet, denn die durchschnittliche Längendifferenz ist nach v. VERSCHUER bei den EZ mit 20,9 mm größer als bei den ZZ mit 17,7.

Aus diesen Feststellungen über das Wachstum nach Länge und Gewicht geht mit Eindeutigkeit hervor, daß *während einer ganz bestimmten Phase des Lebens, nämlich während der intrauterinen Entwicklung, die endogenen Faktoren für das Körperwachstum von den exogenen überdeckt werden* (Lage der Frucht, Anteil am Blutkreislauf usw.).

Eine wesentliche Bereicherung unserer Kenntnisse über das *normale* und *pathologische Körperwachstum* vom Standpunkt der Vererbungsforschung verdanken wir den Untersuchungen von v. VERSCHUER.

v. VERSCHUER, der die „treibende Kraft des Wachstums in den Genen sieht“, teilt, entsprechend den einzelnen Phasen, die das menschliche Körperwachstum aufweist, den Genotypus „Körperwachstum“ in folgende Gengruppen ein:

In *Wachstumsgene erster Ordnung*, auf deren Wirken die sofort nach der Befruchtung anhebende karyokinetische Zellteilung (Eifurchung) zurückgeführt wird; da es zweifelsohne gametische und zygotische *Letalfaktoren* gibt, ist die Annahme *aller* Gene im Sinne von Wachstumsgenen zur Erhaltung des Lebens gerechtfertigt.

Unter *Wachstumsgenen zweiter Ordnung* versteht v. VERSCHUER Erbanlagen, die das normale Wachstum der Frucht während der Tragzeit steuern — in antagonistischer Tätigkeit zu krankmachenden Genen, die während des intrauterinen Lebens zu Störungen im Aufbau des *Skelettsystems* (primärer und chondrodystropher Zwergwuchs) bzw. der *inneren* Organe führen oder *Hemmungs-* bzw. *Mißbildungen* auslösen.

Aus dem zeitlichen Auftreten und der mutativen Entstehung recessiver Zwergwuchsformen, von denen die von HANHART beschriebene im 2. und die von KRAFT beobachtete sogar erst zwischen dem 4. und 9. Lebensjahr manifest wird, schließt v. VERSCHUER auf das Bestehen von *Wachstumsgenen dritter Ordnung*, die das Wachstum zwischen *Geburt* und *Reife* regeln. Die *individuellen* und *Rassenunterschiede*, die wir in jedem Lebensalter antreffen, führt derselbe Forscher auf die Wirkung von *Genen* zurück, die neben den *allgemeinen* Wachstumsgenen *hemmend* oder *fördernd* eingreifen; die Analysierung einzelner Gene, die nach Untersuchungen an *Rassenkreuzungen* (BOAS, DAVENPORT, FISCHER u. a.) und an Familien (GALTON) die Erbbedingtheit der Körpergröße ergaben, hat sich bisher nicht durchführen lassen.

Diese Annahme und Einteilung der Wachstumsgene wird den einzelnen Phasen des menschlichen Körperwachstums gerecht; sie ist nach ihrem *zeitlichen* Auftreten und Einsetzen orientiert; nimmt man dagegen das Wachstum mehr als einen einzigen Vorgang, sieht man mehr den *Endeffekt* dieses Vorganges, so könnte man, ebenfalls nach einem Vorschlag v. VERSCHUERs, *Grundfaktoren* für das Wachstum annehmen, die das *normale* Körperwachstum auslösen — ihr Fehlen oder die Mutation von solchen Faktoren würde dann zu *krankhaften* Zuständen führen; daneben ist die Annahme von besonderen Erbanlagen notwendig, die zu den Individual- und Rassenunterschieden führen.

Mit Hilfe der Zwillingsmethode, also an Individuen von erbgleicher und erbverschiedener Zusammensetzung, hat v. VERSCHUER den Versuch unternommen, die einzelnen Wachstumsgene zu erforschen; die Ergebnisse sind meiner Ansicht nach von grundlegender Bedeutung geworden für unsere Auffassung über das Körperwachstum im allgemeinen, um so mehr als sich bei der Art des Untersuchungsmaterials *erbliche* und *Umweltseinflüsse* trennen lassen.

Für die Entwicklung des *weiblichen* Körpers ist die Feststellung von Bedeutung, daß die *Körpergröße* mehr modifizierbar ist als beim männlichen Geschlecht, trotzdem sie im ganzen durch Umweltseinflüsse wenig Veränderungen erleidet; dieselbe Feststellung gilt auch für die *Schädellänge*.

Die Variabilität des *Körpergewichtes*, eines Merkmales, das am meisten Umweltseinflüssen unterliegt, ist beim *weiblichen* Geschlecht größer als beim *männlichen*.

Die Frage nach den *Ursachen der Wachstumsunterschiede*, wie sie die beiden Geschlechter bereits von Geburt an zeigen, ist verschiedentlich Gegenstand der Forschung gewesen. Aus welchen Gründen das *intrauterine* Wachstum des Mädchens schwächer ist als das des Knaben, wie die Geschlechtsunterschiede am *Becken*, die bereits bei der Geburt vorhanden sind (HARMS), zustande kommen, hat sich bisher einwandfrei nicht erklären lassen. Daß das Wachstum von der Geburt bzw. Pubertät bis zur Reife wesentlich von sog. *Wachstumstoffen* endokriner Organe wie Thymus, Hypophyse, Ovarium, *Thyreoidae* (RÖSSLE) gesteuert wird, daß *Tempo* und *Rhythmus* des Wachstums und letzten Endes der Zustand der körperlichen *Reife* von der Tätigkeit und dem Zusammenspiel der innersekretorischen Drüsen abhängen, unterliegt heute keinem Zweifel mehr. E. FISCHER weist darauf hin, daß die Erbanlagen für das Körperwachstum mittels dieser Drüsen wirken, „sie sind letzten Endes erbliche Anlagen dieser Gebilde“.

Im Hinblick auf diese Tatsache, im Hinblick auf die besondere Art des körperlichen Wachstums und auf die geschlechtsspezifische Ausreifung des weiblichen Organismus ist die Annahme berechtigt, daß von Anfang an der weiblich determinierten Zelle eine besondere Wachstums- und Entwicklungstendenz innewohnt, die von Beginn der innersekretorischen Tätigkeit des Ovariums an eine wesentliche Steigerung erfährt.

II. Pubertät (Menarche und Menstruation) und Klimakterium.

Nach BIEDL müssen wir bei der Reifeentwicklung eine *Präpubertät*, die *Adoleszenz* und die *Maturität* unterscheiden. Die Adoleszenz ist charakterisiert durch die erste inner- und exkretorische Tätigkeit der Keimdrüsen, der Ovarien, die das bereits eingeleitete Körperwachstum zum Abschluß bringen. Als äußerlich sichtbares Zeichen dieser ersten Ovulation erfolgt nach außen hin die erste Blutung, die Menstruation. Es liegt in der Natur dieser Vorgänge, daß man von jeher gleichsam als Kriterium für die Pubertät diese erste Regelblutung ganz besonders gewertet hat; ist sie doch der sichtbare Ausdruck der erfolgten Geschlechtsreife für das Einzelindividuum, die nach ihrem zeitlichen Auftreten, der Art und der Intensität der Wachstumsvorgänge in körperlicher und seelischer Hinsicht für das weibliche Geschlecht spezifisch, also an das Geschlecht gebunden ist.

Auf die *endogene* Bedingtheit der weiblichen Geschlechtsentwicklung mit dem charakteristischen Ereignismerkmal der Erstmenstruation ist schon seit längerer Zeit von Klinikern und Biologen hingewiesen worden.

So berichten z. B. KISCH, TILT und COURTY über familiäre Eigentümlichkeiten der ersten Regel im Sinne der *Früh-* und *Spätmenarche*. Weiterhin versucht man die zeitlichen Unterschiede in dem ersten Auftreten der Regel mit der familiär verschiedenen Funktion der hormonalen Drüsen zu erklären. Ich selbst möchte dieser mehr allgemeinen Vorstellung entgegenhalten, daß wohl, wie auch HALBAN annimmt, die während der Pubertät einsetzende Tätigkeit der Geschlechtsdrüsen lediglich die genotypisch festgelegte Anlage zur Entfaltung bringt, daß also auch der Zeitpunkt der Menarche als äußeres Zeichen der körperlichen Reifung genotypisch festgelegt ist.

A. MAYER weist an Hand seiner Untersuchungen auf die auffallende Häufigkeit der *Spätmenarche* bei *Carcinom*kranken hin, eine Feststellung, die STEHLING und WEHEFRITZ ebenfalls gemacht haben. Ob und inwieweit eine verminderte, angeborene Widerstandskraft des Bindegewebes angenommen werden darf, wie das A. MAYER tut, bleibt eine offene Frage.

MOSZKOWSKI und BOLK sind wohl die ersten gewesen, die die Annahme aussprachen, daß für die Menarche eine *Vererbung* von seiten der Mutter vorliegen könnte. MOSZKOWSKI berichtet z. B. von einer Familie, in der in 4 Generationen die erste Regel mit 11½ Jahren aufgetreten sein soll. BOLK fand bei seinen sorgfältigen Untersuchungen an niederländischen Familien, daß vielfach Mütter und Töchter zur gleichen Zeit geschlechtsreif wurden. POPENOE errechnete an 200 Familien für die Korrelation zwischen Menarche der Mütter und Töchter einen Koeffizienten von $0,4 \pm 0,03$, zwischen Schwestern von $0,39 \pm 0,03$. Auch NEURATH glaubt an eine Vererbung von seiten der Mutter. Daß die angenommenen Erbeeinflüsse nicht den Zeitpunkt der ersten Regel an sich, sondern lediglich den Typus und den Verlauf der gesamten körperlichen Entwicklung und Ausreifung bestimmen, ist selbstverständlich.

Erst die Untersuchungen von E. PETRI (1935) berechtigen zu der Annahme, daß die Menarche „erbbedingt“ sei. Die Autorin bediente sich der *Zwillingsforschung*. Die Anwendung dieser Methode hat in diesem Falle den besonderen

Vorteil, daß die in gleicher Weise aufwachsenden Zwillinge eventuellen, menarchebedingenden Umweltseinflüssen unterliegen, die als solche gleichzusetzen und damit zu vernachlässigen sind. Der Vergleich der Variationsbreite bei den ein- und zweieiigen Zwillingen, also bei erbgleichen und erbverschiedenen Individuen, bringt dann den Nachweis, daß das Merkmal Menarche einer erblichen Anlage unterliegt. Die Untersuchungen wurden an 51 ein- und 47 zweieiigen Zwillingspaaren, weiterhin an 145 Schwesternpaaren aus töchterreichen Familien, an 120 beliebigen Schwesternpaaren, 120 Paaren von Müttern und Töchtern und endlich an 120 Paaren aus der weiblichen Gesamtbevölkerung durchgeführt. Die folgende Tabelle gibt die Gesamtbefunde der Untersuchungen PETRIS wieder:

Gruppe	Paare	Mittlere Menarchedifferenz in Monaten
1	Eineiige Zwillinge (EZ)	2,8
2	Zweieiige Zwillinge (ZZ)	12,0
3	Schwester aus töchterreicher Familie	12,9
4	Schwester überhaupt	14,4
5	Mütter und Töchter	18,4
6	Gesamtbevölkerung	18,6

Aus diesen Ergebnissen lassen sich folgende Schlußfolgerungen ziehen: Am kleinsten ist die mittlere Menarchedifferenz bei den eineiigen Zwillingen; bereits bei den zweieiigen steigt sie beträchtlich an, um für die Gesamtbevölkerung ihren höchsten Wert mit 18,6 Monaten zu erreichen. *Die Tatsache einer relativ kleinen Variationsbreite für die Menarche bei den eineiigen, erbgleichen Zwillingen, die verhältnismäßig hohen Differenzwerte bei allen anderen Gruppen zeigen deutlich, daß der Reifungstyp in seiner Anlage erblichen Einflüssen unterliegt.* Die auf den ersten Blick gegen eine erbliche Bedingtheit sprechende Tatsache, daß die Menarchedifferenzen zwischen Müttern und Töchtern größer sind als bei Schwestern untereinander, findet ihre Erklärung darin, daß, von Erinnerungsfehlern der Mütter abgesehen, die Umweltseinflüsse bei beiden Vergleichsgruppen sehr verschieden sind. *Nach den Untersuchungen PETRIS besteht also kein Zweifel mehr, daß der Menstruationseintritt, als Merkmal betrachtet, der Vererbung unterliegt.*

Zu ähnlichen Ergebnissen wie PETRI kam FEIGEL; bei den EZ konnte sie einen durchschnittlichen Unterschied für die Menarche von 3,8 Monaten, bei den ZZ von 14,6 Monaten errechnen. TIETZE und GRÜTZNER fanden bei 23 EZ-Paaren in 16 Fällen eine Differenz von 1—3 Monaten (Konkordanz) und in nur 7 Fällen eine solche über 3 Monaten (Diskordanz). Daß die Zeit der vollen Funktionsfähigkeit der Ovarien und damit die Zeit der geschlechtlichen Reife weitgehend endogen bestimmt ist und wohl auch erblich fixiert sein muß, wird nach TIETZE und GRÜTZNER durch das zeitliche Zusammenfallen der Menarche von Zwillingmüttern und ihren Töchtern unterstrichen (unter 6 Fällen 4mal dem Lebensalter nach ganz, 1mal fast).

Wenn nach diesen Betrachtungen die Erbgebundenheit der Menarche für die zeitliche Manifestation der ersten Regel von „durchschlagender“ Bedeutung ist, so dürfen jedoch andere menarchebestimmende Komponenten wie Klima, Ernährung, Jahreszeit, Erziehung, sexuelle Aufklärung und soziale Verhältnisse nicht geeignet werden (L. MAYER und GEBHARD, ENGELMANN, SCHÄFFER, PELLER, BOLK, WEHEFRITZ u. a.).

Von diesen „externen“ Faktoren hat man bis in die jüngste Zeit vor allem dem Klima den stärksten Einfluß zugesprochen. Da diese Frage für die Menarcheforschung von grundsätzlicher Bedeutung ist und bei der Beurteilung von Forschern regionär verschiedener Gebiete stets berücksichtigt werden muß, sei an dieser Stelle etwas näher darauf eingegangen.

Will man zu diesem Problem Stellung nehmen, so muß man einzelne wichtige Klimafaktoren, wie z. B. die Temperatur, die Meeresnähe, Regenmenge und dergleichen herausgreifen und deren Einfluß gesondert oder in ihrem Zusammenwirken prüfen. Allgemein galt bisher der Satz (KISCH, STEIGER, GLOGNER, STRATZ, MALMIO u. a.), daß *warme Klimate* die Menarche beschleunigen, *kalte* dagegen menstruationsverzögernd wirken. Im Gegensatz zu ENGELMANN und SCHÄFFER steht nach MAC D'ESPINES Ansicht der Pubertätsbeginn in direktem Zusammenhang mit der mittleren Jahrestemperatur, die ihrerseits wieder durch die geographische Breite- und Höhenlage bestimmt sein soll. Zu einer erstmaligen Klärung der Verhältnisse kam SKERLJ, indem er die Bereiche bestimmter Klimafaktoren geographisch festlegte und zu dem in diesen Gebieten vorherrschenden Menarchealter in Beziehung setzte. Der Autor konnte zeigen, daß das mittlere Menarchealter zu den *Isothermen* in Form der Januarisothermen, den Linien mit gleicher mittlerer Januar-temperatur, ferner zu den *Isoamplituden*, den Zonen gleicher mittlerer Wärmeschwankung, und der *Regenmenge* in eine deutliche Abhängigkeitsbeziehung tritt, die sich, summarisch betrachtet, darin äußert, daß in den von *ozeanischem* Klima beeinflussten Gebieten die Geschlechtsreife im allgemeinen *früher* eintritt als in Gegenden mit *kontinentalem* Klima. Untersuchungen von WEHEFRITZ und SEEGLKEN an Frauen des *südhannoverschen* Gebietes *Niedersachsens* scheinen die Auffassung SKERLJs zu bestätigen. Das mittlere Menarchealter beträgt unter Berücksichtigung des mittleren Fehlers 14,6 Jahre ($\pm 0,05$). Da die erfaßten Personen dem Grenzgebiet zwischen dem *ozeanischen* und *kontinentalen* Klima entstammen, dem nach SKERLJ ein Menarchealter von annähernd 15 Jahren zukommen müßte, ergab sich in der Tat für das südhannoverisch-niedersächsische Gebiet ein Wert, wie er nach der klimatologischen Erwägung zu erwarten war.

Die in unseren Breiten von verschiedenen Untersuchern festgestellte *Allgemeinverfrüherung* der Menarche, wie sie von SKERLJ, BOLK, STEIN, INHELDER, POPENOE und GOULD, WEHEFRITZ und HOWE festgestellt worden ist, ist vermutlich als klimatisches Phänomen zu betrachten, zumal in unseren Breiten-graden seit Jahrzehnten eine ozeanische Beeinflussung der klimatischen Situation registriert wird.

Während man sich, wie aus den vorstehenden Betrachtungen hervorgeht, von verschiedensten Seiten der Erforschung der *Menarche* angenommen hat, sind unsere Kenntnisse über die *Typologie* der *mensuellen Rhythmik* oder den *zeitlichen Eintritt* des *Klimakteriums* äußerst lückenhaft.

Wenn wir davon ausgehen, daß z. B. die Beschaffenheit der Hypophyse und Keimdrüsen, von deren Funktion die sexuelle Entfaltung, die Zyklusvorgänge und schließlich auch das Erlöschen der Fortpflanzungsfähigkeit abhängen, *erblich* festgelegt ist, dann muß logischerweise auch die Rhythmizität der Uterusfunktion und der Zeitpunkt der Menopause erblich fixiert sein. Daß, wie WAGNER sich ausdrückt, „die vererbte Beschaffenheit der verantwortlichen Blutdrüsen sich als umweltsbeständig, als umweltstabil im Sinne von LENZ, erweisen kann“, ist durch die Menarchestatistik vielfach erwiesen. Sicherlich spielen auch bezüglich der Menstruationsabläufe und der Menopause „externe“ und peristatische Einflüsse eine wesentliche Rolle. Solange wir jedoch durch vererbungsbiologische Untersuchungen oder durch die vergleichende Rassenforschung keine begründeten Ergebnisse vor uns haben, können keine sicheren Schlüsse gezogen werden. Vor allem würde hier eine sorgfältige Familien- und Zwillingsforschung, besonders auch in eropathologischer Hinsicht, z. B. mit dem Augenmerk auf familiäre Häufung von Dysmenorrhöen und Tempstörungen, manchen wertvollen Aufschluß versprechen.

Um so begrüßenswerter sind die Untersuchungen von TIETZE und GRÜTZNER über die Ovarialfunktion und ihre Störungen an 23 eineiigen Zwillingen, an deren Identität wohl kein Zweifel bestehen kann. Der Vergleich des Regeltypus, somit des Tempos der Wiederkehr, der Dauer, der Stärke und der damit verbundenen Beschwerden ergibt in der überwiegenden Mehrzahl der Beobachtungen völlige oder annähernd völlige Konkordanz der Zwillingsschwestern. Was die Abweichungen des Zyklus von der Norm betrifft, so ist die Tatsache bemerkenswert, daß oft die Zwillinge auf *recht verschiedene* Erlebnisse innerer und äußerer Art in einer gleichen Abstufung der eingeschränkten Ovarialtätigkeit antworten.

III. Die weibliche Brust.

Der Nachweis der *Erbbedingtheit* eines Merkmales des menschlichen Körpers muß sich um so schwieriger gestalten, je größer die *Umwelteinflüsse* sind, je mehr Veränderungen in Größe und Form während der einzelnen Lebensabschnitte auftreten.

Wohl bei keinem Organ des *weiblichen* Körpers kennen wir solche *Form- und Größenänderungen* wie gerade an der *Mamma*. Die verschiedensten Umwelteinflüsse wie Klima, Ernährung, Krankheiten, Sitten und Gebräuche (Kleidung!) bringen solche Wandlungen an der weiblichen Brust hervor, daß nach R. MARTIN nur ein Fünftel aller Frauen der weißen Rassen in einem Alter von über 20 Jahren die ursprüngliche Brustform aufweist, obwohl, wie STRATZ besonders betont, die Brüste dieser Rassen am dauerhaftesten sind; und wenn man die Brüste ein und desselben Individuums im jungfräulichen Zustand und im Senium miteinander vergleicht, dann käme man gar nicht auf den Gedanken, daß es sich um die gleichen Organe handeln würde. Form und Festigkeit der Mamma erleiden bekanntlich durch das Stillen die weitgehendste Veränderung.

Freilich, auch andere Merkmalsanlagen unseres Körpers sind weitgehenden Umweltsveränderungen ausgesetzt. Ich erinnere nur an das *Becken*, bei dem krankhafte Einflüsse bekanntlich eine Reihe von *pathologischen* Beckenformen auslösen können; aber letzten Endes bleibt doch die Grundform des Beckens, die das Einzelindividuum mit auf die Welt bringt, erhalten, wenn wir von ganz schweren seltenen Umgestaltungen absehen, wie sie z. B. die *Osteomalacie* hervorruft.

Während der *Kindheit* besteht das *Drüsenparenchym* (12—15strahlig angeordnete Einzeldrüsen) in der Hauptsache aus kolbig aufgetriebenen Schläuchen mit einem endständigen Bläschen, das sehr oft noch kein Lumen zeigt. Die ganze Brustdrüse weist reichlich Bindegewebe auf. Ein Corpus adiposum fehlt (v. JASCHKE). Wohl bilden sich bis zur Präpubertät neue Drüsengänge aus, echte Alveolen werden aber nicht gebildet. Lediglich die Brustwarze wird ausgebildet, ohne jedoch das Niveau des Warzenhofes zu überragen.

Erst mit dem Einsetzen der hormonalen Tätigkeit der *Ovarien* (zwischen 11. und 13. Lebensjahr) erfolgt das erste *Drüsenwachstum*, mit dem die Ausbildung des Bindegewebes noch Hand in Hand geht, oft als erstes Zeichen der beginnenden Geschlechtsreife. Die Brustgegend wölbt sich hügelig vor, es hat sich die *Brustknospe* (*Areolomamma*, STRATZ) ausgebildet. Mit zunehmender Reife (14.—16. Lebensjahr) wölbt sich die Brust stärker, der Warzenhof mit der deutlich entwickelten Brustwarze sitzt ihr kuppenförmig auf; es ist nach STRATZ die *Knospenbrust* (*Mamma areolata*) entstanden. Das Fettgewebe des Corpus adiposum vermehrt sich und dringt zwischen die einzelnen Bindegewebszüge ein. Die *reife* Brust ist durch weitere Zunahme des Parenchyms und des Fettgewebes gekennzeichnet; der Warzenhof liegt in der Wölbung der Brust; die Warze sitzt knopfförmig auf (*Mamma papillata*). STRATZ weist darauf hin, daß bei den *weißen, gelben* und einigen *protomorphen* Rassen die Regel vorstellt; bei den *schwarzen Rassen* und den meisten *Protomorphen* dagegen bildet sich von der Knospenbrust die sogenannte *Euterbrust* aus, die durch einen vorgewölbten Warzenhof charakterisiert ist.

Nach dem Verhältnis der Grundfläche zur Achse unterscheiden wir mit STRATZ:

1. Die *flache* oder *Schalenbrust* (*Mamma plana*).
2. Die *runde* oder *Apfelbrust* (*Mamma globosa* oder *pomiformis*).
3. Die *konische* oder *Birnenbrust* (*Mamma piriformis*),

und nach dem Grade der Festigkeit:

1. Die *pralle* Brust (*Mamma rigida*).
2. Die *sinkende* Brust (*Mamma descendens*).
3. Die *Hängebrust* (*Mamma pendens*).

Es besteht wohl kein Zweifel, daß bei der großen *individuellen* Vielgestaltigkeit, die die weiblichen Brüste zeigen, für den Nachweis der Vererbung der Merkmalsanlage „Brustform“ *Familienuntersuchungen* weniger geeignet sind.

Einen gewissen Hinweis auf die Erbbedingtheit der Brustform und ihre Auswirkung geben die Unterschiede der Brust bei den einzelnen *Rassen*; Untersuchungen solcher Art liegen in einer stattlichen Reihe vor (PLOSS, G. FRITSCH, KLAATSCH, STRATZ u. a.).

Wie bereits kurz erwähnt, ist bei den einzelnen Rassen die weibliche Brust nach ihrer Entwicklung und definitiven Ausgestaltung verschieden. So ist z. B. für die *Negerin* im Gegensatz zu den Frauen der *weißen* und *gelben* Rasse die *Euterbrust* charakteristisch mit ihrem vorgewölbten Warzenhof, eine Brustform, die teils rassenmäßig, teils durch besondere Sitten (jahrelanges Stillen!) umweltmäßig bedingt ist. Reisebeschreibungen (PLOSS, RENGGER u. a.) ist zu entnehmen, daß bei den Naturvölkern anscheinend in der überwiegenden Mehrzahl der Beobachtungen die Brüste konisch geformt sind, auf denen der Warzenhof als eine besondere Halbkugel aufsitzt; aus der Kuppe tritt, ebenfalls halbkugelförmig, die eigentliche Brustwarze heraus (bei den Indianern aus *Guayana* und den *Guarani*-Weibern). Den Bewohnerinnen von *Ozeanien* ist dagegen eine *spitze* Brust eigen, die ein Einschnürungsrings um den Warzenhof zeigt.

Auch nach dem *Sitz* der Brüste sind Rasseverschiedenheiten festzustellen. So wird z. B. berichtet, daß sich bei den Buschmannsfrauen die Mamma ganz hoch und eigentümlich seitlich nach der Achselhöhle zu verschoben findet.

FRITSCH und KLAATSCH konnten feststellen, daß die Euterbrust mit dem vorgewölbten Warzenhof sich bei den Frauen aller Rassen findet, die dicke, wulstige Lippen haben, wie z. B. die Neger. Sie bringen diese besondere Form des Warzenhofes und der Warze in Zusammenhang mit dem Stillen. Bekanntlich faßt der Negersäugling entsprechend seiner Lippenform Warze und Warzenhof zusammen beim Saugen an im Gegensatz zu dem Neugeborenen der weißen und gelben Rasse. Wir haben hier also eine weitgehende Anpassung der Brustform an die Form des kindlichen Mundes, ein Analogon zu der Ausgestaltung des mütterlichen Beckens, entsprechend der Größe des kindlichen Schädels.

Eine Rasseeigentümlichkeit ist schließlich die sogenannte *Oberbrust* der *Japanerin*, die BAELZ (zitiert nach STRATZ) beschrieben hat. Man versteht darunter eine Fettansammlung, die sich von der eigentlichen Brust zur Schulter hinzieht, die oft einen Haarwirbel oder eine rudimentäre Warze trägt. Wahrscheinlich ist diese Oberbrust als ein atavistisches Merkmal aufzufassen, als Rest einer *Vielbrüstigkeit*, die dem menschlichen Weibe vor Jahrtausenden eigen war. Doch hat HANHART unlängst dieses auffallende Verhalten, nämlich mit den eigentlichen Mammae kommunizierende Mammae accessoriae an der Innenseite der Oberarme, an einer *Appenzeller* Sippe von nordisch-alpinem Typus durch drei Generationen *dominant* feststellen können.

Trotz der Eigentümlichkeiten, die die weibliche Brustform bei den einzelnen *Rassen* zeigt, stößt der Nachweis der *Erbbedingtheit* der Anlage „Brustform“ und die Abgrenzung von *Umweltfaktoren*, die Größe, Form und Festigkeit der Mammae in den einzelnen Lebensphasen der Frau beeinflussen, in Anbetracht der *individuellen* Verschiedenheiten dieses Merkmals auf erhebliche Schwierigkeiten. Wenn wir bei der Klärung dieses Problems in der letzten Zeit einen guten Schritt weiter gekommen sind, so verdanken wir diese neuen Kenntnisse in erster Linie der *Zwillingsforschung*. Wenn auch das bisher zur Beobachtung gekommene Zwillingsmaterial klein ist — es umfaßt 21 EZ- und 13 ZZ-Paare —, so sind doch meiner Ansicht nach die Befunde über die Brustform so eindeutig, daß die *Erbbedingtheit* der Anlage *Brustform* damit bewiesen ist.

Aus der folgenden Tabelle, die BIRKENFELD aufgestellt hat, sind die Einzelergebnisse der Untersuchungen (KINKELIN, ZIPPERLEN, v. VERSCHUER) ersichtlich.

Brustform bei Zwillingen.

Autor	Zwillinge	Brustform		
		übereinstimmend	geringe Unterschiede	verschieden
V. VERSCHUER	EZ	8	6	—
	ZZ	—	3	6
KINKELIN	EZ	2	3	—
	ZZ	—	1	3
ZIPPERLEN	EZ	3	—	—

Den *übereinstimmenden* Befunden an 13 eineiigen Zwillingspaaren, den *geringen* Unterschieden in der Brustform bei weiteren 9 erbgleichen Zwillingen steht das *Fehlen* von gleicher Brustform und -größe bei 9 zweieiigen Zwillingspaaren gegenüber; nur in 4 Fällen waren die Unterschiede in der Brustform zweieiiger Zwillinge *gering*. Bei den 9 *eineiigen* Zwillingen, die ebenfalls *geringe* Unterschiede in der Brustform aufwiesen, wurde 5mal ein unbedeutender Größen-, aber kein Formunterschied der Brust durch das besser entwickelte *Fettpolster* des

einen Zwillingen ausgelöst. Aus diesen Beobachtungen geht die Bedeutung, die den *Umwelteinflüssen* zukommt, hervor; auch die graduellen Unterschiede, die drei weitere *eineiige* Zwillinge mit *Hängebrüsten* aufwiesen, sind exogen bedingt.

Für das *Stillgeschäft* von wesentlicher Bedeutung sind *Form* und *Größe der Brustwarzen*; *Formfehler* der Brustwarzen müssen zu *Still Schwierigkeiten* führen, die sich allerdings bei dem heutigen Stande der Technik meist beseitigen lassen. Aus der *Konkordanz* bei *eineiigen* Zwillingen ist die Annahme berechtigt, daß sowohl die *gut ausgebildete*, über das Niveau des Warzenhofes hervorragende *Brustwarze* als

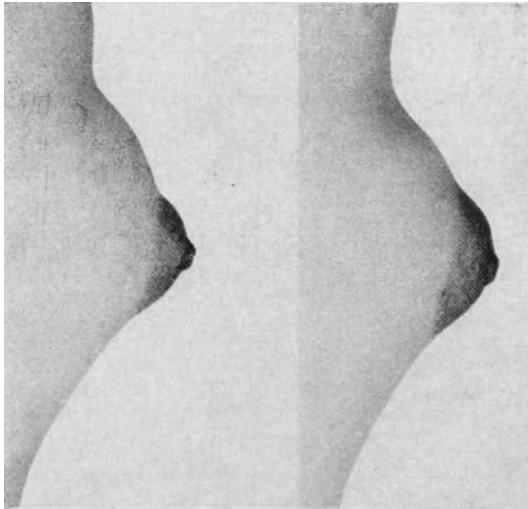


Abb. 1. Brust und Brustwarzen eineiiger Zwillingsschwestern.
(Nach V. VERSCHUER.)

auch die *Hohlwarze* in ihrer Anlage *erbbedingt* ist. Die *Verschiedenheit* der Warzenform, wie sie sich bei *zweieiigen* Zwillingen findet, bestätigt die Vererblichkeit der Brustwarzenform (V. VERSCHUER, WEITZ). Die vorstehende Abb. 1 zeigt die „sehr ähnliche“ Form der Brust und der Brustwarzen bei eineiigen Zwillingsschwestern (nach V. VERSCHUER).

Mißbildungen der Brust. Wie V. JASCHKE ausführt, muß die *Amastie*, das ein- oder doppelseitige Fehlen der Mamma, als Hemmungsbildung angesehen werden, die, falls gleichzeitige Aplasie der Ovarien besteht (ASCHOFF), mit dem Leben der betreffenden Trägerin nicht vereinbar ist. Nach V. JASCHKE soll die *Amastie* in einem von LUISIER beschriebenen Fall *erblich* bedingt gewesen sein.

Die *infantile* Mamma kann wie das *infantile* Becken wohl auf eine meist *erbbedingte* „schlechte Anlage und Funktion der Eierstöcke“ zurückgeführt werden; soweit sich solche Individuen überhaupt fortpflanzen, liegt *völlige Stillunfähigkeit* vor.

Unter *Hyperthelie* versteht man die graduell verschiedene Ausbildung von *überzähligen* Brustwarzen und Brustdrüsen. *Hyperthelie*, die sich auch bei Tieren (Rind) findet, ist verschiedene Male *familiär* beobachtet worden, und zwar in jeder Generation (LEICHTENSTERN, SELL u. a.). Es dürfte sich um eine erbliche Mißbildung handeln; wie aber aus dem einseitigen Auftreten und der Diskordanz bei eineiigen Zwillingen (6mal, SIEMENS, WEITZ, BIRKENFELD) hervorgeht, ist die Manifestation der Anlage schwankend. BIRKENFELD hat darauf hingewiesen, daß die Häufigkeit der Hyperthelie anscheinend *geographischen* Schwankungen unterliegt (AMMON und v. BARDELEBEN).

Das Vorkommen von *Hyperthelie* und *Polymastie* bei manchen Frauen mit Mehrlingsschwangerschaft wird als ein *atavistisches* Zeichen erhöhter Fruchtbarkeit aufgefaßt.

Bei der *Hypertrophie* der Mamma handelt es sich entweder um ein abnormes Wachstum des Fettkörpers der Brust oder um eine Massenzunahme des *Drüsenparenchyms*. v. JASCHKE weist darauf hin, daß einzig und allein die mikroskopische Untersuchung die richtige Diagnose vermitteln kann. Nur die seltene *echte* Hypertrophie, die einige Male *einseitig* beobachtet wurde (BILLEOTH, FRÄNKEL, CARLESS, SHEEN und ENGLÄNDER), gehört zu den Mißbildungen (*partieller Riesenwuchs*, DIETEL-KEYSER).

PFLANZ und ENGLÄNDER haben auf Grund ihrer Beobachtungen an *erbliche* Bedingtheit gedacht. BIRKENFELD konnte an 23jährigen eineiigen Zwillingsschwestern Hypertrophie der Brust beobachten; beide Brüste hatten übereinstimmende Form.

Gutartige und bösartige Tumoren der Mamma. Es besteht kein Zweifel, daß bei der Entstehung *gutartiger* und *bösartiger* Tumoren die *erbliche* Veranlagung eine große Rolle spielt (s. Kapitel Geschwülste!). In diesem Zusammenhang sei auf eine Beobachtung BURKHARDS hingewiesen, der bei sehr ähnlichen Zwillingsschwestern an fast derselben Stelle der linken Brust ein zweimarkstückgroßes *Fibroadenom* beobachten konnte.

Mit einer Häufigkeit von 82%, wie sie aus großen Statistiken hervorgeht, nimmt das *Carcinom* unter allen Geschwülsten der Mamma die *erste* Stelle ein. Bei der Erörterung der *Ursachen* des Brustkrebses wurde von englischen und französischen Forschern besonders immer die *Heredität* betont; so konnte BROCA eine Familie beobachten, in der in 3 Generationen von 26 Familienmitgliedern 16 = 61% an Brustkrebs starben. DIETRICH erwähnt eine Familie, in der Vater und Tochter an Brustkrebs erkrankten. Sippentafeln mit Brustkrebs sind von WACHTEL (in 3 Generationen), LESCHCZINER, WASSINK und VAN RAAMSDONK u. a. beobachtet worden. Nach den Statistiken zahlreicher Autoren wie v. WINWARTER, GEBELE, ROSENSTEIN, STEINER, OPPENHEIMER, HORNER, POULSEN, GULEKE, WIMDERLI, ZAHN, PFEIFFER u. a. schwankt die Erblichkeit des Brustkrebses zwischen 3 und 20%.

Stillfähigkeit. Sichere Angaben über die *Stillfähigkeit* der Frau lassen sich, wie v. JASCHKE besonders betont, nicht machen, weil eine große, nach *einheitlichen* Gesichtspunkten durchgeführte *Stillstatistik* fehlt; wenn also AGNES BLUM *mangelhafte* Stillfähigkeit bei einem Drittel der deutschen Frauen annimmt, sofern nicht wenigstens 6 Monate gestillt wird, so kommt dieser Zahl *keine allgemeine* Gültigkeit zu. Wenn man von der *infantilen* Brust absieht, so bestehen zwischen Leistungsfähigkeit und dem anatomischen Bau der Brust ganz bestimmte Beziehungen, da eine an Parenchym arme Brust wenig, an Drüsen- gewebe reiche dagegen mehr bzw. viel Milch produziert. Wie besonders die Untersuchungen ENGELS gezeigt haben, läßt sich die *mangelhafte* Stillfähigkeit mit der besonderen Beschaffenheit der Brust im Einzelfall erklären. v. JASCHKE ist der Ansicht, daß die *mangelhafte* Stillfähigkeit in der Mehrzahl der Fälle

nur „Folge einer schlechten Behandlung der Brust in der ersten Zeit der Lactation“ ist. Diese Feststellung schließt freilich nicht aus, daß in vereinzelt Fällen, wie das Beobachtungen an Familien zeigen, eine Herabsetzung der Stillfähigkeit *angeboren* auftreten kann, daß sie auf einer *ererbten Minderwertigkeit der Brust* beruht (REDER). Die Annahme verschiedener Autoren, daß *Alkoholismus* der Eltern die Stillfähigkeit der Töchter beeinträchtigt, ist noch nicht bewiesen und sehr unwahrscheinlich.

Die bekannte Behauptung des Physiologen BUNGE bezüglich einer angeblichen Stillunfähigkeit der Töchter von Alkoholikern beruht auf völlig unzulänglichen Erhebungen und ist seither von niemand bestätigt, wohl aber häufig genug widerlegt worden.

IV. Das weibliche Becken.

Schon seit langer Zeit haben Anthropologen und Gynäkologen das *weibliche Becken* nach seiner Größe und nach seinem Bau durchforscht; so liegen z. B. über die *intrauterine* Entwicklung des Beckens von der ersten Fetalzeit an, über den Einfluß des *Körperwachstums* auf den Bau des Beckens, über *vergleichend-anatomische* Untersuchungen an Mensch und Tier eine große Reihe aufschlußreicher Arbeiten vor.

Seitdem als einer der ersten SÖMMERING Frauenbecken verschiedener Rassen untersuchte und auf die dabei gefundenen Unterschiede aufmerksam machte, wurden von einer Reihe von Autoren in älterer und neuerer Zeit *vergleichende* Beckenmessungen vorgenommen (VROLIK, ZAAIJER, H. und G. FRITSCH, v. SCHRENK, HENNING, WALDEYER, STRATZ, SCHREYER, FROMMOLT u. a.).

Bekanntlich wird durch Errechnung des Beckeneingangsindex die Form des Beckens charakterisiert und bestimmt. Nach dem Verhältnis des Längs- zum Querdurchmesser des Beckeneingangs bezeichnet man ein Becken mit *längs-ovalem* Beckeneingang als „dolichopelisch“, mit *rundem* Beckeneingang als „mesatypelisch“, mit relativ *breitem, querovalem* Beckeneingang als „platypelisch“. Die letztere Form weist das Becken der Europäerin auf. Das geräumigste Becken besitzen zweifelsohne *die weißen Rassen*. SELLHEIM und PUTSCHAR nehmen an, daß es sich dabei um eine Anpassung des mütterlichen Beckens an den relativ großen Schädel des Kindes handelt.

FROMMOLT, der sich in seiner Monographie „Rassefragen in der Geburtshilfe und Gynäkologie“ sehr eingehend mit dem weiblichen Rassenbecken befaßt, weist meiner Ansicht nach mit Recht darauf hin, daß der größte Teil der einschlägigen Untersuchungen kein genaues Bild gibt, weil die Rassentypen von den betreffenden Forschern nicht genügend berücksichtigt wurden, also das untersuchte Menschenmaterial rassisch nicht rein gewesen sei; erst Arbeiten der jüngsten Zeit, wie von FROMMOLT und SCHREYER, vermeiden den bisher gemachten Fehler. FROMMOLT bediente sich bei seinen Untersuchungen der röntgenologischen Beckenmessung.

Daß selbstverständlich zur exakten Erfassung einer Beckenform außer dem *Beckeneingang* auch Gestalt und Größe des *Beckenausganges*, ferner die *Beckenneigung* (SCHRÖTER, PROCHOWNIK) und das Verhalten der *Kreuzbeinkrümmung* — die stärkste haben die Europäer! — von größter Bedeutung sind, soll in diesem Zusammenhang nur angedeutet werden.

Trotz der Unzulänglichkeiten, die vielen Untersuchungen über das Rassenbecken anhaften, steht doch wohl die eine Tatsache fest, daß *charakteristische* Unterschiede des weiblichen Beckens bei den *einzelnen Rassen* bestehen, eine Feststellung, die bei der Erörterung der Frage nach einer Erbbedingtheit der Beckenform eine übergeordnete Rolle spielt.

Von einem *normal* entwickelten Becken sprechen wir dann, wenn dieses dem kindlichen Kopf bei seinem Durchtritt genügend Raum bietet. Bekanntlich bedienen wir uns zur Erfassung der Beckenform der äußeren und inneren Beckenmessung; für das *normale* Becken verfügt der Geburtshelfer auf Grund tausendfacher klinischer Erfahrung über bestimmte Beckenmaße, die einer gewissen Variationsbreite unterliegen. In Gegenden, in denen es der Geburtshelfer vielfach mit alteingesessener, vorwiegend ländlicher Bevölkerung zu tun hat, gibt öfters die tägliche Erfahrung manchen wertvollen Hinweis auf die konstitutionelle Seite, was die Beckenform anbelangt. Bei einer verhältnismäßig rassisch reinen Bevölkerung, wie sie Niedersachsen aufweist, ist die Feststellung eines *weiten* Beckens, dessen Meßzahlen an der oberen Grenze der Norm liegen, bei Mutter und Tochter oder bei einzelnen Schwestern gar nicht so selten.

Auffallend und nicht ohne Bedeutung in diesem Zusammenhang ist die Tatsache, daß deutliche *Unterschiede* des Beckens nach dem *Geschlecht* beim Neugeborenen sich finden, ja daß sogar bereits vom 5. Embryonalmonat an das weibliche Becken eine größere Querspannung als das männliche aufweist.

Interessant sind zu dieser Fragestellung Untersuchungen von FRANZ an 3 Wochen alten Schafen.

Der Autor entfernte bei einigen männlichen und weiblichen Schafen auf operativem Wege Uterus und Keimdrüsen; die kastrierten Tiere wurden bei ihrer Herde belassen. Nach Ablauf von 2 Jahren zeigte sich, daß bei sämtlichen operierten Tieren das Becken im Wachstum und in der knöchernen Entwicklung zurückgeblieben war; es fand sich aber ein Unterschied zwischen den männlichen und weiblichen Tieren insofern, als die Knochen des männlichen Kastratentieres dicker und länger waren als die des weiblichen.

FRANZ hat aus dem Ergebnis seiner Untersuchungen den Schluß gezogen, daß die Geschlechtsunterschiede bei den tierischen Becken durch die Keimdrüsen ausgelöst werden.

Will man diese tierexperimentellen Ergebnisse auf den Menschen übertragen, so würde die bereits oben erwähnte Tatsache von Unterschieden des fetalen Beckens nach dem Geschlecht bereits vom 5. Embryonalmonat ab eine Tätigkeit der Keimdrüsen in der allerersten Entwicklungszeit voraussetzen. Wie FRANZ an tierischen, FEHLING, A. MAYER, SCHICKELE und SELHEIM an menschlichen Feten feststellten, finden sich am Becken bereits Geschlechtsunterschiede.

Diese Geschlechtsunterschiede, wie sie die fetalen Becken bereits zeigen, müssen demnach, wie ASCHNER betont, „als Teilerscheinung der uns in ihren ersten Ursachen noch unbekanntem embryonalen Geschlechtsdifferenzierung“ aufgefaßt werden; *ihre Entstehung ist also letzten Endes auf die Entwicklungstendenz zurückzuführen, die den im Sinne des weiblichen oder männlichen Geschlechtes determinierten Zellen des Embryos innewohnt*. Mit dieser Feststellung wäre aber die Annahme berechtigt, daß die *spezifische* Entwicklung und Ausgestaltung des Beckens nach der *weiblichen* Seite hin in ihrem *Grundplan idiomorph* festgelegt ist.

Mit Hilfe der anthropologischen Meßmethode haben v. VERSCHUER und WEITZ die wichtigsten Körpermaße und -proportionen an 102 eineiigen und 47 gleichgeschlechtlichen zweieiigen Zwillingen erfaßt.

v. VERSCHUER hat bekanntlich zur Erfassung *anthropologischer* Maße bei Zwillingen die Berechnung der *prozentualen* Abweichung eingeführt.

Die *Abweichung in Prozenten* erhält man, wenn man die Abweichung eines *Maßes* von dem mittleren Wert in Prozenten des letzteren berechnet.

Unter *mittlerer prozentualer Abweichung* versteht man den Mittelwert der prozentualen Abweichungen eines Maßes bei *allen* untersuchten Zwillingen, also bei dem ganzen Material, das zur Verfügung steht (bei den ein- und zweieiigen Zwillingen, E_E bei EZ und E_Z bei ZZ).

Leider wurde nur *ein* Maß genommen, das der Erfassung des Beckens dient, nämlich die *Breite zwischen den Darmbeinkämmen*. Eine Trennung des Materials nach dem Lebensalter und dem Geschlecht wurde bei den ersten Berechnungen

nicht vorgenommen; das durchschnittliche Alter für die EZ betrug 19, für die ZZ 13 Jahre. Gerade im Hinblick auf die Inhomogenität des Materials nach Alter, Geschlecht und Umweltseinflüssen deutet die *geringe* Variabilität bei den eineiigen Zwillingen ($1,19 \pm 0,25$ bei 38 Fällen) auf die Erbbedingtheit der Beckenanlage hin.

Von besonderem Interesse ist die Gegenüberstellung der Variabilität der *eineiigen* Zwillinge *männlichen* und *weiblichen* Geschlechts, was dasselbe Beckenmaß anbelangt. Die mittlere prozentuale Abweichung betrug für das männliche Geschlecht $1,03 \pm 0,11$ und für das weibliche $1,35 \pm 0,15$. Die größere prozentuale Abweichung, die sich für das weibliche Geschlecht errechnete, dürfte auf die stärkeren Umweltseinflüsse (Schwangerschaften, Geburten!) zurückzuführen sein. Auch FEIGEL berichtet auf Grund röntgenologischer Beckenmessungen die völlige bzw. annähernde Konkordanz der Becken bei 4 bzw. 2 EZ im Gegensatz zu ZZ, bei denen nur 1mal Konkordanz sich ergab.

Zuverlässige Messungen an *Neugeborenen* sind nicht durchführbar. WEHEFRITZ versuchte deshalb, durch Röntgenaufnahmen sich ein Bild von der Größe und Form des Beckens ein- und zweieiiger Zwillinge zu verschaffen. Durch die Aufnahmen, die unter strenger Beachtung der gleichen Bedingungen durchgeführt wurden, ließ sich der Nachweis erbringen, daß *eineiige Zwillinge gleich nach ihrer Geburt trotz der quantitativen Verschiedenheiten, die manche Merkmale aufweisen, kaum Abweichungen in der Beckenform gegenüber zweieiigen zeigen*. Die Untersuchungen, die zunächst nur an einem kleinen Material vorgenommen wurden, wurden wegen der Möglichkeit einer Keimschädigung durch die Röntgenstrahlen nicht fortgesetzt.

Auf Grund der Rassenunterschiede, der Familien- und Zwillingsforschung kann kein Zweifel bestehen, daß die Anlage Beckenform erbbedingt ist.

MICHAELIS, KILIAN und BUSCH sind wohl die ersten gewesen, die die „abnormen“ Beckenformen nach ihrer Entstehung in zwei große Gruppen einteilten, nämlich nach *angeborenen Entwicklungsfehlern* und nach *erworbenen Erkrankungen des Knochens*. Die Einteilung nach dem Grade der Verengung kommt hauptsächlich dem *praktischen* Bedürfnis des Geburtshelfers entgegen.

Wenn auch MICHAELIS das *genetische* Moment für die Entstehung des engen Beckens „als das der Zukunft“ ansah, so nahm doch auch er die Einteilung nach *räumlichen* Gesichtspunkten vor, aus der Erkenntnis heraus, daß das *ätiologische* Moment für ein- und dieselbe Beckenform *ganz verschieden* sein kann. ASCHNER betont mit besonderem Nachdruck diese Tatsache, die auch heute noch ihre Gültigkeit hat.

Wie weitgehende Veränderungen z. B. *exogene* Faktoren, wie eine *quantitativ* und *qualitativ* nicht richtige *Ernährung*, an dem Skelettsystem hervorbringen können, hat uns mit erschreckender Deutlichkeit das große Experiment des Krieges gelehrt; umgekehrt kann sich aber auch unter den besten Umweltbedingungen ein *hypoplastisches* oder gar *infantiles* Becken auf rein *konstitutioneller* Basis, d. h. *erbbedingt*, entwickeln.

Wir bezeichnen bekanntlich jedes Becken als zu *eng*, wenn es in einem seiner Hauptdurchmesser um $1\frac{1}{2}$ —2 cm verkürzt ist. Die Angaben über die *Häufigkeit* des engen Beckens in der in- und ausländischen Literatur schwanken sehr. BUMM glaubt, daß unter Zugrundelegung der obigen Definition etwa 15—20% aller Becken enger als normal sind, aber nur 3—5% ernstliche Störungen unter der Geburt hervorrufen.

Vom rassenhygienischen Standpunkt aus kommt dem *engen* Becken, soweit es auf *ererbter* Grundlage beruht, mehr in theoretischer als in praktischer Hinsicht eine gewisse Bedeutung zu; man darf nicht vergessen, daß die Anlage zu einer solchen Beckenanomalie sich weitervererbt; aber es gelingt heute

wohl in der überwiegenden Zahl der Fälle der ärztlichen Kunst, Mutter und Kind vor den Gefahren, die unter der Geburt auftreten können, zu schützen. Das Streben des Rassenhygienikers und Vererbungsforschers nach Ausmerze krankhafter Erbanlagen (LENZ) wird wenigstens für das Merkmal *enges Becken* durch die Fortschritte der geburtshilflich-operativen Technik illusorisch gemacht.

Daß *Mißbildung* der *Keimanlage* während der Entwicklungszeit Störungen im Skelettwachstum, die mit *Deformitäten* des Beckens Hand in Hand gehen, hervorbringen, ist bekannt. Meist sind solche multiplen Mißbildungen mit dem Leben der Trägerin nicht vereinbar.

Mißbildungsbecken der Erwachsenen sind durch angeborene Spaltbildungen am Becken bedingt (Spina bifida, Ektopie der Blase oder der Bauchwand).

LENZ, der die Beziehungen der erblichen Beckenformen zu den geographischen Rassen betont, weist darauf hin, daß durch *Rassenmischung* oft *Geburtsschwierigkeiten* auftreten. Diese Annahme hat um so mehr Berechtigung, als es den Anschein hat, als ob das *mütterliche* Becken, speziell der Beckeneingangsraum, in *Form* und *Größe* bei den einzelnen *Rassen* dem kindlichen *Schädel* angepaßt ist. Ähnlich, wie bei *Tierkreuzungen* ist vielleicht auch beim *Menschen* die Rassenmischung der Grund, daß Veränderungen an dem weiblichen Becken auftreten; freilich spielen auch die *Größe* und *Härte* des kindlichen Schädels (s. Kapitel *Schwangerschaft und Geburt!*) eine *wesentliche* Rolle.

Zahlenmäßig *stärkeres* Auftreten einer *bestimmten* Rasse in einem *rassisch anders gearteten* Gebiet kann zu einer Häufung von *engen* Becken führen. In erster Linie ist dabei an die Entstehung des *allgemein gleichmäßig verengten Beckens* zu denken.

GAUSS ist der erste gewesen, der an Hand von Untersuchungen an dem Material der *Freiburger* Klinik die Häufung von *engen* Becken aus dem *Schwarzwald* als *Rasseneigentümlichkeit* ansprach; bekanntlich ist der *Schwarzwald ostrassisch* gegenüber der *Rheinebene*, der ein großer Teil des Geburtenmaterials der *Freiburger* Klinik entstammt.

Im Gegensatz zu der *nordischen* Rasse mit ihrem besonders *breiten* Becken ist nach GÜNTHER bei der *alpinen* Rasse das *enge* Becken häufig; dementsprechend variieren auch in den einzelnen Ländern nach ihrer rassischen Beschaffenheit stark die Zahlen der engen Becken und damit die Zahl der geburtshilflichen Eingriffe (1904 in Baden 6,4%, in Norwegen nur 2,8%).

Im Jahre 1924 hat auf meine Veranlassung GRÜNKORN zu demselben Problem an Hand des Göttinger Geburtenmaterials Stellung genommen. Untersuchungen über *rassebedingte* Abhängigkeit des engen Beckens gerade an dem Material der Klinik durchzuführen, war deshalb besonders reizvoll, weil *Göttingen* unter allen Frauenkliniken Deutschlands zahlenmäßig den geringsten Prozentsatz an engen Becken (2,2%) aufweist. Göttingen, seine nächste Umgebung und das Leintal abwärts liegen in einem Gebiet „verhältnismäßig reiner nordischer Rasse“ mit überwiegend ländlicher Bevölkerung. Der Harz und die Gegend südlich von Göttingen sind schon weitgehend mit *ostischer* Bevölkerung durchsetzt. *In diesen beiden Gegenden scheint nach den Untersuchungen GRÜNKORNS enges und besonders allgemein gleichmäßig verengtes Becken gehäuft vorzukommen.*

Freilich dürfen diese Untersuchungsergebnisse nicht so verstanden werden, als ob *lediglich* Rasseeigentümlichkeiten die Häufung von engen Becken hervorbringen; neben dem *geographischen* Faktor spielt der *soziale* mit seiner Fülle von *Umwelteinflüssen* bei der Entstehung des engen Beckens bekanntlich eine große Rolle.

G. A. WAGNER glaubt, daß bei der Entstehung des allgemein verengten Beckens „eine schlechte Anlage und Funktion der Keimdrüsen“ zugrunde liegt, die nach seiner Meinung weitgehend *erbbedingt* ist. Auf dem Boden dieser Anlage kommt die *vegetative* Funktion der Ovarien nicht oder nicht richtig in Gang. WAGNER nimmt in den Entwicklungsjahren — also vor der Geschlechtsreife — eine *Dauerproduktion* von Hormon in zahlreichen kleinen Follikeln des Ovariums an, die im Sinne einer Dauereinwirkung auf den ganzen Körper das Wachstum des Uterus unterhalten und die sekundären Geschlechtsmerkmale des Weibes, zu denen auch die *geschlechtsspezifische* Ausreifung des Beckens gehört, entfalten. „Wenn die vegetative Funktion in den Kinderjahren, in den Jahren der Entwicklung schlecht ist, dann bleibt das Becken in der Entwicklung zurück.“

Neben der Assimilation, der Hypoplasie und Asthenie ist ohne Zweifel die *Rachitis* eine der Hauptursachen für die Entstehung krankhafter Beckenformen.

Bekanntlich beruht die *Rachitis* auf einer *Störung* der *Knochenbildung* bzw. des *Kalkstoffwechsels* im Säuglings- und Kleinkindesalter. Zahlreiche Arbeiten befassen sich mit der Entstehung der *Rachitis*, in letzter Zeit auch mit der Frage, ob die *Rachitis* als eine Avitaminose aufzufassen sei. Von der *Schwere* und der *Dauer* der *Rachitis* sowie von der *Stärke* der *Belastung* durch das Gewicht des Rumpfes während der Erkrankung hängen die *Veränderungen* ab, die das Becken erleidet.

Es besteht heute kein Zweifel mehr, daß *alle* Grade von Veränderungen am Becken durch die *Rachitis* ausgelöst werden können, von unwesentlichen Verbiegungen der Darmbeinschaulen angefangen, bis zu den hochgradigsten Veränderungen, wie sie das *allgemein verengte, platte Rachitisbecken* aufweist.

Unsere Auffassung über die *Ätiologie* der *Rachitis* hat in den letzten Jahren einen grundlegenden Wandel erfahren.

Im Gegensatz zu der Anschauung älterer Autoren (FEER, SIEGERT u. a.), die eine Vererbung des „klinischen“ *Rachitis*bildes annehmen, hat v. PFAUNDLER zum ersten Male klar eine *spezifische Anlage* und *auslösende Umwelteinflüsse* und -*schäden* angenommen; die Umweltschäden können um so eher und um so intensiver angreifen, wenn die mütterliche „Protektion“ ungenügend ist, wie z. B. beim Fehlen der Brustnahrung.

Schon seit langer Zeit haben die Kinderärzte immer wieder die Beobachtung gemacht, daß trotz ungünstiger äußerer Verhältnisse, wie falscher Pflege, einseitiger Ernährung, Mangel an Licht und Luft, nicht alle Kinder an *Rachitis* erkranken; umgekehrt gibt es zahlreiche Fälle, bei denen eine *Rachitis* auftrat trotz der günstigsten Umweltsbedingungen. Familienuntersuchungen von SIEGERT und ZIESCH haben nach dieser Richtung sehr interessante und wichtige Aufschlüsse ergeben. SIEGERT hat z. B. 31 Familien beschrieben, in denen die meisten Kinder trotz bester Pflege und Ernährung eine *Rachitis* bekamen. Es zeigte sich, daß entweder der *eine Elter* oder *beide* eine *englische* Krankheit durchgemacht hatten. Umgekehrt konnte der Autor bei Freisein der Eltern auch an den Kindern *keine* *Rachitis* feststellen, obwohl die äußeren Umstände (künstliche Ernährung!) nicht günstig lagen.

Die Forschungen von SIEGERT, ELLGOOD (zitiert nach LENZ) und vor allem von ZIESCH gaben die ersten Hinweise auf eine Erbbedingtheit der *Rachitis* ab. Besonders instruktiv ist der von ELLGOOD beobachtete Fall: Eine Frau hatte von einem rachitischen Vater fünf schwerrachitische Kinder; die Kinder, die dieselbe Frau von drei anderen rachitisfreien Vätern bekam, blieben alle frei von der Erkrankung.

Aus den von ZIESCH bearbeiteten Sippentafeln geht hervor, daß die *Rachitis* in der einen Familie vorwiegend enges Becken, in anderen dagegen andere Veränderungen wie Schädeldeformationen oder Rückgradverbiegungen hervorbringt.

Die Untersuchungen von LEHMANN bauen auf Einzelbeobachtungen an Zwillingen auf, die von SIEMENS, WEITZ, STRANSKY, BERNHEIM-KARRER, v. VERSCHUER, CURTIUS und GLATZEL gemacht wurden. Der Autor konnte 134 rachitische Zwillingspaare untersuchen (60 EZ, 50 ZZ und 24 PZ), die in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle nicht älter als 9 Jahre alt waren.

Die *Bedeutung, die der Erbanlage bei der Rachitisdisposition zukommt, geht aus der Tatsache hervor, daß sich in 88,5% bei EZ gleiches Verhalten, bei 77,6% der ZZ ungleiches Verhalten bezüglich der englischen Erkrankung ergab.* Eine wesentliche Stütze erhält der Nachweis von der Erbbedingtheit der *Rachitis*disposition noch durch die Feststellung, daß trotz *gleicher* Umweltsverhältnisse die Diskordanz bei den zweieiigen Zwillingen „deutlich größer“ ist. Das *verschiedene* Befallensein der zweieiigen Zwillinge mit *Rachitis* dürfte bei *denselben* Umweltsverhältnissen also in den *verschiedenen* Erbanlagen seine Erklärung finden. Was die Umwelteinflüsse anbelangt, so hat sich gezeigt, daß trotz günstiger Bedingungen noch 30% der Zwillinge mehr oder weniger rachitisch wurden.

Für den Geburtshelfer bedeuten die Untersuchungen LEHMANNs eine wesentliche Bereicherung; *zeigen sie doch eindeutig die Erbbedingtheit einer Erkrankung, die die Mehrzahl der engen Becken hervorruft.* Für die Manifestation der Erkrankung und für den Grad, den die englische Krankheit erreicht, spielen die *exogenen* Momente eine gewisse, aber *nicht ausschlaggebende* Rolle. Die *Prävalenz* der *erblichen* Disposition zur *Rachitis* geht am besten aus der Tatsache hervor, daß trotz *prophylaktischer* Maßnahmen (Höhensonnenbestrahlung, Verabreichung von Lebertran bzw. Vigantol) der eine oder andere Zwillingspaarling (ZZ) *rachitisch* erkrankte. Die Annahme von G. A. WAGNER, man könnte bei der *Rachitis*, obwohl die

Anlage erblich ist, durch geeignete Maßnahmen die Manifestation der Erkrankung am weiblichen Becken verhindern, besitzt also keine allgemeine Gültigkeit. Leider sind wir nicht *in jedem Falle* in der Lage, wie der Autor glaubt, zu verhindern, „daß die Kinder schlechte Becken bekommen“. Es mag aber immerhin durch die prophylaktischen Maßnahmen, die der heutige Staat gegen die Rachitis ergreift, gelingen, in Zukunft wenigstens die schweren Formen der Rachitis einzudämmen.

Zum Schluß sei noch der Vollständigkeit halber in Kürze auf das *infantile* Becken eingegangen, das einem *Zurückbleiben im allgemeinen* Wachstum seine Entstehung verdankt. Da die Annahme wohl richtig ist, daß diese Beckenform auf eine *mangelhafte Anlage und Funktion* des *innersekretorischen* Systems, besonders aber auf eine Unterfunktion der *Ovarien* sich zurückführen läßt, so darf man folgern, daß es sich um *idioplasmatische*, d. h. *angeboren-vererbte* Störungen handelt. Wenn aber eine *angeborene* Entwicklungshemmung vorliegt, so würde auch das in der Mehrzahl der Fälle beobachtete *gleichzeitige* Vorkommen einer *Unterentwicklung* der *Muskulatur*, besonders des *Uterusmuskels*, seine Erklärung finden, die nur allzu oft die Ursache einer *Wehenschwäche* unter der Geburt und mehr oder minder starker *Nachgeburtsblutungen* ist, so daß von verschiedenen Autoren wohl mit Recht die Möglichkeit einer *erbbedingten Minderwertigkeit* der *Muskulatur*, die zu Wehenschwäche oder atonischen Blutungen führt, angenommen wurde.

Daß das *schrägerengte* Becken infolge *angeborener Hüftluxation* und das *Exostosenbecken* ihre Entstehung *erblich bedingten Grundleiden* verdanken, sei der Vollständigkeit wegen erwähnt.

V. Schwangerschaft und Geburt.

Wie bereits näher ausgeführt wurde, wird das Weib in viel höherem Grade von der Fortpflanzung beansprucht als der Mann. Erst die jüngste Zeit mit ihren neuen Erkenntnissen auf dem Gebiete der Biologie und Pathologie der Schwangerschaft hat unser Verständnis für die Mehrarbeit, die der weibliche Organismus während der *Gravidität* zu leisten hat, erschlossen.

Bei der Ausstoßung der Frucht, der *Geburt*, handelt es sich bekanntlich um einen Vorgang, der ein durchaus animaler ist und bei dem Menschengeschlecht unter ganz ähnlichen Bedingungen sich vollzieht wie bei den höheren Tieren. Gewisse körperliche Eigenschaften, wie z. B. der *aufrechte Gang*, der *Bau* des *Beckens* und der *Gebärorgane* haben den Geburtsvorgang im allgemeinen, wie er sich beim Menschen abspielt, unter besondere Bedingungen gestellt. Im besonderen hat die Erfahrung gelehrt, daß große Unterschiede in der Gebärtüchtigkeit des menschlichen Weibes bestehen sowohl als *Rassen-* wie auch als *Individual-*unterschiede.

Kein Vorgang im Leben des Weibes ist so charakteristisch für die *funktionelle* Tüchtigkeit des weiblichen Organismus wie gerade die Geburt; im Hinblick auf die erhöhten Anforderungen, die dabei an den mütterlichen Körper gestellt werden, kann man deshalb mit vollem Recht von einem Prüfstein der Gesundheit der Mutter sprechen.

Ob für den Verlauf der *Schwangerschaft* und der *Geburt* *Erbanlagen* mit eine Rolle spielen, hat sich bisher noch nicht feststellen lassen. G. A. WAGNER vertritt den Standpunkt, daß „zweifelloso Erbfaktoren mit von Bedeutung sind“. Er begründet seine Ansicht damit, daß *Störungen* und *Krankheiten*, die den normalen Ablauf der Schwangerschaft im Einzelfall komplizieren, erblich bedingt sind (*Schwangerschaftstoxikosen*, *Chorea gravidarum*, *Basedow*, *Diabetes mellitus*, *Tuberkulose*, *OSLERSche Krankheit*).

Es dürfte wohl heute kein Zweifel bestehen, daß *endogene*, d. h. *erbbedingte* und *exogene* Faktoren den *normalen* Ablauf der Schwangerschaft und der Geburt bedingen; wenn von dem *normalen* Ablauf die Rede ist, so muß man unter diesem Begriff selbstverständlich eine gewisse *Variationsbreite* für die Schwangerschaft und die Geburt verstehen im Hinblick auf die zahlreichen *individuellen* Unterschiede, die die Frauen zeigen. An *exogenen* Faktoren, die für den Ablauf der Schwangerschaft und der Geburt von großer Bedeutung sind, spielen z. B. die *Ernährung* und die *Lebensweise* eine wichtige Rolle; von den *endogenen* Faktoren nehmen das *Becken* und die *Wehentätigkeit* die erste Rolle ein.

Der Schlüssel zu dem bisherigen *Versagen der erbbiologischen* Forschung auf dem Gebiete der *Schwangerschaft* und *Geburt* ist meiner Ansicht nach gegeben; die Schuld trägt lediglich die *Unzulänglichkeit* des Beweismaterials; denn mit Hilfe von *Einzelbeobachtungen*, die willkürlich gewählt werden — so dankenswert auch ihre Mitteilung ist —, läßt sich wohl die *eine* Faktorengruppe, die sogenannte *exogene* erfassen. Neben diesen *exogenen* Faktoren bedingen aber, wie man ja heute annehmen muß, in der Hauptsache *endogene* Faktoren den normalen Ablauf der Schwangerschaft und der Geburt. Wie sollen nun aber bei einem *willkürlich* gewählten Beweismaterial diese *endogenen* Faktoren von den *exogenen* isoliert und in ihrer Bedeutung erkannt werden? Eine Trennung der beiden Faktorengruppen läßt sich bei einem Beweismaterial, das aus Einzelbeobachtungen besteht, nicht durchführen. Nach unseren theoretischen Überlegungen muß unser Beweismaterial so beschaffen sein, daß wir die Wirkung *der einen oder der anderen Faktorengruppe* auf den mütterlichen Organismus erkennen können.

Für die *eineiigen Zwillinge* wäre die Annahme berechtigt, daß die *endogenen*, d. h. erbbedingten Faktoren — ich erinnere nur an die Beschaffenheit und Reaktionsweise des innersekretorischen Systems! — *so gut wie gleich* sind. Diese Feststellung gilt in erster Linie für den Verlauf der Schwangerschaft, aber auch für die Geburt, soweit sie die Tätigkeit der Mutter betrifft. Was die *Größe* der Frucht z. B. anbelangt, sind infolge des *väterlichen* Einflusses Unterschiede möglich. Im Gegensatz zu den eineiigen Zwillingen sind die zweieiigen auch nach den endogenen Faktoren verschieden (innersekretorisches System, Beckenform, Wehentätigkeit). Leider liegen bisher vergleichende Untersuchungen über Schwangerschaften und Geburten, die ein- und zweieiige Zwillinge durchgemacht haben, *noch nicht oder nur vereinzelt* vor, so daß vom *vererbungsbiologischen* Standpunkt aus zu diesem Problem nicht Stellung genommen werden kann.

Freilich nach dem Auftreten von Mutanten, denen krankhafte Erbanlagen zugrunde liegen müssen (enges Becken, Wehenschwäche infolge Unterentwicklung der Muskulatur), nach den *Unterschieden*, die sich bei den einzelnen *Rassen* für den Verlauf von Schwangerschaft und Geburt ergeben, ist die Annahme berechtigt, daß für den *normalen* Ablauf von *Schwangerschaft* und *Geburt Erbanlagen* zugrunde liegen müssen.

Ein Beispiel möge die bisherigen Ausführungen erläutern: G. A. WAGNER berichtet von einer Familie, in der die Mutter und die drei Töchter jede Schwangerschaft um 6 Wochen übertragen haben; der Autor bezeichnet diese Tatsache als eine auffallende Übereinstimmung in einer Familie. Da Untersuchungen in der letzten Zeit es wahrscheinlich gemacht haben, daß das Übertragen der Frucht mit der Tätigkeit des *innersekretorischen* Systems in Zusammenhang steht, ist die Annahme berechtigt, daß bei den weiblichen Mitgliedern dieser Familie ganz bestimmte und gleiche „Bedingungen“ (Reaktionsweise des endokrinen Systems?) vorgelegen haben. Ganz unbegründet wäre es, die *Ursache* des *Übertragens* in den *Früchten* zu suchen, da die individuelle Beschaffenheit der Früchte entsprechend der *Verschiedenheit* des *väterlichen* Keimplasmas bei allen

vier Frauen *verschieden* angenommen werden muß. Das an und für sich theoretisch wie praktisch wichtige Problem der Übertragung der Frucht wird vielleicht einmal durch die Beobachtungen von Schwangerschaften bei Zwillingen, die Geburten durchmachen, seine Klärung finden.

Von besonderer Bedeutung für den Ablauf der Geburt sind bekanntlich *Größe* und *Form* des kindlichen Kopfes, um so mehr, als sich ja in 96% aller Geburten die Frucht in *Schädellage* zur Geburt stellt. Daß in der *überwiegenden Mehrzahl* der Fälle die *Kopfgröße* mit der *Größe des ganzen Kindes* in Einklang steht, hat die Geburtshelfer seit langem die *klinische* Erfahrung gelehrt.

Ebenso wie die *Beckenform* kann durch *Rassenmischung* auch *Größe* und *Form* des *kindlichen Schädels* Veränderungen erleiden; von beiden Teilen können also aus ein und demselben Grunde Schwierigkeiten unter der Geburt resultieren.

In diesem Zusammenhang kann es nicht meine Aufgabe sein, auf die große Reihe von Arbeiten einzugehen, die sich mit dem Nachweis der *Erbbedingtheit der Gesamtform des Schädels* befaßten. Daß die Kopfform tatsächlich ein *erbliches* Merkmal vorstellt, ist seit den Untersuchungen von E. FISCHER an den *Rehobother Bastards* nicht mehr zu bezweifeln. Obwohl seit den Untersuchungen FISCHERS, die aus dem Jahre 1913 stammen, sich zahlreiche Autoren mit dieser Frage beschäftigten — ich nenne aus der Fülle der Namen nur W. E. CASTLE, HAECKER, HAUSCHILD, SCHREINER, HILDÉN, BRYN, FRETTS, v. VERSCHUER, WEHEFRITZ und ABELS —, konnten doch die sehr verwickelten Erbgänge bisher nicht analysiert werden; es hat dies seinen Grund darin, daß es sich nach allem, was bisher bekannt ist, bei dem Merkmal „Kopfform“ um eine *polymer* bedingte Eigenschaft handelt, d. h. um eine Eigenschaft, an deren Zustandekommen eine große Anzahl verschiedener Erbfaktoren beteiligt sind.

Auch die Frage, ob und inwieweit die Kopfform durch *Umwelteinflüsse* verändert werden kann (v. VERSCHUER u. a.), soll nicht näher erörtert werden.

Die Bedeutung, die der ererbten Kopfgröße und Kopfform des Kindes unter der Geburt zukommt, zeigen Beobachtungen, die SELHEIM, A. MAYER und G. A. WAGNER mitteilen.

So erlebte z. B. SELHEIM bei einer Frau, die in erster Ehe immer normale Geburten durchgemacht hatte, bei einer weiteren Entbindung eine Ruptur der Gebärmutter, die auf den ungewöhnlich großen Kopf des Kindes zurückgeführt werden mußte. Nachforschungen ergaben dann, daß der Ehemann aus zweiter Ehe einen weit größeren Kopfumfang hatte als der Mann aus der ersten Ehe.

G. A. WAGNER beschreibt einen Fall, in dem er auf Grund der Feststellung eines übergroßen kindlichen Kopfes, der trotz normaler Maße der Mutter nicht in das Becken eintrat, die Schnittentbindung ausführte; der Entschluß zu dem operativen Vorgehen wurde ihm dadurch erleichtert, daß er wußte, daß der Vater und auch der Großvater des Kindes auffallend große Köpfe hatten und mit Recht auf eine ererbte Übergröße des kindlichen Schädels schloß (Umfang 42 cm statt 36).

Endlich sei darauf hingewiesen, daß mit Hilfe der Zwillingsmethode die Frage nach den *Wechselbeziehungen* zwischen *Kopfform* und *Geburtsverlauf* ihrer definitiven Klärung nähergebracht werden konnte.

WEHEFRITZ hat an 28 gleicherbigen und 52 verschiedenerbigen Zwillingspaaren (ältere Kinder und Erwachsene) auf Grund *anthropometrischer* Schädelmessungen den Beweis erbracht, daß *erbgleiche* Zwillinge *sehr ähnliche Kopfform* haben, auch wenn die Geburtslage *verschieden* war; im Gegensatz dazu ist die prozentuale Abweichung der Maße bei den *zweieiigen* Zwillingen trotz *gleichen* Geburtsverlaufes größer als bei den *eineiigen* Zwillingen bei vollkommen *verschiedenem* Geburtsverlauf.

Auf Grund dieser Ergebnisse ist also die Annahme berechtigt, daß *die erblich bedingte Kopfform durch den Geburtsverlauf nur eine ganz bestimmte, jedoch vorübergehende Konfiguration erfährt; die bleibende Kopfform wird nicht wesentlich beeinflußt*. Mit Hilfe von Untersuchungen an erbgleichen und erbverschiedenen

Zwillingspaaren konnte also der Beweis erbracht werden, daß *die bisherige Anschauung der Geburtshelfer, daß die bleibende Kopfform durch den Geburtsverlauf bedingt wird, nicht mehr haltbar ist.*

Die Untersuchungen von WEHEFRITZ haben durch eine Nachprüfung aus der GAUSSSchen Klinik und aus dem Kaiser Wilhelm-Institut für menschliche Erb- lehre ihre Bestätigung erfahren. L. BRAUNS fand nämlich in Überprüfung der Ergebnisse von WEHEFRITZ, daß sich „bereits im *Kleinkindalter* kaum Nach- wirkungen des Geburtsvorganges mehr bemerkbar machen in einer Verwischung des erblichen Unterschiedes zwischen EZ und ZZ“.

VI. Schwangerschaftstoxikosen.

Unter dem Namen *Schwangerschaftstoxikosen* faßt man eine Reihe von Erkrankungen zusammen, die durch *Giftstoffe*, anscheinend und vorwiegend durch *abnorme Eiweißspaltprodukte*, die von dem Schwangerschaftsprodukt ihren Ausgang nehmen, hervorgerufen werden (SEITZ). Bekanntlich ist es trotz zahlreicher Arbeiten in den letzten Jahrzehnten über den Einfluß der *Konstitution*, des *Stoffwechsels*, der *innersekretorischen Drüsen* auf die Entstehung der Schwanger- schaftstoxikosen — um nur einige der wichtigsten Forschungsgebiete zu nennen! — bis heute noch nicht gelungen, ihre Genese, besonders aber die der *Eklampsie*, restlos zu klären; denn es hat sich immer wieder gezeigt, daß den bisherigen Feststellungen, gleichgültig auf welchem Gebiet sie gemacht wurden, keine allgemeine Gültigkeit zukommt.

Es besteht wohl kein Zweifel, daß bei der Entstehung der Schwangerschafts- toxikosen *endogene* und *exogene* Faktoren zusammenwirken. Nach dem heutigen Stande der Wissenschaft kommt den *exogenen* Faktoren, wie der *Ernährung*, den *klimatischen* und *Witterungseinflüssen*, der *Art der Lebensweise*, eine nicht un- wichtige Bedeutung zu, da sie als auslösendes Moment für die Entstehung der Toxikosen angesehen werden müssen. SEITZ weist mit Recht darauf hin, daß *primär* das *kausale* Moment für die Gestosen *Schwangerschaft* und *Frucht* darstellen.

Die Bedeutung der *Ernährung* z. B. hat man lange Zeit überschätzt; denn man führte mit Recht die *Abnahme* der Schwangerschaftstoxikosen, besonders der *Eklampsie*, während der Kriegsjahre auf die *qualitative* und *quantitative* Einschränkung der Nahrung an *Eiweiß* und *Fett* zurück, um so mehr als man seit langem aus Stoffwechseluntersuchungen die Schwie- rigkeiten im Abbau dieser Nährstoffe während der Gravidität kannte. Aber den zahlreichen Mitteilungen über eine Abnahme der Schwangerschaftstoxikosen während und nach dem Kriege (RUGE II, A. MAYER, GESSNER, v. JASCHKE u. a.) stehen Untersuchungsergebnisse in anderen Ländern, wie *Österreich* und *Rußland* (SCHAUTA, BUBLITSCHENKO) gegenüber, in denen trotz größter Nahrungseinschränkung während des Krieges und der Revolution *keine* Abnahme, ja sogar eine *Frequenzsteigerung* (*Rußland*) nachgewiesen werden konnte. Eine Erklärung für diese auffallende Tatsache gibt es nicht; man könnte an Rassenunter- schiede denken (Deutschland und Rußland) bei der anscheinend verschiedenen Reaktions- weise auf äußere Faktoren wie die Ernährung.

In dem Bemühen, die *endogenen* Faktoren zu erfassen, die zu einer Schwanger- schaftstoxikose führen können, hat man auf die Erforschung der *Konstitution* der erkrankten Frau seit langem besonderen Wert gelegt. Bereits 1831 nennt MERRIMAN-KILIAN unter den drei Kausalmomenten für die Entstehung der Eklampsie „die allgemeine Irritabilität der Konstitution“. Aber bereits aus einer Äußerung NAEGELES (1852) geht mit aller Deutlichkeit hervor, daß die Forschung auf diesem Gebiet zu keinem eindeutigen Resultat führte; „erfahrungsgemäß befällt die Eklampsie am häufigsten *vollsäftige* und *wohlgenährte* Individuen sowie solche, welche einen aufgedunsenen Körper haben, an starken Ödemen leiden und wo der Harn sich eiweißhaltig zeigt. Aber auch *zarte*, *chlorotische* und *sensible* Frauen werden von der Krankheit nicht verschont“.

NAEGELE ist wohl auch einer der ersten, der trotz der Unklarheiten, die die Genese der Schwangerschaftstoxikosen aufweist, die Frage nach einer *Vererbung* der Gestosen erörtert; „ob eine *erbliche* Anlage stattfindet und die Konvulsionen in nachfolgenden Schwangerschaften sich zu wiederholen, besonders geneigt sind, ist noch nicht hinlänglich bewiesen, obwohl man allerdings Rezidive der Eklampsie bei späteren Geburten nochmals beobachtet hat“.

Wie bereits in dem vorigen Kapitel näher erörtert wurde, stellen sich gerade in *geburtshilflicher* Beziehung der *erbbiologischen* Forschung große Schwierigkeiten entgegen, schon lediglich wegen des zeitlichen Abstandes, in der die Fortpflanzung generationsweise erfolgt. Mitteilungen über Verlauf von Geburten, besonders aber über Komplikationen, liegen z. B. für die Großelterngeneration kaum vor oder sind, wenn irgendwelche Erinnerungen noch bestehen, nur mit größter Einschränkung und Vorsicht zu werten. Handelt es sich nun aber noch um Erkrankungen während der Schwangerschaft und unter der Geburt, die wie die *Toxikosen* bis heute in ihrer komplizierten Genese noch nicht eindeutig geklärt werden konnten, so nimmt es nicht wunder, daß bisher die Frage der *Vererbung* in den Hintergrund getreten ist.

SELLHEIM ist anscheinend bisher der einzige gewesen, der sich mit der Frage befaßte, ob sich *rassische* Unterschiede in der Entstehung der Schwangerschaftstoxikosen ergeben. Die Annahme wäre berechtigt, daß Unterschiede in der *Frequenz* der Gestosen und in der *Schwere* der Erkrankung vorhanden sein könnten. SELLHEIM, der sich bei seinen Angaben auf STRATZ, wohl einen der besten Kenner der Rassenkunde, beruft, kommt zu dem Ergebnis, daß *Zivilisation* und *Kultur* bei der Europäerin das Auftreten der Schwangerschaftstoxikosen begünstigen; denn nach den Erfahrungen von STRATZ kommt eine Eklampsie, z. B. bei den *unkultivierten Völkern*, *selten, ja sogar so gut wie nie vor*; STRATZ wenigstens konnte nur ein einziges Mal eine Eklampsie unter Tausenden von Geburten beobachten, APPEL hat überhaupt keine gesehen.

Die Annahme SELLHEIMS, daß *Rassenänderung* bzw. *Rassenmischung* bei den *kultivierten Völkern* zu der Entstehung von Schwangerschaftstoxikosen disponiere, erhält durch die Beobachtung RJELEBJERGS eine gewisse Stütze über das Vorkommen *echter* Eklampsie bei *domestizierten Tieren*.

Über *gehäuftes familiäres* Vorkommen von Schwangerschaftstoxikosen liegen wohl eine Reihe von Beobachtungen in Form allgemeiner Mitteilungen vor; Stammbäume oder Sippentafeln fehlen aber bis jetzt.

Wenn aber G. A. WAGNER ausführt, daß „*zweifelloso*“ *Erbfaktoren* für die Entstehung von *Schwangerschaftstoxikosen* mit von Bedeutung sind, und zum Beleg eine einzige Beobachtung über zwei Generationen von schwerer *Hyperemesis* mit quälendem *Speichelfluß* anführt — Mutter und sämtliche Töchter litten bis zum Ende der Schwangerschaft gleichmäßig stark unter dieser Toxikose! —, so ist doch bei dem heutigen Stande der Wissenschaft eine solche *allgemeine* Annahme noch nicht gerechtfertigt, wenn auch hervorgehoben werden muß, daß mancher erbbiologisch eingestellte Geburtshelfer (BAEGELE, HINSELMANN, ESCH, SEITZ, WEHEFRITZ) über ähnliche Erfahrungen verfügt.

Was die schwerste der Toxikosen, die *Eklampsie*, anbelangt, so finden sich in der Literatur verstreut eine Reihe von Angaben, die für eine Erbbedingtheit der Anlage „Schwangerschaftstoxikose“ sprechen.

Besondere Bedeutung kommt der vielgenannten und anscheinend zuverlässigen Beobachtung des französischen Geburtshelfers ELLIOT (1868) zu, wonach Eklampsie in zwei Generationen in einer Familie in folgender Häufung auftrat:

Die Mutter, die vier Töchter geboren hat, starb bei einer weiteren Geburt an Eklampsie. Drei von diesen Töchtern erlagen ebenfalls einer Eklampsie unter der Geburt; die vierte bekam eine Eklampsie im 6. Monat der Schwangerschaft, konnte aber am Leben erhalten werden.

MORAWCİK, der das Geburtenmaterial der *Breslauer* Frauenklinik während eines Zeitraumes von vier Jahren durchforschte, konnte bei 28 Eklampsieerkrankungen einmal feststellen, daß zwei Schwestern unter der Geburt Eklampsie bekamen.

Wenn es sich bisher auch nur um eine Einzelbeobachtung handelt, so ist doch die Beobachtung HARRIS (1901) über das Vorkommen von Eklampsie in derselben Schwere bei *eineiigen* Zwillingsschwestern von gewisser Bedeutung: Beide Schwestern waren nacheinander mit demselben Manne verheiratet; beide gingen bei der ersten Geburt an ihrer Eklampsie zugrunde. G. A. WAGNER weist mit Recht darauf hin, „daß das vollständige Versagen des Organismus gegenüber der Schwangerschaft, zumal in der gleichen und gleich schweren Form der Toxikose bei diesem Zwillingsspaar ohne Zwang eine ererbte schlechte Reaktionsfähigkeit des Organismus annehmen läßt“.

In diesem Zusammenhang kommt den Untersuchungsergebnissen von BICKENBACH und KRÖNING eine besondere Bedeutung zu. Beide Autoren konnten den Nachweis liefern, daß in den Sippen der ehemals eklamptischen Frauen eine auffällige Häufung gegenüber der Durchschnittsbevölkerung vorkommt, die auf eine Vererbung einer *besonderen Krankheitsbereitschaft* zurückzuführen ist. Das Auftreten der Krampfanfälle selbst ist jedoch wahrscheinlich von *Umweltseinflüssen* abhängig; von besonderem Interesse ist ferner die Feststellung, daß in Eklampsiesippen gehäuft Nierenerkrankungen auftreten, die ja meist den Boden für die schwerste der Toxikosen, die Eklampsie, abgeben.

Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen stehen dann wieder Feststellungen wie von ESCH — heute dürften sie vielleicht noch in der Mehrzahl sein! —, daß bei seinem Material in der Aszendenz bisher nie Eklampsie beobachtet wurde.

Bei dem heutigen Stande unserer Kenntnisse konnte eine Klärung der Frage, ob die Anlage „Schwangerschaftstoxikose“ erbbedingt sei, noch nicht erzielt werden. *Einzelbeobachtungen* über familiär gehäuftes Vorkommen der Gestosen sprechen für diese Annahme, aber auch die *klinischen* Beobachtungen über die Verteilung der erkrankten Frauen auf Erst- und Mehrgebärende (87,5:12,5%, HINSELMANN, ZANGEMEISTER) mit dem Versagen des mütterlichen Organismus gerade der ersten Schwangerschaft gegenüber, die Feststellung angeborener Unterentwicklung in manchen Fällen, wie z. B. des Gefäßsystems, deuten auf eine *erbliche* Bedingtheit; je nach der Reaktionsweise und der Wertigkeit des Organismus kann man sich vorstellen, daß die Manifestation der Anlage „Schwangerschaftstoxikose“ verschieden ausfällt: von der *Hyperemesis*, die ihrer klinischen Erscheinungsform nach oft noch mehr an eine starke *Emesis* erinnert, finden sich fließende Übergänge bis zu den schwersten Formen der *Eklampsie*.

Es bedarf noch weiterer Forschung und Beobachtung, wenn die Frage nach einer Erbbedingtheit der Schwangerschaftstoxikosen, deren ätiologische Einheitlichkeit wahrscheinlich, aber noch nicht bewiesen ist, ihrer Klärung näher gebracht werden soll.

VII. Erbliche Mißbildungen der Frucht.

Unter Mißbildungen versteht man bekanntlich *Bildungsstörungen* und damit *Formabweichungen* im *anatomischen* Bau der Frucht, wie sie sich während der intrauterinen Entwicklung von der Befruchtung des Eies bis zum Ende der Tragzeit ausbilden.

Nicht alle Mißbildungen, die die Frucht mit zur Welt bringt, sind *erblich* bedingt; wir kennen nämlich eine ganze Reihe von Bildungsstörungen der Frucht, die durch *peristatische* Einflüsse während der Entwicklungszeit entstehen, wie z. B. durch *Erkrankungen* der Mutter oder durch *diaplazentare* Giftwirkung oder durch besonders gelagerte *mechanische* Einflüsse, wie sie in einer *Raumbeengung* der Gebärmutter oder in Anomalien des *Amnions* durch Verwachsungen der Wasserhaut mit den verschiedensten Stellen der Körperoberfläche der Frucht gegeben sind.

Unsere Kenntnisse über *Ursprung* und *Wesen* der Mißbildungen haben mit dem Ausbau der menschlichen Vererbungswissenschaft in den letzten Jahrzehnten einen grundlegenden Wandel erfahren. Wir verdanken es der *Familien-* und insbesondere der *Zwillingsforschung*, daß wir heute über die *Entstehung* so mancher Mißbildung durch die Aufdeckung der *erbbiologischen* Bedingtheit neue und damit zum Teil bindende Kenntnisse erlangt haben.

LENZ betont mit Recht die allgemein bekannte Tatsache, daß es wohl keine Mißbildung gibt, die man nicht früher und zum Teil irrtümlicherweise auch noch heute auf die Einwirkung *mechanischer* Einflüsse zurückgeführt hat.

Daß in vereinzelt Fällen verschiedene Mißbildungen an ein und derselben Frucht durch Fehler in der *Keimanlage* und durch *Umwelteinflüsse* besonderer Natur entstehen können, beweist die interessante Mitteilung ZARFLS aus dem Jahre 1936:

Bei einem Kinde von 2030 g Gewicht und 42 cm Länge, das durch Kaiserschnitt aus einem geborstenen Eileitersack gewonnen wurde, fanden sich zahlreiche Mißbildungen. Neben Druckatrophien der Haut im Bereiche der beiden Kniescheiben und an beiden äußeren Knöcheln fanden sich eine rechtsseitige *Hüftgelenkluxation* und eine Verbildung der *Wirbelsäule* im Sinne einer rechtskonkaven *Totalskoliose*; die linke Hälfte des 7. Brustwirbels fehlt, an Stelle der rechten bestehen zwei Keilwirbel. Der 1., 2. und 6. Brustwirbel sind gespalten. Die 7. Rippe fehlt vollständig, die 8. ist nur als kurzer Stumpf entwickelt, der mit der nächst höher stehenden durch einen kurzen und schmalen Fortsatz verwachsen ist. Sämtliche linksseitigen Rippen zeigen im Röntgenbild gegenüber den rechten eine Unterentwicklung.

Der Schädel des Kindes ist hochgradig *asymmetrisch*; die beiden Hälften sind aneinander verschoben, so daß die rechte weiter nach rückwärts reicht; sie ist außerdem abgeflacht und schmaler als die linke. Die linke Ohrmuschel steht etwas höher und weiter vorne als die rechte. Das linke Auge steht höher als das rechte, die Achse verläuft schräg von links oben nach rechts unten.

An beiden Augäpfeln finden sich kleine Geschwülste von 5 mm Durchmesser (*Dermoide*) sowie verschiedene große und gestaltete *Auricularanhänge*.

Es besteht wohl kein Zweifel, daß die *Druckatrophien* der Haut und die hochgradige *Asymmetrie* des Schädels auf äußere Einflüsse (Raummangel in dem zum Fruchtsack umgewandelten Eileiter mit gleichzeitigem Bestehen von Oligohydramnion und langdauernder Druck des Promontoriums auf den Schädel — dieser lag im Douglas, dem Vorberg angepreßt! —) zurückzuführen sind. Die übrigen Mißbildungen, die Anomalien der Brustwirbelsäule, der Rippen und des Hüftgelenkes sind auf eine Mißbildung der Keimanlage zurückzuführen. Da in der Regel nur die Anlage zur Hüftgelenkluxation angeboren ist, die ausgesprochene Verrenkung erst durch die Belastung zustande kommt, wäre die Annahme möglich, daß die Luxation sich infolge des steten und starken Druckes während der Entwicklungszeit bereits während der Tragzeit ausgebildet hat.

Was das *zahlenmäßige* Vorkommen von *körperlichen Mißbildungen* anbelangt, gibt v. VERSCHUER folgende Unterlagen, die er aus den Ziffern der Gebrechlichenzählung genommen hat. Der Autor betont besonders, daß diese Zahlen eher zu klein anzusehen sind, wie aus den Statistiken der Länder für einzelne Mißbildungen hervorgeht.

Körperlich Gebrechliche, bei welchen das Leiden angeboren ist . . .	83000
Angeborenes Fehlen eines Gliedes	1700
Angeborenes Fehlen eines Gliedabschnittes	6600
Angeborene Verunstaltung eines Gliedes, Gelenkes, Körperteiles . . .	8900
Angeborene Verrenkung eines Gliedes	35700
Überzählige Finger und Zehen	1400
Angeborene Verwachsungen von Fingern und Zehen	2800
Angeborene hochgradige Beugstellung von Fingern und Zehen . . .	1000

NAUJOKS teilt mit, daß unter 17800 Geburtsfällen der *Kölner* Frauenklinik 236 mißgebildete Kinder zur Beobachtung kamen = 1,33%; davon starben 82 = 0,46% in den ersten 2 Wochen. Diese 236 Mißbildungen verteilten sich folgenderweise:

28 Fälle von Hydrocephalus,
7 „ „ Anencephalus,
6 „ „ Hydrops fetus universalis,
25 „ „ Hirn- und Rückenmarksbrüchen,
29 „ „ Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalten,
7 „ „ anderen Kopfmißbildungen,
11 „ „ Mißbildungen der oberen Extremität,
60 „ „ „ „ unteren
24 „ „ „ Polydaktylie und Syndaktylie,“
39 „ „ „ seltenen kleinen Fehlern.

Zu geringeren Zahlen als NAUJOKS kommt GOLDMEIER, der an dem Material der *Frankfurter* Frauenklinik unter 13920 Geburten in den letzten 10 Jahren nur 36 Fälle von angeborenen Mißbildungen beobachten konnte.

Für die drei am *häufigsten* vorkommenden Mißbildungen, *Schiefhals*, *Klumpfuß* und *Hüftgelenksluxation* ergibt sich nach den Beobachtungen ECKHARTS, die sich auf 4614 jugendliche Krüppel erstrecken, ein Verhältnis von Schiefhals:Klumpfuß:Luxation wie 1:4:4,4.

VIII. Geschwulstbildung an den weiblichen Geschlechtsorganen.

Wohl keine medizinische Arbeitsrichtung spiegelt in solchem Maße den jeweiligen Stand der Wissenschaft wieder wie gerade die Forschung nach der *Genese* der *Geschwülste*. Wenn auch von jeher verständlicherweise für den Kliniker die *Behandlung* im Vordergrund des Interesses stand, so nahm die Frage nach der *Entstehung* der Geschwulstbildungen stets einen besonders großen Raum ein.

Es ist selbstverständlich, daß die Frage nach der Entstehung der Geschwülste am *weiblichen Genitale* sich mit der nach der *allgemeinen* Tumorgenese deckt. Es darf aber nicht vergessen werden, daß sich die weiblichen Geschlechtsorgane nach ihrer *Anlage*, nach der *Rhythmizität* ihrer Funktion, nach den *Größenveränderungen* während der Fortpflanzung und endlich nach ihrer *Vulnerabilität* unter der Geburt wesentlich von anderen Organen des menschlichen Körpers unterscheiden. In diesem Zusammenhang muß auf die überragende Bedeutung des innersekretorischen Systems hingewiesen werden, was Entwicklung und Funktion des weiblichen Genitale anbelangt. Die Tatsache, daß mit dem Erlöschen der Ovarialtätigkeit und der damit verbundenen Umstellung der endokrinen Drüsen in einem großen Teil der Fälle eine Geschwulstbildung gutartiger oder bösartiger Natur an den weiblichen Geschlechtsorganen entsteht, verdient besondere Beachtung. Weiterhin ist bekannt, daß gerade Frauen, die geboren haben, bei denen also Verletzungen mit Narbenbildung durch die Geburt entstanden sind, besonders häufig von einem Krebs des Gebärmutterhalses befallen werden.

Im Rahmen dieses Handbuches kann es nicht meine Aufgabe sein, im *einzelnen* auf die ätiologischen Momente der verschiedensten Art einzugehen, die man in Zusammenhang mit der *Entstehung* der gutartigen und bösartigen Geschwülste

an den weiblichen Geschlechtsorganen gebracht hat; ich habe vielmehr zu berichten, ob und inwieweit bisher Unterlagen vorliegen, die die Annahme einer *erbbedingten* Entstehung von Geschwülsten am weiblichen Genitale gestatten.

Unsere Kenntnisse über *Rassenunterschiede*, was die Entstehung von Geschwülsten am weiblichen Genitale anbelangt, sind zu mangelhaft, als daß sich bindende Schlüsse daraus ziehen ließen.

Nach Mitteilungen von OMORI und KIEDA, YAMASAKI und SCHUHMACHER sollen *Ovarialdermoide* bei den *Japanerinnen* und den *Negerinnen* häufiger als bei den *weißen Rassen* vorkommen. KERMAUNER bringt in seiner Bearbeitung über die Erkrankungen des Eierstockes die Abbildung einer *Malaiin* mit einer übergroßen *Pseudomucingeschwulst*. Kasuistische Mitteilungen über Eierstocksgeschwülste bei Malaiinnen und aus dem Bergland Nordafrikas verdanken wir WEISCHER, GLOGNER, SPARMANN und GUTNANDEAU. Über ein inoperables „Endotheliom“ bei einer *Negerin* hat SCHMITZ berichtet.

MILLER kommt auf Grund eines Referates über die Dermoidcysten des Ovariums zu dem Schluß, daß Rassenunterschiede innerhalb *Europas* keine Rolle spielen. Ob tatsächlich in *Deutschland* regionale Frequenzunterschiede für die Entstehung von Dermoiden bestehen, ist eine ebenfalls noch ungeklärte Frage; nach BURKHARDT sollen z. B. im *Erzgebirge* Dermoidcysten relativ häufig zur Beobachtung kommen.

KERMAUNER weist darauf hin, daß Rassenunterschiede in dem Auftreten von Eierstocksgeschwülsten beim Menschen schon deshalb nicht zu erwarten sind, als auch nach HARMS solche Geschwülste bei den Tieren, wenigstens bei den Haustieren, zur Beobachtung kommen.

Auch bei der Entstehung des *Uterusmyoms* ist die Frage nach der *Rassendisposition* vielfach erörtert worden, ohne daß sich aber daraus bindende Schlüsse ziehen ließen.

So haben z. B. THEILHABER und KLEINWÄCHTER auf Grund ihrer klinischen Beobachtungen den Eindruck gewonnen, daß bei *Jüdinnen* Myome sehr häufig auftreten, auf jeden Fall viel öfter zur Beobachtung kommen als Carcinom.

Nach APPEL sollen in *Afrika (Kamerun)* Myome *häufiger* als Carcinome sein; auch WHITTALL hat die Beobachtung gemacht, daß bei *farbigen* Frauen Myome relativ häufig, Carcinome dagegen selten vorkommen. TAUSSIG berichtet, daß bei *Farbigen* bereits in frühem Alter Myome auftreten unter besonders starkem und schnellem Wachstum.

Trotz einer großen Zahl von Einzelmitteilungen liegen, wie ALBRECHT mit Recht betont, über das *gehäufte familiäre Vorkommen* von gutartigen Geschwülsten des Eierstockes und der Gebärmutter bisher nur recht wenige Unterlagen vor, die vererbungsbiologisch brauchbar sind. Eingehende Familienforschung ist deshalb notwendig, um zu bindenden Erkenntnissen über die Erbbedingtheit der Tumorgenese und zur Feststellung des Erbganges zu gelangen.

Die Zahl der Beobachtungen über das Auftreten von Eierstocksgeschwülsten bei Blutsverwandten ist nicht groß. Seitdem LÖHLEIN und KÖBERLE, A. MARTIN, SIMPSON und OLSHAUSEN über *Pseudomucincystome*, die bei *Schwestern* auftraten, berichtet haben, sind noch von KOLTONSKI, LUXENBURGER, SIPPPEL, MANDELSTAMM und WOHLLAIB Veröffentlichungen über das *familiär* gehäufte Vorkommen von *Dermoiden* erschienen. A. MAYER hat mit Recht darauf hingewiesen, daß gerade bei den *Dermoiden* und *Teratomen* angeborene (ererbte?) Ursachen unter der Annahme der Blastomeren-theorie vorliegen müssen.

Nur vereinzelte Beobachtungen über Ovarialtumoren des *Fetus* liegen bis heute vor (DORAN, LÖNNBERG). In diesen Fällen handelt es sich sicher um *angeborene* und wohl auch *vererbte* Geschwulstbildungen, die an und für sich geeignet sind, einen wichtigen Beitrag zu der Frage der Tumorgenese an den Eierstöcken zu liefern. Leider sind bisher solche wichtige Beobachtungen so selten, um sie verwerten zu können.

Von wesentlicherer Bedeutung für die Entscheidung der Frage nach einer Erbbedingtheit der Anlage „Eierstocksgeschwulst“ scheint mir die Tatsache von dem *gleichzeitigen* Vorkommen von *Ovarialtumoren* und anderen Tumoren gutartiger oder bösartiger Natur. Über die Vergesellschaftung von mehreren Tumoren an verschiedenen Abschnitten des weiblichen Genitale haben CALMANN und CLIVIO berichtet; bei 13% aller Ovarialtumoren haben sich z. B. gleichzeitig Uterusmyome nachweisen lassen. Ob und inwieweit bei den Trägerinnen mehrfacher Geschwülste (am Ovarium und Uterus) Störungen im Sinne einer Funktionsänderung des innersekretorischen Systems (*Dysfunktion* der Ovarien?) vorliegt, läßt sich bisher nicht entscheiden; möglich wäre weiterhin die Annahme, daß das gleichzeitige Vorkommen histologisch völlig verschiedener Geschwülste auf eine erhöhte Disposition zur Tumorbildung zurückzuführen wäre. Diese

letzte Annahme hat insofern eine gewisse Berechtigung, als Beobachtungen an Zwillingsschwestern vorliegen, die an verschiedenen Geschwulstbildungen erkrankten.

Von zweieiigen Zwillingsschwestern, *Lucie* und *Herta S.*, starb *Herta* nach 2½ Jahren an *multiplen Tumoren der Körperoberfläche*, deren histologische Beschaffenheit nicht geklärt ist; die andere Schwester *Lucie* hat mit 28 Jahren eine Operation wegen eines linksseitigen cystischen Ovarialcystoms durchgemacht.

Von ebenfalls zweieiigen Zwillingsschwestern (*Rosa* und *Klara G.*), die bis zu ihrem 15. Lebensjahr zusammenlebten, wurde die eine im Alter von 47 Jahren an einem *Uteruscarcinom* operiert, ihre Schwester *Klara* mit 24 Jahren an einem großen „Ovarialtumor“ (zitiert nach KRANZ).

Bei dem heutigen Stande der Wissenschaft kann die Frage, ob bei der Entstehung der *Eierstocksgeschwülste* eine *erbbedingte* Anlage mit eine Rolle spielt, *noch nicht* beantwortet werden, da vor allem das Beobachtungsmaterial über *familiär* gehäuftes Vorkommen und an *Zwillingen* nicht ausreicht, um bindende Schlüsse ziehen zu können. Wohl in keinem Organ des menschlichen Körpers entstehen Geschwülste von solcher *Heterogenität* wie gerade in dem Ovarium; dementsprechend sind auch unsere Kenntnisse über die *Histogenese* der Eierstockstumoren unsicher. In diesem Zusammenhang sei besonders auf die Bedeutung hingewiesen, die den *kongenitalen Zellanlagen* im Ovarium für die *Genese* der Eierstockstumoren zukommt. Da die *Dermoide* nach WILMS immer Abkömmlinge aus den drei Keimblättern enthalten, hat die von BONNET und MARCHAND stammende Annahme, daß diese Geschwülste aus *versprengten Blastomeren* bestehen, die größte Wahrscheinlichkeit gegenüber anderen Theorien.

Wenn auch die Untersuchungen über die *Histogenese der Myome* bisher zu keinem abschließenden Resultat geführt haben, so sind wir doch über die *Ursachen des Wachstums* dieser Geschwülste besser unterrichtet, als das bei anderen Neubildungen des menschlichen Körpers der Fall ist.

Was die *Entstehung* der Myome anbelangt, so konnten auf Grund histologischer Untersuchungen an kleinsten Myomen, also an eben beginnenden Geschwulstbildungen ROBERT MEYER, HEIMANN und BECKER den fast an Sicherheit grenzenden Beweis erbringen, daß der allerersten Entstehung von Myomen anscheinend keine embryonalen Keimversprengungen im Sinne der RIBBERTSchen Geschwulstlehre zugrunde liegen, sondern, daß die allerersten Anlagen eines Myoms sich *unmittelbar aus der Muskelsubstanz* als dem Mutterboden heraus entwickeln.

Auf Grund der eben erwähnten histologischen Untersuchungen hauptsächlich von R. MEYER konnte also das Problem der *Entstehung* der Myome seiner Klärung näher gebracht werden. Aber auch die *zweite, prinzipielle Frage*, die sich bei jeder Geschwulstbildung erhebt, welche *Ursachen* führen zu dem geschwulstmäßigen *Wachstum*, ließ sich gerade bei den Myomen soweit erfassen — die letzten Zusammenhänge sind freilich noch nicht geklärt! —, daß eine Abhängigkeit des Wachstums dieser Geschwülste von der Tätigkeit der Eierstöcke besteht (*Dysfunktion* der Ovarien nach L. SEITZ).

Die *Erblichkeit* der Myome ist seit den ersten Veröffentlichungen, die wir GUSSEROW und v. WINCKEL verdanken, relativ häufig Gegenstand der Forschung gewesen. Trotz der Fülle der Einzelbeobachtungen liegen nur in einer verschwindenden Minderzahl Untersuchungen an ganzen Familien vor; meist beziehen sich die Mitteilungen nur auf Mutter und Tochter oder auf Schwestern (HOFMEIER, RÖHRIG, THOMAS, KEITH und SKENE, GOTTSCHALK, KONRAD, EBELL und TREUB, ENGSTRÖM, THORN, FALKENBERG, THEILHABER, ASCHNER, FRIEDRICH, H. FREUND, ALBU, H. H. SCHMIDT, EVERSMAAN, VOGT, WINKLER u. a.).

VEIT konnte 2 Familien beobachten, in denen *Myome* gehäuft vorkommen: 2 Schwestern, deren Mutter ebenfalls ein Myom hatte, 1 Cousine 2. Grades und ihre Mutter sowie eine richtige Cousine waren Trägerinnen von Myomen. 4 Frauen standen in einem Alter unter 24 Jahren, die älteren gaben an, daß nach ihrer Erinnerung auch ihre Mütter Myome gehabt hätten. HAMILTON, LAWRIE und EBNER konnten bei 6 Mitgliedern einer Familie Myome beobachten. MERLINI hat 3 Schwestern behandelt, bei denen zwischen dem 39. und 40. Lebensjahr Myome auftraten; in einer anderen Familie sah er 6 Frauen, Verwandte ersten und zweiten Grades, die an Myom bzw. Ovarialcystom erkrankt waren.

Daß es richtige „Myomfamilien“ gibt, beweisen die Mitteilungen von SPANNOCKI und SAMTER. Der erstere veröffentlichte Stammbäume von Myomfamilien; in der einen hatten *Zwillinge*, die anscheinend eineiig waren, Myome. Der letztere teilt einen Stammbaum mit 128 Mitgliedern mit, von denen 6 Frauen Myome und 9 maligne Tumoren hatten.

Es besteht kein Zweifel, daß auf Grund der bisherigen Ergebnisse der Familienforschung die Existenz sogenannter „Myomfamilien“ heute angenommen werden muß. Trotzdem ist die Schlußfolgerung, zu der H. ALBRECHT über die Erbbedingtheit der Myome kommt, nur zu berechtigt, wenn er schreibt: „Die vorstehenden Beobachtungen weisen für einen verschwindend *kleinen* Teil von Myomen — bei ENGSTRÖMS Material betrug er 2% — die Möglichkeit einer *echten genotypischen* Bedingtheit nach. Für die weitaus größte Zahl der Myome aber fehlt jeder Anhaltspunkt für eine solche.“ Ich selbst glaube, daß bisher viel zu wenig Wert auf die Familienforschung gelegt wurde und nur deshalb unsere Kenntnisse so lückenhaft sind.

Bereits VEIT hat im Jahre 1907 darauf hingewiesen, daß die *erbliche* Anlage zu den Muskelgeschwülsten des Uterus von nicht unerheblicher Bedeutung sei. Nach seiner Meinung äußert sich diese Anlage — anatomisch erfaßbar! — „in besonders reichlichen oder an besonders günstigen Punkten *kongenital* abgesprengten Keimen“, aus denen die Geschwulstbildungen auf unbekannt Weise sich entwickeln.

Wenn auch die Beobachtungen an *Zwillingen*, besonders an eineiigen, zahlenmäßig noch nicht groß sind, so zeigen sie meiner Ansicht nach doch, daß *wenigstens für einen Teil der Myomfälle die Annahme einer erblichen Anlage gerechtfertigt erscheint*.

Daß bereits im Jahre 1899 SPANNOCKI an eineiigen Zwillingen Uterusmyome beobachten konnte, wurde bereits erwähnt.

HALLIDAY-CROOM berichtete über Zwillingsschwestern, die beide in ihrem 30. Lebensjahr an Menorrhagien erkrankten, deren Ursache ein Myom war; von wesentlicher Bedeutung scheint mir bei dieser Beobachtung noch die Tatsache zu sein, daß die Geschwulstbildung in ein und demselben Lebensjahr bei den beiden Schwestern auftrat. Die erhöhte und im gleichen Sinne ererbte Disposition zur Geschwulstbildung geht aus der Tatsache hervor, daß 3—4 Jahre nach dem Aufhören der Menses beide Schwestern an einem *Adenocarcinom* des Uterus erkrankten.

Den Zwillingforschungen von WEITZ verdanken wir die Beobachtung eines eineiigen Schwesternpaares mit Myom des Uterus, das im 46. Lebensjahr den Trägerinnen durch die Operation entfernt werden mußte. Bei einer zweiten Beobachtung von WEITZ ist es leider nicht ganz sicher, ob bei der einen Schwester der geschwulstmäßig vergrößerte, operativ entfernte Uterus auf eine Muskelgeschwulst zurückgeführt werden muß, da eine mikroskopische Untersuchung nicht durchgeführt wurde; wahrscheinlich ist es, aber wir hätten dann insofern eine *Diskordanz*, weil die andere an einem Carcinom zugrunde ging.

Nach v. VERSCHUER mußten sich eineiige Zwillingsschwestern in ihrem 46. Lebensjahr wegen eines Myoms operieren lassen. Den behandelnden Ärzten fiel die Gleichartigkeit der Tumoren auf.

Auch KRANZ, WAARDENBURG und VERSLUYS haben Beobachtungen über Uterusmyome bei Zwillingen veröffentlicht und LÜTH faßt eigene Fälle mit früher beschriebenen Paaren in folgender Weise zusammen: Von 13 EZ-Paaren sind 7 konkordant und 6 diskordant, bei dem eineiigen Drillingspaar haben zwei Schwestern ein Myom, eine ist davon frei. Nur zwei ZZ-Paare, von denen eines konkordant und eines diskordant ist, sind bekannt.

Bekanntlich gehört das Problem der *Erbbedingtheit* des *Krebses* zu den schwierigsten der ganzen Erbpathologie; ich verweise auf die ausführliche Bearbeitung dieses Problems durch K. H. BAUER in diesem Band.

GEORG H. M. WAALER, der von erbstatistischen Gesichtspunkten aus das Material von 6000 Krebskranken in *Norwegen* bearbeitet hat, faßt seine Ergebnisse in folgender Hypothese zusammen: „In der Bevölkerung gibt es zwei erbliche Anlagen, die gegenseitig unabhängig und jede für sich Neigung zu Krebs hervorrufen. Jede dieser beiden Krebsdispositionen kommt (eventuell als homozygote recessive Individuen) mit einer Häufigkeit von 16% vor. Die eine der Anlagen wirkt ungefähr gleich bei Männern und Frauen, die andere ruft deutlich größere Disposition bei Frauen hervor als bei Männern . . . Ob diese erblichen Faktoren dominierend oder recessiv sind, ist sicherlich unmöglich aus dem vorliegenden Material zu entscheiden . . . doch ist wohl die Annahme der Recessivität die nächstliegende.“

Wenn man sich die Tatsache vor Augen hält, daß, wie aus einer Statistik des badischen Landesverbandes zur Bekämpfung des Krebses erneut wieder hervorgeht, mehr Frauen an Krebs sterben als Männer (52,2:44,8%), so überrascht die Seltenheit der Berichterstattung über Familien mit Carcinom der weiblichen Geschlechtsorgane, speziell der Gebärmutter, die auf genauen Beobachtungen beruhen. So will z. B. G. SCHAEFER bei 100 Frauen mit Portiocarcinom 22mal noch ein solches Carcinom beobachtet haben.

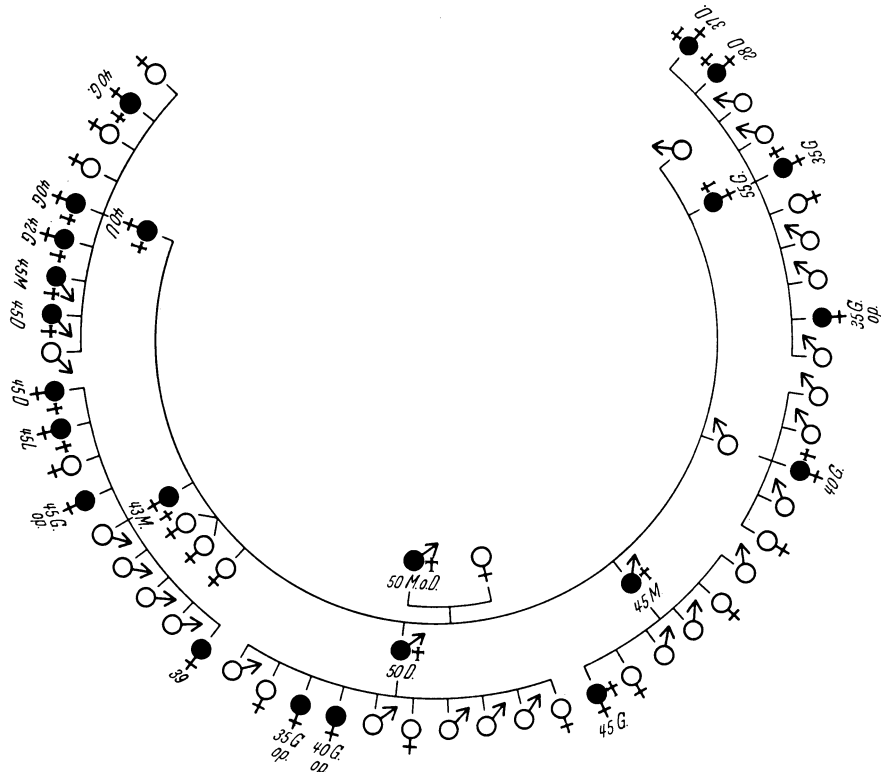


Abb. 2. Gebärmutterkrebs bei 12 Frauen einer Sippe. (Nach WARTHIN.) G. Gebärmutter-, D. Darm-, M. Magen-, L. Leber-, U. Unterleibsrebs.

Nach A. MAYER haben sich nur in 7,3% aller Beobachtungen Krebserkrankungen in der Aszendenz feststellen lassen. C. KARG errechnete einen Prozentsatz von 12,7% ; lediglich VOLTZ kam zu wesentlich höheren Werten, nämlich 35% .

Im Jahre 1925 wurde von WARTHIN eine Sippe beschrieben, in der 12 Frauen an Gebärmutterkrebs zugrunde gingen; das Alter schwankt zwischen 28 und 55 Jahren. Die vorstehende Abb. 2 gibt die Sippentafel nach WARTHIN wieder.

Ob und inwieweit bei der Entstehung des Krebses Rasseeigentümlichkeiten eine Rolle spielen, ist noch nicht geklärt. Ich gebe deshalb mit allem Vorbehalt die interessante Zusammenstellung PELLERS über die Häufigkeit des Mamma- und Genitalcarcinoms in verschiedenen Ländern (*England, Norwegen, Holland, Italien und Japan*) wieder:

	England	Norwegen	Holland	Italien	Japan
Mammacarcinom . .	22,8	—	—	5,8	1,8
Genitalcarcinom . .	25,8	14,0	13,2	—	—
auf 100000 Einwohner					

Daß in sogenannten Krebsfamilien neben Carcinomen an anderen Organen auch solche der weiblichen Geschlechtsorgane zur Beobachtung kommen, beweist unter anderem die BROCASche Familie, bei der in 5 Generationen 16 Mitglieder an Carcinom gestorben sind, darunter auch eine Frau im Alter von 47 Jahren an Gebärmutterkrebs. Die Sippentafel zeigt die folgende Abbildung, aus der die obigen Ausführungen sich ersehen lassen.

IX. Keimschädigung.

Die folgenden Ausführungen sind nicht als eine eigentliche Darstellung über das Problem „Keimschädigung“ geschrieben. Anhangsweise sollen lediglich einige gerade auch den Gynäkologen speziell interessierende Ausschnitte aus dem Gesamtfragenkomplex behandelt werden. Ich verweise auf das Kapitel „Entstehung neuer Erbanlagen beim Säugetier“ von P. HERTWIG und „die Entstehung neuer Erbanlagen“ von TIMOFÉEFF-RESSOVSKY in Bd. I dieses Handbuches.

Von den *gewerblichen Giften*, die die Fortpflanzung der Frau schädigen können, seien als die wichtigsten genannt: *Nicotin, Blei, Phosphor, Schwefelkohlenstoff, Quecksilber, Arsen, Benzol* und seine Derivate. Die Gewerbegifte können in verschiedenem Aggregatzustand in den weiblichen Organismus eindringen.

1. Nicotin.

In den Tabakfabriken sind nahezu zwei Drittel der Arbeiter Mädchen und Frauen, wobei wieder die jugendlichen überwiegen. Außer durch *Tabakstaub*, welcher aus kleinsten Bestandteilen der Tabakblätter besteht und der nach Eindringen in den Körper durch mechanische Reizung und chemisch gelöst seine Wirkung entfaltet, kann eine Vergiftung des weiblichen Organismus durch das *Nicotin* erfolgen, das bei der Fermentation frei wird; der Nicotingehalt der trockenen Tabakblätter beträgt bis zu 8% des zu verarbeitenden Materials; nach THIELE muß man die tödliche Dosis des Nicotins bereits bei 0,003g annehmen. Wie HIRSCH ausführt, ist eine *direkte* Beeinflussung der Ovarien im Sinne einer unmittelbaren Keimschädigung nicht möglich, nach HERTOEGHE kommt sie auf dem Umwege über die Schilddrüse zustande; die Funktionsänderung (Hyper- bzw. Dysfunktion) dieses Organs soll bei länger dauernder Einwirkung des Nicotins die Ovarialtätigkeit lahmlegen.

Experimentelle Untersuchungen an Tieren über die Wirkung des Nicotins auf die Tätigkeit der Eierstöcke verdanken wir HOFSTÄTTER und UNBEHAUN.

HOFSTÄTTER konnte bei seinen Tierversuchen vor allem den Nachweis erbringen, daß die während der Behandlung mit Nicotin aufgetretenen Schwangerschaften relativ häufig vorzeitig unterbrochen wurden. Die Versuchsanordnung, derer sich der Autor zur Einverleibung des Nicotins bediente, war verschieden (Rauchkästen, Zusatz von Nicotin zur Nahrung der Tiere, Injektion von Nicotinslösung). Hatte die Gravidität schon vor den Versuchen bestanden, so warfen die Tiere zur richtigen Zeit, die Zahl der Würfe war auch nicht kleiner, aber in den meisten Fällen zeigte sich bei den jungen Tieren eine angeborene Lebensschwäche, der sie bald erlagen.

UNBEHAUN, der in einer früheren Arbeit über Störungen der Genitalfunktion bei Tabakarbeiterinnen (besonders über Veränderungen der Menstruation) berichtet und als Ursache ovarielle Veränderungen angenommen hatte, konnte im Tierexperiment an weißen Mäusen nach Injektion von 0,00025 ccm Nicotin innerhalb von 16 Tagen die Feststellung machen, daß bald nach der Vergiftung für längere Zeit der Oestrus völlig ausblieb; er nahm infolgedessen eine Störung des Follikelreifungsvorganges an. Im histologischen Bild der Eierstöcke ergaben sich degenerative Prozesse an den reifenden Follikeln und eine Vermehrung von Follikelatresien; außerdem schien es, als ob das interstitielle Bindegewebe sich vermehrt habe. Bei einigen Tieren, die am längsten am Leben geblieben waren, hatte sich der Oestrus wieder eingestellt; an den Eierstöcken konnten mehrfach reife Follikel nachgewiesen werden.

Von Wichtigkeit ist weiterhin die ebenfalls im Tierversuch gemachte Feststellung, daß nach intravenöser Injektion von 0,02 g Nicotin Kontraktionen der Uterusmuskulatur ausgelöst werden, anscheinend durch Reizung des im Lendenmark vorhandenen Neurons der Uterusnerven.

Die Möglichkeit einer Keimschädigung durch Nicotin besteht also zu Recht; anscheinend hängt es von der Dauer der Einwirkung und der Menge des einverleibten Nicotins ab, ob die Eierstöcke ganz ihre Tätigkeit einstellen (Sterilität) oder unter veränderten Bedingungen beibehalten.

Ob freilich die Häufung von *Aborten*, wie sie HOFSTÄTTER im Tierexperiment und PIERACIUS für den Menschen nachgewiesen hat, auf eine Schädigung des Keimes oder der Frucht sich zurückführen läßt oder ob schließlich auch die erhöhte Erregbarkeit der Uterusmuskulatur dabei eine Rolle spielt, läßt sich nicht entscheiden. Die hohe Säuglingssterblichkeit, die verschiedentlich bei den Kindern von Tabakarbeiterinnen beobachtet wurde (HOLTZMANN u. a.) kann auch durch die verschiedensten Umweltseinflüsse mit ihre Erklärung finden.

2. Blei.

Die meisten Autoren sind der Ansicht, daß das *Blei* ein Keimgift im eigentlichen Sinne vorstellt. Der Einwirkung des *Bleies* ist der weibliche Organismus in den verschiedensten Industrieunternehmen ausgesetzt (z. B. im Buchdruckergewerbe, der Bleigehalt des Lettermaterials beträgt in Deutschland bis 80%!, Metallverarbeitung, Krystallglasfabrikation und vielen anderen).

HIRSCH glaubt, daß in der Mehrzahl der Fälle die *Fehlgeburten* bei Bleiarbeiterinnen *germinativ* bedingt sind, daß also eine Schädigung der männlichen oder weiblichen Keimzellen stattgefunden hat. Über die *abortive* Wirkung des Bleies liegen eine Reihe von Untersuchungen vor (REID u. a.); auch im Tierexperiment hat OLIVER am Hühnerei und am Kaninchen zeigen können, wie das Blei die heranwachsende Frucht zu zerstören vermag. Besonders eindrucksvoll sind die Zahlen über Fehl- und Totgeburten bei Arbeiterinnen im Buchdruckgewerbe, die CAROZZI aus Mailand mitteilt: Nur in 61,8% aller Fälle (im ganzen wurden 4550 Schwangerschaften beobachtet) kam es zur Geburt eines *lebenden* und *ungeschädigten* Kindes; in 10,1% erfolgte die vorzeitige Unterbrechung der Schwangerschaft, in 28,1% (!) wurden die Früchte tot geboren.

Die Annahme, daß das Blei *idiokinetische* Veränderungen an den Keimzellen, und zwar auch an den *männlichen* (RENNERT, COLE und BACHHUBER, WELLER, KOSTISCH) hervorrufe, legen die Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen nahe, mit denen sich die Beobachtungen am Menschen decken; denn nicht nur die Hälfte aller Bleiarbeiterinnen ist steril (SEISER und LITZNER) und weist in erhöhtem Maße Fehl- und Totgeburten auf, sondern auch die lebende Progenitur zeigt im Sinne keimplasmatischer Schädigung *Lebensschwäche* (Kümmerformen), was sich besonders in einer *erhöhten Sterblichkeit* der Kinder äußert. Freilich darf man nicht vergessen, daß die *Lebensgefährdung* von Arbeiterinnen, die mit Blei gewerblich zu tun haben, stark erhöht ist, eine Tatsache, die aus den *Morbiditäts-* und *Mortalitätsziffern* klar hervorgeht.

3. Quecksilber, Phosphor, Arsen.

Es besteht wohl kein Zweifel, daß *Quecksilber*, *Arsen* und *Phosphor* zu Keimgiften werden können, wenn auch allgemein angenommen wird, daß die Wirkung auf die Fortpflanzung der Frau schwächer ist, als beim Blei.

Der stetigen Einwirkung von Quecksilber sind Arbeiterinnen in der Glühlampen- und Spiegelindustrie, in der Filzhutfabrikation und bei der Feuerverguldung ausgesetzt. Wenn man sich überlegt, daß Quecksilber als Abtreibungsmittel verwandt wird (LEVIN), daß es ferner die Abtötung tierischer Krankheitserreger, von Trypanosomen und Spirochäten, bewirkt, so ist die Annahme

berechtigt, daß auch die männliche und weibliche Keimzelle in verschiedener Stärke geschädigt werden kann; die Beobachtungen beim Menschen, die Verringerung der Zahl der Nachkommenschaft von Arbeiterinnen dieser Branche, die Häufung von Fehl-, Früh- und Totgeburten, die verminderte Widerstandskraft der am Leben bleibenden Früchte spricht für die obige Annahme.

Die sich auf längere Zeit erstreckende Beschäftigung mit Arsen und Phosphor führt ebenfalls zu schwersten Störungen nicht nur des weiblichen Organismus im ganzen, sondern auch der Keimdrüsen. Experimentelle Untersuchungen an Tieren, z. B. Arsenbehandlung ergaben weitgehende Störungen in der Bildung der Samenzellen. Die verschiedensten Autoren haben bei Arbeiterinnen, die mit Phosphor zu tun haben (Zündholzfabrikation) in erhöhtem Maße Fehlgeburten festgestellt, Beobachtungen, die VALLARDI an seinem Material nicht bestätigen konnte.

In diesem Zusammenhang sind noch das *Benzol* und seine Derivate, der *Schwefelkohlenstoff* und das *Jod* (ADLER, LOEB und ZÖPPRITZ) zu nennen.

Die so häufig sich findende Anschauung, daß die *konstitutionelle Schwäche*, die verminderte Widerstandskraft, die oft Kinder mit Keim- bzw. Fruchtschädigung zeigen, als pathognomisch für einen *erblichen*, neu erworbenen Zustand zu gelten habe, besteht wenigstens für einen Teil der durch Keimgifte gesetzten Schäden an Tier und Mensch nicht zu Recht; wissen wir doch, daß z. B. bei Alkoholikern — im Gegensatz zu mancher bisherigen Annahme — und bei Bleivergifteten in der *Enkelgeneration* wieder *gesunde* Nachkommen geboren werden können. Zur Erklärung dieser Tatsache, die die Annahme von der Entstehung echter Erbschäden durch Alkohol bzw. gewerbliche Gifte wesentlich einschränkt, muß daran erinnert werden, daß es wahrscheinlich auch beim Menschen *Dauermodifikationen* (JOLLOS) gibt, „umweltbedingte Eigenschaften“, die für die Dauer des *Lebens* des *Einzelindividuums* bestehen bleiben, einer *Vererbung* aber nicht unterliegen. Diese Annahme, daß wenigstens bei einem Teil der Beobachtungen solche Dauermodifikationen vorliegen könnten, erhält noch eine wesentliche Stütze durch die weitere Feststellung, daß es in erster Linie die *Mütter*, d. h. *Arbeiterinnen* sind, die der Einwirkung z. B. gewerblicher Gifte unterliegen. Vergiftung des mütterlichen Organismus löst aber nach dem heutigen Stande unseres Wissens in erster Linie Dauermodifikationen aus, während Schädigungen der männlichen Keimzellen nach LENZ „stets des echten Erbschadens verdächtig sind“.

Nach den klinischen Erscheinungen haben wir verschiedene Grade von Störungen in der Fortpflanzungsleistung der Frau zu unterscheiden: *Von der völligen Sterilität finden sich fließende Übergänge über eine Häufung von Fehl-, Früh- und Totgeburten bis zur Erzeugung einer Nachkommenschaft, die zwar lebensfähig, aber konstitutionell minderwertig ist.* Vom vererbungsbiologischen Standpunkt interessiert besonders die letztere wegen der Frage, ob die zweifelsohne durch eine Giftwirkung gesetzten Schäden „echte Erbschäden“ sind oder nicht. Im Hinblick auf die statistisch festgelegte Tatsache von der überwiegenden Beschäftigung *weiblicher* Arbeiter in den Industrieunternehmungen, in denen die Arbeit mit Schädigungen durch Gifte, die wir mit Recht als Keimgifte bezeichnen, verbunden ist, weiterhin im Hinblick auf die Besonderheiten gerade der weiblichen Geschlechtszellen ist die Annahme berechtigt, daß in einem Teil der Schädigungen echte Erbschäden, die das Auftreten neuer Mutationen nahelegen, nicht angenommen werden dürfen; sollte dies aber einmal doch der Fall sein, so würden sich bei dem recessiven Charakter solcher neuer Mutationen diese nur dann manifestieren, wenn beide Eltern die gleiche neue krankhafte Erbanlage besitzen, was bei einer Heirat von Arbeiter und Arbeiterin derselben Branche der Fall sein könnte. — Daß auch eine indirekte Keimschädigung der Ovarien, wohl

in der Hauptsache nur temporär, möglich ist durch *Krankheit* und *Ernährungsstörungen*, sei in diesem Zusammenhang nur kurz erörtert. Meist tritt bei solchen Störungen Sterilität auf, wie sich aus einer Reihe experimenteller Untersuchungen ergibt. Mancher Schluß läßt sich von diesen im Tierexperiment gewonnenen Ergebnissen auf die menschliche Pathologie übertragen.

Daß ferner *Vitaminmangel* und *qualitative* Unterernährung (Mangel an Fett, Vitamin A und Phosphor) von Ratten trotz Fehlens irgendwelcher nachweisbarer Veränderungen an den weiblichen Keimdrüsen zu Sterilität führen können, beweisen die Untersuchungen von HINTZELMANN und ECKSTEIN. STEPP weist auf eindringliche Ergebnisse hin, die durchaus vorstellbar machen, daß das Fehlen so wichtiger Lebensstoffe wie der Vitamine zu Schädigungen der *Gene* führen kann:

„Die Frage der *Genschädigung* durch fehlerhafte Ernährung“, so meint der bekannte Ernährungsforscher, „hat sicherlich nicht etwa rein akademisches Interesse, sondern ist ein Problem, dem vom Standpunkt der Volksgesundheit die höchste Aufmerksamkeit gebührt“. „Die klinische Erfahrung hat gelehrt, daß Ernährungsstörungen nicht immer gleich als reine *Avitaminosen* (*Rachitis*, *Skorbut*) aufzutreten brauchen, sondern daß oft lediglich als Folgezustand einer qualitativ nicht richtig zusammengesetzten Ernährung Krankheitsbilder *ohne* charakteristische Mangelsymptome entstehen können. Ob und inwieweit sonst symptomlose Fälle von weiblicher Sterilität und von habituellem Abort, zu deren Heilung in letzter Zeit das Fruchtbarkeitsvitamin E mit gutem Erfolg verwandt wird, primär auf qualitativ nicht richtige Ernährung zurückgeführt werden können, läßt sich vorläufig nicht entscheiden.“

Veränderungen des *Klimas* können, wie experimentelle Untersuchungen gezeigt haben, zu Schädigungen der Ovarien führen; STEINACH und KAMMERER fanden z. B. bei ihren Untersuchungen an Ratten, die bei Temperaturen bis zu 35—40° gehalten wurden, vermehrte Follikelatresie, ohne daß die Reifung anderer Follikel gestört wurde (zitiert nach HARMS).

4. Röntgen- und Radiumstrahlen.

Wenn am Schluß dieses Kapitels die Frage erörtert werden soll, ob die *radioaktiven* Strahlen beim *Menschen*, insbesondere bei der *Frau*, zu einer *Keimschädigung* führen können, so ist zunächst in den Vordergrund der ganzen Betrachtung die eine Tatsache zu stellen, daß Röntgen- und Radiumstrahlen nicht in einer Reihe mit den bereits besprochenen Keimgiften, z. B. dem Alkohol, dem Nicotin oder den gewerblichen Giften genannt werden dürfen: handelt es sich doch bei den radioaktiven Stoffen um „Heilmittel“ im engeren und weiteren Sinne, deren weitverbreitete Anwendung zu diagnostischen Zwecken und zur Therapie gut- und bösartiger Erkrankungen die moderne Medizin nicht mehr missen kann. Weiterhin besteht zwischen den radioaktiven Strahlen und den bereits abgehandelten Keimgiften mit Ausnahme des Alkohols (AGNES BLUHM) noch insofern ein fundamentaler Unterschied, als es zweifelsohne in zahlreichen Untersuchungen gelungen ist, bei Pflanzen und Tieren Mutationen in beliebiger Zahl hervorzurufen.

Was die Frage der Keimschädigung durch Röntgen- und Radiumstrahlen anbelangt, so läßt sich der heutige Stand der Forschung in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Durch zahlreiche Untersuchungen an Pflanze und Tier konnten *neue* Mutationen, die zu *Erbschäden* führen, einwandfrei ausgelöst werden.

2. Ihrer Beschaffenheit nach sind viele der erzeugten Mutationen *letal* und *semiletal* Natur; aber auch *krankhafte*, nicht lebensbedrohliche Veränderungen der Keimmasse lassen sich experimentell erzeugen; *qualitativ* besteht *kein* Unterschied zwischen *spontan* und *experimentell* erzeugten Genmutationen.

3. Die auf Grund von Mutationen auftretenden Erbschäden vererben sich meistens *recessiv*.

4. Die *Größe der Genmutationsrate* ist unabhängig vom *Zeitfaktor*; einen Schwellenwert für die erbschädigende Wirkung der kurzwelligen Strahlen gibt es nicht, also ist die Festsetzung einer *Minimaldosis*, die keine Schädigung mehr hervorruft, *nicht* möglich.

5. Die neu entstandenen Mutationen sind *konstant* und *stabil*.

6. Die Entstehung von Erbschäden durch Bestrahlung mit Röntgen- und Radiumstrahlen muß auf Grund der experimentellen Ergebnisse auch für den *Menschen* angenommen werden, weil die *Gesetze der Vererbung in gleicher Weise* für die *gesamte Organismenwelt*, also auch für den Menschen, gelten.

7. Nach dem heutigen Stande der Beobachtungen am Menschen läßt sich mit *absoluter Sicherheit* der Nachweis einer Erbschädigung nach Keimdrüsenbestrahlung *noch nicht* erbringen, ist auch nicht *zu erwarten* bei dem recessiven Erbgang der allermeisten von den neu entstandenen *Mutationen*.

8. Es besteht jedoch nach den Ergebnissen der experimentellen Forschung die berechtigte Annahme, daß sämtliche Bestandteile des Ovariums der Frau so strahlengeschädigt werden können, daß neue Mutationen mit Erbschäden sich ausbilden.

9. Lediglich die Einschränkung der Nachkommenschaft durch Häufung von Fehlgeburten oder Ausbleibens der Befruchtung bedeutet für unser Volk eine große Gefahr.

10. *Eine eindeutige Antwort auf die Frage nach der Möglichkeit des Auftretens von Erbschäden beim Menschen läßt sich also heute noch nicht geben.* Der verantwortungsbewußte Arzt wird bei dieser Sachlage gut tun, auch beim Menschen per analogiam mit einer Keimschädigungsmöglichkeit zu rechnen.

Im Rahmen einer Abhandlung in einem Vererbungshandbuch seien zum Schluß nur in aller Kürze die *Folgerungen* mitgeteilt, die sich *für die praktische Anwendung der Röntgenstrahlen* ergeben:

a) Röntgendiagnostik. Die Anwendung der Röntgenstrahlen zu diagnostischen Zwecken ist ein Verfahren, das die moderne Medizin nicht mehr missen kann. In Anbetracht der Möglichkeiten einer Keimschädigung sind vor allem Röntgenaufnahmen im Bereiche der *Genitalorgane* der Frau, also des Unterleibes, *weitgehendst einzuschränken*; wenn sie jedoch durchgeführt werden müssen, so hat die *kleinste Dosis* von Röntgenstrahlen zur Anwendung zu kommen.

Für den Geburtshelfer ergibt sich aus dieser Feststellung die Verpflichtung, die *Beckenmeßaufnahmen* während der Schwangerschaft und unter der Geburt, die gerade in den letzten Jahren zu einer sehr genauen Untersuchungsmethode ausgebaut wurden, nur auf die wenigen Fälle *zu beschränken*, bei denen aus vitaler Indikation im Interesse von Mutter und Kind die Röntgenaufnahme indiziert ist.

Auch die *Hysterosalpingographie*, ein Verfahren zur röntgenologischen Darstellung in erster Linie der inneren Genitalabschnitte, ist in Anbetracht der möglichen Keimschädigung am besten ganz *zu unterlassen*, weil in den meisten Fällen die genaue Palpation des Genitale schon den Befund so weit klärt, daß die Indikation zum operativen Vorgehen gegeben ist (Geschwülste, Sterilität).

b) Röntgenbestrahlung. Die *temporäre Röntgensterilisierung*, die von den einzelnen Autoren zur zeitweisen Ausschaltung der Regelblutung angegeben und angewandt wurde (Lungentuberkulose, rekurrierende Endokarditiden, Vitum cordis, Endometriose, Myome junger Frauen) muß nach unseren heutigen Kenntnissen in ihrer Anwendung in den Hintergrund treten; nur in vereinzelt Fällen, bei denen mit Nachwuchs nicht gerechnet zu werden braucht, läßt sich die Vornahme der temporären Röntgensterilisierung noch rechtfertigen (z. B. schwere innere Erkrankungen wie Lungentuberkulose mit Verschlechterung nach jeder Regel).

Die Röntgenbestrahlung zur Beseitigung der Ovarialinsuffizienz jüngerer Frauen, eines Krankheitsbildes, das in Form von Amenorrhöe, Oligo- und Dysmenorrhöen, Poly- und Hypermenorrhöen sich äußern kann, ist trotz einzelner guter Erfolge nach der Bestrahlung durch die *hormonale* Therapie, die sich auf unseren neuen Kenntnissen über Einzelfunktion und Zusammenarbeit der endokrinen Drüsen aufbaut, weitgehendst abgelöst worden. Bei der Behandlung der *juvenilen* Blutungen, die oft trotz lokalen Vorgehens und hormonaler Therapie weiter bestehen, ist die Bestrahlung der *Milz* durchzuführen, bei der eine Keimschädigungsgefahr nicht besteht.

Die *Entzündungsbestrahlungen* nach HEIDENHAIN und FRIED im Bereiche der weiblichen Unterleibsorgane sind nur in den Fällen gerechtfertigt, bei denen die Doppelseitigkeit und Ausdehnung der Unterleibsentzündung eine Wiederherstellung der Fortpflanzungsfähigkeit sehr unwahrscheinlich macht; allerdings kann selbst bei doppelseitiger Salpingoophoritis manchmal die Eileitungsbahn wieder völlig durchgängig werden.

Bei ausgedehnter *Genitaltuberkulose* leistet die Bestrahlungsbehandlung ausgezeichnete Dienste; in diesen Fällen ist mit dem Auftreten einer Schwangerschaft nicht mehr zu rechnen. In diagnostisch unsicheren Fällen hat die Operation in Form einer Probeparotomie vorauszugehen zur Sicherung der Diagnose vor der Anwendung der Röntgentherapie.

Schrifttum.

I. Wachstum und Entwicklung des weiblichen Körpers.

BAYER: Geschlechtsverhältnis bei den Geburten und die während des Krieges aufgetretene Erhöhung des Knabenüberschusses. Mschr. Geburtsh. **67**, **68**. — BLUHM, AGNES: Einiges über Erblichkeit und Umweltbedingtheit des Geburtsgewichtes und der zeitlichen postfetalen Organentwicklung sowie über die Beziehungen zwischen beiden. 5. internat. Kongr. Vererbgswiss. Berlin 1927. — BOAS: Studies in growth. Human Biology **4**, **307** (1932). — The Tempo of Growth of Fraternities. Proc. nat. Acad. Sci. U.S.A. **21** (1935).

CAMERER, W.: Untersuchungen über Massenwachstum und Längenwachstum der Kinder. Jb. Kinderheilk. **36**, **249** (1893).

DAFFNER: Das Wachstum des Menschen, 2. Aufl. 1902.

FISCHER, E.: Die körperlichen Erbanlagen. BAUR-FISCHER-LENZ: Menschliche Erblehre. München: J. F. Lehmann 1936.

HANHART: Über heredodegenerativen Zwergwuchs mit Dystrophia adiposo-genitalis. Arch. Klaus-Stiftg **1**, **181** (1925). — HARMS: Beobachtungen über Geschlechtsumwandlung reifer Tiere usf. Zool. Anz. **67**, **711**.

KEITER: Wachstumsstudien an Kindern. Verh. Ges. phys. Anthropol. **1932**, **143**. — KOPEČ, ST. u. M. LATYSZEWSKI: Untersuchungen über das Wachstum der Mäuse unter dem Einfluß intermittierender Nahrung. I. Darreichung *unvollwertiger* Nahrung, abwechselnd mit vollständiger Karenz. II. Darreichung vollwertiger Nahrung, abwechselnd mit vollständiger Karenz. Biol. generalis (Wien) **8**, **163**, **489** (1932). — KÜHNE, K.: Die Zwillingswirbelsäule. Z. Morph. u. Anthropol. **35**, **1** (1936). — KUGLER, ERIKA: Körperproportionen und Kopfform bei Neugeborenen. Arch. Klaus-Stiftg **6**, **429** (1931).

MAYER, A.: Die Konstitution in der Frauenheilkunde. VEIT-STOECKEL'S Handbuch der Gynäkologie, Bd. III. 1927. — Die Bedeutung der Konstitution für die Frauenheilkunde. VEIT-STOECKEL'S Handbuch der Gynäkologie, Bd. III. 1927.

RETZIUS: Zur Kenntnis der Entwicklung der Körperformen des Menschen während der fetalen Lebensstufen. Biol. Unters., N. F. **11** (1904). — RÖSSLE, R.: Wachstum und Altern. München: J. F. Bergmann 1923.

SCHLESINGER: Das Wachstum des Kindes. Berlin: Julius Springer 1926. — SCHREIBER, O.: Anthropologische Messungen an Neugeborenen. Z. Konstit.lehre **13**, **675** (1928). — STOLTE: Das frühzeitige Absterben zahlreicher Kinder in einer Familie. Jb. Kinderheilk. **73**, **164** (1911). — STRATZ, C. H.: Lebensalter und Geschlechter. Stuttgart: Ferdinand Enke 1926.

VERSCHUER, O. v.: Die Erbbedingtheit des Körperwachstums. Z. Morph. u. Anthropol. **34**, **398** (1934).

WEHEFRITZ, E. u. E. GIERHAKKE: Biometrische Untersuchungen an reifen Neugeborenen. Arch. Gynäk. **163**, 11 (1936). — WEISSENBERG: Das Wachstum des Menschen. Stuttgart: Strecker u. Schröder 1911.

ZANGEMEISTER: Studien über die Schwangerschaftsdauer und die Fruchtentwicklung. Arch. Gynäk. **107**, 405 (1917).

II. Pubertät (Menarche und Menstruation), Klimakterium.

ASCHNER, B.: Die Blutdrüsenkrankungen des Weibes und ihre Beziehungen zur Gynäkologie und Geburtshilfe. Wiesbaden 1918.

BAUER, J.: Innere Sekretion. Berlin u. Wien: Julius Springer 1927. — Konstitutionelle Varianten der Pubertät und des Klimakteriums. Schweiz. med. Wschr. **1933** II, 24. — BECKMANN: Frühzeitige Reife bei Mädchen. Zbl. Gynäk. **1916**, 40. — BIEDL, A.: Zur Charakteristik der Pubertät. Verh. dtsh. Ges. Kinderheilk. **1925**. — BINET, A.: Étude sur la puberté chez la femme. Rev. franç. Gynéc. **27**, 109 (1932). — BOLK: Untersuchungen über die Menarche bei der niederländischen Bevölkerung. Z. Geburtsh. **89**, 364 (1926). — BOYNTON, RUTH E.: A Study of the menstrual histories of 2282 university women. Amer. J. Obstetr. **23**, 516 (1932).

DIETRICH, H.: Die Menarche in ihrer Beziehung zur Menstruation und Fruchtbarkeit des Weibes. Inaug.-Diss. Gießen 1920.

ENGELMANN, G. J.: Das Alter bei der ersten Menstruation am Pol und am Äquator. 4. internat. Kongr. Rom 1902. — ENGLE, E. T. and M. C. SHELESNYAK: First menstruation and subsequent menstrual cycles of pubertal girls. Human Biology **6**, 431 (1934).

FALTA, W.: Über die Pubertät. Wien. klin. Wschr. **1932** I, 769, 804. — FEGEL: Ginek. **1935**, 5. Vgl. Berl. Gynäk. **32**, 613 (1936). — FELDWEG, P.: Die Bedeutung der Menarche. Münch. med. Wschr. **1931** I, 31. — FROMMOLT, G.: Rassefragen in der Geburtshilfe und Gynäkologie. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1936. — Die Bedeutung der Vererbung in der Frauenheilkunde. Fortschr. Erbp. u. Rassenhyg. **1939**.

GOULD, H. N. and M. R. GOULD: Age at first menstruation in Mothers and daughters. J. amer. med. Assoc. **98**, 1349 (1932). — GUGGISBERG, H.: Die Bedeutung der Vitamine für das Weib. HALBAN-SEITZ' Handbuch der Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 8, Teil 3, S. 1627. 1929.

HARO-CARCIA, FR.: Das weibliche Pubertätsalter in Spanien. Ann. Méd. int. **1**, 1087 (1932).

ISHIZAKA, SH.: Statistische Erhebungen über die Menstruation von Japanerinnen. Mitt. Tokyo med. Ges. Ärztinnen **4**, 2.

KEY, A.: Pubertätsentwicklung. Berlin 1890. — KOMEDY, W.: The menarche and menstrual Type: Note and 10 000 case records. J. Obstetr. **40**, 792 (1933).

LUCZINSKY, R.: Der Zeitpunkt der Menarche und der Typus der Menses bei Frauen der Gegend von Wilna usf. Ginek. polska **12**, 492 (1934).

MALMIO, H. R.: Über das Alter der Menarche in Finnland. Eine statistische Studie. Helsingfors 1919. — MATHES: Die Konstitutionstypen des Weibes, insbesondere der intersexuelle Typus. HALBAN-SEITZ' Handbuch der Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 3. 1927.

NETTO, L.: Über Menarche in den Tropen. Kinderärztl. Prax. **4**, 13 (1933). — NEURATH, R.: Physiologie und Pathologie der Pubertät des weiblichen Geschlechtes. HALBAN-SEITZ' Handbuch der Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 5. 1928. — Die Pubertät. Physiologie und Pathologie. Berlin: Julius Springer 1932. — NIELSON, A.: Der Zeitpunkt des Eintretens der Menstruation bei Mädchen der Volksschulen. Hygiea (Stockh.) **1917**.

OLBRICHT, A.: Klima und Entwicklung. Jena 1923.

PELLER, S. u. J. ZIMMERMANN: Umwelt, Konstitution und Menarche. Z. Konstit.lehre **17**, 258 (1932). — PETRI, E.: Untersuchungen zur Erbbedingtheit der Menarche. Z. Morph. u. Anthropol. **33**, 43 (1935). — PLOSS, H.: Das Weib in der Natur- und Völkerkunde, herausgeg. von BARTELS, 1899.

SANDERSON, A.: Menstruation im Schulleben. Brit. med. J. **3**, 118. — SCHÄFFER, K.: Über das Alter beim Menstruationsbeginn. Arch. Gynäk. **84** (1908). — SCHAEFFER, R.: Über Beginn, Dauer und Erlöschen der Menstruation. Mschr. Geburtsh. **23**, 169 (1906). — SCHRÖDER, R.: Die Pathologie der Menstruation. HALBAN-SEITZ' Handbuch der Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 3. — SEEGELKEN, H.: Eine Studie über den Eintritt der weiblichen Geschlechtsreife mit statistischen Erhebungen über die Menarche im südhannoverschen Gebiet Niedersachsens. Inaug.-Diss. Göttingen 1936. — ŠKERLJ, B.: Menarche und Klima in Europa. Arch. Frauenkde u. Konstit.forsch. **18**, 16 (1932). — Die Menarche in Norwegen und ihre Beziehungen zum Klima. Arch. Gynäk. **159**, 12 (1935). — STEIN, M.: Der Menstruationseintritt bei Frauen der nordischen und alpinen Rasse. Inaug.-Diss. Freiburg 1926.

TIETZE u. GRÜTZNER: Ovarialfunktion und ihre Störungen an eineiigen Zwillingen. Zbl. Gynäk. 1937, 25. — TOBLER, M.: Über den Einfluß der Menstruation auf den Gesamtorganismus der Frau auf Grund von 1000 Beobachtungen. Mschr. Geburtsh. 22 (1905). — TOMII, T.: Statistische Erhebungen über das Alter des Menstruationsbeginnes. Nagasaki Igakkwai Zasshi 12, 589 (1934). — TRANQUILLI-LEALI, E.: Influenza della civiltà sull'età della prima mestruazione. Rass. Ostetr. 41, 492 (1932).

WAGNER, G. A.: Erbfaktoren in der Frauenheilkunde und in der Geburtshilfe. Dtsch. med. Wschr. 1934 II. — WEHEFRITZ, E.: Menarche und Klima. Z. ärztl. Fortbildg 34, 20 (1937). — WEYSER, C.: Menarche, Konstitution und Partus. Zbl. Gynäk. 1936, 13.

YANG, SUEN-HSI u. E. S. GEAR: Der Menstruationszyklus bei den Chinesinnen Ostzentralchinas. China med. J. 48, 642 (1934).

III. Die weibliche Brust.

ABDERHALDEN, E.: Zur Frage der Unfähigkeit der Frauen, ihre Kinder zu stillen. Med. Klin. 1906 II. — ALTMANN: Über die Inaktivitätsatrophie der weiblichen Brustdrüse. Virchows Arch. 111, 318 (1888). — ASCHNER, B.: Brustdrüsenkrankung des Weibes usf. Wiesbaden 1918. — Die Konstitution der Frau und ihre Beziehungen zur Geburtshilfe und Gynäkologie. München: J. F. Bergmann 1924. — Beziehungen der Drüsen mit innerer Sekretion zum weiblichen Genitale. HALBAN-SEITZ' Handbuch der Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 1, S. 636. 1924.

BACHMANN: Über das erschwerte Stillvermögen der Frauen. Med. Klin. 1907 II. — BEER, H.: Über Still Schwierigkeiten und deren Behandlung. Wien. klin. Wschr. 1912 II. — BIRKENFELD, W.: Beitrag zur Zwillingspathologie der Mamma. Arch. klin. Chir. 168, 568 (1932). — BIRKNER: Die Rassen und Völker der Menschheit, 1913. — BLUHM, A.: Familiärer Alkoholismus und Stillunfähigkeit. Berl. klin. Wschr. 1909 I, 133. — Zur Frage nach der generativen Tüchtigkeit der deutschen Frauen. Arch. Rassenbiol. 1912. — BOLLINGER: Über Säuglingssterblichkeit und die erbliche funktionierende Atrophie der menschlichen Milchdrüse. Korresp.bl. dtsch. Ges. Anthrop. 10 (1899). — BRESLAU, E.: Über Hyperthelie. Münch. med. Wschr. 1912 II. — BROCA: Mammites des nouveau-nés Rev. prat. d'Obstétr. et Pédiatr. 27, 296 (1914). — BURKHARD, H.: Gleichzeitige und gleichartige Geschwulstbildung in der linken Brustdrüse bei Zwillingsgeschwestern usf. Dtsch. Z. Chir. 166 (1922).

DIETEL: Ein Fall von doppelseitiger echter Mammahypertrophie. Bruns' Beitr. 33 (1902).

ENGEL: Anatomische Untersuchungen über die Grundlagen für die Leistungsfähigkeit der weiblichen Brustdrüse. Mschr. Geburtsh. 23, 431 (1906). — EPSTEIN, A.: Über Stillfähigkeit und Stillunfähigkeit. Jb. Kinderheilk. 6, 83 (1916). — ERDHEIM, S.: Über Graviditätshypertrophie der Mamma und der akzessorischen Brustdrüsen. Wien. klin. Wschr. 1913 II.

FOCK: Zur Frage der Stillunfähigkeit. Münch. med. Wschr. 1910 I. — FREUND, R.: Patientin mit Mammahypertrophie. Ges. Geburtsh. u. Gynäk., Berlin, 25. Okt. 1912. — FRITSCH, G.: Die Eingeborenen Süd-Afrikas. Breslau 1873.

GEBELE: Zur Statistik der Brustdrüsen geschwülste. Beitr. klin. Chir. 29, 167 (1901). — GLAESMER u. AMERSBACH: Die weibliche Brust. Stuttgart: Ferdinand Enke 1925. — GUSSOW: Ein Fall von Hypertrophie der Brustdrüsen. Gynäk. Rdsch. 1913.

HEGAR, A.: Die Verkümmern der Brustdrüse und die Stillungsnot. Arch. Rassenbiol. 2, 830 (1905). — HEGAR, K.: Über Stillunfähigkeit und ungenügende Stillfähigkeit aus anatomisch-physiologischen Gründen. Beitr. Geburtsh. u. Gynäk. 15, 201 (1910). — HEYN: Über diffuse Mammahypertrophie im Pubertätsalter. Zbl. Gynäk. 1923, 7. — HUG, J.: Sitz und Vorkommen überzähliger Brustdrüsen beim Weibe. Inaug.-Diss. Straßburg 1908.

JASCHKE, v.: Zur Frage der anatomisch begründeten Stillunfähigkeit. Zbl. Gynäk. 1911, 2. — Die weibliche Brust. PFAUNDLER-SCHLOSSMANN'S Handbuch der Kinderheilkunde, 3. Aufl., Bd. 1. Leipzig 1923. — Die weibliche Brust. HALBAN-SEITZ' Handbuch der Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 5, Teil 2, S. 1265. 1926.

KAYSER: Achselhöhlenbrüste bei Wöchnerinnen. Arch. Gynäk. 85, 459 (1908). — KEYSER, L. D.: Starke Hypertrophie der Mamma. Surg. etc. 33 II, 6 (1921). — KILGORE, A. R.: Das Vorkommen diffuser wahrer Mammahypertrophie. Arch. klin. Chir. 68 (1902). — KÖHLER, R.: Hypertrophie der Mamma. Arch. klin. Chir. 3, 2 (1862).

LEDERER, R.: Über Hypogalaktie. Klin. Wschr. 1922 I, 348. — LEICHTENSTERN: Über das Vorkommen und die Bedeutung supernumerärer (akzessorischer) Brüste und Brustwarzen. Virchows Arch. 73, 222 (1878). — LENZ, FR.: Anomalien der Körperform. BAUR-FISCHER-LENZ: Menschliche Erblehre. München: J. F. Lehmann 1936.

MILLER: Über homologe Zwillinge. Jb. Kinderheilk. 36, 333 (1893).

PLANCHON: Durée de l'allaitement au sein. L'obstétr. C. 4, Juli.

REDER, F.: Vollständiges Fehlen der Milch bei Erst-Paren. Zbl. Gynäk. 1913, 1239. — RENGGER, A.: Reise nach Paraguay. Aarau 1835.

SCHLOSSMANN: Über die Leistungsfähigkeit der weiblichen Milchdrüsen und über Indikationen und Kontraindikationen zum Stillen. Mschr. Geburtsh. 17, 1311 (1899). — SCHÜSSLER: Hypertrophie der weiblichen Brustdrüse. Arch. klin. Chir. 43, 403 (1892). — SEITZ: Über die sogenannte Achselhöhlenmilchdrüse und deren Genese. Arch. Gynäk. 88, 94 (1909). — SELL: Hyperthelie, Hypermastie und Gynäkomastie. Inaug.-Diss. Freiburg 1894. — SKUTSCH, K. J.: Über Polymastie. Zbl. Gynäk. 1910, 1549. — STRATZ: Die Rassenschönheit des Weibes, 1922.

TANDLER u. GROSS: Die Biologie der sekundären Geschlechtsmerkmale, 1913. — THIEMICH: Über die Leistungsfähigkeit der menschlichen Brustdrüse. Münch. med. Wschr. 1910 I.

VASILIN, C.: Überzählige Brüste. Zbl. Gynäk. 1909, 647.

IV. Das weibliche Becken.

ASCHNER, B.: Die Konstitution der Frau und ihre Beziehungen zur Geburtshilfe und Gynäkologie (Beckenform und Konstitution). München: J. F. Bergmann 1924.

BLUHM, AGNES: Ist die Gebärfähigkeit der deutschen Frauen im Niedergang begriffen? Z. Morph. u. Anthrop. 34, 41 (1924). — BREUS, C. u. A. KOLISKO: Die pathologischen Beckenformen. Leipzig u. Wien 1904—1912. — BROST, KURT: Untersuchungen über das Rassebecken von 450 Frauen der Univ.-Frauenklinik Würzburg. Verh. physik.-med. Ges. Würzburg, N. F. 59, 51—64 (1936).

FEER: Zur geographischen Verbreitung und Ätiologie der Rachitis. Festschrift für HAGENBECK-BURKHARD, 1897. — Lehrbuch der Kinderheilkunde, 5. Aufl. 1919. — FISCHL: Neueres zur Pathogenese der Rachitis. Arch. Kinderheilk. 31 (1901). — Was lehrt mein Rachitismaterial? Z. Kinderheilk. 4 (1912). — FRITSCH, G.: Die Eingeborenen Süd-Afrikas. Breslau 1873. — FRITSCH, H.: Mitteilungen des Vereins für Erdkunde zu Halle, 1878. — FROMME: Über Rachitis. Erg. Chir. 15 (1922).

GAUSS: Über die Bedeutung der geographischen und sozialen Faktoren für die Ätiologie des engen Beckens. Mittelrhein. Ges. Geburtsh. u. Gynäk. Frankfurt 1912. — GÖNNER: Zur Statistik der engen Becken. Z. Geburtsh. 7, 314 (1882). — GRÜNKORN, E. L.: Der geographische und soziale Faktor und seine Bedeutung für das enge Becken. Inaug.-Diss. Göttingen 1924.

HENNIG: Das Rassenbecken. Arch. f. Anthrop. 1885. — HOLST, v.: Die Esthin in gynäkologischer Beziehung. Beitr. Gynäk. 1867.

KRAFT, A.: Ein Beitrag zum Erbgang des Zwergwuchses (Nanosomeia infantilis). Münch. med. Wschr. 1924 I, 788.

MARTIN, C.: Beckenmessung an verschiedenen Menschenrassen. Mschr. Geburtsh. 1866. — MARTIN, E.: Das enge Becken. HALBAN-SEITZ' Handbuch der Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. VII, S. 2. 1928. — MEGGENDORFER, FR. aus Rüdini: Die erblichen Ergebnisse in der übrigen Medizin. Erblehre und Rassenhygiene im völkischen Staat. München: J. F. Lehmann 1934. — MICHAELIS: Das enge Becken, herausgeg. von C. C. TH. LITZMANN. Leipzig 1865.

PEIPER: Krankheiten und Vererbung beim Kinde. Mschr. Kinderheilk. 19 (1920). — PRUNER-BEY: Mémoire sur les nègres. Mém. Soc. Antrop. 1860—1868. — PUTSCHAR, W.: Entwicklung, Wachstum und Pathologie der Beckenverbindungen des Menschen. Jena: Gustav Fischer 1931.

SCHRENK, A. v.: Studien über Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett bei der Esthin. Dorpat 1880. — SCHROETER, P.: Anthropologische Untersuchungen am Becken lebender Menschen. Arch. Gynäk. 25, 367 (1885). — STRATZ, C. H.: Rassenschönheit des Weibes. Stuttgart: Ferdinand Enke 1921. — Rassenlehre. HALBAN-SEITZ' Handbuch der Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. I, S. 491. 1924.

VERSCHUER, O. v.: Erbpathologie. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1937 und Verh. Ges. phys. Anthrop. 1 (1930). — Die Erbbedingtheit des Körperwachstums. Z. Morph. u. Anthrop. 34, 398 (1934). — VROLIK, G.: Beschouwing van het verschil des beckens in onderscheidene Volksstammen. Friorieps geboortshilffliche Demonstration, Bd. VII. 1826.

WAGNER, G. A.: Erbfaktoren in der Frauenheilkunde und der Geburtshilfe. Dtsch. med. Wschr. 1934 II, 1425. — Frauenkrankheiten und Störungen der physischen Funktionen der Frau unter dem Gesichtspunkt der Vererblichkeit. KLEIN: Wer ist erbesund und wer ist erbkrank? Jena: Gustav Fischer 1935. — WEISBACH, A.: Körpermessungen verschiedener Menschenrassen. Berlin: Paul Parey 1878. — WERNICH, A.: Beiträge zur Geburtshilfe und Gynäkologie, 1872.

ZAAIJER: Untersuchungen über die Form des Beckens javanischer Frauen. Haarlem 1866.

V. Schwangerschaft und Geburt.

ABELS, H.: Über die mechanischen und chemischen Bedingtheiten der Schädelverknöcherung bei Neugeborenen. Münch. med. Wschr. 1925 II, 2125. — ADAMS, EUGEN: Über postembryonale Wachstumsveränderungen und Rassenmerkmale im Bereiche des

menschlichen Gesichtsschädels. Z. Morph. u. Anthrop. **20**, 551 (1917). — AHLFELD, F.: Über die Schädelform bei Gesichtslage. Berlin 1869. — Lehrbuch der Geburtshilfe. Leipzig: Fr. W. Grunow 1894. — ATCHEL: Zur Frage der Entstehung abnormer Schädelformen. Verh. Ges. phys. Anthrop., 13. u. 14. April 1926. — Anthrop. Anz. **3**, Sonderh. (1926). — AMMON, O.: Die natürliche Auslese beim Menschen. Jena 1893. — ARBO, C. O. E.: Den blonde Brachykefal og dens sansyldige Udbredningsfeld. Forh. Vidensk.-Selskab Kristiania 1906. — ASCHNER, B.: Die Konstitution der Frau und ihre Beziehungen zu Geburtshilfe und Gynäkologie. München: J. F. Bergmann 1924.

BAECKER, J.: Die passiven Geburtsfaktoren. Arch. Gynäk. **40**, 266 (1891). — BASLER: Über den Einfluß der Lagerung von Säuglingen auf die bleibende Schädelform. Z. Morph. u. Anthrop. **26** (1927). — BAUMBERGER, A.: Turmschädel und Vererbung. Arch. Klaus-Stiftg **10**, 219 (1935). — BAUR, E.: Vererbungslehre, 5. u. 6. Aufl. Berlin 1922. — BAUR-FISCHER-LENZ: Menschliche Erblichkeitslehre. München: J. F. Lehmann 1923. — BOAS, F.: Zur Anthropologie der nordamerikanischen Indianer. Z. Ethnol. **27** (1895). — Heredity in Head-form. Amer. Anthrop., N. s. **5**, 530 (1903). — Heredity in anthropometric traits. Amer. Anthrop., N. s. **9**, 453 (1907). — BOLK, J.: Aangeboren afwijkingen beschouwd in het licht der foetalisatietheorie. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1922**, 1536. — BONDI, J.: Geschlechtsverhältnis und Geburtsgewicht. Wien. med. Wschr. **75**, 1274—1279 (1925). — BRAUS, H.: Anatomie des Menschen, Bd. 1. 1921. — Über die Gesetzlichkeit der Körperform. Verh. nat.-med. Ver. Heidelberg, N. F. **14**, 215—256 (1923). — BRUGSCH, TH. u. F. H. LEWY: Die Biologie der Person. Bd. 1: Allgemeiner Teil der Personallehre. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg. — BRYN, H.: Researches into anthropological heredity II. The genetic relation of index cephalicus Hereditas, Vol. 1. — Die Menschenvarietäten Norwegens. Anthrop. Anz. **3**, H. 3 (1926). — BUDIN: De la tête du foetus au point de vue de l'obstétrique. Thèse de Paris 1876. — BUDIN et RIBEMONT: Recherches sur les dimension de la tête du foetus. Arch. de Tocol. 1879.

DAVENPORT, C. B. and G. L. DAVENPORT: Heredity of skin pigmentation in man. Amer. Naturalist **44**, 641 (1920).

FASBENDER, H.: Mutter- und Kindeskörper. Z. Geburtsh. **3**, 278 (1878). — FEHLING, H.: Über die Kompression des Schädels bei der Geburt. Arch. Gynäk. **6**, 68 (1874). — FISCHER, E.: Die Rehobother Bastards und das Bastardierungsproblem beim Menschen. Jena 1913. — Rassenmerkmale des Menschen als Domestikationserscheinungen. Z. Morph. u. Anthrop. **18** (1914). — Die Rassenunterschiede des Menschen. BAUR-FISCHER-LENZ, 2. Aufl., Bd. 1. 1923. — Schädelform und Vererbung. Münch. med. Wschr. **1923** II. — Betrachtungen über die Schädelform des Menschen. Z. Morph. u. Anthrop. **24** (1924). — Schädelform und Vererbung. Z. Abstammungslehre **33** (1924). — Untersuchungen über die süddeutsche Brachykephalie. Z. Morph. u. Anthrop. **31** (1933).

GOENNER, A.: Das Verhältnis des Schädels der Mutter zu dem des Kindes und dessen geburtshilfliche Bedeutung. Z. Geburtsh. **33** (1894).

HECKER, C. v.: Über die Schädelformen bei Gesichtslagen. Berlin: August Hirschwald 1870. — Über den Schädeltypus der Neugeborenen. Arch. Gynäk. **11**, H. 2 (1877).

JOHANNSSON, J. E. u. F. WESTERMARK: Einige Beobachtungen über den Einfluß, welchen die Körperbeschaffenheit der Mutter auf diejenige des reifen Kindes ausübt. Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) 1897.

KEHRER, E. u. W. LAHM: Neue Gesichtspunkte zum Mechanismus der Geburt. Arch. Gynäk. **112**, 524 (1920). — KNAUER, S.: Ursachen und Folgen des aufrechten Ganges des Menschen. Erg. Anat. **22** (1916).

LANE, C. A.: A Clinical comparison of the Maternal Pelvis and of the foetus in Europeans, Eurasians and Bengalis. Lancet **1903** II, 885—889. — LIPPmann, B. v.: Durch Flachschaedel bedingte Beckenlage. Zbl. Gynäk. **49**, 1770—1774 (1923). — LUNDBORG u. WAHLUND: Rassenverhältnisse im nördlichsten Sverige. Z. Morph. u. Anthrop. **34** (1934).

MARTIUS, FR.: Konstitution und Vererbung. Berlin: Julius Springer 1914. — MARTIUS, H.: Die regelwidrige Geburt. HALBAN-SEITZ' Handbuch der Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 7, Teil 2. 1926. — MJSBERG, W. A.: Über die Korrelation zwischen der Beckenform einerseits, der Körperlänge und der Schädelform andererseits. Anthrop. Anz. **3**, H. 2, 106—111 (1926). — MÜLLER, A.: Über Kopfform und Geburtsmechanismus. Mschr. Geburtsh. **38**, 142 (1913). — Die Mechanik der Geburt. Gynäk. Kongr. Innsbruck. Zbl. Gynäk. **1922**, 1361. — Die Mechanik der Geburt. Kritik der Anschauungen von SELLHEIM und KEHRER-LAHM. Zbl. Gynäk. **1923**, Nr 11, 418.

NEUBAUER, GABRIELE: Experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung der Schädelform. Z. Morph. u. Anthrop. **23**, 411—442 (1925). — NYSTRÖM, A.: Über die Formenveränderungen des menschlichen Schädels und deren Ursachen. Ein Beitrag zur Rassenlehre. Arch. f. Anthrop. **27**, 201 (1902).

PFUHL, W.: Beitrag zur anthropologischen Beurteilung des Schädels vom Neugeborenen, insbesondere der Schädelbasis, nebst Bemerkungen über symptomatische und kausalbiologische Arbeitsmethoden in der Anthropologie. Anat. Anz. **59**, Nr 24, 33 (1924). —

Das menschliche Wachstum als energetisches Problem. Gegenbauers Jb. **54**, 239 (1925). — PHILIPTSCHENKO: Variabilité et hérédité du crâne chez les mammifères. Arch. russ. d'Anat. **1917**.

RÜDIGER: Vorläufige Mitteilungen über die Unterschiede der Großhirnwindungen nach dem Geschlecht beim Fetus und Neugeborenen mit Berücksichtigung der angeborenen Brachykephalie und Dolichocephalie. Beiträge zur Anthropologie und Urgeschichte Bayerns, Bd. 1, H. 4. 1877. — RUNGE, G.: Beitrag zur Lehre von der Schädelkonfiguration des Neugeborenen. Z. Geburtsh. **19** (1890). — Versuch einer anthropologischen Untersuchung des neugeborenen Schädels. Arch. f. Anthrop. **20** (1891).

SCHEIDT, W.: Einige Ergebnisse biologischer Familienerhebungen. Arch. Rassenbiol. **17**, 2, 129 (1925). — SETZ, A.: Über einige Körperproportionen beim Neugeborenen. Zb. Gynäk. **49**, 33, 1842—1847 (1925). — SELLEHEIM, H.: Die Geburt des Menschen. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1913. — Aktive Beteiligung des Kindes an der Geburt. Z. Geburtsh. **88**, 96 (1925). — SERGI, G.: Die Variationen des menschlichen Schädels und die Klassifikation der Rassen. Arch. f. Anthrop. **31** (1905). — SIEMENS, H. W.: Die Zwillingspathologie. Ihre Bedeutung, ihre Methode, ihre bisherigen Ergebnisse. Berlin: Julius Springer 1924. — SKALKOWSKI, BR. v.: Über das Verhältnis gewisser Durchmesser des kindlichen und des mütterlichen Schädels. Arch. Gynäk. **40**, 245 (1891). — STERN, A. u. SCHWARTZ: Klinisches zum Geburts-trauma. Klin. Wschr. **1924 I**, 931. — STUMPF, M.: Beiträge zur Kenntnis der Beeinflussung der Kopfform durch die Geburtsvorgänge. Arch. Gynäk. **82**, 215 (1907).

TROITZKY: Zur Frage der Formbildung des Schädeldaches. Z. Morph. u. Anthrop. **30** (1932).

VERSCHUER, O. v.: Die Erbbedingtheit des Körperwachstums. Z. Morph. u. Anthrop. **34**, 398 (1934). — VOGEL, W.: Über die Konfigurabilität des Schädels bei Neugeborenen. Z. Geburtsh. **88**, 158 (1925).

WALCHER, G.: Über die Entstehung von Brachy- und Dolichocephalie durch willkürliche Beeinflussung des kindlichen Schädels. Zbl. Gynäk. **1905**, Nr 7, 193 und in Korresp.bl. dtsh. Ges. Anthrop. **1906**. — Weitere Erfahrungen in der willkürlichen Beeinflussung der Form des kindlichen Schädels. Münch. med. Wschr. **1911 I**, 134. — WEHREFRITZ, E.: Über die Wechselbeziehungen zwischen Kopfform und Geburtsverlauf. Arch. Gynäk. **134**, 353 (1928). — WEIDENREICH, FR.: Die Sonderform des Menschenschädels als Anpassung an den aufrechten Gang. Z. Morph. u. Anthrop. **24**, 157 (1924). — Domestikation und Kultur in der Wirkung auf Schädelform und Körpergestalt. Z. Konstit.lehre **11**, H. 1, 1—52 (1925). — WEINOLDT, H.: Untersuchungen über das Wachstum des Schädels unter physikalischen und pathologischen Verhältnissen. Beitr. path. Anat. **70**, H. 2, 311—341 (1922).

VI. Die Schwangerschaftstoxikosen.

ASCHNER: Die Konstitution der Frau. München: J. F. Bergmann 1924.

BICKENBACH, W.: Über die Vererbung der Bereitschaft zur Eklampsie. Geburtsh. u. Frauenheilk. **1**, 2 (1939). — BICKENBACH, W. u. F. KRÖNING: Über die Beteiligung von Erbanlagen beim Zustandekommen der Eklampsie. Z. menschl. Vererbgslehre **23** (1939). BUBLITSCHENKO: Zur Frage über gewisse konstitutionelle Eigentümlichkeiten bei Eklamp-tischen. Mschr. Geburtsh. **69**, 139 (1935).

DAVID, M. v.: Versuch einer Erklärung des Wesens des Schwangerenerbrechens. Zbl. Gynäk. **1922**, 1067.

ELLIOT, G. TH.: Obstetric. Clinic. New-York 1868. — ESSEN-MÖLLER, E.: Eklampsismus und Eklampsie. HALBAN-SEITZ' Handbuch der Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 7, Teil 1. 1927.

GESSNER: Eklampsie und Krieg. Zbl. Gynäk. **1919**, 1033; **1920**, 570. — Badische Landesstatistik 1919 im Lichte der Diätetik. Zbl. Gynäk. **1921**, 1824; **1922**, 1914.

HAMMERSCHLAG: Die Eklampsie in Ostpreußen. Mschr. Geburtsh. **20**, 513. — HARIQ: Ist Württemberg relativ immun gegen Eklampsie? Inaug.-Diss. Tübingen 1901. — HENKEL: Eklampsieumfrage. Med. Klin. **1923 I**. — HINSELMANN, H.: Die Eklampsie. Bonn: F. Cohen 1924. — HÜSSY, P.: Die Schwangerschaft in ihren Beziehungen zu den anderen Gebieten der Medizin. Stuttgart: Ferdinand Enke 1923. — Das konstitutionelle Moment beim Zustandekommen der Schwangerschaftstoxikosen. Z. Konstit.lehre **11**, 355 (1925).

JASCHKE, v.: Eklampsiegift und Kriegskost. Zbl. Gynäk. **1917**, 266.

LICHTENSTEIN: Ein Zusammenhang zwischen Eklampsie und Kriegskost usf. Zbl. Gynäk. **1917**, 473.

MAYER, A.: Über die Beziehungen des Krieges zur Eklampsie. Zbl. Gynäk. **1916**, 40. — Über die Ursachen des Seltenerwerdens der Eklampsie usf. Zbl. Gynäk. **1917**, 4. — MORAW-CIK, J.: Über Eklampsie. Inaug.-Diss. Breslau 1898.

RJELDBJERG: Berl. tierärztl. Wschr. **1925 I**, 821, 865. — RUGE II, KARL: Über den Einfluß der Kriegsernährung auf Fruchtentwicklung und Laktation. Zbl. Gynäk. **1916 II**, 680. — Zur Diätetik der Schwangerschaft. Münch. med. Wschr. **1922 II**.

SCHAUTA: Krieg und Geburtshilfe. Wien-Leipzig 1917. — SCHROEDER, K.: Lehrbuch der Geburtshilfe. Bonn 1884. — SEITZ, L.: Die Schwangerschaftstoxikosen (Gestosen) und -dyskrasien. HALBAN-SEITZ' Handbuch der Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 7, S. 1. 1927. — SELLEHEIM: Eklampsie und Schwangerschaftstoxikose als spezifisch menschliche Kulturkrankheit. Med. Klin. 1923 II.

VIII. Geschwulstbildung an den weiblichen Geschlechtsorganen.

ALBRECHT, H.: Klinik des Myoma uteri. HALBAN-SEITZ' Handbuch der Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 4. 1928. — Pathologische Anatomie und Klinik des Uterus-sarkoms. HALBAN-SEITZ' Handbuch der Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 4. 1928. — APEL: Über Frauenkrankheiten und Geburtshilfe in Afrika. Dtsch. med. Wschr. 1923 I.

BENTHIN: Zur Ätiologie der Uterusmyome. Mschr. Geburtsh. 39 (1914). — BURKARD, H.: Gleichzeitige und gleichartige Geschwulstbildung in der linken Brustdrüse bei Zwillingsschwestern usf. Z. Chir. 166 (1922). — Über Teratoma ovarii. Verh. dtsh. Ges. Gynäk. Heidelberg 18, 307 (1923).

CALMANN: Ovarialkystom und Uterusmyom. Dtsch. med. Wschr. 1908 I, 623. — CLIVIO: Die Vergesellschaftung mehrfacher Neubildungen im Uterus und in seinen Anhängen. Fol. ginec. ital. 1922.

DOWNES: Große Ovarialeyste bei 7 Monate altem Kinde. Zbl. Gynäk. 45, 1828 (1921).

ENGSTROEM: Zur Ätiologie des Uterusmyoms. Internat. med. Kongr. Berlin 1890. — Beobachtungen von Uterusmyom bei 2 und 3 Schwestern. Mitt. aus der gynäk. Klinik von Prof. ENGSTROEM, Bd. III, H. 1. 1899. — ESCH, P.: Die Symptomatologie, Diagnostik und operative Therapie der Uterussarkome und der Mischgeschwülste des Uterus. VEIT-STOECKELS Handbuch der Gynäkologie, Bd. 6, Teil 2. 1931. — EVERSMAAN: Erblichkeit der Myome. Nordwestdtsh. Ges. Geburtsh. u. Gynäk. 1925. Ref. Zbl. Gynäk. 1926, 441.

FALKENBERG: Beiträge zur Lehre von den Uterusmyomen. Inaug.-Diss. Berlin 1904. — FRANKL, O.: Über Mißbildungen der Gebärmutter und Tumoren der Uterusligamente im Lichte embryologischer Erkenntnis. Slg. klin. Vortr., N. F. 163 (1903). — FREUND, H.: Zur Ätiologie der Uterusmyome. Z. Geburtsh. 1913. — Uterusmyom und Bildungsfehler. Z. Geburtsh. 1917. — Ätiologie und Behandlung der Uterusmyome. Z. Fortbildg 1923. — FRIEDRICH: Demonstration eineiiger interessanter Myome. Mschr. Geburtsh. 1913.

GLOGNER, M.: Über eine besondere große Abdominalgeschwulst bei einer Javanin. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. 12, 325 (1908). — GOTTSCHALK: Über die Histogenese und Ätiologie der Uterusmyome. Arch. Gynäk. 1893. — GUINANDEAU: Kyste de l'ovaire de 42 litr. Bull. Soc. Obstétr. Paris 19, 65 (1930). — GUSSEROW: Neubildung des Uterus. PITTA u. BILLROTH's Handbuch der Chirurgie, 1886.

HALLIDAY-CROOM, F.: Adenocarcinoma complicating Myomata of the Uterus in Twins sisters. J. Obstetr. 1912. — HAMILTON: An unusual accident to a fibroid tumour of the uterus complicating pregnancy. Austral. med. Gaz. 1904. — HEGAR, A.: Zur Ätiologie der bösartigen Geschwülste. Beitr. Geburtsh. u. Gynäk. 3, 344 (1900). — HUBERT: Über Ovarialgeschwülste bei Kindern. Inaug.-Diss. Gießen 1901.

KATZ: Myom-Sterilität, Sterilität-Myom? Inaug.-Diss. Tübingen 1912. — KEITH, TH. u. SKENE: Contributions to the surgical treatment of tumours of the abdomen. 2. Teil. Edinburgh 1899. — KERMAUNER, FR.: Die Erkrankungen des Eierstocks. VEIT-STOECKELS Handbuch der Gynäkologie, Bd. 7. 1932. — KLEINWACHTER: Zur Entwicklung der Myome des Uterus. Z. Geburtsh. 1883, 99. — Uterusmyome und Gestation. Z. Geburtsh. 1883, 99. — KOLTONSKI: Über Erblichkeit der Ovarial- bzw. der Dermoidcysten. Z. Krebsforsch. 17, 408 (1920). — KRANZ, H.: Tumoren bei Zwillingen. Z. Abstammgslehre 62, 173 (1932).

LAHM, W.: Heterologe Tumorbildungen des MÜLLERSchen Ganges im Bereich der Cervix und des Corpus uteri (Mischtumoren). HALBAN-SEITZ' Handbuch der Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 4. 1928. — Das Adenom der Gebärmutter. HALBAN-SEITZ' Handbuch der Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 4. 1928. — Das Carcinom des Uterus nach ätiologischen und pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten. HALBAN-SEITZ' Handbuch der Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 4. 1928. — LEVY: Ein Beitrag zur Ätiologie der Uterusmyome. Inaug.-Diss. Straßburg 1898. — LOEWIN: Das familiäre Vorkommen des Uterusmyoms. Inaug.-Diss. München 1925. — LÖHLEIN: Ovarialtumoren und Ovariectomie. Wiesbaden 1895 u. Zbl. Gynäk. 19, 1019 (1895). — LÜTH, K. F.: Uterusmyom bei Zwillingen. Erbarzt 4 (1938).

MANDELSTAMM, A.: Klinik und Behandlung von Dermoidcysten. Zbl. Gynäk. 1929, 2356. — MARTIN, A.: Pathologie und Therapie der Frauenkrankheiten. Wien u. Leipzig: Urban & Schwarzenberg 1893. — Die Krankheiten der Eierstöcke. Leipzig 1899. — MAYER, A.: Über Konstitution und Genitaltumoren. Münch. med. Wschr. 1924 II, 1673. — Klinik der Ovarialtumoren. HALBAN-SEITZ' Handbuch der Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 5, Teil 2, S. 799. 1926. — MERLINI, A.: I fibromi uterini dal punto di vista

famigliari ed ereditario. *Clin. obstetr.* **28**, 543 (1926). — MILLER, J. W.: Dermoidcysten des Ovariums. Ihre Anatomie und Klinik. *Ber. Gynäk.* **3**, 193, 352, 433 (1924). — MÜLLER-CARIOBA: Zur Strahlentherapie der Myome und Carcinome. *Zbl. Gynäk.* **1907**.

NOVAK: Über die wechselseitigen Beziehungen zwischen Konstitutionsanatomien und Veränderungen der weiblichen Genitalien. *NOTHNAGELS Handbuch der inneren Medizin.* Wien u. Leipzig 1912. — NÜRNBERGER, L.: Die gutartigen und bösartigen Neubildungen der Tuben. *VEIT-STOECKELS Handbuch der Gynäkologie*, Bd. 7. 1932.

OLSHAUSEN: Krankheiten der Ovarien, 1886. — OMORI, H.: Klinische und anatomische Beiträge zur Lehre vom metastatischen Eierstockskrebs. *Inaug.-Diss. Würzburg* 1904. — OMORI u. KIEDA: Zweiter Bericht über 100 Ovariectomien. *Zbl. Gynäk.* **1892**, 1009.

PAPE: Über allgemeine konstitutionelle Verhältnisse bei Myoma uteri. *Z. Konstit.lehre* **11**, 444 (1925). — PEHAN, H. v.: Ätiologie, Symptomatologie, Diagnostik und operative Behandlung der Myome. *VEIT-STOECKELS Handbuch der Gynäkologie*, Bd. 6, Teil 2. 1931. — PELLER: Die Krebsfrequenzen und die Frage der Krebszunahme. „Die Krebskrankheit.“ Wien: Julius Springer 1925. — PETIT-DUTAILLIS: Pathogenese der Uterusfibrome und gegenwärtige Indikationsstellung für ihre Behandlung. *Gynécol. Paris* **23**, 321 (1924). — PFANNSTIEL: Die Erkrankungen der Eierstöcke und der Nebeneierstöcke. *VEIT-STOECKELS Handbuch der Gynäkologie*, Bd. 4, Teil 1. 1908.

RAUNDE: De l'hérédité dans l'étiologie des corps fibreux de l'utérus. *Gaz. méd.* **1898**. — RÖHRIG: Zur Ätiologie der Uterusfibroide. *Berl. klin. Wschr.* **14**, 433 (1877). — ROSANOFF: Ovariectomie im Kindesalter. *Jber. Geburtsh.* **1910**, 143. — Krebs des Eierstocks bei einem 5jährigen Mädchen. *Dtsch. med. Wschr.* **1911 II**, 2340.

SCHINZ, H. R. u. FR. BUSCHKE: Krebs und Vererbung. Leipzig: Georg Thieme 1935. — SCHMIDT, H. H.: Über konservative Myomoperationen mit besonderer Berücksichtigung des ovariellen Ursprungs der Myomblutungen. *Z. Geburtsh.* **84** (1923). — Ungewöhnliche Myomfälle. *Zbl. Gynäk.* **1923**, 2. — SCHMITZ, E. F.: Malignant endothelioma of the ovary. *Amer. J. Obstetr.* **9**, 247 (1925). — SCHOTTLÄNDER: Über die von den Genitalgeschwülsten des Weibes ausgehenden metastatischen Geschwülste usf. *FRANKL-HOCHWART: Die Erkrankungen der weiblichen Genitalien in Beziehung zur inneren Medizin.* Wien: Alfred Hölder 1913. — SCHROEDER, C.: *Handbuch der Krankheiten der weiblichen Geschlechtsorgane.* Leipzig: F. C. W. Vogel 1884. — SCHUHMACHER: Ovarialtumoren bei Neugeborenen. *Arch. Schiff- u. Tropenhyg.* **16** (1912). — Ovarialtumor bei einem Negerweib. *Z. Krebsforsch.* **11**, 129 (1912). — SEITZ, L.: Ovarialhormone als Wachstumsursache der Myome. *Münch. med. Wschr.* **1911 I**. — SIPPPEL: Cystadenoma serosum papillare, von einem dritten Ovarium ausgehend. *Mshr. Geburtsh.* **31**, 379 (1910). — Drei Schwestern mit Dermoid des Ovariums. *Zbl. Gynäk.* **1924**, 3. — SPANNOCKI, T.: Contributs alla ereditarieta dei fibromi dell'utero. *Arch. ital. Ginec.* **1899**.

THEILHABER: Zur Lehre von der Entstehung der Uterustumoren. *Münch. med. Wschr.* **1909 I**. — Der Zusammenhang von Myomen mit internen Erkrankungen. *Mshr. Geburtsh.* **1910**. — Zur Ätiologie der Myome und Carcinome des Uterus. *Z. Krebsforsch.* **1910**.

VEIT: *Handbuch der Gynäkologie*, 1907. — VERSCHUER, O. v.: Die vererbungsbiologische Zwillingsforschung. *Erg. inn. Med.* **31**, 35 (1927). — VERSLUYS, J. J.: Zwillingspathologischer Beitrag zur Ätiologie der Tumoren. *Z. Krebsforsch.* **41**, 239 (1934).

WAALER, GEORG H. M.: Über die Erblichkeit des Krebses. Oslo: J. Dubward 1931. — WALTHARD, M.: Zur Ätiologie der Ovarialadenome. *Z. Geburtsh.* **49**, 233 (1903 II). — WAARDENBURG, P. J.: *Z. Abstammungslehre* **62** (1932). — WARTHIN: The further study of an cancer family. *J. Canc. Res.* **9**, 2 (1925). — WEHEFRITZ, E.: Die Strahlenbehandlung der Myome. *Ber. Gynäk.* **16**, 337 (1929 II). — WEISCHER, F.: Kystoma serosum simplex permagnum. *Zbl. Gynäk.* **37** (1923). — WINCKEL, F. v.: Über Myome des Uterus in ätiologischer Beziehung. *Slg klin. Vortr.* **98**, 735 (1876). — WOHLLAIB: Erblichkeit der Dermoidcysten des Ovariums. *Inaug.-Diss. München* 1921.

YAMASAKI, M.: Beitrag zur Ätiologie der Ovarialdermoide. *Mshr. Geburtsh. u. Gynäk.* **33**, 63 (1911 I).

IX. Keimschädigung.

BARDEEN, C. R.: Abnormal development of toad ova fertilized by spermatozoa exposed to Roentgen-Rays. *J. of exper. Zool.* **4**, 1 (1907). — BERTHOLET, E.: Action L'alcoholisme sur les organes de l'homme et sur les glandes reproductrices. Lausanne, Frankfurt 1913. — BLUHM, AGN.: Familiärer Alkoholismus und Stillfähigkeit. *Arch. Rassenbiol.* **5**, 635 (1908). — Die Stillungsnot, ihre Ursachen und ihre Bekämpfung, 1909. — Der Einfluß der gewerblichen Gifte auf den Organismus der Frau. *Schriften des ständigen Ausschusses zur Förderung der Arbeiterinteressen.* Jena 1910. — Zur Frage der generativen Tüchtigkeit der deutschen Frau und der rassenhygienischen Bedeutung der ärztlichen Geburtshilfe. *Arch. Rassenbiol.* **1912**. — Hygienische Fürsorge für Arbeiterinnen und deren Kinder. *WEYLS Handbuch der Hygiene*, Bd. 7. Leipzig 1914. — Alkohol und Nachkommenschaft. *Z. Abstammungslehre* **28** (1922). — Zum Problem „Alkohol und Nachkommenschaft“. *Arch. Rassenbiol.* **24**, 12 (1930). — Über eine entgegengesetzt gerichtete Mutation und Modifikation,

bewirkt durch ein und dasselbe Agens (Alkohol). Biol. Zbl. **50** (1930). — BRAUER: Die abnehmende Fruchtbarkeit der berufstätigen Frau, 1921.

CAROZZI: Juchiesta igienico-sanitaria nell industria poligrafica in Italia. Ref. Arch. Frauenkde u. Konstit.forsch. **3**, 113. — COLE, L. J. and L. F. BACHHUBER: The effect of lead on the germ of the male rabbit and fowl as indicated by their progeny. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **12**, 24 (1914).

DÖDERLEIN, A.: Strahlenbehandlung und Nachkommenschaft. Dtsch. med. Wschr. **1928 II**, 1667. — Gibt es eine Strahlenschädigung der Nachkommenschaft? Mschr. Geburtsh. **66**, 178. — McDOWELL, E. C.: Alcohol and white rats: a study of fertility. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **19**, 69 (1921). — Experiments with alcohol and white rats. Amer. Naturalist **56**, 289 (1922). — The effect of high doses of alcohol upon the oestrus cycle and on the number of corpora lutea and praenatal mortality in the mouse. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **21**, 480 (1924). — Reproduction in alcoholic mice I. Treades females usf. Roux' Arch. **109** (1927).

ECKSTEIN, A.: Einfluß qualitativer Unterernährung auf die Funktion der Keimdrüsen. Pflügers Arch. **201**, 16 (1923). — ELLINGER, FR.: Die biologischen Grundlagen der Strahlenbehandlung. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1935 u. Strahlenther., Sonderbd. **20**. EYMER, H.: Die Entwicklung der gynäkologischen Strahlentherapie. Ther. Gegenw. **1917**, 121.

FETSCHER: Vererbung und Alkohol. Internat. Z. Alkoholism. **1929**, H. 6. — FÉRÉ, CH.: De l'influence de la nicotine injectée dans l'albumen sur l'incubation de l'oeuf de poule. C. r. Soc. Biol. Paris **1895**, 11. — FLASKAMP, W.: Über Röntgenschäden und Schäden durch radioaktive Substanzen. Strahlenther. Sonderbd. **10—12**. — Zur Frage der Schädigung der Nachkommenschaft durch Röntgenstrahlen. Strahlenther. **24**, 282. — FOREL, A.: Alkohol und Keimzellen. Münch. med. Wschr. **1911 II**. — Alkohol und Keimverderbnis. Bericht 13. Kongr. gegen den Alkoholismus, Haag 1911, S. 162. — Alkohol und Keimzellen (blastophthorische Entartung). (Votr. Kongr. gegen den Alkoholismus im Haag.) Münch. med. Wschr. **1932 II**, 2596. — FORSTER, A.: Versuche über den Einfluß der chronischen Bleivergiftung auf den Vaginalzyklus der Ratte. Endokrinol. **4**, 260 (1929). — FRETZ, G. P.: Alcohol en Kiembeschadiging. Voordracht. De Wegwijzer **1924**. — Over Ontaarding. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **69**, 1699 (1925). — Alcohol en erfelykheid. Mensch en Maatschappij **1926**. — Alcohol en eugeniek. Feestbundel Dr. H. KLINKERT. Rotterdam: Brusse 1927. — Erfelijheidsonderzoek van vijf gevallen van de ziekte van v. RECKLINGHAUSEN. Genetica **1929**, 347. — Keimgifte. Arch. Rassenbiol. **24**, 83 (1930). — Alcohol and the other germ poisons. Martinus Nijhoff 1931. — Kiemvergiften. Mensch en Maatschappij [also Keimgifte. PLOETZ-Festschrift, Arch. Rassenbiol. **34** (1930)] 1931. — FISCHER, E.: Strahlenbehandlung und Nachkommenschaft. Dtsch. med. Wschr. **1929 I**.

GELLER, FR. CHR.: Neuere Untersuchungen über den Einfluß der Röntgenstrahlen auf das Ovarium. Ber. Gynäk. **19**, 433. — GUTHMANN, H. u. BOTT: Über die temporäre Röntgenmenopausierung. Z. Geburtsh. **90**, 263 (1928). — Strahlenther. **23**, 488 (1926). — Keimschädigung durch Röntgenstrahlen. Ber. Gynäk. **30**, 8 (1936). — GYLLENSVÄRD, C.: Bidrag till frangan om alkoholverkningsars ärflighet. Inaug.-Diss. Stockholm 1923.

HÄMMERLING, J.: Dauermodifikationen. BAUR-HARTMANN: Handbuch der Vererbungswissenschaft. Berlin: Gebrüder Bornträger 1929. — HANSON, FR. BL. u. V. HANDRY: The effects of alcohol fumes on the albino rat: Introduction and sterility data for the first treated generation. Amer. Naturalist **57**, 532 (1923). — HANSON, F. B. and F. HEYS: Correlation of Body Weight, Body Length and Tail Length in normal and alcoholic Albino-Rats. Genetics **9**, 368 (1924). — Do albino-rats having ten generations of alcoholic ancestry inherit resistance to alcohol fumes? Amer. Naturalist **61**, 43 (1927). — HARMS, J. W.: Körper und Keimzellen, Bd. 2. Berlin: Julius Springer 1926. — HEIMANN, FRITZ: Über Schwachbestrahlung. Klin. Wschr. **1925 II**. — Eierstockschwachbestrahlung und Schwangerschaft. Strahlenther. **24**, 733. — HERTOGHE: Der chronische gutartige Hyperthyreoidismus. München 1900. — HERTWIG, O.: Die Radiumkrankheit der tierischen Arch. mikrosk. Anat. **1911**. — Der Alkohol in seiner Wirkung auf die Fortpflanzungszellen. Jkurse ärztl. Fortbildg **26 I**, 50 (1935). — HERTWIG, P.: Die künstliche Erzeugung von Mutationen und ihre theoretischen und praktischen Auswirkungen. Z. Abstammungslehre **61**, 1 (1932). — HINTZELMANN, U.: Mikroskopische Untersuchungen an den innersekretorischen Organen vitaminarm (Vitamin A) ernährter Ratten. Arch. f. exper. Path. **100**, 35 (1923). — HIRSCH, M.: Leitfaden der Berufskrankheiten der Frau. Stuttgart: Ferdinand Enke 1919. — HOFSTÄTTER, R.: Experimentelle Studie über die Einwirkung des Nicotins auf die Keimdrüsen und auf die Fortpflanzung. Virchows Arch. **244**, 183 (1923).

JAKOWICKI, W.: Einfluß des Morphiums auf die Zeugungsfähigkeit. Ginek. polska **11**, 542 (1931). — JORÈS, L.: Über die pathologische Anatomie der chronischen Bleivergiftung des Kaninchens. Beitr. path. Anat. **31**, 183 (1902).

KOSTISCH, A.: Action de l'alcoolisme expérimental sur la testicula. Inaug.-Diss. Straßburg 1921.

LENZ, F.: Erbänderung durch Röntgenstrahlen. Münch. med. Wschr. 1927 II. — Zur Frage der Röntgenschäden der Erbmasse in ihrer Bedeutung für das praktische Handeln des Arztes. Münch. med. Wschr. 1932 I, 604. — LOEB u. ZÖPPRITZ: Die Beeinflussung der Fortpflanzungsfähigkeit durch Jod. Dtsch. med. Wschr. 1914. — LUNDBORG: Der Einfluß der Industrialisierung auf die Rasse und die Volksgesundheit. Arch. soz. Hyg. 14, 4 (1921).

MULLER, H. J.: Radiation and Genetics. Amer. Naturalist 64, 220 (1930).

NAUJOKS, H.: Fertilität und Nachkommenschaft früherer Röntgenassistentinnen. Strahlenther. 32 (1929).

PEARL, R.: The experimental modification of germ-cells I—III. J. of exper. Zool. 22 (1917). — PICTET, A.: Resultats négatifs d'expériences d'alcoolisme sur le cobayes. Sur l'apparition des cobayes anormaux dans les lignées non alcoolisées. C. r. Soc. phys. et hist. natur. Genève 41, 29 (1924). — POHLISCH, K.: Alkohol und Nachkommenschaft. Internat. Z. Alkoholism. 1929, H. 6. — Alkohol. Fortschr. Neur. 2, 417 (1930).

RENNERT, O.: Über eine hereditäre Form chronischer Bleivergiftung. Arch. Gynäk. 18, 109 (1881). — ROST, E. u. G. WOLF: Zur Frage der Beeinflussung der Nachkommenschaft durch den Alkohol im Tierversuch. Arch. f. Hyg. 95, 140. — RÜDIN, E.: Der Alkohol im Lebensprozeß der Rasse. Bericht 9. internat. Kongr. gegen den Alkohol, Bremen, April 1903, S. 95.

SADONO, ARCANGELTO: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Nicotins auf die Genitalfunktion der Frau. Inst. Ostet. Ginecol. Univ. Napol. Arch. Ostetr. 41, 559 (1934). — SEISER, A. u. H. LITZNER: Bleivergiftung. Erg. Med. 13, 370 (1929). — SPINNER: Arbeitsschutz und gewerbliche Vergiftungen. Bern 1913. — STAEMMLER, M.: Nicotin und Keimdrüsen. Münch. med. Wschr. 1937 I, 658. — STIEGLITZ, L.: Eine experimentelle Untersuchung über Bleivergiftung. Arch. f. Psychiatr. 24, 1. — STIEVE, H.: Umweltbedingte, nicht durch Röntgenstrahlen veranlaßte Keimdrüsenbeschädigung. Strahlenther. 37, 491. — Untersuchungen über die Wechselbeziehungen zwischen Gesamtkörper und Keimdrüsen. II. Beobachtungen und Versuche an männlichen Hausmäusen und Feldmäusen. Arch. mikrosk. Anat. 99 (1923). — Untersuchungen über die Wechselbeziehungen zwischen Gesamtkörper und Keimdrüsen II. und III. Arch. mikrosk. Anat. 99, 390 (1923). — Z. mikrosk.-anat. Forsch. 1, 491 (1924). — Der Einfluß des Coffeins auf die Fortpflanzung des Russenkaninchens. Z. mikrosk.-anat. Forsch. 15, 599 (1928). — Umweltbedingte, nicht durch Röntgenstrahlen veranlaßte Keimdrüsenbeschädigungen. DÖDERLEIN-Festschrift. Strahlenther. 37, 491 (1930). — STOCKARD, CH.: The influence of alcohol on embryonic development. Amer. J. Anat. 10 (1910). — Alcohol as a selective agent in the improvement of racial stock. Brit. med. J. 3215, 255 (1922). — Alcohol a factor in eliminating racial degeneracy. Amer. J. med. Sci. 167, 469 (1924). — STOCKARD, CH. and DOROTHY M. CRAIG: An experimental study of the influence of alcohol on the germ cells and developing embryos of mammals. Arch. Entw.mechan. 35, 569 (1913). — STOCKARD, CH. and G. PAPANICOLAOU: A further analysis of heredity transmission of degeneracy and deformities by the descendants of alcoholized mammals. Amer. Naturalist 50, 65 (1916). — Further studies on the modifications of germ cells in mammals. The effect of alcohol on treated guinea-pigs and their descendants. J. of exper. Zool. 26, 119 (1918). — STUBBE, H.: Spontane und strahleninduzierte Mutabilität. Leipzig: Georg Thieme 1937.

TAGUET, H.: De l'hérédité dans l'alcoolisme. Ann. méd.-psychol., V. s. 18 (1877). — TIMOFÉEFF-RESOVSKY, H. A.: Die bisherigen Ergebnisse der Strahlengenetik. Erg. med. Strahlenforsch. 5, 129 (1931). — Experimentelle Mutationsforschung in der Vererbungslehre. Dresden: Theodor Steinkopff 1937.

UNBEHAUN, G.: Untersuchungen über die Einwirkung des Nicotins auf das Ovarium der weißen Maus. Arch. Gynäk. 147, 371 (1931). — Arch. Frauenkde u. Konstit.forsch. 14 (1928).

WEICHSELBAUM: Über Veränderungen der Hoden bei chronischem Alkoholismus. Verh. dtsh. path. Ges. 1910. — WEICHSELBAUM, A. u. J. KYRLE: Über die Veränderungen der Hoden bei chronischem Alkoholismus. Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl., Abt. 3, 120; 121, 51. — WELLER, C. V.: The blastophthoric effect of chronic lead poisoning. J. metabol. Res. 33, 271 (1915). — Degenerative changes in the male germinal epithelium in acute alcoholism and their possible relationship to blastophthoria. Amer. J. Path. 6, 1 (1930).

ZINN, W.: Über akute Bleivergiftung. Berl. klin. Wschr. 1921, 1093.

Mehrlingsbildung bei Säugetieren.

Von R. LOTZE, Stuttgart.

Mit 11 Abbildungen.

Jede Tierart ist mit ihrer Vermehrung auf das Maß der Gefährdung eingestellt der sie unter natürlichen Verhältnissen unterliegt. In der Auswirkung von Vermehrungsziffer und Vernichtungsziffer stellt sich für die Art ein biologisches Gleichgewicht her. Das Maß der Fortpflanzung im ganzen und die Zahl der Jungen des einzelnen Wurfs im besonderen sind artspezifisch. Wieviele Junge auf einmal entstehen, hängt davon ab, wie viele Eier sich aus den Eierstöcken des Muttertieres in der Brunstperiode loslösen und damit zur Befruchtung gelangen können. Eine recht große Zahl von Säugetieren bringt bei einer Geburt nur *ein* Junges zur Welt; es sind vor allem die großen, verhältnismäßig wenig gefährdeten Formen. Bei ihnen ist es die Regel, daß in einer Brunstperiode nur *ein* Ei zur Reife gelangt. Bei den meisten dieser einfrüchtigen Arten kommt es nun allerdings in Ausnahmefällen immer wieder vor, daß zwei Junge, Zwillinge, unter Umständen sogar Drillinge und höhere Mehrlinge geboren werden. Als Erklärung liegt ohne weiteres die Annahme nahe, daß sich ausnahmsweise zwei oder mehr Eier losgelöst haben (*Polyovulation*) und zur Befruchtung gelangt sind.

Daneben besteht aber auch noch eine andere Möglichkeit der Mehrlingsbildung. Beim Menschen sind von jeher Zwillingspaare aufgefallen, die eine ganz ungewöhnliche Ähnlichkeit aufweisen; die Gesamtheit aller für solche Zwillinge ermittelter Tatsachen macht es zur Gewißheit, daß sie aus *einem* befruchteten Ei durch nachträgliche Spaltung des Keims hervorgegangen sind, daß sie *eineiige Zwillinge* darstellen. Ihre Erbgleichheit, die aus der Entstehung aus *einem* befruchteten Ei folgt, gibt die einzigartige Möglichkeit, mit Hilfe der Untersuchung solcher Zwillinge die Anteile von Erbgut und Umwelt an der Herausbildung des Erscheinungsbildes voneinander zu trennen. Auf Grund dieser Tatsache hat sich die Zwillingsmethode zu einer ungemein wertvollen und ergebnisreichen Methode menschlicher Erbforschung entwickelt. Die Zwillingforschung beim Menschen macht es nun wünschenswert, auch die biologischen Grundlagen der Mehrlingsbildung bei den Tieren, insbesondere den Säugetieren, möglichst gründlich zu kennen. Es ist zu hoffen, daß auf diese Weise ein tieferer Einblick in die menschliche Zwillingbiologie gewonnen werden kann, daß es möglich wird, die Verhältnisse beim Menschen in weitere und größere Zusammenhänge hineinzustellen. Insbesondere in zwei Punkten ist von einer solchen vergleichenden Betrachtung eine vertiefte Einsicht zu erhoffen: in der Frage nach dem Vorhandensein von Erbanlagen für das Vorkommen von Mehrlingsgeburten und in der Frage nach der Art der Entstehung *eineiiger* Mehrlinge.

Es ist verständlich, daß für eine vergleichende Untersuchung der tierischen Mehrlingsbildung in erster Linie die *Haustiere* in Betracht kommen. Für sie liegt zum Teil schon heute ein recht reiches Material vor.

Beim **Rind** ist das Vorkommen von Zwillingen und höheren Mehrlingen von allen Haustieren weitaus am besten bekannt. Aus einem Gesamtmaterial von über 64000 Geburten hat RICHTER errechnet, daß Zwillingsgeburten beim Rind 2% der Gesamtzahl der Geburten ausmachen; auf 50 Geburten käme damit eine Zwillingsgeburt. Dabei zeigte sich deutlich, daß die Zwillingshäufigkeit nach den einzelnen Rinderrassen verschieden ist; sie wechselte innerhalb der untersuchten Rassen von 1,5—4%.

Ähnliches fand JOHANSSON bei schwedischen Rinderrassen. Für das schwedische rotbunte Vieh ergaben sich bei 53 554 Geburten 1,85% Zwillingsgeburten, für die schwedischen Landrassen aus 3751 Geburten 1,81% Zwillingsgeburten, dagegen für das schwedische schwarzbunte Niederungsvieh aus 11 837 Geburten 3,35% Zwillingsgeburten.

Die durchschnittliche Häufigkeit der Zwillingsgeburten beim Rind von etwa 2% übertrifft damit diejenige beim Menschen (im Deutschen Reich etwa 1,2% der Geburten, d. h. auf etwa 85 Geburten eine Zwillingsgeburt). Die Häufigkeit der Zwillingsgeburten nimmt mit dem Alter der Kuh bei der Geburt etwa bis zum 9. Jahr zu, nachher aber wieder ab. Ganz Entsprechendes ist beim Menschen festgestellt worden. Höhere Mehrlinge (bis zu Siebenlingen) sind auch beim Rind beobachtet worden; sie scheinen aber verhältnismäßig seltener zu sein als beim

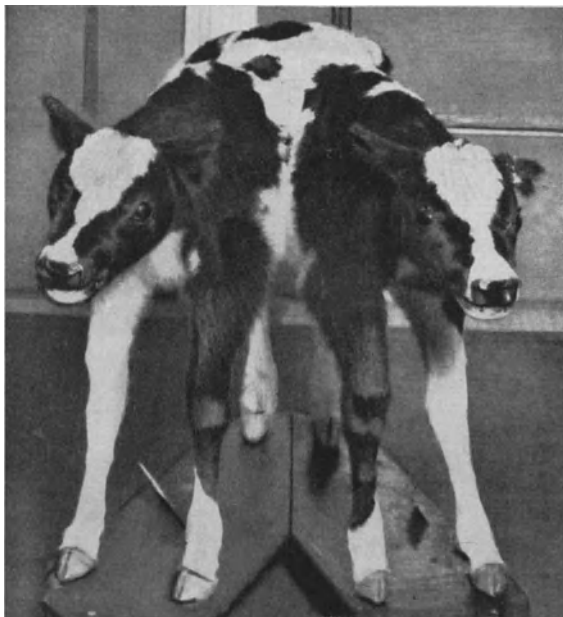


Abb. 1. Doppelmißbildung beim Rind (vordere Verdopplung). Die spiegelbildlich vollkommen gleiche Schreckung der beiden Hälften läßt ihre Erbgleichheit erkennen. (Nach JOHANSSON 1932.)

Menschen, wo ihre Häufigkeit dem sog. HELLINSchen Gesetz folgt (vgl. hiezu das folgende Kapitel von WEHEFRITZ).

Zwillingengeburt sind beim Rind im allgemeinen nicht erwünscht. Zwillinge sind meist schwächlich und weniger lebensfähig als Einlinge. Nach JOHANSSON ist die Zahl der totgeborenen Kälber viel höher als bei Einlingen (4,93% gegenüber 0,93%), ebenso die Sterblichkeit in den ersten Wochen nach der Geburt (12,55% gegenüber 4,15%); auch schließen sich für das Muttertier an die Geburt von Zwillingen viel häufiger Nachkrankheiten an als bei Einzelgeburten. Dazuhin tritt bei ungleichgeschlechtigen Rinderzwillingen eine Erscheinung auf, die zwar in allgemein biologischer Hinsicht außerordentlich interessant, für den Züchter aber recht unerwünscht ist. Bei solchen Zwillingen ist das männliche Kalb von normaler Beschaffenheit, das weibliche Kalb dagegen meist (in 92% der Fälle) ein *Zwitter* (engl. free-martin).

Die Ursache dieser merkwürdigen Erscheinung ist durch KELLER und LILLIE folgendermaßen geklärt worden: Zwischen den Blutkreisläufen der beiden Zwillingsembryonen besteht in der ganz überwiegenden Zahl der Fälle eine Verbindung durch Verzweigung von Gefäßen. Nun wird die männliche Geschlechtsdrüse früher reif als die weibliche. Im Hoden des männlichen Tieres wird zu einer Zeit, da die weibliche Geschlechtsdrüse des anderen Zwillinges noch nicht tätig ist, schon männliches Geschlechtshormon erzeugt. Dieses geht

durch die Verbindung der Kreisläufe auch in den Körper des weiblichen Zwillinges über, hemmt hier die Entwicklung der Geschlechtsorgane und führt sogar zu einer zusätzlichen Bildung männlicher Organe. Dieses der Erbanlage nach weibliche Kalb wird dadurch zum unfruchtbaren Zwitter.

Für die Rinderzwillinge wurde bis vor nicht langer Zeit angenommen, daß sie durchweg zweieiiger Entstehung seien. Seitdem die Zwillingforschung beim Menschen immer stärkeres Interesse auf sich zog, wurde aber die Frage aufgeworfen, ob nicht auch beim Rind neben den — sicher die weit überwiegende Mehrzahl bildenden — zweieiigen Zwillingen vereinzelt auch *eineiige Zwillinge* vorkämen. Das Vorkommen von *Doppelmißbildungen* beim Rind deutete auf eine solche Möglichkeit hin. Eineiige Zwillinge und Doppelmißbildungen stehen in *einer* Linie; beide entstehen aus der Spaltung eines einheitlichen Keims. Bei den Doppelmißbildungen erfolgt die Spaltung nur unvollständig; falls sie zur völligen Trennung der beiden Teile führt, so entstehen eineiige Zwillinge (vgl. Abb. 1).

Eineiige Zwillinge sind auf Grund ihrer Entstehungsergbleich und damit von einer Ähnlichkeit, die weit über die gewöhnliche Geschwisterähnlichkeit hinausgeht und bis zur völligen Ununterscheidbarkeit gehen kann. In den Jahren 1922—1930 wurden in der amerikanischen Literatur einige Fälle beschrieben, bei denen eine ganz außerordentliche Ähnlichkeit von Rinderzwillingen ihre eineiige Entstehung vermuten ließ. 1930 griff sodann KRONACHER, der schon lange vorher ein ungemein ähnliches Rinderzwillingpaar kennengelernt hatte, die Frage auf; er forderte die Tierzüchter zu systematischer Beobachtung auf. Der Erfolg war, daß ihm bald eine größere Zahl solcher Rinderzwillinge gemeldet wurde. Auf Grund der Untersuchung dieser Paare konnte KRONACHER schon 1932 die Grundlagen einer *Zwillingforschung beim Rind* schaffen; sie entspricht in Methode und Ergebnissen vollständig der Zwillingforschung beim Menschen.

KRONACHER hat 1932 und 1936 eine größere Zahl von Rinderzwillingen beschrieben, deren Ähnlichkeit zum Teil ganz unerhört weit geht; gleich waren Form und Maße von Kopf, Rumpf und Gliedmaßen, Besonderheiten in der Bildung der Augen, Ohren, Zähne, die Linien und Felderzeichnungen des Nasenspiegels (des sog. „Flotzmauls“), die Beschaffenheit der Haut und der Haare, der Haarwirbel, der Färbung, der Form der Scheckung usw. (vgl. Abb. 2—4). Gleich erwiesen sich auch physiologische Eigenschaften wie die Milchleistung, ebenso die psychischen Eigenschaften, das Temperament und das Verhalten zum Menschen. Die Ähnlichkeit ist bei solchen Zwillingspaaren so groß, daß sie auf völliger Erbgleichheit beruhen muß; eine solche kann aber nur auf dem Weg der eineiigen Zwillingbildung entstehen.

Der Nachweis des Vorkommens eineiiger Zwillinge beim Rind aus der Ähnlichkeit will zunächst nicht voll befriedigen und ganz ausreichend erscheinen; es ist deshalb noch nach weiteren Beweisen für ihr Auftreten zu suchen. Daß sich unter der Gesamtzahl der Rinderzwillinge solche eineiiger Entstehung befinden müssen, läßt sich statistisch mit Hilfe der WEINBERGSchen *Differenzmethode* nachweisen.

Wenn das Geschlecht bei der Befruchtung bei zweieiigen Zwillingen in derselben Weise bestimmt wird wie bei einer Einlingsgeburt, so müssen nach den Regeln der Wahrscheinlichkeit ebensoviel gleichgeschlechtige als ungleichgeschlechtige Zwillingspaare entstehen. Nun sind von JOHANSSON in einem Material von 2988 Zwillinggeburten 46,99% verschieden-geschlechtige Paare festgestellt worden. Den 46,99% verschiedengeschlechtigen und damit sicher zweieiigen Zwillingspaaren entsprechen ebenso viele gleichgeschlechtige zweieiige Paare; die restlichen 6,02% müssen eineiige Zwillinge sein. An einem kleineren Material von 1516 Zwillinggeburten errechnete PER JUFF schon vor JOHANSSON mit derselben Methode 2,12% eineiige Zwillinge. Die beiden Ergebnisse stimmen zwar im zahlenmäßigen Ergebnis nicht ganz überein; sie sind aber trotzdem auf alle Fälle ein Beweis dafür, daß eineiige Zwillinge beim Rind tatsächlich vorkommen.

Ihre Häufigkeit ist sicher größer, als zunächst angenommen wurde; sie erreicht aber nicht die verhältnismäßige Häufigkeit der eineiigen Zwillinge beim Menschen, bei dem (nach den Zahlen für das deutsche Reich) 25% der Zwillinggeburten eineiiger Entstehung sind.

Wenn die Statistik nur allgemein das Vorkommen von eineiigen Zwillingen beweisen kann, so handelt es sich darüber hinaus darum, im Einzelfall eineiige Rinderzwillinge als solche zu erkennen. Eine (beim Menschen nicht vorhandene) Möglichkeit liegt in der Untersuchung der Eierstöcke der Mutterkuh auf die *Zahl der vorhandenen Gelbkörper*. Nach der Geburt der Zwillinge ist ihre Feststellung durch Abtasten der Eierstöcke des Muttertieres möglich, eine Untersuchung, die allerdings geübte Fachspezialisten braucht. Sie verbürgt zwar auch beim sicheren Nachweis nur *eines* Gelbkörpers noch keine völlige Gewißheit der eineiigen Entstehung, da auch Follikel mit zwei Eiern vorkommen können; sie hat aber in einer Reihe von Fällen gezeigt, daß die vollkommene Ähnlichkeit zweier Zwillingenkälber mit dem Vorkommen nur *eines* Gelbkörpers verbunden ist.

Für menschliche Zwillinge ist bis vor kurzem der *Eihautbefund* als sicherer Entscheid für die Art der Zwillingbildung angesehen worden. Die frühere Ansicht, daß alle in *einem* Chorion geborenen Zwillinge eineiiger, alle in getrennten Chorien geborenen Zwillinge zweieiiger Entstehung seien, mußte allerdings dahin berichtet werden, daß wohl alle Zwillinge mit *einem* Chorion eineiig sind¹, die Zwillinge mit zwei Chorien aber zum kleineren Teil auch eineiig sein können. Es lag nahe, auch beim Rind die Eihautverhältnisse von Zwillingen zu untersuchen. Hierbei fanden KELLER und TANDLER bei 161 Zwillingspaaren (darunter ungefähr die Hälfte ungleichgeschlechtig und damit sicher zweieiig) nur 3mal getrennte Chorien; in allen anderen Fällen waren die Chorien fest vereinigt, miteinander zu einem einheitlichen Chorion verschmolzen. Das Vorhandensein eines einzigen Chorions ist demnach bei Rinderzwillingen die Regel; damit scheidet der Eihautbefund, der beim Menschen trotz der neuen Erkenntnisse immer noch eine beschränkte Bedeutung für die Eiigkeitsbestimmung besitzt, beim Rind für diesen Zweck ganz aus.

Damit bleibt auch beim Rind praktisch keine andere Möglichkeit der Zwillingdiagnose als der des Vergleichs einer Vielzahl von Merkmalen auf ihre Ähnlichkeit (*polysymptomatische Ähnlichkeitsdiagnose*). KRONACHER hat eine solche Ähnlichkeitsprüfung für Rinderzwillinge ausgebildet. Wenn dagegen schon grundsätzliche Einwände erhoben worden sind, so ist auf diese zu entgegnen, daß eine andere Möglichkeit der Erkennung eineiiger Zwillinge praktisch überhaupt nicht besteht. Wenn den Ergebnissen der Ähnlichkeitsdiagnose auch keine vollständige Sicherheit zugeschrieben werden kann, so doch auf alle Fälle eine außerordentlich hohe Wahrscheinlichkeit.

Von wesentlicher Bedeutung ist noch die Frage, ob die *Zwillingsträchtigkeit beim Rind auf erblicher Grundlage* beruht. Die Tatsache, daß die Häufigkeit der



Abb. 2. Eineiige Rinderzwillinge.
(Nach KRONACHER 1932.)

¹ Nach v. VERSCHUER (briefliche Mitteilung) hält die Ansicht, daß auch bei zweieiigen Zwillingen Monochorie vorkommen könne, einer strengen Kritik nicht stand. In seltenen Fällen mag es nach ihm zu einer Atrophie der Scheidewand und damit zu einer sekundären, aber nur scheinbaren Monochorie kommen. Eine echte Monochorie ist ausgeschlossen.

Zwillingsgeburten nach Rassen verschieden ist, deutet schon darauf hin; brauchbare Ergebnisse können aber nur auf dem Weg statistischer Untersuchungen und genealogischer Forschung gewonnen werden. Untersuchungen von JOHANSSON

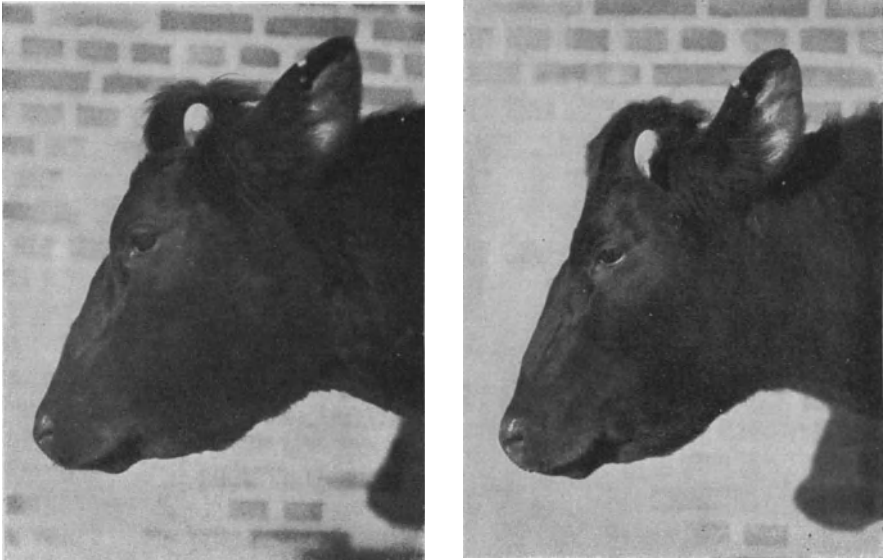


Abb. 3. Eineiige Rinderzwillinge Lotte und Liese. (Nach KRONACHER 1932.)

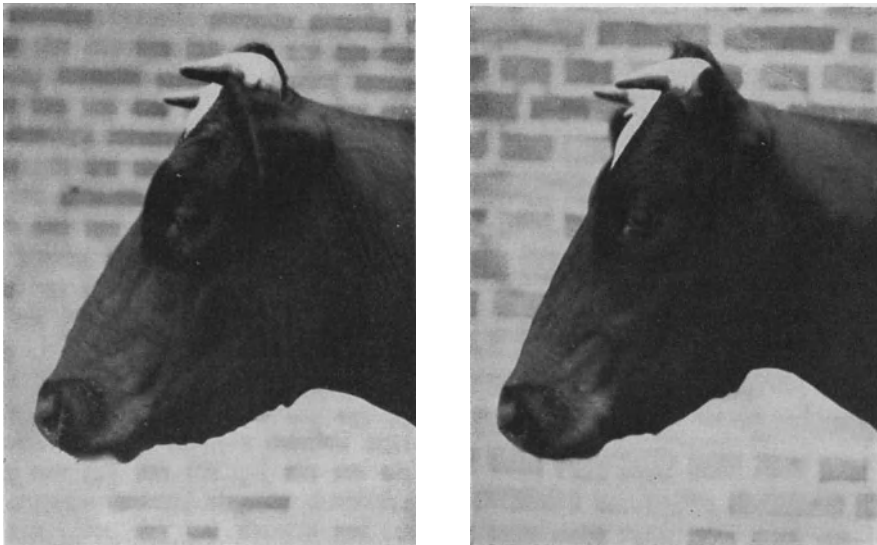


Abb. 4. Eineiige Rinderzwillinge Annelore und Anneliese. (Nach KRONACHER 1932.)

haben ergeben, daß bei Kühen, welche eine Zwillingsgeburt hatten, die Wiederholung einer solchen viel häufiger vorkommt, als der allgemeinen Häufigkeit der Zwillingsgeburten entspricht. Außerdem ergab sich, daß die Zwillingshäufigkeit bei Müttern und Töchtern von Zwillingsgebäuerinnen deutlich erhöht ist.

Diese Erscheinungen deuten darauf hin, daß erbliche Unterschiede in der Veranlagung zur Zwillingsfruchtbarkeit bestehen. In einer Herde schwedischen rotbunten Viehs wurde gefunden, daß ein bestimmter Bulle Töchter mit einer ungewöhnlich hohen Häufigkeit von Zwillingsgeburten erzeugte. Daraus ist zu schließen, daß Mehrlingsgeburten beim Rind, d. h. die Neigung zur Polyovulation, mindestens zum Teil durch Erbanlagen bestimmt werden. Diese können auch durch den Vater übertragen werden; der Einfluß des Vaters kann natürlich erst bei seinen Töchtern in Erscheinung treten. Näheres über den Erbgang und die Zahl der beteiligten Gene kann auf Grund des bisherigen Materials noch nicht gesagt werden.

Beim Pferd gehen die Angaben über die Häufigkeit der Zwillingsgeburten sehr stark auseinander.

KRONACHER gibt an, daß der Anteil der Zwillingsgeburten an der Gesamtheit der Geburten nach einzelnen Zuchten und Zuchtgebieten zwischen 0,3 und 3% schwanke. RICHTER errechnet aus einem großen Sammelmateriale von 10 258 Geburten 1,1% Zwillingsgeburten; das wäre ein Verhältnis von 1 : 91. Unter 28 941 Geburten beim englischen Vollblutpferd fand ROBERTSON 1,76% Zwillingsgeburten, STROEVER bei einem ähnlichen Materiale aus englischen Stutbüchern 1,75%.

Außer Zwillingen sind ganz vereinzelt auch schon Drillinge und Vierlinge beobachtet worden, noch höhere Mehrlingsgeburten nicht mehr.

Zwillingsgeburten sind beim Pferd noch weniger gern gesehen als beim Rind. Pferdezwillinge sind noch mehr als Rinderzwillinge viel schwächer als die Einlinge, zum großen Teil überhaupt nicht lebensfähig; auch die Überlebenden stehen meist dauernd hinter Einlingen zurück. Außerdem wird das Muttertier durch die Zwillingsfruchtbarkeit stark geschwächt und ist Nachkrankheiten mehr ausgesetzt als bei Einlingsgeburten. Ein großer Teil der Zwillinge wird schon überhaupt nicht normal geboren. Die angeführten Zahlen von Zwillingsgeburten beim englischen Vollblut sind dahin zu ergänzen, daß 57% davon Fehlgeburten und Frühgeburten waren. Nach STROEVER waren bei 427 normal geborenen Zwillingspaaren in 270 Fällen beide Zwillinge tot, in 124 Fällen ein Zwilling, und nur in 32 Fällen lebten beide Zwillingsfohlen. Im ganzen kamen also von den voll ausgetragenen Zwillingsfohlen nur 22% lebend zur Welt; diese sind dazu noch in der ersten Lebenszeit viel stärker gefährdet als Einlinge. Fast genau dieselben Zahlen für das Verhältnis der Frühgeburten und Normalgeburten sowie den Hundertsatz der aus Normalgeburten überlebenden Zwillinge berichtet RICHTER.

Über das Vorkommen *eineiiger Zwillinge* beim Pferd liegen noch keine bestimmten Angaben vor; wenn sie vorkommen, was höchst wahrscheinlich ist, so sind sie sicher sehr selten. Ein Nachweis ihres Auftretens, wie er nach der WEINBERGSchen Differenzmethode beim Rind erbracht werden konnte, gelingt für das Pferd nicht, da das statistische Materiale über das Geschlecht der Zwillingsfohlen zu klein und nicht zuverlässig genug ist. Dagegen könnten im Gegensatz zum Rind die Eihautverhältnisse einen Hinweis auf eineiige Entstehung geben. KELLER gibt an, daß er bei allen von ihm untersuchten Zwillingsgeburten beim Pferd stets zwei getrennte Chorion gefunden habe, die höchstens ganz schwach miteinander verklebt gewesen seien. Wenn dies allgemein zutrifft, so könnte aus der Geburt von Zwillingen in *einem* Chorion geschlossen werden, daß eineiige Zwillinge vorliegen. Ein solcher Fall ist von UPPENBORN beobachtet worden. Er sah eine Zwillingsgeburt (Totgeburt) von zwei Stutfohlen in einem gemeinsamen Chorion; die Zwillinge hatten genau dieselbe unregelmäßige Blesse und waren hinten gleich hoch gestieft. STROEVER berichtet von zwei Zwillingsstuten mit so auffallender Ähnlichkeit, daß sie höchst wahrscheinlich eineiige Zwillinge waren.

Da Zwillingsgeburten beim Pferd fast immer einen Schaden für den Züchter bedeuten, so ist es von erheblicher Bedeutung, ob die Zwillingsgeburt beim Pferd auf *Erbanlagen* beruht oder nicht; im ersten Fall sollten Tiere aus Stämmen mit Zwillingsgeburten aus der Zucht ausgeschieden werden, im anderen Fall wäre das nicht nötig. STROEVER kam auf Grund von genealogischen Untersuchungen zu dem Schluß, daß bei Zwillingsgeburten des Pferdes die Vererbung eine wesentliche Rolle spiele. Derselben Ansicht sind KRONACHER und RICHTER. Dagegen fand WRIEDT bei den Müttern und Großmüttern von Zwillingsgebärerinnen keinen höheren als den durchschnittlichen Hundertsatz von Zwillingsgeburten (1,75%). Ebenso fand er, daß Stuten, die als Zwillinge geboren waren, nicht mehr Zwillingsgeburten hatten, als dem Durchschnittshundertsatz entspricht. Er schließt daraus, daß es beim Pferd keine Erbanlage zur Zwillingsgeburt gebe. Die Ansichten stehen sich also in ähnlicher Art gegenüber, wie dies heute noch in dieser Frage auch beim Menschen der Fall ist.

Das Schaf steht auf der Grenze zwischen eingebärenden und mehrgebärenden Tieren. Die einzelnen Rassen zeigen unterschiedliche Fruchtbarkeit, d. h. verschiedene Häufigkeit von Zwillings- und höheren Mehrlingsgeburten. Es gibt Rassen, bei denen die Einlinge die Regel sind, solche mit annähernd gleicher Häufigkeit von Einlingen und Zwillingen und solche, die ganz überwiegend Zwillinge werfen. Bei der Untersuchung verschiedener Unterrassen der Merinoschafe durch RICHTER ergaben sich Zwillingshäufigkeiten von 1—5% und 3—6% je nach einzelnen Herden, für andere, z. B. Merinofleischschafe, 10%. Im Gegensatz dazu sind beim ostfriesischen Milchschaaf Zwillinge die Regel, Drillinge und Vierlinge nicht besonders selten. Unter den Geburten des Wilstermarschschafs fand RICHTER 10,5% Einlinge, 59,3% Zwillinge, 28% Drillinge und 2,2% Vierlinge. Die fruchtbarste Schafrasse scheint das chinesische Schaf zu sein, das zweimal im Jahr je 2—5 Junge wirft. Die Häufigkeit der Zwillingsgeburten steigt bis zum 5. Lebensjahr der Muttertiere. Bei den Schafrassen, bei denen Einlinge die Regel sind, haben die Zwillinge eine höhere Sterblichkeit als bei den Rassen, die überwiegend Zwillinge gebären.

Die Gesamtheit der vorliegenden Tatsachen läßt deutlich erkennen, daß die *Fruchtbarkeit des Schafes erblich bestimmt* ist; sie ist ein Rassenmerkmal. Innerhalb der Rassen zeigen sich dabei noch individuelle Unterschiede nach Familien. Als Erbmerkmal kann die Fruchtbarkeit züchterisch beeinflußt werden. In Deutschland sind bis vor nicht langer Zeit Zwillinge beim Schaf meist als wenig günstig angesehen worden, weil sie lebensschwächer seien. Die Zucht ging daher auf Einlinge; Zwillinge wurden selten. Neuerdings hat sich die Meinung über die Zwillinge weithin geändert. Wo auf Zwillinge gezüchtet wird, ist es möglich, den Hundertsatz der Zwillingsgeburten sehr stark zu erhöhen, sogar so weit, daß sie zur Regel werden. Die Erbanlage zur Zwillingsgeburt ist allerdings nicht allein entscheidend; ein Einfluß der Fütterung auf die Zahl der Zwillingsgeburten ist eindeutig festgestellt worden. Das Wesen der Anlage zur Zwillingsgeburt besteht darin, daß beim Muttertier in der Brunstperiode mehr oder weniger regelmäßig zwei Eier zur Reife gelangen. Dieses Geschehen wird wahrscheinlich durch Vorgänge innersekretorischer Art geregelt. Die Manifestierung der Anlage kann durch gute Ernährung der Mutterschafe gefördert werden.

Über diese allgemeinen Erkenntnisse hinaus hat v. PATOW in einer eingehenden und ergebnisreichen Arbeit den *Erbgang der Anlage zur Zwillingsfruchtbarkeit* beim Schaf weithin geklärt. Das ihm zur Verfügung stehende Material aus Zuchtbüchern von vier Stammherden des deutschen Merinofleischwollschafs

zeigte sofort, daß in einzelnen Familien die Zwillingsgewürfen häufig waren, in anderen sehr selten. Andererseits war auch zu erkennen, daß die Anlage durch Fütterung und Haltung in ihrer Manifestierung stark beeinflußt wird. Es wurde deshalb zunächst versucht, die Wirkung dieser Einflüsse auszuschalten. Die weitere Bearbeitung des so bereinigten Materials ließ erkennen, daß die erbliche Bedingtheit der Zwillingsträchtigkeit verhältnismäßig einfach liegen muß, daß es sich aber jedenfalls nicht um eine dominante Anlage handeln kann. Auf Grund hiervon kam v. PATOW zu der Arbeitshypothese, daß die Anlage in der Hauptsache auf einem einfachen Genpaar beruhe und intermediären Erbgang aufweise. Ein Schaf, das den Faktor für Zwillingsträchtigkeit doppelt führt, würde nach dieser Annahme nur Zwillingsgewürfen haben, ein in bezug auf die Anlage heterozygoter Tier je zur Hälfte Zwillinge und Einlinge, ein Tier ohne den Faktor nur Einlinge. Die Nachprüfung dieser Annahme an dem Material im ganzen und nach einzelnen Familienreihen ergab durchweg eine sehr befriedigende Übereinstimmung. Damit ist der angenommene Erbgang wahrscheinlich gemacht.

Über das Vorkommen von *eineiigen Zwillingen* beim Schaf ist bisher noch kaum etwas bekannt, obwohl das Auftreten auf Grund des Vorkommens von Doppelmißbildungen höchst wahrscheinlich ist.

ADAMETZ beobachtete (nach KRONACHER) ein Paar männlicher Karakulzwillinge, die ihm nach der sonst nicht beobachteten Art des Abbleichens der Haarspitzen am Kreuz, nach der ganz gleichartigen Entwicklung und anderen gemeinsamen Kennzeichen auffielen; er hielt sie auf Grund hiervon für eineiiger Entstehung.

Die Fruchtbarkeit der Ziege ist noch deutlich höher als die des Schafes; die Ziege muß schon zu den mehrgebärenden Tieren gerechnet werden. Nur etwa ein Viertel der Gewürfen bringt Einlinge, drei Viertel bringen Zwillinge und höhere Mehrlinge. Bei einem größeren Material fand RICHTER 26,6% Einlinge, 57% Zwillinge, 13,9% Drillinge, 2,2% Vierlinge und 0,3% Fünflinge. Bei den erstgebärenden Geißen ist der Hundertsatz der Einlinge höher als bei späteren Gewürfen; bei den 2jährigen und älteren Geißen sind nur noch 19% Einlinge festgestellt worden. Einlinge bilden also deutlich die Ausnahme, Zwillinge stellen den Normalfall dar. Das prägt sich auch darin aus, daß Zwillingslämmer normal gedeihen und eher eine geringere Sterblichkeit aufweisen als Einlinge, die infolge größeren Gewichts bei der Geburt oft Schwierigkeiten machen. Bei Drillingen und noch mehr bei Vierlingen oder gar Fünflingen sind die Jungen in zunehmendem Maß weniger lebenskräftig; höhere Mehrlingsgewürfen als Drillinge sind unerwünscht, wenn sich auch in Ausnahmefällen sogar Vierlinge und Fünflinge noch gut entwickelt haben.

In gewissen Familien ist schon eine sehr starke Häufigkeit von höheren Mehrlingen beachtet worden; dies zeigt, daß auch bei der Ziege die Fruchtbarkeit auf Erbanlage beruht.

Das Schwein zählt zu den vielgebärenden Tieren. Die Fruchtbarkeit der einzelnen Rassen ist verschieden; innerhalb der einzelnen Rassen können individuelle Fruchtbarkeitsunterschiede festgestellt werden. Die Zucht geht auf eine Zahl von 12—14 Ferkeln aus, d. h. auf so viele, als der durchschnittlichen Zahl der Zitzen des Schweines entspricht. Eine Ferkelzahl von weniger als sechs ist ungenügend, bei Würfen über 14 sind die Ferkel meist klein und schwächlich.

Ob beim Schwein *eineiige Zwillinge* vorkommen, ist noch nicht geklärt. Monochoriale Zwillinge kommen in seltenen Fällen vor, darunter auch solche

verschiedenen Geschlechts und damit sicher zweieiigen Ursprungs; das einheitliche Chorion muß in diesen Fällen durch sekundäre Vereinigung entstanden sein. HUGHES erwähnt in einer Arbeit über das Vorkommen hormonal bedingter Intersexualität beim Schwein, die ganz der beim Rind beobachteten Erscheinung entspricht, das Vorkommen eineiiger Zwillinge, allerdings ohne eine Angabe, auf Grund welcher Tatsachen die eineiige Entstehung angenommen wurde. Im übrigen spricht auch beim Schwein das Auftreten von Doppelmißbildungen dafür, daß eineiige Zwillinge vorkommen.

Über die schon recht gut bekannten Verhältnisse bei den Haustieren hinaus ist im Hinblick auf den Menschen die Mehrlingsbildung bei den **Primaten** von besonderem Interesse. Leider sind unsere Kenntnisse in diesem Punkt sehr lückenhaft. ABEL berichtet von einer Zwillingsgeburt beim Mantelpavian, zwei totgeborenen männlichen Früchten. Eine Entscheidung, ob es sich um eineiige oder zweieiige Zwillinge handelte, war nicht möglich. Eine Umfrage bei zoologischen Gärten anlässlich dieses Einzelfalls ergab, daß in den letzten Jahren bei 60 Geburten von Mantelpavianen zweimal Zwillinge beobachtet worden sind. Die Affen, die wie der Mensch einen einfachen Uterus besitzen, haben von den kleinen bis zu den großen Formen fast durchweg nur *ein* Junges; Zwillinge sind selten. Eine Ausnahme scheint nur das Krallenäffchen der neuen Welt zu bilden, das bis zu drei Jungen hat. Aus diesen Tatsachen geht hervor, daß das Vorkommen von Zwillingen beim Menschen nicht als Atavismus aufgefaßt werden kann.

Bei allen bisher aufgeführten Arten ist die Bildung von Mehrlingen durch Polyovulation die Regel; daneben kommen eineiige Mehrlinge als seltene Ausnahmen vor. Daneben gibt es jedoch Tiere, bei denen die Mehrlingsbildung aus *einem* Ei zur Regel geworden ist. Dies ist für zwei Arten von **Gürteltieren** schon seit längerer Zeit bekannt.

Die Gürteltiere gehören mit den Faultieren und den Ameisenfressern zu der ganz auf Amerika beschränkten primitiven Ordnung der *Xenarthra* (früher wurden die Gürteltiere mit den afrikanischen Schuppentieren und Erdferkeln zur Ordnung der Edentata = Zahnarme zusammengefaßt). Die Gürteltiere sind harmlose, nächtlich lebende, mit starken Grabkrallen versehene Erdwühler, die sich hauptsächlich von Insekten ernähren.

Die einheimische Bevölkerung von Paraguay und Argentinien behauptete schon seit jeher, daß die zahlreichen Jungen des Gürteltieres *Dasyppus hybridus*, der „*Mulita*“ (kleines Maultier nach der Form des Kopfes), durchweg gleichgeschlechtlich seien. Der in argentinischen Diensten stehende deutsche Zoologe v. IHERING prüfte 1886 diesen Volksglauben nach und konnte ihn in vollem Umfange bestätigen. *Dasyppus hybridus* bringt regelmäßig 7—9 (seltener bis zu 12) gleichgeschlechtige Junge in einem gemeinsamen Chorion zur Welt. v. IHERING schloß daraus richtig, daß die Jungen aus einem einzigen befruchteten Ei hervorgegangen sein müßten, und stellte den Vorgang in Parallele mit der Entstehung von eineiigen Zwillingen beim Menschen.

Das neunbänderige Gürteltier *Dasyppus* (früher *Tatusia*) *novemcinctus* hat regelmäßig vier gleichgeschlechtige Junge.

Die Art ist in Südamerika von Paraguay bis Panama verbreitet, greift aber als einzige der *Xenarthra* mit drei Unterarten auch auf Mittel- und Nordamerika über.

An dem am meisten nach Norden vorgedrungenen *texanischen Gürteltier* (span. Armadillo) *Dasyppus novemcinctus texanus* (Abb. 5) haben NEWMAN und PATTERSON von 1909 ab sehr eingehende Untersuchungen durchgeführt, welche die Embryonalentwicklung des Tieres vollkommen aufgeklärt haben.

Ein merkwürdiger Umstand erleichterte ihre Arbeiten: Viele Tausende der Tiere werden alljährlich wegen ihres Panzers getötet. Zwischen dem geschlossenen Schulterpanzer und einem ebensolchen Panzer des Hinterkörpers befindet sich eine mittlere Region von 9 schmiegsamen Gürtelreihen; Kopf und Schwanz sind außerdem noch für sich gepanzert. Dieser Panzer wird dem Tier abgezogen und als Körbchen verarbeitet; der Schwanz wird vorgebogen und in die Schnauze gesteckt; er bildet damit den Henkel des Körbchens. Auf Grund dieser blühenden Körbchenindustrie stand den Forschern für ihre embryologischen Untersuchungen ein Überfluß an Material zur Verfügung; im übrigen scheint sich das Tier trotz seiner Verfolgung an Zahl zu vermehren und auszubreiten.

Die Entstehung der Vierlinge des texanischen Armadillo aus *einem* Ei sei im folgenden an Hand der von NEWMAN veröffentlichten, von ihm nur ganz wenig schematisierten Zeichnungen dargestellt.

Der Uterus von *Dasybus novemcinctus* ist einfach und ganz ähnlich demjenigen des Menschen und anderer Primaten mit nur *einem* Jungen. In den Eileitern

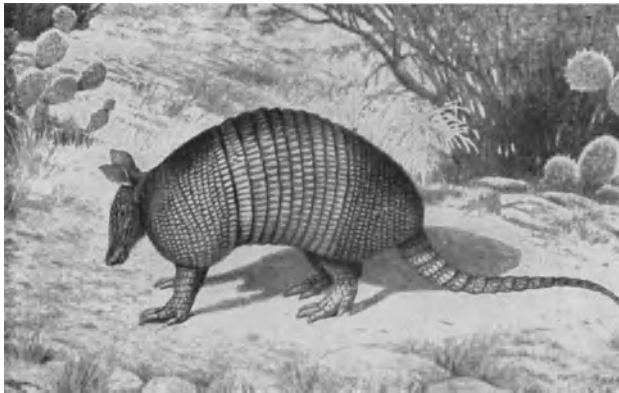


Abb. 5. Das texanische Gürteltier (*Dasybus novemcinctus texanus*). (Nach NEWMAN 1917.)

und im Uterus des Tieres wurde nie mehr als *ein* Ei gefunden, entsprechend in den Ovarien nie mehr als *ein* Corpus luteum. Die Eibildung, die Reifeteilung und die Befruchtung zeigen keinerlei grundsätzliche Besonderheiten; die Eier werden einzeln ausgestoßen, haben kleine Richtungskörper und werden von *einer* Samenzelle befruchtet. Die Furchung beginnt zunächst normal; dann tritt — offenbar noch während der ersten Furchungsstadien — eine Ruheperiode von ungefähr 3 Wochen ein, während der sich der Keim nicht oder höchstens ganz langsam entwickelt. Die darauf folgende Entwicklung ist durch die Abb. 6—9 dargestellt. Es bildet sich ein Trophoblast aus, der Ernährungsfunktion hat und mit dem die Keimblase sich später an der Wand des Uterus anheftet. Damit wandelt sich der Trophoblast zum sog. Chorion um. An einer Stelle der Keimblase bildet sich eine innere Zellmasse (*icm*), ein „Embryonalknoten“ aus, der sich nach und nach vergrößert und in ein Entoderm (*en*) und Ektoderm (*ec*) differenziert (Abb. 6 a, b und c). An dem Pol des Keims, an dem sich der Embryonalknoten gebildet hat, wächst der Trophoblast zuerst in die Wand des Uterus ein und bildet hierbei den sog. „Träger“ (*Tra* in Abb. 6 d) aus. Ungefähr zur selben Zeit lösen sich Ektoderm und Entoderm vom Trophoblast los und wandern an den entgegengesetzten Pol des Keims. Abb. 6 d zeigt das Ektoderm zu einer Kugel geformt und beinahe ganz vom Entoderm umhüllt. Damit liegt entgegen der ursprünglichen und normalen Lage der Keimblätter das Entoderm außen, das Ektoderm innen. Das Ektoderm vergrößert sich nun rascher; in seinem Innern bildet sich eine Höhle, die Amnionhöhle (*amc* in Abb. 6 e). Das Ganze rückt an die dem Träger entgegengesetzte Wand der Keimblase; die

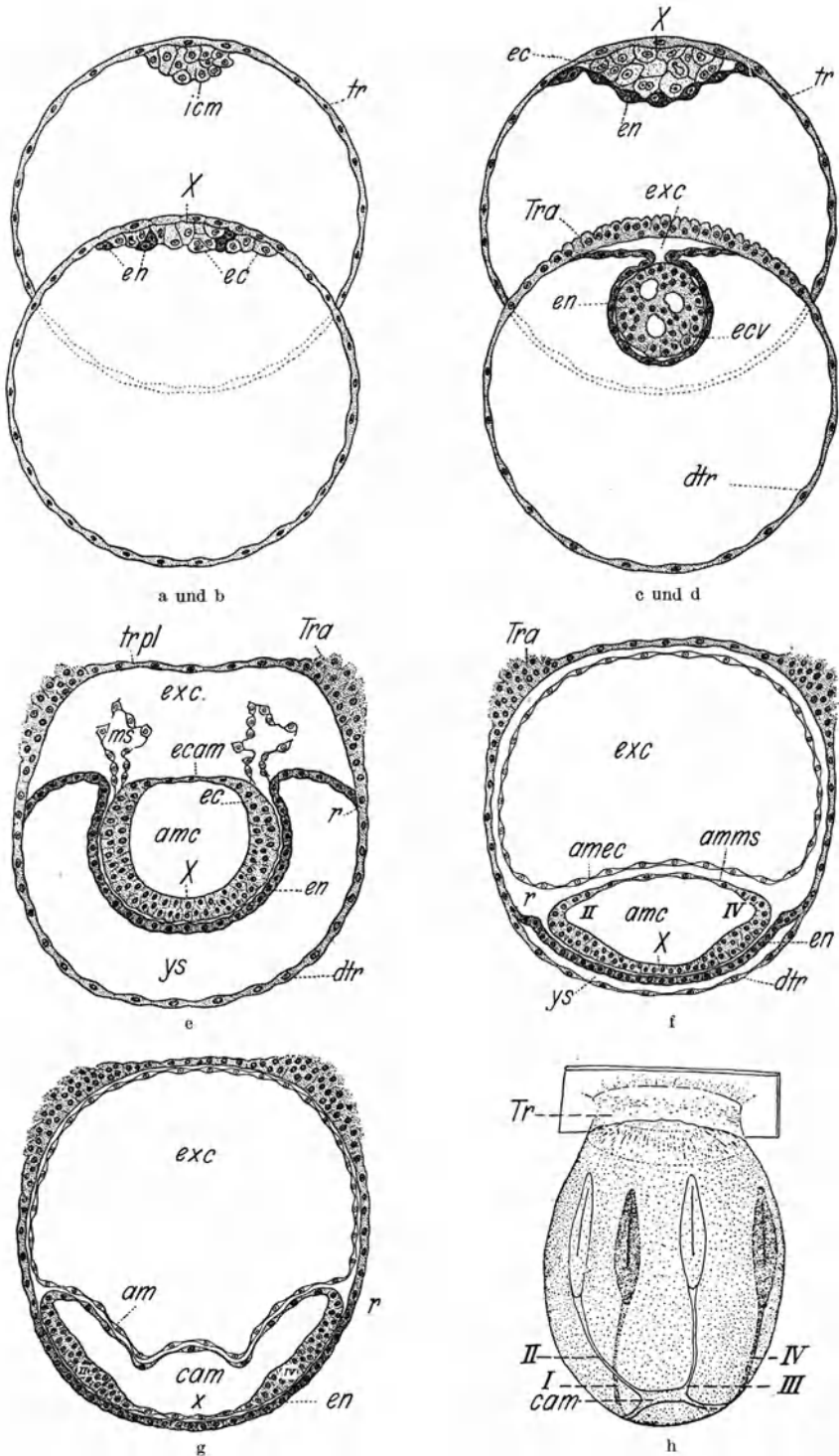


Abb. 6 a—h. Die Keimesentwicklung von *Dasypus novemcinctus texanus*. (Nach NEWMAN 1917.)

umgekehrte Lage der Keimblätter wird damit völlig deutlich. Während dieser Entwicklung bereitet sich eine Spaltung der bis dahin einheitlichen Ektodermblyse vor. Diese plattet sich ab; durch eine mediane Teilungsebene wird sie zunächst in zwei symmetrische Hälften zerlegt, durch eine senkrecht auf der ersten stehende weitere Teilungsebene dann das Ganze in 4 Teile. Die dadurch voneinander getrennten vier embryonalen Zellgruppen wandern nun an der Wand der Keimblase dem Träger zu in die Höhe. Abb. 6f zeigt einen Schnitt durch die Embryonalanlagen II und IV in einem früheren, Abb. 6g einen solchen in einem späteren Stadium; ein zur Ebene der Zeichnung senkrechter Schnitt würde die Embryonalanlagen I und III treffen. Die räumliche Anordnung der 4 Embryonen, die durch die Spaltung der Ektodermblyse nach zwei aufeinander senkrechten Ebenen entstanden sind, zeigt für ein späteres Stadium räumlich die Abb. 6h. Die Embryonen sind in den Meridianen der Keimblase in die Höhe gewandert. Dabei ist die Amnionhöhle (*cam*) erhalten geblieben. Infolge des Auswachsens der 4 Embryonen in verschiedenen Richtungen bleibt am unteren Ende der Keimblase als kleines Bläschen die gemeinsame Amnionhöhle (*cam*) zurück; von ihr aus führen Kanäle zu den 4 Embryonen, von denen jeder für sich von einem Amnion umhüllt ist. Das Bläschen, die Kanäle und die Amnionhöhlen der Einzelembryonen bilden also zusammen einen einzigen Hohlraum, welcher aus der ursprünglich ganz einfach geformten Amnionhöhle hervorgegangen ist.

Die Embryonen wachsen dann weiter heran; Abb. 7 zeigt sie im Stadium des Primitivstreifens mit 5—7 Segmenten; an Stelle des Trägers hat sich eine Placenta gebildet. Abb. 8 zeigt ein noch späteres Stadium, in dem sich aus der vorher einheitlichen Placenta einzelne scheibenförmige Placenten entwickelt haben. Die fertig entwickelten 4 Embryonen liegen dicht gepackt in der gemeinsamen, den Uterus voll ausfüllenden Fruchtblase; ein Querschnitt (Abb. 9) zeigt, wie ihre Nabelschnüre mit den Placenten zusammenhängen und wie scheinbar jeder Embryo in besonders eine Amnion eingehüllt ist; der Zusammenhang

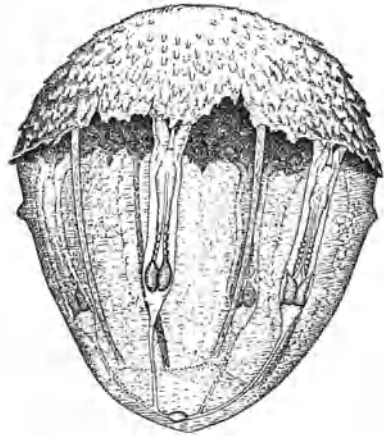


Abb. 7. Keimblase des texanischen Gürteltiers mit 4 Embryonen. (Nach NEWMAN 1917.)

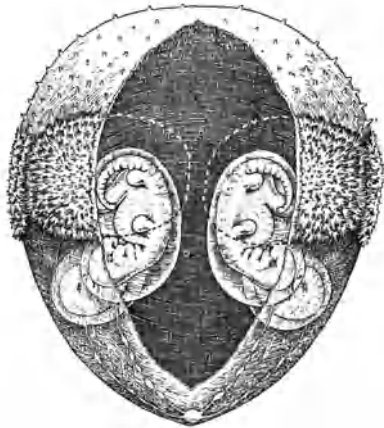


Abb. 8. Keimblase des texanischen Gürteltiers mit 4 Embryonen in weiter entwickeltem Zustand. (Nach NEWMAN 1917.)

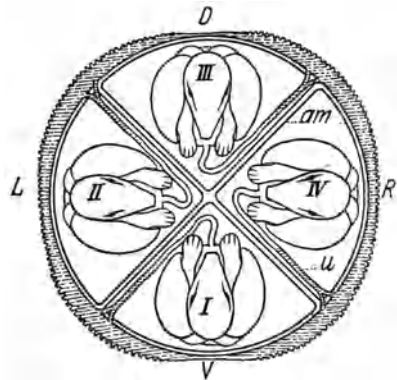


Abb. 9. Querschnitt durch die Fruchtblase des texanischen Gürteltiers mit 4 fertig entwickelten Embryonen. (Nach NEWMAN 1917.)

der 4 Amnien durch die erwähnten Kanäle und die gemeinsame Amnionhöhle ist aus dem Schnitt natürlich nicht ersichtlich.

Durch die Untersuchungen von NEWMAN und PATTERSON ist einwandfrei nachgewiesen, daß die Vierlinge des Armadillo aus einem einzigen befruchteten Ei durch nachträgliche Sonderung in der Zellmasse des Keims entstehen. Diese Sonderung erfolgt nicht schon in den allerersten Stadien der Entwicklung (etwa im Vierzellenstadium, wie die Forscher zu Beginn ihrer Untersuchungen noch annahmen), sondern erst nach der — in besonderer Weise abgeänderten — Gastrulation. Da die Teilung erst nach Bildung einer Amnionhöhle in dem noch einheitlichen Keim erfolgt, so besitzen die 4 Embryonen außerdem

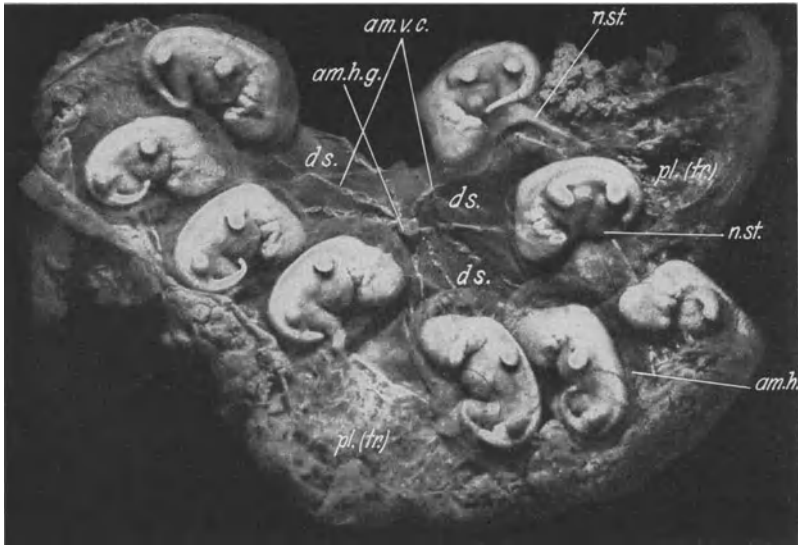


Abb. 10. Keimblase von *Dasypus hybridus* mit 9 Embryonen, 3fach vergrößert. (Nach FERNANDEZ 1909.)

gemeinsamen, aus dem Trophoblast hervorgegangenen Chorion auch ein gemeinsames Amnion. Die vergleichende Untersuchung der Jungen in einer Reihe von stark variierenden Merkmalen zeigt eine ungemein große Ähnlichkeit; dies und die Tatsache ihrer Gleichgeschlechtigkeit beweist, daß sie als erbgleich anzusehen sind. Ihre Erbgleichheit folgt aus der Entstehung aus *einem* befruchteten Ei.

Ganz ähnliche Verhältnisse wie bei *Dasypus novemcinctus* finden sich bei *Dasypus hybridus*. Es wurde schon darauf hingewiesen, daß v. IHERING bei dieser Art zuerst auf die eineiige Entstehung der Nachkommen hingewiesen hat. Im einzelnen ist dann später die Entwicklung von *Dasypus hybridus* durch FERNANDEZ erforscht worden, fast genau zur selben Zeit wie die Entwicklung von *Dasypus novemcinctus* durch NEWMAN und PATTERSON.

Die 7—12 Embryonen von *Dasypus hybridus* erwiesen sich bei den Untersuchungen durchweg als gleichgeschlechtig. Der Uterus des Tieres ist einfach; in den Ovarien der trächtigen Tiere konnte nie mehr als *ein* Corpus luteum gefunden werden. Die Untersuchung der Embryonalentwicklung ergab dieselbe Umkehrung der Keimblätter, wie sie im vorstehenden nach NEWMAN und PATTERSON für *Dasypus novemcinctus* beschrieben worden ist. Erst nach der Keimblattumkehrung und damit im genau gleichen Stadium wie dort beginnt die Sonderung der Embryonen aus dem bis dahin einheitlichen Keim heraus.

Die Teilung des Keims geschieht nicht ähnlich geometrisch regelmäßig wie beim texanischen Armadillo, sondern freier, womit auch zusammenhängen mag, daß die Zahl der Embryonen nicht immer dieselbe ist. Daß alle Embryonen aus einer einheitlichen Keimblase entstehen, ist für *Dasyppus hybridus* von FERNANDEZ schon früher festgestellt worden als von NEWMAN und PATTERSON für ihr Objekt. Die Amnien der Embryonen von *Dasyppus hybridus* hängen durch feine Kanäle und eine gemeinsame Amnionblase in genau derselben Weise zusammen, wie dies im vorstehenden für das neunbänderige Gürteltier dargelegt wurde.

Abb. 10 zeigt eine geöffnete Keimblase von *Dasyppus hybridus* mit 9 Embryonen von 7,5 mm Kopf-Steißlänge. Jeder Embryo ist von einem Amnion umhüllt, das in einen Amnionverbindungskanal (mit blasigen Erweiterungen und Einschnürungen) übergeht. Alle Kanäle münden in die gemeinsame Amnionhöhle, ein Bläschen von $1 \times 1,5$ mm.

Die Verhältnisse bei *Dasyppus hybridus* sind also, wie aus dieser Darlegung hervorgeht, denen bei *Dasyppus novemcinctus* außerordentlich ähnlich; die sehr nahe Verwandtschaft der beiden Arten ist offensichtlich.

Es lag nahe, nach den Ergebnissen bei *Dasyppus novemcinctus* und *hybridus* die Untersuchung auf weitere Arten von Gürteltieren auszudehnen. Während die meisten Arten nur ein Junges haben, war für eine behaarte Gürteltierart, den „Peludo“ (*Euphractus villosus*)¹, bekannt, daß sie regelmäßig Zwillinge zur Welt bringe. Der Eindruck der ersten embryologischen Untersuchung führte dahin, daß sich die Zwillinge offenbar in einem gemeinsamen Chorion entwickelten (vgl. Abb. 11); dies zusammen mit der Tatsache der eineiigen Mehrlingsbildung bei den beiden im vorstehenden beschriebenen Gürteltierarten mußten es höchst wahrscheinlich machen, daß es sich um eineiige Zwillinge handle. Um so überraschender war das Ergebnis der näheren Untersuchung: In zehn genau untersuchten Fällen fand FERNANDEZ 7mal ungleichgeschlechtige und nur 3mal gleichgeschlechtige Zwillinge. Damit war die eineiige Entstehung trotz des Eihautbefundes, der zunächst zwingend dafür zu sprechen schien, völlig ausgeschlossen.

Die genaue Untersuchung der Entwicklung von *Euphractus villosus* durch FERNANDEZ gab die Bestätigung ihrer Entstehung aus zwei befruchteten Eiern. Vom Beginn der Entwicklung an, die gleichfalls die für die Gürteltiere typische Keimblattumkehr zeigt, sind zwei getrennte Keimblasen vorhanden; diese liegen sehr nahe beieinander. Die Amnien der beiden Embryonen sind je für sich vollständig geschlossen; Verbindungskanäle wie bei den beiden Arten mit eineiiger Mehrlingsbildung sind nicht vorhanden. Schon in frühem Zustand finden Verklebungen zwischen den beiden Keimblasen statt. Der Vorgang beginnt bei den Dottersäcken; sie werden auf der ganzen Fläche, längs deren sie einander berühren, miteinander verlötet. Die anliegenden Teile der beiden Amnien beteiligen sich dann an der Verschmelzung, so daß eine Scheidewand zwischen den beiden Embryonen entsteht, die — sogar im mikroskopischen Bild — einen ganz einheitlichen Eindruck macht. Sie besteht aus den Wänden der beiden Amnien, welche dazu noch die beiden Dottersäcke zwischen sich genommen haben. Die beiden Keimblasen sind von einem gemeinsamen Trophoderm (Chorion) umhüllt. Jeder Embryo hat eine einfache Placenta; die beiden Placenten liegen aber einander so nahe, daß erst bei näherem Zusehen eine Grenze ersichtlich ist. Auf diese Weise entsteht der Endzustand, der ohne Kenntnis der früheren Stadien nicht verständlich ist. „Es ist höchst eigenartig, daß bei Angehörigen

¹ In der Nomenklatur schließt sich die vorliegende Darstellung an NEWMAN an. Dieser nimmt die Mulita, die von FERNANDEZ als *Tatusia hybrida* beschrieben wird und noch früher zu der Gattung *Praopus* gestellt wurde, wegen der dem texanischen Gürteltier sehr ähnlichen eineiigen Mehrlingsbildung zur Gattung *Dasyppus*, dagegen den Peludo, der von FERNANDEZ als *Dasyppus villosus* geführt wird, wegen der grundsätzlich anderen Fortpflanzungsverhältnisse, die eine nähere Verwandtschaft mit den beiden anderen Formen ausschließen, zur Gattung *Euphractus*.

einer so scharf begrenzten Gruppe wie die der Gürteltiere sich zwei diametral entgegengesetzte Entwicklungstendenzen herausbilden konnten, nämlich beim neunbänderigen Gürteltier und bei der *Mulita* die Aufspaltung eines Keims in mehrere und beim *Peludo* die nachträgliche Verlötung ursprünglich freier Keimblasen“ (FERNANDEZ). „Merkwürdiger noch“, so fügt NEWMAN diesen Ausführungen bei, „ist die Tatsache, daß die Endergebnisse der beiden Vorgänge so schlagend ähnlich sind, daß sie zu dem Glauben führen müssen, sie seien das Ergebnis desselben grundlegenden Vorgangs“.

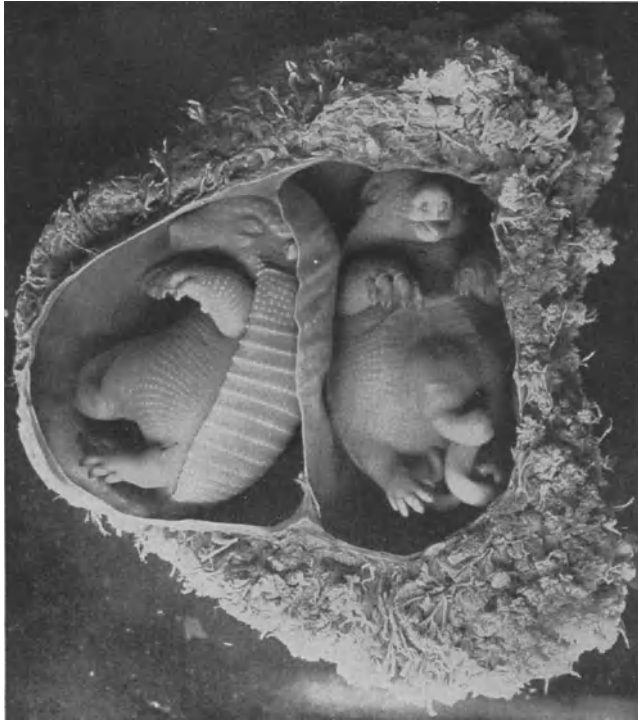


Abb. 11. Zweieiige Zwillinge von *Euphractus villosus* in gemeinsamem Chorion, 1,5fach vergrößert.
(Nach FERNANDEZ 1915.)

Es ist die Frage aufzuwerfen, wie die unterschiedlichen Verhältnisse der beschriebenen Gürteltierarten *phylogenetisch* zu verstehen sind. FERNANDEZ und mit ihm NEWMAN nehmen an, daß das Verhalten des *Peludo* das Ursprüngliche sei, d. h. daß die Gürteltiere früher zwei oder mehrere Junge hervorgebracht hätten. Bei jungen *Peludos* ist der Uterus zweihörnig; die Hörner sind zwar nur kurz, aber doch deutlich ausgebildet. In der Form des Uterus liegt wohl eine Hauptbedingung für das Verkleben der Keimblasen. In 15% der Fälle (bei 5 von 34) hat FERNANDEZ beim *Peludo* Einlinge festgestellt. Die Entwicklung scheint also in der Richtung zur Einfrüchtigkeit zu gehen. Andere Arten wie *Dasypus sexcinctus* und *gymnurus* haben in der Regel Einlinge, aber doch auch verhältnismäßig häufig noch Zwillinge. Die meisten *Xenarthra* haben nur ein Junges. Der Uterus dieser Arten ist einfach; diese Form ist phylogenetisch jünger als der primitive Uterus *bicornis*.

Bei zwei Arten, *Dasypus novemcinctus* und *hybridus*, ist es nun von der Einfrüchtigkeit sekundär zur eineiigen Mehrlingsbildung gekommen. Dieser Vorgang

ist zweifellos nicht primitiv, sondern abgeleitet; er tritt vollkommen unerwartet und isoliert in hochspezialisierter Form auf. Was sonst bei einer Reihe von Säugetieren als eine Störung der normalen Entwicklung hin und wieder vorkommt, ist hier artspezifisch geworden. Es fragt sich, was wohl als Ursache der zur Regel gewordenen eineiigen Mehrlingsbildung bei den beiden Gürteltierarten anzusehen ist.

Die gelegentliche Bildung von eineiigen Mehrlingen hat STOCKARD auf Grund von Versuchen an Fischembryonen mit der Annahme zu erklären versucht, daß jede Umweltbedingung, die den Fortgang der Entwicklung an einem bestimmten kritischen Punkt aufhält oder hemmt, gleichzeitig zum Auftreten von Doppelbildungen führe. In ähnlicher Weise nimmt NEWMAN an, daß in der Entwicklungshemmung, die in der Ruheperiode des Keims von *Dasyppus novemcinctus* zum Ausdruck kommt, die Ursache für die eineiige Mehrlingsbildung zu finden sei. Die Ruheperiode und die eineiige Mehrlingsbildung sind Besonderheiten der Embryonalentwicklung des neunbänderigen Gürteltieres; es liegt nahe, diese zwei Dinge in ursächliche Verbindung miteinander zu bringen. Ein solcher Schluß ist aber nicht zwingend. E. FISCHER hat darauf hingewiesen, daß bei den Keimen von *Reh* und *Dachs* eine ganz ähnliche Ruheperiode vorkommt wie beim texanischen Gürteltier. Das befruchtete Ei des Rehs wächst nach der Befruchtung zunächst zu einem kleinen, etwa 1 mm großen Bläschen heran, bleibt aber dann fast unverändert nahezu 5 Monate stehen; erst nach Ablauf dieser Zeit setzt plötzlich die normale Weiterentwicklung ein. Ganz ähnlich machen auch beim Dachs die Eibläschen einen Ruhezustand von gegen 6 Monaten durch. Bei Reh und Dachs tritt aber trotz der langen Unterbrechung der Entwicklung nachher keine Bildung von eineiigen Mehrlingen auf; damit wird aber die Annahme NEWMANS hinfällig. Eine befriedigende ursächliche Erklärung für die bei den beiden Gürteltierarten artspezifisch gewordene, also erblich festgelegte eineiige Mehrlingsbildung kennen wir zur Zeit noch nicht.

Zusammenfassung. Was bisher von der Mehrlingsbildung bei Säugetieren bekannt geworden und im vorstehenden dargestellt worden ist, vermag einige nicht unwesentliche Beiträge zum Verständnis der Zwillingsbildung beim Menschen zu geben.

Der Gesamtverlauf der *Entwicklung von eineiigen Mehrlingen* von den allerersten Stadien an ist bisher weder beim Menschen noch bei einem unserer Haustiere beobachtet worden; der Vorgang mußte vielmehr auf Grund weniger ontogenetischer Einzelbefunde in der Hauptsache erschlossen werden. Dagegen wurde die Bildung eineiiger Mehrlinge bei den beiden erwähnten Gürteltierarten, insbesondere bei *Dasyppus novemcinctus* ganz lückenlos beobachtet. Das Wesen des Vorgangs, der sich beim texanischen Armadillo wiederholt und damit zu Vierlingen führt, tritt mit aller Klarheit heraus: *Echte Zwillingsbildung* besteht in der Teilung eines aus *einem* befruchteten Ei hervorgegangenen Keims nach einer bestimmten Symmetrieebene. Der Vorgang ist in der allgemeinen Spaltungstendenz der lebenden Substanz begründet, die nach HEIDENHAIN eine „immanente Potenz aller genetischen Systeme“ ist. Die Tatsache, daß Zellen und Zellgruppen in frühen Entwicklungsstadien des Keims noch ein vollständiges Lebewesen bilden können (totipotent sind), erklärt zusammen mit der Spaltungstendenz die Bildung des Zwillings. Sie ist als Teilung eine Fortpflanzung ungeschlechtlicher Art, und damit liegt, worauf seinerzeit schon v. IHERING aufmerksam gemacht hat, eigentlich ein *Generationswechsel* vor: Auf eine geschlechtlich sich fortplanzende Generation folgt eine zweite (die Zygote oder der Keim in seinen ersten Entwicklungsstadien), die sich durch Teilung ungeschlechtlich vermehrt; dadurch entsteht eine dritte Generation, die sich wieder geschlechtlich fortpflanzt.

Bei den Gürteltieren ist der Vorgang artspezifisch geworden; bei allen übrigen Säugetieren, auch beim Menschen, muß der Vorgang als eine Störung der normalen Entwicklung aufgefaßt werden; es ist nicht bekannt, wodurch eine solche Störung ausgelöst werden kann. Je nach dem Zeitpunkt ihres Eintritts und ihrem Verlauf kann sie zu eineiigen Zwillingen oder zu Doppelmißbildungen führen.

Der Vorgang der eineiigen Mehrlingsbildung ist schon unter den Begriff der *Polyembryonie* genommen worden, dem eine bei einzelnen Schlupfwespenarten (z. B. *Polygnotus minutus* und *Encyrtus fuscicollis*) beobachtete, sehr bemerkenswerte Erscheinung zugrunde liegt. Die Embryonen dieser Arten, die ihre Eier in Schmetterlingsraupen ablegen, machen in einem frühen Stadium der Entwicklung eine Teilung durch. Innerhalb der Außenhaut des Keims bilden sich gesonderte Zellen, die sich durch Teilung vermehren und Zellhaufen bilden, die ihrerseits wieder zerfallen. Durch diese Zerfallsvorgänge entstehen gegen 100 Zellballen, die je für sich zu einem besonderen Keim auswachsen; alle daraus entstehenden Schlupfwespen sind gleichgeschlechtig. Ein solcher Vorgang entspricht nicht der echten Zwillingsbildung, die eine Verdoppelung des Keims nach einer bestimmten Ebene darstellt. NEWMAN schlägt vor, den Begriff der Polyembryonie nur für den bei den Schlupfwespen beobachteten Vorgang zu gebrauchen und die echte Zwillingsbildung davon abzutrennen. Bei den Gürteltieren liegt wiederholte echte Zwillingsbildung vor.

Bei allen Säugetieren, bei denen mehreiige und eineiige Mehrlinge vorkommen, handelt es sich wie beim Menschen darum, die beiden Arten als solche mit Sicherheit zu erkennen. Die *Zahl der Gelbkörper*, die beim Rind durch Abtasten festgestellt werden kann, vermag einen gewissen, wenn auch nicht sicheren Anhalt zu geben. Dagegen ist mit dem *Eihautbefund*, der beim Menschen trotz der neueren Erkenntnisse immer noch eine begrenzte Bedeutung für die Zwillingsdiagnose besitzt, beim Rind gar nichts anzufangen, da hier auch bei zweieiigen Zwillingen die beiden Chorion fast ausnahmslos zu einer einheitlichen Hülle verwachsen sind. Auch die zweieiigen Zwillinge von *Euphractus villosus* besitzen ein einheitliches Chorion. Beim Pferd scheint eine solche Verschmelzung der Eihäute nicht vorzukommen, so daß hier ein einheitliches Chorion als Hinweis auf die eineiige Entstehung von Zwillingen angesehen werden könnte. Die Eihautverhältnisse sind also bei den verschiedenen Arten sehr wechselnd.

Praktisch bleibt somit auch bei den Haustieren keine andere Möglichkeit der Zwillingsdiagnose als die aus der Ähnlichkeit. Auf diese Weise konnten beim Rind eineiige Zwillinge zweifelsfrei nachgewiesen werden, bei Pferd und Schaf mit hoher Wahrscheinlichkeit. Es ist anzunehmen, daß das Vorkommen eineiiger Zwillinge verbreiteter ist, als bisher angenommen wurde, wenn sie auch sicher längst nicht so häufig sind wie beim Menschen. Bei allen Arten, bei denen Doppelmißbildungen vorkommen, ist anzunehmen, daß hin und wieder auch eineiige Zwillinge entstehen.

Die zweite Frage, die durch vergleichende Betrachtung einer Lösung näher gebracht werden kann, ist die der *Erbanlage zur Zwillingsfruchtbarkeit*, die für mehreiige Mehrlinge nichts anderes ist als die Anlage zur Polyovulation. Die Zahl der Nachkommen eines Wurfes, d. h. die Zahl der Eier, die in einer Brunstperiode zur Reifung kommen, ist artspezifisch, also erblich gegeben. Innerhalb der Haustiere geht die Reihe von den vielgebärenden Tieren zu den mehr- und eingebärenden Tieren, vom Schwein über Ziege, Schaf und Rind zum Pferd. Bei den vier erstgenannten Haustieren zeigen verschiedene Rassen deutliche Unterschiede; innerhalb der Rassen sind Unterschiede nach Stämmen und Familien festzustellen. Die Gesamtheit dieser Tatsachen stellt es außer Zweifel, daß die Polyovulation in ihrem Ausmaß durch Erbanlagen bestimmt ist. In der genannten Reihe besteht darüber bis zum Rind keine Meinungsverschiedenheit; nur beim Pferd, bei dem die Zwillingsgeburten verhältnismäßig am seltensten sind, stehen sich verschiedene Ansichten gegenüber. Damit ist hier die Lage dieselbe wie beim Menschen, bei dem die Anlage zur Zwillingsgeburt gleichfalls von einigen Forschern wie LENZ bestritten und angenommen wird, daß die

Möglichkeit der Polyovulation in jedem normalen menschlichen Erbgut gegeben sei und durch nicht näher feststellbare Einflüsse zur Auslösung gebracht werden könne. Die Zusammenschau mit den Tieren mit größerer Zwillingshäufigkeit macht aber auch für das Pferd und den Menschen das Vorhandensein einer Erbanlage zur Polyovulation wahrscheinlich. Allerdings setzt sie sich auf alle Fälle nur verhältnismäßig selten durch; v. VERSCHUER rechnet beim Menschen mit einer Manifestationswahrscheinlichkeit von etwa 6%. Zwischen der Annahme einer Erbanlage mit so schwacher Durchschlagskraft und der Ansicht, daß die Möglichkeit der Zwillingsbildung bei jeder normalen Erbmasse gegeben sei, besteht aber kein so großer Gegensatz, als dies bei der Aufstellung des Gegensatzes „erblich“ oder „nichterblich“ zunächst erscheinen möchte.

Schrifttum.

- ABEL, W.: Zwillinge bei Mantelpavianen und die Zwillingsanlage innerhalb der Primaten. *Z. Morph. u. Anthropol.* **31** (1933).
- FERNANDEZ, M.: Beiträge zur Embryologie der Gürteltiere. 1. Zur Keimblätterinversion und spezifischen Polyembryonie der *Mulita*. *Gegenbaurs Jb.* **39** (1909). — Über einige Entwicklungsstadien des *Peludo*. *Anat. Anz.* **48** (1915). — FISCHER, E.: Die Entwicklung des Dachses und die Entstehung menschlicher Zwillinge. *Eugenik* **1** (1931).
- HUGHES, W.: Sex intergrades by foetal pigs. *Biol. Bull. Mar. biol. Labor. Wood's Hole* **52** (1927).
- IHERING, H. v.: Über die Fortpflanzung der Gürteltiere. *Sitzgsber. Akad. Berlin* 1885. — Über „Generationswechsel“ bei Säugetieren. *Arch. f. (Anat. u.) Physiol.* 1886.
- JOHANSSON, I.: The sex ratio and multiple births in cattle. *Z. Züchtung, Reihe B* **24** (1932).
- KELLER, C.: Bietet die landwirtschaftliche Tierzucht Grundlagen zur Zwillingsforschung? *Biol. generalis (Wien)* **7** (1932). — KRONACHER, L.: Zwillingsforschung beim Rind. *Z. Züchtung, Reihe B* **25** (1932). — *Genetik und Tierzüchtung. Handbuch der Vererbungswissenschaft, Bd. III E.* Berlin 1934. — KRONACHER, C., unter Mitarbeit von D. SANDERS: *Neue Ergebnisse der Zwillingsforschung beim Rind.* Berlin 1936.
- LILLIE, F.: The freemartin. A study of the action of sex hormones in the foetal life of cattle. *J. of exper. Zool.* **23** (1917). — LOTZE, R.: *Zwillinge. Einführung in die Zwillingsforschung.* Öhringen 1937.
- NEWMAN, H. H.: The natural history of the nine-banded Armadillo. *Amer. Naturalist* **47** (1913). — *The biology of twins.* Chicago 1917. — *The physiology of twinning.* Chicago 1923.
- PATOW, C. v.: Genetische Untersuchungen an Schafen. I. Zwillingsfruchtbarkeit. *Z. Züchtung, Reihe B* **26** (1933).
- RICHTER, JOH.: Zwillings- und Mehrlingsgeburten bei unseren landwirtschaftlichen Haustieren. *Arb. dtsch. Ges. Züchtungskde* **1926**, H. 29.
- STROEVER, A. W.: *Das Auftreten und die Vererbung von Mehrlingsgeburten beim Vollblutpferde.* Berlin 1917.
- UPPENBORN, W.: Untersuchungen über Zwillingsgeburten beim Pferd. *Z. Züchtung, Reihe B* **28** (1933).
- WRIEDT, CHR.: Zwillings- und Drillingsgeburten bei Schafen. *Z. Tierzüchtung u. Züchtungsbiol.* **2** (1924). — *Vererbung von Zwillingsgeburten bei Pferden.* *Züchtungskde* **3** (1928).

Die Mehrlingsbildung beim Menschen und ihre Vererbung.

Von EMIL WEHEFRITZ, Mainz.

Mit 1 Abbildung.

Einleitung.

Die *Mehrlingsbildung*, besonders die Entstehung von *Zwillingen* beim Menschen, ist bekanntlich kein seltenes Vorkommnis; sie hat aber trotzdem von den ältesten Zeiten bis in die Gegenwart den Stempel des aus dem Rahmen der Fortpflanzung Herausfallenden und damit des Ungewöhnlichen getragen. Es nimmt deshalb nicht wunder, wenn, wie MALBIN ausführt, bei den einzelnen Völkern die exzessive Fruchtbarkeit verschieden gewertet wird, als besonderes Geschenk des Himmels oder als Schickung finsterner Mächte. Bei einer solchen Einstellung haben sich für Mütter und Kinder die verschiedensten Sitten und Bräuche entwickelt. In Sage und Dichtung haben Mehrlinge immer eine besondere Stellung eingenommen.

Für den *Geburtshelfer* haben *Mehrlinge* nach ihrer Entstehung, nach dem Verlauf der Tragzeit, nach den Rückwirkungen auf den mütterlichen Organismus, nach der Entwicklung der Früchte in utero, und endlich nach ihrer Ausstoßung, dem Geburtsverlauf, eine besondere Bedeutung erlangt.

Der *Vererbungsforschung* haben *Zwillingsbiologie* und *Zwillingspathologie* einerseits eine Fülle neuer Probleme gebracht, vornehmlich in der Erforschung des Mehrlingsphänomens; andererseits haben sie aber auch dem Genetiker das Rüstzeug an die Hand gegeben zur Stellungnahme zu den verschiedensten Problemen.

I. Die Häufigkeit der Mehrlingsschwangerschaft beim Menschen und ihre Ursachen.

Über das *zahlenmäßige* Vorkommen von Mehrlingsschwangerschaften liegen eine Reihe von größeren Statistiken älteren und jüngeren Datums vor, deren Ergebnis sich ungefähr deckt.

So fand z. B. WAPPÄUS, der die Geburten Mitteleuropas für den Zeitraum von 15 Jahren zusammengestellt hat, bei 19698322 Geburten 226807 Zwillinge, 1623 Drillinge und 59 Vierlinge, einmal Fünflinge. Nach den Untersuchungen von MECKEL-VEIT trifft eine Zwillingsgeburt auf 89 Einlingsgeburten und eine Drillingsgeburt auf 7910 Geburten. GUZZONI, der über 81 Millionen Geburten aus den verschiedensten Ländern verfügt, gibt an, daß auf 87 Einlingsgeburten einmal Zwillinge fallen. PRINZING, WEINBERG, DAHLBERG, OREL, GREULICH und DAVENPORT errechnen auf 85,2 Geburten eine Zwillings-, auf 7628 Einlinge eine Drillings- und auf 670734 Geburten eine Vierlingsgeburt.

Mit diesen Werten der großen Sammelstatistiken stimmt die Berechnung von HELLIN überein, derzufolge auf rund 80 Einzelgeburten eine Zwillingsgeburt trifft und die Häufigkeit der Graviditäten mit mehr als zwei Früchten

Tabelle 1. Die Mehrlingsgeburten und die Mehrlingskinder 1925—1933¹.

Jahre	Zwillingsgeburten			Drillingsgeburten			Sonstige Mehrlingsgeburten	Mehrlingskinder							
	2 Knaben	1 Knabe, 1 Mädchen		3 Knaben	2 Knaben, 1 Mädchen			1 Knabe, 2 Mädchen		lebendgeborene			totgeborene		
		1 Knabe, 1 Mädchen	2 Mädchen		1 Knabe, 1 Mädchen	2 Mädchen		3 Mädchen	Knaben	Mädchen		Knaben	Mädchen		
		ehelich	unehelich	ehelich	unehelich	ehelich		unehelich	ehelich	unehelich	ehelich	unehelich	ehelich	unehelich	
1925	5371	5627	4743	31	35	51	44	14 261	1352	1288	856	120	719	104	
1926	4873	5289	4744	41	41	28	39	13 052	1278	1246	786	152	738	133	
1927	4815	5053	4382	45	39	38	27	12 088	1279	1209	862	110	678	122	
1928	4727	5189	4550	32	34	34	37	12 602	1319	1237	792	129	689	117	
1929	4724	4963 ²	4357	38	34	25	29	12 363	1296	1186	811	148	638	88	
1930	4582	4750	4235	34	22	32	33	11 971	1209	1160	792	122	578	98	
1931	4153	4614	4054	41	26	22	32	11 223	1078	1117	714	105	611	89	
1932	3885	4192	3701	27	29	29	30	10 397	1066	1020	962	571	528	79	
1933	3949	4129	3580	30	34	30	35	10 555	896	10 038	663	102	510	77	

¹ Ohne Saarland. — ² Hierunter 1 Zwillingsgeburt: 1 Mädchen lebend, 1 totes Kind unbekanntem Geschlechts, das als Knabe gerechnet ist. — ³ 2 Vierlingsgeburten: zusammen 6 Knaben, 2 Mädchen. — ⁴ 1 Vierlingsgeburt mit 4 lebenden Mädchen. — ⁵ 3 Vierlingsgeburten: zusammen 5 Knaben, 7 Mädchen. — ⁶ 1 Vierlingsgeburt: 1 Knabe, 3 Mädchen. — ⁷ 1 Vierlingsgeburt: 4 Mädchen. — ⁸ 1 Vierlingsgeburt: 2 Knaben, 2 Mädchen. — ⁹ 2 Vierlingsgeburten: zusammen 3 Knaben, 5 Mädchen. — ¹⁰ 2 Vierlingsgeburten: zusammen 1 Knabe, 7 Mädchen.

proportional der Zahl der gleichzeitig geborenen Einlingsfrüchte abnimmt. Nach HELLIN treffen:

Zwillinge auf 80 Einlingsgeburten		
Drillinge „ 80 ²	„	= 6400
Vierlinge „ 80 ³	„	= 512000
Fünflinge „ 80 ⁴	„	= 40960000

Nach RICHTER trifft die HELLINSche Berechnung für die Haussäugetiere nicht zu.

Vierlingsgeburten gehören also schon zu den Seltenheiten; nach dem „Statistischen Jahrbuch für 1923“ teilt ENGELHORN mit, daß in Deutschland die Jahreszahl für Vierlinge in dem Zeitraum 1913—1921 zwischen 1 und 7 schwankt, während die Jahresfrequenz für Drillinge zwischen 210 und 230 betrug und die Zahl der Zwillingsgeburten für den gleichen Zeitraum pro Jahr in die Tausende ging. Aus dem „Statistischen Jahrbuch“ für 1933 lasse ich die Zahl der Zwillings- und Drillingsgeburten von 1925 an folgen; aus der Tabelle ist auch die Geschlechtsproportion der Zwillinge ersichtlich.

Über Vierlings- und besonders über Fünflingsgeburten wird wegen ihres seltenen Vorkommens wohl meist kasuistisch berichtet.

Nach v. WINCKEL finden sich Präparate von Fünflingen und den zugehörigen Placenten in der Sammlung der Rotunda zu Dublin und im HUNTERSchen Museum zu London; über ein gleiches Präparat (DE BLÉCOURT) verfügt die Groninger Frauenklinik.

Sechslinge sind bisher dreimal beschrieben worden (VASALI, VORTISCH und BAUDOIN). Über Siebenlinge (v. HAMELN) konnte BARFURTH berichten.

DREYER geht in seiner sehr gründlichen Monographie über Zwillinge vergleichsweise auf ihre Häufigkeit in den einzelnen Ländern ein. Die folgende Tabelle enthält Durchschnittswerte, die einen guten Überblick gestatten.

Tabelle 2. Häufigkeit der Zwillinge.

Name des Landes	%	Name des Landes	%
Rußland . . .	2,38 (1,969)	Deutschland . . .	1,25
Schweden . . .	1,54	Italien	1,15
Dänemark . . .	1,38	Frankreich	0,97
Holland	1,299	Belgien	0,96
Norwegen . . .	1,28	Spanien	0,84

Aus der Zusammenstellung DREYERS, die aus dem Jahre 1895 stammt, und aus Berechnungen anderer Autoren geht unter Berücksichtigung geringer Schwankungen die eine Tatsache wohl einwandfrei hervor, daß die *nordischen Länder den höchsten Prozentsatz von Mehrlingen aufweisen, im Mittel 1,5%, und die südlichen Länder (Griechenland, Brasilien, Argentinien usw.) den niedrigsten, im Mittel 0,6%*. Zwischen diesen beiden Extremen liegen die Werte von Deutschland mit 1,25%, von Frankreich und Italien mit 1,13%. Nach FISCHER sind angeblich Zwillingsgeburten in *Cochinchina* und bei den *Annamiten* äußerst selten.

In *Japan* scheint nach den Untersuchungen von KOMAI und FUKUOKA die Gesamtzahl der Zwillinge geringer zu sein als in Europa. Diese geringere Frequenz ist durch die kleine Zahl von ZZ¹ (um ein Viertel bis ein Drittel weniger als bei uns) zu erklären, während die Häufigkeit der EZ die gleiche wie in Deutschland ist. Nach ARAKI kommt in Japan auf 302 Geburten eine Zwillingsgeburt. Auf 100 Zwillingsgeburten mit verschiedenem Geschlecht treffen 220 nur männlichen und 200 nur weiblichen Geschlechts.

Da die Frequenz der Zwillingsgeburten in den einzelnen Ländern nach meinen bisherigen Ausführungen verschieden groß ist, ist die Annahme berechtigt, daß die *Häufigkeit der Mehrlinge von der geographischen Lage des einzelnen Landes abhängig ist*.

Geht man nun den *Ursachen* dieser Zwillingvariabilität nach, so drängt sich zunächst der Gedanke auf, daß *Rasseeigentümlichkeiten* die Häufigkeit für die Erbanlage zu Mehrlingen beeinflussen könnten (Deutschland, Rußland, Japan!). Freilich, ein exakter Beweis für die Annahme steht noch aus, er wird auch wohl schwer zu führen sein, weil die Entstehung und damit die Häufigkeit der Zwillinge von der Wirkung einer weiteren Reihe von Faktoren abhängig ist.

Aus verschiedenen statistischen Arbeiten, wie z. B. von DUNCAN, HECKER, PUECH, ergibt sich einwandfrei die *Abhängigkeit der Zwillingsgeburten von der Fruchtbarkeit einer Familie und des ganzen Landes*.

Bereits in einer Untersuchung aus dem Jahre 1874 lieferte PUECH diesen Abhängigkeitsbeweis für sein Heimatland *Frankreich*. Andere Einflüsse, wie den der Rasse, exogener Faktoren, der Kultur und der Lebensweise, endlich von tellurischen Konstellationen (!) schließt der Autor vollständig aus. Der Prozentsatz für Zwillingsgeburten schwankt für Frankreich zwischen 0,97 und 1,13%. In *Sachsen* bewegt sich nach STRASSMANN die Zahl der Zwillinge entsprechend der Geburtenzahl überhaupt in Grenzen von 1 : 75—80 bis 1 : 79—83.

In einer Arbeit über die Vererbung der Zwillingsgeburten nimmt auch die norwegische Forscherin KRISTINE BONNEVIE zu diesem Gegenstand im gleichen Sinne wie die obigen Autoren Stellung. Bei ihren Untersuchungen, die ein Bauerngeschlecht von 5000 Angehörigen mit 1300 Ehen betreffen, fand die Autorin für die zahlreichen Zweige dieser einen Familie in 3,5% aller Geburten Zwillinge, also gegenüber der Durchschnittszahl dieses Landes mit 1,3% eine beträchtliche Steigerung. In 96 Ehen mit Zwillingsgeburten haben 16 Ehen eine Zahl von 7 Nachkommen aufzuweisen; 15 eine solche von 8; 33 Ehen bis zu 10 Kindern im ganzen, dagegen nur 11 Ehen 2—3 Kinder (nur 9 Ehen mit 3, nur 2 Ehen mit 2 Kindern!). Die folgende Abb. 1 zeigt graphisch die enge Abhängigkeit dieser 96 Ehen mit Zwillingsgeburten von der allgemeinen Fruchtbarkeit der Einzelehen in der gestrichelten Kurve, während die ausgezogene den Kinderreichtum der Gesamtzahl der Ehen veranschaulicht. Wie aus der Abb. 1 ersichtlich ist, haben von 380 Ehen nur 50 (7 + 14 + 29) eine Kinderzahl von 1—3; somit handelt es sich um ausnehmend fruchtbare Ehen überhaupt.

Mit dem gehäuften Vorkommen von Mehrlingen in besonders fruchtbaren Ehen läßt sich der Nachweis zahlreicher Follikel mit zwei, ja sogar mit 3 Eiern

¹ ZZ zweieiige Zwillinge, EZ eineiige Zwillinge, PZ Pärchenzwillinge.

in den Ovarien verstorbener Zwillingmütter in Beziehung bringen (STRASSMANN, BUMM).

Ob und inwieweit das *Klima* bei der Entstehung von Zwillingen eine Rolle spielt oder mitspielt, ist noch nicht geklärt. Wenn wir mit dem Klima eine Vielheit atmosphärischer, geologischer und metereologischer Einzelfaktoren umfassen, so müßte man bei der Erforschung der Bedingtheit der Entstehung von Zwillingen einzelne wichtige Klimafaktoren herausgreifen und deren Einfluß gesondert oder in ihrem Zusammenwirken prüfen. Arbeiten der jüngsten Zeit (GUTHMANN, WEHEFRITZ u. a.) konnten die Einwirkung des uns umgebenden Klimas auf den Organismus der Frau in physiologischer und pathologischer Hinsicht unserem Verständnis näher bringen (Menarche, Menstruation, Wehenbeginn, Eklampsie).

Wenn aber PATELLANI die Abnahme der Zwillingshäufigkeit in Italien vom Norden nach dem Süden zu (von 1,8% bis auf 0,78%) mit einer Änderung der klimatischen Faktoren zu erklären versucht, so darf man in diesem Zusammenhang die meiner Meinung nach sehr wichtige Tatsache nicht vergessen, daß die Bevölkerung Norditaliens sich *rassisch* anders zusammensetzt als die des Südens dieses Landes. Die gleiche Überlegung gilt für die Behauptung DAVENPORTS über die Variabilität der Zwillinganlage in den nördlichen und südlichen Ländern.

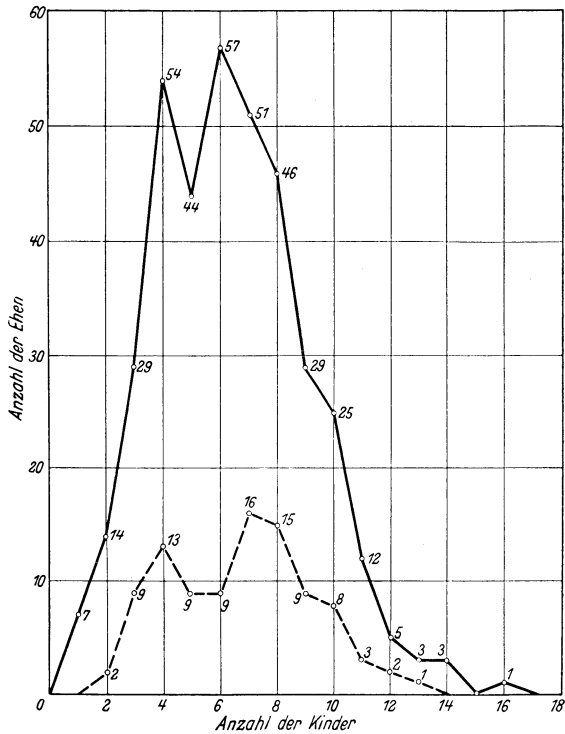


Abb. 1. Ehefruchtbarkeit und Zwillinggeburten. (Nach K. BONNEVIE.)

Über den Einfluß der *Ernährung* auf die Entstehung und die Häufigkeit der Zwillinggeburten wissen wir bisher so gut wie nichts Sicheres. Je mehr die Ernährungswissenschaft ausgebaut wird, um so mehr Bedeutung gewinnen die Wechselbeziehungen zwischen der Nahrung und der Fortpflanzung (STIEVE, WEHEFRITZ und GIERHAKE, LENKEIT u. a.). Ob und inwieweit die Variabilität der „Erbanlage Zwillinge“ bei den nordeuropäischen Völkern und in den südlichen Ländern durch Verschiedenheiten in der Ernährung und in den ganzen Lebensbedingungen zustande kommt, entzieht sich heute noch unserer Kenntnis.

Bei den Tieren spielt jedenfalls die Ernährung für die Entstehung von Zwillinggeburten eine nicht unbedeutende Rolle. Marschschafe mit ihren günstigen Ernährungsbedingungen werfen durchschnittlich mehr Lämmer als die kümmerlich sich ernährenden Geestschafe. Nach Ansicht v. PATOWS lassen sich Unterschiede in der Variation von Zwillinggeburten und der Manifestierung zur Anlage der Zwillingsträchtigkeit in der Hauptsache auf Unterschiede in der Fütterung zurückführen.

Auch das *Alter der Mütter* scheint bei der Entstehung der Mehrlinge eine gewisse Rolle zu spielen. Bereits 1879 errechnete GÖHLERT, daß das Maximum

der Zwillingengeburt auf ein Alter der Mutter zwischen 26 und 35 Jahren falle somit in eine Lebensperiode, in der die Fortpflanzung ihre größte Intensität erreicht hat; im Mittel findet der Autor für die Mutter ein Alter von 29,5 Jahren; DUNCAN fand einen höheren Wert, nämlich 33,5 Jahre.

RUMPE, PRINZING u. a. haben einen Unterschied in dem Durchschnittsalter der Mütter zweieiiger und eineiiger Zwillinge gefunden. Während z. B. nach RUMPE 50% von Müttern zweieiiger Zwillinge ein Alter von 26—30 und 18% ein solches von 31—35 Jahren hatten, waren von den Müttern eineiiger Zwillinge nur 17% zwischen 26—30 Jahren alt und nur 13% zwischen 31 und 35 Jahren (s. Kapitel „Genese der Zwillingsschwangerschaft“).

Das Alter der Mutter ist in den Arbeiten über Zwillinge von STRASSMANN, WINTER, COHN, KLEINWÄCHTER, MÜLLER, KRAHN, QUENZEL, MARE, RYCHEWICZ, RESINELLI, LISSMER u. a. angegeben.

OREL hat 1927 bei 803 Zwillingspaaren mit 23,8% sicheren eineiigen Zwillingen das Alter der Mutter berechnet. Die Tabelle 3 gibt Aufschluß über die gefundenen Werte.

Tabelle 3.

Alter und Zahl der Mütter von	bis 20 J.		21—30 J.		31—40 J.		über 40 J.		Gesamtzahl der Mütter
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	
Eineiigen Zwillingen	24	18,3	68	51,9	37	28,3	2	1,5	131
Zweieiig gleichgeschlechtlichen Zwillingen	20	8,5	128	54,2	79	33,5	9	3,8	236
Zweieiig ungleichgeschlechtlichen Zwillingen	5	2,0	147	59,0	94	37,7	3	1,2	249
Zweieiigen Zwillingen	25	5,1	275	56,8	173	35,6	12	2,4	485

Von den Müttern mit eineiigen Zwillingen wiesen 18,3% ein Alter bis 20 Jahren auf, 51,9% ein solches von 21—30 Jahren; 28,3% standen in einem Alter von 31—40 Jahren. Von den Müttern mit zweieiigen Zwillingen waren dagegen nur 5,1% bis 20 Jahre alt, dafür hatten 56,8%, also 4,9% mehr als bei der ersten Gruppe, ein Alter von 21—30 und 35,6%, demnach 7,3% mehr als in Gruppe 1, ein solches zwischen 31 und 40 Jahren.

Nach v. VERSCHUER besteht für die *eineiigen* Zwillinge eine Beziehung zum Lebensalter der Mutter nicht; ihre Häufigkeit ist nämlich unabhängig von dem Alter der Mutter.

Nach WEINBERG ist die Zahl der in den Städten geborenen eineiigen Zwillinge größer, als es dem Durchschnitt für unser ganzes Land entspricht (33:25%). Die Zahl der Zwillinge überhaupt soll nach den Untersuchungen von WEINBERG und DAHLBERG dagegen auf dem Lande größer als in den Städten sein.

Mütter von Drillingen weisen ein Durchschnittsalter von 31—32 Jahren auf.

Nicht ohne Bedeutung sind auch die Beziehungen der Zwillingengeburt zu der Zahl der Geburten überhaupt. DUNCAN, BERTILLON, GEISSLER, RUMPE, WEINBERG, DAHLBERG haben sich mit dieser Frage beschäftigt. Nach den Berechnungen WEINBERGS fallen auf:

		Zwillingengeburt	
		aus 1 Ei	aus 2 Eiern
110 260	2. Geborene	3,2 ⁰ / ₀₀	7,4 ⁰ / ₀₀
73 235	4. „	2,6 ⁰ / ₀₀	9,6 ⁰ / ₀₀
60 945	5. „	3,4 ⁰ / ₀₀	9,5 ⁰ / ₀₀
48 995	6. „	3,7 ⁰ / ₀₀	11,2 ⁰ / ₀₀
27 595	8. „	2,3 ⁰ / ₀₀	13,9 ⁰ / ₀₀

Nach STRASSMANN verhalten sich:

<i>Primiparae:</i>	<i>Multiparae:</i>
bei EZ wie 33 : 67	bei ZZ wie 22 : 78

Aus diesen Zahlenangaben geht mit Deutlichkeit hervor, daß zweieiige Zwillinge vorwiegend von Mehrgebärenden abstammen, also von Müttern, die auf der Höhe der Fortpflanzung stehen und bei denen gleichzeitig zwei Eier zur Reife gelangen¹.

Über *wiederholte Mehrlingsgeburten* finden sich zahlreiche kasuistische Mitteilungen. Einzigartig ist wohl die von H. H. BOËR (1808) veröffentlichte Beobachtung von „merkwürdiger Fruchtbarkeit eines armen Weibes in Wien“ mit 11 Mehrlingsgeburten (dreimal Zwillinge, sechsmal Drillinge, zweimal Vierlinge = 32 Kinder). WEINBERG hat an dem Material von STRASSMANN und drei anderen Autoren sowie an eigenen Untersuchungen die Häufigkeit wiederholter Mehrlingsschwangerschaft errechnet. Demnach ergibt sich diese „bei einer Zwillingengeburt als doppelt, bei einer Drillingsgeburt viermal so häufig als die entsprechende Häufigkeit der Mehrlingsgeburten überhaupt. Bei Zwillingengeburt aus einem Ei würde die Häufigkeit einer wiederholten Zwillingengeburt 1:85, bei denen aus zwei Eiern 1:30 Geburten betragen.“ Nach Ansicht WEINBERGS müßte bei Drillingen, die zum größten Teil mehrreißig sind, die Häufigkeit wiederholter Zwillingsschwangerschaften noch größer sein als bei den zweieiigen Zwillingen.

Über das *Verhältnis von eineiigen:zweieiigen Zwillingen* liegen eine Reihe von Untersuchungen älteren und neueren Datums vor.

Die Prozentzahlen, die die älteren Autoren bei ihren Berechnungen auf Grund der *Eihautbefunde* ermittelten, sind zu niedrig, weil die Erfassung auf Grund der Eihautbefunde allein nach der Eiigkeit zu große Fehlerquellen lieferte. So teilte z. B. AHLFELD Zahlen wie 12,2% bzw. 15,5% für eineiige Zwillinge mit. PRINZING fand 19,6%, RESINELLI 14,9%, STRASSMANN 14,66%.

Es bedeutete deshalb einen wesentlichen Fortschritt, als WEINBERG im Jahre 1902 seine „Differenzmethode“ zur statistischen Errechnung der eineiigen Zwillinge angab. Diese Methode ergibt die Zahl der Eineiigen durch Berechnung aus der Zahl der ungleichgeschlechtlichen Zwillingspaare. „Die Tatsache, daß die Pärchen ziemlich genau die Hälfte der zweieiigen Zwillinge ausmachen, läßt aus ihrem Prozentsatz unter sämtlichen Zwillingengeburt einer Bevölkerung oder bei Gruppen der letzteren die Häufigkeit der ein- und zweieiigen Zwillinge berechnen“ ($\text{♂♀}:\text{♀♂} = 50\%$). Man berechnet also „die Zahl der zweieiigen Zwillinge durch Verdopplung der Zahl der Pärchen und durch Subtraktion des Wertes von sämtlichen, ebenso aber auch durch Subtraktion des Wertes von sämtlichen Zwillingen gleichen Geschlechtes die eineiigen Fälle“. WEINBERG fand 21% eineiige Zwillinge auf Grund seines Materials, das aus 12 deutschen Anstalten stammte; für Ungarn errechnete er einen Prozentsatz von 22,6%, für Belgien von 31% (Massenstatistik!).

SIEMENS (1925), der sich mit der Eihautdiagnose zur Erkennung der Eiigkeit befaßte, kommt zu dem Ergebnis, daß $\frac{1}{3} = 33\%$ aller Zwillinge eineiig sein müßten. Da die Zwillingspaare mit gemeinsamen Eihäuten nach vorherrschender Meinung nur 15% aller Zwillinge ausmachen, muß gefolgert werden, daß entweder beim Vorhandensein doppelter Eihäute noch nicht Zweieiigkeit bewiesen ist oder die statistischen Unterlagen für die Häufigkeit der eineiigen Zwillinge mit gemeinsamen Eihäuten nicht stimmen, sondern weit höher einzusetzen sind.

¹ Die Zunahme der Zwillingengeburt mit zunehmender Geburtzahl einer Frau ist nach DAHLBERG durch das Alter der Mutter bedingt (Statistik von Australien).

OREL (1927) nahm auf Grund der Differenz zwischen den von WEINBERG und SIEMENS gefundenen Prozentzahlen erneut Stellung zu diesem Problem. Unter Beachtung der tatsächlichen Zahl der Pärchen und der Sexualproportion gab der Autor eine neue Berechnungsmethode an, mit deren Hilfe er einen Wert von 23—26,6% eineiiger Zwillinge für sein Material errechnete, einen Prozentsatz, der mit den durch Eihautbefunde ermittelten gut übereinstimmt und dem wahren Wert für die eineiigen Zwillinge sehr nahe kommt.

WEINBERG nimmt in einer kurzen Arbeit (1928) zur Brauchbarkeit seiner Differenzmethode Stellung, die von ihm eine Verbesserung erfahren hat. Wenn auch diese Methode bewußt den Unterschied in der Häufigkeit beider Geschlechter vernachlässigt, so weist der Autor darauf hin, daß mit Hilfe seiner Berechnungsmethode die Zahl der eineiigen Zwillinge richtig berechnet werden könnte, sofern nur das untersuchte Material genügend groß ist; weiterhin besteht eine Übereinstimmung der Ergebnisse der verbesserten Differenzmethode mit den Zahlen, die durch die Ähnlichkeitsdiagnose gewonnen werden.

II. Die Entwicklung der Zwillinge.

1. Die intrauterine Entwicklung.

An den Anfang dieses Kapitels muß die allbekannte Tatsache gestellt werden, daß *in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die körperliche Entwicklung der Zwillinge und in noch höherem Grade von Drillingen, Vierlingen usw. hinter der Ausbildung des Einlings zurückbleibt*; denn je größer die Zahl der gleichzeitig getragenen Früchte wird, um so größer wird die Differenz zwischen dem Grad ihrer körperlichen Entwicklung und der des Einlings, die auf Grund tausendfacher Beobachtung als die Norm anzusehen ist. Erst die Arbeiten der jüngsten Zeit über die Biologie und Pathologie der Schwangerschaft, besonders über die Mehrleistungen des mütterlichen Organismus während dieser Zeit (hormonale Drüsen!) und über den Stoffwechsel zwischen Mutter und Kind haben uns das letzte Verständnis gebracht für die im allgemeinen beobachtete geringere körperliche Entwicklung gleichzeitig getragener Früchte gegenüber dem Einling.

Besonders muß in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen werden, daß Zwillinge in der Mehrzahl der Fälle *vor* dem richtigen Termin geboren werden, teils durch die Überdehnung des Fruchthalters mit Rückwirkung auf den Halskanal und den Muttermund oder durch die Häufung von Erkrankungen der Mutter infolge Überbelastung durch die Mehrlingsschwangerschaft; vorzeitiger Blasensprung und vorzeitiger Wehenbeginn leiten dann die Geburt ante terminum ein. Nach STRASSMANN erreichen noch nicht ganz drei Viertel aller Zwillingsschwangerschaften den 10. Monat und von diesen mehr als ein Viertel nur den Anfang dieses Monats.

Bei Drillingen sind ausgetragene und dabei reife Kinder selten (GELLY, PIERING, NAGEL, TARNIER, BAYER u. a.). Vierlinge und besonders Fünflinge sind nur in den seltensten Fällen noch lebensfähig, Sechslinge nie.

Die *intrauterine* Entwicklung von Mehrlingen im eigentlichen Sinne kann gestört werden durch krankhafte Veränderungen der allerersten Anlage, also im Embryonalstadium, und dann durch die *vorzeitige* Unterbrechung der Schwangerschaft. Je nach dem Schwangerschaftsmonat, in dem die Unterbrechung erfolgt, und je nach der Entwicklung der Früchte kommt es nach dem Absterben zur Retention der betreffenden Frucht oder in der allerersten Zeit zur völligen oder fast völligen Resorption, so daß sich oft leicht übersehbare Anhängsel an der Placenta in Form eines *Fetus papyraceus s. compressus*, der Papierfrucht, finden. Die besonderen Verhältnisse bringen es bei den eineiigen Zwillingen mit sich, daß *etwa 3mal so häufig eine vorzeitige Unterbrechung erfolgt als bei den*

zweieiigen. Bei diesen kommt es, freilich nur in seltenen Ausnahmen, vor, daß die eine abgestorbene Frucht durch eine Fehlgeburt ausgestoßen oder operativ entfernt wird, während die zweite Frucht noch eine Zeitlang getragen wird bzw. überhaupt sich weiter entwickelt (AHLFELD, HOLZBACH, STRASSMANN). Bei den *eineiigen* Zwillingen dagegen wird die bereits abgestorbene Frucht weiter getragen und mit dem zweiten Zwilling geboren. Jedem Geburtshelfer ist weiterhin die Tatsache bekannt, daß durch die Asymmetrie der Blutzufuhr und Blutverteilung vom dritten Kreislauf aus (KÜSTNER, SCHATZ, WERTH, FEHLING) der eine Zwilling *polyhydramnotisch*, der andere *oligohydramnotisch* werden kann. Die Entstehung eines Hydramnions kann aber auch durch das Prävalieren des Herzens der einen Frucht über die andere hervorgerufen werden. Nach MARCHAND (zit. nach ENGELHORN) führt die Plethora, die sich in dem Körper des von der Natur schlechter gestellten Zwillings entwickelt, zu Ascites und zu Hydramnion.

Wenn die Herztätigkeit des einen Zwillings bereits in der ersten Schwangerschaftszeit sich immer mehr entwickelt, so kann die dadurch hervorgerufene ungleiche Versorgung der beiden Früchte mit Blut schließlich zu einem Stillstand des Herzens der anderen Frucht und zu sekundärem Schwund führen. Es entsteht die „herzlose Mißgeburt“, der *Acardiacus*, der oft noch weitere Entwicklungsstörungen aufweist (*Acephalus*, *Acormus*, *Amorphus*).

Das Auftreten von Mißbildungen bei Zwillingen weicht zahlenmäßig nicht von dem bei Einlingen ab; bei den *eineiigen* Zwillingen werden Mißbildungen öfters beobachtet als bei *zweieiigen* (s. die klassischen Arbeiten AHLFELDS!).

Bei Nierenerkrankungen der Mutter wird die plötzliche und rasche Entstehung eines Hydramnions beobachtet, das oft durch krankhafte Veränderungen der Placenta und Sekretionsstörungen des Amnionepithels zu einem Hydrops universalis von Frucht und Anhängen führen kann. Je rascher sich ein solches Hydramnion ausbildet, um so größer pflegt die Flüssigkeitsmenge zu werden und um so öfter muß im Interesse der Mutter die Schwangerschaft vorzeitig unterbrochen werden; in diesem Zusammenhange sei besonders auf die Häufung der *Eklampsie*, der schwersten und gefährlichsten Schwangerschaftstoxikose, hingewiesen, die bei Mehrlingsschwangerschaften in 4—14% aller Fälle beobachtet wird (MENGE, DÖDERLEIN, SCHATZ).

Vorzeitige Unterbrechung, Frühgeburten, vermehrte Schädigungen der Mutter während und besonders gegen Ende der Gravidität, in seltenen Fällen Komplikationen durch die Nabelschnur bei Früchten in einem einzigen Eihautsack (Präparat der *Göttinger* Frauenklinik) und endlich Gefährdung der zweiten Frucht unter der Geburt sowie die Notwendigkeit vermehrter operativer Entbindungen — auf die Lage der Früchte in utero und den Geburtsverlauf soll in diesem Zusammenhang nicht näher eingegangen werden — erhöhen die Sterblichkeit so stark, daß man mit 20—30% Mortalität der Früchte rechnen kann.

In der Literatur finden wir über das Absterben des einen oder beider Zwillinge reichlich statistische Unterlagen z. B. von SCHATZ, RUMPE, WEINBERG, PRINZING, STRASSMANN u. a.). Einer neueren Statistik von OREL (1927) seien folgende Zahlen entnommen: Von 1606 Zwillingkindern wurden 120 (7,5%) tot geboren, gegenüber 4,6% Mortalität eine wesentliche Erhöhung; von 1486 lebend geborenen Zwillingkindern starben 349 = 23,4% ; von 266 Eineiigen sind 92 = 34,5% entweder tot geboren oder kurz nach der Geburt gestorben, von 1002 zweieiigen 265 = 26,4%. Der Verlust an Kindern ungleichgeschlechtlicher Paare zu dem gleichgeschlechtlicher verhielt sich wie 27,5% : 23%. Der Autor hat recht, wenn er in seinen Schlußfolgerungen ausführt: Der durch die Geburt von Zwillingen erzielte Gewinn an wirklich lebensfähigen Kindern ist unbedeutend, da durch Totgeburt und durch Sterblichkeit im 1. Lebensjahr fast die Hälfte der Geborenen verloren geht.

Ob und inwieweit beim Menschen die Zwillingsschwangerschaft in der allerersten Entwicklungszeit gestört wird, entzieht sich unserer Kenntnis. Wenn NEUGEBAUER darauf hinweist, daß sich bei sorgfältiger Inspektion mancher scheinbaren Einlingsplacenta noch Reste von einem zweiten zugrunde gegangenen Zwilling nachweisen oder vermuten lassen, so spricht diese Feststellung für die Annahme manches Absterbens einer zweiten Frucht in der allerersten Entwicklungszeit. *Den wahren Wert von Zwillingsschwangerschaften kennen wir also vermutlich gar nicht, da eine Diskrepanz zwischen der Anlage Zwillinge und ihrer Erscheinungsform besteht.* Die Annahme von dem Absterben des einen oder anderen Zwillingpartners hat um so mehr Berechtigung, als wir wissen, daß bei den Tieren (Ratte, Schwein, Rind) vor dem Wurf befruchtete Eier zugrunde gehen. GROSSER weist deshalb mit Recht darauf hin, daß man auch für den Menschen ähnliche Vorgänge anzunehmen berechtigt sei. Wieweit die Natur selbst in dem einen oder anderen Fall die Ausmerze nicht lebensfähiger Individuen vornimmt (DAVENPORT, vgl. S. 1035), bleibe dahingestellt; endlich entzieht es sich heute unserer Kenntnis, ob hormonale Einflüsse von seiten der Mutter dabei eine Rolle spielen.

Über die *intrauterine* Entwicklung der Zwillinge können wir uns bereits aus den statistischen Angaben der älteren Literatur ein genaues Bild machen, das durch neuere Untersuchungen lediglich eine Bestätigung und Ergänzung erfahren hat.

So fand RUMPE bei seinen Untersuchungen an 144 Zwillingspaaren (100 ZZ und 44 EZ) ein Durchschnittsgewicht von 2590,5 g für den zweieiigen und von 2422,5 g für den eineiigen Zwilling. Da auch SCHATZ das gleiche Verhältnis, nämlich 2587,0:2434,2 g errechnet hatte, kommt RUMPE zu dem Schluß, *daß eineiige Zwillinge im Durchschnitt schwächer entwickelt sind als zweieiige.* Diesen Entwicklungsunterschied zu ungunsten der eineiigen Zwillinge versucht der Autor zu erklären, indem er meint, es wäre möglich, daß die eineiigen Zwillinge während ihrer Entwicklung in utero durch die gemeinsame Placenta gehindert würden oder daß die aus einem Keim entstammenden eineiigen Zwillinge sich überhaupt schwächer entwickelten als die zweieiigen.

Eine besonders wertvolle Zusammenstellung der durchschnittlichen Entwicklungsdifferenz ein- und zweieiiger Zwillinge, und zwar von Zwillingseten verdanken wir SCHATZ (1887).

Tabelle 4.

Es beträgt bei der Länge des größeren Zwilling von cm	Bei zweieiigen Zwillingen mit getrennten Placenten				Bei zweieiigen Zwillingen mit verwachsenen Placenten				Bei eineiigen Zwillingen			
	nach Länge		nach Schwere		nach Länge		nach Schwere		nach Länge		nach Schwere	
	von Fällen	cm	von Fällen	g	von Fällen	cm	von Fällen	g	von Fällen	cm	von Fällen	g
25—30	—	—	—	—	—	—	—	—	4	3,75	3	117
30—35	—	—	—	—	—	—	—	—	7	3,7	6	318
35—40	5	1,2	5	112	2	2,2	2	187	5	2,3	4	360
40—45	8	1,4	8	193	17	2,3	17	251	5	1,3	7	336
					16	1,8						
45—50	21	1,8	21	330	24	1,8	24	246	14	2,1	16	291
über 50	5	2,7	5	255	4	2,8	4	571	2	2,8	3	600

Auf Grund dieser Wägungen und Messungen kommt der Autor zu folgenden Schlüssen: „Die zweieiigen Zwillinge verhalten sich also in Wahrheit nach allen Richtungen hin gleich, ob ihre Placenten verwachsen oder getrennt sind. Ihre Differenzen nehmen mit dem Alter beständig zu. Anders ist es aber mit den eineiigen. Ihre Differenzen sind um die Mitte der Schwangerschaft absolut

(bei der Länge) oder wenigstens relativ (beim Gewicht) am größten und größer als bei zweieiigen Zwillingen, und sie nehmen mit weiterer Alterszunahme ab, bis sie erst am Ende der Schwangerschaft den Differenzen der zweieiigen Zwillinge gleich werden.“

In der folgenden Tabelle gebe ich eine Zusammenstellung v. VERSCHUERS wieder, der das Material von RUMPE, DERLIN, WEINBERG, SILBERSTEIN, RABINOWITSCH, HUST, TAUBER, BRANDES neben seinem eigenen verarbeitet hat.

Tabelle 5.

Nach	Bei eineiigen Zwillingen			Bei zweieiigen Zwillingen		
	Zahl der Zwillings- paare	durchschnittlicher Unterschied von		Zahl der Fälle	durchschnittlicher Unterschied von	
		Gewicht in g	Länge in mm		Gewicht in g	Länge in mm
RUMPE (1891)	44	337,2	—	100	283,8	—
DERLIN (1893)	14	342	—	36	290	—
WEINBERG (1925) . . .	215	331,3	21,5	727	311,1	18,1
SILBERSTEIN (1907), RABINOWITSCH (1913), HUST (1916), TAUBER (1916) nach DAHLBERG (1926) . . .	22	290	17	59	232	18 (7.—8. Mon.)
	37	396	20	148	348	17 (9.—10. Mon.)
BRANDES (1925)	32	—	20	97	—	16
v. VERSCHUER	21	400	—	19	360	—
Mittelwerte	—	341	20,9	—	309	17,7
Zahl der Fälle	—	(353)	(306)	—	(1089)	(1031)

Die Berechnung der durchschnittlichen Abweichung eines Zwillingspaars in Prozenten des Mittelwertes ergab:

	EZ	ZZ
für das Geburtsgewicht	$7,8 \pm 0,47$	$6,3 \pm 0,23$
für die Geburtslänge	$2,1 \pm 0,19$	$1,85 \pm 0,09$

Aus den Berechnungen v. VERSCHUERS, denen allerdings der Mangel der kleinen Zahl anhaftet, ist ersichtlich, daß sowohl die absoluten als auch die prozentualen Unterschiede für die EZ größer sind als für die ZZ.

ESSEN-MÖLLER konnte im Gegensatz zu v. VERSCHUER bei seinen Untersuchungen an 76 EZ und 421 ZZ für das Gewicht keine Unterschiede zwischen EZ und ZZ nachweisen; dagegen zeigte sich die Korrelation für die Länge bei den eineiigen Zwillingen etwas größer als bei den zweieiigen¹. v. VERSCHUER, der zum Vergleich die durchschnittliche prozentuale Abweichung für das Material ESSEN-MÖLLERS berechnete, fand für die EZ etwas kleinere, für die ZZ etwas größere Werte als bei seinen eigenen Untersuchungen. In Anbetracht der gefundenen Unterschiede glaubt v. VERSCHUER, bei vorsichtiger Fassung die Behauptung aufstellen zu können, „daß bei der Geburt die EZ bezüglich Gewicht und Länge nicht ähnlicher sind als die ZZ und PZ“, auch BRAUNS kam zu demselben Resultat.

v. VERSCHUER versucht eine Erklärung für die Unterschiede zu geben, die die eineiigen Zwillinge bei ihrer Geburt aufweisen. Nach seiner Ansicht wäre es möglich, daß während der Tragzeit die Erbanlagen für das Körperwachstum

¹ Wohl als einziger Autor vertritt DAHLBERG den Standpunkt, daß die intrauterine Variabilität der EZ und ZZ dieselbe sei.

noch nicht in Funktion treten, so daß dadurch Unterschiede bei den EZ resultieren könnten. Ich glaube, daß dieser Einwand v. VERSCHUERs nicht stichhaltig ist, weil wir Geschlechts- und Rassenunterschiede bereits bei Feten (!) kennen (LIPIEC, A. H. SCHULTZ, WAGENSEIL), und weil wir aus zahlreichen Untersuchungen wissen, daß sich bereits während der intrauterinen Entwicklung physiologische und pathologische Merkmale auszubilden pflegen, deren Erbbedingtheit heute feststeht.

Es liegt deshalb die zweite Erklärungsmöglichkeit für die Verschiedenheiten in der körperlichen Entwicklung der EZ näher, nämlich die Annahme *peristatischer* Einflüsse während der intrauterinen Entwicklung auf Früchte, die ihrer Anlage nach in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle als *erbgleich* angesprochen werden müssen. *Die verschiedenartigen Einflüsse, denen die EZ, d. h. der Anlage nach erbgleiche Zwillinge, ausgesetzt sind, rufen also die festgestellten Unterschiede für Länge und Gewicht, und, wie wir noch gleich hinzusetzen können, für die Maße des Gehirnschädels hervor. Diese Unterschiede sind aber vorübergehend; denn es hat sich bei den EZ gezeigt, daß die Korrelation für Länge und Gewicht und für die Kopfmaße in den ersten Lebensjahren geringer, somit die Ähnlichkeit der EZ größer wird.*

Einen Anhaltspunkt für die Annahme eines Überwiegens der peristatischen Einflüsse auf die ZZ während der Entwicklungszeit geben Beobachtungen am Tier und zwar an der weißen Maus ab, nach denen „in weitem Umfang“ das Geburtsgewicht der Versuchstiere von den Bedingungen abhängig ist, wie sie in utero herrschen (A. BLUHM).

v. VERSCHUER hat die Bedeutung der Peristase auf die Entwicklung der EZ in folgendem Worte zusammengefaßt: „Die intrauterinen Lebensverhältnisse weisen also sehr wesentliche Verschiedenheiten zwischen eineiigen und zweieiigen Zwillingen auf. Diese Tatsache ist von vererbungsbiologischen Zwillingforschern bisher noch zu wenig berücksichtigt worden. Es ergeben sich daraus wichtige Anhaltspunkte für die Erklärung von Befunden (*Hypsikephalie, Linkshändigkeit*), die ihre Ursache in den Eigentümlichkeiten der Zwillingsschwangerschaft haben und uns zur Vorsicht bei der allgemeinen Verwertung von erbbiologischen Zwillinguntersuchungen mahnen.“

BRANDER, der eine ganze Reihe von Untersuchungen über Frühgeburt und Zwillinge publiziert hat, hebt hervor, daß ein Teil der Zwillingspathologie auch Frühgeburtenpathologie ist. In Übereinstimmung mit mehreren Autoren (insbesondere YPPLÖ) hat er gefunden, daß die vor der Zeit geborenen Zwillinge sich im großen und ganzen wie Einlings-Frühgeburten in bezug auf die sogenannten Frühgeburtstigmata verhalten (unter anderem hohe Sterblichkeit, Neigung zu gewissen krankhaften Zuständen und einige charakteristische Sonderzüge sowohl in der körperlichen wie in der geistigen Entwicklung). Aus allen diesen Gründen darf man sich wohl BRANDER darin anschließen, „daß ein Paar Zwillinge, wenn sie ungefähr das gleiche niedrige Geburtsgewicht haben, eine Reihe von Ähnlichkeiten verschiedener Art aufweisen können, die nicht erblich bedingt zu sein brauchen. Andererseits kann ein größerer Unterschied der Geburtsgewichte zu einer Reihe peristatisch bedingter intrapaariger Verschiedenheiten von sowohl somatischer wie psychischer Art führen. Das dürfte seine Gültigkeit haben, unabhängig davon, ob es sich um EZ, ZZ oder PZ handelt; aber in Anbetracht dessen, daß neugeborene EZ teils etwas kleiner sind als neugeborene ZZ und PZ, teils größere intrapaarige Differenzen in anthropologischer Hinsicht zeigen, könnte vielleicht die eben vorgelegte Betrachtungsweise häufiger auf erbgleiche als auf erbverschiedene Zwillinge angewandt werden.“

2. Die extrauterine Entwicklung.

Die Zahl der Arbeiten, die über die Entwicklung von Zwillingen *im Kindesalter* berichten, ist klein, weil das Material für solche Untersuchungen schwer zu bekommen ist. Außerdem ist ein Vergleich zwischen den einzelnen Arbeiten schwierig, ja unmöglich wegen der Altersunterschiede der untersuchten Zwillinge und wegen rassistischer Verschiedenheiten (BALDWIN).

Da die körperliche Entwicklung der Zwillinge in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle hinter der des Einlings zurückbleibt, da weiterhin im Durchschnitt eineiige Zwillinge schwächer entwickelt sind als zweieiige, treten die Zwillinge unter ungünstigeren Bedingungen in das postnatale Leben ein als der reife Einling; die Sterblichkeitsziffer ist deshalb erhöht.

V. VERSCHUER, BRAUNS, STOCKS, LASSEN konnten an Hand von Messungen feststellen, daß die postnatale Entwicklung der Zwillinge je nach der Eiigkeit einen ganz verschiedenen Verlauf nimmt; denn die Entwicklung der EZ, gemessen am Körpergewicht, nimmt bis zum 2. Lebensjahr gleichmäßig zu, während die der ZZ immer größere Unterschiede aufweist. Da es sich bei den eineiigen Zwillingen um erbgleiche Individuen handelt, sind es wohl Umweltseinflüsse intrauteriner Natur, die die festgelegten Unterschiede zwischen eineiigen Zwillingen unter sich bei der Geburt (SCHATZ, v. VERSCHUER, BRAUNS) ausmachen; erst nach der Geburt, also nach Wegfall dieser peristatischen Einflüsse, wirken allein die erblichen Faktoren und bringen bei den eineiigen und zweieiigen die eben mitgeteilten differenten Wirkungen hervor. Ferner hat es den Anschein, als ob die ein- und zweieiigen Zwillinge durch schnelle Entwicklung die bei ihrer Geburt bestehende Gewichtsdivergenz gegenüber den Einlingen ausgleichen. STOCKS fand allerdings, daß die Brüder und Schwestern von Zwillingen bezüglich des Gewichtes diese übertreffen, während sie nach der Körpergröße eine Mittelstellung zwischen den beiden Zwillinggruppen einnehmen.

Der Durchbruch des ersten Zahnes, das Sitzen-, Laufen- und Sprechenlernen weisen nach übereinstimmender Ansicht der Autoren bei den EZ im Gegensatz zu den beiden ZZ weitgehende Übereinstimmung auf.

BRAUNS faßt ihre Ergebnisse und die der anderen Autoren in folgende Worte zusammen: „Die gesamte Entwicklung der Zwillinge steht anfangs hinter der von Einlingen zurück, sowohl körperlich wie geistig (nach MERRIMAN) ist der Intelligenzquotient für EZ und ZZ derselbe (!), was seine Begründung in dem Phänomen der Zwillingsschwangerschaft hat. Es ist um so erstaunlicher, daß die Natur dieses Minus während der Kinderjahre wieder ausgleicht.“

III. Die Genese der Mehrlingsschwangerschaft.

Das menschliche Weib ist unipar. Zu einem richtigen Verständnis für das Auftreten von Mehrlingen beim Menschen kommen wir nur dann, wenn wir diese vereinzelt erhöhte Fruchtbarkeit in Vergleich setzen zu der Fertilität der Tierreihe, besonders der Säuger.

1. Die Genese der Zwillingsschwangerschaft.

Es besteht wohl kein Zweifel, daß die Entstehung von Zwillingen bei den Tieren in der Mehrzahl der Fälle durch *Polyovulation*, seltener durch *Polyembryonie* erfolgt. Über das Vorkommen von Mehrlingen bei den *Tieren*, besonders von eineiigen Zwillingen, siehe das vorhergehende Kapitel von LOTZE.

Aus naheliegenden Gründen finden wir die meisten Unterlagen über die Entstehung der Zwillinge in der gynäkologischen Literatur (BUMM, WEBER, ENGELHORN).

Zweieiige Zwillinge können nach der bisherigen Anschauung entstehen: 1. Aus einer *Ovulatio uniovarialis*. 2. Aus einer *Ovulatio biovarialis*. 3. Aus einer *Ovulatio unifollicularis*. Daß diese 3 Möglichkeiten vorkommen, beweisen Befunde von Autopsien und Laparotomien, die das Bestehen von zwei Corpora lutea in einem oder in den beiden Eierstöcken oder nur eines einzigen Gelbkörpers ergaben. Follikel mit zwei Eiern sind häufig beobachtet worden; so teilt z. B. BUMM mit, daß er den Eierstock einer an Verblutung gestorbenen Zwillingsmutter sah, der nicht nur reichlich Follikel mit zwei, sondern auch mit drei Eiern enthielt. Da man bei Autopsien in der Regel nur ein Corpus luteum gefunden hat, hat es den Anschein, als ob zweieiige Zwillinge in der überwiegenden Zahl der Fälle aus einer Ovulatio unifollicularis entstehen.

So eindeutig diese Verhältnisse bezüglich der Entstehung der zweieiigen Zwillinge liegen, so unklar sind sie für die eineiigen, weil keine Beobachtungen über die allerersten Entwicklungsstadien vorliegen. Theoretisch liegen zwei Möglichkeiten für die *Entstehung eineiiger Zwillinge* vor:

1. *Es besteht eine zweifache Keimanlage des Eies* („echtes Zwillingsei“).

Funde von solchen „echten Zwillingseiern“ in den Ovarien von Feten und Neugeborenen sowie von Erwachsenen (DÖDERLEIN, KÖLLIKER, v. FRANQUÉ, STOECKEL, v. SCHUHMACHER, HAGGSTRÖM u. a.) legten die Annahme der Entstehung aus Eiern mit zwei Keimen oder Keimbläschen nahe (s. die kritische Betrachtung der Entstehungsmöglichkeiten der eineiigen Zwillinge!).

2. *Durch doppelte Embryonalanlage auf einfacher Keimblase oder durch Spaltung der ursprünglich einfachen Embryonalanlage.*

ENGELHORN spricht die wohl allgemein verbreitete Ansicht der Geburtshelfer aus, wenn er ausführt, daß dieser zweite Entstehungsmodus (doppelte Embryonalanlage auf einfacher Keimblase oder durch Spaltung der ursprünglich einfachen Embryonalanlage) als wahrscheinlich anzusehen ist. Das gleiche Geschlecht, die weitgehende Ähnlichkeit, der Umstand, daß die Eiteile nur einfach angelegt sind, machen die eben erwähnte Entstehungsursache mehr als plausibel. Erfolgt die Spaltung vollkommen, so entstehen zwei getrennte Individuen; ist dies nicht der Fall, so bilden sich die Doppelmißbildungen aus.

Bei der Frage nach den Ursachen, die zu einer solchen Spaltung führen oder führen können, wird auch in der gynäkologischen Fachliteratur als Grund der Spaltung die Befruchtung durch zwei Samenfäden bzw. atypische Samenfäden (I. BROMAN) erörtert (s. unten!).

Bevor näher auf die einzelnen Theorien eingegangen wird, die die Entstehung der eineiigen Zwillinge erklären sollen, sei in Kürze auf die Entwicklung des befruchteten Eies eingegangen, besonders auch im Hinblick auf die Bildung der Eihäute, ein Problem, das heute im Mittelpunkt des Interesses steht.

Wir sind in der glücklichen Lage, eine ganze Reihe junger Eier zu kennen, deren Einbettung sich eben erst abgespielt hatte (PETERS, BRYCE und TEACHER, STOECKEL-LINZENMEIER, BAUEREISEN, Graf v. SPEE u. a.). Ein solches Ei (13—14 Tage altes Abortivei) ist umgeben von dem aus gesonderten Zellen bestehenden *Cytotrophoblast*, an den sich von außen der *Plasmoditrophoblast* anschließt, ein Maschenwerk aus Protoplasma mit zahlreichen Hohlräumen, in denen sich Blut der arrodieren mütterlichen Schleimhautgefäße findet. Die Zottenbildung ist bereits angedeutet durch kleinste Ausläufer in dem Plasmoditrophoblast, der durch seine proteolytischen Kräfte die Kammerdecidua angehaut hat. Der von Plasmoditrophoblast umfaßte Raum enthält, exzentrisch gelegen, zwei Epithelbläschen, die *Amnionhöhle* und die *Darmdottersackhöhle*. An der Basis der Amnionhöhle findet sich die Embryonalkugel.

Wie HOEHNE mit Recht darauf hinweist, sind unsere Kenntnisse über die weitere Entwicklung des Eies von diesem Entwicklungsstadium ab gesichert.

Über die *allererste* Zeit dagegen von der Befruchtung an bis zum 13.—14. Tage wissen wir aus Mangel an Präparaten nichts, was die Entwicklung des *menschlichen* Eies anbelangt; wir sind deshalb nur auf Analogieschlüsse angewiesen, die wir aus der Entwicklung bei *Säugetieren mit gleicher Placentation* ziehen können; auf das Problem Zwillingsbildung übertragen, schließt diese Unsicherheit unserer Kenntnisse auch die wichtige Tatsache mit ein, daß wir *über die allererste Bildung der Eihäute keinerlei Unterlagen haben*; Rückschlüsse, wie GROSSER ausführt, von einer späteren Entwicklungszeit auf eine frühere sind natürlich statthaft.

Im Vierzellenstadium sind die Blastomeren zunächst so angeordnet, daß eine von ihnen in einer Ebene, die drei anderen zusammen in einer anderen Ebene liegen (bei fast allen Säugern, auch bei den Affen). Nach SOBOTTA liefert die eine Blastomere das Material für die Embryonalkugel, die anderen bilden die Trophoblasten; nach demselben Autor entsteht aus der einen der ersten beiden Furchungszellen das Dottersackentoderm, aus der anderen der gesamte übrige Keim.

Von Wichtigkeit ist die Feststellung, daß sich das Chorion, eine mit zunächst gefäßlosen Zotten besetzte Hülle, aus Mesoderm und Trophoblast bildet.

Die Amnionbildung ist nach GROSSER bei den verschiedenen Säugetiergruppen verschieden. Beim Menschen scheint sich das Amnion von der Oberfläche des Embryonalknotens abzuspalten (Spaltamnion nach BONNET); aus diesem wird durch Wachstum des Amnionepithels sowie durch Verflüssigung das Amnionbläschen, das immer mehr den Magmaraum verkleinert, bis schließlich dieser ganz ausgefüllt wird. Jetzt liegen Amnion und Chorion dicht aneinander.

KLEIN weist mit Rücksicht auf die Bedeutung, die den Eihüllen für die Zwillingschwangerschaft zukommt, darauf hin, daß *Chorion* und *Amnion* sich ganz verschieden verhalten, was ihren *Ursprung* und ihre *Entstehung* anbelangt. „Primär ist der Trophoblast bzw. das Chorion ausgebildet; das macht das Ei lebensfähig, dadurch wird es ernährt, und erst dann bildet die innerhalb der Trophoblastschale gelegene kleine Embryonalanlage aus sich, und zwar aus ihrem Ektoderm das sie später umschließende Amnion.“

Aus den Ausführungen über die erste Entwicklung des befruchteten Eies und die damit eng verknüpfte Bildung der Eihäute beim Menschen ist also ersichtlich, daß wir *weder über die ersten Teilungsvorgänge des Ovulums noch über die Entstehung der Eihäute an und für sich und insbesondere bei Zwillingen irgendwelche Unterlagen haben*.

Wenn aber bisher nach Ansicht der Geburtshelfer das Vorliegen von vier Eihäuten für die Annahme *dichorische* Zwillinge und das von zwei Eihäuten für *monochorische* eine *conditio sine qua non* war, so muß auf Grund der obigen Feststellungen dieser Jahrzehnte alten „Schulmeinung“ der Kliniker entgegengehalten werden, daß sie gar nicht bewiesen ist (SIEMENS u. a.).

Auf dieselben Schwierigkeiten wie bei der Bildung der Eihäute müssen wir folgerecht stoßen, wenn die allerersten Teilungsvorgänge des befruchteten menschlichen Eies zur Erklärung der Bildung der eineiigen Zwillinge herangezogen werden sollen.

Lediglich von unmittelbaren und experimentell gewonnenen Unterlagen an niederen Tieren, demnach aus der vergleichenden Entwicklungsgeschichte, kommt SOBOTTA zu seiner bekannten hypothetischen Ansicht, daß *eineiige Zwillinge aus einer doppelten Embryonalanlage auf der Keimblase entstehen*. Die Bildung in einem noch früheren Stadium hält der Forscher deshalb für unwahrscheinlich, weil sich die Eihäute entsprechend der Trennung der beiden ersten Furchungskugeln ausbilden müßten. Interessant ist dabei die Beeinflussung der Auswertung entwicklungsgeschichtlicher Feststellungen durch die geradezu zum Dogma gewordene Schulmeinung über die Beschaffenheit der menschlichen Ei-

häute. In einer weiteren Arbeit, wiederum ausgehend von den Untersuchungen an Nagern und fußend auf den Ergebnissen NEWMANs und PATTERSONs über Deutung und Wertigkeit der ersten Blastomeren, ihre Entstehung und Lagerung, kommt SOBOTTA zu dem Schluß, daß „die eine, gesondert liegende Blastomere den *Embryo* aufbaue, während die anderen die „extraembryonalen“ Gebilde (Amnion und Chorion) liefern. In Anlehnung an die Vierteilung der Embryonalblastomere nach Ausbildung des Embryonalschildes bei den Gürteltieren, wobei erbgleiche Eier in einem gemeinsamen Chorion entstehen, hält SOBOTTA es für möglich, daß auch beim Menschen die eineiigen Zwillinge durch Verdoppelung der Embryonalanlage zustande kommen, und zwar je nach der räumlichen Entfernung dieser Anlagen entweder als Doppelbildungen oder als völlig getrennte Individuen, als monochorische Zwillinge, eine Hypothese, die durch die Arbeiten der pathologischen Anatomen über Doppelmißbildungen manche Stütze erfahren hat.

Weitere Theorien über die Entstehung der Zwillinge haben HOFER und KÄSTNER aufgestellt.

In diesem Zusammenhang sei noch auf die mögliche Bedeutung atypischer Spermien hingewiesen, wie sie speziell von IVAR BROMAN beim Menschen studiert wurden; SOBOTTA hält das Eindringen von solchen Spermien in das Ei für unmöglich.

In den letzten 12 Jahren sind es vor allem die Ergebnisse der Erbforscher gewesen, die neues Licht in die Entstehung der Zwillinge brachten: Ansichten, die bisher nicht angetastet, darum auch nie in Zweifel gezogen und als Tatsachen hingenommen wurden, hat man einer Kritik unterzogen; so entstanden neue Probleme. So sind SIEMENS und v. VERSCHUER die ersten gewesen, die bei dem Vergleich der durch die Ähnlichkeitsdiagnose gefundenen Befunde an Zwillingen mit den Eihäuten darauf hinwiesen, daß *anscheinend die Eihautbefunde sich nicht immer mit der Eigigkeit der Gemini decken*.

In systematischen Untersuchungen durch CURTIUS, LASSEN, STEINER und KIFFNER (makro- und mikroskopische Feststellung der Zahl der Eihäute, Stereoröntgenaufnahmen der Placenten und Vergleich der Befunde mit den Zwillingen) konnte tatsächlich der Nachweis erbracht werden, daß die bisher gültige Ansicht von der Mono- bzw. Dichorie bei EZ bzw. ZZ nicht mehr zu Recht besteht. In vereinzelt Fällen ließ sich auch an zusammengewachsenen Placenten dichorischer Zwillinge (SCIPIADES und TE BURG, LASSEN, TUSCHER) ein sog. dritter, intermediärer Kreislauf nachweisen.

Bereits SCHWALBE, aber auch SOBOTTA, GROSSER und LENZ haben an der Beweiskraft Zweifel gehegt, die den Eihäuten für die Differenzierung der Zwillinge eingeräumt wurde.

Diese neuen Feststellungen finden eine gewisse Bestätigung in vergleichend-entwicklungsgeschichtlichen Beobachtungen, wie wir sie z. B. KÖLLIKER, IHERING, STAHL, BONNET, PRZIBRAM, WOLF und SOBOTTA verdanken.

Weiterhin legt uns die Diskrepanz, die sich in den älteren vererbungsbiologischen Arbeiten zwischen den tatsächlich gefundenen und theoretisch zu erwartenden Prozentzahlen der eineiigen Zwillinge ergab, die lediglich nach dem Eihautbefund als eineiig angenommen wurden, die Vermutung nahe, daß manche Fehldiagnose vorgekommen ist. Erst die neuen Arbeiten, deren Material mit Hilfe der Ähnlichkeitsdiagnose erfaßt wurde, die also mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit „unsichere“ Fälle ausschalten, geben ein eindeutiges Resultat.

Vor allem sind es aber die Ergebnisse der erbstatistischen Arbeiten des letzten Jahrzehnts gewesen — sie haben vorläufig mit den Untersuchungen von CURTIUS und v. VERSCHUER einen gewissen Abschluß erfahren —, die zu einer Änderung unserer Vorstellungen über die Entstehung der Zwillinge geführt haben. Einzelheiten siehe das vorige Kapitel.

Nach der Hypothese von CURTIUS, die, wie bereits ausgeführt, cytologische Unterlagen über die erste Entwicklung des befruchteten menschlichen Eies mit der Annahme eines „Genes Spaltungsfaktor“ in Einklang bringt, haben wir bei dem heutigen Stande der Forschung uns die Entstehung der ein- und zweieiigen Zwillinge folgendermaßen zu denken:

1. Wenn beide Faktoren, die sich *recessiv* vererben, nämlich „*Spaltungsfaktor*“ und „*Spaltbarkeitsfaktor*“, zusammentreffen, entstehen Zwillinge.

2. Die Entstehung der *Mehrzahl* der zweieiigen Zwillinge erfolgt durch das Eindringen eines „belasteten“ Spermiums in die Oocyte (2. oder 1. Ordnung?) unter Änderung der für den Menschen in Analogie mit den Wirbeltieren angenommenen Reifungsteilung: Aus *einem* Ei entstehen so *erbverschiedene* Zwillinge, deren Bildung man bisher auf gleichzeitige und doppelte Ovulation zurückgeführt hat.

3. Die Entstehung der „zweieiigen“ Zwillinge in der alten Vorstellung wird nicht für alle Fälle abgelehnt (CURTIUS). Nach FISCHER wäre diese Möglichkeit auch mit der Hypothese von CURTIUS zu vereinbaren, wenn man die Annahme macht, daß „*in homocygotem Zustand der Spaltbarkeitsfaktor* auf das *ganz frühe* Entwicklungsstadium des Eies wirkt“.

4. Die Entstehung der *eineiigen*, d. h. erbgleichen Zwillinge hat man sich in einem späteren Stadium der zweiten Reifungsteilung oder wohl in erster Linie *nach* dieser zu denken. Aus *einem* Ei, dessen Furchungsvorgänge ein „belastetes“ Spermium nicht mehr zu ändern vermag, entstehen zwei Individuen, deren Erbmasse gleich ist.

5. Ob bei der Entstehung *eineiiger* Zwillinge entwicklungsmechanisch „eine Isolierung auf dem zwei Zellen- oder auf dem Embryonalschildstadium“ erfolgt, ist von untergeordneter Bedeutung und noch nicht entschieden.

6. Die Hypothese von CURTIUS ist geeignet, „scheinbar unüberbrückbare Gegensätze zwischen der klassischen Embryologie und den Eihautbefunden der modernen Zwillingforschung zu beseitigen“.

2. Die Genese der höheren Grade der mehrfachen Schwangerschaft.

Die *höheren* Grade der mehrfachen Schwangerschaft können auf verschiedene Weise zustandekommen; ihre Beobachtung und Differenzierung nach der Eiigkeit ist an und für sich von Interesse; soweit sich das gleichzeitige Vorkommen ein- und zweieiiger Mehrlingsbildungen feststellen läßt, sind die höheren Grade der mehrfachen Schwangerschaft ein Beweismittel kasuistischer Art für die in der letzten Zeit akut gewordene Frage nach den erblichen Beziehungen der Anlagen zur ZZ- und EZ-Erzeugung.

a) *Drillinge*. Drillinge können aus einem, zwei und drei Eiern stammen und diese können wieder in einem, zwei oder drei Follikeln enthalten sein. Je nach der Entstehungsart unterscheiden wir also:

1. Eineiige Drillinge (Trigemi monochoriati).
2. Eineiige Zwillinge und einen Einling.
3. Zweieiige Zwillinge und einen Einling.
4. Dreieiige Drillinge.

In der Fachliteratur wurde bisher aus der Beschaffenheit der Eihäute auf die Art der Entstehung geschlossen. Bei dreieiigen Drillingen wird mit Recht der Nachweis von 3 Chorion, 3 Amnion und der dreifachen, zweifachen oder einfachen Anlage der Placenta gefordert.

Die bisherige Annahme über Ausbildung und Zahl der Eihäute bei dem gleichzeitigen Entstehen von ein- oder zweieiigen Zwillingen und einem Einling bzw. bei eineiigen Drillingen besteht nach den jüngsten Forschungen über die Zahl

der Eihäute bei Mehrlingen wenigstens für einen Teil der einschlägigen Beobachtungen nicht mehr zu Recht.

Es besteht kein Zweifel, daß in den älteren Arbeiten über Drillinge die Diagnose auf die Eiigkeit (MIRABEAU, RESINELLI, PUECH, GERLING, SANITER, STRASSMANN) mit größter Skepsis gewertet werden muß; denn erst der Ausbau der Ähnlichkeitsdiagnose zur Erkenntnis der Eiigkeit (SIEMENS, WEITZ, v. VERSCHUER) gestattet die vererbungsbiologisch einwandfreie Erfassung der Mehrlinge. In der neueren Literatur finden sich genaue Angaben über die Eiigkeit von Drillingen; die Zahl ihrer Beobachtung nimmt stetig zu (v. VERSCHUER, CURTIUS).

Doppelbildungen von monoamniellen Drillingen gehören nicht zu den Seltenheiten, dagegen werden Dreifachbildungen (*Tricephalus* s. AHLFELD) nur ganz vereinzelt beobachtet.

b) *Vierlinge*. Vierlinge können aus einem, zwei, drei oder vier Eiern stammen, entweder liegen sog. „echte“ Vierlinge vor (monochoriale); eine Beschreibung einer solchen Seltenheit verdanken wir z. B. PANIZZA; oder es finden sich zweimal Zwillinge oder ein Drilling und ein Einling. In der älteren Literatur haben MUSCH, CORRADI, GLASER, STEFFECK, LEOPOLD, TORPE u. a.) über Vierlinge berichtet. BLATTSTRÖM (1914) hat 44 Beobachtungen über Vierlinge gesammelt, die alle erwähnten Kombinationsmöglichkeiten aufweisen; in der neueren Literatur machte z. B. CURTIUS-KRANZ über eine Beobachtung Mitteilung.

c) *Fünflinge und Sechslinge*. Die Entstehungs- und Kombinationsmöglichkeiten sind aus den obigen Ausführungen gegeben. BARENFALDI, SZANZ, PEARCE, CATHOLICA, VOLKMANN, WEINBERG, BORNHEIM und NIHOFF (eineiige Drillinge und zweieiige Zwillinge?) haben u. a. über Fünflinge berichtet.

In den letzten 500 Jahren sind insgesamt 32mal Fünflingsgeburten beobachtet und beschrieben worden, aber in keinem dieser Fälle lebte irgendeiner der Fünflinge länger als eine Stunde nach der Geburt.

Im Mai 1934 fand indessen eine Fünflingsgeburt in Callander in Canada statt, welche von sehr großem Interesse für die Mehrlingsforschung ist. Es wurden eineiige Fünflinge, alles Mädchen, die sogenannten Dionne Quintuplets, geboren, die alle leben und jetzt ihr 5. Lebensjahr bei bestem Wohlergehen vollendet haben. Das Wachstum und die Entwicklung dieser Fünflinge sind in einer Reihe von Abhandlungen unter anderen von DAFOE, MACARTHUR und BLATZ beschrieben worden und ihre psychischen und physischen Eigenschaften werden ständig von einer Gruppe von Gelehrten der Torontoer Universität untersucht. Die Resultate, die hierbei erzielt werden, werden ohne Zweifel von der größten Bedeutung für die medizinische Erbllichkeitsforschung sein.

Alle Fünflinge ähneln einander in einem außerordentlichen Grade, doch sind 2 von ihnen etwas kleiner als die übrigen und überhaupt etwas in der Entwicklung zurück. Bei diesen 2 zeigt sich ein Spiegelbildphänomen bezüglich einer Anzahl von Eigenschaften, während bei den anderen 3 keine entgegengesetzten Asymmetrien vorkommen. Man nimmt daher an, daß die Fünflinge in der Weise entstanden sind, daß das befruchtete Ei sich erst in 2 Organismen geteilt hat, die sich später wieder ihrerseits je in 2 teilten. Hierdurch entstanden 4 Individuen, von denen 3 zu den 3 großen Fünflingen geworden sind, während das 4. sich noch einmal in 2 geteilt hat, die zu den beiden kleinsten Fünflingen wurden, welche ein Spiegelbildphänomen aufweisen, weil die Teilung so relativ spät eingetreten ist.

Nach und nach, je älter die Fünflinge werden, ähneln sie sich mehr und mehr und man muß ihrer weiteren Entwicklung mit dem größten Interesse entgegensehen.

Angaben über *Sechslinge* verdanken wir VASALLI, GAZZONI, BAUDOUIN. Nach VASALLI fanden sich neben *einer* Placenta sechs Fruchthüllen, die sich einwandfrei trennen ließen.

Am Schluß dieses Kapitels sei auf eine Erklärung noch etwas näher eingegangen, die CURTIUS für die Entstehung der *Drillinge* und *Vierlinge* bzw. der *Mehrlinge* überhaupt gibt, bei denen sich in verschiedener Kombination (siehe *a* und *b*!) *erbgleiche* und *erbverschiedene* Individuen bilden. Aus der Befruchtung der Oocyte durch ein Spermium mit *Spaltungsfaktor* entsteht aus dem Richtungskörperchen ein neues Ei, dessen Erbmasse von der des ersten verschieden ist. Wird nun dieses zweite Ovulum ebenfalls von einem „belasteten“ Spermium befruchtet, so entstehen daraus zwei neue, *erbgleiche* Individuen.

Wir haben also damit die Entstehung von *Drillingen* erklärt, von denen zwei *erbgleich* und einer *erbverschieden* sind (eineiige Zwillinge und Einling).

IV. Die Vererbung der Zwillingsschwangerschaft.

Trotz zahlreicher Arbeiten, die sich mit der Frage befaßten, ob die Anlage zu Zwillingen vererblich sei, trotz mancher Feststellungen besonders im letzten Jahrzehnt, die ein neues Licht auf dieses vielbearbeitete und vielumstrittene Gebiet zu werfen scheinen, ist die Forschung noch lange nicht abgeschlossen. Wie mit einem letzten Geheimnis umgibt die Natur Entstehung und Ursachen der erhöhten Fortpflanzung beim Menschen, der Mehrlingsschwangerschaft, besonders der Zwillingsschwangerschaft.

In der *Erforschung* der Anlage Zwillingsschwangerschaft können wir bisher mehrere Perioden der Bearbeitung unterscheiden. Die Untersuchungen dieser einzelnen Abschnitte haben uns — das muß zugegeben werden — eine Fülle neuer Erkenntnisse geschenkt; definitive Lösungen der einzelnen Fragen konnten sie zum Teil nicht bringen in Anbetracht der unsicheren Unterlagen über die Entstehung und Manifestation der Zwillingsschwangerschaft. So hat man manchmal, wohl nicht mit Unrecht, den Eindruck, als ob bei dem heutigen Stande der Forschung auf diesem Gebiet die jüngsten wissenschaftlichen Erkenntnisse, oder bescheidener ausgedrückt, Hypothesen den ganzen Fragenkomplex eher komplizieren als klären.

1. *Die ältere Literatur.* Daß die Anlage Zwillingsschwangerschaft vererblich sein könnte, wurde seit langer Zeit wegen des gehäuften Vorkommens von Zwillingen in einzelnen Familien — zahlreiche Autoren haben solche Feststellungen gemacht — vermutet.

Im Jahre 1876 hat PUECH in seiner Arbeit „de l'hérédité des grossesses gémeillaires“ zum erstenmal die Forderung aufgestellt, daß zur Klärung der Frage der Vererbung Zwillinganlage *statistische* Unterlagen notwendig seien, eine Forderung, die er freilich für seine eigenen Untersuchungen nicht durchgeführt hat. Zum erstenmal taucht die Erkenntnis auf, daß das Forschen nach der Häufigkeit von „negativen“ Fällen ebenso wichtig sei wie die Erfassung der „positiven“.

GÖHLERT kam 1897 auf Grund seiner Untersuchungen an 132 Zwillingspaaren zu der Annahme, daß „die Vererbung infolge von väterlicher und mütterlicher Seite nahezu gleichmäßig erfolge und nach dem absteigenden direkten Verwandtschaftsgrad in einer absteigenden arithmetischen Reihe. Über den dritten Verwandtschaftsgrad hinaus läßt sich die Vererbung nicht mehr mit Sicherheit nachweisen.

WEINBERG weist mit Recht darauf hin, daß die GÖHLERTSchen Schlußfolgerungen sich nicht mit dem Material decken, das er bei seinen Untersuchungen verwandte.

JULLIEU und der Däne LAURITZEN brachten nur kasuistische Mitteilungen über das Vorkommen von Zwillingen.

2. *Die Vererbung der Anlage Zwillinge.* WEINBERG ist wohl der erste gewesen, der im Jahre 1901 an Hand eines genügend großen Materials zahlenmäßig den Nachweis erbringen konnte, daß Erbeeinflüsse für die Entstehung der zweieiigen Zwillingsschwangerschaft angenommen werden können. Er führte seine Untersuchungen an Zwillingen aus, die er in den Familienregistern STUTTGARTS feststellte. Die Abgrenzung der eineiigen von den zweieiigen nahm er mit Hilfe der Differenzmethode vor. Da WEINBERG berechnen konnte, daß die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Zwillingen in ein und derselben Familie etwa dreimal so groß ist, als es der allgemeinen Wahrscheinlichkeit entspricht, nahm er für die Entstehung der zweieiigen Zwillinge erbliche Einflüsse an und zwar auf Grund des Vergleiches der Häufigkeit bei Müttern, Schwestern und Töchtern der Zwillingmütter das Vorliegen eines recessiven Erbganges. Erbeeinflüsse für die Anlage zu EZ mußte WEINBERG auf Grund seiner Berechnungen ablehnen, da die Wahrscheinlichkeit der Wiederholung der Zwillingsschwangerschaft sich kaum von der allgemeinen zahlenmäßig unterschied.

Die Vererbungswissenschaft hat also WEINBERG den ersten statistischen Nachweis für die Möglichkeit der erblichen Entstehung der Zwillingsschwangerschaft zu verdanken und weiterhin die Feststellung, daß diese Anlage den MENDELSchen Gesetzen unterliegt. Sein Ausgangsmaterial allerdings, nach der Differenzmethode erfaßt, hält einer strengen Kritik nicht stand.

1912 kam JAMES OLLIVER zu der Feststellung, daß der Anlage zur Zwillingsschwangerschaft mit größter Wahrscheinlichkeit ein „recessiver“ Erbgang zugrunde liegen müsse, weil „normale Eltern“ Zwillinge haben können.

1919 und 1925 hat sich die norwegische Forscherin KRISTINE BONNEVIE mit dem Problem der Vererbung der Zwillinganlage befaßt. Auf Grund ihrer ersten Untersuchungen an der Bauernfamilie in *Ringebus* kam sie zu der Annahme, daß ein *recessiver* Erbgang vorliegen müsse. BONNEVIE konnte außer einer Häufigkeit der Zwillingspaare in den einzelnen Geschwisterschaften feststellen, daß ein großer Teil der Eltern der Zwillingmütter, entweder beide Eltern oder nur eines, aus „belasteten“ Familien stammen, in denen bereits Zwillinge aufgetreten waren. Weiterhin konnte BONNEVIE das wiederholte Auftreten von Verwandtenehen zeigen (für 39,6% aller Eltern), ein weiteres wichtiges Argument für den Nachweis eines recessiven Erbganges (LENZ). In einer weiteren Arbeit hat die Autorin abermals den Nachweis eines recessiven Erbganges erbracht.

Die Annahme eines geschlechtsgebunden-recessiven Erbganges für die Anlage zu ZZ, wie ihn WEHEFRITZ mathematisch-statistisch mit Hilfe einer Modifikation der WEINBERGSchen Probandenmethode (1 ♀ : 3 ♀) festgestellt hat, glaubte CURTIUS ablehnen zu müssen.

Die bisher erwähnten Arbeiten haben drei Gesichtspunkte gemeinsam: Sie lehnen von vornherein die Beteiligung des *Vaters*, also des Mannes, für die Genese der Zwillingsschwangerschaft ab (WEINBERG hatte nur eine Konduktorrolle für den Mann angenommen). Die Berechnung des Materials erfolgte nach der WEINBERGSchen Differenzmethode. Von sämtlichen Autoren wurde das Bestehen eines recessiven Erbganges angenommen.

CURTIUS hat auf die Ungenauigkeit der WEINBERGSchen Berechnungsmethode hingewiesen, die schon verschiedentlich ablehnende Kritik erfahren hatte (SCHATZ, H. MEYER).

Bevor zu der Frage nach einer Vererbung der Anlage Zwillinge Stellung genommen wird, sei auf die Untersuchungen eingegangen, die sich mit dem *Vater und seiner möglichen Bedeutung für die Entstehung von Gemini* befassen.

Bereits in der älteren Literatur finden sich Stimmen, die die *väterliche* Erbmasse in ihrer Bedeutung für die Zwillingserzeugung erörtern (GOEHLERT, 1879; MIRABEAU, 1894; ROSENFELD, 1903; BUMM, 1912). Ferner war aus kasuistischen

Beiträgen von einzelnen Stammbäumen der Einfluß des Vaters auf die Entstehung von Gemini ersichtlich gewesen (GALL, 1914; BRATTSTRÖM, 1914; PEIPER, 1923).

DAVENPORT hat wohl zum erstenmal 1920 darauf hingewiesen, daß auch der Vater als Anlageträger für die Zwillingentstehung in Frage kommen müsse. Der Autor konnte nämlich auf statistischem Wege in Auswertung seines Materials eine stärkere Häufung von Zwillingen auf der männlichen als auf der weiblichen Seite nachweisen im Vergleich zu dem allgemeinen Durchschnitt der Zwillingsgeburten, eine wichtige Feststellung, die sich mit der v. VERSCHUERS deckt.

Auch die Untersuchungen von BONNEVIE und SVERDRUP (1926) in Bauernfamilien Norwegens, des Schweizer GAUDENZ 1927 und vor allem von DAVENPORT, der in einer zweiten Arbeit mit weit größeren Unterlagen zu dem gleichen Problem erneut Stellung nahm, bringen die Annahme von einem Einfluß des Vaters auf die Zwillingzeugung unserem Verständnis näher. Einwände, die gegen diese neuen und Aufsehen erregenden Untersuchungsergebnisse erhoben wurden (WEINBERG, einseitige Materialauslese), haben sich als nicht stichhaltig erwiesen.

Besonders sind es aber die Arbeiten von ECKERT und CURTIUS, welche weitgehend dieses wichtige Problem klären helfen. ECKERT, der seine Untersuchungen an 570 Zwillingspaaren aus dem Oberamt *Tübingen* (1901—1925) durchführen konnte, kam zu der statistischen Feststellung, daß die Häufigkeit von zweieiigen Zwillingsgeburten zahlenmäßig ungefähr gleich groß ist in der Verwandtschaft des Zwillingsvaters wie der Zwillingmutter. Wenn auch das Material, das der Arbeit von CURTIUS (1928) zugrunde liegt, wesentlich kleiner ist als das von ECKERT, so geht doch aus den einzelnen Stammbäumen einwandfrei die Feststellung hervor, daß „der Vater als Anlageträger bei der Zwillingserzeugung von ebenso großer Bedeutung ist, wie die Mutter“, weil der Vater sehr häufig aus „sicher belasteter“ Familie stammt, die Belastung der Mutter dagegen unsicher ist. Freilich braucht das Fehlen von Zwillingen in der mütterlichen Linie die Möglichkeit einer latenten Anlage nicht auszuschließen. CURTIUS kommt also zu der Schlußfolgerung, daß Vater *und* Mutter im Sinne der Mehrlingsschwangerschaft Erbträger sind, im Hinblick auf den allgemein angenommenen recessiven Erbgang meist heterozygot, eventuell natürlich auch homozygot.

Auch die Frage nach der *Vererbung der Anlage zur Entstehung eineiiger Zwillinge* konnte in der letzten Zeit einer Klärung näher gebracht werden.

Lange Zeit war es die Schulmeinung gewesen, daß die Anlage zu ZZ erblich bedingt sei, während die EZ in ihrer Entstehung einer vererblichen Anlage nicht unterliegen sollten. Ob diese Ansicht sich unter dem Eindruck der WEINBERG'schen Untersuchungen, wie allgemein angenommen wird, herausbildete, bleibe dahingestellt; ich glaube eher, daß man deshalb so lange nicht an das Vorliegen einer erbbedingten Anlage gedacht hat, weil einmal *zahlenmäßig* von jeher die ZZ im Vordergrund standen und weil man ferner im Gegensatz zu den ZZ nur recht vage Vorstellungen von der Entstehung der EZ hatte. Auf jeden Fall steht die Tatsache fest, daß man sich bis zum Jahre 1924 mit diesem Problem nicht befaßte.

WEITZ hat wohl als erster die Wahrscheinlichkeit einer Vererbung der EZ-Anlage in Erwägung gezogen, da er auf Grund seiner Untersuchungen *in der Verwandtschaft eineiiger Zwillinge ein häufigeres Vorkommen von gleichgeschlechtlichen Zwillingen fand, eine Feststellung, die er auf ein Überwiegen der eineiigen Zwillinge in den einzelnen Familien zurückführen will.*

Aus den Berechnungen DAHLBERG's (1926) lassen sich für die Klärung unseres Problems wegen der Unzulänglichkeit des Materials keine bindenden Schlüsse ziehen.

v. VERSCHUER, der sich ebenfalls mit dieser Frage befaßte, kam zu der Feststellung, „daß in der Verwandtschaft zweieiiger Zwillinge die Anzahl der verschiedengeschlechtlichen Zwillinge absolut und relativ größer ist, als in der Verwandtschaft eineiiger Zwillinge und daß in der Verwandtschaft eineiiger Zwillinge die Anzahl der gleichgeschlechtlichen Zwillinge absolut wohl geringer, relativ aber größer ist, als in der Verwandtschaft zweieiiger Zwillinge (78% : 48,5%). Das Überwiegen der gleichgeschlechtlichen Zwillinge kann nur dadurch erklärt werden, daß die eineiigen vermehrt sind, und dies würde bedeuten, daß eineiige Zwillinge familiär gehäuft auftreten“. Endlich schließt der Autor aus dem Vergleich der Zahl der Gemini in der Verwandtschaft des Vaters bzw. der Mutter der Probanden, daß „bei den zweieiigen Zwillingen deutlich die mütterliche Seite überwiegt, während bei den eineiigen eher die väterliche Seite von größerem Einfluß zu sein scheint“.

Da v. VERSCHUER bei seinen Untersuchungen die Geschwister- bzw. Kinderzahlen in der entfernteren Verwandtschaft der Zwillinge nicht in allen Fällen eindeutig erhalten konnte, teilte er die Zwillingspaare, die sich in der Verwandtschaft seiner Zwillingprobanden feststellen ließen, nach dem Grad der Wahrscheinlichkeit ein, mit dem sie mit den betreffenden Probanden ihrer Erbmasse nach gleich sind.

CURTUS, der nicht ohne Berechtigung die von v. VERSCHUER angewandte mathematisch-statistische Methode einer Kritik unterzieht, konnte mit seinem eigenen Material in seiner ersten Arbeit über dieses Problem keinen statistischen Nachweis erbringen; erst in einer weiteren Arbeit mit KORKHAUS hat der Autor den hohen Grad von Wahrscheinlichkeit der Anlage zur EZ-Entstehung mathematisch-statistisch belegen können.

Schließlich sei noch darauf hingewiesen, daß auch die Frage nach etwaigen erblichen Beziehungen zwischen den Anlagen zur ZZ- und EZ-Entstehung in der jüngsten Zeit ihre Bearbeitung erfahren hat.

Exakte Unterlagen über dieses biologisch wichtige und interessante Problem lagen bis zum Jahre 1926 nicht vor; es findet sich lediglich der eine oder andere Hinweis (MEYER), die eine oder andere vereinzelte Beobachtung von dem gleichzeitigen Vorkommen ein- und zweieiiger Zwillinge ein- und desselben Elternpaares (v. VERSCHUER). Erst die zahlenmäßig fundierten Unterlagen, die DAHLBERG veröffentlichte, legten den Gedanken an erbliche Beziehungen zwischen der Anlage zu ZZ- und EZ-Erzeugung nahe.

Das Material des Autors bestand aus 323 Müttern von zweieiigen Zwillingen; diese Frauen brachten noch in späteren Geburten 432 Kinder zur Welt; unter diesen waren abermals 25 Zwillinge, und zwar 19 gleich- und 6 verschiedengeschlechtliche. Bei Anwendung der Differenzmethode auf dieses allerdings sehr kleine Material würden sich 12 zweieiige und 13 eineiige ergeben. Da nun die Annahme zu Recht besteht, daß unter den gleichgeschlechtlichen Zwillingen auch eineiige sich befinden, glaubt DAHLBERG folgern zu können, daß erbliche Beziehung der Anlagen zu ZZ und EZ-Erzeugung bestehen könnten.

Folgende Einwände sind gegen die Untersuchungen DAHLBERGs berechtigt: Das Beweismaterial an und für sich ist zu klein; bei der Anwendung der Differenzmethode WEINBERGs wird der Fehler bei zu kleinem Ausgangsmaterial noch größer. Kasuistische Unterlagen fehlen.

CURTUS konnte an Hand seines Materials — 9 Stammbäume standen zur Verfügung — die Feststellung machen, daß in einer Zahl von Fällen ZZ und EZ in derselben Familie, in derselben Geschwisterschaft und in derselben Mehrlingschaft gleichzeitig vorkommen. Nach Ansicht des Autors geht aus folgenden Gründen „mit fast absoluter Sicherheit“ die Annahme einer erblichen Beziehung zwischen der Anlage ZZ und EZ hervor: Aus Stammbaumbesichtigungen ist ersichtlich, daß in den Stammbäumen der Väter eines EZ- und ZZ-Paares keine Zwillinge sich nachweisen ließen. Aus dem Alternieren EZ und ZZ bei ein und derselben Zwillingmutter (zwei eigene Beobachtungen und eine von v. VERSCHUER) und endlich aus dem gemeinsamen Vorkommen von ZZ und EZ in

einer Mehrlingsschaft (BLATTSTRÖM, DE BLÉCOURT und NIJHOFF, zwei eigene Beobachtungen).

Mit den bisherigen Ausführungen ist der Stand der Forschung gegeben bis zu der Zeit, in der CURTIUS und v. VERSCHUER mit einem überragenden Beweismaterial erneut an die Beantwortung der Frage nach der Entstehung und Vererbung der Zwillingsschwangerschaft herangingen (1932). Die beiden Forscher konnten ihre Untersuchungen aus den Stammbäumen bzw. Elternschwisterschaften von 931 Zwillingspaaren durchführen, von denen 258 ungleichen und 673 gleichen Geschlechtes sind. Diese Zwillingspaare stellen ein Beweismaterial vor, das besonderen Auslesemomenten nicht unterliegt, also „die Forderung einer repräsentativen Stichprobe aus der Bevölkerung“ erfüllt. Im Hinblick auf die Manifestationsschwankung der Anlage Zwillingsschwangerschaft (DAHLBERG) wurden Zwillingsvater oder Zwillingsmutter als Träger der Anlage betrachtet.

Die Recessiven-Prozentzahlen folgender Gruppen wurden miteinander verglichen:

1. Brüder des Zwillingsvaters bzw. der Zwillingsmutter mit den Schwestern des Zwillingsvaters bzw. der Zwillingsmutter.
2. Brüder, Schwestern und Brüder und Schwestern des Zwillingsvaters mit denen der Zwillingsmutter.
3. Geschwister der Eltern der EZ mit denen der PZ und ZZ.

Die Ergebnisse der umfangreichen Berechnungen sollen im folgenden wiedergegeben werden:

1. „Bei Brüdern und Schwestern von Zwillingseletern tritt die Anlage zu Zwillingen in gleicher Häufigkeit auf, nur bei den Schwestern von Pärchenmüttern ist die Zwillingshäufigkeit etwas erhöht.“
2. Bei den Geschwistern des Zwillingsvaters äußert sich die Anlage zu Zwillingen ebenso häufig wie bei den Geschwistern der Zwillingsmutter.
3. Bei den Geschwistern von Eltern ein- und zweieiiger Zwillinge manifestiert sich die Anlage zu Zwillingen ähnlich, in den Familien der EZ aber doch etwas seltener.
4. Zwischen den PZ-Zahlen der drei Familiengruppen besteht kein sicher gestellter Unterschied.“

Die beiden Autoren schließen mit Recht aus der letzten Feststellung, daß die bereits von CURTIUS 1927 geäußerte Vermutung, *erbgleiche* und *erbverschiedene Zwillinge könnten durch eine einheitliche Anlage entstehen, nunmehr mathematisch-statistisch bewiesen ist*.

Durch Berechnung der Recessivenerwartung bei den Merkmalsträgern und durch die statistische Erfassung der Zahl der Väter und Mütter von Zwillingen in Geschwisterreihen mit und ohne Zwillinge zeigte sich weiterhin, „daß die Anlage zu Zwillingen durch ein einfaches recessives Gen bedingt wird, das in homozygotem Zustand sich im männlichen und weiblichen Geschlecht dadurch äußert, daß die betreffenden Personen Vater oder Mutter von erbgleichen oder erbverschiedenen Zwillingen werden können“.

Die *Manifestationswahrscheinlichkeit* wurde von v. VERSCHUER und CURTIUS mit 6% berechnet. Nach DAHLBERG's statistischen Berechnungen für sein Material in Schweden treffen auf 6,72% Zwillingsgewburten von Müttern mit verschiedengeschlechtlichen Zwillingen 5,76% Zwillingsgewburten von Müttern mit gleichgeschlechtlichen Zwillingen. Die Wahrscheinlichkeit bedeutet, daß Eltern mit dem Gen Zwillingsschwangerschaft im Durchschnitt neben 6 Zwillingspaaren 94 Einlinge erzeugen würden.

Schon aus dem Nachweis der Bedeutung des *Vaters* als Anlageträger für die Zwillingbildung wird die alte Anschauung über die Entstehung der *zweieiigen* Zwillingsschwangerschaft *nur von Seiten der Mutter* in den Hintergrund gedrängt.

Immerhin kann man diese alte Anschauung von der Entstehung der zweieiigen Zwillinge nicht ganz fallen lassen auf Grund der Beobachtungen der Kliniker über das relativ häufige Vorkommen mehrerer Corpora lutea.

Wie sind nun aber die neuen erbbiologischen Ergebnisse zu deuten? Eine Erklärung im engsten Sinne des Wortes — das soll von vornherein betont werden! — haben wir nicht. Wir verfügen nur über Hypothesen, die wir CURTIUS verdanken und die durch vergleichend entwicklungsgeschichtliche Feststellungen SOBOTTAS einen gewissen Grad von Wahrscheinlichkeit bekommen.

CURTIUS geht bei seinen Überlegungen von der Tatsache aus, daß ZZ und EZ in erblicher Abhängigkeit voneinander vorkommen; wenn dies aber der Fall ist, so müßte, so folgert er weiter, ein *einzig*er Faktor sich finden lassen, auf dessen Wirken die Entstehung der erbgleichen und erbverschiedenen Zwillinge zurückgeführt werden könnte. Cytologisch stützt er sich bei seinen Erklärungsversuchen auf vergleichend-anatomische Feststellungen über die Reifungsvorgänge am frisch befruchteten Ei der Wirbeltiere (SOBOTTA); vererbungstechnisch nimmt er zur Manifestierung zwei Sorten von Spermien und Ovula an: ein Teil derselben enthält einen „Spaltungsfaktor“ bzw. „Spaltbarkeitsfaktor“, während der andere Teil frei von diesen Faktoren ist.

Die Hypothese, auf die CURTIUS die Entstehung der Zwillinge zurückführt, baut sich folgendermaßen auf: Nicht nur bei den Kaltblütern, sondern auch bei den Wirbeltieren dringt fast ausnahmslos das Spermium *vor* der letzten Reifeteilung in die Oocyte 2. Ordnung ein. Erst dann kommt es zur Abstoßung des 2. Richtungskörperchens. „Ja, soweit gute Untersuchungen vorliegen, erfolgt die Ausstoßung des 2. Richtungskörperchens überhaupt nicht ohne Befruchtung, d. h. wenn die Befruchtung ausbleibt, geht das Ei mit der 2. Richtungsspindel zugrunde“ (SOBOTTA). Die Annahme ist berechtigt, daß sich auch beim Menschen die Vorgänge in gleicher Weise abspielen wie bei den Wirbeltieren. Von wesentlicher Bedeutung ist die Feststellung, daß *vor* der letzten Reifeteilung das Spermium in die Oocyte eindringt.

CURTIUS ist, aufbauend auf diesen Wahrscheinlichkeitsschlüssen über die Reifungsvorgänge am menschlichen Ei, der Ansicht, ein Spermium mit dem „Teilungsfaktor“ könnte die gewöhnlichen Reifungsvorgänge des Ovulums so abändern, „daß nicht zwei Zellen ungleicher Größe (Ei und zweites Richtungskörperchen), sondern zwei gleich große oder jedenfalls gleichwertige Zellen entstehen. In der einen Zelle läge dann der mütterliche und der väterliche Vorkern, in der anderen nur der erstere. Letztere würde nun durch ein zweites Spermium befruchtet“. Da die beiden Zygoten ihrer Erbmasse nach verschieden sind (väterlicher und mütterlicher bzw. nur mütterlicher Vorkern!), resultieren „Zwillinge, die scheinbar zweieiig sind, tatsächlich aber aus einem, von zwei Spermien befruchteten Ei bzw. aus einem Ei und dem dazugehörigen Richtungskörperchen stammen“ (*erbverschiedene eineiige* Zwillinge).

Die Entstehung der *erbgleichen eineiigen* Zwillinge wäre dadurch zu erklären, daß die Befruchtung der Oocyte wohl in der Mehrzahl der Fälle erst *nach* der zweiten Reifungsteilung stattfindet. Beim Eindringen eines Spermiums mit dem Teilungsfaktor kann eine Änderung der Reifungsteilung nicht mehr ausgelöst werden; es kommt zur Spaltung der Oocyte in zwei *gleiche* Teile. In diesem Zusammenhang ist es gleichgültig, ob die Entstehung der eineiigen Zwillinge auf dem Boden *eines* befruchteten Eies durch *Isolierung* auf dem Zweizellen- oder auf dem *Embryonalschildstadium* erfolgt, ein Entstehungsmodus, der noch nicht definitiv geklärt ist (HERTWIG u. a.).

Für die Mutter nimmt CURTIUS bekanntlich das Vorliegen eines „Spaltbarkeitsfaktors“ an. „Nur wenn die Spaltungstendenz sich in beiden Keimzellen vorfindet, kommt es tatsächlich zur Zwillingbildung“, in Realisierung des

homozygoten Erbganges. Die bisher allgemein angenommene Entstehung *zweieiiger* Zwillinge durch das gleichzeitige Reifen zweier Ovula — eine Annahme, für die viele Befunde über Zahl und Beschaffenheit der Corpora lutea sprechen, bei Operationen und Autopsien — hätte demnach nur noch „beschränkte Gültigkeit“.

Die Hypothese, die CURTIUS aufstellt, ist, das muß zugegeben werden, fein geschliffen; sie bringt bis zu einem gewissen Grade Erkenntnisse der Cytologie und der Vererbungsstatistik in Einklang; vielleicht ist sie auch in der Lage, eine Klärung in der so brennend gewordenen Frage der Ähnlichkeitsdiagnose und der Beschaffenheit der Eihäute anzubahnen und schließlich kann sie die Deutung von „Übergangsfällen“ bei Zwillingen, bei denen eine sichere Einordnung nach der Eiigkeit nicht möglich ist, erklären helfen.

Wie konstruiert andererseits aber auch die Hypothese von CURTIUS letzten Endes ist, geht aus einer Überlegung hervor, die der Autor selbst anstellt und auf die zum Schluß dieses Kapitels noch etwas näher eingegangen werden soll: Die Entstehung der aus einem Ei ursprünglich stammenden „zweieiigen“ Zwillinge erfolgt durch die Befruchtung der zweiten Zelle des Richtungskörperchens durch ein Spermium, das nicht den Spaltungsfaktor in sich birgt; würde dieses zweite Spermium ebenfalls den Spaltungsfaktor enthalten, so würden durch die nochmalige Teilung der zweiten Zelle nicht Zwillinge, sondern Drillinge entstehen. Das gemeinsame Vorkommen von EZ und ZZ bei den Mehrlingschaften versucht auch CURTIUS auf diese Weise zu erklären. Der Autor glaubt nun, daß nur ein *Teil* der Spermien den Teilungsfaktor besitzt; man muß annehmen, daß es der kleinere Teil der Spermien ist, der mit diesem Faktor ausgestattet ist. Die sehr seltene gleichzeitige Befruchtung der Oocyte mit mehreren Spermien, die *alle* den Teilungsfaktor besitzen, würde die Entstehung der Mehrlinge (Drillinge und Vierlinge) unserem Verständnis näher bringen.

Für den Erbgang des Gens „Spaltungsfaktor“ haben auf Grund erbstatistischer Berechnungen von CURTIUS und v. VERSCHUER zwei Hypothesen den gleichen Grad von Wahrscheinlichkeit: 1. „Das Gen manifestiert sich homozygot in der Oocyte oder in der Spermatocyte. 2. Das Gen manifestiert sich in der haploiden reifen Ei- oder Samenzelle.“

Im Gegensatz zu der größten Zahl der Vererbungsforscher ist LENZ der Ansicht, daß ein Beweis für die gemeinsame Erbanlage zu ZZ und EZ sowie für den Einfluß des Vaters auf die Entstehung der Zwillingsschwangerschaft nicht erbracht sei. Die Sippenunterschiede in bezug auf die Häufigkeit der zweieiigen Zwillinge können nach seiner Ansicht umweltbedingt sein.

Endlich sei noch auf eine weitere Hypothese über die Entstehung der Zwillinge eingegangen, die von DAVENPORT stammt. Der Autor nimmt an, daß die Anlage zu Zwillingen beim menschlichen Weibe viel häufiger ist als die Manifestation; er kommt zu dieser Ansicht auf Grund der Beobachtungen zahlreicher doppelter und vor allem gleichaltriger Corpora lutea (Befunde bei Laparotomien und Autopsien). Bei seinen weiteren Folgerungen fußt DAVENPORT ebenfalls auf klinischen Unterlagen. Im Hinblick auf die zahlreichen Fälle von abgestorbenen Früchten, die sich oft neben einem ausgetragenen Einling feststellen lassen und zwar in allen Stadien der Rückbildung bis zum Fetus papyraceus, glaubt der Autor einen Letalfaktor annehmen zu können, der bei gleichzeitigem Vorliegen bei dem Vater und der Mutter das Absterben der Früchte hervorruft. Eine gewisse Ergänzung der Annahme DAVENPORTS über das intrauterine Absterben von Früchten bringt MIJSBERG mit seinem Hinweis auf ein „häufiges“ Absterben besonders männlicher Früchte.

Zusammenfassend läßt sich bei dem heutigen Stande der Wissenschaft folgendes sagen: *Bei der erheblichen Manifestationsschwankung, der die Anlage Zwillinge*

unterliegt, bei den großen Schwierigkeiten, die sich der Erfassung eines einwandfreien Beweismaterials im Hinblick auf die Gesamtbevölkerung entgegenstellen, bei der Bedeutung, die den Umweltfaktoren [Klima (DAVENPORT)], Ernährung usw. bei der Realisierung der Zwillingsschwangerschaft zukommen, ist es wahrscheinlich unmöglich, zu letzten Erkenntnissen über die Ursachen und das Wesen der Zwilling- und der Mehrlingsbildung überhaupt zu gelangen. Immerhin muß zugegeben werden, daß manche Hypothese einen hohen Grad von Wahrscheinlichkeit besitzt, die die Grundlage abgibt zu weiteren Untersuchungen.

Schrifttum.

- ABEL, W.: Physiognomische Studien an Zwillingen. Z. Ethnol. **64**, 379 (1932). — AHLFELD, FR.: Beiträge zur Lehre von den Zwillingen. **7**, 210 (1875); **9**, 196 (1876). — Die Mißbildungen des Menschen. Leipzig: W. Grunow 1880. — Wie stellt sich das Verhältnis der eineiigen Zwillinge zu den zweieiigen? Z. Geburtsh. **47** (1902). — ARAKI, B.: Statistisches Studium über die japanischen Zwillinge. (Anat. Inst. Univ. Nagasaki.) Nagasaki Igakkwai Zasshi **11**, 896 mit deutscher Zusammenfassung (1933). — Morphologische und psychologische Untersuchungen an einem japanischen Drillingspaar. Nagasaki Igakkwai Zasshi **12**, 1061—1092 (1934). Ber. Gynäk. **29**, 445 (1935). — AREY, L. B.: Chorionic Fusion and Augmented Twinning in the Human Tube. Anat. Rec. **23**, Nr 4 (1922). — ASSHETON, R.: An account of the blastodermic vesicle of the sheep of seventh day twin germinal areas. J. Anat. a. Physiol. **35**, 12 (1898). — ATZENHOEFER, D. R. and CECIL RIFE: A pair of tubercular twins. J. Hered. **27**, 265 (1936).
- BALDWIN, T.: The Physical Growth of Children from Birth to Maturity. Univ. of Cowa Studies in Child Welfare 1921. — BARFURTH: Ein Zeugnis für eine Geburt von Siebenlingen. Anat. Anz. **10**, 330 (1894). — BAUDOIN: Sechslingsgeburten. Gaz. méd., XII. s. 4, 157, 205 (1904). — BAUER, J.: Bemerkungen zur prinzipiellen Bedeutung des Studiums der Physiologie und Pathologie eineiiger Zwillinge. Klin. Wschr. **1924 I**, 27. — BAUR, E.: Vererbungslehre. Berlin: Gebrüder Bornträger 1922. — BECKMANN, I.: Uterusverdopplung und Zwillingsschwangerschaft. Inaug.-Diss. Breslau 1921. — BENTHIN: Zwillingsschwangerschaft im atretischen rudimentären Horn bei Uterus duplex. Zbl. Gynäk. **45**, 6 (1921). — BERNSTEIN, F.: Variations- und Erblichkeitsstatistik. Handbuch der Vererbungswissenschaften, Bd. 1. Berlin 1929. — BERTILLON, I.: La gémellité selon l'âge de la mère et le rang chronologique de l'accouchement. J. Soc. State Paris **1898**, 16. — Des combinaisons du sexe dans les grossesses gémellaires. J. Soc. State Paris **1875**, 16. — BLATZ, W. E.: The Five Sisters. New York 1938. — BLUEKERCKEN, J.: Aus dem Entwicklungsgang eines Zwillingspaars. Internat. Z. Individ. psychol. **10**, 207 (1932). — BLUHM, A.: Die Bedeutung des Geburtsgewichts für die körperliche Entwicklung des Individuums. Arch. soz. Hyg. **3**, 425 (1928). — BOLAFFIO, M.: Contributo al problema della determinazione del sesso. Riv. Biol. **4** (1922). — BONNEVIE, K.: Om tvillingfødslers Arvelighet. Norsk Mag. Laegevidensk. **8** (1919). — Arvelighetsundersøkelser i Norge. Norsk. Mag. Laegevidensk. **10**, 1177 (1915). — BONNEVIE, K. and A. SVERDRUP: Hereditary predispositions to dizygotic twinbirth in Norwegian peasant families. J. Genet. **16**, 125 (1926). — BOUTERWECK, H.: Asymmetrieproblem und Zwillingforschung. Arch. Rassenbiol. **29**, 391 (1936). — BRACKEN, H. v.: Psychologische Untersuchungen an Zwillingen. Verh. dtsh. Ges. Psychol. **1934**, 117. — BRANDER, T.: Beitrag zur körperlichen und seelischen Entwicklung von Zwillingen. Finska Läk.sällsk. Hdl. **77** (1935). — Beobachtungen über die geistige und körperliche Entwicklung bei Zwillingen. Mschr. Kinderheilk. **61** (1935). — Über die Bedeutung der Exogenese für die Entstehung des Schwachsinnnes, beleuchtet durch Untersuchungen an Zwillingen. Mschr. Kinderheilk. **63** (1935). — Über die Zwillingforschung und ihre Berührungspunkte mit der Kinderheilkunde. Acta paediatr. (Stockh.) **21** (1937). — Über die Bedeutung des unternormalen Geburtsgewichts für die weitere körperliche und geistige Entwicklung der Zwillinge. Z. menschl. Vererbgslehre **21** (1938). — Kann die Konstitution durch Frühgeburt verändert werden? Z. menschl. Vererbgslehre **22** (1938). — BRANDES, TH.: Über Größendifferenzen bei Zwillingen und ihre Entstehungsursachen. Mschr. Geburtsh. **71**, 248 (1925). — BRATTSTRÖM: Ein Fall von viereiigen Vierlingen. Mschr. Geburtsh. **40**, 1 (1914). — BRAUNS, L.: Studien an Zwillingen im Säuglings- und Kleinkindsalter. Ein Beitrag zur Zwillingbiologie. Z. Kinderforsch. **43**, 86 (1934). — BROMAN, J.: Grundriß der Entwicklungsgeschichte des Menschen, 1. u. 2. Aufl. München u. Wiesbaden: J. F. Bergmann. — BRUNELLI, G.: La determinazione del sesso studiata nell'economia della specie. Bardi-Roma 1915. — BUMM, E.: Grundriß zum Studium der Geburtshilfe, 9. Aufl. Wiesbaden 1913. — BUNAK, V. V.: Über die morphologischen Besonderheiten der ein- und zweieiigen Zwillinge. Russ. Eugen. J. **4**, 23 (1926).

Charité-Annalen: Bd. 13—26, 1886—1902. — CHIARI, BRAUN u. SPÄTH: Klinik für Geburtshilfe. Wien 1885. — CHIARUGI, G.: I gemelli. Torino 1926. — CORNER: The problem of embryonic pathology of mammals, with observations upon intrauterine mortality in the pig. Amer. J. Anat. **31** (1923). — CORNING, H. K.: Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen. 18./19. Aufl. München 1939. — COBY, B.: The influence of Inheritance on the Tendency to have Twins. Lancet **1895 I**, 1105. — CREW, F. A. E.: Prenatal death in the pig and its effect upon sex-ratio. Proc. roy. Soc. Edinburgh **46** (1925). — CROWDEN, G. P.: A comparative Study of the Development and Physiology of Identical Twins. Guy's Hosp. Rep. **76**, 379 (1926). — CURTIUS, FR.: Über erbliche Beziehungen zwischen eineigen und „zweieigen“ Zwillingen und die Mehrlingsschwangerschaft im allgemeinen. Z. Konstit.-lehre **13**, 286 (1927). — Nachgeburtsbefunde bei Zwillingen und Ähnlichkeitsdiagnose. Arch. Gynäk. **140**, 2 (1930). — Nachgeburtsbefunde bei Zwillingen und Ähnlichkeitsdiagnose. II. Mitt. Arch. Gynäk. **147**, 48 (1931). — CURTIUS, FR. u. O. v. VERSCHUER: Die Anlage zur Entstehung von Zwillingen und ihre Vererbung. Arch. Rassenbiol. **26**, 361 (1932). — CRZELLITZER: Methoden der Familienforschung. Z. Ethnol. **1909**, 41.

DAFOE, A. R.: The Dionne Quintuplets. J. amer. med. Assoc. **103** (1937); Canad. med. Assoc. J. **34** (1936). — DAHLBERG, G.: Twin-births and twins from a hereditary point of view. Stockholm 1926. — Eine Theorie über den Unioovulationsmechanismus mit spezieller Berücksichtigung der hormonalen Wirkung des Follikulins. Klin. Wschr. **1930 II**, 1298. — DAHLBERG, G. and S. AKESSON: A theory of the unioovulation mechanism and an experimental investigation on the follicular fluid. Acta obstetr. scand. (Stockh.) **10**, 63 (1930). — Eine neue Methode zur familienstatistischen Analyse bei der Vererbungsforschung. Hereditas (Lund) **14** (1930). — Über die Vererbung der Neigung zu Zwillingsschwangerschaft und über potentielle Fruchtbarkeit im Lichte einer Theorie der Polyovulation beim Menschen. Z. Geburtsh. **99**, 136 (1930). — DARWIN, CH.: Die geschlechtliche Zuchtwahl, S. 232, Bd. 5 der gesammelten Werke, übersetzt von VICTOR CARUS. Stuttgart 1875. — DAVENPORT, CH. B.: Twins. Aus Heredity in Relation to Eugenics, p. 180. London: Williams and Norgate 1912. — Influence of the male on the production of human twins. Amer. Naturalist **54** (1920). — Influence of the male on the production of twins. Med. Rec. **97** (1920). — Is there Inheritance of twinning tendency from the father's side? Z. Abstammungslehre Suppl. **1** = Verh. 5. internat. Kongr. Vererbgswiss. Berlin 1927. — Litter size and latitude. Arch. Rassenbiol. **24**, 97 (1930). — DETWILER, S. B.: Twinning in seven generations of the Bertolet family. J. Hered. **24**, 139 (1933). — DIEHL, K.: Erbuntersuchungen an tuberkulösen Zwillingen. Beitr. Klin. Tbk. **81**, 223 (1932). — DIEHL, K. u. O. v. VERSCHUER: Erbuntersuchungen an tuberkulösen Zwillingen. Beitr. Klin. Tbk. **75**, 206 (1930). — Zwillingstuberkulose. Jena: Gustav Fischer 1933. — DOESSCHATE: Drielinggeboorte. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1919**. Ref. Zbl. Gynäk. **50** (1919). — DOXIADIS, L. u. W. UHSE: Neue klinische Befunde an Zwillingen. Mschr. Kinderheilk. **62**, 196 (1934). — DREJER, P. M.: Om Tvillinger. Norsk. Mag. Laegevidensk. **1895**. — DUNCAN: On some laws of the production of Twins. Fleundity, Fertility, Sterility. Edinburgh 1871. — DUNCKER, G.: Die Frequenzverteilung der Geschlechtskombinationen bei Mehrlingsgeburten des Menschen und des Schweines. Biol. Zbl. **35**, 506. (1915).

ECKERT, E.: Die Zwillingengeburt in Oberamt Tübingen aus den Jahren 1901 bis 1925. Inaug.-Diss. Tübingen 1925. — ENGELHORN, E.: Die mehrfache Schwangerschaft und Geburt. In HALBAN und SEITZ' Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 7. Berlin u. Wien 1925. — ENRIQUES, P.: L'eredità nell'uomo. Milano 1924.

FEDERLEY, H.: Die Bedeutung der Zwillingforschung für die menschliche Erblchkeitslehre. Nord. med. Tidsskr. **1**, 321 (1931). — FISHER, R. A.: Triplet children in Great Britain and Ireland. Proc. roy. Soc. Lond. B **102** (1928). — FISCHER, E.: Versuch einer Genanalyse beim Menschen. Z. Abstammungslehre **65**, 127 (1930).

GAUDENZ, D.: Beiträge zur Biologie zweieiger Zwillinge an Hand von 142 Sippschaftstafeln aus dem Engadin. Inaug.-Diss. Zürich 1928. — GAUPP, E.: Die normalen Asymmetrien des menschlichen Körpers. Jena 1909. — GINI, C.: Il sesso del punto di vista statistico. Sandron-Palermo 1908. — Sulle leggi della frequenza e delle combinazioni sessuali dei parti plurimi. Atti Soc. med.-chir. Padova **1922**. — Di taluni studi recenti sopra le combinazioni sessuali e la frequenza dei parti plurimi e delle ricerche che suggeriscono. Giorn. Biol. e Med. sper. **1923**. — GLATZEL, H.: Beiträge zur Zwillingspathologie. Z. klin. Med. **116**, 632 (1931). — Der Anteil der Erbanlage und Umwelt an der Variabilität des normalen Blutbildes. Dtsch. Arch. klin. Med. **170**, 4 (1931). — GOEHLERT, V.: Die Zwillinge. Ein Beitrag zur Physiologie des Menschen. Virchows Arch. **76**, 457 (1879). — GOLDSCHMIDT, R.: Mechanismus und Physiologie der Geschlechtsbestimmung. Berlin: Gebrüder Bornträger 1920. — Einführung in die Vererbungswissenschaft. Leipzig: Wilhelm Engelmann 1920. — Physiologische Theorie der Vererbung. Berlin: Julius Springer 1927. — Cytologie des erblichen Gynandromorphismus von *Bombyx mori* L. Biol. Zbl. **48**, 39 (1928). — Zweite Mitteilung über erblichen Gynandromorphismus bei *Bombyx mori* L. Biol. Zbl. **48**, 685 (1928). — Die sexuellen Zwischenstufen. Berlin: Julius Springer 1931. — GRABE, v.:

Über Zwillingsgeburten als Degenerationszeichen. Arch. f. Psychiatr. 1922. — GROSSER, O.: Vergleichende Anatomie und Entwicklungslehre der Eihäute und der Placenta. Wien: Wilhelm Braumüller 1909. — Entwicklungsgeschichte des Menschen von der Keimzelle bis zur Ausbildung der äußeren Körperform. HALBAN-SEITZ' Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. VI, Teil 1. 1925. — Frühentwicklung, Eihautbildung und Placentation des Menschen und der Säugetiere. München: J. F. Bergmann. 1927.

HALBAN: Zur Kenntnis der Zwillingschwangerschaften. Zbl. Gynäk. 38, 332 (1914). — HARAI, SEI: Untersuchungen der Fingerleisten von Zwillingen. Z. Morph. u. Anthrop. 30, 564 (1932). — HECKER: Berichte aus der Münchener Gebäranstalt. Ärztl. Intell.bl. 1860—1880. — HECKER u. BUHL: Klinik der Geburtskunde. 1860 u. 1864. — HEIDENHAIN, M.: Formen und Kräfte in der lebendigen Natur. Vorträge und Aufsätze über Entwicklungsmechanismus der Organismen, H. 32. Berlin 1923. — Die Spaltungsgesetze der Blätter. Jena: Gustav Fischer 1932. — HENNEBERG, R. u. H. STELZNER: Über das psychische und somatische Verhalten der pyopagen Rosa und Josefa (der., „böhmischen“ Schwestern). Berl. klin. Wschr. 1903 II, 36. — HERRMANN, L. u. LANCELOT HOBGEN: The intellectual resemblance of twins. Proc. roy. Soc. Edinburgh 53, 105 (1933). — HERTWIG, O.: Handbuch der vergleichenden und experimentellen Entwicklungslehre der Wirbeltiere, 1903. — Allgemeine Biologie. Jena: Gustav Fischer 1923. — HINSELMANN, H.: Normales und pathologisches Verhalten der Placenta und des Fruchtwassers. HALBAN-SEITZ' Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 6, Teil 1, S. 241. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1925. — HIRT, L.: Zur Kenntnis der Zwillingschwangerschaft. Diss. Breslau 1902. — HOEHNE, O.: Die Mehrlingsschwangerschaft und die Mehrlingsgeburt. Lehrbuch der Geburtshilfe von STOECKEL, S. 289. 1920. — HUGENBERGER: Bericht über die Vorkommnisse in dem Hebammeninstitut der Großfürstin Helene Paulowna zu St. Petersburg in den Jahren 1845 bis 1889. Petersburg. med. Z. 4 (1863). — HUTT, F. B.: Bovine Quadruplets, incl. Twins apparently monozygot. J. Hered. 21 (1930).

JENKINS, R. L.: Twin and triplet birth ratios. The interrelations of the frequencies of plural births. J. Hered. 18, 387 (1927). — Twin and triplet Birth Ratios. J. Hered. 20, 10 (1929). — JORDAN, H. E.: Heredity Lefthandedness, with a Note of Twinning. J. Genet. 4, 67 (1914/15).

KEIBEL, F. u. F. P. MALL: Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen, 2 Bd., S. 111. 1911. — KESZMARSKY, v.: Klinische Mitteilungen aus der geburtshilflich-gynäkologischen Klinik zu Budapest. Stuttgart 1884. — KIFFNER: Stereoröntgenbefunde an Zwillingsplacenten. Arch. Gynäk. 136, 111 (1929). — KLEIN, P.: Zur Frage der Diagnose der Eineiigkeit bei Zwillingschwangerschaft. Arch. Gynäk. 130, 788 (1927). — Zur Diagnose der Eineiigkeit der Zwillingschwangerschaft. Münch. med. Wschr. 1927 II, 1396. — KLEINWÄCHTER: Die Lehre von den Zwillingen. Prag 1871. — KLEINE, H. O.: Zur Pathologie der Zwillingschwangerschaft. (Fehlen einer Nabelschnurarterie als Ursache ungewöhnlicher Entwicklungsunterschiede lebender zweieiiger Zwillinge.) Arch. Gynäk. 143, 146 (1930). — KLEINGHAUS, TH.: Über mehrfache Geburten. Diss. Berlin 1868. — KÖHLER: Wiederholte Doppelschwangerschaft bei Uterus bicornis bicollis. Z. Geburtsh. 71, 506 (1912). — KÖHN, W.: Vererbung und Umwelt nach NEWMAN und MULLERS einiigen Zwillingen verschiedener Umwelt. Arch. Rassenbiol. 28, 49 (1934). — KOMAI, TAKU u. GORÔ FUKUOKA: Die Häufigkeit von Mehrlingsgeburten in Japan. Z. Morph. u. Anthrop. 31, 167 (1935). — KRANZ, H.: Tumoren bei Zwillingen. Z. Abstammungslehre 62, 173 (1932). Zehnjährige Vierlinge. Z. Ethnol. 64, 133 (1932). — KRÖNIG: Drillingschwangerschaft. Real-Enzyklopädie der gesamten Heilkunde von A. EULENBURG, Bd. IV, S. 99. Berlin u. Wien 1908. — Zwillinge. Real-Enzyklopädie der gesamten Heilkunde von A. EULENBURG, S. 15, 707. Berlin u. Wien 1914. — KÜRTEH, H.: Ein 81 jähriges eineiiges Zwillingsbrüderpaar. Arch. Rassenbiol. 28, 38 (1934).

LASSEN, M. TH.: Nachgeburtbefunde bei Zwillingen und Ähnlichkeitsdiagnose. II. Mitt. Arch. Gynäk. 147, 48 (1931). — LEHMANN, W.: Erbuttersuchung an rachitischen Zwillingen. Mschr. Kinderheilk. 62, 205 (1934/35). — LENZ, F.: Über die krankhaften Erbanlagen des Mannes und die Bestimmung des Geschlechtes beim Menschen. Jena: Gustav Fischer 1912. — Die krankhaften Erbanlagen und die Methoden menschlicher Erblichkeitsforschung. In: Menschliche Erblichkeitslehre und Rassenhygiene von E. BAUR, E. FISCHER, F. LENZ. München: J. F. Lehmann 1923. — Erblichkeitslehre und Rassenhygiene (Eugenik). HALBAN-SEITZ' Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 1, S. 803. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1924. — Erblichkeitslehre im allgemeinen und beim Menschen im besonderen. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Teil 17, S. 901. 1926. — Zur genetischen Deutung von Zwillingsbefunden. Z. Abstammungslehre 62, 153 (1932). — Zur Frage der Ursache von Zwillingsgeburten. Arch. Rassenbiol. 27, 311 (1933). — Inwieweit kann man aus den Zwillingsbefunden auf Erbbedingtheit oder Umwelteinflüsse schließen. Dtsch. med. Wschr. 1935 I, 873. — LENZ, F. u. O. v. VERSCHUER: Zur Bestimmung des Anteils von Erbanlage und Umwelt an der Variabilität. Arch. Rassenbiol. 20, 425. — LICHTENSTERN: Über das Vorkommen und die Bedeutung der supranumerären Brüste und Brust-

warzen. Virchows Arch. 1878. — LOEB, FR.: Statistisches über Mehrlingsgeburten in Deutschland im Jahre 1909. Mschr. Geburtsh. **35**, 351 (1912). — LUDWIG, E.: Über die Verteilung der Erbmasse unter eineiige Zwillinge. Schweiz. med. Wschr. **1927 I**, 1041. — LUXENBURGER, H.: Leistungen und Aussichten der menschlichen Mehrlingsforschung für die Medizin. Z. Abstammungslehre **61**, 223 (1932).

MACARTHUR, F. W.: Genetics of Quintuplets. J. Hered. **29** (1938). — MACARTHUR, F. W. and A. R. DAFOC: Genetics of Quintuplets. J. Hered. **30** (1939). — MACARTHUR, F. W. and N. H. C. FORD: Univ. Toronto studies. Child development Series, Nr 11. Toronto 1937. — MANGOLD, O.: Hauptprobleme der Entwicklungsmechanik. Verh. dtsh. zool. Ges. **50** (1925). — Die Bedeutung der Keimblätter in der Entwicklung. Naturwiss. **13**, 11 (1925). — MARCHAND: Ungleiche eineiige Zwillinge. Münch. med. Wschr. **1919 I**, 149. — MARGOLIS, H. M. and V. EISENSTEIN: Twins as biologic controls in the study of human constitutions. An additional approach to the study of clinical medicine. Ann. int. Med. **6**, 1389 (1933). — MARTIN, R.: Lehrbuch der Anthropologie, Bd. 1, 2. Aufl. Jena 1928. — MARTIUS, FR.: Konstitution und Vererbung in ihren Beziehungen zur Pathologie. Berlin: Julius Springer 1914. — MATHES, P.: Die Konstitutionstypen des Weibes, insbesondere der intersexuelle Typus. HALBAN-SEITZ' Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 3. 1924. — MAYER, A.: Die Bedeutung der Konstitution für die Frauenheilkunde. VEIT-STOECKELS Handbuch der Gynäkologie, Bd. 3, Teil 3, S. 279. 1927. — MEYER, CH.: Zur Vererbung der Zwillingsschwangerschaft. Arch. Rassenbiol. **26**, 387 (1932). — MEYER, H.: Zur Biologie der Zwillinge. Z. Geburtsh. **79**, 287 (1917). — MEYER, H. CL.: Zur Frage der Ursache von Zwillingsgewebungen. Stellungnahme zu der Kritik von LENZ. Arch. Rassenbiol. **27**, 317 (1933). — MEYER, R.: Zwei Fälle von eineiigen Drillingen. Dtsch. med. Wschr. **1922 II**, 1663. — Eineiige Zwillinge-placenta mit einseitiger extrachorialer Lappenbildung und velamentöser Nabelschnurinsertion. Dtsch. med. Wschr. **1922 II**. — MILLER, N.: Über homologe Zwillinge. Jb. Kinderheilk. **36**, 333 (1893). — MIRABEAU: Über Drillingsgeburten. Münch. med. Abh. Arbeiten der kgl. Univ.-Frauenklinik, S. 49. 1894.

NEUHÄUSER, P.: Über Zwillingsschwangerschaften. Inaug.-Diss. München 1913. — NEWMAN, H. H.: The biology of twins. Univ. Chicago Press. 1922. — Studies of human Twins. II. Asymmetry Reversal or Minor-imaging in identical Twins. Biol. Bull. Mar. biol. Labor. Wood's Hole **55**, 298 (1928). — NEWMAN, H. H.: F. M. FREEMAN and K. J. HOLZINGER: Twins, A Study of Heredity and Environment. Chicago 1937. — NIJHOFF: Fünflinge mit ihrer Nachgeburt. Zbl. Gynäk. **90**, 750 (1904). — NORDALM, W.: Die Zwillinge-geburten der Leipziger Klinik und Poliklinik. Diss. Leipzig 1901.

OLIVER, J.: The Heredity Tendency to Twinning. Eugenics Rev. **1912**. — OREL, H.: Über die Häufigkeit eineiiger Zwillinge. Arch. Gynäk. **129**, 719—725 (1927). — ORGLER, A.: Beobachtungen an Zwillingen. V. Mitteilung: Eineiige Zwillinge. Jb. Kinderheilk. **143**, 193 (1934). — Über Zwillingebeobachtungen. Internat. Z. Individ. psychol. **10**, 353 (1932). — Über Erbgleichheit eineiiger Zwillinge. Med. Klin. **1935 I**, 541.

PATELLANI: Die mehrfachen Schwangerschaften, die Extrateringraviditäten und die Entwicklungsanomalien der weiblichen Geschlechtsorgane von anthropogenetischen Gesichtspunkt aus betrachtet. Z. Geburtsh. **35**, 373 (1896). — PAULSEN: Beobachtungen an eineiigen Zwillingen. Arch. Rassenbiol. **17**, 165 (1925). — PEIPER: Stammbaum einer Zwillingfamilie. Klin. Wschr. **1923 II**, 1651. — PETRI, E.: Untersuchungen zur Erbbedingtheit der Menarche. Z. Morph. u. Anthropol. **1933**. — POLL, H.: Zwillinge in Dichtung und Wirklichkeit. Berlin: Julius Springer 1930. — POWERS, W. J. S. and T. A. PEPPARD: The correlation of the atypical Asymmetries of the body. Z. Anat. **2**, 11, 77 (1925). — PRINZING, F.: Die örtlichen Verschiedenheiten der Zwillingshäufigkeit und deren Ursachen. Z. Geburtsh. **60**, 420 (1907). — Die Häufigkeit der eineiigen Zwillinge nach dem Alter der Mutter und nach der Geburtenfolge. Z. Geburtsh. **61**, 296 (1908). — PUECH: Des accouchements multiples en France et dans les principales contrées de l'Europe. Ann. Hyg. publ. et Méd. lég. **49** (1875). — PUSCH-HANSEN: Lehrbuch der allgemeinen Tierzucht, 7.—9. Aufl. Stuttgart 1922.

QUELPRUD, TH.: Über Zwillingsohren. Z. Ethnol. **64**, 130 (1932).

REICHLE, H. S.: The diagnosis of monoövular Twinning. Biol. Bull. Mar. biol. Labor. Wood's Hole **16**, 313 (1929). — The diagnosis of the type of twinning. I. Dermatoglyphics. Biol. Bull. Mar. biol. Labor. Wood's Hole **56**, 164 (1929). — REUSS: Zur Lehre von den Zwillingen. Arch. Gynäk. **4**, 120 (1872). — RÖSSLE: Aussprachebemerkungen. Arch. Frauenkde u. Konstit.forsch. **18**, 106 (1932). — ROHLFS, D.: Die Eiiigkeitsdiagnose aus der Ähnlichkeit bei neugeborenen Zwillingen. Arch. Gynäk. **133**, 841 (1928). — ROHR: Eineiige Zwillinge. Z. Kinderheilk. **26**, H. 6 (1920). — ROSENBERGER: Monoamniotische Zwillinge mit Verknotung der Nabelschnur. Zbl. Gynäk. **1922**, 1851. — ROSENFELD, S.: Zur Frage der vererblichen Anlage zu Mehrlingsgeburten. Z. Geburtsh. **50**, 30 (1903). — ROUTIL, R.: Die anthropologische Diagnose der Zwillinge Z. I. Statistische Daten über das Zwillingpaar Z. Z. Neur. **143**, 367 (1933). — RUMPE: Über einige Unterschiede zwischen eineiigen und zweieiigen

Zwillingen. Z. Geburtsh. **22**, 344 (1891). — RUPPIN: Die Zwilling- und Drillingsgeburten in Preußen im letzten Jahrzehnt. Dtsch. med. Wschr. **1901 I**, 38.

SANDERS, J.: Similarities in Triplets. J. Hered. **23**, 224 (1932). — SCHATZ, F.: Eine besondere Art von einseitiger Polyhydramnie mit anderseitiger Oligohydramnie bei ein-eiigen Zwillingen. Arch. Gynäk. **19**, 329 (1882). — Die Gefäßverbindungen der Placentar-kreisläufe eineiiger Zwillinge, ihre Entwicklung und ihre Folgen. Arch. Gynäk. **19**, **24**, **27**, **29**, **30**, **53**, **55**, **58**, **60** (1882—1900). — SCHIFF, F. u. O. v. VERSCHUER: Serologische Untersuchungen an Zwillingen. II. Mitt. Z. Morph. u. Anthropol. **32**, 244 (1933). — SCHOK-KING, C. PH.: Uitbreiding van het tweelingonderzoek in Nederland. Inaug.-Diss. Leiden 1931. — SCHULTZE, B. S.: Über Zwillingsschwangerschaft. Slg klin. Vortr. **34**, 305 (1872). — Über Zwillingsschwangerschaft. Slg klin. Vortr. **32** (1872). — SCHULTZ, A. H.: Fetal growth of man and other Primates Quart. Rev. Biol. **1**, 465 (1926). — SCHWALBE, E.: Die Doppel-bildungen. 2. Teil der Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere. Jena 1907. — SEEGER, P.: Zur Zwillingstatistik und Diagnose. Z. Geburtsh **49**, 206 (1903). — SIEMENS, C.: Die allgemeinen Ergebnisse der menschlichen Mehrlingsforschung. Z. Abstammungslehre **62**, 206 (1932). — SIEMENS, H. W.: Einführung in die allgemeine Konstitutions- und Vererbungs-pathologie. Berlin: Julius Springer 1923. — Die Zwillingspathologie. Ihre Bedeutung, ihre Methodik, ihre bisherigen Ergebnisse. Berlin: Julius Springer 1924. — Entgegnungen auf die vorstehenden Bemerkungen J. BAUERS zur Zwillingspathologie. Klin. Wschr. **1924 II**, 1223. — Über die Eineiigkeitsdiagnose der Zwillinge aus den Eihäuten und aus dem dermatologischen Befund. Verh. dtsh. Ges. Vererbgswiss. **1924**, 122. — Die Diagnose der Eineiigkeit in geburtshilflicher und dermatologischer Betrachtung. Arch. Gynäk. **126**, 623 (1926 IV). — Studien über die Leistungsfähigkeit meiner dermatologi-schen Methoden zur Diagnose der Eineiigkeit. Virchows Arch. **263**, 666 (1927). — Zur Diagnose der Eineiigkeit oder Zweieiigkeit der Zwillinge. Med. Klin. **1927 II**, 1367. — Zur Diagnose der Eineiigkeit. Bemerkungen zu der Arbeit von Dr. P. KLEIN. Arch. Gynäk. **133**, 284 (1928). — Die allgemeinen Ergebnisse der menschlichen Erbliechkeitsforschung. Arch. Frauenkde u. Konstit.forsch. **17**, 265 (1932). — SIPPEL, A.: Heterotope Zwillingsschwangerschaft in Uterus und Tube. Dtsch. med. Wschr. **1922 II** 1202. — SOBOTA, J.: Neuere Anschauungen über die Entstehung der Doppel- (Miß-) bildungen mit besonderer Berück-sichtigung der menschlichen Zwillingsgewebungen. Würzburg. Abh. **1**, 85 (1901). — Eineiige Zwillinge und Doppelmißbildungen des Menschen im Lichte neuerer Forschungsergebnisse der Säugetierembryologie. Stud. Path. Entw. **1**, 394 (1914). — SPEE, Graf F.: Anatomie und Physiologie der Schwangerschaft. DÖDERLEINS Handbuch der Geburtshilfe, Bd. 1, S. 2. 1924. — SPEMANN, H. u. H. FALKENBERG: Über asymmetrische Entwicklung und Situs inversus viscerum bei Zwillingen und Doppelbildungen. Arch. Entw.mechan. **45**, 371 (1919). — SPEYER, TH. v.: Die mehrfachen Geburten in ihren erblichen Beziehungen. Inaug.-Diss. Basel 1894. — SPICKERNAGEL, W.: Über ungleiches Haar-pigment bei sicher eineiigen Zwillingen. Klin. Wschr. **1925 I**, 1168. — SSOBOLEWA, G. W.: Die Resultate einer Untersuchung von 105 Zwillingen in Moskau. Russ. Eugen. J. **4**, 3 (1926). — STEINER, F.: Nachgeburtshilfliche Befunde bei Mehrlingen und Ähnlichkeitsdiagnose. III. Mit-teilung. Arch. Gynäk. **159**, 509 (1935). — STIASNY, S.: Zur Diagnose der Zwillingsschwanger-schaft. Zbl. Gynäk. **45**, 42, 1541 (1921 II). — STOCKS, A. W.: Sterility in Twin-Sisters. Lancet **1861**. — STOECKEL: Über Teilungsvorgänge in Primordialeiern bei einer Erwachsenen. Arch. mikrosp. Anat. **53** 357 (1899). — STØREN, E.: Om arvelighedsforholdene ved flerfødsler. Tidsskr. norske Laegefor. **1901**. — STRASSMANN, P.: Die mehrfache Schwangerschaft. WINCKELS Handbuch der Geburtshilfe, Bd. 1. 1904. — Die anthropologische Bedeutung der Mehrlinge. Z. Ethnol. **40** (1908). — STREETER, G. E.: Bildung eineiiger Zwillinge. Bull. Hopkins Hosp. **30**, 342. Ref. Zbl. Gynäk. **47**, 1368 (1920). — SZENDI, BALAZS: Neue Gesichtspunkte auf dem Gebiete der Zwillingforschung. Orv. Hetil. (ung.) **1936**, 364, 389.

TAUBER: Über 100 Fälle von Zwillingsschwangerschaft und -geburten. Inaug.-Diss. Jena 1916. — THOMAS, E.: Innersekretorische Drüsen bei Feten und Kindern. Handbuch der inneren Sekretion von M. HIRSCH, Bd. 2, S. 1291. 1929. — THOMAS, FR.: Über homologe Zwillinge. Inaug.-Diss. Marburg 1919. — TIETZE, W.: Gleichzeitiges Vorkommen nicht-erblicher Krankheiten bei eineiigen Zwillingen. Chirurg **7**, 641 (1935). — TIRELLI, M.: Le corate con gemelli monocoriali nei mam nu ferè pluriparè. Arch. Entw.mechan. **125**, 50 (1932). — TORGGLE: Bericht über die Tätigkeit der geburtshilflich-gynäkologischen Klinik zu Innsbruck 1881—1887. Prag 1888. — TRAUTNER: Über monoamniotische Zwillinge. Inaug.-Diss. Erlangen 1918. — TSCHIRDEWAHN: Demonstration von Zwillingsschwanger-schaft bei Uterus bicornis bicollis cum vagina dupl. Zbl. Gynäk. **45**, 1581 (1921). — TÜSCHER, H.: Zur Frage der Entscheidung über die Ein- oder Zweieiigkeit bei bichorischen bi-amniotischen Zwillingen mit Gefäßanastomosen in der Placenta. Erbarzt **10**, 148 (1936).

VARIOT, G. et PAPILLAULT: Observations sur deux enfants jumeaux malés, uniovulaires. Extrême ressemblance des traits du visage et de l'ensemble de l'organisme, dissemblance des fonctions locomotrices avant l'instauration de la marche bipède. Progrès méd. **17**, 617 (1927). — VASALLI: Caso di gravidanza sesquigemellare. Jber. Gynäk. **2**, 44 (1889). —

VERSCHUER, O. v.: Die Umweltwirkung auf die anthropologischen Merkmale nach Untersuchungen an eineiigen Zwillingen. Arch. Rassenbiol. **17**, 149 (1925). — Z. Abstammungslehre **37** 119 (1924). — Ein Fall von Monochorie bei zweieiigen Zwillingen. Münch. med. Wschr. **1925 I**, 184. — Grundlegende Fragen der vererbungsbiologischen Zwillingsforschung. Münch. med. Wschr. **1926 II**, 1562. — Die vererbungsbiologische Zwillingsforschung. Ihre biologische Grundlagen. Erg. inn. Med. **31**, 35 (1927). — Die Ähnlichkeitsdiagnose der Eineiigkeit von Zwillingen. Anthrop. Anz. **5** (1928). — Zur Frage der Asymmetrie des menschlichen Körpers. Z. Morph. u. Anthrop. **27** (1928). — Zwillingsforschung und Vererbung beim Menschen. Züchtungskde **5** (1930). — Erbuntersuchungen an tuberkulösen Zwillingen. Med. Klin. **1930 I**, 1023. — Ergebnisse der Zwillingsforschung. Verh. Ges. phys. Anthrop. **6**, 1 (1931). — Die biologischen Grundlagen der menschlichen Mehrlingsforschung. Z. Abstammungslehre **61**, 147 (1932). — Die häufigste Geburtsstunde von Zwillingen. Eugenik **3**, 2 (1933). — Zur Erbbiologie der Fingerleisten, zugleich ein Beitrag zur Zwillingsforschung. Verh. dtsh. Ges. Vererbgswiss., **1934** u. Z. Abstammungslehre **67**, 299, (1933). — Zur Frage der Ursachen von Zwillingsgeburten. Schlußwort. Arch. Rassenbiol. **27**, 315 (1933). — Allgemeine Eropathologie. Dresden: Theodor Steinkopff 1937. — Neue Ergebnisse der Zwillingsforschung. Arch. Gynäk. **156**, 362 (1933). — Allgemeine Eropathologie. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **35** (1934). — Die heutige Erblehre. Verh. dtsh. Ges. Kinderheilk. **24**, 111 (1934). — VERSCHUER, O. v. u. F. SCHIFF: Serologische Untersuchungen an Zwillingen. Klin. Wschr. **1931 I**, 723. — VOGT, E.: Die arteriellen Gefäßverbindungen eineiiger Zwillinge im Röntgenbilde. Fortschr. Röntgenstr. **24**, 102 (1916). — VORTISCH: Afrikanische Sechslinge. Münch. med. Wschr. **1903 II**, 1639.

WAGENSEIL, F.: Zwei Mitteilungen über die erbbiologische Bedeutung der eineiigen Mehrlinge. Z. Konstit.lehre **15**, 632 (1930). — WAGNER, G. A.: Zur Diagnose der Eineiigkeit oder Zweieiigkeit der Zwillinge. Med. Klin. **1927 I**, 936; **II**, 1367. — Diskussionsbemerkung: „Neue Ergebnisse der Zwillingsforschung.“ Arch. Gynäk. **156** (1933). — WEBER, A.: Beiträge zur Lehre von den Zwillingen. Inaug.-Diss. Marburg 1904. — WEBER, F.: Die mehrfache Schwangerschaft. DÖDERLEINS Handbuch der Geburtshilfe, Bd. 1. 1924. — WEBER, P.: Die mehrfache Schwangerschaft. DÖDERLEINS Handbuch der Geburtshilfe, Bd. 3, S. 198. 1920. — WEHEFRITZ, E.: Über die Vererbung der Zwillingschwangerschaft. Z. Konstit.lehre **11**, 554 (1925). — WEINBERG, W.: Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Mehrlingsgeburten beim Menschen. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. **88**, 346 (1901). — Probleme der Mehrlingsgeburtenstatistik. Z. Geburtsh. **47** (1902). — Neue Beiträge zur Lehre von den Zwillingen. Z. Geburtsh. **48**, 94 (1902). — Zur Bedeutung der Mehrlingsgeburten für die Frage der Bestimmung des Geschlechts. Arch. Rassenbiol. **6** (1909). — Über Vererbungsgesetze beim Menschen. Z. Abstammungslehre **1**, 377 (1909). — Anlage zur Mehrlingsgeburt beim Menschen und ihre Vererbung. Arch. Rassenbiol. **1909**. — Über Methoden der Vererbungslehre beim Menschen. Berl. klin. Wschr. **1912 I**, 14, 15. — Über Methoden und Fehlerquellen der Untersuchung auf MENDELSche Zahlen beim Menschen. Arch. Rassenbiol. **9**, 165 (1912). — Auslewirkungen bei biologisch-statistischen Problemen. Arch. Rassenbiol. **10**, 417 (1913). — Zur Methodik der Vererbungsstatistik mit besonderer Berücksichtigung des Gebietes der Psychiatrie. Münch. med. Wschr. **1922 I**, 748. — Vererbung und Außenfaktoren bei menschlichen Zwillingen. Ber. 3. Jverslg dtsh. Ges. Vererbgslehre 1923. — Zur Theorie und Methodik der Vererbungsstatistik. Ber. 3. Jverslg dtsh. Ges. Vererbgslehre 1923. — Zur Berechnung der Häufigkeit eineiiger Zwillinge. Arch. Gynäk. **133**, 289 (1926). — Vererbung bei eineiigen Zwillingsgeburten des Menschen. Z. Abstammungslehre, Suppl. **2**, 1537 (1928). — Zur Frage der Zwillingsvererbung. Z. Konstit.lehre **14** (1928). — Zur Berechnung der Häufigkeit eineiiger Zwillinge. Arch. Gynäk. **133**, 289 (1928). — Zur Statistik der Zwillingsvererbung. Z. Abstammungslehre **54** (1930). — Zwillingsentstehung und Geburtenfolge nebst kurzer Stellungnahme zu anderen Fragen der Zwillingslehre. Z. Abstammungslehre **65**, 314 (1932). — Gedanken zur Messung der Manifestationshäufigkeit der erblichen Anlagen und zur Beurteilung der Erblichkeit überhaupt. Genetica (s-Gravenhage) **16**, 360 (1934). — WEITZ, W.: Studien an eineiigen Zwillingen. Z. klin. Med. **101**, 105 (1924). — WELPNER, E.: Klinischer Bericht der Geburtshilfe. Klinik des Professors G. BRAUN in dem Jahre 1874 und 1875. Wien. med. Presse **1877/78**. — WENINGER, J.: Die anthropologische Diagnose der Zwillinge Z. II. Die morphologischen Beobachtungen des Kopfes, Gesichtes und Körpers. Z. Neur. **143**, 373 (1933). — Die anthropologische Diagnose der Zwillinge Z. III. Die Papillarmuster der Fingerbeeren, das Leistenrelief der Palma und die Handlinien des Zwillingspaars A. und B.Z. Z. Neur. **143**, 377 (1933). — WERTH, TH.: Die mehrfache Geburt. MÜLLERS Handbuch der Geburtshilfe, Bd. 1, S. 455. 1888. — WIEDERSHEIM: Der Bau des Menschen als Zeugnis für seine Vergangenheit. 1893. — WINCKEL: Die Königl. Frauenklinik zu München und deren Erlebnisse 1884—1890. Leipzig 1892.

ZIETSCHMANN, O.: Das Wesen der eineiigen Zwillinge und der dazu gehörigen Eihäute. Dtsch. tierärztl. Wschr. **1932 I**, 27. — ZONDEK: B.: Über Zwillingschwangerschaft. Z. Geburtsh. **86**, 432 (1923).

Vererbung und Disposition bei Infektionskrankheiten.

Von R. DEGKWITZ und H. KIRCHMAIR, Hamburg.

Mit 3 Abbildungen.

Einleitung.

Die Begriffe Konstitution und Disposition sind durchaus nicht neu, wenn auch ihre Bedeutung im Verlauf der Geschichte der Medizin eine Umwertung erfahren mußte. Ein weiter Weg führt von der alten Medizin, die für das Entstehen von Krankheiten die ausschließliche Wichtigkeit der Konstitution lehrte, über die Ära KOCH^s, nach dessen Entdeckung nur der Bacillus für das Auftreten einer Krankheit verantwortlich gemacht wurde, bis zur Gegenwart, wo wir beide Ansichten miteinander vereinen können, ohne einer von ihr ein Vorrecht zuzubilligen.

HIPPOKRATES lehrte, daß die richtige Mischung der 4 Kardinalsäfte Schleim, Blut, gelbe Galle und schwarze Galle zu den vier Temperamenten führe, die wiederum zu verschiedenen, aber stets ganz bestimmten Krankheiten disponierten. Der Begriff einer Konstitutionspathologie allerdings wurde dann erst später von GALEN geprägt. Die alte Medizin unterschied ferner die *Disposition (Diatthese)* als eine Bereitschaft zu Krankheiten, ohne selbst eine Krankheit zu sein, weiter das *Pathos* als einen Kampf zwischen Krankheitsursache und dem von der Krankheit befallenen Organismus, also das krankhafte Geschehen als solches, und schließlich die Krankheit — *Nosos* — im Gegensatz zur Gesundheit. Diese Krankheit war nach PLATO etwas „Autonomes“, d. h. sie ist in die Menschheit eingedrungen und führt nun dort eine selbständige Existenz. Diese Ansichten der Alten haben sich mit geringen Abwandlungen bis in den Anfang des letzten Jahrhunderts gehalten. Obwohl MORGAGNI schon vor langer Zeit die lokale Begrenztheit vieler Krankheiten zeigen konnte und gelehrt hatte, beherrschten ROKITANSKI^s Humoralpathologie und Krasenlehre die ganze Medizin. Das änderte sich mit dem Beginn der bakteriologischen Ära und es erschienen fast sämtliche früheren Vorstellungen vom Wesen der Krankheiten als fehlerhaft; wenn auch ROBERT KOCH betonte, daß beim Zustandekommen von Krankheiten erworbene oder vererbte Krankheitsbereitschaft (Disposition) eine nicht zu unterschätzende Rolle spielen. Nach der Überwindung extremistischer, rein bakteriologischer Anschauungen führte die Vereinigung alter Erfahrungen mit neuen Entdeckungen zu Beginn unseres Jahrhunderts zu einer neuen kombinierten Auffassung des Krankheitsgeschehens: Zur Lehre von den Hormonen, den inkretorischen Organen und damit zur Anerkennung bestimmter konstitutioneller Typen durch eine besondere Funktion der Drüsen mit innerer Sekretion, zum Wiederaufleben der Vererbungsforschung und endlich zu Umstellung des ganzen medizinischen Denkens in dem Sinne, daß man in äußeren Krankheitsfaktoren nicht mehr die souveräne Krankheitsursache erblickte, sondern auch innere Krankheitsfaktoren, erworbene und ererbte, für die Reaktion eines Individuums und seine Abwehrfähigkeit mit verantwortlich machte.

Für eine Krankheit kommt also nicht *eine* Ursache allein in Frage, vielmehr ist die Annahme einer großen Zahl von Bedingungen unentbehrlich. Für eine ganz bestimmte Krankheit ist eine ganz bestimmte Disposition notwendig, d. h. im Organismus bestimmen gewisse auslösende Faktoren bei gleichzeitiger Anwesenheit der äußeren Ursache die Krankheit bzw. deren Verlauf und Ausgang. Die Disposition für eine Krankheit ist also etwas Negatives, ein Mangel an Abwehrkraft des Organismus gegen äußere Noxen. Es kann sich bei der Disposition nun um sogenannte Gruppendispositionen handeln, z. B. Alter, Geschlecht, Rasse, Wohngegend, Beruf usw. Weiter ist die Disposition abhängig von der angeborenen Immunität, d. h. von der angeborenen Fähigkeit, Immunkörper zu bilden, von Besonderheiten bestimmter Organe, vom Zustand der äußeren Schutzapparate gegen Infektionen (Haut, Schleimhäute, Pigmentierung), weiter von einer Erschöpfung des Organismus und einem damit verbundenen Darniederliegen seiner Abwehrkräfte und schließlich von vorangegangenen Krankheiten, die eine Anergie gegenüber weiteren Infektionen bewirkt haben.

Es handelt sich nun für uns darum, diejenigen individuellen Merkmale und Eigenschaften des Organismus aufzufinden, zu beschreiben und näher zu erforschen, die für eine ganz bestimmte individuelle Krankheitsdisposition verantwortlich zu machen sind. Ein besonderes Interesse findet in diesem Zusammenhang die Zwillingsforschung, da wir in den eineiigen Zwillingen Individuen vor uns haben, die in ihrem gesamten Chromosomenbestand und damit natürlich auch in der durch das Keimplasma übertragenen individuellen Disposition zu gewissen Erkrankungen völlig übereinstimmen.

Für das Zustandekommen von Infektionskrankheiten müssen also drei Klassen von Ursachen zusammenwirken, und zwar:

1. Das Vorhandensein des (pathogenen) Mikroorganismus,
2. die momentane Körperbeschaffenheit und
3. die ererbte Krankheitsdisposition.

Von der Beschaffenheit der beiden letzten Ursachengruppen hängt es ab, ob beim Eindringen pathogener Mikroorganismen oder ihrer Toxine in den menschlichen Organismus gar keine Reaktion oder aber eine Reaktion ohne subjektives Krankheitsgefühl, oder aber schließlich eine überschwellige lokale oder allgemeine Reaktion: eine Infektionskrankheit, eintritt.

I. Infektionskrankheiten, hervorgerufen durch absolut pathogene Keime.

In einer Betrachtung, die sich mit der Vererbung und Disposition zu Infektionskrankheiten beschäftigt, können spezifische, regelmäßig eine Immunität hinterlassende und durch absolut pathogene Krankheitserreger hervorgerufene Infektionskrankheiten nur insofern berücksichtigt werden, als nach den Ursachen geforscht werden muß, wann ein Mensch ausnahmsweise nicht erkrankt, obwohl er im Verlauf seines Lebens mehrfach infiziert wurde, und unter welchen Umständen die andere Regel durchbrochen wird und auf die Erkrankung keine Dauerimmunität folgt.

1. Pocken.

Die *Pocken* gelten für blande, noch nicht mit dem Pockenvirus in Kontakt gekommene Menschen jedes Lebensalters als absolut pathogen (DEGKWITZ, HEGLER u. a.); DE RUDDER errechnet einen Kontagionsindex (eine Erkrankungs-bereitschaft) von 95% für die typische Krankheitsform. Abortive Fälle sollen bei richtigen Pockenepidemien „höchstens ganz vereinzelt“ vorgekommen sein. Es bleiben daher nur sehr wenige pockenfeste Menschen übrig. Als im Jahre 1707 auf Island die Pocken eingeschleppt wurden, starben 18000 von

50000 Einwohnern. Nach JOCHMANN und HEGLER beträgt die angeborene Immunität gegenüber spontaner Variola 1—7,6% ; unter diese Immunen würden MORGAGNI, DIEMENBROOK und andere Ärzte fallen, die sich rühmten, trotz Verkehr mit Pockenkranken niemals erkrankt zu sein.

Alter und Geschlecht. Im übrigen zeigen alle Lebensalter die gleiche Empfänglichkeit; es wurden schon bei einem 4 Monate alten Embryo Blattern beobachtet (nach JOCHMANN-HEGLER). Bei der Seltenheit pockenunempfindlicher Menschen konnte kein Einfluß des Geschlechts auf die Erkrankungsbereitschaft nachgewiesen werden. Temporär soll man bei Frauen zur Zeit der Menstruation und Gravidität eine höhere Disposition feststellen. Eine auffällige Unempfindlichkeit gegenüber dem Pockenvirus haben nach HEGLER Masern-, Scharlach- und Typhuskranke auf der Höhe der Krankheit.

Wiedererkrankung. Das Überstehen der Pocken hinterläßt in den allermeisten Fällen eine lebenslängliche Immunität; es sind aber Fälle beobachtet, in denen Menschen zwei-, ja sogar dreimal im Leben an Pocken erkrankten (JOCHMANN-HEGLER). Bei Vaccinations- und Revaccinationsversuchen verhalten sich einzelne Personen refraktär; nach L. PFEIFFER beträgt die Zahl der dreimal erfolglos Vaccinierten 0,08% der Erstgeimpften und 0,77% der Revaccinierten. Nach DE RUDDER gibt es Familien mit besonderer Resistenz der Pockenvaccine gegenüber; konstitutionelle oder dispositionelle Eigentümlichkeiten solcher Familien sind aber nicht bekannt.

In der natürlichen Disposition sollen bei den verschiedenen Rassen gewisse Unterschiede bestehen und z. B. wiederholte Erkrankungen an Pocken bei den Negern nicht selten vorkommen (PASCHEN).

2. Masern.

Die Krankheitsbereitschaft für *Masern* ist eine fast absolute, und abortive Fälle jenseits des 6. Lebensmonats sind selten. Die Masernimmunität hält sich auch ohne jeden späteren Kontakt mit dem Erreger lebenslänglich.

Eine „temporäre Resistenz“ dem Masernvirus gegenüber ist nach DE RUDDER wahrscheinlich. Das intrauterine Überstehen von Masern, wie es beobachtet wurde, hinterläßt eine aktive Immunität.

Immunität. Die wenigen, trotz mehrfacher Infektionsgelegenheit nicht Erkrankenden rekrutieren sich im wesentlichen aus Säuglingen in den ersten 6—7 Lebensmonaten, die über einen passiven, von ihrer Mutter stammenden Schutz verfügen. Diese passive Immunität ist bis zum 3. Lebensmonat eine absolute und verschwindet individuell verschieden schnell bis zum 6.—7. Lebensmonat. Tritt aber der seltene Fall ein, daß die Mutter ungemasert ist, so fehlt die Immunität beim Neugeborenen. Nach HERRMANN erwiesen sich von je 100 Kindern, die in einem bestimmten Lebensmonat einer Maserninfektion ausgesetzt waren, als immun:

im 1. Lebensmonat	100	im 4. Lebensmonat	90	im 7. Lebensmonat	34
„ 2. „	100	„ 5. „	75	„ 8. „	12
„ 3. „	95	„ 6. „	55	„ 9. „	2

WEITZ gibt auf Grund seiner Zwillingsuntersuchungen an, daß die Immunität gegen Masern von erblichen Einflüssen abhängen kann, und kommt zu dem Schluß, daß eine absolute Immunität wahrscheinlich ist, aber doch wohl öfter eine erbliche größere oder geringere Resistenz gegenüber der Maserninfektion vorkomme, die sich bei der großen Seltenheit dauernd Resistenter aber nur insoweit auswirken könne, daß nicht schon der erste Infekt unweigerlich zur Erkrankung führt, sondern daß dazu bestimmte, allerdings sehr häufig gegebene Bedingungen gehören.

Den zahlenmäßigen Rückgang der Masern in den letzten Jahren, das spärlichere Auftreten von Komplikationen und das Absinken der Sterblichkeit glaubt ZISCHINSKY durch eine Umwandlung des Masernvirus von obligatorischer zu fakultativer Pathogenität erklären zu können.

Familie. Für eine familiär gesteigerte Disposition würde die Tatsache sprechen, daß bei mehreren Familienmitgliedern zwei- und dreimalige Masernerkrankungen beobachtet wurden. HEGLER warnt davor, Fälle von angeblich zweimaliger Masernerkrankung anders als mit größter Vorsicht zu verwerten, sah aber selbst im Laufe der Jahrzehnte einige ganz sichere. MATHILDE SALZMANN stellte die in der Literatur niedergelegten Fälle wiederholter Masern zusammen: Danach sah BAILLIE bei 4 Geschwistern eine Zweiterkrankung nach einem halben Jahr, bei vier weiteren Geschwistern nach einem Vierteljahr. CHAUFFARD beobachtete Wiedererkrankung bei 5 Geschwistern. CROUCHER kann berichten, daß eines seiner Kinder die Masern zweimal, ein anderes sogar dreimal überstanden habe; der gleiche Autor gibt an, daß 3 Geschwister dreimal Masern und dreimal Scharlach überstanden. HENNING beschreibt einen Fall dreimaliger Erkrankung einer Frau, deren Sohn zweimal die Masern bekam. KASSOWITZ behandelte 3 Kinder einer Familie öfters an Masern. SENATOR beobachtete wiederholtes Vorkommen der Erkrankung bei Mutter und Tochter und bei 2 Brudersöhnen dieser Frau. In einer Familie von 6 Personen sah GINTRAC viermal eine Wiedererkrankung; LEVESTRE konnte das gleiche bei 4 Geschwistern dreimal feststellen. TROJANOWSKI berichtet, daß beide Eltern eines wiedererkrankten Knaben zweimal Masern gehabt hätten; derselbe Autor beobachtete einmal bei Vater und Sohn zweimalige Erkrankung. Aus diesen hier zusammengestellten Beobachtungen zieht SALZMANN den Schluß, daß die Unfähigkeit, sich aktiv zu immunisieren (oder die Immunität längere Zeit zu halten), eine familiär erbliche Eigentümlichkeit sei. 1925 beschrieb DE RUDDER einen Fall von Wiedererkrankung, HOFFA 1933 4 Fälle (zit. nach HEGLER).

3. Keuchhusten.

Für *Keuchhusten* soll der Kontagionsindex 70% sein, und 20—30 von 100 Fällen sollen abortiv verlaufen.

Die Disposition des Menschen für die Erkrankung an Keuchhusten ist eine allgemeine und vom Alter unabhängige. Selbst bei Neugeborenen führt ein Infekt zur Erkrankung, wie das von JOCHMANN, uns und einer Reihe anderer Autoren bei 3 Wochen alten Kindern beobachtet wurde. Abortiverkrankungen sieht man am häufigsten bei jungen Säuglingen und bei Erwachsenen. Wenn in Städten aufgewachsene Erwachsene an Keuchhusten erkranken, ist nicht leicht zu unterscheiden, ob sie früher schon eine Abortiverkrankung überstanden haben, die eine unzulängliche Immunität hinterließ, oder ob es sich um eine konstitutionelle, ausnahmsweise geringe Disposition für die Erkrankung handelt.

Die aktive Immunität hält — von wenigen Ausnahmen abgesehen — lebenslänglich. Während der ersten 3—4 Lebensmonate scheint der Säugling *im allgemeinen* durch eine von der immunen Mutter diaplacentar übertragene passive Immunität vor Pertussisinfektion geschützt zu sein, doch gibt es von dieser Regel viel mehr Ausnahmen als bei Masern (s. oben).

Keuchhusten kommt bei allen Rassen der Erde vor, verläuft aber meist in den nördlichen Ländern schwerer als im Süden (HEGLER). Diese Erscheinung hat jedoch aller Wahrscheinlichkeit nach nichts mit Rasseneigentümlichkeiten zu tun, sondern ist auf die klimabedingte Neigung zu Katarrhen der Luftwege zurückzuführen, von deren Schwere die des Keuchhustens wesentlich abhängt.

Nach JOCHMANN gibt es bei der Pertussiserkrankung keine Bevorzugung des Geschlechts; unter 745 Fällen hielten sich beide Geschlechter die Waage.

Bei den bisher beschriebenen Erkrankungen handelt es sich um *Viruskrankheiten* — wobei allerdings beim Keuchhusten diese Frage noch nicht restlos entschieden ist —, die im Unterschied zu bakteriellen Erkrankungen regelmäßig eine absolute Immunität hinterlassen. Viruserkrankungen sind auch die *Parotitis epidemica* und die *Rubeolen*. Sie unterscheiden sich aber von der ersten Gruppe dadurch, daß sie wohl eine Dauerimmunität hinterlassen und Wiedererkrankungen selten sind, daß aber im Gegensatz zu jenen nicht jeder Erstinfektion so gut wie regelmäßig eine Erkrankung folgt, sondern eine relativ hohe Zahl von Menschen trotz wiederholter Infektionsgelegenheit überhaupt nicht an ihnen erkrankt. Worin die Resistenz besteht, ist nicht sicher bekannt.

4. Parotitis epidemica.

Die Disposition für die *Parotitis epidemica* ist nicht annähernd so hoch wie bei den klassischen Viruskrankheiten des Menschen (Masern, Pocken, Windpocken), aber doch wesentlich höher als für die Poliomyelitis acuta anterior. Das Bestehen einer Erbbedingtheit der geringeren oder höheren Empfänglichkeit ist nach den Zwillingsbefunden von v. VERSCHUER durchaus zu bejahen (siehe Tabelle 4, S. 1058).

Alter. An Mumps erkrankt bei gegebener Infektionsgelegenheit nach GUNDERSEN der höchste Anteil nach dem 4. und 5. bis zum 30. Lebensjahr. Unter 4 Jahren soll die Erkrankung seltener sein. Der Gipfel der Empfänglichkeit soll nach HEGLER zwischen dem 6. und 15. Jahr liegen.

Nach GUNDERSEN erkrankten jenseits der Pubertät mehr Männer als Frauen.

Das Überstehen der *Parotitis epidemica* hinterläßt eine echte Immunität. Bei den in Städten relativ seltenen Erkrankungen Erwachsener ist aber zu unterscheiden, ob ihre Resistenz auf eine klinisch unterschwellige frühere Erkrankung oder auf eine angeborene Resistenz zurückzuführen ist. Wiedererkrankungen an Mumps sind höchst selten beobachtet worden (DEGWITZ, HEGLER).

Zwillinge. Daß erbliche Komponenten bei der Empfänglichkeit eine Rolle spielen, scheint sich auch aus den Zwillingsuntersuchungen von PADDOCK (zit. nach WEITZ) zu ergeben. PADDOCK beobachtete nämlich das konkordante Auftreten der relativ seltenen primären *Mumpsmeningitis* bei eineiigen Zwillingen.

Einer der 5 Jahre alten EZ (eineiigen Zwillinge) wurde von seiner mumpskranken Schwester angesteckt und erkrankte an einer Meningitis, die nach zwei Lumbalpunktionen ausheilte. Er selbst infizierte eine andere Schwester und diese seinen Zwillingsbruder, der mit den gleichen Erscheinungen wie er reagierte. Den beiden Zwillingsbrüdern fehlten jegliche Symptome von seiten der Speicheldrüsen. Im Anschluß an die Erkrankung des Bruders bekam dann noch eine dritte Schwester einen ganz typischen Mumps.

Daß das Virus bei dem Zwillingspaar die Speicheldrüsen verschonte und die Meningen befiel, wird mit einer Abhängigkeit von erblichen Faktoren erklärt.

5. Rubeolen.

Auch für die *Rubeolen* ist die Empfänglichkeit nicht so groß wie für die Masern. Am empfänglichsten sind Kinder im Alter von 2—10 Jahren. Selten ist die Erkrankung im 1. Lebensjahr und im hohen Lebensalter. Es wurde aber sogar eine intrauterine Infektion beobachtet: einige Tage nach der Geburt bekam das Neugeborene einer rötelkranken Mutter ein typisches Exanthem (SCHOLL).

Einmaliges Überstehen der Krankheit bringt im allgemeinen dauernde Immunität (HEGLER).

Von 16 subcutan mit Röteln infizierten Kindern blieben 10 gesund (HIRO und TASAKA); das würde für eine sehr verschiedene Disposition sprechen.

Erbliche und konstitutionelle Einflüsse sind bei den Röteln deswegen schwer zu erkennen, weil bei einer so leichten Erkrankung wie den Rubeolen nicht von der Hand gewiesen werden kann, daß der Erreger ebenso kontagiös wie z. B. das Masernvirus ist und daß alle, zumal im Milieu der Großstadt, infiziert werden, daß aber die Reaktion: Erreger-Organismus bei etwa der Hälfte der Fälle unerschwellig verläuft.

II. Infektionskrankheiten, hervorgerufen durch fakultativ pathogene Keime.

Das Hauptfeld für unsere Betrachtungen stellen Krankheiten dar, die von fakultativ pathogenen Keimen hervorgerufen werden. Unter ihnen wären solche zu unterscheiden, die imstande sind, den Menschen gegen Wiedererkrankung zu immunisieren, und solche, die das nicht vermögen. In der ersten Gruppe handelt es sich um Diphtherie-, Scharlach-, Poliomyelitis acuta anterior-, Typhus- und Paratyphuserreger, in der zweiten um Erreger der Lappenpneumonie, des Erysipels, der Ruhr und der Meningokokkenerkrankungen. In beiden Krankheitsgruppen soll nun für die einzelnen Krankheiten erörtert werden, welche Art Menschen an ihnen erkrankt, bei welchen es zu besonders schweren Krankheitsabläufen und bei welchen es zu Komplikationen *sensu strictiore* kommt. Für die erste Gruppe wäre dann noch zu besprechen, bei welchen Menschen es zu überhaupt keiner Immunität oder nur zu einer flüchtigen, unzulänglichen kommt, und in der zweiten, ob und unter welchen Umständen ausnahmsweise nach einer Ersterkrankung eine Dauerimmunität auftritt.

1. Diphtherie.

Die Disposition für die Erkrankung an *Diphtherie* ist zu normalen Zeiten gering. GOTTSTEIN gibt die Erkrankungsbereitschaft mit 10—20% an; die Häufigkeit abortiver Fälle ist unbekannt, wird aber im allgemeinen als groß angesehen.

Erreger. Der Erreger ist praktisch ubiquitär (DEGKWITZ), d. h. er kommt hinreichend häufig vor, um namentlich in der Großstadt jeden Menschen mit ihm in Kontakt zu bringen und ihm damit Gelegenheit zur Erkrankung zu geben. Für den Stadtmenschen gibt es keine Möglichkeit, der Infektion zu entgehen. ZINGHER nennt die Diphtheriebacillen im Milieu der Stadt „constantly present“. HEGLER lehnt die Ubiquität ab.

Nach unseren bisherigen Erfahrungen wird also jeder Mensch an Diphtherie erkranken, soweit er dazu von sich aus bereit — disponiert — ist und soweit der Diphtheriebacillus ausreichend virulent ist. Die bekannte Erscheinung, daß in bestimmten Beobachtungsgebieten jahrzehnte-, ja jahrhundertlang keine Diphtherieerkrankungen beobachtet wurden, könnte also auf langdauernde Virulenzsenkungen der Diphtheriebacillen zurückführbar sein. Daß die Diphtheriebacillen ohne bisher ersichtliche Ursache Virulenzschwankungen aufweisen, hat SIEGL nachgewiesen. Ob aber bei einer an sich ausreichenden Virulenz des Erregers eine Erkrankung entsteht, entscheidet offenbar noch ein dispositioneller Faktor X (HAMBURGER), der möglicherweise das Maß der individuellen Abwehrkräfte darstellt, wenngleich solche bis heute noch nicht nachweisbar sind. Nach HAMBURGER tritt bei günstigem Faktor trotz Antitoxinmangel keine Erkrankung ein; bei ungünstigem Faktor jedoch kommt es zur Erkrankung, und zwar um so leichter, je weniger Antitoxin vorhanden ist und je weniger schnell es gebildet

werden kann. Hinsichtlich dieser letztgenannten Eigenschaften unterscheidet der Autor *eu-*, *meso-* und *dysergische* Menschen.

Verschiedentlich wurde auf eine Pathomorphose der Diphtheriebacillen hingewiesen. So konnte von BAMBERGER und LACHTROP für Hamburg der auch andernorts beobachtete bedeutende Rückgang an Kehlkopfdiphtherie bestätigt werden, der durch eine echte Pathomorphose der Diphtherie, bedingt durch Wandlung der Diphtheriebacillen, erklärt wird.

Ein Zusammenhang zwischen Diphtherieerkrankung und Bacillentyp konnte nicht bestätigt werden (KLABUKOWSKA, BIELING und OELRICHS).

Jahreszeit. Der stets beobachtete Wintergipfel der Diphtherie ist ein dispositioneller. In verschiedenen Lebensaltern (0—5, 5—10, 10—15) ist die jahreszeitliche Beeinflußbarkeit des Menschen hinsichtlich Erkrankungsbereitschaft eine verschiedene. Das spricht dafür, daß der Wintergipfel durch Änderung der Disposition des Menschen und nicht durch Änderung der Erregervirulenz zustande kommt. Zu dem gleichen Ergebnis kommt GALLENKAMP in einer größeren Untersuchung (7005 Fälle).

HÄSSLER konnte feststellen, daß während der Wintermonate bei 15 Personen der Antitoxintiter des Blutes nicht absank, so daß der Wintergipfel andere Gründe haben muß.

Wie die älteren Autoren (HEUBNER, FEER, v. ROMBERG), so glauben auch GOTSCHLICH und GUNDEL an eine Dispositionssteigerung für Diphtherie im Winter durch Erkältungskrankheiten der oberen Luftwege. Diese Erklärung bekräftigt GUNDEL damit, daß nach der Marinestatistik an Bord beide Erkrankungsgruppen, Diphtherie und Katarrhe, nur etwa halb so häufig vorkommen wie an Land.

Nach DE RUDDER kommen nun aber in Jahren mit Diphtheriehäufung keineswegs regelmäßig auch Häufungen von Erkältungskrankheiten vor; ebenso sind in den Anamnesen Diphtheriekranker Erkältungskatarrhe durchaus nicht auffallend häufig.

Konstitution. Zusammengenommen spricht vieles dafür, daß die Disposition des Menschen für die Diphtherieerkrankung zeitlichen Schwankungen unterliegt, daß der Mensch zeitweise seiner Umgebung mit niedriger Reizschwelle gegenübersteht und daß dies in der gemäßigten Zone im Winter häufiger der Fall ist als während der besseren Jahreszeit. Dem entspricht, daß die Diphtherie in Klimaten, in denen selten katarrhalische Erkrankungen der oberen Schleimhäute beobachtet werden, ohne Rücksicht auf die Rasse der dort lebenden Menschen selten ist.

Konstitutionsanomalien, Überernährung oder Unterernährung, exsudative Diathese sowie Asthenie schaffen sicher neben anderem auch eine vermehrte Disposition für die Diphtherie (SECKEL) und sollen namentlich bei der Entstehung maligner Fälle eine gewisse Rolle spielen (OPITZ).

Eine Einteilung untersuchter Kinder nach PIRQUET nahm VEJNAR vor, um dann bei den 5 Gruppen die SCHICK-Reaktion durchzuführen. Die Gruppen sind:

- I. Kinder in sehr gutem Allgemeinzustand.
- II. Normale Kinder.
- III. Unternormale Kinder.
- IV. Ausgesprochen asthenische Kinder.
- V. Schwer asthenische bis kachektische Kinder.

Das Resultat dieser SCHICK-Reaktionen bei 271 Kindern, fast alle im Alter von 8—16 Jahren, war bei den genannten Gruppen:

I.	25 Kinder, davon	SCHICK-positiv	20 Kinder	(80,0%)
II.	35	„	24	„ (68,5%)
III.	84	„	52	„ (61,9%)
IV.	91	„	59	„ (64,8%)
V.	36	„	30	„ (83,3%)

Auffallend ist hierbei der allgemein hohe Prozentsatz der SCHICK-positiven Fälle überhaupt, ebenso auch die Tatsache, daß der Prozentsatz der positiven Fälle bei den leicht unternormalen Kindern am niedrigsten ist und nach *beiden* Seiten merklich ansteigt.

Alter. Die Empfänglichkeit für Diphtherie ist im ersten Lebensjahr gering und im Alter von 2—6 Jahren am größten. Bei den verschiedenen „Epidemien“ sind die Erkrankungszahlen nicht immer übereinstimmend. HERZUM beobachtet bei 841 Fällen, daß das Alter von 7—9 Jahren am stärksten betroffen war. Nach DOULL erkranken bei Kontakt von 100 Empfänglichen:

im	1. Lebensjahr	7,1
„	2.—12.	27—30
„	15.—20.	20,5
nach dem	20.	11,7

KLING fand bei 49840 Fällen eine Häufung der Erkrankungen im 5. bis 7. Lebensjahr.

Eine starke Empfänglichkeit des Schulalters gibt auch HOF an und findet ebenso wie MEIER, daß die erste Diphtheriewelle in Deutschland seit 1928 ihren Ausgang vom Schulalter genommen hat. Im früheren Kindesalter zeigt sich nur eine sehr viel geringere Verbreitung der Seuche. Diese neue, in den vergangenen 50 Jahren nicht beobachtete Altersverteilung der Diphtherie erklärt MEIER als vermutlich durch die veränderte Umweltgestaltung des Kindes bedingt.

REICHE stellt an Hand einer ausführlichen Statistik über die Altersklassenbeteiligung anstaltsbehandelter Diphtheriefälle fest, daß zwischen dem 5. und 10. Lebensjahr der Gipfel der Empfänglichkeit lag und daß die in den letzten Jahren bereits häufig beobachteten malignen Diphtheriefälle bevorzugt in der gleichen Altersklasse vorkommen. Früher seien die ersten Lebensjahre am stärksten betroffen gewesen. REICHE glaubt dabei an eine gesteigerte individuelle Empfänglichkeit, die elektiv diese Altersstufe betroffen habe.

Daß sich der Kontagionsindex in verschiedenem Lebensalter ändert, zeigte DOULL, allerdings ohne Angabe des Geschlechts der Untersuchten. Es erkrankten danach auf Grund von Diphtheriekontakt von je 100 Empfänglichen (SCHICK-positiven) der Altersstufen

0—1 Jahr	7,1
2—12 Jahre	27—30
15—20	20,5
über 20	11,7

Dadurch wird das gleiche, was oben schon gesagt wurde, erhärtet und von einer anderen Seite gezeigt, daß die größte Erkrankungshäufigkeit im Schulalter liegt.

Geschlecht. Durchweg verhalten sich die Geschlechter bei Gelegenheit zur Infektion ziemlich gleich (SCHWARZ: 50,12% Knaben, 49,88% Mädchen; FACHINI), in der Präpubertät überwiegt nach DOULL das weibliche Geschlecht.

SUGAYA beobachtete bei 271 Fällen in Formosa — ebenso auch LORENZ in Wien bei Erkrankungen und Todesfällen —, daß die Zahl der erkrankten Knaben größer ist als die der Mädchen; die Unterschiede sind aber nicht groß genug, um den Fehler zu kleiner Zahlen auszuschalten.

Bei Untergliederung der Erkrankungsfälle beider Geschlechter in verschiedene Altersklassen fanden SCHWARZ und FACHINI in Mailand, daß bei den Jüngsten, den 1—2jährigen Diphtheriekranken, ein Knabenüberschuß von 43% bestand, der sich ganz stetig mit zunehmendem Alter verringerte und schließlich bei

15- und Mehrjährigen einen Mädchenüberschuß von 114% erreichte. Auf 100 Mädchen kamen an Knaben in den verschiedenen Altersklassen:

unter 2 Jahren	143
von 2—4 „	125
„ 4—9 „	101
„ 9—15 „	67
„ 15 und mehr Jahren	41

Die beiden Autoren haben das Geschlechtsverhältnis auch in Zeiten besonders geringer Diphtheriemorbidität (1910—1912) und gehäufter Erkrankung (1920—1921 und 1920—1932) untersucht und in allen Fällen bei zunehmendem Alter die gleiche Abwandlung des Knabenüberschusses in einen Mädchenüberschuß gefunden.

Immunitätsverhältnisse. Die diphtherischen Erkrankungen hinterlassen eine Immunität; als Zeichen dafür tritt im Blute von Rekonvaleszenten ein spezifisches Antitoxin auf, das fähig ist, empfängliche Individuen vor Vergiftung mit lebenden Diphtheriebacillen oder auch mit Toxin zu schützen. Eine dauernde Immunität — und damit ein Schutz gegen Wiedererkrankungen — hängt nun davon ab, ob ein Mensch in der Lage ist, einen genügend hohen Blutantitoxintiter zu erreichen und diesen auf der notwendigen Höhe zu halten oder im Bedarfsfall rasch die notwendige Menge zu bilden.

Bei Versuchen mit der aktiven Immunisierung gegen Diphtherie sind die konstitutionell bedingten Unterschiede der Antitoxinbildung zu Tage getreten (v. PFAUNDLER und ZOELCH, H. SCHMIDT, WERNICKE u. a.). Hierher gehört auch die Feststellung von SORDELLI und GLENNY, daß besonders diejenigen Pferde sich für die Gewinnung hochwertiger antitoxischer Sera eignen, die einen hohen natürlichen Antitoxingehalt haben.

NEILL weist darauf hin, daß manche Menschen einen besonders hohen Antitoxingehalt im Blut haben und daß bei diesen der hohe Titer über lange Zeit beständig ist. Er nimmt an, daß dies eine ganz charakteristische Eigenschaft der betreffenden Person ist, wobei diese Menschen außerdem noch offenbar die Fähigkeit haben, bei Bedarf relativ schnell neues Antitoxin zu bilden. Da aber seiner Meinung nach in jeder Bevölkerung auch konstitutionell schlechte Antitoxinbildner vorhanden sind und diese im wesentlichen die Diphtheriekranken stellen, müsse die übliche Diphtherieschutzimpfung praktisch wirkungslos bleiben, da sie gerade diesen Individuen keinen genügenden Schutz verschaffen könne (ZRODOWSKI und HALAPINE); die Situation würde nach einer allgemeinen Impfung gerade so sein wie vorher, daß nämlich die guten Antitoxinbildner prompt Antitoxin bilden und immun bleiben, während die schlechten trotz der Impfung kein Antitoxin bilden und erkranken. Der Erfolg hat allerdings dieser Auffassung Unrecht gegeben.

Über eine Antitoxinauswertung nach JENSEN bei Kindern im Alter von 1—7 Jahren, die mittels Anatoxin gegen Diphtherie geimpft waren, berichten ZAJDEL und JAKOBKIEWICZ, daß die kleinen Kinder sich schlechter immunisieren als die älteren. Nach ihrer Ansicht ist die Anwesenheit von „Normalantitoxin“ bis zu einem gewissen Grade Ausdruck der Fähigkeit, gut Antikörper bilden zu können. Ein Antitoxintiter von 0,03 bedingt nicht immer negativen SCHICK-Test. Es gibt Kinder, die trotz höheren Titers positiv reagieren und umgekehrt. Kinder, die wenig Antitoxin besitzen und gleichwohl SCHICK-negativ sind, bilden ebensogut Antikörper wie solche, deren Haut normal reagiert.

Die Diphtherieantitoxinbestimmungen im Nabelschnurblut des Neugeborenen ergaben bei über 70% aller untersuchten Fälle mehr als 0,02 Antitoxineinheiten im Kubikzentimeter Blut. Diese Kinder können als praktisch diphtherieimmun bezeichnet werden. Vergleichende Untersuchungen des Nabelschnurblutes

und des mütterlichen Blutes zeigten weiter, daß beim neugeborenen Kinde wesentlich größere Antitoxinmengen als im Blute der Mutter vorhanden sind. Diese Unterschiede beruhen nach MAGARA nicht auf einer „elektiven Permeabilität“ der Placenta, sondern sind vielmehr auf das Vorhandensein verschiedener Stoffe zurückzuführen, die imstande sind, die Diphtherieantikörper des mütterlichen Blutes zu binden.

Im Gegensatz zu den Befunden bei nichtgraviden Frauen führt nach MAGARA die aktive Immunisierung mittels Injektionen von Anatoxin bei Schwangeren zu bedeutend stärkerer Antikörperbildung. Bei den Kindern derart vorbehandelter Frauen sinkt der auffallend hohe Antitoxinspiegel im Blut wesentlich langsamer ab als bei Kindern nicht vorbehandelter Mütter.

Die Immunität gegen die Diphtherie ist nicht so zuverlässig wie die gegen die Masern oder Pocken, so daß auch häufiger Wiedererkrankungen zu beobachten sind. Die größte Untersuchung darüber stammt von FELDMAN, der unter 6372 Diphtheriefällen in Hamburg (1918—1935) 665 Fälle = 10,4% von Wiedererkrankung laut Anamnese feststellte. Bei 161 Fällen = 7,3% wurde die Zweiterkrankung bakteriologisch und klinisch sichergestellt. Zwischen der Schwere des Krankheitsverlaufes bei erster und zweiter Diphtherieerkrankung des gleichen Patienten bestehen keine gesetzmäßigen Zusammenhänge. Es finden sich in dem erwähnten Material noch ein Fall von dreifacher und zwei Fälle von vierfacher Erkrankung an Diphtherie. Als wesentliches Ergebnis muß weiter betont werden, daß im Alter von 4—5 Jahren selten Wiedererkrankungen auftreten, häufig dagegen *nach der Pubertät* (60% der Fälle von Wiedererkrankung nach dem 15. Lebensjahr!), was vielleicht mit Reifungsvorgängen im Organismus zu erklären ist.

Bacillenträger. Der Diphtheriebacillus als sozusagen banaler Keim ist als „ubiquitär“ auch unter der gesunden Stadtbevölkerung weit verbreitet (DEGKWITZ) und braucht durchaus nicht immer zu einer diphtherischen Erkrankung zu führen. Zahlreiche Untersuchungen haben ergeben, daß auch unter niemals selbst an Diphtherie Erkrankten sich Bacillenträger ohne nachweislichen Kontakt mit einem Diphtheriekranken in einem erheblichen, wenn auch stark schwankenden Prozentsatz finden lassen (KOBBER, CONRADI, HAIDVOGL und JOANNON, DE RUDDER, MISHINS u. a.) KÖÖGARDAL fand bei einer Untersuchung von 1964 Kindern aus Revaler Schulen und Kinderheimen 140 Diphtheriebacillenträger = 7,13%. Unter den jüngeren Kindern war die Zahl beträchtlich höher als bei den älteren. Dagegen erwiesen sich nach JOFFE u. a. unter 7325 Personen (darunter 5123 Kinder) in Leningrad nur 2,5% als Bacillenträger. Das Bacillenträgertum verteilte sich auf die verschiedenen Altersgruppen wie folgt:

Kinder von 0—7 Jahren	3,6%	Bacillenträger
Schulkinder	1,7%	„
Erwachsene	1,8%	„

Wieder muß also festgestellt werden, daß auch bei dieser Untersuchung mit zunehmendem Alter der Kinder die Zahl der Bacillenträger abnimmt. In verschiedenen Jahren schwankt die Zahl sehr: für die Altersstufe von 0—7 Jahren ergibt sich

1926	5%	Bacillenträger
1928/29	11%	„
1933	3,6%	„

Diese Kurve stimmt mit der Erkrankungskurve durchaus überein. PIEPER und MARCUSE kamen bei früheren Untersuchungen zu gegensätzlichen Ergebnissen. JOFFE untersuchte weiter den Zusammenhang zwischen Bacillenträgertum einerseits und Lebensbedingungen usw. andererseits. Dabei ergaben sich folgende Resultate:

Bei Kindern in der Familie	1,5%	Bacillenträger
„ „ in Heimen	2,3%	„
„ „ in Krankenanstalten	4,5%	„
„ „ in Tuberkulose- bzw. Luesabteilungen . .	10,2%	„

LIPPMANN berichtete, daß innerhalb eines Vierteljahres bei fast der Hälfte des 250 Kopf starken Personals des Hamburger Krankenhauses St. Georg Diphtheriebacillen gefunden wurden, aber nur fünf an Diphtherie erkrankten.

Eine hohe Zahl von Bacillenträgern fand GORTER in Leiden. Dort erkrankten 27 von 411 Schülern einer Schule an Diphtherie, worauf die Schule für 6 Wochen geschlossen wurde. 60 der Kinder waren Bacillenträger, und 271 hatten einen positiven SCHICK. Nach 3 Wochen hatte sich die Zahl der Bacillenträger nicht vermindert, aber nur ein einziger Fall von Ansteckung bei Geschwistern und Spielkameraden kam vor.

Der Anteil der Keimträger an der Gesamtbevölkerung in diphtheriefreien Zeiten wird mit 1—3% angegeben, um dann bei Krankheitshäufungen um das Drei- und Vierfache, gelegentlich bis zum Zehnfachen anzusteigen (DEGWITZ). In 2jähriger Beobachtungszeit fanden KAISER und LODE bei Schulkindern in Innsbruck, daß nur 2%, in Linz bei kürzerer Beobachtungszeit, daß nur 30% der Kinder dauernd frei von Diphtheriebacillen geblieben waren; von dem Gros war jedes Kind eine gewisse Zeit Bacillenträger.

Es müssen also neben der „stillen Feiung“ („unterschwellige Reaktion“) noch andere — *konstitutionelle, eventuell hereditäre* — Momente zur Erklärung der Immunität gegen Diphtherie herangezogen werden. Es ist anzunehmen, daß neben den weiter oben angeführten dispositionellen Momenten für den Erwerb einer Diphtherieerkrankung auch im Erbgut verankerte eine Rolle spielen.

Das Milieu hat zweifelsohne eine große Bedeutung für den Zeitpunkt und die Stärke der aktiven Immunisierung durch einen oder mehrere unterschwellig verlaufende Infektionen. ZINGHER berechnete den Milieueinfluß an New Yorker Schulen; die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt:

Tabelle 1. (Nach ZINGHER.)

Milieu	Zahl der Kinder	SCHICK-negativ bei Schuleintritt %	SCHICK-negativ bei Schulaustritt %
Stadtkind, arm .	36 619	53,4	83,4
Stadtkind, reich.	11 405	24,8	63,7
ländlich	766	11,2	26,7

Was HOF mit „Reisedisposition“ erklärt, wird wahrscheinlich auch auf das verschiedene Milieu und die damit verbundene verschiedene stumme Feiung zurückzuführen sein. Er beobachtete nämlich, daß in einem Ferienheim von 170 Kindern, das zu gleichen Teilen mit einheimischen und mit Rheinlandkindern belegt war, 9 einheimische und 23 auswärtige Kinder erkrankten.

SCHRUMPF macht den Zeitpunkt der durch unterschwellig verlaufende Infektion hervorgerufenen Immunisierung ebenfalls von den Milieuverhältnissen abhängig. Durch das Milieu ist ferner die häufig stärkere Beteiligung an Diphtherieerkrankungen des weiblichen Geschlechts zu erklären (JOCHMANN-HEGLER), da ja im ganzen gesehen keine Geschlechtsunterschiede in bezug auf die Empfänglichkeit nachzuweisen waren.

Beziehungen zu anderen Krankheiten. Ohne Zweifel wird die Schwere der Verlaufsform einer Diphtherie durch vorangegangene Krankheiten — Tuberkulose, Lues u. a. — ungünstig beeinflußt (MOGGI). Bei malignen Fällen will MOGGI in 33,5% eine Rachitis und auffallend häufig einen besonders zarten Körperbau beobachtet haben, wobei die Frage völlig offen bleibt, welche kausalen Beziehungen bestehen! Unserer Meinung nach ist das nicht der Fall.

Vom Zusammenhang mit Scharlacherkrankung berichtet ZINGER, der unter 223 Scharlachkranken 65,9% Diphtherieempfindliche findet. SEETE (nach DE RUDDER) fand unter 500 Scharlachpatienten „diphtherieempfindlich“ mittels des SCHICK-Testes:

im Alter von 1—2 Jahren	100%	im Alter von 6—8 Jahren	58%
„ „ „ 2—4 „	78%	„ „ „ 8—15 „	56%
„ „ „ 4—6 „	59%	„ „ über 15 „	37,5%

Eine Beziehung zwischen den beiden Krankheiten in dem Sinne, daß etwa die Empfänglichkeit für Scharlach mit der gegenüber Diphtherie gekoppelt sei, läßt sich aber aus diesen Zahlen nicht ablesen.

Um den im Erbgut verankerten Momenten auf die Spur zu kommen und einen Zusammenhang zwischen anderen konstitutionellen Eigentümlichkeiten eines Individuums oder einer Gemeinschaft festzustellen, wurden schon zahlreiche Untersuchungen gemacht, die noch nicht zu positiven und greifbaren Resultaten geführt haben und zum Teil nur aus sehr allgemein gehaltenen Feststellungen bestehen. MACDONALD fand in Glasgow bei Blondes einen geringeren Widerstand gegen Diphtherie, was mit GÜNTHER übereinstimmen würde, der angibt, daß die Schleimhäute Blonder empfindlicher sind. DYKES fand einen größeren Widerstand Brauner gegen Diphtherieinfektion, was wiederum in gleicher Richtung liegt.

Blutgruppen. Seit der Entdeckung der Blutgruppen durch LANDSTEINER ist man immer wieder bemüht, einen Zusammenhang zwischen Blutgruppenzugehörigkeit und Einzeldisposition nachzuweisen. So glaubte HIRSZFELD feststellen zu können, daß sich die Unfähigkeit einer Antitoxinbildung an die Blutgruppe gebunden vererbe. Weiter nahm HIRSZFELD an, daß der positive bzw. negative Ausfall der SCHICK-Reaktion von Erbfaktoren abhängt, die irgendwie an die Blutgruppe A und B bzw. ihre Allele gekoppelt seien. Diese Koppelung wird von LENZ und Mitarbeitern abgelehnt, während kaum ein Zweifel besteht, daß die Fähigkeit zur besseren oder schlechteren Antitoxinbildung erbbedingt ist (ROSLING, SECKEL).

Über die Korrelation zwischen Blutgruppe und Diphtheriedisposition machen die verschiedenen Autoren recht verschiedene Angaben. ROSLING stellte fest, daß die Blutgruppe A häufiger von Diphtherie befallen werde, daß aber die Gruppe B zu postdiphtherischen Lähmungen und Herzkomplicationen neige. Durchaus im Gegensatz dazu steht die Feststellung von SMERLING, daß die Blutgruppe B für Diphtherie besonders empfänglich sei. An einem ziemlich kleinen Material von nur 53 Diphtheriekranken konstatierte SEJMBACH eine leichte Bevorzugung der Gruppen A und AB hinsichtlich schwerer Erkrankungen. In einer weiteren Arbeit mit 44 Fällen zeigt sich nach SEJMBACH ein schwaches Überwiegen der Gruppe 0 in bezug auf Crouphäufigkeit; schwerer Verlauf häufiger bei A und AB, Lähmungen bei AB. Geringere Fähigkeit, nach überstandener Diphtherie Antikörper zu bilden, haben nach NOWAK und SEJMBACH die Angehörigen der Gruppe A. Eine nennenswerte Bevorzugung einer Blutgruppe in der Empfänglichkeit konnte NOWAK nicht feststellen, wohl aber fand er bei 384 Kindern im Alter von 0—15 Jahren, daß die Zahl der SCHICK-Negativen in der Gruppe 0 etwas größer zu sein scheint als in Blutgruppe A und B.

Nach TAMAKI, KOMINE und NIKEI zeigt die Entwicklung der Immunität durch Anatoxinbehandlung, beurteilt nach den Blutgruppen der Träger, die Reihenfolge 0, B, AB, A. Die 1, 2, 3 und 6 Monate nach der Anatoxinbehandlung positiv Reagierenden wurden erneut geimpft und wiederum ausgetestet. Dabei waren abermals positiv: 50% der Gruppe 0, 40% der Gruppe B, 33,3% A und 30% AB. Die positiv reagierenden Impflinge der Blutgruppen 0 und B erwiesen

sich als schwer umstimmbare, die der Gruppen A und AB leichter. Nach WELLS war bei 83 Eskimos ein Zusammenhang zwischen SCHICK-Test und Blutgruppe nicht nachweisbar.

KIRCHMAIR konnte bei seinen Untersuchungen über die Disposition zu diphtherischen Erkrankungen keinen Anhaltspunkt für einen Zusammenhang zwischen Blutgruppe und Erkrankungswahrscheinlichkeit finden. Die Abweichungen von der normalen Verteilung der Blutgruppen innerhalb einer Gemeinschaft werden sich wohl zumeist durch die Fehler bei zu kleinen Zahlen erklären lassen; es sollte nach Möglichkeit keine vergleichende statistische Arbeit ohne die notwendige Bestimmung des mittleren Fehlers veröffentlicht werden — es würden dann sicher viel weniger Arbeiten dieser Art erscheinen.

Einen statistisch echten Unterschied konnte KIRCHMAIR zwischen Diphtherieempfindlichen und Diphtherieresistenten in bezug auf die Papillarmusterverteilung nachweisen.

Rassen. Nach HEGLER sind die Neger ebenso für Diphtherie empfänglich wie Weiße. Nach BLACK ist in den Vereinigten Staaten die Diphtheriemorbidität und -mortalität bei Negern etwas niedriger als bei Weißen. Eine Ausnahme macht nur das erste Lebensjahr, wo die Morbidität der Neger höher ist. Die Letalität der Neger erscheint statistisch höher als die der Weißen. Der SCHICK-Test bei Kindern von Weißen und Negern gleicher Altersstufe und annähernd gleichen Milieus zeigte keine nennenswerten Rassenunterschiede, eine Tatsache, die wieder besonders auf das Milieu hinweist. Die gelegentlich von Impfungen festgestellte Antitoxinbildungsfähigkeit erwies sich bei Negern wenig höher als bei Weißen; der Autor selbst macht jedoch bei dieser Angabe die Einschränkung, daß diese Befunde noch der Nachprüfung bedürfen. Bacillenträger finden sich in beiden Rassen gleich häufig.

Nach DOULL sind bei den weißen Rassen Morbidität und Mortalität stets höher als bei den Negern, dagegen ist nach seinen Untersuchungen der Prozentsatz von Bacillenträgern und von Immunen (SCHICK-negativen) in beiden Rassen annähernd gleich.

Da im tropischen Afrika bei den Eingeborenen Erkrankungen an Diphtherie fehlen, hat FISCHER im Süden des Schutzgebietes (Kondeland und Ubena) bei einer größeren Anzahl von Negern verschiedener Altersstufen den SCHICK-Test angestellt. Von 283 Fällen gaben nur drei — also etwa 1% — eine positive SCHICK-Reaktion. Der gleiche Autor fand ferner bei 83 Sera einen hohen Antitoxintiter, der in 73% der Fälle den zur Erzielung einer Immunität erforderlichen Antitoxingehalt von $\frac{1}{20}$ Einheit im Kubikzentimeter erreichte oder übertraf. Das für Ostafrika zu bestätigende Fehlen von Diphtherieerkrankungen konnte FISCHER also dadurch erklären, daß, wenn die Immunität auch nicht absolut, so doch die Zahl der Empfänglichen recht gering ist.

Isolierte Diphtheriefälle unter der schwarzen Bevölkerung Südafrikas beobachteten GRASSET und PERROT-GENTIL, was gleichfalls nicht mit der Ansicht einer natürlichen Immunität der schwarzen Rasse übereinstimmt. Sie untersuchten 276 Neger (170 männliche und 106 weibliche) aus Portugiesisch-Ostafrika im Alter von 4 Monaten bis 66 Jahren. Davon hatten 17 = 6,16% eine positive SCHICK-Reaktion. Bei Schwarzen und Mischlingen von Johannesburg im Alter von 8 Monaten bis zu 100 Jahren (206 männliche und 81 weibliche) wiesen 30 = 10,45% (männlich 11,64%, weiblich 7,41%) eine positive SCHICK-Reaktion auf.

WELLS und HEINBECHER stellten bei den Eskimos eine etwas höhere Empfänglichkeit für Diphtherie fest als in Gegenden, wo eine klinische Diphtherie allgemein vorkommt.

BAY-SCHMITH (zit. nach DE RUDDER) hat 684 Eskimos nach SCHICK getestet; von diesen stammte etwa die Hälfte aus der völlig abgeschlossenen Siedlung Kap Farwel, die andere Hälfte aus dem nicht so abgeschlossenen Julianakaab. Beide Gruppen zeigten keine nennenswerten Verschiedenheiten im Ausfall der Reaktion.

Auf den Philippinen fand GOMEZ, obwohl in Manila die Diphtherie äußerst selten ist, bei Vornahme des SCHICK-Testes Ziffern, wie sie ZINGER in Internaten New Yorks beobachtet hatte: danach waren unter den Einjährigen 33% SCHICK-negativ, unter den 8—11jährigen 96,9%.

Eine Untersuchung von Einwohnern des französischen Mandatgebietes Syrien (PARR, GOODALE und KRISCHNER) zeigte, daß die dortigen Eingeborenen einen sehr hohen Anteil SCHICK-Negative aufweisen.

Auf Java sind alle dort wohnenden Rassen nach KRISCHNER für Diphtherie empfänglich. Die Krankheit ist durchaus nicht selten, verläuft aber im allgemeinen gutartig. Es treten jedoch — abgesehen von den bei den Eingeborenen nicht seltenen Todesfällen — vielfach postdiphtherische Lähmungen auf. Wie in Europa werden auch auf Java in der Hauptsache Kinder unter 15 Jahren befallen. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, daß die gezüchteten Diphtheriestämme sich in keiner Weise von den europäischen und amerikanischen unterscheiden.

Eine statistische Bearbeitung KATOS von 479 Diphtheriefällen der Kinderklinik in Kioto ergab, daß die Ergebnisse sich im wesentlichen mit den europäischen Erfahrungen decken.

Familie. An Hand einer GOTTSTEINSCHEN Statistik führte ANGERER nach einer Methode von RIEBESELL eine Berechnung durch, wie sich eine bestimmte Zahl von Diphtheriefällen auf eine bestimmte Zahl von Menschen verteilt. Dabei zeigte sich die epidemiologisch äußerst beachtenswerte Tatsache, daß „die Diphtherieerkrankungen innerhalb dieser Beobachtungszeit sich zufallsmäßig auf die Schulklassen verteilen, wie etwa fallende Regentropfen auf Pflastersteine.“ Das ist ein weiterer Nachweis für die Existenz konstitutionell und dispositionell verschieden veranlagter Menschen. Die Statistiken GOTTSTEINS sowie auch die von EIGENBRODT (1893) wiesen aber gleichzeitig auf eine Familiendisposition zur Diphtherieerkrankung hin. Es wurde eine Häufung von schweren Fällen und Todesfällen beobachtet. 1878 beobachtete EIGENBRODT schon folgendes: In Darmstadt erkrankten kurz nacheinander 5 oder 6 Kinder des Großherzogs, ferner das Herzogspaar selbst. Im Jahre darauf starb ein Vetter der Kinder in Berlin an Diphtherie. Weder von den Pflegerinnen noch vom sonstigen Personal ist jemand erkrankt. Andere Autoren berichten über ganz ähnliche Beobachtungen und machen für die Erkrankung eine Familiendisposition verantwortlich (MACKENZIE, WAGNER, JACOBI, ALMQUIST). Von weiteren Autoren wurde außerdem für Croup eine besondere familiäre Disposition angenommen (BRETONNEAU, BONDET, REVILLOD, MILLET).

1913 untersuchte SPIRIG 14 Familien in einem von einer Diphtherieepidemie heimgesuchten abgeschlossenen Schweizer Gebirgstal. Zum Vergleich mit diesen 14 Familien, in denen mehrere Kinder erkrankt waren, zog er zehn kinderreiche Familien heran, deren Kinder gesund geblieben waren. In allen Familien forschte SPIRIG auf frühere Erkrankungen in den Sippen. Dabei fand sich bei den Verwandten der erkrankten Kinder bis zur Generation der Großeltern eine Erkrankungsziffer von 10% und eine Mortalitätsziffer von 5%; während die Verwandten der Gesundgebliebenen eine Erkrankungsziffer von knapp 2% aufwiesen und keinen einzigen Todesfall.

PFAUNDLER und ZOELCH sprechen von einer „habituellen oder konstitutionellen (mitunter familiären) Feiuntüchtigkeit gegenüber Diphtherie.“

Als Beispiel führen sie folgenden Fall an: Trotz Schutzimpfung stirbt ein 13-jähriges Mädchen $\frac{3}{4}$ Jahre nach der Impfung an einer schweren Diphtherie. Eine Untersuchung der Eltern ergab nur 0,01 bis 0,02 Antitoxineinheiten im Blut für den Kubikzentimeter. Ein Bruder des Vaters erkrankte mit 24 Jahren an schwerer Diphtherie, die älteste Schwester machte mit 6 Jahren eine Diphtherie mit nachfolgender ziemlich schwerer Lähmung durch und wurde ein Jahr später, als sie mit maligner Diphtherie in eine Klinik kam, nahezu antitoxinfrei gefunden. Das zweite Geschwister hat wahrscheinlich gleichzeitig mit dem ersten eine unerschwellige Diphtherie durchgemacht, da bei ihr eine Herzschildigung auftrat. Ein Jahr später wurde sie wieder als nahezu antitoxinfrei befunden.

HOFMEIER berichtet aus seiner Erfahrung am Hygienischen Institut der Universität Frankfurt, daß dort einige Familien bekannt waren, bei denen immer wieder eine Diphtherie vorkam. In einer der Familien war ein Kind im Verlaufe weniger Jahre fünf- oder sechsmal an Diphtherie erkrankt, andere Mitglieder der Familie zwei- und dreimal.

Von FELDMAN'S Untersuchungen wurde schon weiter oben berichtet. Einen weiteren Beitrag zur Frage der mehrfachen familiären Erkrankung liefert LOUISE HOLL. Sie fand in Köln bei 110 Familien mit im ganzen 443 Kindern — jede Familie mit mindestens 2 Kindern und mit mindestens 2 Diphtheriefällen —, daß 255 an Diphtherie erkrankten. Dabei wurden in 29 Familien sämtliche Kinder krank,

in 18 Familien je 2 = 36 Kinder
 „ 4 „ „ 3 = 12 „
 „ 7 „ „ 4 = 28 „

Von den übrigen Kindern — 367 aus 81 Familien — erkrankten 179. Ein Fall von starker familiärer Häufung von Zweiterkrankung bei allen 4 Kindern einer Familie wurde beobachtet. Familiäre Häufung toxischer (maligner) Fälle war selten; gewöhnlich war der Verlauf bei den Familienmitgliedern recht verschieden schwer.

WILKE berichtet über 82 Geschwistererkrankungen in 686 Familien mit 2—7 Kindern; er fand unter 1948 Kindern etwa 4% Geschwistererkrankungen.

WEITZ gibt das Ergebnis einer Umfrage bei den württembergischen Ärzten, die 618 Ärzte mit 1688 Kindern erfaßt, in folgender Tabelle wieder:

Tabelle 2. Diphtherieerkrankungen bei württembergischen Ärzten. (Nach WEITZ.)

	Zahl der Familien	Zahl der Kinder	Zahl der kranken Kinder	Prozentzahl der kranken Kinder
Beide Eltern gesund . . .	345	954	81	8,49
Ein Elter krank	224	586	90	15,40
Beide Eltern krank . . .	49	148	29	19,59

Den Unterschied in der Krankheitshäufung kann man nach WEITZ nicht durch Ansteckung erklären. Nur dreimal trat der Fall ein, daß eins der Eltern gleichzeitig mit dem Kinde erkrankte. Auch eine Verschiedenheit des Altersaufbaues der beiden Gruppen Eltern und Kinder reicht nach dem genannten Autor nicht zur Erklärung aus, sondern der Unterschied kann nur durch eine erbliche Verschiedenheit der Immunität gegenüber der Diphtherie bedingt sein.

VOIGT berichtete über eine Familie, in der es gleichzeitig bei 5 von den 6 Geschwistern — außer zu Scharlach — zu verschiedenen schweren Diphtherieerkrankungen kam. Auffallend war weiter, daß bei allen Erkrankten ausgeprägte Serumexantheme und bei vier der Geschwister Lähmungen auftraten.

MOGGI kann berichten, daß 19mal mehr als ein Kind derselben Familie an Diphtherie erkrankt war. Eine Familie lieferte im Laufe der Jahre 6 Kinder mit Diphtherie ein, davon drei maligne Fälle. Eine deutliche familiäre Anfälligkeit zeigt sich bei einer Familie, die durch 4 Generationen verfolgt werden

kann. Nach MOGGI scheint die individuelle Unfähigkeit, lokalen und allgemeinen Widerstand gegen die Diphtherieerreger zu leisten, konstitutionell, familiär oder durch vorangegangene Erkrankungen bedingt zu sein. In diesen Fällen kommt es dann infolge der unzulänglichen lokalen Gegenwehr in wenigen Stunden zu einer Produktion großer Toxinmengen und ihrer schnellen Verankerung im Gewebe, so daß auch große Serumdosens unwirksam bleiben müssen.

SECKEL untersuchte die Frage der familiären Häufung an 300 Fällen schwerer Diphtherie, darunter 141 toxischen. Nach seiner Beobachtung erfolgen wiederholte Diphtherieerkrankungen oder Geschwisterfälle bei der schweren Diphtherie

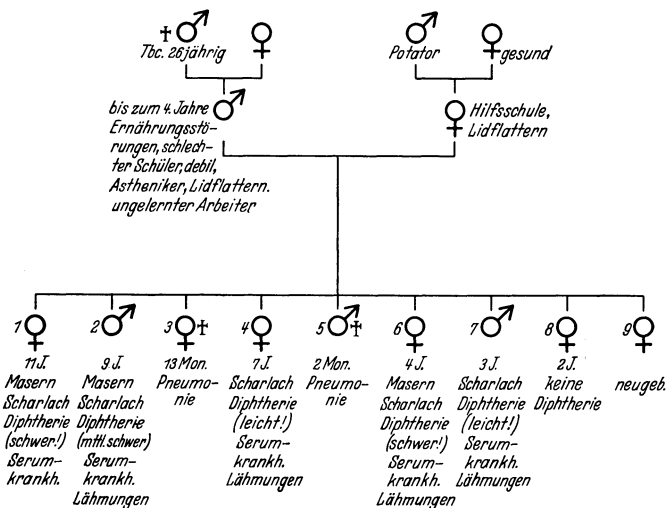


Abb. 1. Familie B. (Nach VOIGT.)

durchaus nicht häufiger als bei der Diphtherie überhaupt. Dagegen erschien ihm eine familiäre Hinfälligkeit gegenüber der Diphtherie offensichtlich. Auffallend war ein hoher Prozentsatz „exsudativ-lymphatischer Kinder“ (60%).

Nach einer Mitteilung von PHILLIPS starben innerhalb weniger Wochen Vater und 15-jähriger Sohn an Diphtherie; 2 Töchter mit 9 bzw. 7 Jahren machten gleichzeitig eine schwere Diphtherie durch.

VOIGT konnte in der schon oben erwähnten Arbeit eine Sippe angeben, die neben einer Häufung von Infektionskrankheiten und Serumexanthen auch vermehrte postdiphtherische Lähmungen aufweist. VOIGT sieht als Grund dieser besonderen Diathese eine besondere Erbanlage.

Schon ZINGHER, v. GROER, RIST und WEISS hatten darauf hingewiesen, daß Kinder der gleichen Familie vielfach gleiches Verhalten gegenüber der SCHICK-Reaktion zeigten. Aber erst HIRSZFELD und seine Mitarbeiter gingen systematisch an diese Frage heran. Die Ergebnisse einer Untersuchung von HIRSZFELD und BROHMANN sind in vorstehender Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3. (Nach HIRSZFELD und BROHMANN.)

		Eltern		
		Schick ++	Schick +-	Schick --
Kinder	Schick +	14 93,3%	36 56,2%	67 29,4%
	Schick —	1 6,7%	28 43,8%	161 70,6%
Summe der Kinder		15	64	228

Die Familienbefunde mit dem SCHICK-Test müssen dahin verstanden werden, daß die Immunität nicht direkt vererbt wird, sondern die geringere oder größere Fähigkeit zu einer genügend hohen und genügend raschen Antitoxinbildung. Die *direkte* Erbllichkeit einer Immunität bei Diphtherie wird ziemlich allgemein abgelehnt.

Zwillinge. Wesentliche Ergebnisse zur Frage der vererbten Disposition für bestimmte Infektionskrankheiten waren von der Zwillingsforschung (LENZ) zu erwarten, denn wenn es beim Menschen überhaupt Einzeldispositionen für gewisse Krankheiten gibt, so muß eine solche Tatsache bei den Zwillingsuntersuchungen zutage treten. v. VERSCHUER stellte in einer Tabelle die gesammelten Befunde von CURTIUS, GLATZEL, GUTHMANN, SCHOKKING, SIEMENS, v. VERSCHUER, VERSLUYS und WEITZ zusammen. Wir geben diese Tabelle (gekürzt) wieder; es sind darin der Vollständigkeit halber alle Infektionskrankheiten aufgeführt, die wir hier besprechen.

Tabelle 4. (Gekürzt nach v. VERSCHUER.)

	EZ		ZZ		Prozentuale Häufigkeit der Diskordanz		Diskordanz der ZZ, dividiert durch Diskordanz der EZ
	++	+ -	++	+ -	bei EZ	bei ZZ	
Masern	281	13	214	25	4	10	2,5
Scharlach	29	20	25	30	41	55	1,2
Diphtherie	24	28	19	24	54	56	1,0
Parotitis	15	5	10	8	25	44	1,8
Pneumonie	15	44	10	45	75	82	1,1
Keuchhusten	132	6	92	14	4	13	3,2

Aus der Tabelle geht hervor, daß die Diskordanz bei den ZZ (zweieiigen Zwillingen) durchgehend größer ist als bei den EZ (eineiigen Zwillingen). Dieser Befund läßt den Schluß zu, daß die durch eine erbliche Veranlagung begründete Konstitution für die Empfänglichkeit für Infektionskrankheiten von Bedeutung ist. v. VERSCHUER stellt, mit größter Erbbedingtheit beginnend, folgende Reihe auf: Keuchhusten, Masern, Parotitis, Scharlach, Pneumonie, Diphtherie; er macht dabei aber den Zusatz, daß Keuchhusten und Masern ohne Zweifel durchaus infektionsbedingte Krankheiten sind.

Im gleichen Sinne wie die Befunde von v. VERSCHUER sprechen die Zahlen, die MARIA GEBBING bei etwa 1000 Zwillingspaaren erhielt. Es ergibt sich ganz ähnlich, daß für gewisse Infektionskrankheiten ein mehr oder weniger großer Widerstand gegen den betreffenden Erreger erblich veranlagt ist.

Tabelle 5. (Nach M. GEBBING, gekürzt.)

	EZ		ZZ		PZ		Prozentuale Häufigkeit der Diskordanz bei		Diskordanz der ZZ, dividiert durch Diskordanz der EZ
	++	+ -	++	+ -	++	+ -	EZ	ZZ	
Masern	304	2	318	6	270	6	0,7	1,9	2,9
Scharlach	23	20	16	26	13	29	46,5	61,9	1,3
Diphtherie	30	23	24	39	6	25	43,4	61,9	1,4
Parotitis	57	15	62	18	40	14	20,1	22,4	1,1
Pneumonie	30	58	19	91	20	55	65,9	82,7	1,3
Keuchhusten	214	2	206	10	160	17	0,9	4,6	4,9

WEITZ gibt in ähnlicher Weise die Untersuchungsergebnisse von CAMERER und SCHLEICHER wieder. Auch hier zeigt sich das gleiche Resultat: die Diskordanzhäufigkeit ist bei allen darauf untersuchten Infektionen bei ZZ größer als

bei EZ, und zwar bei einigen recht beträchtlich. Zum Zwecke der größeren Genauigkeit wurden in der Tabelle die ZZ in gleichgeschlechtige (hier ZZ genannt) und verschiedengeschlechtige (PZ) getrennt.

Tabelle 6. (Nach CAMERER und SCHLEICHER, gekürzt.)

	EZ		ZZ		PZ		Prozentuale Häufigkeit der Diskordanz bei			Diskordanz der ZZ, dividiert durch Diskordanz der EZ
	++	+-	++	+-	++	+-	EZ	ZZ	PZ	
Masern . . .	281	4	230	16	177	11	1,4	6,5	5,85	4,6
Scharlach .	32	19	28	35	13	17	37,3	55,6	56,7	1,5
Diphtherie .	25	28	14	32	12	20	52,8	69,6	62,5	1,3
Keuchhusten	178	7	149	10	104	10	3,8	6,3	8,8	1,6
Parotitis . .	23	1	17	6	9	5	4,2	26,1	35,7	6,2
Pneumonie .	25	40	16	54	18	35	61,5	77,1	66,0	1,25
Rubeolen . .	8	—	10	7	7	1	0,0	41,2	12,5	—

Würde man auch hier wieder eine Reihe aufstellen, wie dies v. VERSCHUER tat, so ergibt sich mit abnehmender Erbbedingtheit: Parotitis, Masern, Keuchhusten, Scharlach, Diphtherie, Pneumonie, Rubeolen. Das bedeutet allerdings eine gewisse Verschiedenheit gegen die von v. VERSCHUER aufgestellte Reihenfolge, war aber bei der doch naturgemäß anders zusammengesetzten Bevölkerungsgruppe kaum anders zu erwarten, wie es uns überhaupt bedenklich erscheint, die ungeheuer verwickelten Vorgänge, die zu einer Infektionskrankheit führen, in ein eindimensionales System zu bringen und als Zahlenfolge ausdrücken zu wollen.

2. Scharlach.

Die allgemeine Disposition für die klassische *Scharlacherkrankung* als einer fakultativ pathogenen Infektionskrankheit liegt etwa in der gleichen Größenordnung wie die für die Diphtherie (DEGKWITZ). Zweifellos kommt ein Scharlach häufiger vor, als er diagnostiziert wird; viele neben einem Scharlach auftretende „Anginen“ wird man als abortive Scharlacherkrankungen deuten müssen. Dafür spricht die mit zunehmendem Alter immer häufiger negativ ausfallende DICK-Probe. Daß man den DICK-Test überhaupt als ein Maß für die Immunität gelten lassen kann, geht aus der folgenden Tabelle hervor, in der die Untersuchungsergebnisse verschiedener Autoren zusammengestellt sind:

Tabelle 7. (Nach DE RUDDER.)

Autor	Stadt	DICK-positive		Schwachpositive und Fragliche		DICK-negative	
		Zahl	in der Folge erkrankt %	Zahl	in der Folge erkrankt %	Zahl	in der Folge erkrankt %
FRITZ	Warschau	4000	0,55	—	—	1700	0
JACOBSON	Stockholm	567	6,50	211	1,00	1706	0,2
MORIWAKI	Dairen (China)	1968	4,85	4388	1,32	3426	0,47
BENSON	Nur Menschen in Kontakt mit Scharlach	168	21,40	—	—	97	0

Wie häufig abgeschwächte Scharlachfälle während Epidemien vorkommen, zeigt sich aus der folgenden Tabelle, aus der man ersieht, daß neben den typischen noch etwa bis zu 50% an abgeschwächten — zum Teil ansteckungsfähigen — Scharlacherkrankungen vorkommen.

Tabelle 8. (Nach DE RUDDER.)

Autor	Jahr	Gegend	Zahl der typischen Scharlachfälle	Außerdem beobachtete Zahl der abortiven Fälle
BIEDERT	1886	Dorfepestemie Neunhofen b. Hagenau	45	20 Anginen ohne Exanthem
AXEL JOHANNESSEN	1887	Tredestrand (Norwegen)	128	59 Anginen in der Umgebung
KOBBAK	1920	Berlin	28	13 Anginen und schwächste Exantheme
HANS REITER	1928	Mecklenburg	512 (davon 24,25% schon „atypisch“)	95 Fälle mit leichtesten Exanthemen („4. Krankheit“) 160 Fälle mit Anginen

Alter. Bei gleicher Infektionsgelegenheit erkranken Kinder im Spiel- und Schulalter häufiger (DEGKWITZ); nach HEGLER ist die Empfänglichkeit für Scharlach bei Kindern vom 6. bis zum 9. Lebensjahr am größten. Aber die individuelle Bereitschaft ist ungeheuer schwankend; mehrfach wurde eine Erkrankung von Ärzten erst nach mehrjähriger Tätigkeit auf Scharlachstationen beobachtet (DEGKWITZ).

Junge Säuglinge erkranken selten. GRAÇOSKI berichtet von 39 Kindern unter 3 Jahren, von denen nur ein einziges DICK-positiv war, und gerade dieses ist verschont geblieben. Aber alle unter 6 Monate alten Kinder blieben gesund. TOMLIN sah an einem Material von 741 Scharlachfällen im Kindesalter nur 33 (4,4%) bis Ende des ersten Lebensjahres und 97 (13%) im Alter von 1—2 Jahren. Bei Kindern bis zu einem Jahr ist nach dem gleichen Autor die Mortalität 44—45%.

Nach ZOELLER sind Säuglinge unter 6 Monaten fast stets DICK-negativ, und zwar auch dann, wenn die Mutter DICK-positiv ist (zit. nach HOFMEIER). Nach TOHVER ergab das Alter von 3—6 Jahren die höchste Morbiditätsziffer.

Geschlecht. Nach MALL und TOMLIN erkranken beide Geschlechter gleich häufig. Aber MALL beobachtete, daß während der Epidemien mehr Angehörige des männlichen Geschlechts erkrankten. Auch war dann der Verlauf der Erkrankung schwerer und die Letalität höher. TOHVER gibt im Widerspruch dazu an, daß das weibliche Geschlecht im allgemeinen stärker beteiligt ist (in Reval); ebenso KLING bei 23991 Fällen.

Menstruation und Gravidität. DIENST und NETER untersuchten, ob eine Beziehung zwischen Scharlacherkrankung und Menstruation bestünde. Ihre statistische Berechnung zeigte, daß dies nicht häufiger vorkam, als der durchschnittlichen Erwartung entspricht. Dagegen führte in einer größeren Anzahl von Fällen der Scharlach zu einem vorzeitigen Auftreten der Menstruation. Als Grund dafür — ebenso für die Tatsache, daß Scharlach in der Schwangerschaft selten, im Wochenbett dagegen häufig vorkommt — werden hormonale Vorgänge angegeben.

Konstitutionsanomalien. Nach CZERNY sind die exsudativ-lymphatischen, pastösen Kinder der Infektionsgefahr besonders ausgesetzt und erkranken viel leichter an der malignen Krankheitsform. Damit wird ein erblicher Faktor für die Ausbildung eines Scharlachs anerkannt, da an der Prägung des exsudativ-lymphatischen Habitus auch Erbfaktoren beteiligt sind.

Allergie. Nach HANHART scheinen Scharlach-todesfälle besonders in Sippen mit allergischer Diathese vorzukommen. BAUER gibt an, daß Kinder mit Status thymico-lymphaticus durch einen Scharlach in kürzester Zeit dahingerafft

werden, während sie z. B. nach JAHLES Beobachtungen eine croupöse Pneumonie genau so wie andere Kinder überstehen.

Eine interessante Beobachtung machte FREY, der über eine Scharlacherkrankung bei einem 28jährigen Manne berichtet, dessen Haut durch vorherige Sonnenbäder zum Teil stark gebräunt war: Das Scharlachexanthem befiel nur die unpigmentierten Hautteile. Nach JOCHMANN-HEGLER ist auffällig, daß Menschen nach Verbrennungen zu Scharlach besonders disponiert sind.

Beziehung zu anderen Krankheiten. Die Beobachtung verschiedener Autoren, daß Diphtheriekranken in sehr hohem Prozentsatz DICK-positiv — also scharlachempfindlich — sind, führt DE RUDDER an:

JOË fand	63,1—72,2%	DICK-positive	Diphtheriekranken
BROWN	64,0%	„	„
SILCOCK	65,8%	„	„
BOKAY	55,2%	„	„

POSPISCHILL gibt an, daß Masern, Serumkrankheit und Varicellen zur Scharlacherkrankung disponieren.

Rassen. Der Scharlach ist in den Tropen selten; übereinstimmend wird von allen Autoren eine Rassendisposition angenommen. Nach SCHÜTZ sollen Araber, Inder, Japaner und Neger eine ausgesprochene Immunität, die Bewohner des Kaukasus dagegen eine besondere Anfälligkeit für Scharlach besitzen. ZOELLER berichtet von auffallender Unempfindlichkeit der Anamiten gegen das DICK-Toxin (zit. nach HOFMEIER). FISCHER stellte bei 376 Negern des Tanganjikaterritoriums die DICK-Probe an. Sie zeigte in nur 1,8% einwandfrei positive Ergebnisse. Die positiven Reaktionen, die somit zum mindesten vorkommen bei der schwarzen Rasse, finden sich nur in den Altersstufen unter 25 Jahren.

SMITS fand auf Java 450 Erwachsene und 150 Kinder bei Eingeborenen nur in 25% DICK-positiv, obwohl Scharlach dort nicht vorkommt. PARR, GOODALE und KRISCHNER konnten durch 714 DICK-Testuntersuchungen des französischen Mandatgebietes Syrien zeigen, daß die dortigen Einwohner gegen das Scharlachtoxin erheblich widerstandsfähig sind. Eine Statistik von 2301 Personen läßt die große Seltenheit von Scharlach erkennen.

FISCHL konnte den Scharlachverlauf von 3 Kindern im Alter von 10, 9 und 5 Jahren von in Prag lebenden chinesischen Eltern beobachten. In allen 3 Fällen sah er nur schwache Ausbreitung des Exanthems bei völligem Fehlen von Schleimhautveränderungen, vor allem auch von Papillenschwellung der Zunge. Es kam dagegen zu starker großlamellöser Schuppung, und zwar nicht nur an Handtellern und Fußsohlen, sondern an der ganzen Körperhaut. Komplikationen traten nicht auf. Die besondere Reaktionsweise auf die skarlatinöse Entzündung scheint nach FISCHL rassenmäßig bedingt zu sein.

Von einer angeborenen Immunität zeugt auch die Beobachtung in der Stadt Thornshaven auf den Färöern, über die WEITZ berichtet. Dort erkrankten im Jahre 1875 von der noch nicht durchgemaserten Einwohnerschaft 99% an Masern, in den Jahren 1873—1875 dagegen nur 38% an Scharlach, obwohl diese Krankheit seit 57 Jahren dort völlig unbekannt war.

Blutgruppe. Ob die Disposition für Scharlach mit einer Blutgruppe gekoppelt ist, wurde mehrfach untersucht. ČERKASOV gelang es bei 663 Fällen im Alter von 1—17 Jahren nicht, irgendwelche Zusammenhänge zwischen Schwere der Erkrankung und Zugehörigkeit zu einer Blutgruppe aufzudecken; Scharlach kam bei allen Blutgruppen gleichermaßen vor. Zu dem gleichen Ergebnis kam KÖRWER an 363 Scharlachfällen. Auch unter den Geschwisterschaften ließ sich

die Bevorzugung einer Blutgruppe für Scharlach nicht feststellen. RUBAŠOVA und JACOBI fanden bei den Scharlachkranken Moskaus die gleiche Verteilung der Blutgruppen wie bei der gesunden Bevölkerung. Nach ihren Angaben scheinen jedoch Angehörige der Gruppe 0 die Erkrankung besser zu überwinden als die der Gruppe AB. v. KISS und TEVELI bestimmten die Blutgruppen von 172 Scharlachkranken und fanden, daß die Blutgruppe 0 sowohl bezüglich der Häufigkeit der Erkrankung als auch hinsichtlich der Häufung der Komplika-

Tabelle 9.

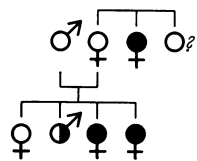
	Kinderzahl	Kinder an Scharlach erkrankt
Beide Eltern Scharlach .	8	6
Ein Elter an Scharlach erkrankt (17 Paare) . .	61	27
Beide Eltern nie an Scharlach erkrankt (27 Paare)	95	41

tationen gegenüber den anderen Blutgruppen bevorzugt ist. Bei Gruppe B waren die Komplikationen sehr selten. NOWAK stellte in verschiedenen Untersuchungen fest, daß die Angehörigen der Gruppe 0 am häufigsten unter den Kranken vorkamen, während diejenigen der Gruppe A geringer disponiert erscheinen. Auch stellte sich heraus, daß Individuen der

Blutgruppe 0 sich viel schwerer aktiv gegen Scharlach immunisieren lassen als die der Gruppe A.

VOSSCHULTE und ZIEGLER zeigten an 133 Scharlachfällen, daß unter diesen die Gruppe A weniger oft (24,2% A), die Gruppe 0 gleich oft wie in der Durchschnittsbevölkerung vorhanden war. Auch war bei ihnen in der Gruppe A die Zahl der Komplikationen geringer.

BERNECKER fand in Köln bei 500 Scharlachkranken im Alter von 9 Monaten bis zu 13 Jahren, daß die gefundenen Blutgruppenwerte fast völlig mit den normalen Vergleichszahlen der Kölner Bevölkerung übereinstimmen. Somit ergibt sich nach dieser Autorin, daß die Empfänglichkeit für Scharlach wie auch das Eintreten von Komplikationen nicht gehäuft an eine Blutgruppe gebunden ist.



● einmal Scharlach als Kind
● zweimal " " "

Abb 2. Mangelnder Schutz gegen Scharlach. (Nach AGNES BLUHM aus BAUR-FISCHER-LENZ.)

Familie. HEGLER und auch LENZ berichten von gehäuften Erkrankungen an Scharlach in Familien. Über die Beobachtung von CROUCHER, der 3 Geschwister mit dreimaligen Masern und dreimaligem Scharlach sah, berichteten wir schon (s. S. 1045). FISCHER stellte in Familien mit mindestens einem scharlachkranken Kind familienanamnestische Erhebungen an, die (zit. nach v. VERSCHUER) vorstehendes ergaben (s. Tabelle 9).

Daraus und aus weiteren Untersuchungen FISCHERS ergibt sich, daß die Kinder meist auch an Scharlach erkranken, wenn die Eltern beide einen Scharlach durchgemacht haben. Bei Erkrankung nur eines Elternteiles erkranken die Kinder, die die Blutgruppe des scharlachkranken Elters geerbt haben, häufiger als die mit der Blutgruppe des scharlachnegativen Elters. War bei beiden Eltern ein Scharlach anamnestisch nicht nachweisbar, so kamen dennoch zahlreiche Erkrankungen der Kinder vor.

An Hand einer Sippentafel von AGNES BLUHM zeigt LENZ eine mehrfache Scharlacherkrankung in einer Familie (Abb. 2).

WEITZ veranstaltete in Württemberg ebenso wie bei der Diphtherie eine Umfrage bei den Ärzten in bezug auf Familienverhältnisse, Alter, Alter der Ehefrau, Zahl und Alter der Kinder und Vorkommen von Scharlach bei Eltern und Kindern. Es erhielt verwertbare Antworten von 629 Ärzten mit 1681 Kindern:

Tabelle 10. (Nach WEITZ.)

	Zahl der Familien	Zahl der Kinder	Zahl der kranken Kinder	%-Zahl der kranken Kinder
Beide Eltern gesund	353	903	102	11,3
Ein Elter krank	223	618	100	16,1
Beide Eltern krank	53	160	52	32,5

Nach WEITZ kann für das häufigere Befallensein von Kindern, die ein oder zwei kranke Eltern haben, nicht der Altersaufbau der Gruppen oder eine direkte Ansteckung verantwortlich gemacht werden, sondern nur eine erblich bedingte größere oder geringere Immunität.

Zwei Scharlachfälle in einer Familie beobachteten GIBSON und HOBSON, die beide in 2 bzw. 3 Tagen unter den schwersten Erscheinungen zum Tode führten, obwohl sich die Kinder in einem guten, kräftigen Allgemeinzustand befanden.

HIRSZFELD und Mitarbeiter stellten bei 55 Familien mit 167 Kindern den DICK-Test an. Die Ergebnisse finden sich in folgender Tabelle:

Tabelle 11. (Nach HIRSZFELD und Mitarbeitern.)

	13 Familien Beide Eltern +	29 Familien Ein Elter +	13 Familien Beide Eltern —
Kinder DICK-positiv . . .	32 (100%)	55 (64,7%)	19 (38%)
Kinder DICK-negativ . . .	—	30 (35,3%)	31 (62%)
Gesamtzahl der Kinder . .	32	85	50

Aus der Tabelle geht mit großer Deutlichkeit die Abhängigkeit der Reaktion bei den Kindern von der der Eltern hervor. Nach WEITZ scheint sich die positive Reaktion recessiv der negativen gegenüber zu verhalten.

JOCHMANN sah in 2 Familien alle 4 Kinder an Scharlach sterben.

Wiedererkrankung. WOHLBERG sah bei einem 11jährigen Jungen einen zweimaligen Scharlach; KELLEKER konnte sogar über eine 29jährige Patientin mit fünf durchweg sichergestellten Scharlacherkrankungen im Laufe von 16 Jahren berichten.

Komplikationen. Außer dem reinen Scharlach interessieren uns in diesem Zusammenhang auch die Komplikationen, und zwar inwieweit sie gehäuft und familiär auftreten. BERGH fand unter 2319 Scharlachfällen 244 Patienten mit Otitis media suppurativa, die auf beide Geschlechter gleichmäßig verteilt vorkamen. Der Prozentsatz der Otitisfälle zeigt eine stetige Abnahme von 41,5% im 2. Lebensjahr auf 10,7% im 10. Lebensjahr. Die sog. „frühen“ Otitiden überwiegen im 1.—5. Lebensjahr, die „späten“ im 6.—10. Lebensjahr. SCHAEFER konnte bei 109 Otitiden von 216 Scharlachpatienten keinen Einfluß familiärer erblicher Disposition feststellen. DE RUDDER kommt dagegen zu anderen Ergebnissen. Bei Untersuchung des paarweisen Auftretens bzw. Nichtauftretens gleicher Scharlachkomplikationen unter 118 Geschwisterpaaren aus insgesamt 753 Scharlachfällen findet er folgende Resultate:

Tabelle 12.

Art der Komplikationen	Zahl der Geschwisterpaare übereinstimmenden Verlaufes		Gleiche Paare		Differenz zwischen Beobachtung und Erwartung in %
	mit Komplikation	ohne Komplikation	beobachtet %	berechnet nach Zufallserwartung %	
Lymphadenitis	111	91	86,44	67,01	+ 19,43
Otitis	5	97	86,44	70,23	+ 16,21
Nephritis	4	102	89,83	79,36	+ 10,47

Danach kommt die Scharlachnephritis überzufällig vor; eine noch stärkere Familiarität aber — eine erbliche Beeinflussung also — zeigen die Lymphadenitis und die Otitis.

Auch OPITZ gibt eine Familiendisposition zur Scharlachnephritis an.

Tabelle 13. Scharlachnephritis bei Geschwistern. (Nach WEITZ.)

Zahl der scharlachkranken Geschwister ● komplizierende Nierenentzündung	SPIELER	MATHIES	BODE
○ ○	42 (38)	114 (104)	123 (105)
○ ●	17 (26)	28 (48)	97 (133)
● ●	9 (4)	15 (5)	62 (44)
○ ○ ○	5 (4)	24 (19)	26 (18)
○ ○ ●	3 (4)	7 (15)	12 (25)
○ ● ●	1 (2)	4 (4)	12 (11)
● ● ●	1 (0)	3 (0)	6 (2)
○ ○ ○ ○	2	6	7
○ ○ ○ ●	—	2	5
○ ○ ● ●	1	2	3
○ ● ● ●	3	2	1
● ● ● ●	—	2	0
○ ○ ○ ○ ○	—	2	1
○ ○ ○ ● ●	—	0	2
○ ○ ● ● ●	—	0	1
○ ○ ○ ○ ○ ○	—	2	0
○ ○ ○ ● ● ●	—	1	1
○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	—	1	0
○ ○ ○ ● ● ● ● ●	—	0	1

WEITZ gibt die Erfahrungen von SPIELER, MATHIES und BODE in einer Tabelle wieder; die Zahlen bedeuten darin die Häufigkeit der Beobachtungen der verschiedenen Autoren. Die Erwartung nach dem Zufall ist in Klammern beigefügt.

Stets sind die Zahlen der gesunden und der völlig erkrankten Geschwisterschaften größer, als man nach dem Zufall erwarten durfte. Daraus muß man nach WEITZ auf eine familiäre vermehrte oder verminderte Neigung zu Scharlachnephritis schließen.

LENZ gibt eine Sippentafel mit gehäufter Scharlachnephritis in einer Familie an. Die 4 Kinder im Alter von 14, 12, 10 und 5 Jahren erkrankten etwa zu gleicher Zeit an Nephritis. Nur das jüngste Mädchen bekommt einen

echten Scharlach mit Exanthem. Die Mutter machte mit 10 Jahren, der Vater mit 11 Jahren eine Nephritis nach Scharlach durch; die Mutter erkrankte später während einer Schwangerschaft ebenfalls an Nephritis. Für die Kinder erschwerend, für uns interessant und lehrreich ist die Tatsache, daß Vater und Mutter Geschwisterkinder sind.

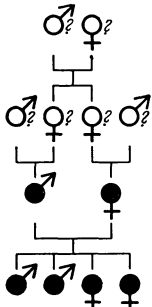


Abb. 3. Gehäufter Scharlachnephritis. (Nach LENZ.)

SCHURICHT berichtet, daß während einer Epidemie 7 von 11 Geschwistern an Scharlach erkrankt sind; von diesen 7 bekamen 6 eine Nephritis, davon wieder 3 eine Urämie, und zwar trat diese bei allen am gleichen Tage auf.

Im Widerspruch zu den genannten Autoren steht die Feststellung PALLME KÖNIGS, der bei 3 Gruppen von je etwa 25 Fällen keine familiäre Disposition nachweisen konnte.

3. Poliomyelitis acuta anterior.

Die Disposition für die Erkrankung an *Poliomyelitis acuta anterior* ist gering. Nach DEGKWITZ erkranken auch bei den sog. Epidemien in zivilisierten Ländern kaum mehr als 10—20 unter 10000 Individuen. Die Zahl der Erkrankten wird sich aber kaum genau angeben lassen, da in der Umgebung Kranker stets viele abortive Fälle wie auch Keimträger vorkommen. DE RUDDER gibt auf 100 typische Poliomyelitisfälle mit Lähmungen 800—900 abortive an, die aber noch durchaus erkennbar waren. KIRCHMAIR konnte in Hadersleben eine noch größere Differenz zwischen schweren Fällen (mit Lähmungen) und leichten sehen. Keimträger sind sehr häufig; COLLIER fand sie in 30% der Untersuchten, in Schweden wurden unter 17 gesunden Personen in 6 Familien, in denen ein Krankheitsfall vorgekommen war, mittels Affenversuches 12 Virusträger festgestellt. Eine

weitgehende Feiung findet trotz niedriger Erkrankungsziffer statt, denn die Bevölkerung erscheint nach Epidemien durchweg aktiv immunisiert (WERNSTEDT).

Nach PAUL wird die Disposition zur Erkrankung durch Tonsillektomie und endokrine Störungen erhöht.

Stadt und Land. Stets ist die Landbevölkerung im Nachteil gegenüber der Stadtbevölkerung, die durch die Wohnungsverhältnisse in engeren Kontakt kommt. So erklären sich für Stadt und Land die verschiedenen Erkrankungsziffern; in allen Altersklassen wird auf dem Lande die Morbidität eine höhere sein. In den Städten sind die kleinen Kinder mehr befallen, auf dem Lande das mittlere Lebensalter.

Immunität. Die Poliomyelitis acuta anterior hinterläßt eine Immunität. Wiedererkrankungen sind nur äußerst vereinzelt beobachtet worden. JÜRGENS berichtet von einem Kinde in einer Landgemeinde, das im Abstand von 4 Jahren zweimal an Kinderlähmung inmitten einer großen, gesundgebliebenen Kinderschar erkrankte. Eine zweimalige Erkrankung an Poliomyelitis bei demselben Patienten in zeitlichem Abstand von 24 Jahren beobachtete TESDAL.

Immun sind nach MEULI Menschen, die die Erkrankung mit oder ohne Erscheinungen durchgemacht haben. KRAMER prüfte mit dem Neutralisationstest, daß Kinder von immunen Müttern bis zum Ende des ersten Lebensjahres ebenfalls immun sind. Mit zunehmendem Lebensalter wächst der Prozentsatz an Immunen, um dann bei Erwachsenen in Großstädten etwa 90% zu betragen. Nach NISSEN ist anzunehmen, daß manche Personen sehr schnell eine Immunität erwerben können.

Nach JUNGEBLUT und ENGLE ist die Immunität nicht durch einen einzelnen Faktor bedingt, sondern durch eine Konstellation von Faktoren, wobei das konstitutionelle Moment eine ausschlaggebende Rolle spielen soll. Die Autoren zweifeln daran, daß die angenommene unterschwellige Reaktion auf den Infekt den Anlaß zu einer späteren Immunität gibt, weil diese Annahme sowohl für den einzelnen Menschen wie auch für ganze Bezirke nicht allen epidemiologischen Beobachtungen gerecht würde. Nach der Ansicht dieser Autoren kann das Virus nicht ausschließlich für die Immunisierung verantwortlich gemacht werden. In diesem Sinne soll nach ihrer Ansicht die Beobachtung sprechen, daß Frauen in der ersten Hälfte der Gravidität und auch neugeborene Kinder im allgemeinen nicht an Kinderlähmung erkranken. Mit Hypophysen- oder Follikulinpräparaten behandelte Affen sollen Poliomyelitis-resistent sein.

Hier wollen wir auch noch eine Vermutung AYCOCKS angeben, der meint, daß der jahreszeitlich wechselnde Jodgehalt der Schilddrüse auf den Menschen dispositionell einwirke und so ein verschiedener Immunitätsgrad zu erklären sei.

Dagegen findet GARD eine Parallelität zwischen Regenhöhe und Erkrankungshäufigkeit.

Alter. Nach TAPIA befanden sich unter 112 Fällen in der Mehrzahl (75%) Kinder unter 2 Jahren; das gleiche stellt SORRENTINO fest, der angibt, daß das Alter von 6 Monaten bis zu 2 Jahren besonders gefährdet scheint. ROHMER u. a. finden bei jüngeren Kindern die Erkrankung häufiger, bei Kindern von 6 bis 12 Jahren schwerer. Bei 587 Erkrankungen mit 70 Todesfällen findet KRAHN die größte Morbidität im vorschulpflichtigen, die geringste im Erwachsenenalter. Die Letalität dagegen war im Erwachsenenalter mit 30% am größten und im vorschulpflichtigen Alter mit 9,14% am geringsten. TERBURGH berichtet von 507 Fällen, die meisten Erkrankten waren bis 4 Jahre alt mit einem Gipfel im 3. Lebensjahr (105 Fälle). WICKMANN sieht unter 2759 Poliomyelitiskranken 1083 Kinder bis zu 3 Jahren. Nach BAJO war das 2. Lebensjahr am häufigsten befallen (61 Fälle); TEYSCHL sah in den Jahren 1930—1931 74 Fälle, davon waren 24 jünger als 3 und 58 jünger als 6 Jahre. Bei 62 Fällen REHS war die

Altersverteilung folgendermaßen: 50% waren 0—3 Jahre alt, 20% waren 3 bis 6 Jahre, 19% waren 6—15 Jahre und nur 11% über 15 Jahre alt. In KATZMANNs Statistik finden sich 44 Kinder (58%) im Alter von 2—5 Jahren. KIRCHMAIR und BLIXENKRONE MØLLER sahen in Dänemark etwa 600 Poliomyelitis-krankte im Alter von 3 Monaten bis zu 51 Jahren. Die Gesamtstatistik Dänemarks 1934—1935 berichtet von 3938 eingehenden Befunden. Das bevorzugte Alter lag zwischen 6 und 15 Jahren, doch waren etwa 33% der Fälle bereits älter als 16 Jahre, was im Vergleich zu früheren Epidemien recht hoch erscheint. Nach PETÉNYI kommen die meisten Erkrankungen vor dem 7. Lebensjahre vor.

Geschlecht. Über die Disposition männlicher oder weiblicher Individuen liegt eine Reihe von Untersuchungsergebnissen vor, die zum Teil einander widersprechen. HALLIDAY findet zwei weibliche auf drei männliche Kranke, ein — wie er sagt — bei allen das Nervensystem befallenden Infektionen identisches Verhältnis. Das gleiche Ergebnis hat KATZMANN für das Hamburger Material mit 48 männlichen zu 27 weiblichen Kranken. SORRENTINO gibt an, daß das männliche Geschlecht stärker als das weibliche betroffen ist, und CROUCH findet bei 64 Kranken ein Verhältnis von vier männlichen zu drei weiblichen. LEEGAARD (nach JOCHMANN-HEGLER) berechnet aus 3290 Fällen in Norwegen 55,5% auf Männer und 44,5% auf Frauen.

Etwa gleiche Beteiligung der Geschlechter sahen TERBURGH (507 Fälle), ROHMER u. a. (338 Fälle), LIMPER (34 Fälle) und KIRCHMAIR und BLIXENKRONE MØLLER (600 Fälle). LINDSTÄDT dagegen berichtet von einer größeren Häufigkeit der Poliomyelitis (177 Fälle) beim weiblichen Geschlecht als beim männlichen mit dem Verhältnis 99:78.

Anthropometrische Untersuchungen. DRAPER versuchte, aus anthropometrischen Daten, Skeletverhältnissen, Gebiß Eigentümlichkeiten und Pigmentanomalien eine Disposition für die Erkrankung an Poliomyelitis zu erkennen. Eine bald darauf angestellte Untersuchung von LEVINE, NEAL und PARK konnte die Befunde nicht bestätigen. Bei derartigen Bestimmungen — namentlich in dem Rassengemisch der Vereinigten Staaten — wird man stets auf große Schwierigkeiten stoßen, ein einheitliches und somit vergleichbares Menschenmaterial zu erhalten.

Nach THELANDER und PRYOR sollen poliomyelitische Kinder häufiger einen hohen und schmalen Gaumen haben als Resistente.

KIRCHMAIR und BLIXENKRONE MØLLER stellten in Dänemark eine größere Gefährdung bei gemischten und dunklen Typen als bei Blonden fest.

Blutgruppen. An den Blutgruppen konnten JUNGEBLUT und SMITH, MADSEN, SHAW, THELANDER und KILGAREFF, JENSEN, KIRCHMAIR und BLIXENKRONE MØLLER, ERB, DOYLE und HEAL keine Unterschiede zwischen Erkrankten und der ortsüblichen Normalverteilung feststellen.

GROOTEN und KOSOVITCH fanden bei 78 (!) Kindern folgende Verteilung: 56,4% A, 14,5% B, 0% AB und 29,1% O. Weiterhin untersuchten sie 8 elsässische Familien mit insgesamt 28 Kindern, wobei sie die Feststellung machten, daß die Kinder der Gruppe O in diesen Familien widerstandsfähiger waren als diejenigen, die der Gruppe A angehörten. Die mittleren Fehler sind aber bei diesen kleinen Zahlen so groß, daß die beobachteten Abweichungen von der Norm keine echten statistischen Unterschiede darstellen.

Echte Differenzen gegenüber der Normalverteilung fanden dagegen H. und W. BLOTEVOGEL in Hannover bei 366 Fällen mit bleibenden schweren Lähmungen. Sie erhielten eine starke Zunahme von O bei den Kranken mit 53,02 ($\pm 2,6\%$) gegenüber 41,4 ($\pm 0,83\%$) bei der gesunden Bevölkerung Hannovers und eine Abnahme von A mit 34,7 ($\pm 2,56\%$) gegen 43,4 ($\pm 0,82\%$).

Ebenso fanden H. und W. BLOTEVOGEL in Hannover gesicherte Unterschiede im Papillarmuster gegenüber der Normalverteilung, was KIRCHMAIR und BLIXENKRONE MØLLER in Dänemark nicht gelang.

4. Typhus abdominalis.

Die Gründe für eine verschiedene Disposition zum *Typhus abdominalis* sind nicht klar. Je jünger die Kinder sind, um so mehr unterscheidet sich der Typhus von dem klassischen Erwachsenentyphus. Diessets der Pubertät ist ein deutlicher Einfluß des Alters auf die Disposition zu Typhuserkrankungen nicht erkennbar (DEGKWITZ). Je jünger die Kinder sind, desto leichter verläuft der Typhus und um so seltener wird er auch diagnostiziert. Nach JOCHMANN-HEGLER erkranken besonders jugendliche Personen im Alter von 15—35 Jahren, im höheren Alter wird die Krankheit dann seltener. Kräftige Individuen erkranken häufiger als schwächliche und kranke, was nach HEGLER damit zu erklären ist, daß jene draußen im Lebenskampf eher einer Infektion ausgesetzt sind. Aus dem gleichen Grunde überwiegt nach SCHOTTMÜLLER die Morbidität beim männlichen Geschlecht. Eine starke Bevorzugung des männlichen Geschlechts finden auch CARRAU und ETCHELAR.

JOCHMANN-HEGLER geben die Geschlechtsverteilung bei 920 Typhuswirten mit 28,3% ♂ und 71,7% ♀ an.

WOLTER fand eine Abhängigkeit des Typhus von den mit den Klimaschwankungen in 17 $\frac{1}{2}$ jährigen Perioden einhergehenden Schwankungen des Grundwasserspiegels.

Nach einer Typhuserkrankung ist der Mensch in der Regel gegen eine Wiedererkrankung geschützt; tritt eine solche dennoch auf, dann nur in leichter Form.

5. Pneumonie.

Wegen der Ubiquität und der geringen Pathogenität des Pneumococcus müssen dispositionelle und konstitutionelle Faktoren eine große Rolle spielen, wenn eine Pneumonie entstehen soll.

Das Alter spielt bekanntlich eine wesentliche Rolle, im Säuglings- und Kleinkindesalter herrscht die Bronchopneumonie vor, später die Lappenpneumonie.

Zur Zeit ist der Pneumonietod der häufigste Kleinkinder- und Säuglingstod. DEGKWITZ betrachtet als Ursachen für diese Altersdisposition die „normalen“ funktionellen und anatomischen Eigentümlichkeiten des frühen Kindesalters und trennt diese in *allgemeine*, die zu „unspezifischen Infektionskrankheiten durch fakultativ pathogene Keime“ disponieren, und *lokale*, die in diesem Alter häufiger als später aus banalen Infektionen der Luftwege Pneumonien entstehen lassen.

Bei den Kindern spielt zu dieser Zeit des raschen Wachstums die Ernährung eine große Rolle: eine Fehlernährung ist sofort an einer Einbuße der Abwehrkräfte gegenüber fakultativ pathogenen Keimen zu erkennen. Ferner sind die Schleimhäute Fehlernährter funktionell unterwertig und können daher die physiologische Keimflora nicht in ihrer Rolle als harmlose Parasiten halten.

Eine Rachitis schweren Grades bildet stets eine Komplikation; sind die Rippen so stark erweicht, daß sie beim Versuch einer verstärkten Inspiration dem äußeren Luftdruck nachgeben, wird für diese Kinder die Prognose infaust.

Wegen der mangelhaften Durchlüftbarkeit der Lungen und der Unfähigkeit, tief zu inspirieren und stark zu expirieren, ist der Mensch im hohen Lebensalter wegen der Altersstarre der Rippen ebenfalls besonders für die Pneumonie disponiert.

Nach LEHMANN ist in der Stadt die Sterblichkeit etwas höher als auf dem Lande. Hierbei tritt die höchste Sterblichkeit im Alter bis zu einem Jahr auf, wobei nach JESSEN, PRINZING, ROESLE u. a. die Sterblichkeit der Knaben größer ist als die der Mädchen.

SCHUNTERMANN ist der Ansicht, daß vorhergegangene Graviditäten für eine erhöhte relative Letalität des weiblichen Geschlechts bei den Erwachsenen mitverantwortlich gemacht werden müssen. Nach LEHMANN starben unter 650 Fällen 6,4% Männer und 9,5% Frauen an der Lungenentzündung.

Das Auftreten und die Letalität der Pneumonie unterliegen regionären Schwankungen. So spielt auch die Jahreszeit eine nicht unerhebliche Rolle; in den ersten 4 Monaten des Jahres werden die höchsten Erkrankungszahlen beobachtet (SCHUNTERMANN).

Familie. Familiäre Häufung der Lungenentzündung wurde verschiedentlich beschrieben. So sah HERRMANN in einer Familie mit 8 Kindern im Laufe der Jahre sieben an Pneumonie zugrunde gehen, davon fünf in den ersten Lebenswochen (zit. nach LENZ). PAULSEN (zit. nach WEITZ) sah Großvater, Vater und 2 Söhne an Pneumonie der linken Lungenseite erkranken. Ebenso berichtet PEARL über eine Familie mit 13 Kindern, die alle an Pneumonie erkrankt waren, zum Teil mehrmals; eines der Kinder hatte außerdem eine Lungentuberkulose, ein anderes war tuberkuloseverdächtig. Nach JÜRGENS erkrankten 4 von 5 Kindern einer Familie im Laufe weniger Tage an lobärer Pneumonie und drei davon starben.

Zwillinge. CAMERER und SCHLEICHER stellten durch eine Rundfrage bei Württemberger Ärzten die Erkrankungshäufigkeit von ein- und zweieiigen Zwillingen fest und hatten folgendes Ergebnis:

65 EZ waren 25mal konkordant und
70 ZZ waren 16mal konkordant

erkrankt. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt v. VERSCHUER mit den Zahlen:

69 EZ waren 15mal konkordant und
55 ZZ waren 10mal konkordant

erkrankt.

CURTIS und KORKHAUS untersuchten 52 EZ, 36 gleichgeschlechtige ZZ und 10 PZ. Sie fanden dabei, daß bezüglich der Atmungsorgane die Lungenzeichnung bei EZ ähnlicher als bei ZZ (63:18%) war, die pathologischen Lungenbefunde bei EZ viel seltener diskordant (1:43) als bei ZZ (9:28) waren, also die Erbllichkeit allem Anschein nach beim Zustandekommen von Lungenaffektionen eine wesentliche Rolle spielt.

SCHAEFER beschreibt ein Zwillingsspaar mit gleichen Todesursachen bei fast völliger Übereinstimmung der Sektionsbefunde. Beide sind an einer Grippepneumonie gestorben; es finden sich in diesem Falle im übrigen ganz analoge Gewichts- und Längenverhältnisse. Der Autor folgert aus seinen Zwillingenuntersuchungen, daß die erblichen Verhältnisse von viel größerer Wichtigkeit als die Virulenz und Masse der in den Körper eingedrungenen Krankheitserreger ist.

6. Erysipel.

Die Ursachen für die verschiedene Disposition zum Erysipel sind unbekannt (DEGKWITZ); aber bei weitem nicht jeder Mensch ist für den Rotlauf disponiert, sonst müßten Erkrankungen des Pflegepersonals und Hausinfektionen viel häufiger vorkommen. LENHARTZ (zit. nach WEITZ) meint, daß die wichtige Rolle einer individuellen Disposition aus der oft zu beobachtenden Rezidivneigung abzuleiten ist. LENHARTZ hält es für nicht unwahrscheinlich, daß ab und zu diese Disposition vererbt wird. Dabei bezieht er sich auf Mitteilungen von ROGER und SCHWALBE, wonach in 3 Generationen einer Familie habituelles Vorkommen des Erysipels zu beobachten war.

Nach MISCHKE sind Frühgeburten besonders gefährdet; ebenso bilden sekundäre Erysipele bei bereits anderweitig geschädigten infizierten Kindern eine Gefahr. Von geringem Einfluß scheint die Brusternährung zu sein.

DE TONI findet gleichmäßige Morbidität bei beiden Geschlechtern, aber ein Überwiegen der Mortalität bei den Mädchen mit 100:62,5%, ein Unterschied, der sich jedoch mit zunehmendem Alter ausgleicht (Hamburger Statistik 1889 bis 1908).

Nach HEGLER hinterläßt das Überstehen des Erysipels keine Immunität, vielmehr bleibt eine gesteigerte Anfälligkeit für wiederholte Erkrankung zurück.

7. Ruhr.

Für die Ruhr ist die Disposition relativ hoch. Von jungen Kindern erkranken bei gleicher Infektionsgelegenheit beinahe die Hälfte (DEGKWITZ). Die Ruhr tritt überall dort auf, wo viele Menschen dicht zusammenleben und zeigt sowohl unter diesen Umständen als auch unter gewöhnlichen Umweltsverhältnissen einen Sommergipfel. Befallen werden in erster Linie schwache Individuen. Darüber hinaus ist nichts über dispositionelle oder konstitutionelle Faktoren bekannt, die krankheitsbereit oder -resistent machen.

8. Meningokokkenerkrankungen.

Die Disposition für schwere Meningokokkenerkrankungen ist gering. Wie häufig leichte Meningokokkenkatarrhe des Respirationstraktes vorkommen, ist noch nicht recht bekannt. Einflüsse des Alters, des sozialen Milieus und der Jahreszeit sind zu erkennen (DEGKWITZ). Vorwiegend erkranken Säuglinge und Kleinkinder in überfüllten Wohnungen und während der ungünstigen Jahreszeit.

HOYNE und McENERY konnten trotz des infektiösen Charakters der epidemischen Meningitis nur recht selten familiäre Häufung finden.

POPE und WHITE beobachteten bei 200 Fällen, daß im Gegensatz zu anderen Angaben das männliche Geschlecht fast doppelt so häufig erkrankt wie das weibliche, während die Todesfälle ganz gleichmäßig verteilt sind.

LEONOV findet an 190 auf ihre Zugehörigkeit zu bekannten Konstitutionstypen untersuchten Kranken, daß 86 pathologischen Konstitutionstypen angehören. Weitere 229 Fälle wurden nach ihren Habitusformen gruppiert. An dem Ergebnis war bemerkenswert, daß Menschen mit den Zeichen des Status asthenicus die höchsten und exsudative Diathetiker die zweithöchste Anzahl der Erkrankten stellten. Die höchsten absoluten Mortalitätszahlen haben Menschen mit Zeichen der exsudativen Diathese, Menschen im Status lymphaticus die höchsten prozentualen (von 9 Fällen 5 gestorben). Den günstigsten Verlauf sah LEONOV bei Asthenikern.

Kinder mit anscheinend harmlosen Nasopharyngitiden sind nach HEGLER am meisten empfänglich.

Schrifttum.

I. Bücher.

BARTEL, J.: Status thymicolymphaticus und Status hypoplasticus. Berlin-Wien: Franz Deuticke 1912. — BARZ, ELMA: Über das Auftreten der Diphtherie in Frankfurt a. M. in den Jahren 1929—1935. Bleicherode a. H.: Carl Nieft 1937. — BAUER, JULIUS: Vorlesungen über allgemeine Konstitutions- und Vererbungslehre. Berlin: Julius Springer 1921. — Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Berlin: Julius Springer 1924. — BAUR, E. u. M. HARTMANN: Handbuch der Vererbungswissenschaft. Berlin: Gebroder Bornträger. Seit 1927 in Lieferungen. — BIRK, W.: Vermeidbare Kinderkrankheiten. Stuttgart: Ferdinand Enke 1936. — BOEHM, H.: Erbkunde. Berlin: Carl Heymann 1935. — BÖHNING, FRIEDA: Diphtherie und Konstitution. Leipzig: Georg Thieme

1937. — BRAUN, HOFMEIER u. HOLZHAUSEN: Die Vererbungsfrage in der Lehre von der Immunität gegen Infektionskrankheiten. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. 1. 1929. — BRETONNEAU: Die Diphtherie (1826). Berlin: Julius Springer 1927. — BRÜNING u. SCHWALBE: Handbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie des Kindesalters, Bd. 1. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1912.

CURTJUS, F. u. R. SIEBECK: Konstitution und Vererbung in der inneren Medizin. Berlin 1935.

DEGWITZ: Akute Infektionskrankheiten des Kindesalters. Lehrbuch der Kinderheilkunde. Berlin: Julius Springer 1933. — Die Diphtherie. Kurz gefaßtes Handbuch, herausgeg. von F. HAMBURGER. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1937. — DOERR, R.: Die Lehre von den Infektionskrankheiten in allgemeiner Darstellung. Lehrbuch der inneren Medizin. Berlin: Julius Springer 1934. — DOERR, R. u. C. HALLAUER: Handbuch der Virusforschung. Wien: Julius Springer 1938.

Epidemische Kinderlähmung. Tagung, veranstaltet von der Ärztesgesellschaft des Kt. Bern usw. Bern u. Leipzig: Paul Haupt 1938.

FEER, EMIL: Lehrbuch der Kinderheilkunde, 12. verb. Aufl. Jena: Gustav Fischer 1938.

GOTTSTEIN, ADOLF: Allgemeine Epidemiologie. Leipzig: Wigand 1897. — Epidemiologie. Grundbegriffe und Ergebnisse. Leipzig u. Wien: Franz Deuticke 1937. — GÜNTHER, HANS F. K.: Rassenkunde des deutschen Volkes. München: J. F. Lehmann 1934. — GUNDEL, MAX: Die ansteckenden Krankheiten. Leipzig: Georg Thieme. — GUNDERSEN, EDV.: Parotitis epidemica (Mumps), deren Auftreten in Norwegen 1834—1934. Eine epidemiologische Studie. Oslo: Johannes Bjørnstad A.S. 1934.

HAHN, M.: Natürliche Immunität. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. I, S. 663. 1929. — HEGLER: Praktikum der wichtigsten Infektionskrankheiten. Leipzig: Georg Thieme 1934. — HIRSZFELD, L.: Konstitutionserologie und Blutgruppenforschung. Berlin: Julius Springer 1928. — HOFMEIER: Die Bedeutung der Erbanlagen für die Kinderheilkunde. Stuttgart: Ferdinand Enke 1938.

JOCHMANN u. HEGLER: Lehrbuch der Infektionskrankheiten. Berlin: Julius Springer 1924. — JÖNSSON, BIRGER: Zur Epidemiologie der Kinderlähmung. Eine statistische Analyse. Stockholm: Esselte, Aktiebolag. 1938. — JOHANNSEN, W.: Elemente der exakten Erblichkeitslehre. Jena: Gustav Fischer 1909. — JÜRGENS, G.: Grundlagen der Epidemiologie. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1936. — JUST, G.: Die Vererbung. Breslau: Ferdinand Hirt 1927.

Lehrbuch der inneren Medizin, 2 Bde. Berlin: Julius Springer 1931. — LENZ, FRITZ: In BAUR-FISCHER-LENZ: Menschliche Erblehre. München: J. F. Lehmann 1937. Bd. 1. — LOTZE, R.: Zwillinge. Öhringen: Ferdinand Rau 1937.

MARTIUS, FR.: Konstitution und Vererbung. Berlin: Julius Springer. — MÜLLER, P. TH.: Vorlesungen über allgemeine Epidemiologie. Jena 1914.

NAEGELI, O.: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin: Julius Springer 1923. — Allgemeine Konstitutionslehre. Berlin: Julius Springer 1934. — NOBEL, EDMUND, W. KORNFELD, H. RONALD u. R. WAGNER: Innere Sekretion und Konstitution im Kindesalter. Wien: Wilhelm Maudrich 1937.

OPITZ, H.: Vererbung, Konstitution und Umwelt im Kindesalter. Aus W. JAENSCH: Konstitutions- und Erbbiologie in der Praxis der Medizin. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1934.

PFAUNDLER, V. u. SCHLOSSMANN: Handbuch der Kinderheilkunde. Berlin: F. C. W. Vogel 1931. — PLATE, L.: Vererbungslehre, 2 Bde. Jena: Gustav Fischer 1932 u. 1933.

RIETSCHEL, H.: Atlas und Lehrbuch der Kinderheilkunde. München: J. F. Lehmann 1925. — RUDDER, B. DE: Die akuten Zivilisationsseuchen. Leipzig: Georg Thieme 1934. — RUDDER, DE: Rasse und Infektionskrankheiten. Aus „Rasse und Krankheit“, herausgeg. von J. SCHOTTKY. München: J. F. Lehmann 1937. — Grundriß einer Meteorobiologie des Menschen. Berlin: Julius Springer 1938.

SCHICK: Diphtherie. Handbuch der Kinderkrankheiten von PFAUNDLER-SCHLOSSMANN, Bd. 2. — SCHIFF, F.: Person und Infekt. „Biologie der Person“ von BRUGSCH-LEVY. Berlin 1926. — SCHLOSSBERGER, H.: Immunität. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 13. Berlin: Julius Springer 1929. — SCHÜTZ: Die Epidemiologie der Masern. Jena 1925. — SCHULZ, B.: Methodik der menschlichen Erbforschung. Leipzig: Georg Thieme 1936. — STEBECK, R.: Erbpathologie innerer Krankheiten. In H. ASSMANN, Lehrbuch der inneren Medizin. Berlin: Julius Springer 1936. — SIEMENS, H. W.: Einführung in die allgemeine Konstitutions- und Vererbungspathologie. Berlin: Julius Springer 1921. — SZONTAGH, F. V.: Über Disposition. Berlin 1918.

TENDELOO, N. PH.: Konstitutionspathologie und Erblichkeit. Berlin: Julius Springer 1921.

VERSCHUER, O. v.: Erbpathologie, 2. neubearb. Aufl. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1937. — WEITZ, WILHELM: Die Vererbung innerer Krankheiten. Stuttgart: Ferdinand Enke 1936. — WILHELM, E.: Spezielle Konstitutions-Pathologie und Therapie. Stuttgart: Bika 1936.

WETZEL, G. u. PETER KARL: Charakteristik der wichtigsten Entwicklungsstadien des Kindes. Handbuch der Anatomie des Kindes. München: J. F. Bergmann 1938. — WOLTER, FRIEDRICH: Die Entstehungsursachen der Pforzheimer Typhusepidemie von 1919. PETENKOFER-Gedenkschrift, Bd. 10. München: J. F. Lehmann 1930. — Seuchenentstehung und Klimaforschung. Stuttgart u. Leipzig: Hippokrates 1936.

ZISCHINSKY, HERMANN: Die akuten Infektionskrankheiten im Säuglingsalter. Berlin: S. Karger 1936.

II. Berichte aus Zeitschriften.

ABEL: Die Typhussterblichkeit des männlichen und weiblichen Geschlechtes in Preußen vor und nach dem Weltkriege. Z. Hyg. **103**, 223 (1924). — ALBRECHT, W.: Die Bedeutung der Erbmasse bei Infektionen der Schleimhäute und die Methoden ihrer Erforschung. Ber. Biol. **5**, 586 (1927). — ALDRICH, C. A.: Clinical observations on grippe as seen in pediatric practice. Report on 1146 cases. J. of Pediatr. **11** (1937). — ANDERSEN, OLUF: Über angeborene Vaccine-Immunität. Z. Immun.forsch. **90**, 459 (1937). — ANDREWES, C. H.: Immunity in influenza: The bearing of recent research work. — ANGERER, KARL v.: Berechnungen über die Ausbreitung der Diphtherie in Schule und Haus. Arch. Hyg. **111**, 38—42 (1933). — Aussprache. Dtsch. Ges. Kinderheilk. Würzburg, Sitzg 22.—25. Juli 1936. — An unusual outbreak of measles in Hawaii, 1936/37. Publ. Health Rep. **1937**, 1851. — ASCHER, L.: Zur Endemiologie von Scharlach und Diphtherie. Acta med. scand. (Stockh.) **94**, 167 (1938). — AYCOCK, W. LLOYD: A study of the significance of geographie and seasonal variations in the incidence of poliomyelitis. J. prevent. Med. **3**, 245—278 (1929). — Exposure as a factor in the age distribution of measles, diphtheria and poliomyelitis. Amer. J. publ. Health **24**, 433—437 (1934).

BAJO, CARLO: La malattia di HEINE-MEDIN in provincia di Pavia nel triennio 1927—28—29. Clin. pediatr. **13**, 799—832 (1931). — BAMBERGER, PH. u. H. LACHTROP: Über den Rückgang der Erkrankungshäufigkeit an Kehlkopfdiphtherie. (Ein Beitrag zur Pathomorphose der Diphtherie.) Z. Kinderheilk. **58**, 346—357 (1936). — BAY-SCHMITH: Versuche über die SCHICHSche Reaktion bei Eskimos in Grönland. Klin. Wschr. **1929 I**. — BENEDIKT, H.: Heredodegeneration und postdiphtherische Lähmung. Dtsch. Z. Nervenheilk. **46**, 492 (1913). — Die Typhusepidemien im Sommer 1925. Veröff. Med.verw. **1926**. — BERGER, ADALBERTO: Sull'influenza della ricchezza di pigmento nelle malattie infective. Pediatr. Riv. **40**, 547—551 (1932). — BERGH, EBBE: Über die akute eitrig Otitis bei Scharlach. Sv. Läkartidn. **1930 II**, 1409—1415, 1439—1451, 1469—1476. — BERGMAN, ROLF: La diphtérie à Stockholm: Etude d'hygiène sociale. Acta paediatr. (Stockh.) **24**, 280 (1939). — BERN-ECKER, LISELOTTE: Die Blutgruppenverteilung bei Scharlachkranken. Mschr. Kinderheilk. **66**, 391—396 (1936). — BIELING u. OELRICHS: Diphtheriebacilleninfektion mit verschiedenen Diphtheriebacillensstämmen. Zbl. Bakter. I Orig. **137** (1936). — BIRK, W.: Über familiäre Erkrankungen. Mschr. Kinderheilk. **62** (1934). — BLACK, J. B.: A comparative study of susceptibility to diphtheria in the white and negro races. Amer. J. Hyg. **19**, 734—748 (1934). — BLAUROCK, GÜNTER: Infektionskrankheiten. Mschr. Kinderheilk. **67**, 301 (1936). — BLOTEVOGEL, H. u. W.: Blutgruppe und Daktylogramm als Konstitutionsmerkmale der Poliomyelitiskranken. Z. Kinderheilk. **56**, H. 2 (1934). — BODE: Zur Frage der familiären Disposition bei der Scharlachnephritis. Jb. Kinderheilk. **79**, 438 (1914). — BÖHNING, FRIDA: Beobachtungen bei Masern. Arch. Kinderheilk. **113** (1938). — BONELL, WALTER: Beiträge zur Frage des Geschlechtsverhältnisses bei Kinderkrankheiten. Z. Kinderheilk. **57** (1935). — BORGSTRÖM, C. A.: Poliomyelitis acuta anterior bei Zwillingen. Finska Läk.sällsk. Hdl. **81**, 33 (1938). — BORMANN, L. v.: Scharlach-Übersichtsreferat. Mschr. Kinderheilk. **76**, 107 (1938). — BOSIK, L.: Zur Frage über den Einfluß der Erbllichkeit und der Umwelt in der Physiologie und Pathologie des Kindesalters. Arb. med.-biol. Wiss. Forsch.-Inst. Maxim Gorki **3** (1934). — BRANDER, T.: Über die Zwillingsforschung und ihre Berührungspunkte mit der Kinderheilkunde. Acta paediatr. (Stockh.) **21** (1937). — Über die Bedeutung des unternormalen Geburtsgewichtes für die weitere körperliche und geistige Entwicklung der Zwillinge. Z. menschl. Vererbgslehre **21** (1937). — Kann die Konstitution durch Frühgeburt verändert werden? Z. menschl. Vererbgslehre **22**, 50 (1938). — BRANDT, W.: Die Bedeutung des Raum- und Zeitfaktors für die Beurteilung der Konstitution eines Organismus. Zbl. Gynäk. **1926**, Nr 40. — BRINCK, OSWALD: Dick-Reaktionen und Immunitätsverhältnisse bei Scharlach. Ugeskr. Laeg. (dän.) **1936**, 689, 690. — BRINCKER, J. A. H.: A historical, epidemiological and aetiological study of measles (morbilli; rubeola). Proc. roy. Soc. Med. **31**, 807 (1938). — BROCHES, DANIEL: Ein Beitrag zur Pathomorphose der Diphtherieerkrankung. Diss. Hamburg 1936. — BRÜSCH, TH.: Konstitution und

Infektion. Berl. klin. Wschr. **1918 I**, 517. — BRYHNI, HAAKON: Poliomyelitis in Byneset 1905—1913. Nord. hyg. Tidskr. **18** (1937). — BÜHLER, E. u. F. LENZ: Über die Frage der Erbllichkeit der Disposition bzw. Immunität bei Kinderkrankheiten. Z. Abstammungslehre **73**, H. 3/4. — BUINING: Die Vererbung der Blutgruppen. Klin. Wschr. **1932 I**, 202.

CAMERER, J. W. u. R. SCHLEICHER: Die Bedeutung der Erbveranlagungen für die Entstehung einiger häufig vorkommender Krankheiten nach Anamnesen von 1500 Zwillingspaaren. Erbarzt **1935**. — CARRAU, ANTONIO u. RITO ETCHELAR: Über die Epidemie von Kindertyphus im Hospital „Dr. P. Visca“ im Jahre 1930. Arch. Pediatr. Uruguay **2**, 471—478 (1931). — ČERKASOV, A.: Blutgruppen bei Scharlachkranken. Vrač. Delo (russ.) **12**, 1418—1420 (1929). — COOPER, CARL: Die Bedeutung der Familiarität für den Pädiater. Mschr. Kinderheilk. **54**, 316—320 (1932). — COSACK, GERT: Über die Abwehrbereitschaft des jungen Säuglings, zugleich eine kritische Betrachtung der Erysipeltherapie. Jb. Kinderheilk. **149**, 53 (1937). — COSHING, H. B.: German measles or rubella. Canad. med. Assoc. J. **38** (1938). — CROUCH, J. H.: An epidemiological study of poliomyelitis in Montana in 1928. J. prevent. Med. **3**, 457—464 (1929). — CURTIUS, FRIEDRICH u. GUSTAV KORKHAUS: Klinische Zwillingsstudien. Z. Konstit.lehre **15**, 229—267 (1930).

DAUER, C. C.: Studies on the epidemiology of poliomyelitis. Publ. Health Rep. **1938**, 1033. — DEGKWITZ, R.: Akute Infektionskrankheiten im Kindesalter. Klin. Wschr. **1925 I**. — Diphtherieprobleme. Klin. Wschr. **1926 I**. — Über die maligne toxische Diphtherie. Med. Welt **1937 I**. — Über die Freiluftbehandlung der kindlichen Bronchopneumonie. Münch. med. Wschr. **1937 II**. — DIENST u. E. NETER: Scharlach und Menstruation. Zugleich ein Beitrag zur Frage der Beziehungen zwischen Scharlach und hormonalen Vorgängen. Münch. med. Wschr. **1934 I**, 597, 598. — DJOURICHITCH, MILOUTINE: Les cas de poliomyélite en Yougoslavie. Bull. mens. Off. internat. Hyg. Publ. **29** (1937). — DOBKROKHOVA, A. J. u. M. SCHICHLJANNIKOVA: Über die Besonderheiten des Scharlachverlaufes im Kindesalter. Pediatra **1938**, 150. — DOERR, R.: Die erblichen Grundlagen für Infektionen und Infektionskrankheiten. Z. Hyg. **119**, 635 (1937). — DOULL, JAMES A.: Factors influencing selective distribution in diphtheria. J. prevent. Med. **4**, 371—404 (1930). — DRAPER, GEORGE: The nature of the human factor in infantile paralysis. Amer. J. med. Sci. **184**, 111—118 (1932).

ECKSTEIN, ERICH: Die zwillingsbiologische Vererbungsregel und ihre Bedeutung für die menschliche Hygiene. Öff. Gesdh.dienst **4**, A 377—A 386 (1938). — EDENS, ERNST: Die Konstitution als Krankheitsgrundlage. Klin. Wschr. **1938 I**, 433. — EIGENBRODT: Über den Einfluß der Familiendisposition auf die Verbreitung der Diphtherie. Dtsch. Vjschr. öff. Gesdh.pfl. **25**, 3 (1893). — ERB, J. H., H. S. DOYLE and F. C. HEAL: Blood groups in poliomyelitis. Canad. publ. Health J. **29**, 441 (1938). — EXCHAQUET, L.: La poliomyélite dans le canton de Vaud en 1937. (Quelques particularités épidémiologiques et cliniques locales.) Rev. Méd. **55**, 189 (1938).

FELDMAN, SIDNEY: Die Häufigkeit der zweimaligen Erkrankung an Diphtherie. Z. Kinderheilk. **58** (1936). — FINKELSTEIN, L.: Über die Ansteckung durch Meningokokken. Sovet. Pediatr. **8**, 44—51 u. franz. Zusammenfassung S. 163 (1936). — FISCHER, EUGEN: Versuch einer Genanalyse des Menschen. Dtsch. Ges. Vererbgswiss., Ber. 7. Jverslg Leipzig: Gebr. Bornträger 1930. — FISCHER, OTTO: Zur Frage der Scharlachimmunität fremder Rassen. Münch. med. Wschr. **1930 II**, 1749. — Untersuchungen zur Frage der Diphtherie-Immunität der schwarzen Rasse. Z. Immun.forsch. **74**, 244—248 (1932). — FISCHL, RUDOLF: Haben sich Krankheitsbild und Infektiosität der Masern geändert? Dtsch. med. Wschr. **1929 II**, 1540, 1541. — Der Verlauf des Scharlachs bei drei chinesischen Kindern. Wien. med. Wschr. **1936 II**, 762—764. — FORBES, DUNCAN: School exclusion in infectious disease. J. roy. sanit. Inst. **59**, 559 (1939). — FREY, JOACHIM: Hautpigmentation und Scharlachexanthem. Dtsch. med. Wschr. **1934 II**, 1204, 1205. — FRIEDEMANN, M.: Epidemiologische Fragen im Lichte der neueren Forschung. Jkurse ärztl. Fortbildg, Abt. **1926**. — Die Epidemiologie der infektiösen Kinderkrankheiten. Z. ärztl. Fortbildg **1928**, 545. — Das Scharlachproblem. Klin. Wschr. **1928 II**, 2227, 2335.

GAJZÁGÓ, D. u. O. GÖTTCKE: Kann man den Keuchhusten zweimal bekommen? Mschr. Kinderheilk. **70**, 64 (1937). — GALLENKAMP, FR.: Zur Frage der dispositionellen Bedingtheit des „Wintergipfels der Diphtherie“. Z. Kinderheilk. **58**, H. 5 (1937). — GARD, SVEN: Nouvelles recherches sur l'épidémiologie de la poliomyélite. Bull. mens. Off. internat. Hyg. Publ. **30**, 933 (1938). — GEAR, H. S.: Epidemiological notes on scarlet fever in China. Chin. med. J. **51**, 203 (1937). — GEBBING, MARIA: Interne und neurologische Zwillingsstudien. Dtsch. Arch. klin. Med. **178** (1936). — GEGENBAUER, VIKTOR: Die Altersverteilung der Diphtherie- und Scharlachfälle in Wien. Wien. klin. Wschr. **1937 II**, 1004. — GEHRCKE, BARBARA: Ein Beitrag zur Scharlachimmunität des Säuglings. Diss. Hamburg 1937. — GERBASI, M.: Sui fenomeni immunitari nella ditterite. Pediatr. Riv. **47**, 201 (1939). — GIBSON, A. G. and F. G. HOBSON: Haemorrhagic purpura following scarlet fever. Report of two cases in one family. Lancet **1932 I**, 509—511. — GORTER, E.: Sur l'épidémiologie

de la diphtérie. À propos du rôle des porteurs de germe et des infections larvées. *Ann. Méd.* **29**, 530—534 (1931). — GORUSCHINA, A. A.: Zur Frage des Scharlachverlaufes bei Vaccinierten. *Pediatrics* **1938**, 160. — GOTSCHLICH, E.: Kommen und Gehen der Epidemien. *Naturwiss.* **1928**, 45—47. — GOTTLIEB, ERIK: Über sogenannte Rezidive von Scharlach. *Ugeskr. Laeg.* (dän.) **1936**, 1054—58. — GOTTSCHICK, J.: Die Zwillingsmethode und ihre Anwendbarkeit in der menschlichen Erb- und Rassenforschung. *Arch. Rassenbiol.* **31**, 187—210 (1937). — Die beiden Hauptfragen der Zwillingsbiologie. *Arch. Rassenbiol.* **31** (1937). — GOTTSTEIN, ADOLF: Rechnende Epidemiologie. *Erg. Hyg.* **10**, 189—270 (1929). — GRACOSKI, S., E. HURMUZACHE et CORNELEAC: Quelques considérations sur une épidémie de scarlatine à la Crèche de la clinique infantile (10. janv. — 16. fév. 1933). *Bull. Soc. Pédiatr. Iasi* **4**, 24—30 (1933). — GRASSET, E. et A. PERRET-GENTIL: La réaction de SCHICK dans l'appréciation de l'immunité antidiphtérique des Noirs de l'Afrique du Sud. *C. r. Soc. Biol. Paris* **113**, 1457—1460 (1933). — GRENET, H. et L. GUILLEMOT: Statistique des bronchopneumonies infantiles (1. octobre 1927—30 juillet 1928). *Bull. Soc. Pédiatr. Paris* **27**, 89—92 (1929). — GROOTEN, O. et N. KOSOVITCH: Sur les groupes sanguins chez les enfants poliomyélitiques. *C. r. Soc. Biol. Paris* **105**, 428, 429 (1930).

HÄSSLER, E.: Beruht der Wintergipfel der Diphtherie auf einer Senkung der spezifischen Immunität? *Dtsch. med. Wschr.* **1938 I**, 637. — HAGEDOORN-VORSTHEUVEL LA BRAND, A. C.: Der Einfluß ererbter Faktoren bei Infektionskrankheiten. *Mshr. Kindergeneesk.* **3** (holl.) 213—222 (1934). — HALLDÉN, GUSTAV A.: Über die Widerstandskraft gegen Pocken bei Geimpften und Nichtgeimpften. *Hygiea* (Stockh.) **99**, 490 (1937). — HALLIDAY, JAMES L.: The epidemiology of poliomyelitis. *Glasgow med. J.* **115**, 121—134 (1931). — HAMBURGER, FRANZ: Über die Entstehung der Diphtheriekrankheit. *Münch. med. Wschr.* **1930 I**, 1049—1054. — HEGLER, C.: Zur Epidemiologie des Scharlachs. *Festschrift NOCHT*, 1937. — HELLER, KARL: Über Säugungsimmunität beim Menschen. *Ann. paediatr.* (Basel) **152**, 210 (1939). — HERRMAN, CH.: Multiple deaths in newborn of one family. *Arch. of Pediatr.* **1916**. — The relation of sexual maturity to serological resistance to infection. *Arch. of Pediatr.* **49** (1932). — HERZUM, HERBERT: Beobachtungen bei den letztjährigen Aussieger Diphtherieepidemien. *Med. Klin.* **1932 II**, 1670—1672. — HIRO, Y. u. S. TASAKA: Die Röteln sind eine Viruskrankheit. *Mshr. Kinderheilk.* **76**, 328 (1938). — HIRSZFELD, HANNA: Probleme des Konstitutionalismus bei Infektionskrankheiten des Kindesalters. *Med. doświadc. i spol.* **21**, 429 (1936). — HIRSZFELD u. BROCKMAN: Untersuchungen über Vererbung der Disposition bei Infektionskrankheiten, speziell bei Diphtherie. *Klin. Wschr.* **1924 I**. — HIRSZFELD, H., I. HIRSZFELD and BROCKMAN: On the susceptibility to diphtheria with reference to the inheritance of blood groups. *J. of Immun.* **9**, 6 (1924). — HIS, W.: Geschichtliches und Diathesen in der inneren Medizin. *Verh. dtsh. Kongr. inn. Med.* **1911**. — HÖRING, F. O.: Endokrine Krankheiten und Infektionsresistenz. *Erg. inn. Med.* **52**, 336 (1937). — HOF, WALTER: Erfahrungen aus der Diphtheriewelle der letzten Monate. *Kinderärztl. Prax.* **6**, 293—300 (1935). — HOFMEIER, KURT: Vererbung und Immunität. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 329. — Konstitution und Infektionskrankheiten. *Kinderärztl. Prax.* **9**, 20, 67 (1938). — Zur Erbllichkeit der Disposition zu infektiösen Krankheiten des Nervensystems, insbesondere zur epidemischen Kinderlähme. *Erbarzt* **11** (1938). — Über die erbliche Bedingtheit infektiöser Erkrankungen des Nervensystems. 46. Tagg dtsh. Ges. Kinderheilk. Wiesbaden, Sitzg 26.—27. März 1938. — Über die erbliche Bedingtheit infektiöser Erkrankungen des Nervensystems. *Mshr. Kinderheilk.* **75**, 89 (1938). — HOLL, LUISE: Untersuchungen über Diphtherieerkrankungen in der Familie. *Mshr. Kinderheilk.* **60**, 264—268 (1934). — HOTTINGER, A. u. E. LORENZ: Zur Frage der Altersbeteiligung bei Diphtherie. *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1335—1337. — HOYNE, ARCHIBALD and E. T. MCENERY: Multiple cases of epidemic meningitis in the same family. *Arch. of Pediatr.* **46**, 699—702 (1929). — HUBENSACK, EBERHARD: Zur Klinik der Spätexantheme nach Scharlach. *Mshr. Kinderheilk.* **59**, 1—17 (1933).

JENSEN, CLAU: Die Poliomyelitisepidemie in Dänemark. *Nord. med. Tidskr.* **1935**, 1193—1206. — JOFFE, W. J. u. a.: Laboratoriumsdaten und experimentelle Ergebnisse als Beitrag zum Diphtherieproblem. VI. Mitt. Zur Frage des Keimträgertums. *Trudy Leningrad. Inst. Epid. i Bakter. Pasteur I*, 174—189 (1935) u. deutsche Zusammenfassung *S.* **340**, 341. — JOFFICH, GERHARD: Vererbung und Zwillingsforschung. *Mshr. Kinderheilk.* **67**, 166 (1936). — JÜRGENS, H.: Beitrag zur Frage der unspezifischen Diphtherieresistenz. *Diss. Greifswald* 1932. — JUNGBLUT, CLAU W.: Das Empfänglichkeitsproblem bei der Kinderlähmung. *Schweiz. med. Wschr.* **1935 I**, 560—563. — JUNGBLUT, CLAU W. and EARL T. ENGLE: Resistance to poliomyelitis. The relative importance of physiologic and immunologic factors. *J. amer. med. Assoc.* **99**, 2091—2097 (1932). — JUNGBLUT, C. W. and L. W. SMITH: Blood grouping in poliomyelitis, its relation to susceptibility and the neutralizing property of convalescent sera. *J. of Immun.* **23**, 35—47 (1932). — JUSATZ, H. J.: Über das rhythmische Auftreten von Grippeepidemien und die Möglichkeit einer epidemiologischen Prognose. *Z. Hyg.* **121** (1938).

KATO, SHIZUO: Statistische Beobachtung der Diphtherie. Mitt. med. Akad. Kioto **12**, 335—374 (1934) u. deutsche Zusammenfassung S. 633—636. — KATZMANN, SIEGFRIED: 10 Jahre Poliomyelitis anterior. Inaug.-Diss. Basel 1937. — KELLEKER, W. H.: Apparent recurrences of scarlet fever. Brit. med. J. **1929**, Nr. 3569, 986, 987. — KELLER, W.: Immunobiologie. Mschr. Kinderheilk. **67**, 179 (1936). — KINDERMANN, V.: Die Seuchenkurve der Diphtherie in Böhmen. Dtsch. Arch. tschechoslov. Republ. **1**, 13—15, 24—30 (1938). — KIRCHMAIR, HEINRICH: Über die Beziehungen zwischen Papillarmuster und der Disposition zu diphtherischen Erkrankungen. Z. Kinderheilk. **58**, H. 3 (1936). — KIRCHMAIR, H. u. M. BLIXENKRONE MÖLLER: Blutgruppe und Daktylogramm von Poliomyelitiskranken in Hadersleben (Dänemark) 1934. Z. Kinderheilk. **57** (1935). — KIRSCHNER, I.: Die Bakteriologie und Pathologie der Diphtherie in Niederländisch-Indien. Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië **69**, 249—273 (1929). — KISS, PAUL v. u. ZOLTAN TEVELI: Blutgruppe und Scharlach. Jb. Kinderheilk. **127** (1930). — KISSKALT, K.: Die zahlenmäßige Erfassung der Krankheitsdisposition. Forsch. u. Fortschr. **1927**. — Die Disposition als Funktion der Schädigungsdosis. Münch. med. Wschr. **1927 I**. — KISSKALT u. STOPPENBRINK: Die Alterssterblichkeit an Pocken. Z. Hyg. **90**, 478 (1920). — KLABUKOWSKA, MARIA: Stimmt der Verlauf der Diphtherie mit dem Typus des Diphtheriebacillus überein? Pediatr. polska **16**, 319—324 (1936). — KLEINSCHMIDT, H.: Zur Epidemiologie der Streptokokken-erkrankungen. Mschr. Kinderheilk. **77** (1939). — KLÍMA, J.: Une épidémie localisée de scarlatine. Trav. Inst. Hyg. Publ. Etat tchécoslov. **8** (1937). — KLING, KARL: Scharlach und Diphtherie in Niederösterreich. Wien. klin. Wschr. **1938 II**, 780. — KLOTZ, M.: Rückblick auf die Diphtherie-Erkrankungen der letzten Jahre in Lübeck. Mschr. Kinderheilk. **77** (1939). — KNAUER, HANS: Ist das Krankheitsbild der sogenannten „malignen Diphtherie“ allein durch die Diphtheriebacillen bedingt. Med. Klin. **1937 I**, 289. — KOLB, L.: Blutgruppen- und Krankheitsvererbung. Wien. klin. Wschr. **1927 II**, 1475. — KOLMER, JOHN A. and ANNA M. RULE: Antibody in relation to immunity in acute poliomyelitis. J. of Immun. **31**, 119 (1936). — KÖÖGARDAL, ÉD.: Diphtherie und Diphtheriebacillenträger in den Schulen und Kinderheimen Revals. Eesti Arst **10**, 526—535 (1931). — KÖRWER, HERMANN: Blutgruppe und Scharlach. Jb. Kinderheilk. **136**, 59—70 (1932). — KOLMER, JOHN A.: Susceptibility and immunity in relation to vaccination in acute anterior poliomyelitis. J. amer. med. Assoc. **105**, 1956—1963 (1935). — KONJUS, E.: Zur Klinik der Grippe bei Säuglingen in einer geschlossenen Anstalt. Ž. Izuč. rann. det. Vožr. (russ.) **10**, 332—341 (1930) u. deutsche Zusammenfassung S. 411, 412. — KRAHN, H.: Die spinale Kinderlähmung im Freistaat Sachsen in den Jahren 1923 bis 1927 unter besonderer Berücksichtigung der Epidemie im Jahre 1927. Arch. Hyg. **101**, 65—80 (1929). — KRAMER, S. D.: Immunity to poliomyelitis in the general population. Probable mechanism of production. J. amer. med. Assoc. **99**, 1048—1050, 1056, 1057 (1932). — KRASUSKY, W. S.: KRETSCHMERS konstitutionelle Typen im Schulalter. Arch. Kinderheilk. **82**, H. 1 (1927). — KÜNSTLER, MARGHERITA: Note cliniche sulla poliomyelitis anteriore acuta nel Lazio negli anni 1935—36. Clin. pediatr. **20**, 720 (1938).

LAHR, HANNI: Zur Frage zeitlich verschiedener Anfälligkeit gegenüber unspezifischen Infekten nach Diphtherie. (Univ.-Kinderklinik Frankfurt a. M.) Z. Kinderheilk. **58**, 232—235 (1936). — LANGE, BRUNO: Experimentelle Beiträge zur Frage der Disposition und ihrer Bedeutung für Entstehung und Verlauf von Seuchen. Dtsch. med. Wschr. **1925 II**. — Natürliche Resistenz und spezifische Immunität in ihrer Bedeutung für die Infektionskrankheiten des Menschen. Jkurse ärztl. Fortbildg., Oktober **1930**. — LANGE, J.: Über die Grenzen der Umweltbeeinflussbarkeit erblicher Merkmale beim Menschen. Z. Abstammungslehre **73** (1937). — Forschgen u. Fortschr. **13** (1937). — LAVERGNE, V. DE et E. H. ACCOYER: Le facteur humoral dans l'anergie morbilleuse. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris III **52**, 1420 (1936). — LEAKE, J. P.: Poliomyelitis. Present knowledge and its bearing on control. J. amer. med. Assoc. **107**, 1094 (1936). — LEHMANN, W.: Die Vererbung der Immunität. Med. Klin. **1937 I**. — LEJMBACH, ZOFJA: Diphtherie und Blutgruppen. Pediatr. polska **13**, 86—92 (1933) u. franz. Zusammenfassung S. 92—93. — LEJMBACH, SOPHIE: Recherches sur les rapports de la diphtérie avec les groupes sanguins. Scritti med. in onore R. Jemma **1**, 675—681 (1934). — LENTZ: Die Auslesekrankheiten. Berl. klin. Wschr. **1921 II**. — LEONOV, V.: Zur Frage der Beziehungen zwischen den konstitutionellen Eigentümlichkeiten des kindlichen Organismus und der epidemischen Meningitis. Ž. Izuč. rann. det. Vožr. **9**, 395—400 (1929). — Ž. Izuč. rann. det. Vožr. **9**, 493—498 (1929) und deutsche Zusammenfassung S. 584. — LEVEN: Erblichkeit der Tastfiguren und Erbverschiedenheit der Eineier. Dtsch. med. Wschr. **1927 II**. — LEVINE, MILTON I., JOSEPHINE B. NEAL and WILLIAM H. PARK: Relation of physical characteristics to susceptibility to anterior poliomyelitis. J. amer. med. Assoc. **100**, 160—162 (1933). — LIEBENAM, L.: Die Bedeutung der Erbbiologie für den Kinderarzt. Arch. Kinderheilk. **112** (1937). — LIEBERMEISTER, G.: Über Allergie und Immunität bei Infektionskrankheiten. Zbl. Path. **68**, Erg.-H. (1937). — LIMPER, M. A., H. E. THELANDER and E. B. SHAW: Poliomyelitis in adults: Report of 60 cases. J. prevent. Med. **5**, 475—489 (1931). — LINDSTÄDT, RUTH:

Epidemisches Auftreten der akuten Kinderlähmung (HEINE-MEDIN) in Ostpreußen. *Z. Kinderheilk.* **47**, 372—395 (1929). — LORENZ, E.: Zur Epidemiologie der Diphtherie. *Wien. med. Wschr.* **1932 II**, 1401, 1402. — LUCAS, JULIUS: Beitrag zur Statistik der Pneumonie im Kindesalter. *Gesdh.fürs. Kindesalt.* **6**, 93—103 (1931). — LÜBBE, THIES: Die Änderung des Krankheitsbildes (Pathomorphose) der Diphtherie im Laufe der letzten 15 Jahre. *Diss. Hamburg 1937*. — LUXENBURGER, HANS: Leistungen und Aussichten der menschlichen Mehrlingsforschung für die Medizin. *Z. Abstammungslehre* **61**, 223—260 (1922).

MACCIOTTA, C.: Le condizioni di infettabilità e di resistenza immunitaria alla difterite nelle varie età ed i limiti della vaccinazione antidifterica. *Boll. Soc. ital. Pediatr.* **1**, 828—839 (1932). — MACDONALD: Pigmentation of the Hair and Eyes of Children suffering from the Acute Fever. *Biometrika (Lond.)* **8**, 13 (1911/12). — MADSEN, TH. u. a.: BLOOD grouping and poliomyelitis. Report based on 1118 cases in the 1934 epidemic in Denmark. *J. of Immun.* **30**, 213—219 (1936). — MAI, HERMANN: Theoretische und praktische Erkenntnisse über die Kinderlähmung, besonders auch auf Grund der Beobachtungen in München. *Öff. Gesdh.dienst* **5**, A 1—A 18 (1939). — MAJARA, MASANAO: On natural and immune antitoxin of diphtheria in the new-born and sucklings. *Jap. J. of exper. Med.* **14**, 355—370 (1936). — MAKAROVA-TABASEVIČ, J.: Zur Familienepidemiologie der Diphtherie. *Ž. Mikrobiol. (russ.)* **5**, 194—199. — MALL, WALTER: Epidemiologisches über den Scharlach in Basel und in der Schweiz in den Jahren 1901—1930. *Diss. Basel 1933*. — MARQUE, ALBERTO M.: Über HEINE-MEDINSche Krankheit. *Semana méd.* **1936 II**, 1537. — MATHIES: Gibt es für Scharlach und seine Komplikationen eine familiäre Disposition? *Jb. Kinderheilk.* **78**, 116 (1913). — MAZZEO, A.: Fattori costituzionali e malattie infettive. *Pediatr. Riv.* **41**, 442—445 (1933). — Measles in London 1935—1936. *Lancet* **1938 II**, 1431. — MEIER, ERNST: Die Altersverteilung der neuen Diphtheriewelle. *Reichsgesdh.bl.* **1935**, 24—26. — MEULI, HANS: Die epidemische Kinderlähmung. *Schweiz. med. Wschr.* **1936 I**, 565—569. — MEYER, S.: Über geschlechtsbedingte Unterschiede im Ablauf von Infektionskrankheiten. *Klin. Wschr.* **1926 II**, 1791. — MISCHKE, HILDEGARD: Das Erysipel im Säuglingsalter mit besonderer Berücksichtigung der Prognose und Therapie. *Kinderärztl. Prax.* **6**, 263—272 (1935). — MOGGI, DINO: Morbilità e mortalità per difterite e fattori individuali. *Riv. Clin. pediatr.* **31**, 1055—1075 (1933). — MOLDAVAN: Die Familienepidemiologie bei der Diphtherie. *Seuchenbekämpfung* **3**, 188 (1926). — MOMMSEN, H.: Keuchhusten. *Mshr. Kinderheilk.* **66**, 226 (1936). — MONCRIEFF, ALAN: Epidemic (lethargic) encephalitis in a very young infant. *Lancet* **1929 II**, 496, 497. — MORES, A.: Epidemiologische und klinische Bemerkungen zur Poliomyelitisepidemie 1936 in der Slowakei. *Bratislav. lék. Listy* **17**, 281, 348 (1937). — MORO: Haben sich Krankheitsbild und Infektiosität der Masern geändert? *Dtsch. med. Wschr.* **1922 II**, 1623, 1624. — MOROSOW, A.: Recherches sur l'immunité contre la variole. *Bull. mens. Off. internat. Hyg. Publ.* **30**, 725 (1938).

NEILL, JAMES M. a. o.: The individual as a factor in antidiphtheria immunity. *Amer. J. Hyg.* **21**, 571—587 (1935). — NEUFELD, F.: Über die verschiedene Empfänglichkeit junger und erwachsener Individuen für Infektion und ihre Ursachen. *Z. Hyg.* **103**, H. 2 (1924). — NISSEN, N. I.: Studien über nichtparalytische Poliomyelitis. *Ugeskr. Laeg.* **1935**, 371—386. — Comparative features of epidemic and endemic poliomyelitis in Denmark. *Endemic appearance of poliomyelitis in Copenhagen 1934. Acta med. scand. (Stockh.)* **88**, 72—96 (1936). — NORDENSKIÖLD, ANNA: Die Kinderlähmung im mittleren Bokuslän im Jahre 1936. *Sv. Läkartidn.* **1937**. — NOWAK, HERBERT: Besteht ein Unterschied in der Diphtherieempfindlichkeit bei den Angehörigen der verschiedenen Blutgruppen? *Mshr. Kinderheilk.* **51**, 257—272 (1931). — Über Blutgruppen und konstitutionelle Disposition zu Infektionskrankheiten. *Wien. med. Wschr.* **1932 II**, 1405, 1406. — Über Blutgruppen und die Empfänglichkeit für Diphtherie und Scharlach. *Z. Rassenphysiol.* **6**, 136—157 (1933).

OPITZ, H.: Alte und neue Diphtherieprobleme. *Kinderärztl. Prax.* **7**, 25—34 (1936).

PALLME KÖNIG, GEORG: Besteht eine erblich faßbare Schwäche der Niere für die Nephritis als Scharlachkomplikation? *Diss. Hamburg 1936*. — PARR, GOODALE and KRISCHNER: The epidemiology of diphtheria and scarlet fever in the subtropics with special reference to the Syrian states and French mandate. *J. prevent. Med.* **4**, 39—48 (1930). — PAUL, JOHN R.: Über neuere Studien zur Epidemiologie der Poliomyelitis in den Vereinigten Staaten. *Münch. med. Wschr.* **1938 I**, 430. — PELLER: Über Geschlechtsdisposition zu Infektionskrankheiten. *Z. Konstit.lehre* **11**, 460 (1925). — PETÉNYI, GÉZA: Die Poliomyelitis. *Therapia (Budapest)* **8**, 363—370 (1931). — PETERSEN, WILLIAM F. and ALVIN MAYNE: Scarlet fever and the meteorological environment. A clinical interpretation and statistical analysis of Chicago records, 1934—1935. *Arch. of Pediatr.* **55**, 682 (1938). — PETTE, H.: Poliomyelitis. *Med. Welt* **1939 I**, 71. — PEYRER, KARL: Grippestatistik und Wetter. *Arch. Kinderheilk.* **111**, 8 (1937). — PFAUNDLER, M. v.: Über Wesen und Behandlung der Diathesen im Kindesalter. *Verh. 28. dtsh. Kongr. inn. Med. Wiesbaden 1911*. — PFAUNDLER u. SEHR: Über Syntropie bei Krankheiten. *Z. Kinderheilk.* **30**, H. 1/2 (1921). — PHILLIPS, I. B.: Virulent diphtheria affecting four members of the same family.

Brit. med. J. **1929**, Nr 3549, 68. — Poliomyelitis in Dänemark 1934—1935. Ugeskr. Laeg. **1935**, 837—841. — PICKEN, R. M. F.: Change in the age of mortality from diphtheria. Lancet **1937 I**, 1445. — PIÑERO, GARCÍA, PEDRO P.: Epidemiologie und Verhütung der HEINE-MEDINSCHEN Krankheit. Semana méd. **1937 II**, 61—85 (Lit.). — POHLEN, KURT: Der jahreszeitlich epidemiologische Stamm der Kinderlähmungserkrankung im Deutschen Reich um die Mitte des Jahres 1936. Dtsch. med. Wschr. **1936 II**, 1254. — POPE: Studies on the epidemiology of scarlet fever. Amer. J. Hyg. **1921**, 389. — POPE, S. ALTON and JOHN I. WHITE: An epidemiological and bacteriological study of epidemic meningitis in Chicago. J. prevent. Med. **3**, 63—76 (1929). — PROHÁZKA, J. et E. V. VANÍČEK: L'influence de la saison sur l'évolution de l'immunité contre la diphtérie chez les enfants. Trav. Inst. Hyg. publ. Etat tchécoslov. **7**, 154 (1936). — PROKOPOWICZ-WIERZBOWSKA, M.: Epidemiologische Beobachtungen im Verlaufe einer Scharlachendemie. Pediatr. polska **18**, 159 (1938).

REGENBOGEN, EBERHARD: Lungenkrankheiten und Vererbung. Dtsch. med. Wschr. **1937 I**. — REH, TH.: L'épidémie de poliomyélite de Haute-Savoie (Faucigny-Le Chablais)-Genève. Étude épidémiologique. Rev. méd. Suisse rom. **52**, 129—139 (1932). — REICHE, F.: Die Altersdisposition zur Diphtherie. Med. Klin. **1932 I**, 73—75. — REIMAN, ARNOLD: Die Lungenentzündungen in der Kinderklinik zu Tartu. Esti Arst **11**, 131—141 (1932). — REITER, HANS: Studien über das Infektionsproblem. Z. Immunforsch. **46** (1926). — Bedeutung stummer Infektion und stummer Immunität für die Epidemiologie des Scharlachs. Z. Hyg. **109**, H. 2 (1928). — REUSS, A.: Konstitution und Kondition in ihren Auswirkungen auf die Gesundheit der Kinder. Wien. med. Wschr. **1934 I**, 8—11. — RIBADEAU-DUMAS, I. et CHABRUN: Étude clinique et expérimentale de la diphtérie chez l'enfant en bas âge. Ann. Méd. **24**, 473—512 (1929). — RIETSCHEL, HANS: Über Infektionskrankheiten im Säuglingsalter. Med. Klin. **1937 II**. — RITALA, A. M.: Über die Vererbung der Konstitution der Eltern auf das neugeborene Kind. Acta Soc. Medic. fenn. Duodecim B **23**, Nr 20 (1935). — RÖSSLE: Die innere (oder anatomische) Ähnlichkeit blutsverwandter Personen. Verh. dtsch. path. Ges., 29. Tagg **1936**. — ROHMER, RAYMOND MEYER, PHÉLIZOT, TASSOVATZ, VALETTE et WILLEMEN: Observations cliniques et thérapeutiques, faites pendant l'épidémie de poliomyélite d'Alsace en 1930. Rev. franç. Pédiatr. **7**, 257—307 (1931). — ROHR, F.: Über eineiige Zwillinge. Z. Kinderheilk. **26**, 304 (1920). — ROMINGER, S.: Über Scharlachempfindlichkeit. Münch. med. Wschr. **1919 I**, 437. — ROSLING: Untersuchungen über Diphtherie-Disposition und Immunität. Bibl. Laeg. (dän.) **120**, 749—761 (1928). — Über den Einfluß der Blutgruppe und des Geschlechtes auf das Vorkommen und den Verlauf der Diphtherie usw. Acta path. scand. (Københ.) **6** (1929). — Das Verhalten der SCHICKSchen Reaktion bei Diphtheriepatienten vor, während und nach der Krankheit. Z. Immunforsch. **60** (1937). — RUBAŠOVA, K. u. E. JACOBI: Familiäre Bestimmungen von Blutgruppen im Zusammenhang mit der DICKSchen Reaktion bei Scharlach. Pediatr. (russ.) **11**, Nr 4, 369—379 (1927). — RUDDER, B. DE: Die Einwirkung der erblichen Dispositionen bei den ansteckenden Krankheiten. Mschr. Kinderheilk. **48**, 91—104 (1930). — Die Familiarität postinfektiöser Komplikationen. (Eine methodische Bemerkung.) 44. Tagg dtsch. Ges. Kinderheilk. Braunschweig, Sitzg 13.—14. Sept. 1934. — Infektionsanfälligkeit und Konstitution. Gesdh. u. Erziehg **47**, 312—318 (1934). — Die Familiarität postinfektiöser Komplikationen. Mschr. Kinderheilk. **62**, 180 (1934). — Myalgia acuta epidemica (Bornholmer Krankheit) und epidemische Poliomyelitis. (Gemeinsame Züge ihrer Klinik und Epidemiologie.) Klin. Wschr. **1937 I**, 585. — Jahreszeit und Wetter in der Biologie des Menschen. Naturwiss. **1938**, 672. — Erblichkeitsfragen bei akuten Infektionskrankheiten. Fortschr. Erbp. u. Rassenhyg. **1**, 135 (1938). — Zur Frage einer Familiarität des Diphtherieverlaufes. Z. Kinderheilk. **59**, 431 (1938). — RUDDER, B. DE u. CLAUS DITZEN: Steigert Schulbesuch die Diphtherie-Erkrankungswahrscheinlichkeit? Zugleich über einen epidemiologischen „Index der Abweichung von der Zufallerwartung“. Z. Kinderheilk. **60** (1939). — RUDDER, DE u. F. GALLENKAMP: Die dispositionelle Bedingtheit des „Wintergripfels“ der Diphtherie. (Univ.-Kinderklinik Frankfurt a. M.) Balneologe **3**, 464—467 (1936). — RUDDER, B. DE G. A. PETERSEN: Steigert körperliche Anstrengung die Disposition zu epidemischer Kinderlähme? (Eine epidemiologische Betrachtung.) Klin. Wschr. **1938 I**, 699.

SALFELD, HANS u. MANFRED WEICHSEL: Poliomyelitis im Lichte der heutigen Virusforschung. Schweiz. med. Wschr. **1937 II**, 713. — SALZMANN, MATHILDE: Über wiederholte Masern. Z. Kinderheilk. **24**, 205 (1920). — SCHAEFER, ELSE: Über den Einfluß familiärer Disposition auf die Häufigkeit der Ohrkomplikation im Verlauf des Scharlachs. Diss. Hamburg 1936. — SCHAEFER, WILHELM: Übereinstimmende pathologisch-anatomische Befunde als Beitrag zur Zwillingspathologie. Endokrinol. **7**, 268—275 (1930). — SCHIPPER, HEINRICH: Über Kindersterblichkeit an den Infektionskrankheiten Keuchhusten, Masern, Scharlach und Diphtherie in der Provinz Schlesien. Diss. Bonn 1938. — SCHIRMER, WALTER: Über den Einfluß geschlechtsgebundener Erbanlagen auf die Säuglingssterblichkeit. Arch. Rassenbiol. **21**, 353 (1929). — SCHIPPERS, J. C.: Über den Geschlechtseinfluß auf die Krankheitsentstehung. Mschr. Kindergeneesk. **3** (1934). — Sur l'influence du sexe dans

la pathogénie des maladies. *Rev. franç. Pédiatr.* **11** (1935). — SCHLICHTEGROLL, RICHARD: Statistische Untersuchungen über die Diphtherieerkrankungen in Hamburg-Eppendorf während der Jahre 1927/30. Diss. Hamburg 1937. — SCHRUMPF: Eine Untersuchung über die Empfänglichkeit für Diphtherie in Landgemeinden. *Norsk. Mag. Laegevidensk.* **90** (1929). — SCHÜTZ u. FISCHER: Die Sterblichkeit an Infektionskrankheiten bei den Säuglingen. *Z. Hyg.* **102**, 313 (1924). — SCHULTZ, WERNER: Zur Pathogenese des Scharlachs in scharlachfreier Umgebung. *Münch. med. Wschr.* **1938 II**, 1140. — SCHUNTERMANN, C. E.: Lungenentzündung. Immunität usw. **4**, H. 1/3 (1933). — SCHURCHT, F.: Die Frage der familiären Disposition zu Komplikationen bei Scharlach. *Kinderärztl. Prax.* **1936**, 539. — SCHWARZ, M.: Körperbau und Schleimhautcharakter. *Z. menschl. Vererbungslehre* **21**, H. 1 (1937). — SCHWARZ, WILLY: Sulle variazioni stagionali della morbidità e mortalità difteriche. *Boll. Soc. ital. Pediatr.* **3**, 437—440 (1934). — SCHWARZ, WILLY e GIUSEPPE FACHINI: Indagine clinico-statistica ed epidemiologica su 9000 casi di difterite. *Arch. ital. Pediatr.* **3**, 259—333 (1935). — SECKEL, H.: Über konstitutionelle Disposition zu schwerer Diphtherie. *Jb. Kinderheilk.* **145**, 117—134 (1935). — SHATONOF, FRED: Verlauf und Therapie der Encephalitis im Kindesalter. Inaug.-Diss. Hamburg 1937. — SHAW, E. B., H. E. THELANDER and K. KILGARIFF: Blood grouping in poliomyelitis. *J. of Pediatr.* **1**, 346—348 (1932). — SIEMENS, H. W.: Über erbliche und nichterbliche Disposition. *Berl. klin. Wschr.* **1919 I**, 313. — Über die Begriffe Konstitution und Disposition. *Dtsch. med. Wschr.* **1919 I**, 339. — SIEVEKING: Die Typhusmortalität der männlichen und weiblichen Bevölkerung Hamburgs vor und nach dem Kriege. *Z. Hyg.* **109** (1929). — Situation épidémiologique de la diphtérie et vaccination dans les divers pays. *Bull. mens. Off. internat. Hyg. Publ.* **28**, Suppl. Nr 2, 1—100 (1936). — SIEVEKING, G. HERMAN: Die Gefährdung des Kindesalters durch Keuchhusten, Masern, Diphtherie in Hamburg während der letzten 60 Jahre. *Öff. Gsdh.dienst* **2**, B 380 (1936). — SNEYDER, LAURENCE: Studies in human inheritance. The linkage relations of the bloodgroups. *Z. Immunforsch.* **49**, H. 5 (1926). — SOETERS, J. M.: Eine Epidemie der HEINE-MEDINSCHEN Krankheit in Gilze-Rijen im Sommer 1936. *Msehr. Kindergeneesk.* **7**, 29 (1937). — SORRENTINO, CATELLO: Contributo statistico-clinico alla conoscenza della malattia di HEINE-MEDIN. *Pediatr. Riv.* **37**, 225—236 (1929). — STENDER, A.: Erfahrungen über Poliomyelitis aus den Jahren 1931 bis 1936. *Klin. Wschr.* **1937 II**, 1209. — STRØM, AXEL: Die Diphtherie in Norwegen in den Jahren 1881—1930. *Norsk. Mag. Laegevidensk.* **98**, 329 (1937). — SUGAYA, SHINJI: Untersuchungen der Diphtherie in Formosa. Letzter Teil. Klinische und statistische Betrachtungen. *J. med. Assoc. Formosa (jap.)* **35**, 120—139 (1936) und deutsche Zusammenfassung S. 140. — SUGIYAMA, BUICHI: Statistical observation of the cases of diphtheria. *Orient. J. Dis. Infants* **21**, Nr 2 (1937).

TAILLENS, J.: Sur l'épidémiologie, la sémiologie, le diagnostic et le pronostic de la paralysie infantile. *Rev. méd. Suisse rom.* **57**, 561 (1937). — TAMAKI, S., S. KOMINE and H. NIHEI: Persistence of immunity conferred by diphtheria anatoxin immunisation and the relation of immunity to blood types. *Kitasato Arch. of exper. Med.* **13**, 15 bis 25 (1936). — TAPIA, MANUEL: Klinische Studien über die Madrider Poliomyelitisepidemie 1929. *Archivos Neurobiol.* **10**, 292—326 (1930). — TERBURGH, J. TH.: Die Epidemiologie der Poliomyelitis in Holland. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1930 II**, 3528—3543. — Generationskurven von Diphtherie in Holland. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1938**, 499. — TERNI, CAMILLO: Eredo-immunità nella difterite. *Boll. Soc. ital. Pediatr.* **1**, 708—715, 721—730 (1932). — TESCHINSKY, ARNO: Epidemiologische Studien über Diphtherie. *Dtsch. med. Wschr.* **1937 I**, 1010. — TESDAL, MARTIN: Zweimalige Erkrankung an Poliomyelitis bei demselben Patienten im zeitlichen Abstand von 24 Jahren. *Norsk Mag. Laegevidensk.* **95**, 978—982 (1934). — TEVELL, ZOLTAN: Die Diphtherieempfänglichkeit der Scharlachkranken. *Arch. Kinderheilk.* **110**, 87 (1937). — TEVELL, ZOLTÁN u. KATALIN FEJES: Diphtherieimmunität und Blutantitoxin. *Arch. Kinderheilk.* **110**, H. 2 (1937). — TEYSCHL, O.: Epidemische Kinderlähmung. *Čas. lék. česk.* **1931 II**, 1796—1800. — THELANDER, H. E. and HELEN B. PRYOR: Anthropometric and anthroposcopic studies of poliomyelitis. *Arch. of Pediatr.* **50**, 749—767 (1933). — THOENES, F.: Ernährung und Infektionsresistenz. *Jkurse ärztl. Fortbildg* **28**, 1 (1937). — TOENNIESSEN, E.: Vererbungsforschung und innere Medizin. *Erg. inn. Med.* **17**, 399 (1919). — TOHVER, SALME: Über Charakter und Verbreitung des Scharlachs in Reval 1920—1930. *Eesti Arst* **11**, 166—174 (1932). — TOMLIN, A.: Scharlach im frühen Kindesalter. *Pediatr. (russ.)* **14**, 416—423 (1930). — DE TONI, GIOVANNI: Erisipela e sepsi streptococciche nel neonato e nel lattante: Considerazioni cliniche e terapeutiche. *Atti 15. Congr. ital. Pediatr.* **1934**, 421—426, 499—522. — TOOMEY, JOHN A.: Second attacks on poliomyelitis. Report of a case. *Amer. J. Dis. Childr.* **56**, 969 (1938). — TOP, FRANKLIN H.: Measles in Detroit, 1935. I. Factors influencing the secondary attack rate among susceptibles at risk. *Amer. J. publ. Health* **28**, 935 (1938). — TORRANCE, CALVIN C.: The relation between vitamin A metabolism and susceptibility to diphtheria toxin. *Amer. J. Hyg.* **18**, 375—392 (1933). — DE TROI, ANTONIO: Dati statistici sulla frequenza della pneumonite nell'infanzia. *Boll. Soc. ital. Pediatr.* **3**, 645, 646 (1934). — TROU, GEORGES:

Les récidives de la diphtérie. Presse méd. 1937 I, 336. — TUCH: Über familiäre Häufung der Scharlachnephritis. Jb. Kinderheilk. 28 (1888).

ULLRICH, O.: Über die Altersdisposition zu den akuten kindlichen Infektionskrankheiten. Med. Klin. 1929 I, 663—665. — Konstitution und Kinderkrankheiten. Arch. Kinderheilk. 105 (1935).

VEJNAR, JOS.: Über Immunität gegen Diphtherie und Allgemeinzustand. Čas. lék. Česk. 1936, 773, 774 u. franz. Zusammenfassung S. 774, 775. — VERSCHUER, O. v.: Ergebnisse der Zwillingsforschung. Verh. Ges. phys. Anthropol. 6. — VOIGT, WERNER: Familiäre Häufung von Infektionskrankheiten, Serumexanthenen und postdiphtherischen Lähmungen. Klin. Wschr. 1936 I, 665—667. — VOSBERG, J.: Die familiäre Disposition zu Scharlachnackkrankheiten. Diss. Greifswald 1934. — VOSSSCHULTE, A. u. K. ZIEGLER: Zur Frage Blutgruppe und Scharlach. Dtsch. med. Wschr. 1935 I, 262, 263. — Zur Frage Blutgruppe und Scharlach. Dtsch. med. Wschr. 1937 I.

WARNOWSKY: Beziehung der Blutgruppen zu Krankheiten. Dtsch. med. Wschr. 1926 II, 1917. — WEBER, R. u. EDM. SCHMID: Zur Klinik und Differentialdiagnose der Poliomyelitis. Beobachtungen an der Berner Epidemie 1937. Schweiz. med. Wschr. 1938 II, 1289. — WEISS, S.: Die Kinderheilkunde im Dienste der Familienforschung und der Vererbungswissenschaft. Wien. klin. Wschr. 1926 II. — WEITZ, WILHELM: Studien an eineiigen Zwillingen. Z. klin. Med. 101 (1925). — Über Vererbungsfragen in der menschlichen Pathologie. Klin. Wschr. 1926 I, 153, 195. — Über die Bedeutung der Erblichkeit bei der Entstehung des Scharlachs, der Diphtherie und der Appendicitis. Erbarzt 1936, Nr 3. — WELLISCH: Stand und Ergebnisse der Blutgruppenforschung. Münch. med. Wschr. 1936 I, 1124. — WELLS, J. RALPH and PETER HEINBECKER: Further studies on immunity to diphtheria among central and polar eskimos. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 29, 1028, 1030 (1932). — WESTHEIMER, JULIUS: Über Frühgeburt und konstitutionelle Minderwertigkeit. Zbl. Gynäk. 1926, Nr 40. — WILKE, ALFRED: Statistische Untersuchungen über Geschwistererkrankungen bei Rachendiphtherie. Diss. Hamburg 1937. — WÖHLISCH, EDGAR: Die neuere Entwicklung der Lehre von den Blut- und Zellgruppen. Kinderärztl. Prax. 7 (1936). — WOHLBERG, W.: Über zweimalige Erkrankung an Scharlach. Med. Klin. 1931 II, 1173, 1174. — WOLDRICH, A.: Probleme der Diphtherie-Immunität. Münch. med. Wschr. 1938 II, 1881. — WOLTER, FRIEDRICH: Die Bedeutung der neuesten Ergebnisse der bakteriologischen Diphtherieforschung für die Epidemiologie der Diphtherie. Klin. Wschr. 1937 I, 500. — Bornholmer Krankheit (Myalgia epidemica) und epidemische Kinderlähmung. Klin. Wschr. 1937 II. — Das epidemische Auftreten der malignen Diphtherie seit 1926 vom bakteriologischen und vom epidemiologischen Standpunkt. Klin. Wschr. 1938 I. — Unter welchen örtlichen und zeitlichen Bedingungen steigert körperliche Anstrengung die Disposition zu epidemischer Kinderlähme? Klin. Wschr. 1938 II, 1226. — WULFF, FERD. u. HELGE PETERSEN: Einige epidemiologische Untersuchungen über die Kinderlähmung im Jahre 1937 im Amtskreis Kopenhagen und in Frederiksberg. Einige Bemerkungen über den Einfluß der Wetterverhältnisse auf das Auftreten der Poliomyelitis. Bibl. Laeg. (dän.) 130, 307 (1938). — WURZINGER: Über Konstitutionstypen im Kindesalter. Ber. Biol. 4, H. 3/4 (1926).

ZAJDEL, R. et J. JAKOBKIEWICZ: L'influence de l'âge et des facteurs constitutionnels sur l'immunisation des enfants contre la diphtérie. Rev. d'Hyg. 58, 427—434 (1936). — ZDRODOWSKI et C. HALAPINE: Études biologiques et immunologiques sur la diphtérie. Rev. d'Immunol. 2, 221—253 (1936). — ZISCHINSKY, HERMANN: Die akuten Infektionskrankheiten im frühen Säuglingsalter. Jb. Kinderheilk. 148, 1, 113 (1936). — Einige Bemerkungen über die Masern der letzten Jahre. Kinderärztl. Prax. 8, 337 (1937). — Einige Bemerkungen über Fälle mehrmaliger Erkrankung an Keuchhusten. Wien. klin. Wschr. 1938 I, 584. — ZOELLER, RIBADEAU-DUMAS et CHABRUN: Recherches sur la réaction de DICK chez la mère et le nourrisson. C. r. Soc. Biol. Paris 101, 426, 427 (1936).

Erbpathologie der Geschwülste.

Genetik der Krebsgeschwülste der Tiere.

Von FRIEDRICH KRÖNING, Berlin.

Mit 18 Abbildungen.

I. Einleitung.

Als das Wesentliche einer Krebsgeschwulst ist das von dem Ursprungsgewebe unabhängige selbständige Wachstum und der selbständige Stoffwechsel anzusehen. Ob der Stoffwechsel die Ursache für das unabhängige Wachstum ist oder umgekehrt das Wachstum die Ursache für den andersartigen Stoffwechsel, kann hier nicht erörtert werden. Außer durch den Stoffwechsel und durch das Wachstum scheinen alle Tumorzellen durch ihre Kurzlebigkeit gegenüber den Stromazellen und gegenüber den Ursprungszellen ausgezeichnet zu sein, wie die in-vitro-Züchtungen übereinstimmend ergeben haben (s. A. FISCHER, MARGARET R. LEWIS und L. C. STRONG). Dagegen sind die Geschwulstzellen nicht durch einen bestimmten aberranten Chromosomenbestand oder durch ein oder mehrere abnorme Chromosomen ausgezeichnet (WINGE 1927, GOLDSCHMIDT und FISCHER 1929). Vielmehr weisen neuere Untersuchungen eindeutig darauf hin, daß die Abweichungen im Chromosomenbestand der Tumorzellen, die unzweifelhaft typisch für die Geschwülste sind, erstens nicht unbedingt vorhanden zu sein brauchen, zum andern in ein und demselben Tumor ganz verschiedenartig sind, nie ist überdies eine für einen Fall spezifische Abnormität nachgewiesen (ANDRES 1932a und b, LEVINE 1929, MARGARET R. LEWIS und L. C. STRONG 1934). Die Chromosomenabnormitäten der Tumorzellen sind vorläufig schwer zu verstehen und nicht zu erklären.

Bei den Tieren sind wie beim Menschen Tumoren in allen Geweben gefunden. Die von den Epithelgeweben (Ektoderm und Entoderm) abstammenden Tumoren werden allgemein als *Carcinome*, die vom Bindegewebe (Mesenchym) abstammenden als *Sarkome* bezeichnet. Die Einteilung ist jedoch nicht streng. Es gibt auch „Misch“-Geschwülste, die als Carcino-Sarkome bezeichnet werden. Bei dieser Einteilung der „Krebs“-Geschwülste ist eigentlich Voraussetzung, daß sie nicht nur ein *unabhängiges* Wachstum haben, sondern auch *bösartig* sind. Es gibt indes zahlreiche *gutartige* Tumoren. Bei gewissen Einteilungen — besonders von Klinikern — wird daher das Hauptgewicht auf bösartig oder gutartig gelegt. Vielfach auch werden — besonders von Histopathologen — rein histogenetische Einteilungsprinzipien zugrunde gelegt (s. FISCHER-WASELS 1927, „Allgemeine Geschwulstlehre“). Vom genetischen Standpunkt ist weder die Histogenese, noch die Wachstumsform entscheidend. Es werden daher im folgenden mit „Geschwulst“ oder „Tumor“ alle Geschwülste verstanden, unabhängig von dem Gewebe, aus dem sie entstanden sind, unabhängig davon, wo sie lokalisiert sind, und unabhängig davon, ob sie bösartig oder gutartig sind. Nur in Sonderfällen werden Tumorlokalisation, Wuchsform und Histogenese zu berücksichtigen sein.

Tumoren sind bei allen Wirbeltierklassen gefunden worden (für Fische s. K. TAKAHASHI 1929). Nur von dem Lanzettfischchen *Branchiostoma (Amphioxus)* sind noch keine beschrieben. Sie sind indes nicht auf die Wirbeltiere beschränkt. Sie finden sich auch bei Wirbellosen. Natürlich ist die histologische Struktur entsprechend der andersartigen Normalhistologie eine für die jeweilige Tierklasse spezifische (s. z. B. für Mollusken SMITH 1934 und J. SZABO und MARGIT SZABO 1934), so daß der nur mit der menschlichen Histopathologie Vertraute sie nicht als „echte“ Tumoren gelten lassen will, der nur mit der Normalhistologie bei Wirbellosen vertraute Zoologe sie häufig nicht als solche erkennt. Von den bei Wirbellosen gefundenen Geschwülsten sind nur zwei Fälle bei *Drosophila* genetisch von größerer Bedeutung, auf die zurückzukommen sein wird, die überdies das Vorkommen echter maligner Tumoren — sogar mit Metastasen — bei Wirbellosen unter Beweis stellen.

II. Das Vorkommen der Tumoren bei den Wirbeltieren.

Die Häufigkeit des Vorkommens der Geschwülste bei den verschiedenen Klassen, Ordnungen, Familien und Arten der Wirbeltiere ist offenbar für diese Verwandtschaftsgruppen verschieden. Von wildlebenden Tieren liegen naturgemäß nur gelegentliche Einzelbefunde vor, die sich für eine Berechnung der Häufigkeit der Tumoren nicht verwerten lassen. Dagegen liegt eine recht gute Statistik über die in dem Zoologischen Garten von Philadelphia gehaltenen und verstorbenen Säuger und Vögel vor (RATCLIFFE 1933), die zumindest für die Säugetiere recht aufschlußreich ist (Tabelle 1).

Tabelle 1. Anzahlen und Prozentsätze von Tumorträgern und von Tumoren bei 3136 im Zoologischen Garten von Philadelphia verstorbenen und autopsierten Säugetieren. (Nach RATCLIFFE 1933.)

Ordnung	Anzahl der Autopsien	Anzahl der Tumortiere	Anzahl der gefundenen Tumoren	Tumortiere %	Tumoren %
1. Rodentia	431	24	26	5,56 ± 1,13	6,03 ± 1,15
2. Carnivora	763	33	36	4,32 ± 0,73	4,72 ± 0,77
3. Marsupialia	373	9	9	2,41 ± 0,80	2,41 ± 0,79
4. Ungulata	598	11	11	1,84 ± 0,55	1,84 ± 0,56
5. Primates	971	8	10	0,82 ± 0,28	1,03 ± 0,32

Danach sind Tumoren besonders häufig bei den Raubtieren (4,7%) und bei den Nagetieren (6,0%), seltener bei den Huftieren (1,8%) und den Beuteltieren (2,4%), sie finden sich am seltensten bei den Affen (1,0%). Diese Unterschiede sind zum Teil statistisch gesichert. Es ist die Möglichkeit nicht auszuschließen, daß die in der Gefangenschaft gehaltenen Tiere in der Natur andere Prozentsätze aufweisen. Auch könnten die Unterschiede zwischen den verschiedenen Tiergruppen durch verschiedene, die Tumorraten der Ordnungen verschieden stark beeinflussende Tumornoxen bedingt sein. Nach DOBBERSTEIN (1937) finden sich aber unter den Haussäugetieren ähnliche relative Zahlen: bei Hund und Katze (Raubtiere) in 4—5% Tumoren, beim Pferd (Huftier) nur in 0,5—0,8%. Diese Zahlen stehen in guter Übereinstimmung mit den vorstehenden.

Am besten analysiert sind naturgemäß die Laboratoriumssäugetiere: Kaninchen, Meerschweinchen, Ratte und Maus. Es ist vor allem sehr auffällig, daß das *Meerschweinchen* äußerst selten Tumoren aufweist (A. MAURY 1931, A. PEYRON 1931, WM. WOGLOM 1935, KRÖNING und WEPLER 1939). Soweit es sich überschauen läßt, sind bis 1938 nur 10 epitheliale und 10 nichtepitheliale

Tumoren beschrieben. An zweiter Stelle folgt das *Kaninchen*, bei dem nach FARDEAU (1931) bisher 73 Spontangeschwülste bekannt geworden sind. Bei der Ratte finden sich nach übereinstimmenden Angaben aus den verschiedenen Instituten und Laboratorien Tumoren in einigen Prozent. CURTIS, BULLOCK und DUNNING (1931) beschreiben in 7 Inzuchtstämmen bei 31 868 Ratten 426 Tumortiere (1,3%) mit 452 (1,4%) Tumoren. Bei der Maus ist der Anteil der mit Geschwülsten behafteten Individuen am höchsten. Noch weniger als bei der Ratte ist es indes möglich, *bestimmte* Prozentsätze anzugeben, da die in den Laboratorien gezogenen Mäuse, auch wenn es sich nicht gerade um Inzuchtstämme handelt, einen charakteristischen Hundertsatz von Geschwülsten aufweisen, je nach der genetischen Konstitution der Tiere und nach der Haltung.

Die Artunterschiede von Ratte und Maus sind mindestens zum Teil (s. u.) durch genetische Verschiedenheiten in Form einer unterschiedlichen „*allgemeinen Krebsdisposition*“ bzw. Krebsbereitschaft bedingt. Die Unterschiede zwischen dem Kaninchen und dem Meerschweinchen und gegenüber den Muriden sind als *Familienunterschiede* zu werten und offenbar auch zum Teil genetisch bedingt wie die *Ordnungsunterschiede* zwischen Raubtieren, Nagetieren, Huftieren, Beuteltieren und Affen.

Parallel zu den Verschiedenheiten in der spontanen Tumorrare: Meerschweinchen < Kaninchen < Ratte < Maus, geht im ganzen auch die *Induzierbarkeit von Tumoren durch krebs erzeugende Stoffe*. Nach C. C. TWORT und S. M. TWORT (1930) gelingt die Erzeugung gutartiger Hautgeschwülste mit Mineralölen bei diesen Tierarten in der gleichen Reihenfolge. In bezug auf die Reaktionshäufigkeit mit bösartigen Hauttumoren gilt die Folge: Meerschweinchen < Ratte < Maus < Kaninchen. Der Satz: „Wir halten das Epithel des Kaninchens für 1000000mal empfindlicher als das des Meerschweinchens“ (l. s. S. 495), gibt einen ungefähren Anhalt dafür, wie groß die Unterschiede in bezug auf die Entwicklung gutartiger Hautgeschwülste nach Mineralölpinselungen zwischen Meerschweinchen (s. auch MIESCHER 1935) und Kaninchen sind. Sie sind bei der Maus demgegenüber nur um etwa 100mal, bei der Ratte schon 3000mal so groß wie beim Kaninchen. Danach scheint wohl sicher, daß es bei den einzelnen Tierformen tatsächlich eine genetisch bedingte, verschieden starke, *allgemeine Krebsbereitschaft für Tumoren aus inneren Ursachen und für tumorinduzierende Noxen* gibt.

Neben dieser allgemeinen Krebsbereitschaft besteht indes noch eine besondere in bezug auf die Bereitschaft für einen bestimmten Tumortyp, eine „*Gewebsdisposition*“. Bei den einzelnen Tierarten und höheren Verwandtschaftsgruppen treten die epithelialen Tumoren (Carcinome) und nichtepithelialen Tumoren (Sarkome) in ganz unterschiedlicher Häufigkeit auf. Unter den im Zoologischen Garten von Philadelphia verstorbenen Arten wies die Häufigkeit des Vorkommens epithelialer Tumoren bei den Säugerordnungen folgende Reihenfolge auf (Tabelle 2): Affen > Beuteltiere > Raubtiere >

Tabelle 2. Häufigkeit der Epithelgeschwülste und der Bindegewebsgeschwülste der an Tumoren verstorbenen Tiere aus dem Zoologischen Garten in Philadelphia. (Nach RATCLIFFE.)

Ordnung	Anzahl gefundener Tumoren	Anzahl		Prozentsätze	
		epithelialer Tumoren	nicht- epithelialer Tumoren	epithelialer Tumoren	nicht- epithelialer Tumoren
1. Primates	10	9	1	90	10
2. Marsupialia	9	8	1	88,8	11,1
3. Carnivora	36	29	7	80,6	19,4
4. Rodentia	26	18	8	69,3	30,7
5. Ungulata	11	7	4	63,7	36,3

Nagetiere > Huftiere. Die Sarkome treten in umgekehrter Reihenfolge auf. Nach TEUTSCHLÄNDER (1920) sind entsprechend beim Pferd Sarkome ungleich häufiger als beim Hund, der besonders häufig Carcinome hat. Unter den Laboratoriumstieren ist die spontane Tumorate beim Kaninchen und beim Meer-schweinchen für eine sichere Entscheidung zu gering, ob bei ihnen Sarkome oder Carcinome häufiger sind. Dagegen ist ohne Zweifel die Ratte ein typisches „Sarkomtier“, die Maus ein „Carcinomtier“ (TEUTSCHLÄNDER). So fanden CURTIS, BULLOCK und DUNNING (1931) bei den 426 Ratten mit Spontantumoren mit insgesamt 452 Tumoren 185 (40,9%) Sarkome und 19 (4,2%) Carcinome sowie 30 (6,6%) Plattenepithelcarcinome, die übrigen waren anderer Histologie.

Tabelle 3. Häufigkeit einiger Manifestationsorte der Geschwülste in Prozent der insgesamt beobachteten Geschwülste bei Pferd, Rind und Hund. (Nach DOBBERSTEIN.)

	Pferd	Rind	Hund
Mamma	1,99	—	19,87
Niere.	8,86	7,11	1,13
Ovar.	1,26	7,11	0,49
Hoden	2,54	0,75	2,46
Mundhöhle	3,96	1,49	2,30
Magen	5,24	5,99	0,33
Darm	2,54	5,24	0,49
Leber	1,44	9,36	4,93
Lunge	4,16	5,99	4,11
Haut.	7,59	10,11	36,62

vor allem epitheliale Geschwülste vorkommen, Bindegewebstumoren sind bei der Maus recht selten. Auch auf carcinogene Stoffe reagiert die Maus leicht mit Epitheliumtumoren, die Ratte schlecht oder gar nicht. Dagegen ist es bei

Tabelle 4. Prozentsätze der Tumoren verschiedener Organe bei der Maus. (Nach M. SLYE.)

Organ	Tumoren %	Anzahl der Autopsien	Anzahl der Tumoren
Lunge	2,67	6 000	160
Leber	0,45	13 000	58
Magen	0,20	2 000	4
Hoden	0,15	19 000	28
Ovar.	0,06	39 000	22
Thyreoidea	0,04	61 700	23

der Ratte verhältnismäßig leicht, Bindegewebstumoren zu induzieren (s. u.).

Tabelle 5. Prozentsätze der Tumoren verschiedener Organe bei der Ratte. (Nach CURTIS, BULLOCK und DUNNING.)

Organe	Tumoren %	Anzahl der Tumoren
Mamma	0,22	69
Lunge	0,05	16
Magen	0,03	8
Hoden + Ovar	0,025	7
Leber	0,02	6

Außer der „allgemeinen Krebsdisposition“ und der „verschiedenen Gewebsdisposition“ ist innerhalb der verschiedenen Verwandtschaftsgruppen noch eine verschiedene Häufigkeit der Geschwülste in bezug auf die Lokalisation festzustellen, also eine „Organ-disposition“. Die Zahlen der in Gefangenschaft gehaltenen und an Tumoren verstorbenen Wildtiere sind zu gering, um sie auswerten zu können. Auffällig ist lediglich die Häufigkeit der Geschwülste des Magen-Darmtractus und des Urogenitalapparates gegenüber den anderen Organen, insbesondere der Haut. Für die Haustiere sei eine Zusammenstellung von DOBBERSTEIN gegeben (Tabelle 3), die zeigt, wie ungleich häufig bei Pferd, Rind und Hund verschiedene Organe erkranken.

Von den Laboratoriumstieren genaue Zahlen zu geben, ist wiederum deswegen schwierig, weil die meisten Angaben von solchen gewonnen sind, die, wie sich häufig später herausstellte, auf erblicher Grundlage einen mehr oder minder spezifischen Tumor entwickelten. Die Angaben von SLYE (1914—1935) (Tabelle 4) für die Maus sind daher nur als für ihre Zuchten spezifisch anzusehen, allerdings mit der Erweiterung, daß auch von anderer Seite ähnliche relative Zahlen beobachtet sind.

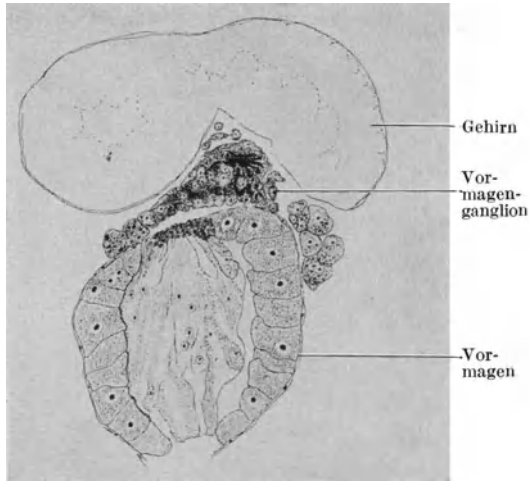
Die bei der Maus weitaus häufigsten Tumoren, die Mammargeschwülste, sind in der Tabelle 4 nicht mit aufgeführt, da darüber aus erblich nicht-

belasteten Stämmen keine Angaben vorliegen. Bei der Ratte fanden CURTIS, BULLOCK und DUNNING (1931) (Tabelle 5) keine Tumoren der Thyreoidea, ihre Befunde für die anderen, auch von M. SLYE besonders beobachteten Organe sind ganz andere (Tabelle 4).

Die herkömmliche Unterscheidung zwischen einer „*allgemeinen Krebsbereitschaft*“ oder „*Krebsdisposition*“, einer bestimmten „*Gewebsdisposition*“ und einer bestimmten „*Organdisposition*“ für die verschiedenen Tierarten und höheren Verwandtschaftsgrade ist wesentlich für die Wahl eines Versuchstieres bei Krebsversuchen, die auf die Verhältnisse beim Menschen Bezug nehmen sollen. Sie muß stets beachtet werden, wenn Schlüsse vom Tier auf den Menschen gezogen werden. Sie ist vom genetischen Standpunkt leicht und wohl auch ausreichend mit der innerhalb der Verwandtschaftsgruppen variierenden genetischen Konstitution erklärt. Die Fundierung dieser Erklärung bedarf indes noch eines erheblich größeren Materials, als es bis jetzt vorliegt.



a



b



c

Abb. 1a—c. a Die thorakalen Imaginalscheiben einer *Drosophila*-Larve mit einem l-Tumor in der vorderen (im Bilde oberen) Imaginalscheibe. b Längsschnitt durch den vorderen Körperabschnitt einer Drosophilalarve mit einem kleinen Tumor im Vormagen-ganglion. c Älterer Tumor im Vormagen-ganglion. (Nach STARK.)

III. Die Drosophila-Tumoren.

MARY B. STARK (1918) beschrieb einen im X-Chromosom bei Locus 0,1 — zwischen den bekannten Genen für gelbe Körperfarbe ($y = \text{yellow}$) und weiß-äugig ($w = \text{white}$) — gelegenen Letalfaktor l_7 , der die männlichen Larven infolge eines bei ihnen manifest werdenden Tumors zum Absterben bringt.

Anscheinend sterben alle Männchen, die das Letalgen besitzen. Homozygote Weibchen waren daher nicht herzustellen. Das l_7 -Tumorgen wird also bei den Männchen hundertprozentig realisiert, bei heterozygoten Weibchen dagegen nie.

Der Tumor nimmt seinen Ursprung von den thorakalen Imaginalscheiben

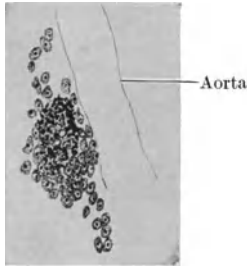


Abb. 2. Metastase des l_7 -Tumors in der Aortenwand. (Nach STARK.)



Abb. 3. Ein nach Injektion einer Tumorzellensuspension in LOCKEScher Lösung bei einer erwachsenen Fliege angegangenes Transplantat. (Nach STARK.)

(Abb. 1a), oder er ist im Ganglion des Vormagens (Abb. 1b und 1c) lokalisiert, auch die imaginalen Zellen der Speicheldrüsen der Imagines sowie die Nervenzellen

Tabelle 6. Transplantation einer Tumorzellensuspension des l_7 -Tumors in LOCKEScher Lösung in erwachsene Fliegen. Den Kontrollen wurde nur LOCKESche Lösung injiziert. (Nach STARK.)

	Anzahl der Transplantationen	Anzahl der Todesfälle infolge der Operation	Anzahl der Todesfälle infolge der Tumortransplantationen	Überlebende
Versuche . .	182	40 (36,69%)	60 (63,3%)	0
Kontrollen .	?	28	0	42

Der Tumor ist auf Larven und auf erwachsene Fliegen transplantabel (Abb. 3 und Tabelle 6). Er bringt die Transplantatträger spätestens eine Woche nach der Implantation zum Absterben. Die Geschwulst ist aber auch auf andere Insektenlarven übertragbar, sogar auf Käferlarven, also Vertreter einer anderen Insektenordnung. Systematisch sind diese beiden Insektengruppen den Raubtieren, Nagetieren, Affen und Huftieren unter den Säugern vergleichbar. STARKs erfolgreiche Experimente mit der

Tabelle 7. Transplantation des *Drosophila*-Tumors auf Larven des Mehlkäfers (*Tenebrio*). (Nach STARK.)

	Todesfälle infolge Operation in %	Todesfälle infolge Tumortransplantation in %
Injektion LOCKEScher Lösung .	25,9	0
Injektion von Normalzellen in LOCKEScher Lösung	62,5	0
Injektion von Tumorzellen in LOCKEScher Lösung	15,0	22,5

Larve des Mehlwurms (*Tenebrio molitor* L.) (Tabelle 7) unterscheiden sich in diesem Punkte wesentlich von den Transplantationsversuchen mit Säugetiergeschwülsten.

In dem geschilderten Tumorstamm trat später noch eine neue, ebenfalls melanotische Geschwulst bei den Larven auf, die durch ein recessives Gen im

des Perikardialplexus können ihn entwickeln. Die Tumorzellen sind meist mehr oder minder stark mit Melaninen beladen (s. Abb. 1). Die Geschwülste metastasieren, am häufigsten finden sich die Metastasen in der Dorsalaorta oder ihr dicht angelagert (Abb. 2).

III. Chromosom (Locus $25 \pm$) bedingt war. Sie erscheint, da sie autosomal und nicht letal ist, sowohl bei ♂♂ als bei ♀♀. Sie bringt die Larven nicht zum Absterben, diese metamorphosieren vielmehr normal. Das Tumorwachstum sistiert sogar bei den Imagines (Abb. 4). Nicht einmal die Lebensdauer der Erwachsenen ist vermindert. Insofern ist er also gutartig, seine Bezeichnung ist daher „benign“ (be_{III}). Histologisch ist er dem Letaltumor ähnlich (Abb. 4e und f). Dagegen geht er nicht von den Imaginalscheiben aus, sondern

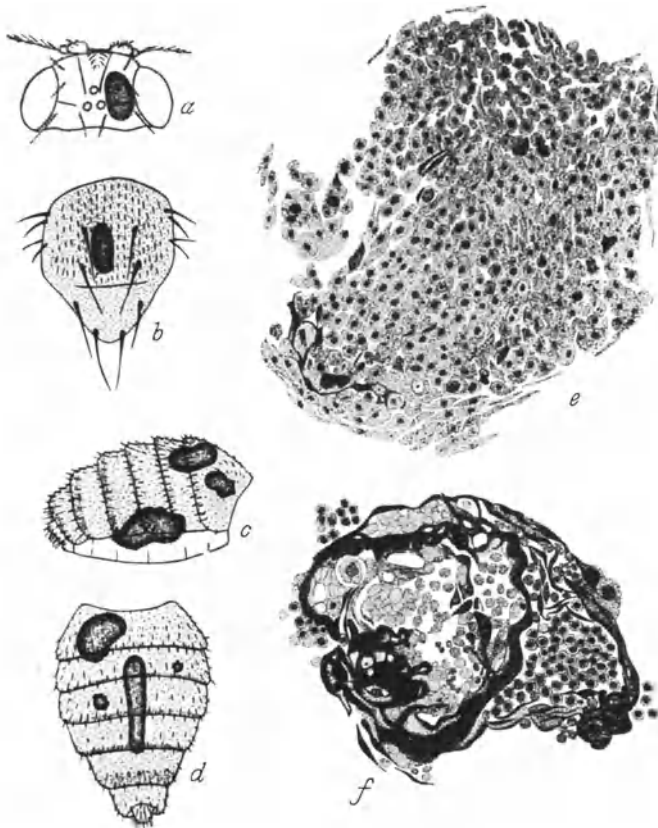


Abb. 4a–f. Der be_{III} -Tumor von *Drosophila* bei Imagines, in d eine Metastase in der dorsalen Aorta; e und f Histologie des Tumors. (Nach STARK.)

von unter der Hypodermis gelegenen, von dieser aber abstammenden Zellen. Bei 180 genauer untersuchten Larven fand er sich bei 97 im 12., bei 72 im 13. Larvalsegment. Bei den Imagines ist seine Lage sehr variabel. Er metastasiert meist in die Aorta (s. Abb. 4d). Er ist auf andere Larven transplantabel. Von 40 Implantationen gingen indes nur 2 (5%) an. Diese metamorphosierten aber mit dem Tumor, ihre Weiterzucht mißlang jedoch. Auch die Larven, denen der Tumor operativ entfernt war, können sich weiter entwickeln, sie gaben, als Imagines unter sich gepaart, Nachkommen, die wieder die Geschwulst hatten.

Die Geschwulst braucht nicht immer manifest zu werden, wenn ein Tier das $benign_{III}$ -Gen homozygot besitzt. Seine Penetranz ist beeinflussbar durch andere Gene, von denen eines im IV. Chromosom, ein anderes im II. Chromosom lokalisiert ist (BRIDGES und MORGAN). Die genaue histologische Untersuchung der *Drosophila*-Tumoren, insbesondere derjenigen früher Larvenstadien (STARK

1938) ergab, daß sie meistens aus ruhenden embryonalen Zellen entstehen. Solche Embryonalzellen werden bei der Entwicklung der Insekten häufiger, sogar noch bei den Imagines angetroffen.

Die beiden *Drosophila*-Tumoren sind einmal beachtenswert, weil sie das Vorkommen echter Geschwülste auch bei Wirbellosen klar und sicher beweisen. Zum anderen sind sie die beiden einzigen Geschwülste im Tierreich, die sicher durch Einzelgene bedingt sind. Endlich sind die sie bedingenden Faktoren jeweils einem bestimmten Chromosom und in diesem einem bestimmten Genlocus zugeordnet.

IV. Schmetterlingstumoren.

Im Anschluß an die *Drosophila*-Tumoren sei ein Einzelfall vom Auftreten von Geschwülsten bei der Schmetterlingsgattung *Pygaera* behandelt. FEDERLEY (1936) fand in einer bestimmten Zucht der Art *Pygaera pigra*, daß nur die Weibchen überlebten, daß dagegen sämtliche Männchen starben. Auch, als er die Weibchen dieser Zuchten wieder mit Männchen aus anderen Zuchten und mit Männchen der nahe verwandten Art *Pygaera curtula* paarte, schlüpfen wieder nur Weibchen, während die Männchen auf den Larvenstadien zugrunde gingen. Die Untersuchung dieser männlichen Larven ergab, daß sie ektodermale Tumoren in verschiedenen Geweben und Organen hatten. Am häufigsten fanden sich Tumoren frei schwebend in der Hämolymphe, ferner im ektodermalen Endteil des Darmes, in den Ganglien, in der Hypodermis, in den Endothelien des dorsalen Blutgefäßes und im Muskelgewebe.

Bei den Schmetterlingen sind die Weibchen heterogamet, sie besitzen ein XY-Geschlechtschromosomenpaar, die Männchen sind homogamet, sie haben ein XX-Geschlechtschromosomenpaar. In bezug auf die Geschlechtschromosomen zeigen die Schmetterlinge (und die Vögel) also die umgekehrten Verhältnisse wie alle anderen Tiere, bei denen das männliche Geschlecht heterogamet, das weibliche homogamet ist. Daher könnten die Tumoren durch einen im X-Chromosom gelegenen recessiven Erbfaktor bedingt sein, der nur bei XX-Tieren (Männchen) realisiert würde, dagegen nicht bei XY-Weibchen. Nun stammt aber natürlich ein X-Chromosom eines Männchens von der Mutter, das andere vom Vater. Die Väter der tumorkranken Männchen stammten aber aus solchen Zuchten, die nie Tumoren aufwiesen. Somit entfällt diese Erklärungsmöglichkeit, es entfallen auch andere Erklärungsmöglichkeiten, die die tumorbedingenden Gene im Y-Chromosom oder in einem Autosom vermuten. FEDERLEY nimmt daher an, daß die Tumoren vielleicht Abkömmlinge der Richtungskörper sind, die sich bei den Insekten vielfach selbständig weiter teilen und sogar bestimmte Organe bilden können. Er lokalisiert das Tumorgen im X-Chromosom und nimmt an, daß in solchen Eiern, bei denen sich in den drei Richtungskörpern 2 X- und 1 Y-Chromosom finden (Weibchen liefernde Eier), der Erbfaktor nicht realisierbar ist, daß dagegen in den Männchen gebenden Eiern mit 2 Y- und 1 X-Chromosom in den Richtungskörpern, diese Richtungskörper verschmelzen und sich weiter entwickeln und die Tumoren liefern. Diese Erklärung ist nicht sehr befriedigend, vor allem deswegen, weil sich in vielen ektodermalen Geweben die Geschwülste fanden, aber nie in den entodermalen Körperpartien, und nicht recht einzusehen ist, warum die sich weiter teilenden Richtungskörper nicht auch einmal dorthin verschleppt werden sollten.

Leider war eine nähere Analyse dieses zweifelsohne sehr interessanten Einzelfalles nicht möglich, da die Zucht abhanden kam.

V. Genetisch bedingte Tumoren bei Fischgattungsbastarden.

Die Fischgattungen *Platypecilus* und *Xiphophorus* (aus der Ordnung *Cyprinodontes*, Zahnkarpfen) sind nahe verwandt. Der Systematiker stellt sie nicht nur zu derselben Familie, sondern auch in die gleiche Unterfamilie. Kreuzungsversuche haben ergeben, daß die Bastardierung mehrerer Arten möglich ist. Von *Platypecilus maculatus* (GÜNTHER) und *Xiphophorus helleri* (HECKEL), dem Schwertfisch, sind sogar die Bastarde fertil und lassen sich sowohl unter sich gepaart weiterziehen (F₂) als auch bei der Rückkreuzung mit beiden Elternarten. HAEUSSLER (1928) und wenig später KOSSWIG (1929) beschrieben bei

den F_1 -Bastarden das Auftreten von melanotischen Geschwülsten, aber nur, wenn bestimmte Farbrassen von *Platypoecilus* benutzt wurden. Nicht jede dieser Bastardierungen erzeugte also Melanome. Wenig später als die beiden genannten Autoren berichtete GORDON (1931) über die gleiche Erscheinung.

Nach den nun vorliegenden Daten ergibt sich folgendes: Bei *Platypoecilus* gibt es eine Reihe von Chromatophoren in der Haut und in der Cutis, die jeweils von bestimmten Genen determiniert werden. Hier interessieren von diesen Chromatophoren lediglich die Macromelanophoren und Micromelanophoren. Erstere werden bedingt durch den dominanten, geschlechtsgebundenen Faktor Sp (Spotted = getüpfelt gescheckt), letztere durch den dominanten, autosomalen

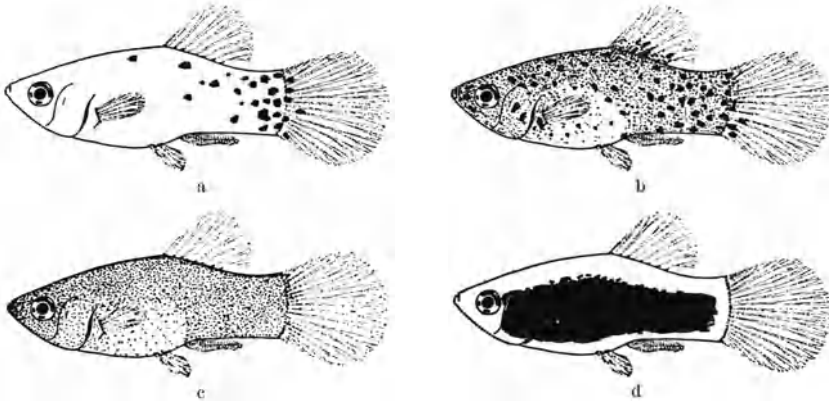


Abb. 5a—d. Farbrassen von *Platypoecilus maculatus*. (Nach GORDON.) a Spotted (Sp). b Stippled Spotted (St Sp). c Stippled (St). d Nigra (N).

Faktor St (Stippled = versprengt gescheckt). Ein Fisch Sp st st zeigt phänotypisch eine Anzahl größerer Farbtüpfel, die durch die Anwesenheit von Macromelanophoren charakterisiert sind, vornehmlich in der hinteren Körperregion (Abb. 5a). Ein Fisch sp sp St weist über den Körper versprengt viele kleine gefärbte Partien, die durch die Anwesenheit von Micromelanophoren gekennzeichnet sind, auf (Abb. 5c). Ein Tier Sp St (Abb. 5b) zeigt außer den Micromelanophoren mehr Macromelanophoren als ein Tier von der Formel Sp st st (Abb. 5a). Diese Übertreibung der Merkmalsverwirklichung („Exaggeration“ der angloamerikanischen Literatur) ist also durch die zusätzliche Anwesenheit des Gens St zu dem Gen Sp bedingt. Wird außer dem Gen Sp noch das Gen N (Nigra = schwarzer Seitenfleck, geschlechtsgebunden) in einen Fisch eingeführt (Abb. 5d), resultiert ein Tier, bei dem die durch die Macromelanophoren bedingten Farbflecke auf den Seiten des Fisches zu einem großen Fleck zusammenfließen.

Kreuzt man *Platypoecilus*-Tiere mit den Genen Sp und bzw. oder N und bzw. oder St mit *Xiphophorus* (s. Abb. 6A und B), so sind die Bastarde stärker pigmentiert als die Ausgangsrassen von *Platypoecilus*. Abb. 6a, b, c lassen erkennen, daß die Bastarde statt kleiner über dem Körper verteilter Farbtüpfel (entsprechend dem Genotyp Sp) wesentlich größere Farbflecken aufweisen: sie zeigen eine ausgesprochene Melanose. Diese artet bei einem Teil der Tiere (s. Abb. 6a, b, c) zu typischen Melanomen aus. Schnittuntersuchungen zeigen, daß sie ein ausgesprochen expansives Wachstum haben, in die benachbarten Gewebe infiltrierend wachsen und diese zerstören. Sie sind also ausgesprochen maligne, wenn auch Metastasen bisher nicht beobachtet wurden.

Kreuzt man die Bastarde mit dem *Platypoecilus*-Elter zurück, so ist diese Rückkreuzungsgeneration nicht mehr melanotisch. Es treten auch keine Tumoren auf. Kreuzt man die Bastarde mit dem *Xiphophorus*-Elter zurück, so

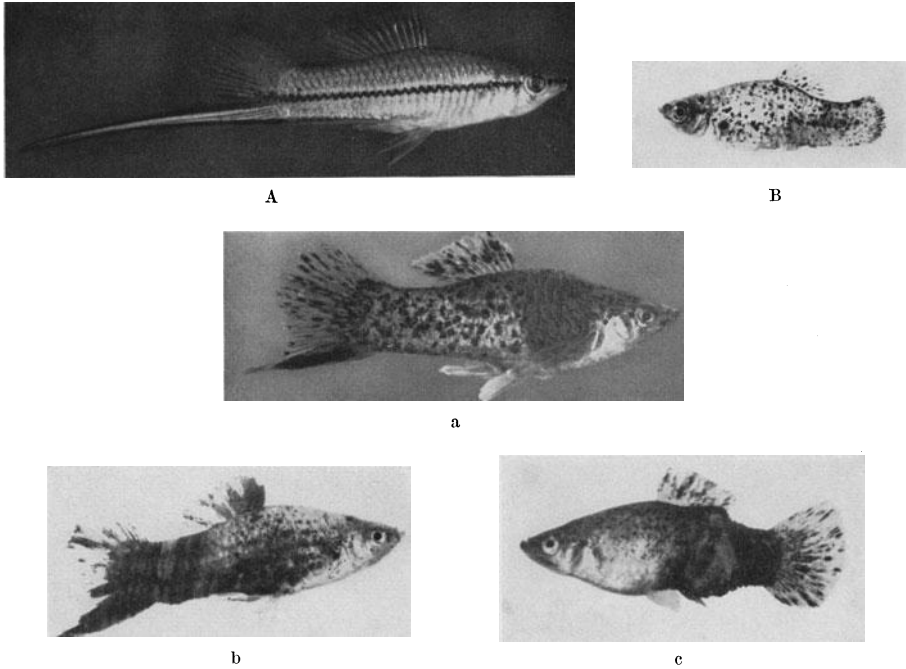


Abb. 6 A—B und a—c. A Männchen von *Xiphophorus helleri*. B Weibchen von *Platypoecilus maculatus* mit dem Gen Sp. a, b, c Bastarde aus ♀ A × ♂ B. a Mit einem Tumor auf der rechten Körperseite, hinter dem Kopfabschnitt. b Mit einem kleinen Tumor auf der ventralen Schwanzseite. c Mit einem großen Tumor auf der linken Körperseite (nach von KOSWIG zur Verfügung gestellten Originalphotos).

treten besonders stark melanotische Tiere auf, die besonders häufig zur Tumorbildung neigen (Abb. 7). Die F₂-Generation zeigt also Übergänge von normal gefärbten bis zu stark melanotischen Exemplaren. Aus diesen und aus anderen,

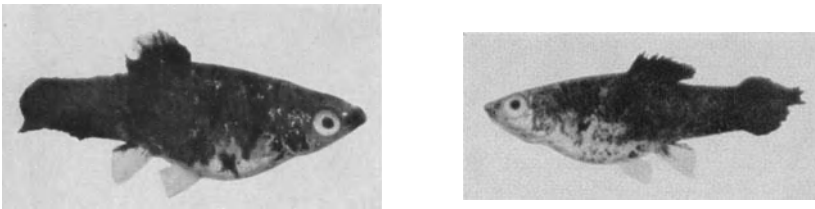


Abb. 7. 2 Tiere aus der Rückkreuzungsgeneration von F₁-Bastarden aus *Xiphophorus* × *Platypoecilus* Sp mit dem *Xiphophorus*-Elter. Bei dem linken Tier fehlt die Schwanzflosse infolge eines Melanoms, auch bei dem rechten Tier ist ein starker Tumor in der Schwanzregion zu erkennen (nach von KOSWIG zur Verfügung gestellten Originalphotos).

hier nicht angeführten Kreuzungen läßt sich dartun, daß die zur Melanose und bis zur Tumorbildung führende Merkmalsübertreibung der Gene Sp, N und St bedingt ist durch vom *Xiphophorus*-Elter in die Kreuzung eingebrachte Modifikationsgene. Die genaue Anzahl der beteiligten Modifikatoren ist nicht bestimmt. Nach KOSWIG und GORDON sind es indes wahrscheinlich mehr als zwei.

Neuerdings berichten BREIDER (1938, 1939) und GORDON (1938) unabhängig voneinander, daß sie schon bei Neugeborenen und bei Jungfischen, die noch keine Woche alt waren, Melanosen beobachten konnten. Beide Autoren haben außerdem nicht nur nach Kreuzung von *Platyopocilus maculatus* mit dem Schwertfisch Tumoren und Hypermelanosen gefunden, sondern auch bei der Kreuzung mit mehreren anderen *Platyopocilus*-Arten. BREIDER endlich fand Geschwulstbildungen bei *Platyopocilus maculatus* ohne Kreuzung mit *Xiphophorus*, wenn das dominante Farbgen Fuliginosus (Fu) homozygot vorhanden war. FuFu-Tiere sind fast über den ganzen Körper dunkel pigmentiert.

Überdies konnte BREIDER zeigen, daß die Geschwulstbildung nicht an das Vorhandensein von Macromelanophoren mit schwarzem oder braunem Pigment gebunden ist. Es gibt auch phänotypisch rein rote Genkombinationen, die trotzdem Geschwülste aufweisen. Ja, wenn man einen „Albinofaktor“ — ob dieser „Albinofaktor“ mit dem der Vögel und Säugetiere identisch oder nur gleichwirkend ist, bleibe dahingestellt — des Schwertfisches in die Kreuzung einbezieht, kann man sogar fast pigmentlose Fische mit Geschwülsten herstellen. Diese zeigen, daß es nicht die Pigmentbildung als solche ist, die für die Tumoren verantwortlich ist, sondern eine starke Vermehrung der das Pigment normalerweise enthaltenden Zellen, der Pigmentträger.

Eine genauere Analyse der Phänogenetik der Geschwülste bei den Gattungsbastarden von *Platyopocilus* und *Xiphophorus* hat uns in gemeinsamen Untersuchungen mit BREIDER davon überzeugt, daß nicht alle Tumoren, die bei diesen Bastarden auftreten, als echte Geschwülste aufgefaßt werden können. Anfangsstadien sind lediglich durch eine mehr oder minder starke Vermehrung der Pigmentträger ausgezeichnet. Solche *Hypermelanose* breitet sich zum Teil einfach auf die darunter gelegenen Gewebe, besonders auf die Bindegewebsstränge und auf die Muskulatur aus. Auch GORDON (1938) fand ähnliches bei den Geschwülsten der Jungfische. Wir sahen dann, wie auf weiteren Entwicklungsstadien die Vermehrung der Pigmentträger so stark wurde, daß sich örtliche Anhäufungen der Pigmentträger bildeten, die über die Körperoberfläche hinausragten und als mehr oder minder dicke *Melanome* imponierten. Das Wachstum dieser Melanome kann einerseits die Epidermis und die in ihr lagernden Schuppen zerstören, indem sie diese einfach verdrängen. Andererseits wachsen die Melanome penetrierend in das darunter gelegene Gewebe und die darunter gelegenen Organe ein. Metastasen finden sich jedoch nicht. Diese treten erst auf, wenn die Melanophoren zu sarkomartigen Zellen abändern. Solche *Melanosarkome* sind die Endformen der Geschwulstbildungen. Allerdings geht der Fisch meist schon an den Melanomen zugrunde. Echte, bösartige, zur Metastasenbildung befähigte Melanosarkome als Endstadien der Geschwülste sind selten.

VI. Die Mammatumorstämme der Maus.

Wenn man eine weibliche Maus mit einem Mammatumor vor dem Auftreten der Geschwulst zur Fortpflanzung bringt, so findet man meist auch unter den Nachkommen Tiere mit dem gleichen Tumor. Züchtet man diese konsequent in Bruder-Schwester-Inzucht weiter, so gelingt es unschwer, „erb-reine“ Stämme zu erhalten, in denen ein bestimmter Prozentsatz der Weibchen Mammatumoren entwickelt.

Durch streng durchgeführte Bruder-Schwester-Inzucht werden die Mitglieder eines Stammes in aufeinanderfolgenden Generationen immer erbgleicher. Nimmt doch der Prozentsatz derjenigen Gene, die in einer bestimmten Inzuchtgeneration in heterozygotem Zustand vorhanden sind mit jeder folgenden Bruder-Schwester-Inzuchtgeneration um 19,1% (WRIGHT 1921, 1933) ab. Der Anteil homozygoter Faktoren nimmt entsprechend zu. Es gelingt auch bei Säugetieren durch Bruder-Schwester-Inzucht, wenn sie konsequent und hinreichend lange betrieben wird, in allen Genen homozygote Tiere zu erzielen,

und zwar in praktisch beliebiger Anzahl, wenn man von den neu auftretenden Mutationen absieht. Gerade unter den Mäusetumorstämmen sind mehrere, die 40—80 Bruder-Schwester-Inzuchtgenerationen hinter sich haben. Sie bieten die Gewähr, daß die Einzeltiere in allen Erbfaktoren homozygot sind, daß sie also eineiigen Zwillingen völlig entsprechen.

Bei diesen Mammatumorstämmen bekommen trotz völlig gleichen Genotyps nicht alle Mäuse im Laufe des Lebens einen Krebs. Es sind zwar einige wenige Stämme beschrieben, deren Weibchen zu 100% einen Mammatumor entwickeln, sie sind selten. Meist liegt der Prozentsatz zwischen 0% und 100%, er ist bei gleicher Haltung und Fütterung konstant. Weibchen *mit* Tumoren und solche *ohne* Tumoren haben unter ihren Nachkommen den gleichen, dem Tumorstamm eigenen Prozentsatz tumorkranker Nachkommen. Die Männchen erkranken nie. Daraus erhellt, wie ungemein wichtig und ausschlaggebend die erbreinen Inzuchtstämme gerade für die Tumorforschung sind.

Da Haltung und Fütterung von Einfluß auf die Tumorraten sind, sind nur Stämme aus demselben Laboratorium unmittelbar vergleichbar. Dazu sei

Tabelle 8. Todesalter der an Krebs und aus anderer Ursache verstorbenen Tiere der Mammatumorstämme D, A—RO, A—FC und Z. (Nach BITTNER.)

Stamm	Mittleres Alter der Tumortiere	Mittleres Alter der Nichtkrebstiere
D	10,6 ± 0,05	9,5 ± 0,06
A—RO	12,3 ± 0,13	9,1 ± 0,19
A—FC	11,5 ± 0,12	9,6 ± 0,47
Z	10,7 ± 0,16	8,8 ± 0,19

auf die 3 Stämme D, A und Z des *Jackson Laboratory in Bar Harbor* von C. C. LITTLE und seinen Mitarbeitern zurückgegriffen (MURRAY 1934, BITTNER 1935a und b, BITTNER und MURRAY 1936). Der Stamm D [oder db nach den Farbgenen d = dilute (verdünnt) und b = braun] wird seit 1909 in Bruder-Schwester-Inzucht gezogen, der Stamm A (ein Albinostamm) seit 1921 und der Stamm Z (oder C₃H), ein aguti (wildfarbener) Stamm, seit 1918. Von Stamm A werden zwei Unterstämme gehalten mit verschiedener Fütterungsweise (s. unten), ihre Bezeichnungen sind A—~~RO~~ und A—FC.

Das mittlere Todesalter der Krebstiere und krebsfreien Tiere zeigt Tabelle 8. Die Unterschiede zwischen dem Todesalter der Nichtkrebstiere aus den Stämmen D und Z einerseits und den beiden Unterstämmen des Stammes A sind statistisch gesichert. Dagegen ist nur der Unterschied in dem Todesalter der Krebstiere von Stamm Z gegenüber D und A—RO statistisch gesichert und der von D gegenüber A—RO. Krebstiere haben danach und nach allen anderen vorliegenden Beobachtungen ein höheres Alter als Nichtkrebstiere. Vergleicht man mit diesen Daten die Kurvenscharen der Abb. 8, so erkennt man, daß besonders bei Stamm D häufig Carcinome im frühen Alter auftreten, während Spätkrebs bei D selten sind, obwohl D ein relativ hohes mittleres Krebsalter hat (s. Tabelle 8). Mehr als durch die Mittelwerte aus den Sterbedaten der Krebstiere sind also die Stämme charakterisiert durch die jeweiligen Kurven des zeitlichen Auftretens der Tumoren. Das hat dazu geführt, daß MURRAY ein anderes Maß für die Beziehung von Krebs und Auftreten in einem bestimmten Alter wählt, das er als „Krebserwartung“ („the expectation of cancer“, MURRAY 1934, S. 587) bezeichnet. Er berechnet für jede Altersperiode, d. i. für jeden Monat, einmal den gesamten Bestand der weiblichen Mäuse, und zweitens diejenigen, die in der betreffenden Periode und in den folgenden an Krebs eingehen. Als Maß für seine Krebserwartung nimmt er den Prozentsatz der letzteren von den ersteren. So liegen seinen Untersuchungen über den D-Stamm aus der Altersperiode von 3,5 Monaten (= Anfang 3. bis Anfang 4. Monat), bei der erstmalig im D-Stamm Tumoren manifest wurden, 2251 Mäuse zugrunde, von denen 1318 (58,6%) in der Folge an Krebs starben. Bei 4,5 Monaten waren die entsprechenden Zahlen 2239 — 1314 — 58,7% usw. Alle diese Zahlen für

die 4 Stämme geben die Kurvenscharen der Abb. 9. Groß ist hier die Ähnlichkeit in dem Kurvenverlauf der Stämme D und A—RO. Nicht nur, daß von 4,5 bis 16,5 Monaten eine andauernde, in der Größe praktisch sich gleichbleibende

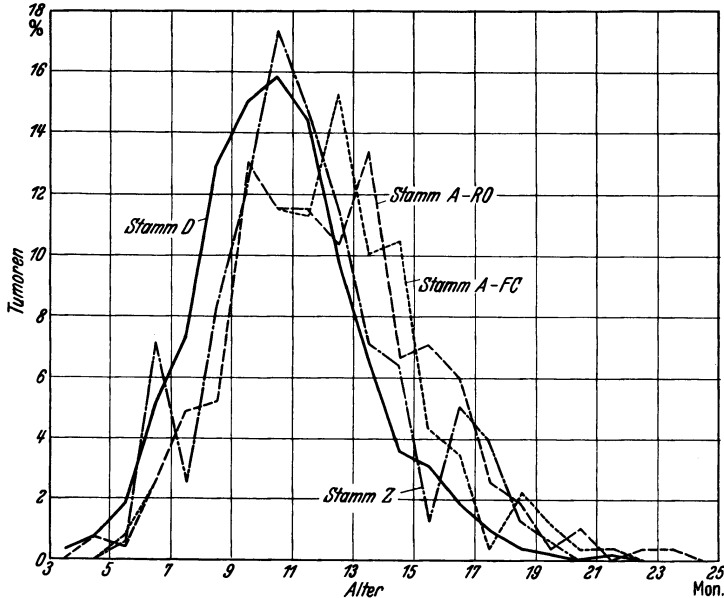


Abb. 8. Das Alter der Mäuse beim Auftreten der Tumoren in den Mammatumorstämmen des JACKSON Laboratory. — Stamm D, — — — Stamm A—RO, ···· Stamm A—FC, — · — · Stamm Z. (Nach MURRAY und BITTNER.)

Zunahme in der Krebsfrequenz zu beobachten ist, auch der anschließende Abfall bis 19,5 bzw. 20,5 Monaten ist recht ähnlich, ebenso wie die anschließende Zunahme auf 100%. Demgegenüber hat der Stamm Z von 4,5 Monaten bis

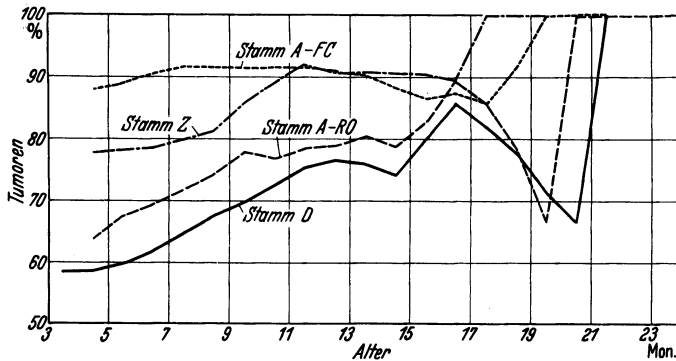


Abb. 9. Die Krebswartung in den verschiedenen Altersperioden bei den Mammatumorstämmen des JACKSON Laboratory. — Stamm D, — — — Stamm A—RO, ···· Stamm A—FC, — · — · Stamm Z. (Nach MURRAY und BITTNER.)

11,5 Monaten eine ansteigende Tumorrare, die dann bis 16,5 Monaten konstant bleibt, um bei 17,5 Monaten auf 100% zu steigen. Wiederum ein anderes Bild bietet der Stamm A—FC. Bei ihm ist die Krebshäufigkeit von 4,5 bis 13,5 Monaten praktisch gleich hoch, dann folgt ein geringer Abfall bis 17,5 Monate und dann eine im Verhältnis zu den 3 anderen Stämmen relativ weniger steile Zunahme auf 100%. Diese Kurven für die Krebswartung in den verschiedenen Lebensaltern charakterisieren das Auftreten des Carcinoms besser als

irgendwelche anderen Kurven und Zahlenangaben. Es erhellt wohl auch aus diesen Beobachtungen, daß die Krebsfrequenz in den verschiedenen Stämmen:

Stamm D	— 58,6%	Stamm A—FC	— 88,0%
Stamm A—RO	— 63,9%	Stamm Z	— 78,0%

die tatsächlichen Verhältnisse über den zeitlichen Ablauf des Auftretens der Geschwülste überhaupt nicht widerspiegeln. Dieser Ablauf aber ist überaus kennzeichnend für die einzelnen Tumorstämme, jedenfalls mehr als die Prozentzahlen. Die Unterscheidung von Stämmen mit „hohen“ und „niederen“ Tumorraten besagt wenig, wenn man den Zeitfaktor nicht beachtet und nicht in Rechnung setzt.

Gegenüber tumorarmen Stämmen haben die Mäuse der Stämme mit hoher Mammatumorfrequenz mit ansteigendem Alter einen deutlichen Abfall im

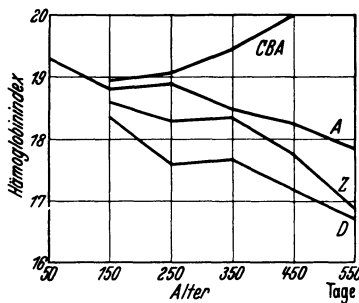


Abb. 10. Abnahme des Hämoglobingehalts des Blutes mit dem Alter der Mäuse bei 3 tumorreichen Stämmen A, Z und D im Vergleich zu dem Hämoglobingehalt des Blutes der Tiere eines tumorarmen Stammes (CBA). (Nach STRONG.)

Hämoglobingehalt des Blutes (s. Abb. 10) (STRONG 1936a, STRONG und FRANCIS 1937, FRANCIS und STRONG 1938). Dies ist nicht der einzig nachweisbare Unterschied zwischen Krebsstämmen und krebsfreien Stämmen. FEKETE fand nämlich noch einen weiteren Unterschied zwischen Mäusen aus Mammatumorstämmen und aus tumorfreien Stämmen. Während die einzelnen Teile des Brustdrüsenapparates nichtsäugender Weibchen histologisch völlig gleich sind, ist bei säugenden Weibchen aus Mammatumorstämmen immer ein Teil der Brustdrüsen nicht an der Lactation beteiligt. An diesen Stellen findet keine Milchsekretion statt. Dies sind aber gerade diejenigen Partien, in denen sich die Geschwülste finden. Sie

nehmen also ihren Ursprung aus solchen Geweben, die eigentümlicherweise bei der Laktation gar nicht zur Funktion kommen. Auch im endokrinen System sind Unterschiede bei Mäusen aus Mammatumorstämmen und tumorfreien bzw. tumorarmen Stämmen gefunden. CRAMER und HORNING fanden, daß das Nebennierenmark bei Tumormäusen Degenerationskerne von brauner Färbung enthält, die bei Mäusen aus tumorfreien Stämmen fehlen. Außerdem konnten sie dartun, daß diese Degenerationskerne bei Stämmen mit hoher Tumorraten sich häufiger finden, größer sind und sich sowohl bei den Weibchen als bei den Männchen finden, während Tiere aus Stämmen mit geringerer Geschwulstfrequenz diese Degenerationsstellen seltener aufweisen und sie überdies auf die Weibchen beschränkt sind. Für die übrigen Beziehungen der Hormone auf die Entstehung der Tumoren sei auf die Zusammenfassungen von LACASSAGNE (1939), FREKSA (1939) und GARDNER (1939) (vgl. auch BAGG und HAGOPIAN 1939, sowie LOEB und KIRTZ 1939) verwiesen.

Der Abfall im Hämoglobingehalt setzt nicht mit dem Auftreten eines Tumors ein. Er findet sich bei den Tumorstämmen der Maus sowohl bei den Tieren, die einen Krebs bekommen, als bei den krebsfreien Tieren. Bei den Krebsmäusen ist er also unter Umständen nachweisbar, bevor eine Geschwulst realisiert ist. STRONG (1938) gelang es, theoretisch den Zeitpunkt zu bestimmen, wenn ein Tumor tatsächlich auftritt. Er ist offenbar 3—4 Wochen bereits vorhanden, bevor er palpabel ist. Mit dem Einsetzen des Geschwulstwachstums geht dagegen eine Änderung im elektrischen Potential verschiedener Stellen der Körperoberfläche der Mäuse unmittelbar einher (BURR, SMITH und STRONG 1938, BURR, STRONG und SMITH 1938). Der Eintritt der Änderung entspricht vielleicht dem Manifestwerden des Tumors, wie unter anderem auch Versuche über Tumorinduktion

mittels Methylcholanthren zeigen. Unabhängig von dieser Änderung im elektrischen Potential verschiedener Körperoberflächenpartien fand sich übrigens auch ein Unterschied zwischen Mäusen aus Tumorstämmen und tumorfreien Stämmen in der Stärke der elektrischen Spannung verschiedener Körperpartien.

Sehr eingehend sind für die 4 Stämme D, Z, A—FC und A—RO die Zuchtdaten in bezug auf ihre Beziehung zu der Tumorfrequenz untersucht. Die Wurfgröße, die von Stamm zu Stamm verschieden ist und naturgemäß auch bei den Weibchen der einzelnen Stämme variiert, sowie der Prozentsatz der Jugendsterblichkeit während der Säugezeit haben keine Beziehung zur Geschwulstrate. Auch das Alter der Mutter bei der ersten Geburt ist ohne Beziehung hierzu.

Dagegen ist der Prozentsatz der Tumoren bei Zuchtweibchen gegenüber virginell gehaltenen Tieren verschieden. Hier sei auch gleich eingeschaltet, daß die Ovariectomie die Tumorrare wesentlich beeinflusst. MURRAY (1936) teilte im Alter von 8 Monaten aus dem D-Stamm bis dahin zur Zucht verwandte Weibchen in 3 Partien: die einen wurden in der Folge weiter zur Zucht verwandt, die anderen wurden von den Zuchtmännchen isoliert, die dritten kastriert.

Abb. 11 zeigt, daß bei den Zuchtweibchen die Krebserwartung nach diesem Zeitpunkt konstant zunimmt, bei den nicht mehr zur Zucht verwendeten Tieren viel weniger zunimmt und bei den kastrierten Tieren konstant bleibt. Parallel mit dieser unterschiedlichen Krebsrate ändert sich das mittlere Lebensalter der Mäuse der 3 Gruppen (Abb. 12). Die Kastrierten leben nach der Operation länger als die Nichtzuchtweibchen, diese wiederum länger als die Zuchtweibchen. Mithin sind einmal Trächtigkeit und Säugen von Einfluß auf das Lebensalter, zum anderen auf die Tumorrare, mit anderen Worten, die Tumorrare wird beeinflusst durch den Status der Milchdrüsen, besser durch ihre physiologische Tätigkeit. Diese andererseits wird — wie wir ja auch aus anderen Versuchen wissen — kontrolliert durch die Overtätigkeit. Dementsprechend haben frühe Kastrationen (im Alter von 4—6 Wochen) und von Lebensbeginn an virginell gehaltene Weibchen (s. auch SUNTZEFF, BURNS und MOSKOP, 1937 u. a.) eine noch weiter herabgesetzte Tumorrare als die Weibchen in den eben zitierten Versuchen.

Werden Männchen im Alter von 4—6 Wochen kastriert (MURRAY, s. auch für andere Tumorstämme CORI 1926 und LATHROP und LOEB 1916), so werden auch bei ihnen keine Tumoren manifest. Nur MURRAY erhielt unter 251

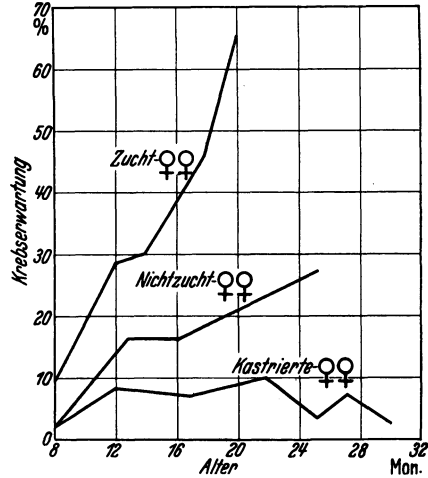


Abb. 11. Die Krebserwartung von Zuchtweibchen vom 8. Monat ab, von im Alter von 8 Monaten von den Männchen isolierten Weibchen und von im Alter von 8 Monaten kastrierten Weibchen im D-Mäusestamm. (Nach MURRAY.)

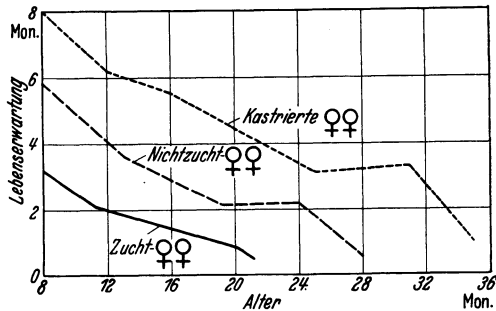


Abb. 12. Die Lebenserwartung von Zuchtweibchen vom 8. Monat ab, von im Alter von 8 Monaten von den Männchen isolierten Weibchen und von im Alter von 8 Monaten kastrierten Weibchen im D-Mäusestamm. (Nach MURRAY.)

kastrierten Männchen einmal einen Mammatumor. MURRAY ging indes weiter, indem er 210 ♂♂ kastrierte, ihnen aber subcutan ein Ovar von einer Schwester implantierte. Davon bekamen 38 ♂♂ (18,09%) einen Tumor, und zwar annähernd in dem gleichen Alter wie virginelle ♀♀. LACASSAGNE (1933, 1936), BURROWS (1935) u. a. (s. auch GARDNER, SMITH, ALLEN und STRONG 1936) injizierten jugendlichen Männchen schon von den ersten Lebenstagen ab große Follikulindosen, ohne die Tiere vorher zu kastrieren, und erhielten ähnlichen Erfolg. Gibt man solche Follikulindosen von Jugend an virginell gehaltenen Tumoreweibchen (SUNTZEFF, BURNS und MOSKOP, 1937), so steigt die Tumorfrequenz wieder beträchtlich. Da das Follikulin des Ovars den Brunftzyklus mitdeterminiert und da dieser erblich bedingt ist, bestand die Möglichkeit, daß die Weibchen aus Mammatumorstämmen einen anderen Geschlechtszyklus hatten als aus anderen Stämmen. Dies ist aber nicht der Fall (SUNTZEFF, BURNS, MOSKOP und LOEB 1935, 1936; BONSER 1935).

In allen bisher genannten Experimenten ist primär die hormonale Gonadentätigkeit durch die Eingriffe sowohl bei den virginell gehaltenen Tieren als auch bei den Kastrationen und Implantationen als auch durch die Hormoninjektionen variiert worden. Ihrerseits beeinflusste die hormonale Ovarfunktion die Tätigkeit des Mammarapparates. Man hat andererseits *direkt die Mammardrüsen zu beeinflussen versucht*. Dazu sei vorweggenommen, daß sich histologisch weder während der Entwicklung noch im Bau der fertigen Drüsen zwischen Weibchen aus Mammatumorstämmen und solchen aus Stämmen, in denen keine Mammatumoren auftreten, irgendwelche Unterschiede ergeben haben (GARDNER und STRONG 1935), wenn man von den oben genannten Befunden FEKETE'S über während der Lactation ruhende Mammapartien absieht. Bindet man aber 10 Tage alten weiblichen Mäusen die Zitzen einer Seite ab — FEKETE und GREEN (1936) wählten die rechte Seite bei 49 weiblichen Mäusen des D-Stammes —, so bilden sich besonders häufig an dieser Seite die Geschwülste aus. 40 der Mäuse von FEKETE und GREEN entwickelten Mammargeschwülste, davon 15 Tiere ausschließlich auf der rechten (operierten) Seite, nur 3 dagegen ausschließlich auf der linken (nichtoperierten) Seite, während 15 auf beiden Seiten Carcinome aufwiesen (s. auch BAGG und ADAIR 1925 und BOGEN 1935, zitiert bei FEKETE und GREEN). Die Blockierung der Zitzen von Weibchen aus Stämmen ohne, besser mit sehr geringer Tumorrates ohne Einfluß auf das Auftreten von Mammargeschwülsten.

Außer durch Beeinflussung der Ovarial- und Mammarfunktion ist die *Tumorfrequenz durch die Fütterung beeinflussbar*. Die oben genannten Unterstämme des A-Stammes — A—RO und A—FC — sind nur durch die Art des Futters, das ihnen geboten wurde, verschieden (BITTNER 1935c). Die oben gezeigten Unterschiede in der Gesamtumorrates sowohl als in dem zeitlichen Auftreten der Tumoren (Abb. 8 und 9) sind dadurch bedingt. Beim A—RO-Unterstamm bestand die Grundkost aus gequetschten Haferflocken (Rolled Oats = RO) mit bestimmten Zusätzen, wie Trockenmilch, gemahlenem Trockenfleisch und Salz. Dem A—FC-Unterstamm wurde Purinafuchskuchen (Fox Chow = FC) gegeben, ein Backpräparat aus Mehl, Fleisch, Hanf- und Rübsamen sowie Lebertran (BITTNER 1935). An der Wurfgröße, Wurffolge und an der Sterblichkeit bei der Geburt und in verschiedenen Lebensaltern zeigte BITTNER (1936), daß die Purinanahrung für den A-Stamm ungleich günstiger ist als die Haferflockenkost. Es bekämen danach besonders gut genährte und infolge der Nahrung besonders gut konstituierte Tiere eher einen Tumor als die anderen! Andererseits aber leben die mit Haferflocken ernährten Tiere länger. Es könnte mithin auch die Lebensverlängerung sich auf die Krebsrate in irgendeiner Weise auswirken, direkt oder indirekt.

STRONG (1932, 1934, 1935a, 1936a und b) setzte Mäusen (D-Stamm und A-Stamm) in einem bestimmten Alter zu dem Normalfutter einige Tropfen Wintergreenöl hinzu. Nach dem Einsatz des Zusatzes war die Tumorrates der Versuchstiere wesentlich geringer als die der Kontrollen, erstere entwickelten in einem Versuch 27,8% Tumoren, letztere 75,0%. Dieser Unterschied setzte 8 Wochen nach der Zusatzfütterung ein, bis dahin war die Geschwulstfrequenz die gleiche. Die Zusatzfütterung erhöhte weiterhin die Zeit, die von dem ersten Auftreten der Tumoren bis zum Exitus der Tiere verstrich. Der Krebs wuchs also viel weniger rapid. Histologisch war das Stroma viel stärker entwickelt als bei den Kontrollen (Abb. 13), bei denen das Carcinom viel solider war. Auch ein Zusatz von Thymianöl (STRONG 1935b) und von Nelkenöl (STRONG 1935c) setzte

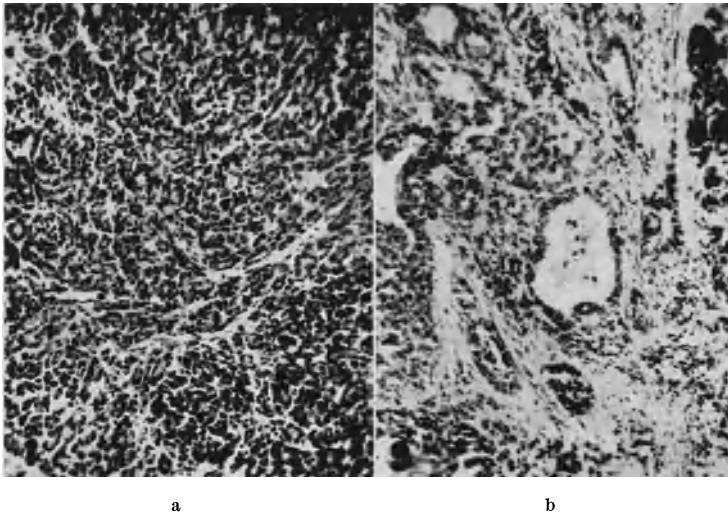


Abb. 13a und b. a Normaler Mammatumor. b Mammatumor mit reicher Stromaentwicklung nach Zusatz von Wintergreenöl zur Grundkost. (Nach STRONG.)

die Tumorrates herab. Die 3 zusätzlichen Mittel erhöhten das mittlere Lebensalter der Versuchstiere erheblich. Also auch hier geht eine Lebensverlängerung mit einer Herabsetzung der Tumorrates einher.

Die weitere Suche nach dem wirksamen Bestandteil des Wintergreenöles (STRONG 1938, 1939) ergab folgendes:

Methylsalicylat, der Hauptbestandteil dieses Öles, beeinflusst das Tumorstadium bei A-Mäusen mit Spontan-tumoren nicht. Auch erwies sich eine Fraktion des Wintergreenöles, deren Siedepunkt oberhalb dem des Methylsalicylates lag, als unwirksam. Dagegen war das Wachstum der Geschwülste stark gehemmt bei solchen Tieren mit Spontan-tumoren, die eine Fraktion des Öles erhielten, deren Siedepunkt unter dem des Methylsalicylates lag. Als wirksamer Bestandteil dieser Fraktion erwies sich Heptylaldehyd, aber nur, wenn er zweimal bei 152,2—153,2° C destilliert war und der Heptylaldehyd nach täglicher Entnahme aus dem betreffenden Fläschchen mit CO₂ überschüttet wurde und das Mittel kalt aufbewahrt wurde. Trotzdem war er nach einem Stehen von mehr als einer Woche unwirksam. Der Heptylaldehyd wurde unmittelbar dem Futter zugesetzt, und zwar kam 1 Tropfen auf 2 g eines täglich verabfolgten Standardfutters. Die Wirkung des Heptylaldehyds setzte erst etwa nach 8-tägiger Fütterung der Tiere mit dem Heptylaldehydzusatz ein. Das Tumorstadium war gegenüber unbehandelten Kontrollen gehemmt. In einer Anzahl von Fällen kam es sogar zu einer fast vollständigen Auflösung der Tumoren, jedenfalls waren die Tumoren bei Versuchsende nicht mehr palpabel. Nach dem Aussetzen der Heptylaldehydkur rezidierten sie indes und waren eigentümlicherweise gegen eine neue Kur resistent. Die subcutane Injektion unverdünntem Heptylaldehyds erzeugte Nekrosen. In eigenen Versuchen wurde Heptylaldehyd in Sesamöl gelöst, wir bekamen indes danach ebenfalls

starke Ulcera, die eine derartige Applikationsart verhinderten. Dagegen war diese Behandlungsart bei Hunden mit Spontantumoren (STRONG und WHITNEY) von bestem Erfolg begleitet. Mehrere der Tumoren zeigten vollständige Regressionen.

Da nach STRONG Heptylaldehyd eine sehr wenig stabile Substanz ist, die leicht oxydiert oder polymerisiert wird, setzte er drei Teilen Heptylaldehyd ein Teil Methylsalicylat zu, da im Wintergreenöl vorhandenes Heptylaldehyd sich ja anscheinend nicht verändert und Methylsalicylat der Hauptbestandteil des Wintergreenöles ist. Der Erfolg auf das Tumorstadium war noch günstiger als die Wirkung des reinen Heptylaldehyds. Bei 45 Mäusen des A-Stammes mit Spontantumoren, die die Mischung von Heptylaldehyd und Methylsalicylat erhielten, ging die Größe der Tumoren bei 20 Mäusen (44,4%) wesentlich zurück. Bei 12 Mäusen (26,6%) verschwanden die Tumoren vollständig, bei 9 von diesen Mäusen zeigten sich auch keine Rezidive, nachdem sie später das Normalfutter erhalten hatten. Der Unterschied im Behandlungserfolg läßt sich damit erklären, daß die Tumoren — es handelte sich indes mit Ausnahme der Hundetumoren stets um Mammatumoren — verschieden reagieren. Solch ein verschiedenes Ansprechen verschiedener Tumoren auf ein und dasselbe Mittel zeigt sich auch bei der Behandlung mit Colchicin

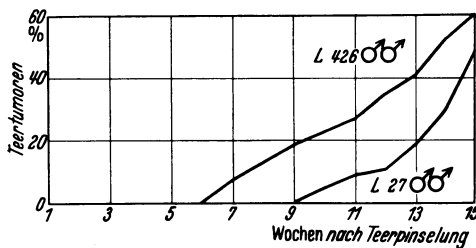


Abb. 14. Häufigkeit von Teertumoren bei Männchen zweier Linien (L 426 und L 27) desselben Mäuseinzuchtstammes. (Nach KREYBERG.)

(LITS, KIRSCHBAUM und STRONG 1938a, b), das bei leukämischen Tumoren des C_3H -Mäusestammes stark wirksam war, während andere Tumoren sich als refraktär erwiesen.

Diese Versuche über die Beeinflussung des Tumorstadiums durch die genannten chemischen Stoffe sind nicht nur deswegen beachtenswert, weil es hier erstmalig überhaupt gelungen ist, ohne Operation oder Strahlenbehandlung Geschwülste zur Rückbildung zu bringen, sondern sie

verdienen gerade das Interesse des Genetikers, weil die Wirksamkeit bei verschiedenem Genotyp der Versuchstiere ganz andersartig ausfallen kann. Wie oben erwähnt, war Methylsalicylat bei den Tumoren der Mäuse des A-Stammes wirkungslos. Dagegen erwies sich Methylsalicylat bei den Geschwülsten des CBA-Stammes, eines anderen Mäuseinzuchtstammes mit Mammatumoren, als eine, das Geschwulstwachstum stark hemmende Substanz, so daß mit Methylsalicylat gefütterte Tumorträger länger überlebten als die Kontrollen (STRONG 1939). Außerdem vertragen die CBA-Tiere Methylsalicylat besser als A-Mäuse. Man konnte ihnen davon erheblich größere Dosen geben.

Wie verhalten sich die *Mammatumorstämme gegenüber tumorfreien Stämmen bei der Einwirkung krebserzeugender Noxen*? Reagieren die Mammatumorstämme leichter? Diese Fragen sind noch nicht restlos geklärt. Ist das einwirkende Mittel stark karzinogen, so kann anscheinend bei lange genug andauernder Einwirkung jede Maus verhältnismäßig rasch zur Krebsbildung veranlaßt werden. Bei weniger stark karzinogenen Stoffen bestehen bei verschiedenen Inzuchtstämmen offenbar Verschiedenheiten. So fand KORTEWEG (1933), daß Stämme mit niedriger Tumorrare eine größere Latenzzeit bis zur Carcinombildung nach Teerpinselung benötigen. Bei anderen Stämmen fand MURRAY (1933) solche Unterschiede jedoch nicht. KREYBERG baute, von einem Ausgangspärchen ausgehend, zwei Inzuchtlinien auf, von denen die eine (L 426) eine niedrigere spontane Mammatumorrare hatte, die andere (L 27) eine hohe. Die Linie mit hoher Geschwulstfrequenz bekam eher und häufiger Teercarcinome als die Linie mit niedriger spontaner Tumorrare (Abb. 14). Danach ist der allgemeine Eindruck, daß zwar meistens die Mammatumorstämme auch leichter auf karzinogene Stoffe ansprechen, mindestens treten die Geschwülste zeitlich früher auf. Indes sind die Versuche noch nicht ganz überzeugend.

Neuerdings hat ANDERVONT (1938) die Frage an verschiedenen Inzuchtstämmen mit verschieden hohen Raten an Mammatumoren und an Lungen-

tumoren zu entscheiden gesucht. In seinen Versuchen zeigten die einzelnen Stämme eine ganz bestimmte Rangfolge in bezug auf das Erscheinen von Geschwülsten nach subcutaner Injektion tumorinduzierender Substanzen. Diese Reihenfolge war im ganzen unabhängig von der spontanen Mammatumorrage der Stämme. Immerhin zeigte der Stamm mit der höchsten Mammatumorfrequenz (Stamm C₃H = 95—100% Mammatumoren) die größte Empfindlichkeit gegenüber der Injektion tumor erzeugender Kohlenwasserstoffe. Andererseits fand sich bei den Tieren dieses Stammes eine relativ hohe Anzahl von Lungentumoren nach der Behandlung mit tumorinduzierenden Noxen, während dieser Stamm spontan keine Lungentumoren aufweist. Noch höher war allerdings die induzierte Rate an Lungentumoren bei dem A-Stamm, der zugleich die höchste spontane Lungentumorrage aufwies (80—85%). Der A-Stamm zeigt eine mittlere Empfindlichkeit in bezug auf am Applikationsort induzierter Tumoren. Nach diesen Versuchen scheint es also, als ob tatsächlich die Zeit, nach der Geschwülste bei der Applikation von krebserzeugenden Substanzen auftreten, vom Genotyp der Tiere abhängig ist. Dagegen ist sie unabhängig von der spontanen Tumorrage.

Die bisher genannten Beeinflussungen der Tumorrage sind rein modifikatorischer Natur. Das ergibt sich eindeutig aus der Tatsache, daß die Mitglieder der einzelnen Stämme durch die Inzucht erbgleich sind. Die Versuche gleichen völlig den Befunden an den eineiigen Zwillingen des Menschen. Nur sind sie auf ungleich größeren Versuchstierzahlen fundiert und dadurch wesentlich eindrucksvoller und beweiskräftiger. Neben den Faktoren des äußeren Milieus haben indes genetische Faktoren, also *Faktoren des genotypischen Milieus einen entscheidenden Einfluß auf die Tumorfrequenz.*

Sehr anschaulich demonstrierte LITTLE (1934) die Beziehung von Haar- und Fellfarbe zu der spontanen Tumorrage, indem er seinen D-Stamm mit DUNNS dominantem Gelbstamm kreuzte.

Der D-Stamm hat die Erbfaktoren

- a^s = nicht aguti
- b = braune Haarfarbe und dunkelbraune Augenfarbe
- d = verdünnte Haarfarbe (braun zu „blau“ abgewandelt).

Der Gelbstamm hat die Farbgene

- A^y = dominant gelb, homozygot letal
- a^s = nicht aguti
- B = schwarze Haarfarbe, schwarze Augen
- b = braune Haarfarbe
- D = intensiv ausgefärbt.

Die D-Mäuse haben danach die Erbformel a^sa^s bb dd, die Gelbmäuse haben die Formel A^y a^s Bb DD. In der F₁ kommen 4 Genotypen und 4 Phänotypen vor:

1. A^y a^s Bb Dd = schwarzäugig Gelbe
2. A^y a^s bb Dd = braunäugig Gelbe
3. a^s a^s Bb Dd = Schwarze
4. a^s a^s bb Dd = Braune.

Es wurde auch eine F₂ hergestellt durch Paarung der Genotypen 2 und 4 jeweils untereinander und durch Paarung von 2 mit 4. Auch hier sind ähnliche Genotypen wie in F₁ zu erwarten und wurden auch erhalten.

Die in der F₁ und F₂ auftretenden gleichartigen Farbklassen wurden zusammengefaßt und klassifiziert in 1. gelbe Mäuse und 2. nichtgelbe Mäuse. Erstere bekamen zu 37,6% Mammargeschwülste, letztere zu 54,2% (Tabelle 9). Bei den gelben Mäusen wird der Tumor indes früher realisiert als bei den nichtgelben (Tabelle 10). Tumorfremie Gelbmäuse leben dabei weniger lange als tumorfremie, nichtgelbe Mäuse.

Klassifizierte LITTLE die Mäuse danach, ob sie das Gen d homozygot bzw. D homozygot oder heterozygot hatten, so erhielt er bei den dd-Tieren 37,5% Tumoren, bei den DD- oder Dd-Tieren 49,2%. Dieser Unterschied ist indes gering und nicht statistisch gesichert, er hat sich auch in späteren Versuchen (MURRAY und LITTLE 1935) nicht wieder verifizieren lassen. Für andere Erbfaktoren, so für das Gen T = Kurzschwänzigkeit, bestand keine Abhängigkeit der

Tabelle 9. Tumorfrequenz von ihnen (CLOUDMAN und LITTLE).
Tumorfrequenz von ihnen (CLOUDMAN und LITTLE).

Gene-ration	Farbklassen		Differenz	Differenz $m_{\text{Dif.}}$
	Gelbe ♀♀	Nichtgelbe ♀♀		
F ₁ . . .	38,6 ± 6,4	64,8 ± 6,5	26,2 ± 9,1	2,9
F ₂ . . .	37,2 ± 3,9	51,6 ± 3,3	14,4 ± 5,1	2,8
F ₁ + F ₂	37,6 ± 3,4	54,2 ± 3,0	16,6 ± 4,5	3,7

Bei diesen und neuerdings bei allen anderen Kreuzungen, in denen Tiere aus Mammartumorstämmen beteiligt waren, zeigte sich, daß die Tumorraten der F₁-Generation und der folgenden Generationen wesentlich dadurch beeinflußt wurde, ob man Männchen oder Weibchen des Stammes mit hoher Tumorraten zu der Kreuzung verwendete. Die nach dem Geschlecht reziproken Paarungen ergaben ganz unterschiedliche Ergebnisse. Die Tumorraten der F₁ ist höher, wenn die Mutter aus dem Stamm mit hoher Tumorraten, der Vater aus dem Stamm mit niedriger Tumorraten stammt, als wenn der Vater aus dem Stamm mit hoher Geschwulstfrequenz, die Mutter aus dem Stamm mit niedriger Tumorfrequenz stammt.

Tabelle 10. Auftreten des Tumors in Tagen bei dominant gelben und nichtgelben Mäusen. (Nach LITTLE, aus KRÖNING.)

Generation	Farbklassen		Differenz in Tagen
	Gelbe ♀♀	Nichtgelbe ♀♀	
F ₁ . . .	401	521	101
F ₂ . . .	482	564	82

Von den nunmehr recht zahlreich vorliegenden Ergebnissen (Staff of the JACKSON Laboratory 1933, KORTEWEG 1934, MURRAY und LITTLE 1935a, 1935b, 1937; CLOUDMAN und LITTLE 1936) sei die Kreuzung des D-Stammes (nur virginelle ♀♀ = 50,84% Tumoren) mit hoher Tumorraten mit dem B-Stamm ohne Tumoren herausgegriffen. Die reziproken F₁-Paarungen ergaben (in dieser und in den folgenden

Angaben sind nur virginelle Weibchen und nur das Auftreten von Milchdrüsentumoren berücksichtigt!):

$$\text{♀ D} \times \text{♂ B} = 39,82\% \text{ Tu}, \quad \text{♀ B} \times \text{♂ D} = 6,06\% \text{ Tu}.$$

Die entsprechenden F₂-Paarungen ergaben:

$$(\text{♀ D} \times \text{♂ B})^2 = 35,54\% \text{ Tu}, \quad (\text{♀ B} \times \text{♂ D})^2 = 5,96\% \text{ Tu}.$$

Die verschiedenen, bisher veröffentlichten Rückkreuzungen der F₁-Generationen mit einer der Elterngenerationen hatte die Ergebnisse:

$$\begin{aligned} \text{♀} (\text{♀ D} \times \text{♂ B}) \times \text{♂ B} &= 69,5\% \text{ Tu}, & \text{♀} (\text{♀ B} \times \text{♂ D}) \times \text{♂ B} &= 0,0\% \text{ Tu}, \\ \text{♀ D} \times \text{♂} (\text{♀ B} \times \text{♂ D}) &= 65,9\% \text{ Tu}, & \text{♀} (\text{♀ B} \times \text{♂ D}) \times \text{♂ D} &= 0,0\% \text{ Tu}. \end{aligned}$$

Unzweifelhaft wird in der F₁-Generation die Tumorraten durch den weiblichen P-Elter determiniert, in den F₂-Generationen und in der Rückkreuzung durch den weiblichen P-Großelter.

Wir hätten demnach einen Fall „extrachromosomaler Vererbung“ bzw. „plasmatischer Vererbung“. Dieser Schluß wird auch von LITTLE und seinen Mitarbeitern gezogen.

Bedenken gegen diese Beweisführung sind folgende: Es treten in der F₁ bei der Paarung ♀ B × ♂ D und der F₂ dieser F₁-Generation Tumoren auf, die bei rein plasmatischer Vererbung nicht auftreten dürfen, da der B-Stamm tumorfrei ist. Diese Abweichung wird von LITTLE und seinen Mitarbeitern dahin

interpretiert, daß außer dem Plasma Gene die Tumorrare beeinflussen. Zum andern zeigte BITTNER (1936), daß weibliche Mäuse eines Tumorstammes mit hoher Mammatumorfrequenz (88%), wenn sie während der Saugzeit bei Ammen aus einem Tumorstamm mit geringer Tumorrare (10%) verbleiben, einen viel geringeren Tumorprozentsatz bekommen, als ihnen eigentlich zukommt. So entwickelten 9 Weibchen aus dem Stamme mit zahlreichen Milchdrüsenkarzinomen, von Ammen aus dem Stamm mit geringer Tumorrare aufgezogen, nur 3 Geschwülste (33 $\frac{1}{3}$ %). Das sind an sich kleine, nicht beweiskräftige Zahlen. Diese 9 Weibchen wurden aber mit Geschwisterrännchen verpaart und hatten 40 weibliche Nachkommen mit abermals nur 14 (34,7%) Brustgeschwülsten. Da BITTNER diese Verhältnisse auch bei der Kreuzung zweier ganz anderer Stämme fand (den eben beschriebenen Stämmen B und D), geben sie Anlaß, die extrachromosomale Vererbung etwas ins Schwanken zu bringen.

Die vorstehend aufgeführten Versuche über die Aufzucht von Jungen aus Mammatumorstämmen durch Ammen aus tumorfreien bzw. tumorarmen sind mittlerweile fortgeführt worden. Der letzte Bericht (BITTNER 1939) bringt die Angaben über die Aufzucht von Mäusen des A-Stammes durch Ammen des C 57-Stammes (= B-Stamm). Der A-Stamm hat eine Tumorrare von 83,6% (Anzahl der beobachteten Weibchen = n = 1093). Weibchen des A-Stammes, die während der Lactationszeit von Ammen des B-Stammes gesäugt waren, brachten dagegen nur 7,4% Tumoren (n = 95). Diese mit Ammen hochgezogenen Weibchen brachten eine weitere Generation, wobei man zwischen solchen Tieren unterscheiden muß, deren Mütter einen Krebs bekamen (das sind also die 7,4% der oben aufgeführten 95 Weibchen) und solche Mütter, die krebsfrei blieben. Erstere hatten 77 Nachkommen mit 66,2% Tumoren, letztere 286 Nachkommen mit 9,8% Geschwülsten. In eigenartiger Weise wurde das Alter der krebsfreien Mäuse durch die Ammenaufzucht beeinflußt. Während im A-Stamm krebsfreie Mäuse ein mittleres Lebensalter von 12,1 Monaten erreichten, lebten krebsfreie Mäuse, die durch B-Ammen gesäugt waren im Mittel 16,3 Monate. Die *krebsfreien* Nachkommen derjenigen dieser Weibchen, die *krebsfrei blieben*, lebten 16,1 Monate und die *krebsfreien* Nachkommen derjenigen dieser Weibchen, die *einen Krebs bekamen*, lebten 15,9 Monate. Die Ammenaufzucht wirkte mithin nicht nur auf die aufgezogenen krebsfreien Tiere lebensverlängernd, sondern auch auf deren krebsfreie Nachkommen. Das Alter der Krebstiere wurde dagegen nicht beeinflußt: bei den tumortragenden A-Mäusen war das mittlere Todesalter 11,1 Monate, bei denen durch Ammen aufgezogenen A-Mäusen mit Krebs 10,4 Monate und bei ihren tumortragenden Nachkommen 11,7 und 12,2 Monate.

Die Kombination der Versuche der Kreuzung von Tieren aus Stämmen mit hoher mit Tieren aus Stämmen mit niedriger Tumorrare und die Aufzucht dieser Nachkommenschaft mit Ammen ergab folgendes. Die Paarung der Tiere aus den eben genannten Stämmen A und B ergab, wenn ♀ A × ♂ B gepaart wurde, 95% Tumoren bei der weiblichen Nachkommenschaft (n = 101). Werden solche Tiere jedoch von B-Ammen aufgezogen, so geben sie nur 2% Geschwülste (n = 309). Die reziproke Paarung ♀ B × ♂ A ergibt unter den weiblichen Nachkommen 8% Carcinome (n = 96); werden diese aber von A-Ammen gesäugt, zeigen sich 93% bösartige Geschwülste (n = 184).

Durch diese neuen Daten wird die Wahrscheinlichkeit, daß es sich bei der Vererbung der Mammatumoren der Maus um mütterlichen Erbgang handeln könnte, natürlich stark eingeschränkt. BITTNER spricht daher den mütterlichen Einfluß bei der Ätiologie der Brusttumoren der Maus als einen „Brustkrebs erzeugenden Einfluß“ (breast-cancer producing influence) an, der durch die Milch der Weibchen übertragen wird. Der Erbgang ist noch immer nicht befriedigend geklärt.

Man muß für eine Entscheidung offenbar neue Daten herbeischaffen und die Frage nach dem *Erbgang der Mammargeschwülste* offen lassen.

Die genannten Befunde an den Mammartumorstämmen der Maus und die Versuche mit diesen Tumorstämmen ergeben zusammenfassend folgendes: Der histologische Typ des Tumors (Carcinom bzw. Adenocarcinom) ist für jeden Stamm spezifisch. Auch die Lokalisation an der Mamma ist für alle Stämme spezifisch. Hinzugefügt sei, daß auch die Art des Wachstums der Tumoren — Wachstumsgeschwindigkeit, expansives Wachstum, Metastasierung — spezifisch ist. Nicht nur die Häufigkeit als solche, mit der ein Tumor sich in einem bestimmten Stamm findet, ist weiterhin spezifisch, sondern die Häufigkeit des Auftretens in einem bestimmten Alter der Tiere. *Sowohl der Geschwulsttyp als die Lokalisation, als die Wachstumsform, als die Metastasierungsfähigkeit, als das Krebsalter sind erblich bedingt.* Das Merkmal Tumor ist sehr variabel. Die „Tumorgene“ oder das „Tumorgen“ oder das oder die Tumorgene und ihre Modifikatoren und das „Tumorplasma“ sind offenbar Erbfaktoren mit variabler Realisation. Durch äußere und innere Faktoren ist sowohl die Häufigkeit der Manifestation („Penetranz“) als die besondere Art der Merkmalsverwirklichung („Expressivität“) variabel. Das Merkmal „Mammatumor“ zeigt „mütterlichen Erbgang“. Eine definitive Klärung des Erbganges steht jedoch noch aus. Eine Interpretation des Erbganges, die darauf hinausläuft, daß ein recessives oder ein dominantes Gen oder ein oder einige wenige Gene den Erbgang determinieren, wie es vor Jahren MAUD SLYE angegeben hat und wie es neuerdings auch wieder DOBROVOLSKAJA-ZAVADSKAJA behauptet hat, ist nicht möglich. Es erübrigt sich daher auch, auf diese Interpretationen näher einzugehen (s. LITTLE 1928).

VII. Die übrigen Tumorstämmen bei Maus und Ratte.

Wie oben erwähnt, ist in den Mammatumorstämmen häufig sowohl die Lokalisation als der Geschwulsttyp streng spezifisch. Als Repräsentant eines solchen Mammatumorstammes kann vor anderen besonders der D-Stamm angesehen werden. In anderen Stämmen ist die Lokalisation und der Geschwulsttyp nicht so einheitlich.

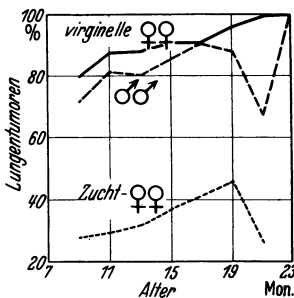


Abb. 15. Die Krebs erwartung für Lungentumoren in den verschiedenen Lebensaltern bei den Mäusen des A-Stammes. Die Krebs erwartung für Mammatumoren des gleichen Stammes s. Abb. 9. (Nach BITTNER.)

Zum Beispiel finden sich in dem A-Stamm neben den Mammartumoren häufig auch primäre *Lungentumoren* (BITTNER 1936). Die Häufigkeit, mit der die Lungentumoren in dem A-Stamm vorkommen, zeigt Abb. 15. Sie kann unmittelbar verglichen werden mit der Abb. 9. Die Lungentumoren treten sowohl bei Männchen als bei Weibchen auf. Im Gegensatz zu den Mammartumorweibchen bekommen virginell gehaltene Weibchen häufiger einen Lungentumor als Zuchtweibchen. Bei 18,8% der zur Autopsie gelangten Zuchtweibchen fand sich neben einem primären Mammatumor auch ein primärer Lungentumor. Das histologische Bild eines Lungentumors aus dem A-Stamm ist stets das eines bronchialen Adenocarcinoms. Von LYNCH (1925, 1926, 1938) sind Mäusestämme aufgebaut, die ausschließlich Lungentumoren aufweisen. Es handelt sich um drei Stämme: Der Stamm 1194 gibt eine Ausbeute von 5,9% Lungentumoren, der Stamm „Bagg“ 39,3% und der Stamm D (nicht identisch mit dem hier wiederholt genannten Stamm D) 66,4%. Bei Kreuzung dieser Stämme war kein mütterlicher Einfluß festzustellen.

Von LYNCH (1925, 1926, 1938) sind Mäusestämme aufgebaut, die ausschließlich Lungentumoren aufweisen. Es handelt sich um drei Stämme: Der Stamm 1194 gibt eine Ausbeute von 5,9% Lungentumoren, der Stamm „Bagg“ 39,3% und der Stamm D (nicht identisch mit dem hier wiederholt genannten Stamm D) 66,4%. Bei Kreuzung dieser Stämme war kein mütterlicher Einfluß festzustellen.

In anderen Tumorstämmen, so in dem kurzschwänzigen Stamm von DOBROVOLSKAJA-ZAVADSKAJA finden sich häufig *Bindegewebstumoren*. Man trifft hier, sowohl echte Sarkome als vor allen Dingen Lymphosarkome bzw. Lymphoblastome (L. MERCIER und L. GOSSELIN). Bei anderen Stämmen sind neben den Mammatumoren *erbliche Leukämien* beschrieben worden, die von ABERLE und MACDOWELL als echte Tumoren nachgewiesen sind (s. auch KIRSCHBAUM und STRONG 1939). Diese Geschwulsttypen finden sich in bestimmten Stämmen auch allein. Ihre Manifestationshäufigkeit ist aber durchweg sehr niedrig. Es ist deswegen sehr schwer, solche Stämme wirklich erbrein zu züchten, ohne daß die Tumoren abhanden kommen. Einen schönen Fall des Auftretens von Tumoren, die nicht an der Mamma lokalisiert sind, haben unlängst auch STRONG und SMITH gegeben. Sie finden in ihrem an sich tumorfreien, CBA genannten Stamm in bestimmten Linien bei den Autopsien eine Anzahl gutartiger Lebergeschwülste. Auch ist ein Mäusestamm beschrieben, bei dem sich Knochentumoren finden. Sie werden übrigens bei den Weibchen zu 77,3%, bei den Männchen zu 29,6% realisiert, ein beachtlicher Geschlechtsunterschied. Der gleiche Stamm (Simpson-Stamm) ist noch dadurch ausgezeichnet, daß sich eine ganze Anzahl weiterer Geschwülste — Mammatumoren, Lungentumoren, Epitheliome und Hämangiome — finden (PYBUS und MILLER 1938a, b).

Der Erbgang all dieser Geschwülste ist noch unbekannt (s. u. a. LITTLE, MURRAY und CLOUDMAN 1939). Wir wissen indes, daß der Erbgang nie mütterlich ist. Auch treten diese Geschwülste bei Männchen und Weibchen — meist sogar in annähernd gleicher Häufigkeit — auf.

Von der Ratte sind bisher wenige eigentliche Tumorstämme beschrieben worden. So liegt von CURTIS, BULLOCK und DUNNING über eine Reihe von Inzuchtstämmen eine Untersuchung der bei den Autopsien gefundenen Tumoren vor. Sie läßt erkennen, daß ebenso wie bei der Maus Manifestation und Geschwulsttyp erblich sind. Die Verfasser bezeichnen ihre Stämme nach den Züchtern oder den Orten, von denen sie ihre Ausgangstiere bekommen haben. Sie kennzeichnen die Stämme in bezug auf die Tumoren folgendermaßen: In dem Stamm „Fischer“ finden sich am häufigsten Sarkome der mesenterialen Lymphknoten, der Stamm „August“ ist durch Geschwülste der Milchdrüsen, des Uterus, der Haut und des subcutanen Bindegewebes gekennzeichnet. Im Stamm „Kopenhagen“ finden sich Tumoren der Thymus, die in den anderen Stämmen vermißt werden. Dieser Stamm zeigt dagegen keine Sarkome des Uterus oder der mesenterialen Lymphdrüsen und nur wenig solcher Geschwülste, die für den Stamm „August“ soeben als charakteristisch angegeben sind. Auch hier wissen wir über den Erbgang der Tumoren wenig. Es liegen nur einige, zahlenmäßig geringe Kreuzungen der Stämme untereinander vor. Wie bei den Mammatumorstämmen der Maus, sind die Rattentumorstämme durch das Alter der Tiere beim Auftreten der Geschwulst besonders scharf gekennzeichnet. Gleichfalls ist die Häufigkeit des Auftretens bei den Geschlechtern für jeden Stamm typisch, auch beim gleichen Geschwulsttyp.

Wenn man die Mammatumorstämme der Maus mit den Tumorstämmen, bei denen die Geschwülste eine andere Genese und eine andere Lokalisation haben, vergleicht, so erhellt, daß letztere viel weniger gründlich untersucht sind als erstere. Das Vorkommen eines bestimmten Geschwulsttyps mit stets gleicher Lokalisation bei gewissen Stämmen spricht dafür, daß in den Fällen, in denen mehrere Geschwulsttypen eines oder mehrerer Gewebe und an verschiedenen Orten auftreten, wahrscheinlich verschiedene Gene sowohl für Lokalisation als Geschwulsttyp vorhanden sind. Die Kreuzungen des Mammatumor-Lungentumorstammes A sprechen dafür, daß beide Lokalisationen

unabhängig voneinander vererbt werden. Die Kreuzung des D-Stammes mit dem DOBROVOLSKAJA-ZAVADSKAJA-Stamm, in dem sowohl Mammatumoren als Sarkome auftreten, spricht dafür, daß auch der Geschwulsttyp unabhängig vererbt wird. Es hieße aber weit über das Ziel hinausschießen, irgendeine Interpretation des Erbanges für wahrscheinlicher anzusehen als eine andere Interpretation. Diese Frage kann bei den Geschwülsten, die nicht in den Milchdrüsen entstehen, noch viel weniger als geklärt gelten als bei den Mammatumoren.

VIII. Tumorinduktionen und Genetik.

Tumoren lassen sich zur Zeit auf vier verschiedenen Wegen induzieren. Die carcinogenen Mittel sind

1. Parasiten,
2. chemische Stoffe,
3. kurzwellige Strahlen,
4. Virusstoffe.

1. Parasitäre Geschwulstbildungen.

Erstmalig gelang es FIBIGER (1919, 1920) durch Infektion von Ratten mit dem Nematoden *Spiroptera (Ganglyonema) neoplastica* Magencarcinome zu erzeugen. Der Wurm macht seine Jugendentwicklung in der Küchenschabe *Periplaneta americana* durch. Er gelangt wahrscheinlich als Ei aus dem Rattenkot mit der Nahrung in den Darm der Küchenschabe und übersteht hier seine ersten Larvenstadien. Wenn die Schaben von einer Ratte gefressen werden, gelangen mit dieser die Larvenstadien in den Darmtractus der Ratte, werden hier geschlechtsreif und bewirken im Vorderdarmabschnitt, vor allem im Magen, echte maligne Carcinome. Der Versuchsausfall bei den Versuchen FIBIGERs ist ganz eindeutig. Auch seine Untersuchung über die Histogenese der Tumoren sind sehr aufschlußreich. Trotzdem gelang es verschiedentlich nicht, die Versuche an *anderem* Rattenmaterial zu wiederholen (s. PASSEY, LEESE und KNOX 1935). Wie wir heute vermuten dürfen, beruht dies Mißlingen bzw. Gelingen darauf, daß die genetische Konstitution der Ratten FIBIGERs die Carcinombildung zuließ, diejenigen der Nachuntersuchungen dagegen nicht. Andererseits ist nach Untersuchungen CRAMERs (1938) die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß die von FIBIGER als Vorstadien zum Magenkrebs der Ratten beobachteten Magenpapillome durch die Fütterung seiner Versuchstiere mit Weißbrot erzeugt waren. CRAMER erzielte nämlich ganz ähnliche Papillome bei Ratten durch vitamin-A-arme Diät. Immerhin fanden BONNE und SANDGROUND (1939) bei Javaaffen durch einen Nematoden bedingte Magengeschwülste, ein Befund, der dem FIBIGERs sehr ähnelt und doch auf die Möglichkeit hinweist, daß bestimmte parasitische Nematoden des Magens der Säugetiere durch ihre Anwesenheit Krebserzeuger werden könnten.

Dieser Schluß ist begründet durch die Versuche von CURTIS, BULLOCK und DUNNING über das Lebercarcinom der Ratten nach Infektion mit der Finne *Cysticercus fasciolaris* des Katzenbandwurmes *Taenia crassicolis*. Die Sarkombildung ist direkt proportional der Zahl der Cystizerken, mit denen die Ratten infiziert werden. Bei der Infektion mit einer Cyste wurden 31,5% Geschwülste gefunden, nach einer Infektion von 48—51 Cysten dagegen 87,5%. Der Zeitpunkt des Auftretens der Tumoren nach der Infektion ist indirekt proportional der Cystizerkenanzahl. Der Korrelationskoeffizient ist $r = -0,493 \pm 0,08$. Auch das Alter der Ratten bei der Infektion ist für die Geschwulstbildung maßgebend. Fand die Infektion im Alter von einem Monat statt, so bildeten im Gesamtmaterial 76% Sarkome, bei einem Infektionsalter von 2 Monaten

entstanden 50% Tumoren, bei 3 Monaten 36% und bei 4 Monaten nur 19%. Männchen reagieren leichter auf eine Infektion mit Tumorbildung als Weibchen. *Das Ausmaß dieser Abhängigkeiten ist aber von Inzuchtstamm zu Inzuchtstamm verschieden.* Es wurden 8 Inzuchtstämme mit der gleichen Anzahl Cysticercuscysten infiziert. Es bekamen ganz verschiedene Prozentsätze der Tiere der einzelnen Stämme Geschwülste (Tabelle 11).

Viele dieser Unterschiede zwischen den Stämmen sind statistisch gesichert (s. CURTIS, DUNNING, BULLOCK 1933, S. 908), insbesondere die zwischen den wenig empfindlichen Stämmen 230, Marschall und August und den hochempfindlichen Stämmen Zimmermann, Fischer, Kopenhagen, A × C und 344. Eigentümlicherweise geht dieser unterschiedlichen Empfindlichkeit eine ansteigende mittlere Lebensdauer der Tiere der einzelnen Stämme parallel: die hochempfindlichen Stämme sind wesentlich langlebiger als die weniger empfindlichen. Nur Stamm 344 macht darin eine Ausnahme. Seine mittlere Lebensdauer ist praktisch die der wenig empfindlichen Rattenstämme.

Beachtlich ist bei dieser Geschwulstentstehung nach parasitärer Infektion, daß die Parasiten als physiologisch in dem Sinne anzusehen sind, als sich auch bei wildlebenden Ratten die Parasiten häufiger finden. Hier sind aber Tumorbildungen sehr selten (BRUMPT 1934). Danach sollte man vermuten, daß es bei geeigneter Auswahl an Versuchstiermaterial gelingen sollte, auch ganz resistente Stämme (vgl. die *Spiroptera*-Versuche) neben den hochempfindlichen zu gewinnen.

2. Chemische Stoffe als Geschwulsterzeuger.

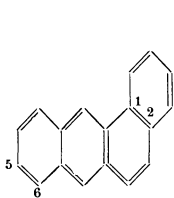
Aus der menschlichen Pathologie war schon lange bekannt, daß bestimmte Stoffe, wie Arsen, Anilin, Teere, Asphalt, Mineralöle u. a., Tumoren zu erzeugen vermögen (s. FISCHER-WASELS 1927). In der Anwendung dieser Stoffe auf Tiere waren erstmalig YAMAGIWA und ICHIKAWA (1921) erfolgreich, als sie bei der Maus mit Teerpinselung Hautkrebs erhielten. Heute ist es mit verfeinerter Technik möglich, auch mittels der anderen Chemikalien Tumoren zu erzeugen, selbst die Induktion eines derartigen Krebses wie des Blasenkarzinoms nach Anilininhalation oder Anilininjektion (SCHAER 1930; PERLMANN und STAEHLER, 1933) gelingt. Besondere Triumphe feierten bei der Analyse der chemisch wirkenden carcinogenen Stoffe englische Forscher, denen es einerseits (TWORT und TWORT) gelang, die maligne Wirkung der Mineralöle zu analysieren. Die Malignität dieser Öle geht ganz parallel ihrem Refraktionsindex. Zum anderen konnten COOK und seine Mitarbeiter die Natur der carcinogenen Bestandteile des Teeres weitgehend aufklären. Diese Untersuchungen lassen chemisch eigenartige Beziehungen zu den teilweise bei der Mammatumorbildung so wirksamen östrogenen Stoffen und zu anderen physiologisch wirksamen Stoffen wie Gallensäuren und zum Cholesterin erkennen, daß sie hier nicht ganz übergangen werden können. Für eine eingehendere Darstellung und für die weitere Literatur sei auf K. H. BAUER (1937) verwiesen.

Als Ausgangspunkt der Entdeckung chemisch genau bekannter Stoffe aus höchst siedenden Fraktionen des Teers muß das durch sein Fluoreszenzspektrum charakterisierte 1:2-Benzanthracen angesehen werden (I). Es ist nur ganz schwach carcinogen. Es wird durch Einführung von Substituenten in Stellung 5 oder 6 oder beide, z. B. eines weiteren Sechseringes in 5:6-Stellung — 1; 2, 5:6-Dibenzanthracen — sehr aktiv (II). Die Anlagerung eines Sechseringes an das Benzanthracen in 1:2-Stellung statt in 5:6-Stellung

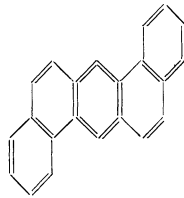
Tabelle 11. Reaktion verschiedener Ratten-Inzuchtstämme auf die Infektion mit gleicher Cystizerkenanzahl. (Nach CURTIS, DUNNING und BULLOCK.)

Stammbezeichnung	Sarkome %
230	25,0
Marschall	37,4
August	37,8
Zimmermann	56,4
Fischer	60,0
Kopenhagen	62,7
A × C	67,2
344	67,2

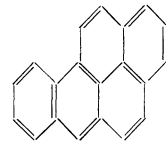
führt zu dem Dibenzpyren, das nunmehr hochaktiv ist (III). 1:2, 5:6-Dibenzanthracen und 1:2-Dibenzpyren stehen heute als carcinogene Stoffe im Experiment mit an erster Stelle. Von 1:2-Benzanthracen ausgehend, gelangt man durch Anlagerung eines Fünferinges zum Cholanthren (IV) und von diesem durch Anlagerung einer Methylgruppe zum hochwirksamen Methylcholanthren (V). Dieses stellte COOK nun aus den Gallensäuren dar. Nach BUTENANDT (1935) ist nicht unwahrscheinlich, daß dieser Weg auch in vivo möglich ist. Darüber hinaus scheint es BUTENANDT nicht unwahrscheinlich, daß auch Cholesterin, das männliche Keimdrüsenhormon, das weibliche Keimdrüsenhormon sowie die Follikelhormone, die sämtlich bei örtlicher Einwirkung carcinogen unwirksam sind, eine gleichartige oder ähnliche Umwandlung in das Methylcholanthren oder in einen anderen, chemisch verwandten Stoff mit carcinogener Wirkung finden könnten. Um diese Möglichkeit zu zeigen, seien die Formeln dieser Stoffe gegenübergestellt (VI). Sie besitzen sämtlich drei 6-Ringe: das Sterinskelet. Es ist nun neuerdings LACASSAGNE (1936) gelungen, nicht nur mit Follikulin (s. oben S. 1094), sondern auch mit Östron, Equilin und Equilinin bei Männchen aus Mammartumorstämmen Tumoren zu induzieren, indem er diese Stoffe den Männchen in hohen Dosen von Jugend an wöchentlich injizierte. Dadurch gewinnt natürlich die *Möglichkeit*, daß auch im Körper der Tiere diese an sich nicht carcinogenen Stoffe in solche mit krebsbildender Wirkung umgewandelt werden können, an Aussicht.



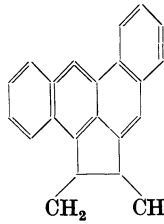
I. 1:2-Benzanthracen.



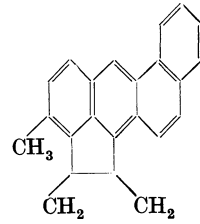
II. 1:2, 5:6-Dibenzanthracen.



III. 1:2-Dibenzpyren.

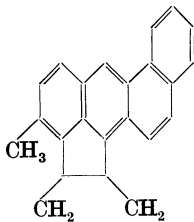


IV. Cholanthren.

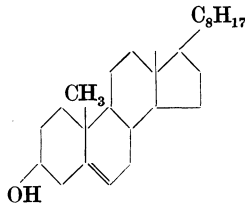


V. Methylcholanthren.

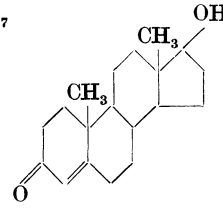
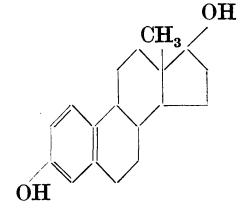
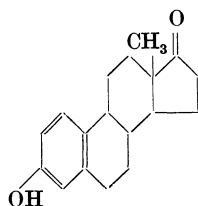
VI.



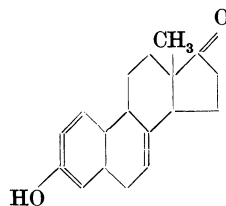
Methylcholanthren.



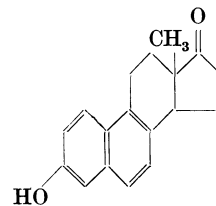
Cholesterin.

Männliches
Keimdrüsenhormon.Weibliches Keimdrüsen-
hormon. Östradiol.

Oestron.



Equilin.



Equilinin.

Vom genetischen Standpunkt ist beachtenswert, daß die verschiedenen carcinogenen Stoffe auf verschiedene Inzuchtstämme und damit auf verschiedene Genotypen verschieden starke krebsbildende Wirkung haben können. Oben wurde bereits erwähnt, daß Follikulin und die anderen gonadotropen Hormone nur bei Männchen aus Mammatumorstämmen wirksam sind, nicht aber bei Männchen aus solchen Stämmen, in denen spontan keine solchen Tumoren vorkommen.

LYNCH (1925, 1926, 1933, 1935) wies nach, daß sich nach Anwendung von Teer und von 1:2, 5:6-Dibenzanthracen erhebliche Unterschiede in der induzierten Tumorrates bei verschiedenen Stämmen ergeben (Tabelle 12). Bei den benutzten Stämmen war zwar die Induktion von Sarkomen statistisch nicht verschieden, indes waren die Unterschiede zwischen den induzierten Lungentumoren teilweise reell. Dies besagt aber, daß durch diese Versuche in bezug auf die Gewebsdisposition einwandfreie Unterschiede bei verschiedenem Genotyp aufgehellt werden. Neuerdings berichtet Miß LYNCH (1938) ausführlicher über die Technik der Teerpinselungen und über deren Wirkung auf Tiere verschiedenen Genotyps und verschiedener Spontan-tumorrates. Der Stamm 1194, der eine Spontan-tumorrates von 5,9% Lungentumoren hat, zeigte nach Teerpinselung 84,4% Lungentumoren, beim Stamm D mit 66,4% Lungentumoren erhöhte

Tabelle 12. Spontane Tumorrates und induzierte Tumorrates nach 1:2, 5:6-Dibenzanthraceninjektion bei verschiedenen Mäuseinzuchtstämmen. (Nach LYNCH 1935.)

Stamm	Spontane Tumorrates		Induzierte Tumorrates	
	Sarkome %	Lungen- tumoren %	Sarkome %	Lungen- tumoren %
Bagg a . . .	—	31,8	75,0	89,1
Bagg b . . .	—	—	89,7	86,2
Yellow . . .	?	—	90,6	33,3
1194	0,31	2,4	90,0	16,7
5	—	4,0	87,9	6,5
62	—	6,0	83,3	0,0

die Teerpinselung die Tumorfrequenz auf 98,9%. Die Technik der Pinselung war folgende. Während 4 Monate wurden 3mal wöchentlich nacheinander 21 Stellen mit Teer gepinselt. Die Tiere wurden nach weiteren 6 Monaten getötet und auf Lungentumoren histologisch untersucht. In anderen Fällen erhielt sie nach Teerpinselung (s. auch REINHARD und CANDEE 1932) zwar einen gleich hohen Prozentsatz an Tumoren, indes war die *Reaktionszeit, die von der ersten Pinselung bis zum Auftreten der Geschwülste* verstrich, von Stamm zu Stamm verschieden. Dadurch gewinnen die oben genannten Untersuchungen von KREYBERG (1935) und ANDERVONT (1938) mit der Teer-tumorinduktion bei Mammatumorstämmen an Bedeutung, die dasselbe ergaben.

DUNNING, CURTIS und BULLOCK (1936) haben bei 8 ihrer Ratteninzuchtstämme, die bei Besprechung der natürlichen Tumorrates bei Ratten und bei dem *Cysticercus*-Sarkom der Ratte bereits erwähnt wurden, und bei einigen Mäusestämmen nach 1:2, 5:6-Dibenzanthracen- und Benzpyreninjektionen *keine* Stammesunterschiede in dem *Prozentsatz* der Tumoren am Injektionsort gefunden. Vom Applikationsort entfernt wachsende Geschwülste haben DUNNING, CURTIS und BULLOCK nicht beobachtet. Dagegen ist wiederum, wie bei den Versuchen von LYNCH, REINHARD und CANDEE sowie KREYBERG, die *Zeit* von der ersten Applikation bis zum Auftreten der Tumoren von Stamm zu Stamm verschieden. Nach diesen übereinstimmenden Angaben sollte man keinen Zweifel daran hegen, daß die Reaktionszeiten der Stämme nach Einwirkung von carcinogenen Stoffen verschieden sein können, daß dagegen über den Prozentsatz der mit Tumoren reagierenden Tiere noch weitere Daten erwünscht sind.

Einige andere Befunde von DUNNING, CURTIS und BULLOCK verdienen noch erwähnt zu werden. Die Reaktionshäufigkeit und die Reaktionszeit ist direkt abhängig von der applizierten Dosis und von dem verwandten Stoff (Tabelle 13 und Tabelle 14). Alter und Geschlecht haben keinen Einfluß auf die Reaktionshäufigkeit, das Geschlecht hat auch keinen Einfluß auf die Reaktionszeit. Junge Ratten und Mäuse haben aber *längere* Reaktionszeiten als *ältere* Tiere.

Tabelle 13. Mittlere Reaktionszeiten und kürzeste Reaktionszeit nach Injektion von 1:2, 5:6-Dibenzanthracen und Benzpyren bei Ratten und Mäusen. (Nach DUNNING, CURTIS und BULLOCK.)

	Mittlere Reaktionszeiten	Kürzeste Reaktionszeiten
Ratte — Dibenzanthracen	317,0 ± 6,9 Tage	151 Tage
Ratte — Benzpyren . . .	148,4 ± 1,0 ..	76 ..
Maus — Benzpyren . . .	106,9 ± 0,6 ..	63 ..

Gegenüber diesen Befunden treten die Angaben (TWORT und TWORT 1932), daß verschiedenfarbene Mäuse, aber nicht aus Inzuchtstämmen kommende, unterschiedliche Reaktion zeigen, zurück. Auch für das Kaninchen sind solche Verschiedenheiten behauptet worden.

Um etwas Derartiges beweisend zu demonstrieren, müßten ähnliche Kreuzungsversuche mit den Induktionen verbunden werden, wie sie LITTLE (s. oben S. 1097) bei der Beurteilung der spontanen Tumorate verschiedenfarbiger Mäuse durchgeführt hat. Dagegen verdient wohl die Angabe von SUZUKI (1929) Beachtung, daß bei schwarz-weiß gescheckten Mäusen die weißen Fellpartien leichter reagieren als die schwarzen.

Tabelle 14. Prozentsatz der Ratten, die nach Benzpyreninjektion Tumoren bekamen, in Abhängigkeit von der Anzahl der Applikationsorte, d. h. aber in Abhängigkeit von der Dosis, da an jedem Ort die gleichen Mengen Benzpyren injiziert wurden. (Nach DUNNING, CURTIS und BULLOCK.)

Anzahl der Applikationsorte	Ratten mit Tumoren %	Anzahl der Applikationsorte	Ratten mit Tumoren %
1	80,4	8	87,5
4	85,5	12	100,0

BELLOWS (1931) und ASKANAZY (1931, 1932) gelang die Erzeugung von Geschwulstbildungen bei Ratten durch Injektionen von Tomatensaft in die Leibeshöhle der Tiere. Wiederholungen der Versuche von anderer Seite waren erfolglos. Auch hier dürften vielleicht Reaktionsunterschiede bei verschiedenem Genotyp in Frage kommen. Das Für und Wieder dieser Versuche ist vielfach erörtert, ohne daß ein

Resultat erzielt wurde (BRANDT 1933, HAMMER und TERBRÜGGEN 1933, LARINOW, PAVLOWA und SCHABOD 1932, TRANSMILLER 1933, PLONSKIER 1932).

3. Tumorerzeugung durch kurzwellige Strahlen.

Mittels Radium- und Röntgenstrahlen sowie mit Ultraviolettstrahlen gelingt es, Tumoren zu erzeugen (BÉCLÉRE 1934, JONKHOFF 1928, LUEDIN 1934, SCHUERCH und MEHLINGER 1934, 1935, RUSCH und BAUMANN 1939). Irgendeine Abhängigkeit der Wirkung dieser Strahlen vom Genotyp der Versuchstiere wurde bisher indes nicht festgestellt.

4. Tumorerzeugung durch Virusstoffe.

In bestimmten Fällen kann man aus spontanen und aus induzierten Tumoren ultrafiltrierbare Stoffe eliminieren, die einen dem Ausgangstumor gleichen Tumor bilden können (letzte größere Zusammenfassung über diese Tumoren bei ROUS, 1928). Untersuchungen über die Empfindlichkeit verschiedener Stämme — besonders bei Hühnern — liegen zwar vor. Sie sind indes zu wenig beweiskräftig, um jetzt schon näher darauf einzugehen.

5. Tumorerzeugung durch mechanische Reize.

SAUERBRUCH und KNAAKE (1936, 1937) unternahmen erfolgreiche Versuche, durch einfache mechanische Reize bei *kastrierten* Ratten und bei Parabioserratten Tumoren zu erzeugen. An nicht kastrierten Ratten waren nach dem gleichen Reiz keine Erfolge zu verzeichnen. Auch hier steht offen, wie weit ein verschiedener Genotyp die Erfolge beeinflusst.

IX. Genetik der Transplantation der Tumoren.

Wenn man bei *einer* Maus gleichzeitig, aber an verschiedenem Ort auftretende *spontane* Tumoren (STRONG 1929) auf ihre Wachstumsgeschwindigkeit vergleicht, so ergeben sich Verschiedenheiten. Das histologische Bild der Geschwülste kann dabei ganz gleichartig sein. Diese Wachstumsverschiedenheiten bleiben erhalten, wenn man die Tumoren auf Vertreter *erbreiner* Inzuchtstämme transplantiert. Diesen Befund bestätigen DUNNING, CURTIS und BULLOCK (1936)

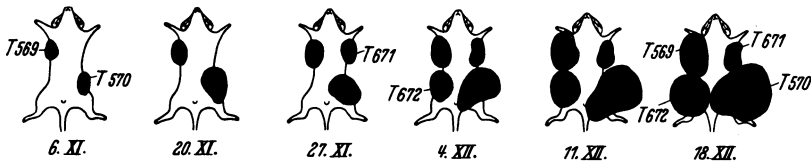


Abb. 16. Unterschiede in der Wachstumsrate bei mehreren gleichzeitig manifesten Tumoren einer Ratte nach Benzpyren-Injektionen. (Nach DUNNING, CURTIS und BULLOCK.)

für *induzierte* Tumoren bei Ratten, indem sie einem Tier an mehreren Körperstellen Benzpyren injizierten und so ebenfalls mehrere bei einem Tier gleichzeitig manifeste Tumoren erhielten und sie auf ihre Wachstumsgeschwindigkeit verglichen.

Abb. 16 zeigt eine Ratte, bei der am 6. November 2 Tumoren (T 569 und T 570) gefunden wurden. Am 27. November trat ein weiterer Tumor (T 671), und endlich am 4. Dezember noch einer (T 672) auf. Von diesen weist der am 27. November aufgetretene Tumor T 671 eine deutlich geringere Wachstumsgeschwindigkeit auf als der zeitlich später aufgetretene Tumor T 672. Auch die gleichzeitig gefundenen und anfangs gleich großen Tumoren T 569 und T 570 haben im Endeffekt am 18. Dezember ganz ungleiche Größen. Diese Unterschiede in den Wachstumsgeschwindigkeiten bleiben also bei Transplantationen erhalten.

Weiterhin beeinflussen bei einem Tier *an verschiedenem Ort* verimpfte Tumoren, wenn solche Versuche an Tieren aus erbreinen Stämmen durchgeführt werden, sich gegenseitig in ihrem Wachstum *nicht*. Man muß dabei nur die Impfstelle für jeden Tumor von Tier zu Tier gleich wählen, denn beim Wechsel des Implantationsortes treten Verschiedenheiten auf (s. DUNNING, CURTIS und BULLOCK).

Wenn man die Versuche an Mäusen aus erbreinen Stämmen durchführt, dann wird auch das Angehen einer Geschwulst durch vorhergehende Implantation mit anderen Geschwülsten *nicht* beeinflusst (BITTNER 1936).

In Versuchen mit Inzuchtstämmen zeigt sich endlich, daß bei den Transplantationen periodisch auftretende Schwankungen in dem Prozentsatz der angehenden Geschwülste *nicht* vorkommen (BITTNER 1932). Transplantationsgeschwülste haben also keine zeitlich schwankende Virulenz in bezug auf die Potenz des Angehens.

Dies sind Tatsachenbefunde, die durch ein noch so großes Zahlenmaterial an Tierkollektiven wechselnder genetischer Konstitution nicht erschüttert werden können. Alle derartigen, aus den letzten Jahren stammenden Ergebnisse mit solchem Tiermaterial — es liegen derartige Befunde in geradezu erschreckend hoher Zahl vor — besagen nur, daß der betreffende Untersucher

die Genetik der Tumortransplantation nicht gekannt oder verkannt hat. Die Gesetzmäßigkeiten, die bei Transplantationen von Tumoren gefunden

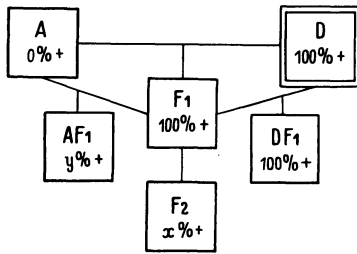


Abb. 17.

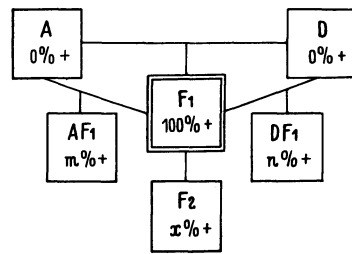


Abb. 18.

Abb. 17 und 18. A und D sind Inzuchtstammes, AF₁ und DF₁ sind die Rückkreuzungsgenerationen der F₁ mit den beiden Elternstämmen. Ist in einem Elternstamm (D = doppelt umrandet) ein Tumor aufgetreten, so treten die in Abb. 17 angegebenen Prozentsätze von positiv reagierenden Tieren bei Transplantation des Tumors auf Tiere der verschiedenen Generationen auf. Für die x-Werte vgl. Tabelle 15. Tritt der Tumor in der F₁-Generation (Abb. 18, umrandet) auf, so gelten für das Angehen der Transplantate in den verschiedenen Generationen nunmehr die in Abb. 18 angegebenen Prozentsätze. Die x-Werte können unabhängig davon, ob der Tumor in dem einen Elternstamm (Abb. 17) oder in der F₁ (Abb. 18) auftritt, die gleichen sein, nämlich dann, wenn das Angehen des Tumors von der gleichen Anzahl dominanter Faktoren abhängig ist. Wenn der Tumor in der F₁ auftrat, gestatteten die Werte für m und n, festzustellen, wieviel der für das Angehen notwendigen Faktoren jeweils von dem einen oder anderen Stamm stammen.

wurden, sind durch viele Versuche mit vielen Tausend Tieren so gründlich fundiert, daß man daran nicht mehr zweifeln kann.

Tabelle 15. Das in der F₂ auftretende Prozentverhältnis negativ: positiv reagierender Tiere (Spalte 1) und das Verhältnis positiv: negativ reagierender Tiere (2) bei der Kreuzung zweier Inzuchtstämme auf einen in einem Elternstamm oder in der F₁ aufgetretenen Tumor. Die 3. Spalte gibt die Anzahl der für das Angehen der Tumoren notwendigen dominanten Erbfaktoren bei den nach Spalte 1 bzw. Spalte 2 gefundenen Zahlenverhältnissen an. (Nach BITTNER.)

Prozentverhältnis negativ : positiv reagierender Tiere	Verhältnis negativ : positiv reagierender Tiere	Anzahl der Faktoren, die für das Angehen notwendig sind
25,00:75,00	0,33:1	1
43,75:56,25	0,78:1	2
57,81:42,19	1,37:1	3
68,36:31,64	2,16:1	4
76,27:23,73	3,21:1	5
82,20:17,80	4,62:1	6
86,65:13,35	6,49:1	7
89,99:10,01	8,99:1	8
92,49: 7,51	12,32:1	9
94,37: 5,63	16,75:1	10
95,78: 4,22	22,68:1	11
96,83: 3,17	30,57:1	12
97,62: 2,38	41,09:1	13
98,17: 1,83	53,78:1	14

Ist die Inzucht in einem Stamm so weit fortgeschritten, daß Erbreinheit erzielt ist, so ist jeder Tumor, der in dem Stamm auftritt, mit absoluter Sicherheit auf alle Tiere dieses Stammes transplantabel oder übertragbar. Das Tumorgewebe nimmt darin gegenüber dem Normalgewebe nach LOEB und KING 1931, 1933 eine gewisse Sonderstellung ein. Demgegenüber konnte STRONG (1936) jedoch zeigen, daß bei seinen Mäusestämmen die Transplantation von Hypophysen und Ovarien von Weibchen auf Männchen denselben Gesetzmäßigkeiten folgt, wie die Transplantation von Tumoren. Transplantiert man einen Tumor von einem Inzuchtstamm auf Tiere eines anderen Inzuchtstammes, so geht er in den weitest aus meisten Fällen nicht an. Wenn er jedoch nur in einem Fall angeht, so kann man wieder mit 100%iger Sicherheit damit rechnen, daß er auf alle Tiere dieses Stammes übertragbar ist. Auf die F₁ aus zwei

Inzuchtstämmen, bei denen in einem der Stämme ein Tumor aufgetreten ist, ist dieser 100% transplantabel (Abb. 17). Übrigens ließ sich zeigen, daß bei leukämischen Tumoren die *Transplantation einer einzigen Zelle* genügte, um ein Angehen des Tumors zu erzielen (FURTH und KAHN 1938).

Tritt in der F_1 aus der Kreuzung zweier Inzuchtstämme (Abb. 18) eine Spontangeschwulst auf, so ist sie wiederum auf alle F_1 -Tiere aus dieser Kreuzung transplantabel, dagegen nicht auf die beiden Ausgangsstämme. Transplantiert man einen in F_1 aufgetretenen oder in einem Elternstamm aufgetretenen Tumor auf Tiere der F_2 -Generation, so geht er dort nie zu 100% an (Abb. 17 und 18). Der Prozentsatz, mit dem der Tumor in dieser F_2 angeht, ist indes nicht beliebig. Es werden vielmehr zwar von Fall zu Fall häufig ver-

Tabelle 16. Prozentsätze negativ reagierender Tiere in der F_2 und die Anzahl der für das Angehen des betreffenden Tumors notwendigen Faktoren. Die betreffenden Tumoren traten in der F_1 aus den beiden Stämmen A und D auf.

Tumor- bezeichnung	Anzahl trans- plantiertes Mäuse	Befund negativ reagierender Tiere in F_2	Anzahl dominanter Faktoren, die für das Angehen der Tumoren notwendig sind	Erwartung negativ reagierender Tiere	Differenz von Erwartung und Befund	Differenz m Diff.
		%	%	%	%	
19308 A	1577	90,93 ± 0,72	8	89,99 ± 0,76	0,94 ± 1,04	0,9
19308 B	1577	86,18 ± 0,87	7	86,65 ± 0,86	0,47 ± 1,22	0,39
19308 C	1577	87,32 ± 0,84	7	86,65 ± 0,86	0,67 ± 1,20	0,56
13714 B	273	95,97 ± 1,19	11	95,78 ± 1,21	0,19 ± 1,70	0,11
13714 A	212	95,75 ± 1,38	11	95,78 ± 1,38	0,03 ± 1,95	0,02

schiedene, für den Einzelfall aber stets *bestimmte* Prozentsätze positiv und negativ reagierender Tiere gefunden. Von LITTLE, STRONG, BITTNER und CLOUDMAN sind jetzt eine ganze Reihe derartiger Fälle analysiert, die ganz überzeugend zeigen, daß diese Werte stets den in Tabelle 15, 1. Spalte gezeigten Werten entsprechen.

Der Prozentsatz positiv reagierender Tiere ist mithin nie höher als 75%, der nächstniedere Wert ist 56,25%, der folgende 42,19% usw. Es kommen *niemals*

Tabelle 17. Prozentsätze negativ reagierender Tiere in der Rückkreuzungsgeneration DF_1 und AF_1 und die Anzahl der Erbfaktoren, die jeweils aus den beiden Elternstämmen stammen. Die betreffenden Tumoren traten in der F_1 auf (vgl. Tabelle 16). (Nach BITTNER.)

Tumor- bezeichnung	Anzahl trans- plantiertes Mäuse	Befund negativ reagierender Tiere in der Rück- kreuzungsgeneration DF_1	Anzahl dominanter Faktoren aus dem D-Stamm	Anzahl trans- plantiertes Mäuse	Befund negativ reagierender Tiere in der Rück- kreuzungsgeneration AF_1	Anzahl dominanter Faktoren aus dem A-Stamm
19308 A	930	85,91 ± 1,13	5	902	96,90 ± 0,56	3
19308 B	1160	80,34 ± 1,17	4	902	93,24 ± 0,83	3
19308 C	1160	79,31 ± 1,19	3 oder 2	902	95,34 ± 0,71	4 oder 5

Zwischenwerte vor, die zwischen den genannten liegen. Diese Zahlenwerte aber wiederum zeigen eindringlich, daß das Angehen eines Tumortransplantates von Erbfaktoren abhängig ist, die der Transplantatträger mitbringt. Diese Erbfaktoren sind eigentümlicherweise stets dominant, ihre Anzahl ist verschieden. Im einfachsten Falle ist das Angehen von der Anwesenheit nur eines dominanten Erbfaktors abhängig, in anderen Fällen ist die Zahl größer. Es sind bis zu 13 für das Angehen einer Geschwulst notwendige Gene beobachtet worden.

Als Beispiele für eine derartige Analyse sei auf mehrere Fälle von BITTNER zurückgegriffen, bei denen er die beiden, schon mehrfach genannten Mäusestämme A und D verwandte (Tabelle 16 und Abb. 17 und 18).

Auch in den Rückkreuzungsgenerationen aus der F_1 mit den beiden Elternrassen treten *bestimmte* Prozentsätze negativ und positiv reagierender Tiere auf. Diese Prozentsätze lassen sich in ähnlicher Weise, wie es für die in F_2

auftretenden Prozentsätze gezeigt wurde, so interpretieren, daß eine bestimmte Anzahl der für das Angehen notwendigen Faktoren aus dem einen Stamm, die anderen für das Angehen notwendigen Faktoren aus dem anderen Stamm kommen (Tabelle 17).

Bei dem Tumor 19308 A stammen mithin von den 8 für das Angehen notwendiger Faktoren 5 aus dem D-Stamm und 3 aus dem A-Stamm, für den Tumor 19308 B sind die entsprechenden Zahlen: insgesamt 7, davon aus dem D-Stamm 4, aus dem A-Stamm 3, und für den Tumor 19308 C: insgesamt 7, davon aus dem D-Stamm 3 oder 2, aus dem A-Stamm 4 oder 5.

Tritt in einem Tumorinzuchtstamm oder in der F_1 aus der Kreuzung zweier erbreiner Inzuchtstämme ein Tumor auf, so kann man mithin aus den Prozentsätzen der in F_2 negativ reagierenden Tiere die Gesamtanzahl der für das Angehen notwendigen Faktoren bestimmen. Die Prozentsätze negativ und positiv reagierender Tiere aus den Rückkreuzungsgenerationen der F_1 mit den Elternstämmen geben dafür einen Anhalt, wieviel dieser Faktoren jeweils aus den beiden Elternstämmen in die F_1 eingeführt sind. Diese Feststellung stützt natürlich wesentlich die Annahme, daß eine bestimmte Anzahl dominanter Faktoren für das Angehen von Transplantationsgeschwülsten notwendig sind. Man kann diese Annahme wohl als bewiesen ansehen, wenn solche Faktoren einem bestimmten Genlocus bzw. einem bestimmten Chromosom zugewiesen werden können. Dies ist auch geschehen für bestimmte Tumoren. STRONG konnte in einem Fall zeigen, daß einer der für das Angehen eines Tumors notwendigen Faktoren in einem Geschlechtschromosom gelagert ist. Hier ist also zum mindesten der Nachweis geglückt, eines der Gene in einem Geschlechtschromosom zu lokalisieren. Auch BITTNER beschrieb einen Fall, in dem einer der Faktoren im X-Chromosom, ein anderer sogar im Y-Chromosom lokalisiert war. BITTNER gelang endlich in bestimmten Fällen der Nachweis, daß einer der für das Angehen notwendigen Faktoren mit dem dilute Gen aus dem D-Stamm (s. oben S. 1097) gekoppelt war.

Es handelt sich um die Tumoren 19308 A, 19308 B, 19308 C. Bei ihnen ist jeweils einer der für ihr Angehen notwendigen Faktoren mit dem dilute Gen gekoppelt, es ist offensichtlich immer der gleiche Erbfaktor.

Es sind eine große Anzahl von derartigen Transplantationsversuchen jetzt durchgeführt, die durchweg eindeutige, sichere Ergebnisse hatten. Immerhin werden in den meisten dieser Experimente eine oder mehrere Impfungen beobachtet, die positiv waren in solchen Stämmen, die eigentlich als 100%ig resistent anzusehen waren, oder die negativ waren in solchen Fällen, wo man mit 100%iger Empfänglichkeit rechnen sollte. Man kann solche Ausnahmen in vielen Fällen unzweifelhaft damit erklären, daß die Homozygotie der Stämme noch nicht vollständig war. In anderen Fällen ist es BITTNER gelungen, nachzuweisen, daß in einer bestimmten Linie des D-Stammes eine Mutation aufgetreten war, die für die Ausnahme verantwortlich zu machen war.

In wieder anderen Fällen stellte sich heraus, daß ein Tumor, der in einer Reihe von Transplantationspassagen einen bestimmten Prozentsatz negativ reagierender Tiere ergeben hatte, sich *plötzlich* veränderte. Der in der Tabelle 16 genannte Tumor 13714 B ist eine derartige Geschwulst. Sie gab in den ersten Passagen, wie in der Tabelle 16 angegeben, 95,97% negativ reagierender Tiere in der F_2 . Nach einer Anzahl von Passagen erhielt BITTNER aber nur noch $72,67 \pm 2,33\%$ negativ reagierender Tiere. Tabelle 15 zeigt, daß nunmehr nur noch 4 oder 5 dominante Faktoren für das Angehen notwendig sind. Es hat mithin eine „plötzliche Änderung“ stattgefunden, wie nachher noch zu zeigen sein wird, vielleicht eine „somatische Mutation“.

Ähnliche Änderungen sind auch von anderen Autoren (STRONG 1926 und CLOUDMAN 1932) beschrieben. Stets war der Mutationsschritt derart, daß

nach dem Umschlag weniger Faktoren für das Angehen notwendig waren als vorher. Es ist also nie beobachtet worden, daß die Anzahl der für das Angehen notwendigen Faktoren nachher größer war. Diese Tatsachen machen die in früherer Zeit von den ersten Entdeckern der verimpfbaren Geschwülste aufgestellte Behauptung, daß nach einer Anzahl von Passagen der Tumor von immer zahlreicheren Tieren angenommen wird, verständlich. Steigt doch mit dem Wenigerwerden der Gene die Aussicht, daß sie bei einem Tier vorhanden sind.

Versuche STRONGs haben ergeben, daß auch solche Impftumoren, die seit Jahrzehnten in den verschiedenen Laboratorien gehalten werden, dem Gesetz, daß für ihr Angehen die Anwesenheit bestimmter, von Fall zu Fall verschiedener, aber stets dominanter Erbfaktoren bei dem Implantatträger notwendig sind, unterworfen sind. Die Laboratoriumsgeschwülste machen darin also keine Ausnahme. Überdies konnte STRONG zeigen, daß es mit Hilfe von Selektion und Inzucht möglich ist, aus einem Tierkollektiv Stämme aufzubauen, die für einen beliebigen Impftumor 100%ig resistent bzw. 100%ig transplantabel sind.

Die in Tabelle 16 aufgeführten Tumoren 19308 A, 19308 B und 19308 C sind 3 bei einem Tier gleichzeitig manifest gewordene Geschwülste. Bei den Tumoren 13714 A und B handelt es sich um 2 derartige multiple Spontantumoren. Ausdrücklich sei betont, daß es sich nicht um Metastasen handelt. STRONG fand erstmalig bei einem Transplantationsexperiment mit 2 derartigen Tumoren, daß die F_2 -Tiere entweder für beide Tumoren empfänglich waren oder den einen Tumor bei der Transplantation angehen ließen, den anderen aber nicht oder für beide Tumoren nicht empfänglich waren. Aus der Nachkommenschaft solcher Tiere baute er Stämme auf, die ganz konstant

1. beide Tumoren ablehnten; die Tiere dieses Stammes besitzen nicht die für das Angehen notwendigen Gene,

2. beiden Tumoren das Angehen erlaubten; die Tiere dieses Stammes besitzen alle die für beide Tumoren notwendigen Erbfaktoren,

3. und 4. den einen Tumor nicht angehen ließen, wohl aber den anderen; sie besitzen also jeweils nur die für das Angehen eines Tumors notwendigen Erbfaktoren.

In solchen Fällen kann die Anzahl der Faktoren, die für das Angehen notwendig sind, dieselbe sein. Wenn dann der eine Tumor von einem Tier abgelehnt wird, während der andere Tumor angeht, besagt das, daß trotz gleicher Zahl die Gene für das Angehen der beiden Tumoren verschieden sind, d. h. verschiedenen Chromosomen angehören oder verschiedene Genloci haben. Es sind auch solche Tumoren gefunden wie der Tumor 19308 C gegenüber 19308 A und B, bei denen die Anzahlen der für das Angehen notwendigen Faktoren zum Teil verschieden sind (Tabelle 16). Bei den Tumoren 19308 A, B und C und bei anderen gleichartigen Fällen ist nie das Wesentliche die Anzahl von Genen, in der sie sich unterscheiden, sondern es sind die anderen Erbfaktoren für das Angehen der einzelnen Geschwülste. So haben die 3 Tumoren 19308 anscheinend nur einen, den mit dem dilute Gen gekoppelten Faktor gemein, die übrigen 6 bzw. 7 Gene sind verschieden.

Die Ergebnisse über die Transplantation der Geschwülste bei erbreinen Tierstämmen waren im ganzen außerordentlich einheitlich. Nur in einem Fall konnten Abweichungen gefunden werden (STRONG und HILL 1937, STRONG, GORDON und HILL 1937, STRONG, HILL, PFEIFFER und GORDON 1938). Diese Ausnahme bezog sich darauf, daß eine Ovarialgeschwulst, und zwar ein Granulosazellentumor, nicht 100%ig bei den Tieren eines erbreinen Inzuchtstammes anging, sondern nur zu 100% bei den Männchen, bei den Weibchen dagegen nur zu etwa 18%. Außerdem war die Schnelligkeit des Wachstums des Tumors

bei solchen Weibchen, bei dem er anging, sehr viel geringer als bei den Männchen. Wurden nur die Männchen der F_1 , der F_2 und der Rückkreuzungsgeneration berücksichtigt, so zeigte sich, daß das Angehen des Tumors von dem Vorhandensein von 4 Genen abhängig sein muß. Bei kastrierten Männchen ging nun der Tumor auch nicht 100%ig an, außerdem war die Wachstumsgeschwindigkeit der Geschwülste bei solchen Männchen, bei denen er anging, ähnlich der wie bei normalen Weibchen. Andererseits wurde das Wachstum der Geschwulst bei Weibchen, wenn sie Injektionen von Serum schwangerer Weibchen erhielten, gefördert, und zwar in gleichem Ausmaß wie bei normalen Männchen. Der Tumor selbst produziert übrigens oestrogene Hormone, wie die Kontrolle der Vaginalabstriche von solchen Weibchen, bei denen er anging, ergab. Das Angehen dieses Ovarialtumors ist mithin abhängig von einem bestimmten physiologischen Zustand, der bei normalen Männchen stets vorhanden ist, dagegen nicht bei normalen Weibchen. Dieser Zustand aber wird durch Hormonwirkungen determiniert. Wir haben also einen Fall von „geschlechtskontrollierter Vererbung“, der die Transplantationsergebnisse an anderen Tumoren nicht erschüttert, sondern erweitert und festigt.

X. Krebs als somatische Mutation.

In dem vorhergehenden Kapitel wurde gezeigt, daß das Angehen der Impfgeschwülste von den bei dem Transplantationswirt vorhandenen Erbfaktoren abhängig ist. Das besagt aber, daß *die Tumoren selbst* auch *einen bestimmten Genotyp* aufweisen müssen, der mit dem Genotyp des Transplantatträgers ausbalanciert sein muß, wenn das Transplantat angehen soll.

Wir haben weiterhin gesehen, daß nicht nur in ein und demselben Inzuchtstamm, sondern auch bei ein und demselben Tier eines Inzuchtstammes Tumoren auftreten können, deren Transplantationsfähigkeit von der Anwesenheit verschiedener Erbfaktoren abhängig ist. Mithin müssen die einzelnen *Tumoren*, die in einem Inzuchtstamm oder bei einem Tier auftreten, unter sich *verschiedene genetische Konstitution besitzen*.

Wenn man die Verhältnisse bei mehreren bei einem Tier aufgetretenen Tumoren beachtet, so ergibt sich unter Berücksichtigung des vorhergehenden: Wenn einer von zwei oder von mehreren bei einem Tier aufgetretenen Tumoren die gleiche genetische Konstitution wie das Tumortier hat, so muß der andere Tumor bzw. es müssen die anderen Tumoren eine andere genetische Konstitution haben als das Tier, auf dem sie gewachsen sind.

Wenn ein Organismus in seinem Genbestand irgendeine Veränderung erfährt, so spricht man von einer Mutation. Wir sind somit berechtigt, den *Übergang einer Normalzelle zu einer Geschwulstzelle als Mutation* hinzustellen, wenn man als richtig voraussetzt, daß die Tumoren einen anderen Genotyp haben als die Zellen, aus denen sie entstanden sind.

Dieser wohl erstmalig von STRONG aufgestellte Schluß hat sich bisher in allen Experimenten als eine sehr brauchbare Arbeitshypothese erwiesen, deren Erklärungswert sogar Voraussagen in gewissen Versuchen erlaubte. Man hat von verschiedenen Seiten an der Richtigkeit dieses Schlusses gezweifelt, es sind aber bisher keine *Tatsachen* oder *Experimente* bekannt geworden, die ihn in irgendeiner Weise erschüttern könnten. Im Gegenteil, es ist im Laufe der Zeit nur Material herbeigeschafft, das diesen Schluß stützt. Es ist (s. S. 1079) kein Tumor gefunden mit irgendeiner konstanten *Abweichung im Chromosomenbestand*. Man kann demnach also nicht behaupten, daß BOVERIS Theorie der Krebsentstehung durch non-disjunction eines oder mehrerer Chromosome dadurch gestützt wäre (O. KOEHLER). Dafür ist die Möglichkeit gegeben, daß

einzelne Gene eine Änderung erlitten haben, wenn wir uns auch eingestehen müssen, daß wir über die Natur des Mutationsschrittes, der aus einer Normalzelle eine Tumorzelle macht, nichts wissen. Das der Tumorzelle eigene, uningeschränkte Wachstum, ihr besonderer Stoffwechsel und ihre von der Normalzelle abweichende Form und Gestalt sind Indizien für die Mutationstheorie der Geschwulstentstehung. Gilt doch allgemein der Satz, daß zwei Organismen oder zwei Zellen, die von dem gleichen Organismus oder von der gleichen Zelle ihren Ursprung genommen haben und sich morphologisch und physiologisch weiterhin konstant unterscheiden, durch einen Mutationsschritt in ihrem Genotyp eine Änderung haben erfahren müssen. Auch in der Gewebekultur sind Krebszellen nie zu entdifferenzieren wie es häufig mit anderen Zellen geschieht. Nach jahrelanger Kultur haben sie sogar ihre Eigenarten (Malignität, Wachstum, Metastasierungsfähigkeit) bei neuerlicher Verimpfung bewahrt (A. FISCHER).

Diese Tatsachen haben K. H. BAUER (1927) und WHITMAN veranlaßt, die Mutationstheorie der Geschwulstgenese abzuleiten, ohne daß damals die hier dargelegten experimentellen Grundlagen vorhanden waren. Sie haben mithin aus dem Phänotyp der Geschwulstzelle auf ihren veränderten Genotyp geschlossen. STRONG, LITTLE und ihre Mitarbeiter haben dagegen aus dem Genotyp der Geschwulstzelle auf eine vorher stattgehabte Änderung geschlossen.

Von den Schwierigkeiten, die dem Problem Krebs als somatische Mutation gegenüberstehen, seien erwähnt: Es ist nicht recht einzusehen, warum immer *dominante* Faktoren für das Angehen eines Tumors notwendig sind, aber nie *recessive*. Solch ein „gerichtetes Mutieren“ ist sonst nie bekannt geworden. Wenn Krebszellen nach dem ersten Mutationsschritt abermals mutieren, so gehen sie stets in der Folge bei der Anwesenheit einer geringeren Anzahl dominanter Faktoren an als früher. Auch dies ist eine „gerichtete Mutation“, die sonst nicht vorkommt. Vielleicht wissen wir über die Natur des Mutationsprozesses, der von der Normalzelle zur Krebszelle führt, zu wenig, um diese Schwierigkeiten zu verstehen. Erst wenn es gelingen sollte, die Art des Mutationsschrittes aufzuklären, wird man den Krebs als somatische Mutation als *Tatsache* ansehen dürfen.

Ist die Krebszelle durch somatische Mutation aus einer Normalzelle entstanden, so hätten wir in bezug auf das Problem „Krebs und Vererbung“ die Situation, daß auf Grund einer bestimmten Erbveranlagung die Normalzellen zu somatischen Mutationen schreiten, entweder spontan oder nach Einwirkung tumorinduzierender Noxen. Solche Gene, die den Genotyp zu Mutationen — auch den Genotyp des Somas — veranlassen, sind von *Drosophila* bekannt. Darin eine Schwierigkeit für das Krebsproblem zu sehen — wie es geschehen ist —, ist vom Standpunkt der Genetik verfehlt.

Wir kennen auch von *Drosophila virilis* Erbfaktoren, die an sich häufig mutieren („mutable“ oder „unstable genes“ DEMERECs), und zwar wie beim Übergang der Normalzelle zur Krebszelle in bestimmter Richtung. Überdies zeigen gerade diese Erbfaktoren eine gewisse „Organ-“ bzw. „Gewebsdisposition“, indem die Mutationen in bestimmten Organen bzw. auf verschiedenen Zellstadien der embryonalen Entwicklung ungleich häufig mutieren. Das könnte die Organ- und Gewebsdisposition der Geschwülste verschiedener Arten und Inzuchtstämme der gleichen Art verständlich machen. Endlich sind gerade diese Gene bei den verschiedenen *Drosophila*-Arten ungleich häufig (z. B. *Drosophila virilis* häufig — *Drosophila melanogaster* selten) gefunden worden. Das könnte wesentlich sein für das Problem der „allgemeinen Krebsbereitschaft“.

Die letztgenannten *Möglichkeiten* sind natürlich keine endgültige Lösung des Krebsproblems. Sie können nur die Bahnen andeuten, in denen es *vielleicht* oder nach dem heutigen Wissensstand *wahrscheinlich* ausmündet.

Schrifttum.

I. Einleitung.

Zusammenfassende Darstellungen.

BAUER, K. H.: Fortschritte der experimentellen Krebsforschung. Arch. klin. Chir. **189** (1937).

FICHER-WASELS, B.: Metaplasie und Gewebsmißbildung. Allgemeine Geschwulstlehre, BETHES Handbuch der Physiologie, Bd. XIV/2. 1927.

KOEHLER, O.: Die Frage der Verursachung des Krebses im Lichte der Erbforschung. Dtsch. med. Wschr. **1935 II**. — KRÖNING, F.: Krebs und Vererbung. Wiss. Woche, Frankfurt a. M., Bd. 1. 1934. — Das Krebsproblem vom Standpunkt des Genetikers. Med. Welt **1935**, Nr 43.

LITTLE, C. C.: The present status of our knowledge of heredity and cancer. J. amer. med. Assoc. **106** (1936). — Biology of cancer. Proc. Ann. Congr. Medic. Education, Chicago 1937.

SCHINZ, H. R. u. FR. BUSCHKE: Krebs und Vererbung. Leipzig 1935.

Einzelarbeiten.

ALEXENKO, B. u. A. NATANSOHN: Karyologische Untersuchung der bösartigen Geschwülste. Z. Krebsforsch. **38** (1933). — ANDRES, A.: Chromosomverlagerung in der Krebszelle. Biol. Z. **1** (1932a). — Zellstudien am Menschenkrebs. Z. Zellforsch. **16** (1932b).

FISCHER, A.: Dauerzüchtung reiner Stämme von Carcinomzellen „in vitro“. Z. Krebsforsch. **25** (1927). — Biology of the cancer cell. The biology of cancer cells „in vitro“. Verh. I. internat. Kongr. Kampf Krebs **1933**. — Die Biologie der Krebszellen in „vitro“. Strahlenther. **59** (1934).

GOLDSCHMIDT, R. u. A. FISCHER: Chromosomenstudien an Carcinomzellen in vitro. Z. Krebsforsch. **30** (1929).

HUSKINS, C. L. and E. MARIE HEARM: Chromosome differences in mice susceptible and resistant to cancer, Nature (Lond.) **1** (1934).

LEVINE, M.: The chromosome-number in cancer tissue of man, of rodent, of bird and in crowngall tissue of plants. J. Canc. Res. **14**, 400—425 (1929). — LEWIS: Normal and malignant cells. Science (N.Y.) **81** (1935). — LEWIS, MARGARET R. and L. C. STRONG: A study of spontaneous tumors of the mouse by the tissue culture method. Amer. J. Canc. **20** (1934). — LUDFORD, R.: Notes on the cytology of cancer cells. J. med. Sci. **1929**, Nr 48.

MACCARTY, W. C.: Has the cancer cell any differential characteristics? Amer. J. Canc. **20** (1934). — MENDELSON, W.: The significance of abnormal mitosis in the development of malignancy. Amer. J. Canc. **24** (1935).

SCHAIRER, E.: Kernmessungen und Chromosomenzählungen an menschlichen Geschwülsten. Z. Krebsforsch. **43** (1936). — SMITH, G. M.: A mesenchymal tumor in an oyster (*Ostrea virginica*). Amer. J. Canc. **22** (1934). — SZABO, J. u. MARGIT SZABO: Epitheliale Geschwulstbildungen bei einem wirbellosen Tier *Limax flavus* L. Z. Krebsforsch. **40** (1934).

WINGE, O.: Zytologische Untersuchungen über die Natur maligner Tumoren. Z. Zellforsch. **6** (1927).

2. Das Vorkommen der Tumoren bei den Tieren.

BULLOCK, F. D. and M. R. CURTIS: Spontaneous tumors of the rat. J. Canc. Res. **14** (1930).

CURTIS, M. R., F. D. BULLOCK and W. F. DUNNING: A statistical study of the occurrence of spontaneous tumors in a large colony of rats. Amer. J. Canc. **15** (1931).

DOBBERSTEIN, H.: Der Krebs der Haussäugetiere. ADAM-AULERS Neuere Ergebnisse auf dem Gebiete der Krebskrankheiten. Leipzig 1937.

FARDEAU, G.: Les tumeurs spontanées chez le lapin. Travail Inst. Pasteur Paris **1931**.

KRÖNING u. WEPLER: Ein histologisch beachtenswerter Tumor des Meerschweinchens. Z. Krebsforsch. **48** (1939).

MAURY, A.: Les tumeurs chez le cobaye. Revue critique. Travail Inst. Pasteur Paris **1931**. — MIESCHER, G.: Untersuchungen zur Frage des experimentellen Teerkrebses beim Meerschweinchen. Bull. Schweiz. Ver.igg Krebsbekämpfung **2** (1935).

RATCLIFFE, H. L.: Incidence and nature of tumors in captive wild mammals and birds. Amer. J. Canc. **17** (1933).

SLYE, M.: The inheritability of spontaneous tumors of specific organs and of specific types in mice. 6th Rep. Studies in the incidence and inheritability of spontaneous tumors in mice. J. Canc. Res. **1** (1916). — The inheritability of spontaneous tumors of the liver in mice. 7th Rep. J. Canc. Res. **1** (1916). — The relation of pregnancy and reproduction to tumor growth. 12th Rep. J. Canc. Res. **5** (1920). — The relation of inbreeding to tumor production. Studies in the incidence and inheritability of spontaneous tumors in mice. 13th Rep. J. Canc. Res. **5** (1920). — The influence of heredity in determining tumor meta-

stases. *J. Canc. Res.* **6** (1921). — Biological evidence for the inheritability of cancer in man. 18th Rep. *J. Canc. Res.* **7** (1922). — The fundamental harmonies and the fundamental differences between spontaneous neoplasms and all experimentally produced tumors. *J. Canc. Res.* **8** (1924). — The inheritance behavior of cancer as a simple mendelian recessive. *J. Canc. Res.* **10** (1926). — The relation of heredity to spontaneous thyroid tumors in mice. *J. Canc. Res.* **11** (1927). — Some observations in the nature of cancer. *J. Canc. Res.* **11** (1927). — The relation of heredity to cancer. *J. Canc. Res.* **12** (1928). — The relation of heredity to the occurrence of spontaneous leukemia, pseudoleukemia, lymphosarcoma and allied diseases in mice. *Amer. J. Canc.* **15** (1931). — The relation of heredity to cancer occurrence as shown in strain 621. *Amer. J. Canc.* **15** (1931). — The interrelation between hereditary predisposition and external factors in the causation of cancer. I. Neoplasms in mice at the site of gross traumas. Studies in incidence and inheritability of spontaneous tumors in mice. *Ann. Surg.* **93** (1931). — The relation of heredity to cancer occurrence as shown in strain 73. Studies in the incidence and inheritability of spontaneous tumors in mice. *Amer. J. Canc.* **18** (1933). — SLYE, M., F. H. HOLMES and H. G. WELLS: Primary sarcome in mice. 8th Rep. *J. Canc. Res.* **1** (1916). — Studies in the 12th Rep. Primary spontaneous tumors of the testicle and seminal vesicle in mice and other animals. *J. Canc. Res.* **4** (1919). — Intracranial neoplasms in lower animals. *Amer. J. Canc.* **15** (1931). — The comparative pathology of carcinoma of the pancreas with report of two cases in mice. XXXIII. Studies in the incidence and inheritability of spontaneous tumors in mice. *Amer. J. Canc.* **23** (1935).

TAKAHASHI, K.: Studie über Fischgeschwülste. *Z. Krebsforsch.* **29** (1929). — TEUTSCHLÄNDER: *Z. Krebsforsch.* **17** (1920). — TWORT, C. C. u. J. M. TWORT: Studien über Krebsentstehung. Krebsbildungsfähigkeit. *Z. Krebsforsch.* **32** (1930).

WOGLOM: Kritik zu MAURY, 1931. *Amer. J. Canc.* **23** (1935).

3. Die Drosophila-Tumoren.

BRIDGES, C. B. and T. H. MORGAN: The third chromosome group of mutant characters of *Drosophila melanogaster*. *Publ. Carnegie Inst.* **1923**, Nr 327.

STARK, MARY B.: A hereditary tumor in the fruit fly, *Drosophila*. *J. Canc. Res.* **3** (1918). — An hereditary tumor. *J. of exper. Zool.* **27** (1918). — A benign tumor hereditary in *Drosophila*. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **17** (1919). — A benign tumor that is hereditary in *Drosophila*. *Proc. nat. Acad. Sci. U.S.A.* **5** (1919). — The origin of certain hereditary tumors in *Drosophila*. *Amer. J. Canc.* **31** (1938).

4. Schmetterlingstumoren.

FEDERLEY, H.: Sex-limited hereditary cancer in Lepidopterous larvae. *Hereditas* (Lund) **22** (1936).

5. Genetisch bedingte Tumoren bei Fischgattungsbastarden.

BREIDER, H.: Genmanifestation und genotypisches Milieu. *Verh. dtsh. zool. Ges.* **1936**. — Die genetischen, histologischen und cytologischen Grundlagen der Geschwulstbildung nach Kreuzung verschiedener Rassen und Arten lebendgebärender Zahnkarpfen. *Z. Zellforsch.* **28** (1938). — Über die Vorgänge der Kernvermehrung und -degeneration in sarkomatösen Makromelanophoren. *Z. Zool.* **152** (1939). — Über die Pigmentbildung in den Zellen von Sarkomen albinotischer Gattungsbastarde lebend gebärender Zahnkarpfen. *Z. Zool.* **152** (1939). — BREIDER, H. u. R. SEELIGER: Die Farbzellen der Gattungen *Xiphophorus* und *Platyopocilus* und deren Bastarde. *Z. Zool.* **151** (1938).

GORDON, M.: Morphology of the heritable color patterns in the mexican Killifish, *Platyopocilus*. *Amer. J. Canc.* **15** (1931). — Hereditary basis of Melanosis in hybrid fishes. *Amer. J. Canc.* **15** (1931). — GORDON, M. and G. M. SMITH: Progressive growth of a heritable melanotic neoplastic disease in fishes from the day of birth. *Amer. J. Canc.* **34** (1938). — Production of a melanotic neoplastic disease in fishes by selective matings. II. Genetics of geographical species hybrids. *Amer. J. Canc.* **34** (1938).

HAEUSSLER, G.: Über Melanombildung bei Bastarden von *Xiphophorus Helleri* und *Platyopocilus maculatus* var. *rubra*. *Klin. Wschr.* **1928 II**. — Über die Melanome der *Xiphophorus-Platyopocilus-Bastarde*. *Z. Krebsforsch.* **40** (1934).

KOSSWIG, C.: Über die veränderte Wirkung von Farbgene des *Platyopocilus maculatus* in der Gattungskreuzung mit *Xiphophorus Helleri*. *Z. Abstammungslehre* **50** (1929). — Das Gen in fremder Erbmasse. *Züchter* **15** (1929). — Zur Frage melanotischer Geschwulstbildungen. *Z. Abstammungslehre* **52** (1929). — Melanotische Geschwulstbildungen bei Fischbastarden. *Verh. dtsh. zool. Ges.* **1929**. — Über Geschwulstbildungen bei Fischbastarden. *Z. Abstammungslehre* **54** (1931).

REED, H. D. and M. GORDON: The morphology of melanotic over-growths in hybrids of mexican killifishes. *Amer. J. Canc.* **15** (1931).

6. Die Mammatumorstämme der Maus.

ALLEN, E., A. W. DIDDLE, L. C. STRONG, T. H. BURFORD and W. U. GARDNER: The estrous cycles of mice during growth of spontaneous mammary tumors and the effects of ovarian follicular and anterior pituitary hormones. *Amer. J. Canc.* **25** (1935). — ANDERVONT, H. B.: Production of tumors in mice of strains C₃H and Y by Dibenzanthracene and Methylcholanthrene. *Publ. Health Rep.* **53** (1938). — Pulmonary tumors in mice V. Further studies on the influence of heredity upon spontaneous and induced lung tumors. *Publ. Health Rep.* **53** (1938). — Susceptibility of mice to spontaneous, induced an transplantable tumors. *Publ. Health Rep.* **53** (1938). — The incidence of induced subcutaneous and pulmonary tumors and spontaneous mammary tumors in hybrid mice. *Publ. Health Rep.* **53** (1938).

BAGG, H. J. and FLORA HAGOPIAN: The functional activity of the mammary gland of the rat in relation to mammary carcinoma. *Amer. J. Canc.* **35** (1939). — BITTNER, J. J.: The breeding behavior and tumor incidence of an inbred albino strain of mice. *Amer. J. Canc.* **25** (1935a). — The breeding behavior and tumor incidence of a black agouti stock of mice. *Amer. J. Canc.* **25** (1935b). — Differences observed in the tumor incidence of an albino strain of mice following a change in diet. *Amer. J. Canc.* **25** (1935c). — Some Possible Effect of nursing on the mammary gland tumor incidence in mice. *Science (N.Y.)* **84** (1936). — Differences observed in an inbred albino strain of mice following a change in diet. I. Litter size. *Nutrit. Bull. Nr 1, Roscoe B. Jackson Mem. Labor.* **1936**. — Differences observed in an inbred albino strain of mice following a change in diet. II. Mortality. *Nutrit. Bull. Nr 2, Roscoe B. Jackson Mem. Labor.* **1936**. — Tumor incidence in reciprocal F₁ hybrid mice A × D high tumor stocks. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **34** (1936). — Relation of nursing to the extra chromosomal theory of breast cancer in mice. *Amer. J. Canc.* **35** (1939). — BITTNER, J. J. and W. S. MURRAY: Comparative study of four high tumor lines of mice. *Amer. Naturalist* **70** (1936). — BONSER, GEORGIANA, M.: Comparison of the normal oestrous cycle and of the response to the administration of oestrin in two strains of mice differing greatly in incidence of spontaneous mammary cancer. *J. of Path.* **41** (1935). — BURNS, E. L., MARIAN MOSKOP, V. SUNTZEFF and LEO LOEB: On the relation between the incidence of mammary cancer and the nature of the sexual cycle in various strains of mice. *Amer. J. Canc.* **26** (1936). — BURR, H. S., L. C. STRONG and G. M. SMITH: Bio-electric correlates of methylcholanthrene induced tumors in mice. *Yale J. Biol. a. Med.* **10** (1938). — BURR, H. S., S. M. SMITH and L. C. STRONG: Bio-electric properties of cancer-susceptible mice. *Amer. J. Canc.* **32** (1938). — BURROWS, H.: Carcinoma mammae occurring in a male mouse under continued treatment with oestrin. *Amer. J. Canc.* **24** (1935).

CLOUDMAN, A. M. and C. C. LITTLE: The genetics of tumour formation in mice, in relation to the gene T for brachyura. *J. of Genet.* **32** (1936). — CORI, F.: The influence of ovariectomy on the spontaneous occurrence of mammary tumors in mice. *J. Canc. Res.* **10** (1926). — CRAMER, W. and E. S. HORNING: On the association between brown degeneration and the incidence of mammary cancers in inbred strains of mice. *Amer. J. Canc.* **37** (1939).

FEKETE, ELIZABETH: A comparative morphological study of the mammary gland in a high and a low tumor strain of mice. *Amer. J. Path.* **14** (1938). — FEKETE, ELIZABETH and C. V. GREEN: The influence of complete blockage of the nipples on the incidence and location of spontaneous mammary tumors in mice. *Amer. J. Canc.* **25** (1936). — FRANCIS, L. D. and L. C. STRONG: Hemoglobin studies on the blood female mice of the CBA strain: effects of age, diet, strain, and reproduction. *Amer. J. Physiol.* **124** (1938). — FRIEDRICH-FREKSA, H.: Sexualhormone und Entstehung bösartiger Geschwülste. *Ber. Gynäk.* **46** (1939).

GARDNER, W. U.: Estrogens in carcinogenesis. *Arch. of Path.* **27** (1939). — GARDNER, W. U., G. W. SMITH, E. ALLEN and L. C. STRONG: Cancer of the mammary glands induced in male mice receiving estrogenic hormon. *Arch. of Path.* **21** (1936). — GARDNER, W. U. and L. C. STRONG: The normal development of the mammary glands of virgin female mice of ten strains varying in susceptibility to spontaneous neoplasms. *Amer. J. Canc.* **25** (1935).

KORTEWEG, R.: Experimentelle Erblichkeitsuntersuchung bei Krebs. *Verh. 1. internat. Kongr. Kampf Krebs* **2** (1933). — KREYBERG, L.: On the hereditary factor in the development of tar tumours. *Verh. 1. internat. Kongr. Kampf Krebs* **2** (1933). — On the genetic factor in the development of benign tar tumours in mice. *Acta path. scand. (København)* **11** (1934). — KRÖNING, F.: Krebs und Vererbung. *Wiss. Woche Frankfurt a. M., Bd. 1.* 1934.

LACASSAGNE, A.: Influence d'un facteur familial dans la production, par la folliculine, de cancers mammaires chez la souris male. *R. Sec. de Biol.* **114** (1933). — Hormonal pathogenesis of adenocarcinoma of the breast. *Amer. J. Canc.* **27** (1936). — Relationship of hormones and mammary adenocarcinoma in the mouse. *Amer. J. Canc.* **37** (1939). — LATHROP, A. E. C. and L. LOEB: On the part played by internal secretion in the spontaneous

development of tumors. *J. Canc. Res.* **1** (1916). — LITS, F. I., A. KIRSCHBAUM and L. C. STRONG: Action of colchicine on a transplanted malignant lymphoid neoplasma in mice of the C₃H strain. *Amer. J. Canc.* **34** (1938). — Action of colchicine on a malignant lymphoid neoplasma in mice of an inbred strain. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **38** (1938). — LITTLE, C. C.: Evidence that cancer is not a simple mendelian recessive. *J. Canc. Res.* **12** (1928). — The relation of coat color to the spontaneous incidence of mammary tumors in mice. *J. of exper. Med.* **59** (1934). — The present status of our knowledge of heredity and cancer. *J. amer. med. Assoc.* **106** (1936). — The constitutional factor in the incidence of mammary tumors. *Amer. J. Canc.* **27** (1936). — Biology of cancer. *Proc. Ann. Congr. med. Education a. Licensure* **1937**. — LOEB, L. and M. M. KIRTZ: The effects of transplants of anterior lobes of the hypophysis on the growth of the mammary gland and on the development of mammary gland carcinoma in various strains of mice. *Amer. J. Canc.* **36** (1939).

MARSH, M. C.: Spontaneous mammary cancer in mice. *J. Canc. Res.* **13** (1929). — MOSKOP, MARION, E. L. BURNS, V. SUNTZEFF and L. LOEB: Incidence of mammary cancer and nature of the sexual cycle in various strains of mice. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **33** (1935). — MURRAY, J. A.: Discussion on experimental production of malignant tumours. *Proc. roy. Soc. Lond. B* **113** (1933). — MURRAY, W. C.: The breeding behavior of the dilute brown stock of mice. *Amer. J. Canc.* **20** (1934). — Some effects of ovariectomy during the period of declining reproductive powers in mice. *J. of exper. Med.* **63** (1936). — MURRAY, W. S. and C. C. LITTLE: Further data on the existence of extra-chromosomal influence on the incidence of mammary tumors in mice. *Science (N.Y.)* **82** (1935). — The genetics of mammary tumor incidence in mice. *Genetics* **20** (1935). — Extrachromosomal influence in relation to the incidence of mammary and non-mammary tumors in mice. *Amer. J. Canc.* **27** (1937).

Staff of the Jackson Laboratory: The existence of non chromosomal influence in the incidence of mammary tumors in mice. *Science (N.Y.)* (1933). — The constitutional factor in the incidence of mammary tumors. *Amer. J. Canc.* **27** (1936). — STRONG, L. C.: Possible effect of oil of gaultheria in diet of mice susceptible to spontaneous carcinoma of the breast. I. A Suggestion. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **30** (1932). — Possible effect of oil of gaultheria in diet of mice susceptible to spontaneous carcinoma of the breast. II. A latent period? *Amer. J. Canc.* **20** (1934). — Possible effect of oil of gaultheria in diet of mice susceptible to spontaneous carcinoma of the breast. III. A survival time. *Amer. J. Canc.* **25** (1935a). — Possible effect of oil of thyme on the incidence of spontaneous cancer in mice. *Amer. J. Canc.* **23** (1935b). — The effect of oil of allspice on the incidence of spontaneous carcinoma in mice. *Amer. J. Canc.* **25** (1935c). — Hemoglobin in various degrees of susceptibility to spontaneous tumors. *Amer. J. Canc.* **29** (1936a). — Possible effect of oil of gaultheria in diet of mice susceptible to spontaneous carcinoma of the mammary gland. IV. Effect on growth rate and survival time after onset of malignancy. *Amer. J. med. Sci.* **192** (1936b). — Possible effect of oil of gaultheria in diet of mice susceptible to spontaneous carcinoma of the mammary gland. V. Growth rate and certain retrogressive changes of tumors after onset of malignancy. *Amer. J. Canc.* **28** (1936c). — Latent period in growth of spontaneous mammary carcinoma in female mice of the A strain. *Arch. of Path.* **26** (1938). — Effect of oil of wintergreen on spontaneous tumors of the mammary in mice. VI. The different effect of two fractions obtained by the distillation of the true oil. *Amer. J. Canc.* **32** (1938). — Liquefaction of spontaneous tumors of the mammary gland in mice by Heptyl Aldehyde. *Science (N.Y.)* **87** (1938). — The synergistic effect of Heptyl Aldehyde and Methyl Salicylate on spontaneous tumors of the mammary gland in mice. *J. Biol. a. Med.* **11** (1939). — A differential effect of Methyl Salicylate on the growth of spontaneous tumors in two strains of inbred mice. *J. Hered.* **30** (1939). — Effect of oil wintergreen on spontaneous tumors of the mammary gland in mice. VII. The liquefaction of spontaneous tumors of the mammary gland in mice by Heptyl Aldehyde. *Amer. J. Canc.* **35** (1939). — STRONG, L. C. and L. D. FRANCIS: The blood of female mice (breeders) of cancer-susceptible (A) and cancer-resistant (CBA) strains. *Arch. of Path.* **23** (1937). — STRONG, L. C. and L. F. WHITNEY: The treatment of spontaneous tumors in dogs by the injection of Heptyl Aldehyde. *Science (NY)*. **88** (1938). — SUNTZEFF, V., E. L. BURNS, MARIAN MOSKOP and L. LOEB: On the relation between the incidence of mammary cancer and the nature of the sexual cycle in various strains of mice. II. The relative constancy of the characteristics of the sexual cycle in these strains. *Amer. J. Canc.* **26** (1936). — The effect of injection of oestrin in the incidence of mammary cancer in various strains of mice. *Amer. J. Canc.* **27** (1936).

TURREN, L.L. and LEO LOEB: The age incidence of tumours in mice and its inheritance. *J. Canc. Res.* **13** (1929).

WILLIAMS, A. C., L. E. SILCOX and BELA HALPERT: Carcinoma of the mammary gland in an inbred stock of albino mice. *Amer. J. Canc.* **24** (1935). — WRIGHT, S.: Systems of matings. *Genetics* **6** (1931). — Inbreeding and homozygosis. *Proc. nat. Acad. Sci. U.S.A* **19**, Nr 4 (1933).

7. Die übrigen Tumorstämme bei Maus und Ratte.

- ABERLE, S. B. DE: A study of the hereditary anaemia of mice. *Amer. J. Anat.* **40** (1927).
- BITTNER, J. J.: The spontaneous incidence of lung tumors in relation to the incidence of mammary tumors in an inbred strain of albino mice (Strain A). *Amer. J. Canc.* **27** (1936).
- CHOLEWA, JOS.: Krebskrankheit und Vererbung. *Z. Krebsforsch.* **37** (1932).
- DOBROWOLSKAJA-ZAVADSKAJA: Sur l'hérédité du cancer chez la souris. *Verh. 2. internat. Kongr. vergl. Path.* **2** (1931). — Heredity of cancer. *Radiology* **18** (1932). — Les souris anoures et à queue filiforme qui se reproduisent entre elles sans disjonction. *C. r. Soc. Biol. Paris* **110** (1932). — Le rôle des facteurs héréditaires dans l'origine de cancer. *Verh. 1. internat. Kongr. Kampf Krebs* **2** (1933). — Heredity of cancer. *Amer. J. Canc.* **18** (1933). — Über den Erblichkeitsfaktor bei der Entstehung des Krebses. *Wschr. Krebsbekämpfung* **2** (1934). — Effets produits par le goudronage de la peau chez les souris génétiquement différentes. *C. r. Soc. Biol. Paris* **115** (1934). — Heredity of cancer susceptibility in mice. *J. Genet.* **27** (1935).
- HALDANE, J. B. S.: The genetics of cancer. *Nature (Lond.)* **1933 II**.
- KIRSCHBAUM, A. and L. C. STRONG: Leukemia in the F strain of mice: Observations on cytology, general morphology and transmission. *Amer. J. Canc.* **37** (1939).
- LATHROP, A. E. C. and LEO LOEB: The tumor incidence in later generations of strains with observed tumor rate. *J. Canc. Res.* **4** (1919). — LITTLE, C. C.: The rôle of heredity in determining the incidence and growth of cancer. *Amer. J. Canc.* **15** (1931). — LITTLE, C. C., W. S. MURRAY and A. M. CLOUDMANN: The genetics of non-epithelial tumor formation in mice. *Amer. J. Canc.* **36** (1939). — LOEB, LEO: Tumor age and tumor incidence. *J. Canc. Res.* **6** (1921). — Quantitative relations between the factors causing cancer and the rapidity and frequency of the resulting cancerous transformation. *J. Canc. Res.* **8** (1924). — LYNCH, CLARA, J.: The inheritance of susceptibility to lung tumors in mice. *J. Canc. Res.* **12** (1928). — The influence of heredity upon the incidence of lung tumors in mice. *J. of exper. Med.* **54** (1931). — Studies on the relation between tumor susceptibility and heredity. VII. Lung tumors in mice with respect to the phenomenon of maternal influence. *Amer. J. Canc.* **31** (1938).
- MACDOWELL, E. C.: Genetic aspects of mouse leukemia. *Amer. J. Canc.* **26** (1936). — MERCIER, L. et L. GOSSELIN: Caractéristiques d'une lignée de souris atteintes de lymphosarcome. *C. r. Soc. Biol. Paris* **119** (1935). — MYAMOTO, SAIDEI: Experimentelle Untersuchungen über die Vererbung der Empfänglichkeit für transplantable Mausgeschwülste. I. Über die Ergebnisse meiner Experimente mit dem Maussarkom (Formosa-Stamm). *J. med. Assoc. Formosa* **33** (1934).
- PYBUS, F. C. and E. W. MÜLLER: A sex-difference in the incidence of bone tumors in mice. *Amer. J. Canc.* **34** (1938). — Multiple neoplasma in a sarcoma strain of mice. *Amer. J. Canc.* **34** (1938).
- STRONG, L. C.: The nature of susceptibility to cancer in mice. *J. Hered.* **25** (1934). — STRONG, L. C. and G. M. SMITH: Benign hepatomas in mice of the CBA strain. 1937.
- TYZZER, E. E.: A series of spontaneous tumours in mice with observations on the influence of heredity on the frequency of their occurrence. *J. med. Res.* **17** (1907). — A study of heredity in relation to the development of tumours in mice. *J. med. Res.* **17** (1907). — A series of spontaneous tumours in mice, with observations on the influence of heredity on the frequency of their occurrence. *J. med. Res.* **21** (1909). — A study of inheritance in mice with reference to their susceptibility to transferable tumours. *J. med. Res.* **21** (1909).

8. Tumorinduktionen und Genetik.

- ANDERVONT, H. B.: Further studies on the production of dibenzanthracene tumors in pure strain and stock mice. *Publ. Health Rep.* **50** (1935). — ASKANAZY, M.: Sarkom der Ratten nach Einwirkung von Außenweltfaktoren. *Z. Krebsforsch.* **34** (1931). — Kurze Bemerkungen über den weiteren Verlauf der Versuche über Tomatensarkome. *Z. Krebsforsch.* **36** (1932).
- BARRY, G. and J. W. COOK: A comparison of the action of some polycyclic aromatic hydrocarbons in producing tumours of connective tissue. *Amer. J. Canc.* **20** (1934). — BARRY, COOK, HASLEWOOD, HEWETT, J. HIEGER and KENNEWAY: Production of Cancer by pure Hydrocarbons. Part III. *Proc. roy. Soc. Lond.* **117** (1935). — BAUER, K. H.: Fortschritte der experimentellen Krebsforschung. *Arch. klin. Chir.* **189** (1937). — BEARD, H. H., TH. S. ROGERS and E. VON HAAM: Experimental production of malignant tumors in the albino rat by means of ultraviolet rays. *Amer. J. Canc.* **27** (1937). — BÉCLÈRE et ANTOINE: Le rôle des rayons de Roentgen dans la carcinogénèse expérimentale. *Schweiz. med. Wschr.* **1934 II**. — BELLOWS, CH. M.: Über experimentelle Sarkomerzeugung bei Ratten. *Z. Krebsforsch.* **34** (1931). — BONSER, G. M.: Carcinoma of the male breast in mice induced with oestrin: Effect of a Vitamin-A-deficient diet combined with oestrin treatment. *J. of Path.* **41** (1935). — BORME, C. and I. H. SANDGROUND: On the production of

gastric tumors, bordering on malignancy in Javanese Monkeys through the agency of *Nochitia Nocti*, a parasitic nematode. *Amer. J. Canc.* **37** (1937). — **BOTTOMLEY, A. C.** and **C. C. TWORT**: The carcinogenicity of chrysene and oleic acid. *Amer. J. Canc.* **21** (1934). — **BOYLAND, E.** and **H. BURROWS**: The experimental production of sarcoma in rats and mice by a colloidal aqueous solution of 1:2:5:6-dibenzanthracene. *J. of Path.* **41** (1935). — **BRANDT, M.**: Zur Frage der *Bellowschen* Tomatentumoren. *Z. Krebsforsch.* **39** (1933). — **BRUMPT, E.**: Reproduction expérimentale du sarcome hépatique du rat par le cysticerque du *Taenia taeniaeformis* (= *T. crassicolis*) du chat. Rareté de cette tumeur chez les rats sauvages de Caracas. (Note prélim.) *Ann. de Parasitol.* **12** (1934). — **BULLOCK, F. D.** and **M. R. CURTIS**: A study of the reactions of the tissues of the rat's liver to the larvae of *Taenia crassicolis* and the histogenesis of *Cysticercus sarcom.* *J. Canc. Res.* **8** (1924). — Types of *Cysticercus* tumors. *J. Canc. Res.* **9** (1925). — Further studies on the transplantation of the larvae of *Taenia crassicolis* and the experimental production of subcutaneous *cysticercus sarcomata.* *J. Canc. Res.* **10** (1926). — The *cysticercus Carcino-Osteo-Chondro-Sarcoma* of the rat liver with multiple *cysticercus sarcomata.* *J. Canc. Res.* **14** (1930). — **BURROWS, H.**: Mesoblastic tumours following intraperitoneal injections of 1:2:5:6-dibenzanthracene in a fatty medium. *Proc. roy. Soc. Lond.* **111** (1932). — **BURROWS, H.** and **J. W. COOK**: Spindle-celled tumours and leucaemia in mice after injection with a water soluble compound of 1:2:5:6-Dibenzanthracene. *Amer. J. Canc.* **27** (1937). — **BUTENANDT, A.**: Die Struktur der kanzerogenen Substanzen. *ADAM-AULERS Neuere Ergebnisse auf dem Gebiet der Krebskrankheiten.* Leipzig 1937.

COOK, J. W.: The production of cancer by pure hydrocarbons. Pt. II. *Proc. roy. Soc. Lond.* **111** (1932). — The production of cancer by pure chemical compounds. *Verh. I. internat. Kongr. Kampf, Krebs* **2** (1933). — **COOK, J. W., C. HEWETT** and **J. HIEGER**: Coal tar constituents and cancer. *Nature (Lond.)* **1932 II.** — The isolation of a cancer-producing hydrocarbon from coal tar. Pt. I—III. *J. chem. Soc. Lond.* **1933.** — **COOK, J. W., J. HIEGER, E. L. KENNEWAY** and **W. V. MAYNORD**: The production of cancer by pure hydrocarbons. Pt. I. *Proc. roy. Soc. Lond.* **111** (1932). — **CURTIS, M. R.** and **F. D. BULLOCK**: Strain and family differences in susceptibility to *Cysticercus Sarcoma.* *J. Canc. Res.* **8** (1924). — **CURTIS, M. R., W. F. DUNNING** and **F. D. BULLOCK**: Genetic factors in relation to the etiology of malignant tumors. *Amer. J. Canc.* **17** (1933). — Duration and extent of irritation versus genetic constitution in the etiology of malignant tumors. *Amer. J. Canc.* **21** (1934).

DUNNING, W. F., M. R. CURTIS and **F. D. BULLOCK**: The respective rôles of heredity and somatic mutation in the origin of malignancy. *Amer. J. Canc.* **28** (1936).

FIBIGER, J.: On *Spiroptera carcinomata* and their relation to true malignant tumors; with some remarks on cancer age. *J. Canc. Res.* **4** (1919). — *Spiroptercarcinom.* *Z. Krebsforsch.* **17** (1920). — **FISCHER-WASELS, B.**: Allgemeine Geschwulstlehre. *BETHES Handbuch der Physiologie*, Bd. 14, 2. Hälfte. 1927. — **FURTH, J.** and **O. B. FURTH**: Neoplastic diseases produced in mice by general irradiation with x-rays. I. Incidence and types of neoplasms. *Amer. J. Canc.* **28** (1936).

HAMMER, E. u. A. TERBRUEGGEN: Zur Frage der Tomatentumoren. *Z. Krebsforsch.* **38** (1933). — **HIEGER, J.**: The spectra of cancer-producing tars and oils and of related substances. *Biochemic. J.* **24** (1930).

JONKHOFF, A. R.: Röntgencarcinom bei Mäusen. *Z. Krebsforsch.* **26** (1928).

KENNEWAY, E. L.: Further experiments on cancer-producing substances. *Biochemic. J.* **24** (1930). — **KENNEWAY, E. L.** and **J. HIEGER**: Carcinogenic substances and their fluorescence spectra. *Brit. med. J.* **1930**, Nr 3622. — **KREYBERG, L.**: On the susceptibility to cancer development in the skin and in the mammary gland in two lines of inbred mice. *Amer. J. Canc.* **24** (1935).

LACASSAGNE, A.: Essais de production de cancer chez le lapin au moyen du 1-2-5-6-dibenzanthracène. *C. r. Soc. Biol. Paris* **114** (1933). — A comparative study of the carcinogenic action of certain oestrogenic hormones. *Amer. J. Canc.* **28** (1936). — **LARINOW, L. TH., L. K. PAVLOWA u. L. M. SCHABOD**: Über Versuche der Erzeugung eines Tomatentumors. *Z. Krebsforsch.* **37** (1932). — **LOEB, L.**: Estrogenic hormones and carcinogenesis. *J. Amer. med. Assoc.* **104** (1935). — **LÜDIN, M.**: Knochensarkom nach experimenteller Röntgenbestrahlung. *Acta radiol. (Stockh.)* **15** (1934). — **LYNCH, C. J.**: Studies on the relation between tumor susceptibility and heredity. IV. The inheritance of susceptibility to tar-induced tumors in the lungs of mice. *J. of exper. Med.* **46** (1927). — Strain differences in susceptibility to tar-induced skin tumors in mice. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **31** (1933). — Susceptibility of mouse strains to lung tumour and sarcoma induced by 1:2:5:6-Dibenzanthracen. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **33** (1935).

MARCHLEWSKI, TH.: On racial differences in susceptibility to artificial tumours in rabbits and their inheritance. *Bull. internat. Acad. pol. Sci. biol. et méd.* **1934**, No 3/4. — **MORTON, A. A., CH. F. BRAUCH** and **D. B. CLAPP**: The production of cancer by Hydrocarbons other than those of the phenanthren type. *Amer. J. Canc.* **26** (1930). — **MORTON,**

A. A., D. B. CLAPP and CH. F. BRAUCH: New cancer-producing hydrocarbons. Science (N.Y.) **1935 II**.

OBERLING, CH., CH. SANNIÉ et M. et P. GUERIN: Recherches sur l'action cancérigène du 1,2-benzopyrine. Bull. Assoc. franç. Étude Canc. **25** (1936). — OKISHIO, M.: Relation between diet and the development of tar cancer. J. jap. path. Soc. **23** (1933). — ORR, J. W.: The effect of interference with the vascular supply on the induction of dibenzanthracene tumors. Brit. J. exper. Path. **16** (1935).

PEACOCK, P. R.: Production of tumours in the fowl by carcinogenic agents: (1) tar; (2) 1:2:5:6-dibenzanthracene-lard. J. of Path. **36** (1933). — PASSEY, R. D., A. LEESE and J. C. KNOX: Spiroptera Cancer and diet deficiency. J. of Path. **40** (1935). — PERLMANN, S. and W. STÄCHLER: Experimental production of bladder tumors in rabbits by subcutaneous injection of Aniline and Beta-Naphthylamine. Z. Urol. **27** (1933). — PLONSKIER, M.: Über die durch Tomateneinspritzungen erzeugten malignen Rattentumoren. Z. Krebsforsch. **37** (1932).

REINHARD, M. C. and C. F. CANDÉE: Influences of sex and heredity on the development of tar tumors. Amer. J. Canc. **16** (1932). — REINHARD, M. C. and A. A. THIBANDEAU: Development of multiple tumours in tarred and radiated animals. Amer. J. Canc. **20** (1934). — REINHARD, M. C., A. A. THIBANDEAU and C. F. CANDÉE: The development of multiple tumours in tarred and radiated mice. Part II. Amer. J. Canc. **22** (1934). — ROUS, P.: The virus tumors and the problem. Amer. J. Canc. **28** (1928). — RUSCH, H. P. and C. A. BAUMANN: Tumor production in mice with ultraviolet irradiation. Amer. J. Canc. **35** (1939).

SAUERBRUCH, F. u. E. KNAAKE: Die Bedeutung von Sexualstörungen für die Entstehung von Geschwülsten. Z. Krebsforsch. **44** (1936). — Bericht über weitere Ergebnisse experimenteller Tumorforschung. Arch. klin. Chir. **189** (Kongreßber.) (1937). — SCHAEER, W.: Experimentelle Erzeugungen von Blasentumoren. Die Wirkung langdauernder Inhalation von aromatischen Amidverbindungen. Dtsch. Z. Chir. **226** (1930). — SCHUERCH, O. u. E. NEHLINGER: Experimentelle Erzeugung von Knochensarkomen durch Radium beim Kaninchen. Schweiz. med. Wschr. **1934 II**. — Über experimentelle Knochentumoren. Arch. klin. Chir. **183** (1935). — SCHUERCH, O. and A. WINTERSTEIN: Carcinogenic action of aromatic hydrocarbons. Z. physiol. Chem. **236** (1935). — SEELIG, M. G.: Dibenzanthracene 1:2:5:6 as a carcinogenic agent. Amer. J. Canc. **20** (1934). — SEELIG, M. G. and Z. K. KOOPER: A review of the recent literature of tar cancer (1927—1931 inclusive). Amer. J. Canc. **17** (1933). — SHEAR, M. J.: Studies in carcinogenesis. III. Isomeres of cholanthrene and methylcholanthrene. Amer. J. Canc. **28** (1936). — SUZUKI, TETSUO: Experimentelle Studie über die Beziehung der Haarfarbe von Maus und Kaninchen zur Häufigkeit des Teercanceroides. Proc. imp. Acad. Japan **5** (1929).

TRANSMILLER, O.: Zur Frage der Sarkomerzeugung mit Tomatensaft. Z. Krebsforsch. **38** (1933). — TWORT, C. C. and A. C. BOTTOMLEY: The aethiology of breast cancer. Lancet **1932 II**. — TWORT, C. C. and J. D. FULTON: Further experiments on the carcinogenicity of synthetic tars and their fractions. J. of Path. **33** (1930). — Studien über die Konzentration des aktiven carcinogenerregenden Prinzips in Ölen und Teeren. Z. Krebsforsch. **35** (1932). — TWORT, C. C. u. M. R. ING: Untersuchungen über kreberzeugende Agentien. Z. Krebsforsch. **27** (1928). — TWORT, C. C. and R. LYTH: Selection of non-carcinogenic from carcinogenic oils. J. of Hyg. **33** (1933). — TWORT, C. C. and J. M. TWORT: The relative potency of carcinogenic tars and oils. J. of Hyg. **29** (1930). — Cancer susceptibility in relation to colour of mice. J. of Hyg. **32** (1932). — On the prevention of mineral oil and tar dermatitis and cancer. Lancet **1934 I**.

WEITSON, A. F.: Experimental skin tumors in the rat produced by tar. J. of Path. **36** (1933). — WOGLOM, W. H. and L. HERBY: The carcinogenic activity of tar in various dilutions. J. Canc. Res. **13** (1929).

YAMAGIWA u. ISCHIKAWA: Experimentelle Studien über die Pathogenese der Epithelialgeschwülste. Virchows Arch. **233** (1921).

9. Genetik der Transplantation der Tumoren.

BITTNER, J. J.: Quadruple inoculations of an adenocarcinoma. J. Canc. Res. **14** (1930). — A genetic study of the transplantation of tumors arising in hybrid mice. Amer. J. Canc. **15** (1931). — Genetic studies on the transplantation of tumors. II. A sex difference in reaction to a transplanted tumor. Amer. J. Canc. **16** (1932). — Genetic studies on the transplantation of tumors. III. Interpretation of apparent rhythmus. Amer. J. Canc. **16** (1932). — Genetic studies on the transplantation of tumors. IV. Linkage in tumor 19308 A. Amer. J. Canc. **17** (1933). — Genetic studies on the transplantation of tumors. V. Tumor 19308 B. Amer. J. Canc. **17** (1933). — Genetic studies on the transplantation of tumors. VI. Tumor 19308 C. Amer. J. Canc. **17** (1933). — Genetic studies on the transplantation of tumors. VII. Comparative study of Tumors 19308 A, B and C. Amer. J. Canc. **17**

(1933). — Genetic studies on the transplantation of tumors. VIII. The genetic explanation of „Rhythmus of GROWTH“. Amer. J. Canc. **20** (1934). — Linkage in transplantable tumours. J. Genet. **29** (1934). — A review of genetic studies on the transplantation of tumours. J. Genet. **31** (1935). — Studies on concomitant immunity. Amer. J. Canc. **28** (1936).

CLOUDMAN, A. M.: Successful interspecies transplantation of a mouse tumor. Science (N.Y.) **76** (1932). — A genetic analysis of dissimilar carcinomata from the same gland of an individual mouse. Genetics **17** (1932).

FURTH, J. and M. C. KAHN: The transmission of leukemia of mice with a single cell. Amer. J. Canc. **31** (1938).

LITTLE, C. C.: Factors influencing the growth of a transplantable tumor in mice. J. of exper. Zool. **31** (1920). — The bearing of genetic work with transplanted tumors on the genetics of spontaneous tumors in mice. Amer. J. Canc. **22** (1934). — LITTLE, C. C. and L. C. STRONG: Genetic studies on the transplantation of two adenocarcinomata. J. of exper. Zool. **41** (1924). — LOEB, L. and HELEN D. KING: Individuality differentials in strains of inbred rats. Arch. of Path. **12** (1931). — The analysis of the organismal differentials of gray norway rats and of two mutant races by mean of transplantation. Amer. Naturalist **69** (1935).

STRONG, L. C.: General considerations on the genetic study of cancer. J. Canc. Res. **10** (1926). — On the occurrence of mutations within transplantable neoplasms. Genetics **11** (1926). — Nature of Susceptibility to Cancer in mice. J. Hered. **25** (1934). — Genetics of pituitary and ovary grafts. J. Hered. **27** (1936). — STRONG, L. C., W. N. GARDNER and R. T. HILL: Production of estrogenic hormone by a transplantable ovarian carcinoma. Endocrinology **21** (1937). — STRONG, L. C. and R. T. HILL: A sex difference encountered in the transplantation of a carcinoma of the ovary. Science (N. J.) **85** (1937). — STRONG, L. C., R. T. HILL, C. A. PFEIFFER and W. N. GARDNER: Genetic and endocrine studies of a transplantable carcinoma of the ovary. Genetics **23** (1938).

TYZZER, E. E. and C. C. LITTLE: Studies on the inheritance of susceptibility to a transplantable sarcoma (J. w. B.) of the Japanese waltzing mouse. J. Canc. Res. **1** (1926).

10. Krebs als somatische Mutation.

Außer der gesamten, im vorigen Kapitel zitierten Literatur:

BAUER, K. H.: Mutationstheorie der Geschwulstentstehung. Berlin 1928. — Die Bedeutung der Vererbungsbiologie für das Geschwulstproblem. Strahlenther. **42** (1931). — BOVERI, TH.: Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren. Jena 1914.

KOEHLER, OTTO: Die Bestätigung von BOVERIS Krebstheorie durch amerikanische Erbhuntersuchungen über das Adenocarcinom der Mäusebrust. Forsch. u. Fortschr. **12** (1936).

LITTLE, C.: The bearing of genetic work with transplanted tumors on the genetics of spontaneous tumors in mice. Amer. J. Canc. **22** (1934).

STRONG, L. C.: Experimental evidence for the theory that the tumor cell has deviated from a definitive somatic cell by a process analogous to genetic mutation. J. Canc. Res. **13** (1929).

WHITMAN, R. C.: Somatic mutations as a factor in the production of cancer. J. Canc. Res. **4** (1919).

Erbbiologie der Geschwülste des Menschen.

Von **K. H. BAUER**, Breslau.

Mit 13 Abbildungen.

Vorbemerkungen.

Eine zusammenfassende Übersicht über das Thema „*Geschwulst und Vererbung beim Menschen*“ zu geben, bedeutet für einen genetisch geschulten Arzt eine im Prinzip undankbare und speziell für den phänogenetisch ja so uneinheitlichen Krebs beim Menschen eine fast unlösbare Aufgabe. Denn für den Genetiker ist von vornherein klar, daß die menschliche Erbpathologie allein unmöglich eine auch nur annähernde Lösung der Frage bringen kann. Unmöglich deswegen, weil *grundsätzliche Schwierigkeiten*, wie einerseits die Kleinheit der menschlichen Familie, die langsame Generationsfolge, das Ausgeschlossenensein des planmäßigen Kreuzungsexperimentes, andererseits die Unsicherheit der Krebsdiagnose, das häufige vorzeitige Absterben wahrscheinlicher Erbträger, die häufige Latenz trotz vorhandener erblicher Belastung, die Vielheit der Krebsarten, das wesentliche Hereinspielen äußerer, nicht-erblicher, die Vielheit noch nicht faßbarer erblicher Krebsfaktoren und endlich die große Variabilität der Realisation von Geschwulstanlagen eine genetisch exakte Analyse beim Menschen von vornherein aussichtslos machen.

Wir müssen daher nicht ohne Resignation erkenntniskritisch davon ausgehen, daß die *Methodik der Krebsvererbungsforschung beim Menschen* von vornherein nur eine *deduktive*, d. h. eine das Besondere des Menschen aus dem Allgemeinen der Krebsvererbung der Versuchstiere ableitende sein kann. Die Induktion, d. h. die vom Besonderen auf die allgemeinen Gesetze schließende Methodik ist der Genetik vorbehalten.

Wenn trotz dieser grundsätzlichen Schwierigkeiten beim Menschen das Thema in Angriff genommen werden soll, so einmal, um gegenüber üppigen Phantastereien, besonders gegenüber voreiligen Analogisierungen mit Krebsvererbungsexperimenten beim Tier die Grenzen unseres heutigen Wissens vor allem über die Krebsvererbung beim Menschen aufzuzeigen, sodann um das bisherige Material, soweit es der Kritik standhält, zusammenzustellen und es in Einklang mit den Ergebnissen der Krebsvererbung beim Tier in Form von Leitsätzen zu einer *vorläufigen Übersicht* über die Gesamtfrage der Krebsvererbung auszugestalten.

Beim Menschen beschränkt sich die Prüfung der Geschwulsterblichkeit grundsätzlich auf die deduktiven Methoden der Statistik, der Stammbaum- und Familienforschung und der Zwillingsuntersuchungen. Für die Frage der Realisation von Krebsanlagen liefert die überaus fleißig durchforschte Krebspathologie des Menschen wichtige Beiträge.

I. Statistische Untersuchungen.

Die Erbanalyse der Geschwülste des Menschen geht aus von der absoluten *Häufigkeit* derselben, zunächst losgelöst von der Frage der erblichen oder nicht-erblichen Bedingtheit. Tatsächlich ist die Häufigkeit eine sehr hohe, sterben

ja durchschnittlich 10% der Männer und 12% der Frauen an Krebsleiden. Man war früher der Ansicht, daß die Geschwülste nur beim Menschen so häufig seien. Es hat sich aber gezeigt (vgl. Abschnitt KRÖNING), daß auch bei Tieren, z. B. bei den Rodentien im Zoologischen Garten, bis zu 6% Tumoren gefunden wurden, wobei zu berücksichtigen ist, daß die gefangengehaltenen Tiere nie so hohe Altersklassen erreichen als vergleichsweise der Mensch. Außerdem ist z. B. bei sehr alten Haustieren, z. B. bei Hunden, nicht nur die Häufigkeit, sondern auch die Vielheit an Krebsen kaum geringer als beim Menschen.

So beginnt die Prüfung mit den Zahlenwerten der Statistik. Die *Statistik* ist natürlich eine für die ganze Krebspathologie sehr wichtige Methode. So werden z. B. die Berufskrebse zunächst durch die Analyse statistischer Daten identifiziert (CRAMER) und dann in Verfolg der Ursachenforschung vermeidbar. Die Statistik gibt weiter wichtige Auskunft über Alters-, Organverteilung, regionäre, soziale Verschiedenheiten, geschlechtsbedingte Häufigkeitswerte usw.

a) Krebshäufigkeit und Altersaufbau der Bevölkerung.

Die in den letzten Jahren oft behauptete *Zunahme der Krebskrankheit* gründet sich auf die rohen Zahlen der Todesursachenstatistik, ohne deren kritische Auswertung im einzelnen. Tatsächlich hat der Krebs in den Statistiken zugenommen. Analysiert man aber die Statistiken genauer, so zeigt es sich bald, daß die Zunahme weder etwas mit gesteigerter Fortzucht von Krebsanlagen, noch mit irgendeiner Form von Gegenauslese, noch mit einer Steigerung der Krebsnoxen zu tun hat.

Ein Teil der Zunahme geht sicherlich nicht auf Konto der Zunahme der Krankheit, sondern auf Konto der *Zunahme der richtigen Diagnose*. Einerseits gingen früher tatsächliche Krebstodesfälle häufig unter der fälschlichen Diagnose „Auszehrung“, „Altersschwäche“, „Arterienverkalkung“ u. v. a. m., andererseits werden sie heute unter der erheblich verbesserten Diagnostik (Blutsenkung, Krebsreaktionen, vor allem Röntgendiagnostik innerer Organe! Endoskopien!) häufiger unter der richtigen Diagnose erfaßt. Das bedeutet natürlich nur eine statistisch vorgetäuschte, aber keine reale Zunahme der Krankheit selbst. Mit einer stärkeren erblichen Belastung der Bevölkerung hat sie natürlich nichts zu tun.

Dieser nur statistisch vorgetäuschten steht weiterhin aber eine *wirkliche Zunahme* gegenüber, die nun aber ihrerseits aus ganz natürlichen Ursachen als Folge der *Verlängerung der durchschnittlichen Lebensdauer des Menschen* zu erwarten ist. Dadurch, daß im letzten Jahrhundert die Großseuchen (Pest, Cholera, Pocken) verdrängt und in diesem Jahrhundert die Sterblichkeit der Infektionskrankheiten (bei der Tuberkulose um 40%, der Diphtherie um 60%, beim Typhus um 75%) herabgedrückt worden ist, hat sich die Lebensdauer von 1871 mit 37,01 um über 20 Jahre auf 57,34 Jahre durchschnittlicher Lebensdauer im Jahre 1924 und seitdem auf über 60 Jahre verlängert. Damit erlebt heute der Mensch mit dieser hohen Lebensdauer die Hauptaltersklassen der Krebsneigung und damit oft den Krebs, den er früher überhaupt nicht erlebt haben würde. Der Krebs wird sonach u. a. ein Preis, den viele heutige Kulturmenschen mit für die Erreichung einer gegenüber dem Mittelalter doppelt so langen Lebensdauer zu zahlen haben.

Mit Krebsvererbung könnte dies nur insofern etwas zu tun haben, als der heutige Mensch die Manifestation früher wegen kürzerer Lebensdauer unbemerkt bleibender Krebsanlagen häufiger erlebt als früher, was natürlich bei „Krebsstambäumen“ eine Rolle spielen kann.

Nun hat aber die Krebssterblichkeit nochmals besonders *nach dem Kriege* zugenommen. Für diese Zunahme ist der *veränderte Altersaufbau* der Bevölkerung der kriegführenden Staaten maßgebend. Es ist ja heute allgemein bekannt, daß z. B. bei uns in Deutschland durch die 1,82 Millionen Gefallenen, durch die 3,6 Millionen Geburtenverlust und durch das Sinken der Geburtenzahlen nach dem Kriege sich schwerwiegende Verschiebungen der Altersklassen, eine Minderung der Jahrgänge unter 15 Jahren um 20% und eine Vermehrung der Altersklasse über 65 Jahre um 26% und damit eine starke relative *Überalterung* unserer Bevölkerung entwickelt haben. Da nun einmal der Krebs vorwiegend eine Erkrankung des höheren Alters ist, so wird es verständlich, daß mit der stärkeren Besetzung der hohen Altersklassen die Zahl der Krebstodesfälle nach dem Kriege zunehmen mußte.

Kurzum, die Krebszunahme ist zum Teil eine statistisch vorgetäuschte, zum anderen Teil eine wirkliche. Diese wirkliche Krebszunahme hat aber nichts mit einer „Züchtung von Krebsanlagen“ und nichts mit einer fortschreitenden „Krebsverseuchung“ des Anlagenbestandes zu tun, vielmehr hat sie ihre natürlichen Ursachen a) in der Verlängerung der durchschnittlichen Lebensdauer des einzelnen, b) in der Überalterung des Volkes im ganzen.

Für diese letztere selbst ist zu erwarten, daß sie sich — Friedenszeiten vorausgesetzt — allmählich mit der Änderung des Aufbaues der Bevölkerung in den nächsten 30—40 Jahren wieder zurückbilden wird.

Dafür aber, ob die *individuelle Krebsgefährdung* wirklich zugenommen hat, gibt es eine eindeutige Probe. Eine echte Zunahme der Krankheit selbst würde nur dann stattgefunden haben, wenn innerhalb der *gleichen* Alterklasse, z. B. zwischen 20 und 30 oder zwischen 50 und 60 die Sterbeziffer gestiegen wäre, denn hier wirkt sich ja weder die Verlängerung der Lebensdauer des einzelnen, noch die „Überalterung“ im ganzen aus.

Rechnet man dann entsprechend die Krebstodesfälle auf Jahrzehnte um und stellt z. B. den Todesfällen von 1910 die von 1935 gegenüber, so ergibt sich tatsächlich bei Berücksichtigung der Altersklassen nicht nur keine Zunahme der bösartigen Geschwülste, sondern sogar zum Teil als Erfolg der Krebsbekämpfung ein deutlicher Rückgang bei den Altersklassen von 30—70 Jahren (WOLFF 1935). Eine *Zunahme der individuellen Krebsgefährdung besteht also nicht!*

Absolut genommen ist — wie schon erwähnt — die Sterblichkeit an Krebs mit durchschnittlich 10—12% noch hoch. Sie rangiert aber durchaus nicht an erster Stelle unter den Todesursachen, die nach wie vor die Herz- und Gefäßkrankheiten einnehmen. Was die Krebssterblichkeit so sehr in den Vordergrund stellt, ist nicht so sehr die Zahl als solche, als die sehr viel schwerere *Todesart*. An Herz- und Gefäßkrankheiten sterben nicht nur mehr Menschen, sie sterben auch früher. Dagegen ist die durchschnittliche Lebensdauer der an Krebs Verstorbenen nur wenig geringer als im sonstigen Durchschnitt überhaupt. Das *Durchschnittsalter der Krebskranken* beträgt nach WAUGH und FISCHER (1930) 53,3 Jahre (für Frauen 50,6 und für Männer 56,5 Jahre) *gegenüber* einer höchsten mittleren *Lebenserwartung* von 57,4 Jahren (BURGDÖRFER). Verkürzt ist also weniger die allgemeine Lebenserwartung der Neugeborenen, als ausschließlich die Lebenserwartung gegenüber den krebsfreien Altersgenossen.

Die statistischen Untersuchungen ergeben also für die Krebshäufigkeit, besonders für deren Zunahme auf Grund des veränderten Altersaufbaus der Bevölkerung eine Reihe von allgemein interessierenden Schlußfolgerungen. Vom Standpunkt der Genetik hat sich jedoch aus der Massenstatistik der Häufigkeit und besonders der der Zunahme irgendein *Beweismittel* dafür, daß *erbliche Krebsanlagen im Anlagenbestand der Bevölkerung heute häufiger vertreten wären als früher*, oder daß sie weniger durch *Auslesevorgänge* ausgemerzt würden oder

daß krebsbedingende *Mutationen häufiger* geworden seien, *nicht ergeben*, vielmehr finden *die Verschiebungen der Häufigkeitszahlen* ihre zureichende *Erklärung* in rein äußeren, *bevölkerungsmäßigen Ursachen*.

b) Krebs und Geschlecht.

Erbbiologisch wichtiger ist daher die Frage, ob bei den ausgesprochenen *Geschlechtsdifferenzen der Krebserkrankung* genetische Einflüsse eine wesentliche Rolle spielen.

Die beiden Geschlechter verhalten sich auf nahezu allen Krebsgebieten verschieden, sowohl was das Erkrankungsalter, die Häufigkeitskurve der Altersklassen, die Krebslokalisation, die Mitbeteiligung der Geschlechtsorgane, die Sterblichkeit usw. betrifft.

Das *Durchschnittsalter* der Krebskranken ist bei der Frau 50,6, beim Mann 56,6 Jahre (WAUGH und FISCHER), die Sterblichkeit an Krebs liegt beim Mann durchschnittlich bei 10%, bei der Frau bei 12,5—14%, die Erkrankungskurve beginnt bei der Frau schon mit dem 30. Jahr zu steigen und erreicht den Höhepunkt zwischen 40 und 50, beim Mann erst zwischen 60 und 70 Jahren (BOMANNO 1931).

Die größere *Krebssterblichkeit* der Frau geht fast ausschließlich auf Konto des Krebses der Gebärmutter, der Brustdrüse, der Eierstöcke und der Gallenblase.

Die gleichen Krebse betreffen, was die *Krebslokalisation* anlangt, die beiden Geschlechter ganz verschieden. Wir haben an der Breslauer Chirurgischen Klinik bei der Nachprüfung der endgültigen Heilziffer für den Lippen-, Magen- und Mastdarmkrebs zugleich die Geschlechtsproportionen festgestellt:

Lippenkrebs	168 Fälle	87,0%	♂ : 13,0%	♀
Magenkrebs	1281 „	71,3%	♂ : 28,7%	♀
Mastdarmkrebs.	569 „	62,9%	♂ : 37,1%	♀

Für andere Krebsarten gilt nach E. KAUFMANN das gleiche:

Kehlkopfkrebs	103 „	95,1%	♂ : 4,8%	♀
Speiseröhrenkrebs	229 „	87,8%	♂ : 12,1%	♀
Lungenkrebs	30 „	86,6%	♂ : 13,4%	♀
umgekehrt:				
Gallenblasenkrebs	129 Fälle	13,2%	♂ : 86,9%	♀

Auch in der *Krebsmorphologie* bestehen große Geschlechtsunterschiede. Schaltet man den Krebs der primären und sekundären Geschlechtsorgane aus, so überwiegen beim männlichen Geschlecht die Krebse der oberen Luft- und Speisewege, sowie der Lungen, beim weiblichen Geschlecht besonders die der Gallenblase. Histologisch überwiegen beim Mann die Pflasterepithelcarcinome — wohl auf Grund stärkerer exogener Reize —, bei der Frau die Drüsen-carcinome, was auf innerorganische und körpereigene Krebsursachen hinweisen dürfte.

Es sind bemerkenswert wenig Untersuchungen, die sich genetisch mit der Frage der Ursachen für die verschiedene Krebshäufigkeit der beiden Geschlechter, eine der fundamentalen und zugleich fest gesicherten Tatsachen der Krebspathologie überhaupt, befassen.

Einen ersten Versuch, die Frage einer *geschlechtsabhängigen Vererbung von Carcinomanlagen* zu prüfen, liefert die unter Mithilfe von 115 Medizinstudierenden durchgeführte Untersuchung von 6000 Krebspatienten durch WAALER (1932). Er zeigte, daß die Schwestern gegenüber den Brüdern eine deutlich erhöhte Krebszahl aufweisen. Es werden von ihm zwei erbliche Krebsanlagen, jede mit 16% Häufigkeit, angenommen, von denen die eine bei Männern und Frauen ungefähr gleich wirkt, die andere die deutlich größere Disposition bei Frauen

verursachen soll. Die arbeitshypothetische Deutung ist nicht überzeugend, denn WAALER nimmt die Tatsache der höheren Carcinomzahl beim weiblichen Geschlecht als Beweismittel für geschlechtsabhängige Vererbung, während es diese ja erst zu beweisen gilt.

Auch WASSINK (1933) nimmt eine besondere weibliche erbliche Krebsdisposition, die sogar die Krebshäufigkeit bei männlichen Nachkommen beeinflussen könne, an. So erkrankten die Söhne von Frauen mit Brust- oder Gebärmutterkrebs im Vergleich zu anderen mütterlichen Krebsformen häufiger an Krebs. Die Schwestern von Brustkrebskranken zeigten die höchste Zahl der Erkrankungen an gleichem Organkrebs. Ebenso war bei den Müttern der an Mammacarcinom Erkrankten häufiger die gleiche Tumorkalisation nachweisbar als bei Müttern der an anderen Krebsen leidenden Töchter.

Nach den Erfahrungen mit den Mammacarcinom-Stämmen der Maus ist es allerdings sehr fraglich, ob man die besonderen Verhältnisse gerade des Brustkrebses ohne weiteres auch auf andere Krebsarten übertragen darf.

Zu diesen Untersuchungen selbst ist zu sagen, daß, so lobenswert die Inangriffnahme solcher Arbeiten ist, aber andererseits die oft weitgehenden Schlußfolgerungen nicht vertreten werden können. Solche Untersuchungen können eben nur bei großen Zahlen bei entsprechender Fehlerberechnung und — nicht zu vergessen — bei völliger Sicherung der Krebsdiagnose zwingende Schlußfolgerungen zulassen.

Damit soll die Möglichkeit nicht bestritten werden, daß es geschlechtsgebundene Erbanlagen gibt, die wenigstens bei einzelnen Krebsformen eine verschiedene Ausprägung beim männlichen und weiblichen Geschlecht verursachen. Es muß aber gerade nach Analogie der Untersuchungen über die sog. plasmatische Vererbung in bestimmten Fällen von Mammatumoren der Mäuse darauf hingewiesen werden, wie schwierig und klippenreich solche Untersuchungen besonders beim Brustkrebs der Frau sind. Jedenfalls ist *bis jetzt* irgendein *positiver Beweis für eine geschlechtsgebundene oder geschlechtsbegrenzte Vererbung von Geschwulstanlagen beim Menschen nicht erbracht*.

Dafür, daß die auf beide Geschlechter gleich verteilten „Geschwulstanlagen“ bei beiden Geschlechtern eine *verschiedene Penetranz und Expressivität* besitzen können, sind die gutartigen *Exostosen* (s. S. 1134) ein gutes Beispiel. Hier werden die Knochengeschwülste beim weiblichen Geschlecht seltener manifest, und wenn sie manifest werden, bleiben sie kleiner und geringer an Zahl. Diese latent Erbkranken manifestieren ihre Anlage oft nur durch ihre Weitervererbung der Anlage vom Großvater auf Enkel.

Das einzige, was sich über die Geschlechtsdifferenz positiv sagen läßt, ist der Nachweis, daß beim Krebs der Frau die ganze *physiologische Evolution der weiblichen Geschlechtsorgane* eine wesentlich *fördernde Rolle für die größere Krebshäufigkeit bei der Frau* spielt. Gebärmutter, Eierstöcke, Brustdrüsen stehen bei der Frau in der Krebshäufigkeit ganz im Vordergrund. Und daß diese Gefährdung ganz an die Funktion und deren große Umstellung in der Gravidität und im Klimakterium gebunden sind, geht eindeutig aus zahlreichen Beobachtungen hervor. So beginnt die Krebskurve bei der Frau schon mit dem Eintritt der vollen Aktivität der Keimdrüsen (PELLER 1936). Sie steigt schon stark mit 30 Jahren an bis zum Klimakterium, und die weitaus größte Häufigkeit der Krebserkrankung der Frau geht praktisch ausschließlich auf Konto des Krebses der Geschlechtsorgane. Umgekehrt fällt mit den Wechseljahren die Krebshäufigkeit der Frau rasch ab (PAULSEN). Nach SCHINZ und SENTI (1932) ist der Krebs der Gebärmutter, Eierstöcke und der Brustdrüsen im 8. Lebensjahrzehnt der Frau nur 3—4 mal so häufig als im 5. Lebensjahrzehnt, im Gegensatz

zu allen anderen Krebslokalisationen, bei denen sich in den höheren Altersstufen 10—30mal höhere Sterblichkeitsziffern als zwischen 40 und 50 finden. Die zur Ruhe gekommenen Organe erkranken also unverhältnismäßig selten an Krebs. Nach dem 45. Lebensjahr wirkt sich die höhere Altersgefährdung der Frau nur mehr in der größeren Häufigkeit des Mammacarcinoms aus (PELLER 1936).

Soweit sich also überhaupt etwas über die *größere Krebssterblichkeit der Frau* positiv aussagen läßt, so ist es die Feststellung der statistisch beweisbaren Tatsache, daß an dem Plus die *Krebse der Geschlechtsorgane* vornehmlich schuld sind. Für diese wiederum lassen sich aber *körpereigene Krebsnoxen* im Zusammenhang mit der Funktion dieser Organe eher anschuldigen als geschlechtsspezifische Erbanlagen.

Umgekehrt weisen die statistischen Untersuchungen auf die hohe *Bedeutung äußerer Krebsursachen* gerade bei den *beim männlichen Geschlecht* häufigen Krebsen hin. Würde man die Genitalkarzinome unberücksichtigt lassen, so läge die Krebssterblichkeit beim männlichen Geschlecht um 59,3% höher als bei der Frau (SCHINZ und SENTI). Die höhere Exposition des Mannes geht besonders daraus hervor, daß beim Manne diejenigen Organe am meisten betroffen sind, die auch nach den experimentellen Erfahrungen äußeren Krebsnoxen besonders ausgesetzt sind: Lippe, Zunge, Kehlkopf, Lunge, Niere, Harnblase.

In die gleiche Richtung, auf die stärkere Einwirkung der äußeren Noxen beim Manne, weisen vor allem auch die *Berufskrebse*. Es sei in dieser Hinsicht auf die beiden Referate von STAEMMLER und K. H. BAUER auf dem letzten Pathologenkongreß (Frankfurt 1937) hingewiesen. Es geht aus denselben hervor, daß heute eine ganze Fülle von physikalischen Schädigungen (Wärme, Licht, ultraviolette, Röntgen- und Radiumstrahlen), vor allem aber auch eine Fülle von chemischen Noxen (Anilinstoffe, Arsenderivate, Teerprodukte, cancerogene Kohlenwasserstoffe) bei Arbeitern der Teer-, Paraffin-, Erdölindustrie usw. Krebs hervorrufen können. Die tierexperimentellen Nachprüfungen haben ergeben, daß die Krebserzeugung besonders mit cancerogenen Kohlenwasserstoffen bis zu 100% getrieben werden kann (vgl. K. H. BAUER 1937).

Es geht daraus für den Genetiker hervor, daß das Thema Krebsvererbung keinesfalls einseitig nur unter dem Gesichtswinkel möglicher oder wahrscheinlicher Krebsanlagen betrachtet werden darf, sondern daß immer auch im Auge behalten werden muß, daß es ganz *sicher auch ohne endogene Disposition und ohne erbliche Veranlagung eine Krebsentstehung gibt*, da ja die *Möglichkeit, auf äußere Reize hin mit Krebs zu reagieren, eine Eigenschaft jedes noch lebenden Gewebes* ist.

Faßt man alles, was über Geschlechtsdifferenzen beim Krebs positiv bekannt ist, zusammen, so kommt man zu dem Ergebnis, daß gerade *die auffälligen Geschlechtsunterschiede* beim Lippen-, Kehlkopf-, Speiseröhren-, aber auch beim Lungen-, Magen- und Mastdarmkrebs weitgehend *gegen eine Überschätzung der Rolle der Vererbung* sprechen. Denn wäre wirklich die Vererbung ein ausschlaggebend bestimmender Faktor, so müßten sich — bis auf die Genitalkrebse — sonst die Geschlechter weitgehend gleich verhalten, denn von den Erbträgern des menschlichen Anlagenbestandes, den Chromosomen, sind von den 48 Chromosomen der Körperzellen 47 Chromosomen bei beiden Geschlechtern gleich und nur das 48. Chromosom, das X- bzw. Y-Chromosom, ist verschieden.

Es müßten sich also — bis auf die sicher geschlechtsabhängigen Krebse — die sonstigen Krebse bei beiden Geschlechtern oder zum mindesten ein Teil weitgehend gleich verhalten. In Wirklichkeit verhalten sich alle Krebsarten, die das Gros der menschlichen Krebsformen ausmachen, hinsichtlich der Geschlechter ganz verschieden (s. oben). Die einzigen Krebse, die sich nach SIMON

in der Summe ihrer verschiedenen Formen sehr weitgehend bei beiden Geschlechtern gleich verhalten, sind die *Sarkome*, aber gerade für die Sarkome liegt bis jetzt beim Menschen auch noch nicht ein einziger Beweis für ihre sicher erbliche Bedingtheit vor.

Es ist also wohl kein Zweifel, daß *die großen Geschlechtsdifferenzen gegen die überragende Bedeutung der chromosomalen Vererbung und umgekehrt für eine sehr viel höhere Bedeutung* der sog. Reizkrebsse (Lippenkrebs! Speiseröhren-, Lungen-, Magenkrebs! usw.), d. h. also *der äußeren Faktoren* sprechen.

c) Rasse und Krebs.

Genetisch besehen kommt der Frage „Rasse und Krebs“ eine grundsätzliche Bedeutung zu, sind ja wirkliche *Rassenunterschiede* biologisch betrachtet *erbliche Unterschiede* und versprechen Aufklärungen über Erbeeinflüsse.

Nun darf man aber beim Krebs — weniger denn irgendwo — der Vorstellung erliegen, als bewiesen in der Literatur mitgeteilte Rassenunterschiede wirklich biologische Rassenunterschiede. Denn Verschiedenheiten bei verschiedenen Rassen sind noch lange keine *Rassenunterschiede* und gerade beim Krebs sind Verschiedenheiten *oft ja nur peristatisch*, z. B. durch Ernährung oder Klima oder Berufsschäden bedingt.

Ein krasses Beispiel als Mahnung zur Vorsicht: Wenn z. B. die Einwohner Kaschmirs im Gegensatz zu anderen, beispielsweise indischen Rassen viel Hautkrebs und hier besonders der Bauchhaut bekommen, so hat dies nichts mit Rassenunterschieden zu tun, sondern nur mit der grimmigen Kälte im tibetanschen Hochland, die die Leute mit holzkohlegeheizten Gefäßen auf dem Bauch getragen bekämpfen und so Hautkrebs als Krebs in Verbrennungsnarben bekommen. Selbstverständlich ist hier das peristatische Moment klar, wo es aber unklar ist, darf man nicht daraus auf Rassenunterschiede schließen.

Noch vor 25 Jahren und vielfach auch später (BENEDETTI) galt die Meinung, die *Krebskrankheit* sei *bei den primitiven Völkern* eine große Seltenheit und daher vorkommendenfalls wahrscheinlich als „Kulturkrankheit“ aufzufassen. Für diese Behauptung fehlten damals sichere statistische Unterlagen und Sektionsbefunde. Eine geringere Krebshäufigkeit beweist an sich natürlich noch keinen rassenmäßigen Schutz, erreichen ja die primitiven Menschenrassen mit ihrem durchschnittlich niedrigen Lebensalter selten das krebsgefährdete Alter der zivilisierten Völker. Genauere Nachforschungen haben indessen in der Zwischenzeit ergeben, daß maligne Geschwülste bei den Naturvölkern in den entsprechenden Altersklassen ungefähr gleich häufig sind, wie bei uns (v. HANSEMANN 1914, CIOTALA 1928).

Nach HOLMES (1935) ist die Krebssterblichkeit der farbigen Bevölkerung unter 30 Jahren rund doppelt so hoch wie bei den Weißen. Jenseits des 50. Lebensjahres kehrt sich das Verhältnis um. Der Krebs nimmt in den jüngeren Altersklassen der Farbigen stärker zu als unter den jüngeren Weißen.

Am ehesten rassenbiologisch verständlich sind die großen Unterschiede in der *Häufigkeit des Hautkrebses* bei verschiedener Hautfarbe. Übereinstimmung besteht darin, daß Neger sehr selten und auch Gelbe selten genug im Vergleich mit den Weißen Hautcarcinome bekommen. Man darf dies wohl mit dem Lichtschutz des Hautpigmentes in Zusammenhang bringen, um so mehr, als Hautmelanome bei Negern und Gelben 5—10 mal so häufig sind als bei Europäern (S. FISCHER).

Der klaren Herausarbeitung von wirklichen Rassenunterschieden stehen große *Schwierigkeiten* entgegen. Wo stehen wirklich völlig getrennte, möglichst unvermischte Rassen gleichzeitig unter gleichen äußeren Bedingungen einander

gegenüber? In Nordamerika sind zwar Weiße und Neger getrennt, aber wie verschieden ist ihre Lebensweise, ihr soziales Milieu!

Noch am günstigsten sind die Verhältnisse in *Niederländisch-Indien* (W. FISCHER). Hier stehen sich drei Rassen klar getrennt gegenüber: Weiße (Europäer), Malaien und Chinesen. Hier ist nun ein Vergleichs- und Kontrollmaterial insofern gegeben, als die beiden gelben Rassen unter gleichem Klima, gleicher Ernährung, gleicher sozialer Stufe und gleichem Altersaufbau leben, so daß also bei weitgehend gleicher Umwelt Unterschiede überwiegend rassisch bedingt wären.

Ein Vergleich der Krebshäufigkeit bei den *Malaien* und *Chinesen* des Malaischen Archipels zeigt ungefähr gleiche Krebshäufigkeit wie bei den Weißen, dagegen fällt das häufige Auftreten von Magenkrebs bei den Chinesen auf, während Malaien fast nie daran erkranken. Umgekehrt zeigen die Malaien bis zu 30% aller Geschwülste die bei uns so seltenen primären Lebercarcinome auf dem Boden der im fernen Osten auch sonst so häufigen Lebercirrhose (CRAMER, BONNE 1933). Bei den Chinesen wurde Carcinom 5mal häufiger als Sarkom gefunden. Neben den sehr häufigen Lebercarcinomen kommen ebenso oft Tumoren des Epipharynx und Oesophagus vor (FISCHER 1936). In einem sehr hohen Prozentsatz fand REMMELTS (1935) bei Chinesinnen Uteruscarcinome. Dieselben Resultate ergeben sich nach NAGAYO für japanische Verhältnisse (1935). CRAMER (1936) weist ferner darauf hin, daß der bei japanischen Frauen so außergewöhnlich häufige Uteruskrebs mit einer ausgesprochenen Seltenheit des Brustkrebses gekoppelt sei.

Über die Krebsverhältnisse bei *Chinesen* sind wir durch W. FISCHER-Rostock (früher Shanghai) unterrichtet. Eine Todesursachenstatistik fehlt aber noch und auch größere Sektionsstatistiken fehlen. Nach klinischen Untersuchungen und besonders nach histologischer Untersuchung von Operationsmaterial ist es sicher, daß besonders der primitive Leberkrebs und das Peniscarcinom ganz unverhältnismäßig häufig sind, während die Genital- und Brustdrüsenkrebs der Frau ungefähr ebenso häufig zu sein scheinen wie in Europa. Dagegen treten manche Krebsformen bei den Chinesen in etwas früherem Alter auf als bei uns, z. B. Uterus- und Mammacarcinome 2—5 Jahre, Peniscarcinome sogar 7 Jahre früher als unserem Durchschnitt entspricht.

Bei den *Japanern* ist nach NAGAYO die Krebssterblichkeit nur halb so groß wie bei uns, wobei gewisse, aber nicht bedeutsame Unterschiede im Altersaufbau sich kaum auswirken. Am häufigsten ist der Magenkrebs, Uteruskrebs ist ungefähr gleich häufig wie in Europa, sehr selten sind Prostata- und Hautkrebs.

Nach Untersuchungen, die verschiedene Länder umfassen, sollen die *Juden* im Orient wesentlich häufiger an Sarkom erkranken; Ovarium und Mamma werden gegenüber dem Uterus, der Darmtrakt im Vergleich zu Magen und Speiseröhre bevorzugt befallen, während das Peniscarcinom (rituelle Beschneidung?) zu fehlen pflegt. Für das im Verhältnis zu Nichtjuden bei Juden ausgesprochen seltene Carcinom des Uterus nehmen WEIR und LITTLE (1934) rassisch gebundene Einflüsse an (vgl. auch PELLER 1931/32). TEILHABER sah bei jüdischen Patientinnen in 19% Myome, aber nur 0,75% Uteruskrebs. Nach dem vorliegenden Material handelt es sich bei den Juden weniger um Unterschiede in der Häufigkeit schlechthin, als vielmehr um Unterschiede in der Lokalisation.

Eine ebenso hohe Sarkomrate wie die Juden im Orient zeigen die *Araber*, während die Zahl bei den Christen in Palästina niedriger als bei den Mohammedanern, aber höher als bei den Christen in Europa sein soll.

Die bis auf den Bilharziakrebs sonst auffällige Seltenheit des Krebses bei den *Ägyptern* will SCHRUMPF-PIERON (1932) nicht in der Rasse, sondern im

Magnesiumreichtum des Bodens bedingt sehen, weil eine Magnesiumverarmung des Organismus zur Kaliumzunahme als Carcinomursache führen soll. Der Magenkrebs soll um ein Vielfaches seltener und der Speiseröhrenkrebs ganz selten sein. (W. FISCHER). Wahrscheinlicher klingt die Annahme, daß die geringe Krebszahl in Ägypten zum Teil durch die hygienischen Regeln der mohammedanischen Religion (Beschneidung, sexualhygienische Vorschriften, Alkoholverbot) bedingt ist (AFIFI 1934).

WOLFF (1932) fand bei den nordamerikanischen *Negern* bei ungefähr gleich großer Krebssterblichkeit beider Rassen ein auffallend starkes Befallensein der Fortpflanzungsorgane der Frauen (um ein Viertel bis um die Hälfte häufiger!), bei der weißen Rasse in der Hauptsache Leber-, Magen-, Mundhöhlen- und Hautkrebs (Hautfarbe). Eine besondere Häufigkeit des Lebercarcinoms bei den Bantunegern Südafrikas gegenüber dem Überwiegen der Magen-Darmkrebs bei den Europäern stellte STRACHAN (1934) auf Grund autoptischen Beweismaterials fest.

Die Rassendisposition der *Europäer* zum Krebs untersuchten NICEFORO und PITTARD (1926) in den Kolonialländern dieser europäischen Rassen, weil sich dort die Bevölkerung durch Heirat innerhalb der gleichen Rasse in ihrer genischen Konstitution reiner entwickeln kann als in den Stammländern. Das Ergebnis dieser Untersuchungen faßte PITTARD auf dem internationalen Krebskongreß in Madrid (1933) dahingehend zusammen, daß die *nordische* Rasse wesentlich stärker *krebsdisponiert* sei als die mediterrane Rasse. Bei den nordischen Völkern müsse die Krebssterbeziffer (berechnet auf 10000 Lebende) auf 12—14 veranschlagt werden, während sie bei den Spaniern nur 7,0, bei den Japanern 6,8, bei den Italienern nur 6,3 und bei den Indianern nur 6,0 betragen solle. Diese Differenzen wurden in Ländern mit vorwiegend nordischer Kolonistenbevölkerung (Vereinigte Staaten, Canada, Südafrika) und auch in Europa gefunden. W. FISCHER hält diesen Untersuchungen mit Recht entgegen, daß z. B. Schweden eine fast doppelt so hohe Krebssterblichkeit habe als Italien. Wäre daran aber die nordische Rasse bei den Schweden schuld, so müßte die Schweiz mit ihren überwiegend mediterranen und alpinen Rasseanteilen gleichfalls eine niedrigere Krebssterblichkeit haben. Sie ist aber ganz erheblich höher als in Schweden. W. FISCHER schließt mit Recht: „Vorerst ist mir nicht bekannt, daß irgendwo in Europa eindeutig festgestellt wäre, daß die an Krebs Verstorbenen relativ häufiger einer bestimmten Rasse angehörten als einer anderen.“

Eine wichtige Teilfrage ist die nach *rassischen Unterschieden zwischen Carcinom und Sarkom*. Nachdem bei unseren Versuchstieren deutliche Artunterschiede sind (die Ratte als typisches Sarkom-, die Maus als Carcinomtier!), so sind beim Menschen auch Rassenunterschiede denkbar.

Hier liegen viele Behauptungen vor. So hat z. B. PELLER bei histologischen Untersuchungen von Operationspräparaten in Kairo unter den bösartigen Tumoren 21% Sarkome gefunden. Bei Juden in Jerusalem werden 30%, bei Malaien (Operationsmaterial) gleichfalls 30%, für Neger sogar bis zu 50% angegeben. Für Rostock gibt W. FISCHER für Operationspräparate 9,3%, für Sektionen 5,6% an, das bedeutet also, daß bei anderen Rassen bis zu 3—5mal mehr Sarkome beobachtet werden als bei uns.

Alle diese Beobachtungen über *Krebs bei verschiedenen Rassen* geben kein einheitliches Bild, das zum schlüssigen Beweis einer rassisch verschiedenen Krebsdisposition ausreicht. Zunächst einmal ist möglich, daß die zahlenmäßigen Rassenunterschiede nur statistisch vorgetäuscht oder nur durch verschiedene soziale Lage bedingt wären. Jedenfalls muß man allen Zahlen gegenüber skeptisch sein, die nicht zugleich auch den verschiedenen Altersaufbau

der verschiedenen Rassen mit berücksichtigen. Die Erfahrungen mit der „Krebszunahme“ nach dem Kriege gibt hier genug zu denken. An sich sind erbliche Rassenunterschiede noch nicht wirklich zwingend bewiesen, nach den Erfahrungen der experimentellen Genetik aber wahrscheinlich. Nur muß man sich hüten, bei diesen Rassen- und damit erblichen Unterschieden nur an Unterschiede hinsichtlich spezifischer Krebs- oder Geschwulstanlagen zu denken, vielmehr können diese Unterschiede mindestens zum Teil durch nicht-krebspezifische erbliche Rassenunterschiede geweblicher, stoffwechselfysiologischer, immunbiologischer oder serologischer Art bedingt sein. Die Krebshäufigkeit hängt eben nicht nur ab von krebspezifischen Erbfaktoren, nicht nur von „induzierenden Faktoren“ aus der Umwelteinwirkung, sondern auch von nicht-krebspezifischen Erbfaktoren der übrigen Erbmasse oder, wie die Genetik sagt, von „Faktoren des genotypischen Milieus“.

Faßt man alles zusammen, so zeigt sich, daß hier bisher wenig verwertbare Unterlagen vorhanden sind. Die Unsicherheit der Todesursachenstatistik, die Fehlerquellen der Materialauslese, das große Fragezeichen der rassischen Zusammensetzung, die Schwierigkeiten in der Berücksichtigung des Altersaufbaus der betreffenden Rassengemische und die große Unsicherheit der Diagnose machen das Material von vornherein fehlerbelastet, ungenau und trügerisch.

Aber selbst wenn zahlenmäßig alles stimmte — was schon sachlich unmöglich ist — so bliebe immer noch die Frage offen: sind die nachgewiesenen Verschiedenheiten des Krebsvorkommens Unterschiede erblicher Natur oder nur Unterschiede hinsichtlich äußerer Schädigungen usw.

Feststeht, daß hinsichtlich der Krebshäufigkeit, besonders bei Berücksichtigung der Alterszusammensetzung, größere Unterschiede der einzelnen Rassen nicht bestehen. Soweit wesentliche Unterschiede bestehen, betreffen sie die Krebslokalisierung. Gerade für diese verschiedene Krebslokalisierung sind aber vorwiegend äußere Krebsnoxen (Lebensweise, Ernährung, äußere Schäden) verantwortlich zu machen. *Daß tatsächlich erbgenetisch Unterschiede für die Krebsverschiedenheiten bei den einzelnen Rassen verantwortlich zu machen sind, ist exakt jedenfalls noch nicht bewiesen.* Wo Unterschiede wahrscheinlich auf erbliche Rassenunterschiede bezogen werden können (Hautkrebs bei verschiedenem Pigmentschutz der Haut), sind es nicht krebspezifische Erbanlagen, die hereinspielen, sondern Erbunterschiede, die primär mit Krebs nicht das Geringste zu tun haben.

So sehen wir, daß zwei erbbiologisch so fundamentale Tatsachen, die Geschlechts- und Rassendifferenzen, noch nicht so weit mit schlüssigem Beweismaterial unterbaut sind, als daß schon von bindenden Beweisen für Erbeeinflüsse bei der Krebsentstehung gesprochen werden könnte.

II. Monomer vererbare Geschwulstkrankheiten.

Wir haben im ersten Kapitel gesehen, daß die Statistik nur höchst vage und nur ganz allgemeine Beweismittel für eine Mitwirkung erblicher Einflüsse bei der Geschwulstentstehung abgibt und daß manches rein zahlenmäßig eher gegen als für eine hohe Bedeutung von Erbeeinflüssen spricht.

Die bis jetzt einzig sichere Basis für die Krebsvererbung beim Menschen bildet die Tatsache, daß es tatsächlich einige gutartige und drei bösartige *Geschwulstformen* gibt, die einerseits *mit Sicherheit erblich bedingt*, andererseits ebenso sicher *mendelistisch* nach dem Einfaktorenschema *vererbt* werden, also mit Bestimmtheit nur durch eine einzige krankhafte Erbanlage ausgelöst werden.

Am einfachsten liegen die Verhältnisse bei den durch Gewebsmißbildungen hervorgerufenen gutartigen erblichen Geschwulsten.

a) Gutartige dysontogenetische Geschwülste.

Die Beziehungen zwischen *Mißbildungen und Geschwülsten* sind seit langem bekannt und viel studiert. Es sei z. B. an die Geschwülste erinnert, die sich aus undifferenziert liegendebliebenen embryonalen Geweben („erratischen Gewebsblocks“, ASKANAZY) entwickeln: an die Tumoren in dystopischen Organanlagen (akzessorische Mammae, Nebennieren usw.), an Geschwülste aus aberrierten Gewebskeimen usw.! RÖSSLE hat schon 1920 zahlreiche Beispiele autoptisch sichergestellter Krebse bei gleichzeitigen Organmißbildungen und gleichzeitigen gutartigen Tumoren mitgeteilt. Allerdings fehlt die statistische Nachprüfung, inwieweit rein zufallsmäßig das Zusammentreffen zu erwarten wäre.



Abb. 1. Polycystische Entartung der Nieren. (Präparat der pathologisch-anatomischen Sammlung der Chirurgischen Universitätsklinik Breslau.)

SCHWYTER z. B. hat allein in 8 eigenen Fällen das Zusammentreffen von Lungentumor bei gleichzeitigen Lungenmißbildungen beschrieben. PIETRUSKY hat bei 500 aufeinanderfolgenden Sektionen Untersuchungen über das Auftreten von Geschwülsten und Abnormitäten in der Organform aufgestellt.

Doch haben alle diese mit fetalen Entwicklungshemmungen und Mißbildungen zusammenhängenden Geschwülste mehr ein entwicklungsmechanisches als ein genetisches Interesse.

Die Brücke zur Erbbiologie schlägt die Tatsache, daß es sicher erblich bedingte dysontogenetische Geschwülste gibt.

Polycystische Entartung der Nieren. Bei der polycystischen Entartung der Nieren mag man an sich darüber streiten, ob sie strenggenommen hierher gehört oder nicht. Tatsächlich steht das Produkt der dysontogenetischen Störung, die Cystenbildung, in der Mitte zwischen Gewebsmißbildung und Geschwulstbildung. Sie sei aber der Vollständigkeit halber lieber einbezogen als übergangen.

Die Umwandlung der Niere in größere und kleinere Cysten ist eine angeborene erbliche Entwicklungsstörung, die im Gegensatz zur Solitärzyste fast immer doppelseitig auftritt. Einseitiges Auftreten wurde nur in 6—8% der Cystennieren festgestellt. In vielen Fällen weisen gleichzeitig andere Organe cystische Veränderungen auf, LEJAR z. B. fand die Leber zu 28,3% beteiligt.

Nicht selten sterben Neugeborene an der cystischen Nierendegeneration. Befindet sich jedoch zwischen den Cysten genügend gut funktionierendes Nierengewebe, so werden die Träger solcher Nieren 50 und 60 Jahre alt. Trotz der kongenitalen Anlage führt die Erkrankung selten vor dem 25. Lebensjahr zur Funktionsunfähigkeit der Nieren. Damit wird die früher anerkannte strenge Unterscheidung zwischen angeborener und erworbener polycystischer Nierentartung hinfällig. Das Auftreten der klinischen Symptome hängt bei jeder Cystenniere von dem Grad der cystischen Umwandlung und damit vom Funktionszustand des Organs ab.

Bei 0,3% der Sektionsfälle findet ASCHOFF Cystennieren, andere Angaben schwanken zwischen 0,2—0,4% Häufigkeit. Oft wurde das Zusammentreffen

von echten Mißbildungen, wie Hasenscharte, Gaumenspalte, Encephalocoele, Hydrocephalus, Verbildung des Urogenitalapparates, Polydaktylie usw. mit Cystennieren beobachtet. BORST beschrieb einen Fall von Cystennieren mit Cystenleber bei einem 7 Monate alten Kinde. Oft werden Aneurysmabildungen, besonders der Hirnarterien, bei diesem Nierenleiden angetroffen.

Bei Neugeborenen mit großen Cystennieren konnte man öfter außer Cystenleber und Cystenpankreas hinteren Hirnhaut- und Hirnbruch, manchmal Störungen der Augenentwicklung und Fehlen des Riechhirns feststellen. Dieses Krankheitsbild bezeichnet GRUBER als „Dysencephalia splanchnocystica“, dessen Nachweis ihm in der Literatur in über 25 Fällen gelang.

Formalgenetisch besteht die Genauswirkung der polycystischen Entartung der Nieren in einer mangelhaften Verschmelzung der Harnkanälchenanlage. Es handelt sich um eine ausgesprochene *Hemmungsgewebsmißbildung* in dem Sinne, daß die *physiologische Korrelation zwischen den epithelialen und bindegewebigen Elementen der embryonalen Nierenkanälchen* gestört ist.

Die *kausale Genese* dieser geschwulstartigen Fehlbildung liegt in der *Mutation* eines Gens, welches physiologisch die Korrelation ontogenetisch verschiedener Gewebeelemente zur Aufgabe hat. Dabei ist die Fehlbildung der Nieren zwar das Hauptsymptom der Genmutation, aber nicht der einzige Effekt der Genauswirkung.

Die *Heredität* der Cystenniere war 1904 nach DUNGER in 12 Fällen sichergestellt.

BORELIUS beobachtete das Leiden bei Vater, Sohn und Neffen, DUNGER bei Mutter und Tochter. Nach einer Mitteilung von HÖHNE erkrankte eine 49 jährige Frau an Cystennieren, ihrer Tochter wurde bereits mit 20 Jahren die rechte cystisch degenerierte Niere exstirpiert.

STEINER beobachtete Cystennieren in zwei Familien. Beidemal waren der Vater und der 10 jährige Sohn befallen. Im ersten Fall litt die Schwester des Vaters ebenfalls an cystischer Nierentartung. In der zweiten Familie fand sich die Krankheit bei allen 3 Geschwistern und einem Teil der Kinder.

CAIRNS (1925) wies die Vererbung der Cystenniere durch 3 Generationen bei 10 von insgesamt 42 Mitgliedern nach (s. Abb. 2). Bis 1924 konnte er in der Literatur 15 Familien mit gehäuften Vorkommen des Leidens feststellen.

Ein weiterer guter Stammbaum stammt von BULL. Er wies in 3 Generationen 6 gesicherte Fälle nach.

CRAWFORD berichtet über 15 Fälle von Cystennieren bei 4 Generationen.

Nach einer Beobachtung von BACHRACH hinterließ ein an Carcinom verstorbener Mann aus erster Ehe 5 Kinder mit polycystischer Nierendegeneration. Aus der zweiten Ehe litten 4 von 7 Kindern an Cystennieren. VOLHARD sah das Leiden bei Vater und 2 Töchtern.

SINGER beschrieb die Erkrankung bei 5 von 12 Geschwistern, BRÜCKNER bei 2 von 7, BERNER bei 2 von 5 Geschwistern, SCHUPMANN bei 3 und MEYER bei 2 Geschwistern.

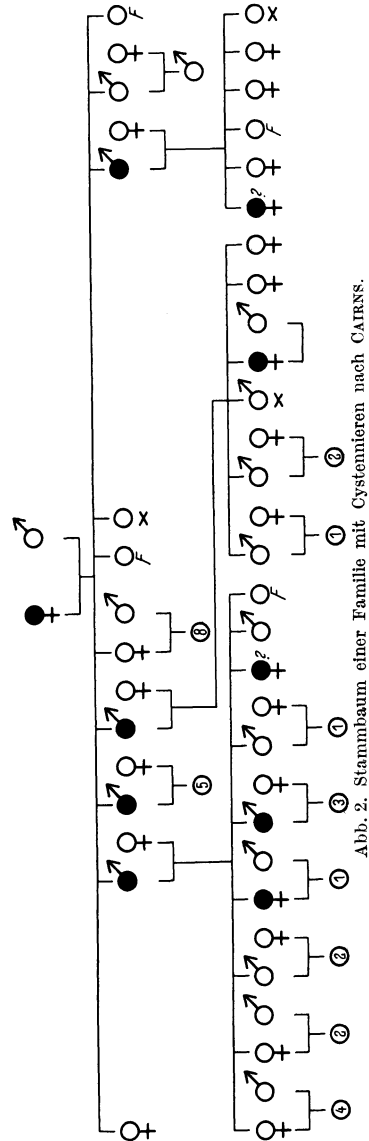


Abb. 2. Stammbaum einer Familie mit Cystennieren nach CAIRNS.

Nichts illustriert den engen Zusammenhang zwischen Geschwulst und Mißbildung und zugleich die erbliche Grundlage sinnfälliger als eine Mitteilung von TEUSCHER¹. Von 2 Schwestern gebar eine 4 Kinder mit Meningocelen und 2 Kinder mit Cystenriern und Encephalocele. Die andere hatte eine Frühgeburt, gleichfalls mit Meningocele und Cystenriern.

Eine ähnliche Beobachtung stammt von MARQUARDT. Danach zeigten 2 Kinder gesunder Eltern doppelseitige Cystenriern und zugleich histologisch völlig gleichartige Cysten in Leber und Pankreas. Auf Grund einer Zusammenstellung von 26 Familien mit dieser erblichen Mißbildung aus der Weltliteratur bis zum Jahre 1936 und nach dem Studium der Stammbäume der meisten dieser Familien kommt MARQUARDT zu dem Schluß, daß sich die kongenitale Cystenriern bei lebensfähigen Trägern dominant, bei lebensunfähigen Trägern dagegen recessiv vererbt. Wahrscheinlich ist der *Erbgang* dominant mit starker Manifestationsschwankung.



Abb. 3. Verbildung der Kniegelenke bei multiplen Exostosen.
(Eigene Beobachtung.)

und Symptomatologie der Einzelgeschwülste. Endlich ist die monomer vererbte Geschwulsterkrankung noch dadurch ausgezeichnet, daß sich die Grundstörung zugleich in Wachstumsstörungen (Verbiegungen, Verkürzungen der Gliedmaßen) äußert (vgl. Abb. 3). Es soll jedoch im Hinblick auf die Besprechung der Exostosen im Kapitel „Stützgewebe beim Menschen“ hier nur auf das Bezug genommen werden, was mit der Geschwulstbildung der Exostosen in Zusammenhang steht, während in allen übrigen Fragen auf den betreffenden Abschnitt verwiesen wird.

Als Ursache der Exostosenbildung nahm noch VIRCHOW eine in der fehlerhaften Anlage begründete Wachstumsstörung des intermediären Knorpels an. COHNHEIM beruft sich auf seine Keimversprengungstheorie. v. VOLKMANNs Annahme, verlagerte Knorpelkeime bei der Rachitis seien die Grundlage der Exostosenkrankheit, wurde von PELS-LEUSDEN als zufälliges Zusammentreffen

¹ TEUSCHER: Beitr. path. Anat. 75, 454 (1926).

beider Erkrankungen erklärt. Heute wird als allgemein anerkannte Theorie eine erbbiologisch bedingte Dysplasie des gesamten knochenbildenden Gewebes angenommen („Osteodysplasia exostotica“ K. H. BAUER).

Hinsichtlich der überaus reichen Kasuistik über *Vererbung* von Exostosen zum Teil über viele Generationen hinweg wird auf den Abschnitt „Stützgewebe“ verwiesen.

Beweisend für das erblich bedingte Auftreten der Exostosenkrankheit ist ferner der Nachweis des gleichen Leidens bei eineiigen Zwillingen (BIRKENFELD). Bei beiden Zwillingen stimmten die Exostosen in der Größe überein, während Lokalisation und Zahl Verschiedenheiten aufwiesen.

Als *Erbgang* der multiplen Exostosen hat K. H. BAUER mit Sicherheit einfach dominante Vererbung nachgewiesen: in den untersuchten Stammbäumen betrug das Zahlenverhältnis der kranken zu den gesunden Geschwistern 164 : 166.

Die bekannte stärkere Beteiligung des männlichen Geschlechtes kommt in der Proportion von 100 männlichen zu 63 weiblichen Kranken zum Ausdruck. Das stärkere Betroffensein der Männer erklärt sich wahrscheinlich durch die beim männlichen Geschlecht wesentlich stärkere Penetranz der Anlage. Die Exostosen sind beim weiblichen Geschlecht stets geringer ausgeprägt und werden oft erst bei genauer Nachprüfung entdeckt, daher auch das häufige, aber nur scheinbare Überspringen von Generationen.

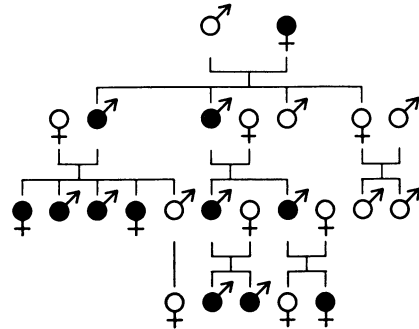


Abb. 4. Stammbaum einer Familie mit multiplen Exostosen. (Eigene Beobachtung.)

Der Nachweis der Erbllichkeit bedeutet, daß den multiplen Exostosen letzten Endes die *Mutation eines sonst die normale Periostdifferenzierung regulierenden Erbfaktors* zugrunde liegt. Eine erstmalig aufgetretene Mutation eines Gens in bisher gesunden Familien wird durch die Übertragung der zum erstenmal manifest gewordenen Krankheit auf die Hälfte der Nachkommen bewiesen.

Unter der Wirkung des mutierten Gens bilden sich *formalgenetisch* als erste Entwicklungsstufen der multiplen Exostosen kleinste Knorpelinseln im Periost der gesamten Knorpeloberfläche. Statt zu reifem Knochen kommt es nur zu unreifem Knorpel und damit zu einer *qualitativ abnormen Differenzierung der osteogenetischen Periostschicht im ganzen Knochensystem*. Es ist also das Periost, und zwar dessen innere osteogenetische Schicht, der gewebliche Wirkungsbereich des den Exostosen zugrunde liegenden Gens. Das Endost oder die knorpeligen Epiphysen selbst bilden nur sehr selten Exostosen oder Enostosen, es ist also die Auswirkung in der Hauptsache auf den periostalen Anteil der Knochenbildung beschränkt. In diesem Periostüberzug des Knochensystems als dem primären Sitz der Krankheit verdanken die Knochengeschwülste die Entstehung ihrer abnormen *Differenzierung*. Die osteogenetische Schicht liefert neben biologisch bereits unvollkommeneren Knochen (Verbiegungen, Rachitidisposition, Verkürzungen usw.!) statt jungen periostalen Knochen nur *onto- und phylogenetisch niedriger stehenden Knorpel*. Dieser wahrhaft deplazierte Knorpel wird an Ort und Stelle nicht verbraucht und differenziert sich zu Knorpelgeschwülsten mit zahlreichen sekundären Bildungen um.

In vielen Fällen reift die Knochengeschwulst nachträglich ausgezeichnet aus, was sich in dem feinen Netzwerk des Bälkchensystems entsprechend den zug- und druckmechanischen Bedingungen ausprägt (Abb. 5).

Neben den systematisierten Exostosen, die sich mit wechselnder Zahl und wechselnder Größe über das ganze Knochensystem ausbreiten, gibt es auch *solitäre Exostosen*, die histologisch, mechanisch usw. völlig mit Einzelexostosen bei den generalisierten Formen übereinstimmen. Sie sind auf somatische Mutationen (K. H. BAUER 1923, 1928) zurückzuführen und bilden damit zugleich ein wichtiges Beweismittel für die „Mutationstheorie der Geschwulstentstehung“, wie sie in alles bis dahin Bekannte zusammenfassender Form von K. H. BAUER 1928 entwickelt wurde.

Was noch die *Ekchondrosen* anlangt, so besteht zwischen ihnen und den Exostosen nur ein gradueller, kein grundsätzlicher Unterschied. Die Ekchondrosen sind nur die unreifere (daher auch häufiger maligne entartende) Form. Sie tritt daher auch meist schon früher auf. Ekchondrosen und Exostosen

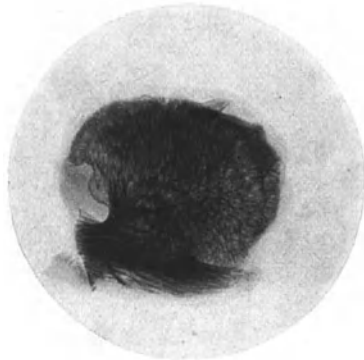


Abb. 5. Ausgereifte Exostose der Scapula.
(Eigene Beobachtung.)

können mehr oder minder selbständig einander gegenüberstehen, sie könnten auch am gleichen Individuum nebeneinander vorkommen, beide ineinander übergehen und beide auch wechselweise vererbt werden.

Wie wenig andere Beispiele, so zeigt die Exostosenkrankheit die besondere *Polyphänie* der Genauswirkung: zu der Ausbildung von Geschwülsten kommt die Rückwirkung auf die gesamte sonstige Osteogenese des Knochensystems. Die Betroffenen bleiben abnorm klein, ihre Glieder neigen zu Asymmetrien, Verkürzungen, Verbiegungen, sie bekommen mit Abschluß des Wachstums einen charakteristischen Habitus, aber auch ihre Intelligenz, ihre Berufsdisposition, ihr

Temperament und ihr Charakter stehen unter dem Zwang jener Genauswirkung. Die Genausprägung beeinflußt die *Vitalität* des Genträgers, wie meine Mitarbeiterin HESSE zeigt, in charakteristischer Weise.

Neurofibromatose. Im Rahmen des Gesamtproblems der Geschwulstvererbung spielt die sog. *Neurofibromatose* (v. RECKLINGHAUSEN) eine besonders wichtige Rolle, nicht nur wegen des generalisierten Charakters gutartiger Geschwülste, sondern vor allem wegen der Polyphänie der krankhaften Erbanlage und ihrer entwicklungsbiologischen und dysontogenetischen Beziehungen und nicht zuletzt wegen der nicht seltenen sarkomatösen Entartung der erbgenetisch bedingten primär gutartigen Geschwülste.

Es handelt sich bei der Neurofibromatose um eine angeborene, vererbare, von den Nervenscheiden ausgehende systematisierte *Geschwulsterkrankung*, die abgesehen von den „Neurofibromen“, vor allem durch multiple Naevusbildungen der Haut, anderweitige Geschwülste, Pigmentanomalien usw. gekennzeichnet ist.

Häufig sind die multiplen Neurinome, abgesehen von den oft Hunderten von weichen Fibromen, mit anderen Anomalien der Haut (Naevi anaemici, „Café au lait“-Flecke) mit Störungen des Knochenwachstums und der Intelligenz kombiniert, die aber auch für sich allein das Bild der Abortivformen beherrschen.

v. RECKLINGHAUSEN erkannte als erster die Beziehung der vielfachen weichen Fibrome der Haut zu den feinen Hautnerven und brachte so das außerordentlich vielgestaltige Krankheitsbild formalgenetisch auf einen Generalnenner.

Nach einer Zusammenstellung von STRUWE und STEUER treten bei den Frühformen der Erkrankung folgende *degenerative Veränderungen* in Erscheinung: an den *Augen* Elephantiasis der Lider, starke Pigmentierungen um Papille und

Macula, markhaltige Nervenfasern, Neurofibrome der Ciliarnerven, Hydrophthalmus, Katarakt; am *Knochensystem* Verlängerungen und Asymmetrien der Extremitäten, Auftreibungen der Knochen mit Periostverdickungen und Osteoporose. Ferner kommen *psychische Veränderungen*, Syringomyelie (HENNEBERG und KOCH, D'ANTONIA), Muskelatrophie, Morbus Paget usw. vor. Das Zusammentreffen der RECKLINGHAUSENSCHEN Krankheit mit diesen zahlreichen Degenerationserscheinungen läßt den Hinweis VAN DEN HOEVES auf die nahen Beziehungen der drei Krankheitsbilder v. HIPPEL-LINDAUSCHE Krankheit, tuberöse Sklerose und Neurofibromatose verständlich erscheinen.

Die *Erblichkeit* der Krankheit ist seit langer Zeit bekannt. An dem umfangreichen Material von 447 Kranken mit Neurofibromatose konnte ADRIAN (1901) in 20% der Fälle sichere Heredität nachweisen. Dabei ergab sich eine Geschlechtsproportion von männlich zu weiblich = 2:1.

Nach einer Übersicht von LANGE (1906) ließen sich multiple Neurofibrome in 2 Fällen durch 4 Generationen, 9mal durch 3 und 20mal durch 2 Generationen verfolgen; in 12 Fällen traten sie bei Geschwistern auf. In einzelnen Fällen wurde bei den Kindern früheres Erkranken als bei den Eltern und eine Steigerung des Morbus Recklinghausen im degenerativen Sinne bei der Deszendenz konstatiert. MATTHIES berichtet über 4 Familien mit Neurofibromatose. Anlässlich der Mitteilung eines Falles von Neurofibromatose mit Sarcomatosis generalisata wies ASCHNER auf die bei der RECKLINGHAUSENSCHEN Krankheit häufigen Kombinationen mit Elephantiasis, partiellem Riesenwuchs, Hochwuchs, Akromegalie hin, die alles Ausdruck einer abnorm gesteigerten Wachstumstendenz seien. Die Erkrankung wird deshalb als spezielle phänotypische Erscheinungsform einer allgemeinen blastomatösen Disposition aufgefaßt.

In einer von STRUWE und STEUER beschriebenen RECKLINGHAUSENSCHEN Familie starb die Mutter an der Krankheit. Von den 8 Kindern erkrankten die ersten 4 ebenfalls an Neurofibromatose. Das 5. Kind wies nur einen kleinen Knoten an der Stirn, das 6. Kind einen Pigmentfleck in der rechten Lendengegend auf.

Über das Zusammentreffen zweier verschiedener Erbleiden innerhalb einer Kindschaft berichten VALENTIN und MESTERN (1934) mit der Schlußfolgerung, daß beide Erbkrankheiten unabhängig voneinander vererbt werden. Die Mutter litt an Neurofibromatose, der Vater an Dysostosis cleidocranialis. Ein Kind blieb völlig frei von beiden Erbleiden, ein zweites erkrankte an Dysostosis cleido-cranialis. Zwei weitere Kinder wiesen beide Erkrankungen nebeneinander auf.

LANGER (1936) beobachtete den relativ seltenen Fall eines Neurofibroms der Zunge bei einem Kind, dessen Vater und 4 Brüder von der RECKLINGHAUSENSCHEN Krankheit befallen waren. In der Literatur fanden sich nur 12 Fälle von Neurofibromatose mit Zungengeschwulst.

TURNER und GARDNER beschrieben eine 14köpfige Familie, die in 3 Generationen bei 7 Familienmitgliedern sicher, bei 2 weiteren wahrscheinlich sowohl typische Neurinome und Neurofibrome als auch intrakranielle Durageschwülste aufwiesen.

Einen umfassenden Stammbaum einer Familie über 5 Generationen untersuchten GARDNER und FRAZIER. Von den 217 Mitgliedern waren 38 durch *Neurofibrome des Nervus acusticus* taub. Der Stammbaum dieser Sippe zeigt einwandfrei die einfach dominante Vererbung der Taubheit infolge doppelseitiger Acusticustumoren.

Bei der Untersuchung der Heredität der malignen Form der Neurofibromatose kam HOEKSTRA zu einer Einteilung der Literaturfälle in 4 Gruppen: Gruppe A umfaßt familiäres Auftreten und familiär gebundene maligne Entartung der Nervengeschwülste. Gruppe B zeigt Fälle mit Vererbung der Neurofibromatose, bei denen maligne Degeneration nur bei einem Familienmitglied vorkam.



Abb. 6. Hautveränderungen aus Geschwülsten bei Neurofibromatose. (Beobachtung der Chirurgischen Klinik Breslau.)

Gruppe C enthält nur Familien mit erblicher RECKLINGHAUSENSCHER Krankheit ohne maligne Entartung. In Gruppe D werden die malignen Fälle ohne nachweisbare Vererbung aufgeführt.

Der Formenreichtum der Neurofibromatose und die große Anzahl der unverheirateten Kranken gestalten die Prüfung der Erblichkeitsverhältnisse schwierig. Eine Häufung von Verwandtenehen ist nicht bekannt geworden. Nach SCHROEDER waren bei 446 Fällen der Literatur 16% der Eltern und 18% der Kinder der Kranken wieder krank. Als Anhaltspunkte für die Erblichkeit der Neurofibromatose gilt das Untersuchungsergebnis von SIEMENS über die Ähnlichkeit in der Zahl der einzelnen Pigmentflecke bei nicht an RECKLINGHAUSENSCHER Krankheit leidenden Zwillingen, die bei EZ 64 : 100, bei ZZ 5 : 100 betrug. Als *Erbgang* nimmt SIEMENS unregelmäßige Dominanz an. Es wird die Möglichkeit einer Existenz verschiedener Erbstämmen offengelassen, da die Erbanlage zum Morbus RECKLINGHAUSEN in verschiedenen Familien verschieden sei (PREISER und DAVENPORT). GROHMANN glaubt, daß neben einem dominanten Hauptgen noch Nebengene von Bedeutung sind.

PEYRON, KOBCZIEFF und ZIMMER (1937) vom Institut Pasteur widmen der Neurofibromatose eine Studie und kommen zu dem Ergebnis, daß die Erkrankung in 3 genetisch verschiedenen Formen auftritt, einer monomer dominanten, einer monomer recessiven und in einer dimeren Form, bei der ein Faktor dominant, der andere nur von modifikatorischer Wirkung wäre.

Die multiplen Degenerationserscheinungen, die der Neurofibromatose bezüglich der Erblichkeit eine besondere Stellung verleihen, werden von SCHINZ und BUSCHKE als eine durch unzweckmäßige Kombination erfolgte „Verwirrung des Keimplasmas“ gedeutet, doch fehlt für diese Annahme jeder Beweis.

Die Neurofibromatose liefert einen wichtigen Beitrag zur umstrittenen Frage einer allgemeinen Geschwulstdisposition (s. S. 1166). Die abnorme Differenzierungsstörung in der Korrelation zwischen den nervösen und mesenchymalbindegewebigen Gewebelementen bringt es wohl mit sich, daß die *Kombination mit anderen Geschwülsten* ein häufiges Teilsymptom der Neurofibromatose darstellt. So ist die Geschwulstbildung an den Nerven der verschiedensten Art mit Geschwülsten der Hirnhäute, mit Gliomen des Gehirns und Rückenmarks (VEROCAY), mit Neuomen des Auges und der Zunge (WAGEMANN) und anderen Geschwülsten am sympathischen Nervensystem usw. verständlich.

Was nun die *Zwillingsforschung* anlangt, so hat SCHROEDER einen Fall von Diskordanz bei ZZ und LEERS einen Fall von Konkordanz bei höchstwahrscheinlich EZ mitgeteilt, beide hatten zugleich eine cerebrale Manifestation der Krankheit in Form von Pyramiden- und Sensibilitätsstörungen.

Den ersten völlig gesicherten Fall von RECKLINGHAUSENSCHER Krankheit bei EZ teilt GROHMANN (1939) mit. Die beiden Fälle gaben dem Verfasser willkommene Gelegenheit zur Prüfung der Frage, ob das die Erkrankung bedingende Gen alle Einzelheiten des Krankheitsbildes bestimmt oder ob auch andere Einflüsse wesentlichen Anteil an der Phänogenese des Leidens haben. Es fanden sich gewisse Unterschiede hinsichtlich Verteilung, Größe und Häufigkeit bei allen Hautanomalien, dagegen weitgehende Ähnlichkeit bei den zahlreichen kleinen Naevi und Geschwülstchen. Immerhin überwogen beim einen relativ mehr die in der Haut liegenden Neurinome, beim anderen mehr die Fibrome. Interessant ist die von GROHMANN gegebene, auf LENZ zurückgehende Deutung, daß die Anlage zu RECKLINGHAUSENSCHER Krankheit am zwanglosesten mit einer „erbbedingten extrem hohen somatischen Mutabilität“ erklärt wurde. Die einzelnen Geschwülste wären dann selbst nicht erbbedingt, auch sicher nicht umweltbedingt, sondern bedingt durch somatische Mutationen.

v. HIPPEL-LINDAUSCHE Krankheit. 1895 stellte v. HIPPEL zum erstenmal eine auf angeborener Grundlage beruhende Mißbildung im Gefäßsystem der Retina als „Angiomatosis retinae“ fest. Das nach ihm benannte Krankheitsbild wurde auf Grund der später dabei häufig angetroffenen Hirn- und sonstigen Organveränderungen (Angiome und Cysten im Kleinhirn, Auge, Rückenmark, Pankreas und Nebennieren, LINDAU 1927) von der Angiomatosis retinae zur v. HIPPEL-LINDAUSCHEN Krankheit erweitert (ophthalmologische Literatur s. bei WARDENBURG).

In einer Arbeit über Kleinhirncysten bezeichnet LINDAU (1926) den dysontogenetischen Symptomenkomplex der capillären Angiome im Kleinhirn, in der Medulla oblongata, im Rückenmark und den Netzhäuten zusammen mit Mißbildungen anderer Organe (Leber, Nieren, Pankreas usw.) als Angiomatosis des Zentralnervensystems. Die Krankheit beruht nach LINDAU auf Entwicklungsstörungen im Mesenchym, auf einer „Balancestörung in der Entwicklung des Mesoderms“.

Der Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen wurde durch den Nachweis der gleichen Fehlentwicklungen, wie Cystenpankreas, Nierencysten, Hypernephrom usw. sowohl bei der v. HIPPELSCHEN Krankheit als auch bei Angiomen in der Wand der Kleinhirncysten noch deutlicher. Unter seinem Material über Kleinhirncysten fand LINDAU den ersten Fall von Angiomatosis der Retina kombiniert mit Angiom in der Kleinhirncystenwand. 15 Fälle von „Angiomatosis des Zentralnervensystems“ zeigten folgende Zusammensetzung: Angiomatosis retinae wurden in 4 Fällen, Angiome im Kleinhirn in 9 Fällen, in der Medulla oblongata 5mal, Rückenmarksangiom 4mal, äußere Angiome in 2 Fällen festgestellt. Von den übrigen Mißbildungen waren in 8 Fällen Cystenpankreas, 10mal Nierencysten, 6mal Hypernephrom und in 2 Fällen Nebennierentumoren nachweisbar.

In der von SHUBACK mitgeteilten Beobachtung von Angiomatosis des Zentralnervensystems handelt es sich um je ein capilläres Angiom am Dach des 4. Ventrikels, im unteren Dorsalmark und in der Retina. Außerdem fanden sich Cystenpankreas, Hypernephrome, Nierencysten und Syringomyelie im Bereich des ganzen Rückenmarks.

Einen Fall von LINDAUSCHER Krankheit mit Angiom und Gliom des Gehirns, Syringomyelie, Cystenpankreas und ungewöhnlich starker cystisch-hypernephroider Umwandlung beider Nieren beschrieb DONAT (1935). Diese Beobachtung schien erwähnenswert wegen der auffälligen doppelseitigen Häufung der Hypernephroide mit einer Unzahl von besonders großen Hohlräumen, die in der Mehrzahl als echte Cysten anzusprechen waren. DONAT fand bei $\frac{2}{3}$ von den 32 in der Literatur bekannten Fällen von LINDAUSCHER Krankheit Mißbildungen der Nieren. ROCHAT fand als erster zugleich ein Großhirnangiom.

KELLER (1933) teilte einen Fall von LINDAUSCHER Krankheit mit, der durch die Entwicklung von hyperplastischen Capillarangiomen in einer Cyste des Großhirns bemerkenswert erscheint.

Die Vielzahl der dysontogenetischen Geschwulstbildungen in einem Organismus weist gewissermaßen auf sich selbst heraus auf eine in der Erbmasse bedingte Geschwulstbereitschaft hin.

Familiäres Vorkommen der Angiomatosis retinae wurde von COLLINS bei Bruder und Schwester, von GRIFFITH bei 2 Schwestern, von SEIDEL und von LINDAU bei 2 Brüdern beobachtet. BAILEY und CUSHING trafen das Leiden ebenfalls bei Brüdern an. In dem Fall von ROCHAT und MÖLLER waren Vater, Sohn und Tochter erkrankt. Männer sollen doppelt so häufig wie Frauen befallen werden (KNODEL).

Die familiäre Bindung bei der LINDAUSCHEN Erkrankung beschränkt sich auf 20% der bekannten Fälle. BRANDT, KNODEL und ROCHAT konnten in ihren Untersuchungen die Vererbung der Erkrankung durch je drei Generationen nachweisen. Bezüglich des Erbgangs soll nach THOMSEN dominante Vererbung vorliegen.

Tumoren bei tuberöser Sklerose. Am sinnfälligsten sind die Beziehungen zwischen Entwicklungshemmungen, Organmißbildungen und Geschwulstbildung bei der sog. *tuberösen Hirnsklerose*. Bei dieser zu den Gliomatosen des Gehirns rechnenden Gewebsmißbildung des Gehirns gehört es geradezu zum Krankheitsbild, daß zugleich auch Ventrikeltumoren des Herzens, Tumoren der Nieren und der Haut gefunden werden. FISCHER sah bei 58 Fällen 53mal Ventrikel-, 36mal Nierengeschwülste und 22mal verschiedene Hautveränderungen, besonders *Adenoma sebaceum*. Nicht selten sind auch gleichartige Geschwülste in der Netzhaut und an der Papille des Sehnerven (Literatur bei WAARDENBURG), was bei der nahen entwicklungsgeschichtlichen Verwandtschaft zwischen Gehirn und Netzhaut nicht weiter wundert. Die Vererbbarkeit ist durch 3 Generationen durch BERG sichergestellt.

Wichtig sind für die Deutung Frühbefunde bei kleinen Kindern. POLLACK fand bei einem 1½-jährigen Kind noch allenthalben im Gehirn und Kleinhirn Zellanhäufungen vom Charakter kleiner Tumoren. Der Geschwulstcharakter der Erkrankung verwächst sich erst später und die Sklerose bleibt zurück.

Angeregt durch LENZ gibt GROHMANN ähnlich wie bei der v. RECKLINGHAUSENSCHEN Krankheit auch der tuberösen Sklerose die Deutung, daß der eigenartigen Multiplizität der Tumoren eine primär erbbedingte extrem hohe somatische Mutabilität der Gewebe zugrunde läge. Es ist dies der erste Versuch, diese scheinbar willkürliche Vielheit der Geschwülste auf einen Generalnenner zu bringen. Immer aber bliebe noch die Frage offen, warum andere Gewebe und Organismen von dieser Mutabilität ihrer Zellen verschont blieben.

Aus diesen Beispielen geht hervor, daß es *auf erbgenetischer Grundlage gutartige Geschwulstbildungen* gibt, die sämtlich *in dysontogenetischen und damit angeborenen Gewebsstörungen* ihre Ursache haben. Diese Beispiele spielen theoretisch eine große, weil grundsätzliche Rolle, im Geschehen der Geschwulstentstehung haben sie jedoch schon rein zahlenmäßig nur eine untergeordnete Bedeutung.

Grundsätzlich aber viel bedeutsamer sind die an sich selteneren, in der Theorie der Krebsentstehung aber wichtigen Beispiele monomer vererbbarer Anlagen, die im Verein mit hinzukommenden Außenfaktoren zu Krebs führen.

b) Erbliche „Präcancerosen“.

Unter „Präcancerosen“ versteht man gewebliche Veränderungen, die als Vorstadien einer malignen Geschwulst auftreten und, sofern genügend lange Zeit verstreicht, erfahrungsgemäß schließlich sehr häufig von Krebs gefolgt sind. Das histologische Bild einer im Augenblick noch benignen Gewebsveränderung beweist also bei solchen Zuständen nicht in jedem Fall die biologische Gutartigkeit auf die Dauer. Der Begriff „Präcancerosen“ wird besonders von pathologisch-anatomischer Seite immer wieder verworfen, die Tatsache, daß die Kliniker ihn immer wieder gebrauchen, zeigt, daß er, oft totgesagt, eine erstaunliche Lebenskraft besitzt, einfach aus dem Grunde, weil er einen unbestreitbaren Tatbestand mit einem kurzen Begriff scharf umreißt.

Derartige präcanceröse Zustände sind bei erworbenen pathologischen Veränderungen etwas relativ Häufiges, so z. B. sind Verbrennungsgeschwüre, *Ulcer cruris varicosa*, Röntgenverbrennungen, chronische Fisteln nach Osteomyeliten,

Verätzungsnarben, chronische Magengeschwüre, alte Gallensteinleiden, die cystischen Mastopathien usw. ausgesprochen krebgefährdet und oft ist es nur eine Frage der Lebensdauer, wann schließlich der Krebs entsteht.

Es erscheint daher gegenüber diesen erworbenen präcancerösen Zuständen grundsätzlich wichtig, daß es auch *auf erblicher Basis* solche *Präcancerosen* gibt.

Polyposis intestini. Die Polyposis intestini (s. Abb. 7) ist als systematisierte Erkrankung der Dickdarm-, aber auch Dünndarm- und Magenschleimhaut schon lange bekannt und in jüngster Zeit besonders von SCHMIEDEN und WESTHUES in ihrer Bedeutung erneut gewürdigt worden. Sie gehört an sich zu den familiär und erblich auftretenden gutartigen Geschwülsten (Polypenbildung im ganzen Intestinalkanal). Schon früh beobachtete man die häufige maligne Entartung der Darmpolypen und die daraus sich entwickelnde Darmkrebsbildung.

Die engen Beziehungen zwischen Darmpolypen und Darmcarcinom gehen aus zahlreichen Beobachtungen hervor (LAHM, VAN DYK und OUDENDAL, REICHEL, STEWART u. a.). DUKES berichtet über das Vorkommen von Polyposis und Darmkrebs in 5 Familienstammbäumen über mehrere Generationen. LOCKHART-MUMMERY teilt 3 Familien mit. In einer Familie starben 7 Mitglieder im Alter von 27—54 Jahren.

Der Häufigkeit nach schwanken die Angaben über das familiäre Vorkommen zwischen 10% (SAUERBRUCH) und 50—60% (THORBAKE, WECHSELMANN). Nach Mitteilungen von SCHMIEDEN und WESTHUES, in neuerer Zeit von KENNEDY und WEBER entsteht das Dickdarmcarcinom zu 60% auf der Basis von Polyposis intestini. MCKENNEDY (1937) fand bei der Untersuchung zweier Familien in 3 Generationen 37,7% Polyposis, von diesen Erkrankten starben $33\frac{1}{3}\%$ an Darmkrebs in relativ jungen Jahren.

WEITZ behandelte ein 27jähriges Mädchen wegen Polyposis recti in relativ jungem Alter, deren Bruder, Vater, Großmutter und Halbbruder des Vaters in relativ jungem Alter an Rectumcarcinom gestorben waren.

Die Polyposis ist zugleich die Grundlage für das Auftreten gleichzeitig oder nacheinander auftretender Krebse des Dickdarms beim gleichen Individuum. Verf. operierte eine Frau, bei der zuvor ein Sigmacarcinom operativ entfernt war, später an einem Colonicarcinom, wobei sich im Resektionspräparat gleichzeitig eine Polypenbildung fand. Ein groteskes Beispiel teilt GÖTZE (1923) mit: Ein 75jähriger Mann wies neben einem Prostatacarcinom noch 6 (!) primäre Carcinome des Magen-Darmkanals (1 Magen-, 4 Colon-, 1 Rectumcarcinom) bei gleichzeitiger Polyposis adenomatosa des ganzen Intestinaltraktes auf.

Das gehäufte familiäre Auftreten der Darmpolypen wies auf eine erbliche Veranlagung hin. Der Erbgang dieser Krankheit wird durch JÜNGLING weitgehend sichergestellt (s. Abb. 8). Er untersuchte eine Familie mit Polyposis und Rectumcarcinom über 3 Generationen. Die Eltern waren frei von Krebs und Darmerkrankungen. Der Vater starb an Tuberkulose, die Mutter an Altersschwäche. Von ihren 6 Kindern erkrankten 3 an Polyposis und alle 3 starben



Abb. 7. Polyposis recti. Op. (Präparat der Chirurgischen Universitätsklinik Breslau.)

an Carcinoma recti. Ein 4. Kind hatte gleichfalls Rectumcarcinom, es wurde zweimal deswegen operiert, es hatte aber keine Polyposis (Autopsie!). Von den Nachkommen der 3 an Polyposis Leidenden erkrankten in direkter Erbfolge weitere 7, wahrscheinlich an Polyposis. In der Deszendenz des 4., zweimal an Rectumcarcinom operierten Geschwister traten in den folgenden 2 Generationen (5 Familienmitglieder) keine Polypen des Rectums auf. Die Häufigkeit des Leidens in dieser Familie und die direkte Übertragung auf die folgende Generation lassen auf dominanten Erbgang schließen.

Für die Bedeutung des dispositionellen Faktors spricht eine Beobachtung von SAUERBRUCH (1934). Danach litten 2 Brüder an diffuser Polyposis, die nur in einem Fall zur carcinomatösen Entartung Veranlassung gab. Es ist aber LOCKHARDT-MUMMERY zuzustimmen, daß schließlich bei der Polyposis stets Krebs resultiert, wenn nur der Betreffende lange genug lebt.

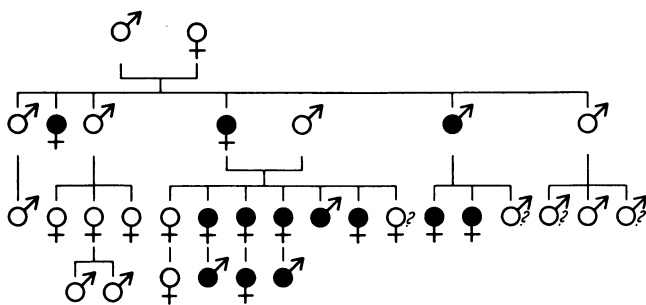


Abb. 8. Stammbaum einer Familie mit Polyposis intestini mit vielfachen sekundären Darmkrebsen nach JÜNGLING.

JÜNGLING faßt die Erkrankung als vererbare Überempfindlichkeit der Dickdarmschleimhaut auf chemische und mechanische Reize hin auf. SCHMIEDEN sieht das Wesen der Polyposis mit ihren häufigen Dickdarmkrebsen in der erblichen Mißbildung der Zellen, die eine örtliche Gewebsdisposition zur

Tumorbildung schafft. Diese präcanceröse Gewebsanaplasie führt über adenomatöse Zwischenstufen unter dem Einfluß chronischer Reize zur malignen Entartung.

Wie viele Erbkrankheiten, so zeigt auch die Polyposis eine große *Variationsbreite* in der Manifestation. Es gibt innerhalb sicherer Polyposissippen Leute, die nur vereinzelte Polypen aufweisen, und andere Fälle, bei denen auch der ganze Dünndarm samt dem Dickdarm, manchmal sogar der Magen mitbetroffen ist (E. KAUFMANN). Es leuchtet ein, daß mit der Zahl und Größe der Polypen die Wahrscheinlichkeit der sekundär malignen Entartung wächst.

Es handelt sich also bei der Polyposis intestini nicht um eine erbliche Anlage zum Darmkrebs selbst, sondern um eine erblich bedingte abnorme Gewebsdifferenzierung des Magendarmepithels, auf deren Boden sich die Polypenbildung im 2.—4. Lebensjahrzehnt als präcanceröse Veränderung entwickelt. Nach dem monohybriden Erbgang ist diese Differenzierungsstörung sicher durch ein einziges Gen bedingt. Biologisch betrachtet liegt bei der Polyposis intestini eine Vererbung minderwertigen Gewebes vor, das durch die Einwirkung körpereigener innerer Faktoren zur Krebsbildung führt. Bei dieser sekundären Krebsumwandlung primär abnorm differenzierten Epithels steigt die Wahrscheinlichkeit der Krebsentstehung unter dem Reiz der vielfachen Entzündungen, Nekrosen und der durch den Darminhalt immer wieder gestörten Regeneration mit der Zahl der oft in die Tausende gehenden Polypen und wird schließlich — entsprechende Zahl und entsprechende Zeitdauer vorausgesetzt — zur Krebsgewißheit.

Xeroderma pigmentosum. Das Xeroderma als typische präcanceröse Erkrankung ist ein erbliches Hautleiden, das auf einer zunächst scheinbar normalen Haut mit einer Dermatitis an unbedeckten Körperstellen im frühen Kindesalter beginnt, allmählich ein buntes Bild durch Teleangiektasien, Pigmentierungen

und umschriebene Atrophien aufweist und schließlich über warzenähnliche Gebilde zu meist mehrfachen Hautkrebsen führt. Zum großen Teil erliegen die Betroffenen der Erkrankung schon in jungen Jahren. Selten erreichen sie das reife Alter.

Vereinzelte gelangt die Krankheit auch im späteren Lebensalter zur Manifestation. So berichtet VILANOVA (1933) über einen 68jährigen Kranken, dessen Vater, sowie ein Bruder des Vaters, zwei seiner Söhne und einige Vettern an Xeroderma pigmentosum erkrankt waren. LAZARESCU sah das Leiden bei einer 70jährigen Frau auftreten, die einen Vetter 2. Grades zum Mann hatte. Zwei ihrer Söhne erkrankten manifest, bei vier weiteren trat die Krankheit nicht in Erscheinung. In einem anderen Fall wurde das Xeroderma in 3 aufeinanderfolgenden Generationen bei Großvater, Vater und einigen Kindern festgestellt.

Die Regel ist jedoch früher Beginn. So beobachtete SCHLOSSHAUER einen Fall von Xeroderma pigmentosum bei einem 20jährigen Ackerknecht mit einem Plattenepithelcarcinom der Oberlippe. Die Erkrankung begann angeblich im 6.—7. Lebensjahr, während der 8jährige Bruder schon seit dem 2. Lebensjahr dasselbe Leiden aufwies.

Den *Erbgang* des Xeroderma analysierten 1925 SIEMENS und KOHN als unregelmäßig *recessiv*. Sie gaben eine Zusammenstellung von 333 Literaturfällen aus 222 Familien, davon verliefen 146 Fälle solitär und 187 familiär in 76 Familien. Entgegen früheren Anschauungen zeigt sich bei einem Zahlenverhältnis von 149 Männern zu 152 Frauen keine Geschlechtsabhängigkeit des Xeroderma pigmentosum. Die Eltern selbst sind stets frei. In einem Drittel der Fälle fand SIEMENS die Geschwister der Kranken mitbefallen. Innerhalb der Geschwisterschaften verhält sich krank zu gesund wie 1 ♂ : 3,4 ♂. Die Konsanguinitätsziffer der Krankheit liegt höher als früher angenommen wurde. In etwa 25% der Fälle wurde Blutsverwandtschaft der Eltern und in 20% Vetternehen 1. Grades nachgewiesen. Die stärkere Häufigkeit des Xeroderma pigmentosum bei den Juden läßt sich nach SIEMENS vielleicht durch die bei Juden größere Häufigkeit der Verwandtenehen erklären.

Größere Stammbäume über mehrere Generationen gibt es nicht, da die Kranken selbst nur selten das fortpflanzungsfähige Alter erreichen oder, wenn sie es ausnahmsweise erreichen, so kommen sie meist nicht zur Fortpflanzung, da sie schon im Gesicht als erblich hautkrank stigmatisiert und entstellt sind.

In Fällen von Fehlen der Konsanguinität der Eltern handelt es sich um das zufällige Zusammentreffen von Heterozygoten. Einen eigenartigen Fall eines gehäuften solchen Zusammentreffens veröffentlicht VELHAGEN. In der von ihm beobachteten Familie heirateten 3 Brüder 3 Schwestern. In einer der neuen Geschwisterreihen erkrankten 2 von 4, in der anderen 3 von 7 Geschwistern, die 3. Ehe hatte 5 gesunde Kinder.

Die betreffende *Erbanlage* zum Xeroderma ist nun aber durchaus *nicht eine Anlage zum Krebs* schlechthin, vielmehr bedingt sie primär nur eine morphologisch nicht erfaßbare *chemisch-physikalische Schutzlosigkeit gegenüber dem Licht*, die dann erst sekundär zum Krebs führt.

Die Bedeutung der *Lichtstrahlen* für die Entwicklung des Carcinoms erhellt aus der Tatsache, daß die Gewebsveränderungen des Xeroderma nur an unbedeckten Hautstellen auftreten. MARTENSTEIN konnte zeigen, daß wahrscheinlich die Ultraviolettstrahlung als krebsauslösender Faktor angesehen werden muß. Bei der Prüfung der Hautempfindlichkeit einer Patientin mit Xeroderma pigmentosum auf verschiedene Strahlenarten ergab sich eine ausgeprägte Überempfindlichkeit gegen Ultraviolettstrahlen. Es ist meines Erachtens durchaus die Fiktion erlaubt, wonach der Xerodermakranke im Dunkel oder unter Ultraviolettlichtabschluß gehalten, keinen Krebs bekäme.

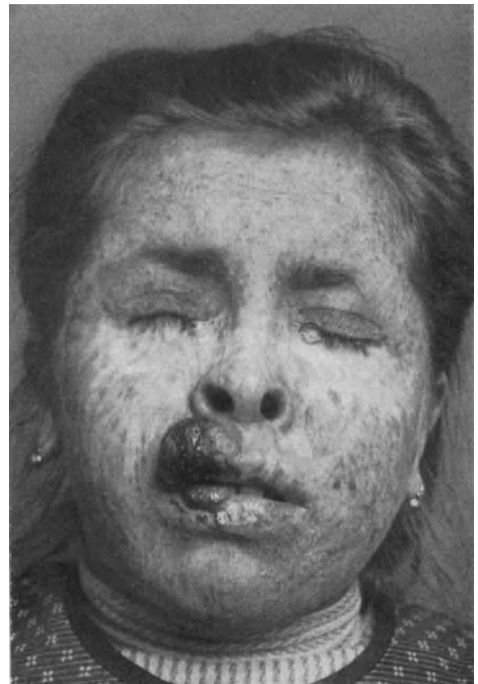
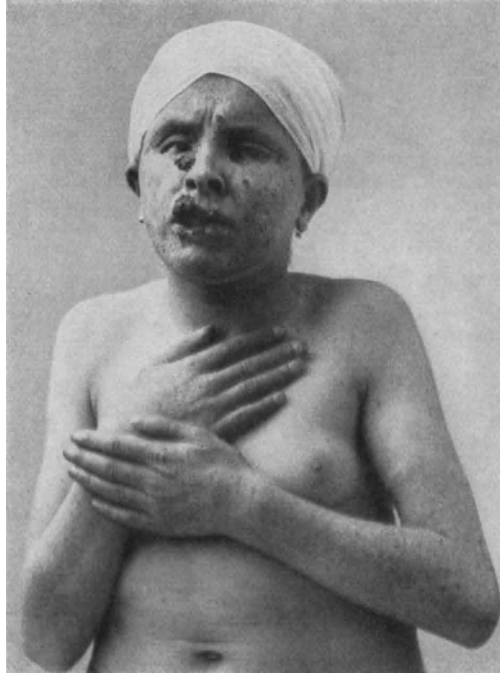


Abb. 9. Drei Geschwister mit Xeroderma pigmentosum mit sekundärer Hautkrebsbildung.
(Beobachtung der Chirurgischen Universitätsklinik Breslau.)

Der Hautkrebs beim Xeroderma pigmentosum entsteht also erst sekundär durch die unerläßliche Einwirkung des Lichtes auf der Grundlage einer erblichen Hautanomalie, die sich in einer hochgradigen Strahlenüberempfindlichkeit der Haut für Sonnen- und Tageslicht äußert. Nicht der Krebs an sich ist erblich, sondern die pathologische Reaktionsweise der Haut.

Wie bei der Polyposis intestini handelt es sich auch hier um die Vererbung eines minderwertigen Gewebes, das jedoch erst auf den äußeren Reiz der Belichtung mit maligner Entartung des Xeroderma pigmentosum reagiert. Für die Tumorentstehung ist die erbliche Schutzlosigkeit der Haut gegen Sonnenstrahlen als Erbanlage zwar notwendige Bedingung, bedarf jedoch zur klinischen Manifestation der bösartigen Geschwulst zwangsläufig erst noch des exogenen Faktors der Lichtstrahlung.

Dieses voll sinnfällige Beispiel einer erblichen Hautkrebsbildung zeigt, daß eben *nicht Krebs als Krankheit schlechthin vererbt* wird, sondern *nur die gewebliche*

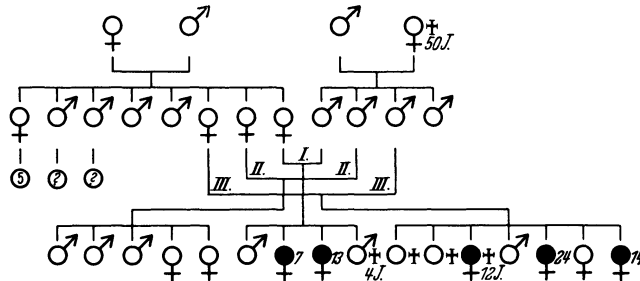


Abb. 10. Stammbaum einer Sippe mit Xeroderma pigmentosum nach VELHAGEN (Heirat zwischen 3 Brüdern und 3 nichtblutsverwandten Schwestern).

Neigung, auf einen auch sonst krebs erzeugenden Reiz (Sonnenkrebs!) zwangsläufig mit Krebs zu reagieren.

Neuroblastoma retinae. Das Retinagliom als sarkomatöse Augengeschwulst (Literatur s. bei WAARDENBURG) stellt ein besonders bösartiges, wahrscheinlich einfach dominant erbliches Leiden dar, dessen erste familiäre Beobachtung einer „merkwürdigen Entartung des linken Augapfels bei allen männlichen Kindern einer Familie“ von LERCHE (1821) stammt. Von 7 Geschwistern waren 4 erkrankt.

Die *Kasuistik* ist reich an wichtigen Einzelbeobachtungen:

NEWTON (1902) beobachtete eine Familie mit 16 Kindern, von denen 10 an Netzhautgliom starben. 3 Geschwister waren doppelseitig befallen. Nach einer Mitteilung von FUCHS gingen 2 von 3 Geschwistern in frühem Kindesalter an Gliom der Netzhaut zugrunde. SICHEL beschrieb die Erkrankung bei 4 Kindern einer Familie. Bei 2 von 3 an Netzhautgliom erkrankten Geschwistern trat das Leiden doppelseitig auf (MOHER). Über das Vorkommen von Gliom in 2 aufeinanderfolgenden Generationen berichtet v. GRAEFE.

Nach einer Zusammenstellung LEBERS (1916) waren bis 1911 in der Literatur 25 Familien mit Neuroblastom der Retina bekannt.

Von den 7 Kindern eines Mannes, der als 2-jähriges Kind wegen Gliom des rechten Auges operiert worden war, erkrankten das 2. und 3. Kind im Alter von 2 bzw. 5 Monaten an doppelseitigem Netzhautgliom (H. DE GOUVÉA, 1910).

Nach einem Bericht von OWEN (1905) entfernte BOWMAN bei einem erst 5 Monate alten Patienten das gliomkranke linke Auge. Mit 3 Jahren bekam dessen Sohn dieselbe Krankheit. 2 Kinder der Schwester des Vaters litten ebenfalls an Netzhautgliom.

V. HOFFMANN (1908) berichtet über einen interessanten Fall von doppelseitigem Gliom bei einem Knaben, dessen Mutter vor 28 Jahren als 2-jähriges Kind vom Vater des Verf. wegen Gliom des rechten Auges enukleiert worden war. Das 2. Kind dieser Frau wies mit 4 Monaten gleichfalls ein doppelseitiges Gliom auf.

In einer ähnlichen von KASPAR mitgeteilten Beobachtung handelt es sich um ein 1 $\frac{1}{4}$ -jähriges Mädchen mit einem großen Gliom des rechten Auges. 19 Jahre vorher war bei der Mutter des Kindes die Enukleation des linken Auges wegen Glioms ausgeführt worden.

STEINHAUS (1900) beschrieb eine Familie, in der das Neuroblastom der Retina von einem gliomfreien Vater, von dessen 9 Geschwistern 3 ein einseitiges Gliom hatten, auf seine beiden Kinder übertragen wurde.

2 Familien mit erblichem Netzhautgliom beobachtete GRIFFITH (1917). Im ersten Fall war die Mutter im Alter von 9 Monaten wegen Glioms operiert worden. 4 ihrer 6 Kinder waren mit doppelseitigem Gliom behaftet. In der zweiten Familie erkrankten von 4 Kindern 3, bei deren Mutter als Kind ebenfalls ein Gliomauge enukleiert worden war.

In einem Bericht für die Sammelforschung der österreichischen Krebsgesellschaft erwähnte PURTSCHER eine Familie, von deren 11 Kindern 2 Söhne an Gliom der Retina starben. Bei einer gleichfalls erkrankten Schwester bildete sich das Gliom spontan zurück (Befund von Ophthalmologen verifiziert). Das einzige Kind dieser Frau starb wieder an Gliom. Von den anderen gesund gebliebenen Geschwistern erkrankten später 2 ebenfalls an demselben Leiden, das bei dem einen zum Tode führte, während es im anderen Fall zur spontanen Resorption kam. Die Malignität scheint sich also nicht in jedem Fall mit der gleichen Intensität auszuwirken.

WELLS konnte 5 Kinder eines Ehepaares beobachten, die alle an Neuroblastom der Retina litten und bis auf einen Knaben zugrunde gingen, dem nur die Enukleation beider Augen das Leben rettete.

Weitere Fälle mit familiärer Häufung der Retinabllastome bei Kindern wurden von POTTEVIN, SURMONT, PECHENARD und PLANTEVIN beschrieben.

Wichtig ist die von BENEDICT gemachte Beobachtung zweier 4 $\frac{1}{2}$ jähriger eineiiger weiblicher Zwillinge, beide mit Retinagliomen beider Augen.

MACKLIN veröffentlichte eine bis in neuere Zeit reichende Zusammenstellung von 31 Familien mit Retinagliom, wonach auf etwa 220 Personen 116 Erkrankte bzw. Todesfälle entfallen. Man wird sich bei dieser reichlichen Kasuistik vielleicht wundern, daß der Erbgang (wahrscheinlich einfach dominant mit großer Manifestationsschwankung) nicht völlig sichergestellt ist. Man darf aber nicht vergessen, daß wegen des frühen Todes der Befallenen und wegen der Nichtfortpflanzung der nur sehr wenigen durch Enucleation der Augen geretteten Blinden keine Stammbäume mit mehr als 2 Generationen erscheinen.

Die fast 100% ige Mortalität und der meist schnell erfolgende letale Ausgang im frühen Kindesalter sprechen für eine ungeheure Penetranz der Erbanlage gegenüber allen Umweltbedingungen. Auch beim Neuroblastoma retinae ist nicht die maligne Geschwulst selbst erblich, sondern nur die Anlage zu einer Differenzierungsstörung im Aufbau der Retina. Die entwicklungs-genetische Verwandtschaft der Netzhaut mit dem Gehirn drückt sich darin aus, daß einzelne Kranke Hirngliome bekommen und daran sterben.

Die drei Beispiele bösartiger Geschwülste, bei denen die Vererbung die primär wesentliche Rolle in der Entstehung derselben spielt, zeigen, daß tatsächlich *Vererbung beim Krebs* in diesen Fällen zugleich *unentrinnbares Schicksal gegenüber dem Krebstod* bedeutet. Und dieses Schicksal wirkt um so tragischer, als die in der betreffenden Sippe später Erkrankenden am Krebsleiden der Ersterkrankten ihr eigenes späteres Schicksal in allen Einzelheiten und im unentrinnbaren Endausgang kennen.

Die drei Beispiele sind aber auch rein grundsätzlich in mehrfacher Hinsicht für das ganze Vererbungsproblem wichtig. Sie lehren:

1. Es gibt tatsächlich *einzelne Erbanlagen, deren somatische Auswirkungen zum Krebs führen*.

2. Aber auch in diesen extrem schweren Beispielen ist klar: *nicht die fertige Eigenschaft „Krebs“*, nicht die Krebskrankheit als solche wird vererbt, *vererbt wird nur eine Anlage zu irgendeiner physikalischen Schutzlosigkeit der Haut, zu einer Differenzierungs- bzw. Regenerationsstörung od. dgl.*

3. Die primär *nicht krebspezifische Anlage* führt sekundär erst durch *das Hinzukommen spezifischer, auch sonst krebs erzeugender äußerer Noxen zur Krebsentwicklung*. *Vererbt wird nur die besondere Fähigkeit oder Neigung auf hinzukommende äußere (oder innere) Noxen zwangsläufig mit krebsiger Gewebsentartung zu reagieren.*

Vererbt wird also nur eine reaktive Potenz, nicht die Eigenschaft „Krebs“!

4. Diese in den drei Beispielen verwirklichte *elementarste Form der Vererbung einer Krebsneigung* — dieses Modellbeispiel der Krebsvererbung beim Menschen! — stellt aber im gesamten Krebsgeschehen des Menschen überhaupt *etwas ganz extrem Seltenes* dar.

Denn jenen 3 schon selbst sehr seltenen Krankheiten stehen die Hunderte von Krebsarten der verschiedensten Gewebe, der zahlreichen Organe und im gleichen Organ wieder der verschiedenen Krebsformen gegenüber, und für diese sonstigen *mehr als 99,9% der gesamten Krebshäufigkeit läßt sich die Bedingtheit durch einzelne Krebsanlagen* im Sinne einer monomeren Vererbung nicht nur nicht nachweisen, sondern im Gegenteil ohne weiteres *ausschließen*.

Es wäre aber andererseits verkehrt, wenn man nun gleich in den entgegengesetzten Fehler verfiel und jede Mitwirkung von Erbanlagen und besonders von Anlagenkomplexen ableugnen wollte. Wir kommen damit von dem relativ einfachen und eindeutigen Gebiet der monomer vererbbaaren Anlagen zur Geschwulstbildung *zur Krebsstatistik* und damit dem Versuch, komplexe Erbeeinflüsse zahlenmäßig, und zur *Stammbaumforschung* als dem Versuch, Erbeeinflüsse sippenmäßig sicherzustellen.

III. Familien- und Stammbaumforschung.

Bei der *Krebsstatistik* als Beweis für Erbeeinflüsse braucht man sich nicht lange aufzuhalten. Denn es ist von vornherein klar, daß beim Krebs — wenn die Statistik sonst schon ihre große Schwierigkeiten hat — die Fallstricke besonders zahlreich sind und daß sie gar bei der Vererbung von Krebs mehr *Fehlerquellen* aufweist, als Beweismittel besitzt. Denn bei der Krebsvererbung beim Menschen sind exakte Zahlen für die Statistik überhaupt nicht zu erhalten. Schon die Anamnesen als primitives Hilfsmittel sind ungewiß und trügerisch. Ferner sind besonders in den früheren und damit abgeschlossenen Generationen die Totenscheine meist von Laien ausgestellt. Aber auch bei der ärztlichen Todesbescheinigung ist in 20—25% die Krebsdiagnose unzutreffend und obduziert werden ja nur ein Bruchteil der Menschen, nach FISCHER-Rostock höchstens 6% der Verstorbenen.

Und wenn schon zahlenmäßig alles stimmt, so sterben ja viele der möglichen Erbträger vorzeitig ab, bei anderen bleibt die Anlage vielleicht latent und endlich ist bei den positiv Krebskranken statistisch ja nie sicher, ob der Krebs wirklich endogen erblich oder exogen erworben ist!

Wir greifen daher aus der großen Zahl solch rein statistischer Untersuchungen nur die zusammenfassenden, die noch am ehesten der Kritik standhalten, heraus.

a) Erbliehkeitsuntersuchungen an krebskranken und krebsfreien Individuen.

Ein gewisses Beweismaterial liefern Untersuchungen an Nachkommen und Verwandtschaft krebskranker und nichtkrebskranker Individuen, wie sie z. B. von LITTLE, SANDBERG, DEELMANN, WAALER u. a. angestellt worden sind. Als erster stellte LITTLE (1923) vergleichende Untersuchungen über das Krebsvorkommen bei krebsbelasteten Nachkommen und in der allgemeinen Bevölkerung an. Erfast wurden Geschwisterschaften, a) deren Väter, b) deren Mütter Krebs hatten, c) Geschwister, die unter sich wenigstens einen Krebsfall aufzuweisen hatten.

In *Geschwisterschaften bei Krebs des Vaters* kamen auf 1717 Nichtkrebsgeschwister 24 Krebsgeschwister, das bedeutet einen Überschuß von 22,1 Krebsfällen gegenüber 1,9 statistisch zu erwartenden Krebsfällen. In den *Geschwisterschaften bei Krebs der Mutter* kamen auf 1030 Nichtkrebsgeschwister

39 Krebsgeschwister, das bedeutet einen Überschuß von 36,22 beobachteten Krebsfällen gegenüber 2,78 erwarteten Krebsfällen.

In *Geschwisterschaften*, in denen wenigstens ein *Krebsfall* vorkam, kamen auf 2016 Nichtkrebsgeschwister 48 Krebsfälle, das bedeutet einen Überschuß von 42,2 Krebsfällen gegenüber 5,8 erwarteten Fällen. Bei den Geschwistern, deren einer Elter Carcinomträger war, trat Krebs in 2,24%, bei den Nachkommen aus der allgemeinen Bevölkerung nur in 0,61% auf.

Die Resultate sprechen fraglos für die Möglichkeit einer erblichen Krebsveranlagung beim Menschen. Sie ergeben, daß die Krebshäufigkeit außerhalb der statistischen Fehlergrenzen in den durch einen Elter oder Geschwister krebsbelasteten Familien eine größere ist, als es dem Durchschnitt der Bevölkerung entspricht. Die beobachteten Krebsfälle übertrafen die erwarteten. War die Mutter krebskrank und der Vater gesund, so ergab sich eine noch größere Differenz der Krebshäufigkeit.

Diese Untersuchungen sind sehr wichtig, aber doch nicht voll beweiskräftig, da ja immer die Frage familiär wirksamer Krebsnoxen offenbleibt.

In neuerer Zeit untersuchte WAALER (1931) die Erblichkeitsverhältnisse des Krebses an Hand des vom norwegischen Krebskomitee in 20 Jahren gesammelten Materials von 6000 Krebskranken. Er führte ein wichtiges neues Prinzip der statistischen Abgrenzung von erblichen und Umwelteinflüssen beim Krebs in die Krebsforschung ein, indem er seine Untersuchungen auf die Geschwister und die Eltern der Krebskranken und als Vergleichsmaterial auf die Ehegatten der Krebspatienten erstreckte. Die Heranziehung der Ehegatten als Kontrollmaterial ist deswegen so sinnreich, als ohne weiteres unterstellt werden darf, daß die Ehegatten in den der Krebserkrankung vorausgegangenen Jahrzehnten in sehr viel höherem Maße den gleichen Umwelteinflüssen ausgesetzt waren als die meist getrennt lebenden Geschwister, so daß hieraus aus Differenzen der Zahlen auf erbliche Unterschiede geschlossen werden könne. So fand WAALER folgende Häufigkeiten der *Krebstodesfälle bei Geschwistern* von Krebskranken *und bei Ehegatten* im Vergleich mit der allgemeinen Krebsstatistik (Tabelle 1):

Tabelle 1. Prozentuale Häufigkeit der Krebstodesfälle nach WAALER.

		5. Lebensjahrzehnt		6. Lebensjahrzehnt		7. Lebensjahrzehnt	
Krebsstatistik	♂	11		19		22	
	♀		16		22		21
Geschwister von Krebskranken . .	♂	16		40		27	
	♀		49		45		35
Ehegatten von Krebskranken . . .	♂	10		24		23	
	♀		25		25		18

Aus dieser Übersicht über die prozentuale Häufigkeit geht hervor, daß durchweg Krebs bei den Geschwistern der Krebskranken wesentlich häufiger ist als bei deren Ehegatten, was gegen eine überwiegende Bedeutung der Umwelt- und für die Bedeutung der Erbeeinflüsse spricht. Ferner fällt auf, daß die Häufung bei den weiblichen Geschwistern ganz wesentlich größer ist als bei männlichen.

Die statistische Verwertung des umfangreichen Materials lieferte Ergebnisse, die zur Annahme einer erblichen Disposition als Teil der Krebsätiologie neben äußeren Faktoren berechtigen. Es zeigte sich:

1. eine *größere Krebshäufigkeit bei Geschwistern von Krebskranken* als bei deren Ehegatten und in der allgemeinen Bevölkerung, so haben z. B. Schwestern

eines mammacarcinomfreien Ausgangsfalles in 16,5%, Schwestern eines brustkrebskranken Ausgangsfalles 44,7% Krebs, beim Uteruscarcinom sind die entsprechenden Zahlen 8% bzw. 34,5%.

2. ein *höheres* Krebsvorkommen bei Geschwistern mit ein oder beiden Krebseltern als bei den Nachkommen krebsfrei verstorbener Eltern;

3. ein *häufigeres* Vorkommen von Krebs bei den Eltern von Krebspatienten als in der Bevölkerung selbst.

Die Zahlen lassen eine exakte Krebsvererbungsanalyse natürlich noch nicht zu. WAALER selbst nimmt für diese erbliche Disposition zur Krebskrankheit zwei unabhängige Erbfaktoren an, von denen jeder mit 16% Häufigkeit in der Bevölkerung vorkommt. Die eine der Anlagen stehe unter Geschlechtskontrolle und bedinge die größere Krebsdisposition bei der Frau. Der Erbgang selbst bleibt natürlich ungeklärt.

LITTLES und WAALERS Feststellungen sprechen für die gewisse — wenn auch nicht allein ausschlaggebende — Mitwirkung der erblichen Disposition für die Krebsentstehung, wenigstens für einzelne Organkrebse. Eine ausschlaggebende Bedeutung der Vererbung wird von WAALER ausdrücklich verneint. Er weist betont darauf hin, daß die größere Krebshäufigkeit der Geschwister von Krebskranken allein auch durch die gleichartigen äußeren Verhältnisse einer Familie erklärt werden kann.

Die nächste Frage ist die, ob die massenstatistische Untersuchung mit der primitivsten Methode, der *Erhebung der Anamnese*, einen Anhalt für erbliches Vorkommen ergibt.

SCHINZ hat aus der Literatur für 5808 Einzelfälle die anamnestisch faßbare familiäre Tumorbelastung errechnet und dabei für 917 Fälle = 16% \pm 0,5 einfacher mittlerer Fehler eine anamnestisch positive Belastung gefunden. Viel wird man mit dieser Zahl nicht anfangen können, bedeutet ja bei einer Krebssterblichkeit von 10—12% eine nur anamnestisch erfaßte familiäre Belastung von 16% keinen Beweis für die Erblichkeit als solche.

SANDBERG verglich die Familienanamnese von 2000 Krebskranken mit der von 1696 Gesunden. In der Verwandtschaft Krebskranker betrug die Krebshäufigkeit 24,3%, bei den Kontrollen 11,4%. Von den Eltern Krebskranker waren 16,2% ebenfalls krebskrank, bei den Kontrollen 9,8%.

Eine auf den Brustkrebs, der vielleicht eine gewisse Sonderstellung einnimmt, beschränkte Erhebung von SCHINZ ergab folgende Resultate:

Die Vergleichswerte von 4,8 zu 7,5% bzw. 7,0 zu 10,0% ergeben gewiß Unterschiede, aber sie liegen hart an der Grenze des dreifachen mittleren Fehlers. Man wird daher feststellen müssen: groß kann danach der Einfluß der Vererbung auf die Entstehung des Brustkrebses nicht sein, sonst müßten die Unterschiede sehr viel eklatantere sein.

Wie vorsichtig man sein muß, die Anamnese zur Grundlage von Krebs-erhebungen zu machen, zeigte neuerdings H. HABS. Er sandte Zwillingen, von denen als früheren Klinikpatienten sicher war, daß sie an Krebs gelitten hatten, Fragebögen, nach denen unter anderem nach verschiedenen Krankheiten, darunter auch nach Krebs gefragt wurde. 15% der Befragten verneinten nicht nur die Krebskrankheit, als überhaupt eine Erkrankung des betreffenden Organs!! Einige Zwillinge schrieben sogar ausdrücklich, daß das Organ wie früher, so auch jetzt völlig gesund sei.

Tabelle 2. Krebsfälle bei den Eltern von Brustkrebskranken.

Material	Krebsvater	Krebsmutter
1292 Mamma-Ca.-Fälle	7,5%	10,0%
1085 Kontrollfälle . .	4,8%	7,0%

b) Die Stammbaumforschung beim Krebs.

Eine exakte Stammbaumforschung hat in der Frage der Krebsvererbung mit einer Reihe großer *Schwierigkeiten* zu rechnen.

Wir gehen zunächst davon aus, daß *familiäre Häufung* von Krebsfällen bei einer Krebshäufigkeit von 10—12% der Todesfälle an sich noch keine Vererbung beweist. BASHFORD hat nachgerechnet, daß allein zufallsbedingt, sofern jenseits des 40. Lebensjahres 10% an Krebs erkranken, in sechsgliedrigen Familien in 11% zwei, in 2% drei oder mehr Mitglieder, bei zehngliedrigen Familien sogar in 8% drei und mehr rein zufallsmäßig an Krebs erkranken müssen.

Nach einer von HABS mitgeteilten Berechnung müßten bei fünfgliedrigen Familien unter 100000 Familien sich 810 befinden, bei denen 3, d. h. mehr als die Hälfte aller Familienangehörigen, bei 45 Familien je 4 von 5 und bei einer Familie sämtliche Mitglieder rein der Wahrscheinlichkeit nach krebskrank seien. Mit anderen Worten: *allein nach dem Walten des Zufalls* sind bei einer Krebssterblichkeit von 10% *Stammbäume mit gehäuften Krebsfällen zu erwarten*, auch ohne daß Vererbung vorliegt.

Zu dieser ersten Schwierigkeit der rein zufallsmäßig bedingten vorgetäuschten „Vererbung“ kommt die zweite große *Schwierigkeit der exakten Materialbeschaffung*.

Die Familienerhebungen und Stammbäume basieren in den älteren Generationen auf den *Todesursachenangaben* der Totenscheine. Wir müssen uns aber klar sein, wie hoch hier die Fehlerzahlen sind. Oft ist es nur „Familienüberlieferung“, oft stammt die „amtliche“ Todesursache von einem Nichtarzt und wenn sie von einem Arzt stammt, so ist sie immer noch beim Krebs in mindestens 20—25% falsch. W. FISCHER, der Rostocker Pathologe, schreibt: „Eine genaue Untersuchung der Sektionsergebnisse, verglichen mit den Angaben auf den amtlichen Totenscheinen, für mehrere Jahre durchgeführt, hat mir in dieser Hinsicht die allerbetrübllichsten Resultate ergeben.“ Wie will man darauf „Vererbungsuntersuchungen“ aufbauen, wo es wie nirgends sonst auf Exaktheit der Zahlen ankommt!

Zu dieser rein zufallsmäßigen familiären Häufung von Krebskranken, die eine Vererbung nur vortäuscht, zu der Schwierigkeit der Beschaffung exakten Materials kommt als dritter störender Faktor die gerade bei der „Krebsvererbung“ so besonders gefährliche *Interessantheitsauslese*. Es braucht nicht näher ausgeführt zu werden, daß Familien mit gehäufter Krebszahl von vornherein eine größere Aussicht haben veröffentlicht zu werden, während niemand auf die Idee kommt, Stammbäume mit seltenen Krebsen zu publizieren. Diese einseitige und deshalb trügerische Auslese oft ausgesprochener Ausnahmefälle kann also gleichfalls Vererbung vortäuschen, wo sie in Wirklichkeit nicht besteht.

Diese Fehlerquelle wäre an sich schon zu umgehen, aber nur dadurch, daß man in mühseligen und zeitraubenden Untersuchungen *auslesefrei* von 50 oder 100 aufeinanderfolgenden Krebskranken deren Stammbäume aufstellte, so daß dem Pro der Stammbäume mit gehäuften Krebsen auch das Contra der krebsarmen Stammbäume als Basis der wissenschaftlichen Auswertung und damit der Wahrheitsfindung gegenübergestellt werden könnte.

Es ist vielleicht kennzeichnend genug für die magische Anziehungskraft der Interessantheitsauslese, daß ein solcher Versuch einer *auslesefreien Stammbaumanalyse* beim Menschen meines Wissens überhaupt noch nicht diskutiert,

geschweige denn in Angriff genommen ist¹. Wie vorsichtig man mit Krebsstammbäumen sein muß, zeigt KÖRBLER (1937) an Familien mit Krebshäufigkeit, wobei aber nichtblutsverwandte Familienmitglieder befallen sind. So heiratete ein Mann nacheinander 2 Frauen. Die erste starb an anderer Ursache, die zweite an Krebs, von den Kindern der nichtkrebskranken Frau erkrankten 2 an Krebs, von den Kindern der krebskranken Frau dagegen keines. Alle Kinder waren von der krebskranken Frau großgezogen.

Zu der Schwierigkeit des rein Zufallsmäßigen, der schwierigen Materialbeschaffung, der einseitigen Auslese kommt als vierte Schwierigkeit noch die *fehlende Abgrenzung exogen entstandener Krebse*. Auch beim besten Stammbaum ist man nie sicher, daß die Personen, die im Stammbaum „schwarz“ und damit unter der Fiktion „erblich krebskrank“ erscheinen, nun auch wirklich erblich krank sind. Ja, wir könnten umgekehrt sagen: wir kennen heute eine so große Zahl rein durch äußere Einwirkungen erworbener, sicher nicht erblicher Krebse (Krebs der Landmanns- oder Seemannshaut, den Röntgen- bzw. Radiumkrebs, die vielen, vielen Formen von Berufskrebs, die vielen Arten von Reizkrebs usw.), daß sich in solchen großen Stammbäumen auch Kranke finden *müssen*, die dort als „erblich“ im wahrsten Sinne des Wortes abgestempelt sind, ohne es in Wirklichkeit zu sein.

Oft genug wird eine solche familiäre Häufung nur der Ausdruck gleicher, gerade in der betreffenden Familie wirksamer Krebsnoxen sein. So könnte man heute z. B. leicht unter den Arbeitern von Schneeberg, Joachimsthal über ganze Generationen hinweg *Stammbäume mit erblichem Lungenkrebs*, also sogar mit spezifischer Lokalisation, spezifischer Struktur, spezifischer Geschlechtsdisposition, weitgehend spezifischer zeitlicher Manifestation aufstellen, wo es sich in Wirklichkeit nur um einen ausschließlich exogen durch Radiumemanation erworbenen Berufskrebs handelt.

Kurzum, die zahlreichen großen, zum Teil grundsätzlichen Schwierigkeiten, die zu erwartende zufallsmäßige Häufung, die Schwierigkeit der exakten Materialbeschaffung, die einseitige Auslese und die fehlende Abgrenzbarkeit gegenüber exogen erworbenem Krebs mahnen bei der *Analyse von Krebsstammbäumen* von vornherein zu großer *Kritik* und zu großer *Vorsicht*.

Krebsstammbäume bei Krebs verschiedener Lokalisation. Immer werden für eine allgemeine erbliche Krebsbereitschaft Stammbäume in Anspruch genommen, in denen Krebse verschiedener Organe abwechselten. Die *Kasuistik* ist nach dieser Richtung ebenso reichhaltig, wie wenig beweiskräftig.

Ein Stammbaum von PEISER zeigt neben der Vererbung von Brustkrebs durch 4 Generationen das Auftreten von einem Magenkrebs, einem Zungenkrebs, außer zwei Mammacarcinomen in der 3. Generation.

In einem Stammbaum von LEYDEN hatten 2 Enkelinnen einer brustkrebskranken Großmutter ebenfalls Brustkrebs, 1 Enkelin litt an Magenkrebs und 1 Enkel hatte Zungenkrebs.

KAISER (1924) teilte eine eigene Beobachtung von familiärem Auftreten verschiedener Krebsformen mit. Von 9 Geschwistern starben 4 an Magenkrebs, 1 an Kehlkopfkrebs, 1 an Krebs der Glandula sublingualis und 1 an Gallenblasenkrebs. Von den 5 Töchtern des Mannes mit Kehlkopfkrebs starben 2 an Magencarcinom, 2 waren magenleidend mit Verdacht auf Carcinom. In der Nachkommenschaft der Magenkrebspatienten zeigt sich eine deutliche Minderwertigkeit des Magens in Form von chronischen Magenleiden mit Carcinomverdacht, in anderen Fällen besteht eine angedeutete Disposition zu Gallenblasenkrebs.

¹ Nach Fertigstellung des Manuskriptes erfahre ich durch H. HABS von noch nicht veröffentlichten Untersuchungen von Fr. GOUDEFROY und Fr. IRMER, die sämtliche Nachkommen von 47 Patienten, bei denen zwischen 1900 und 1904 Krebs autoptisch festgestellt war, ermittelten und 346 über 30 Jahre alte Nachkommen untersuchten. Dieser höchst dankenswerte Versuch auslesefreier Krebsfamilien ergab keinerlei Hinweise für eine allgemein erbliche Krebsdisposition.

Aus derselben Zeit stammt die Mitteilung von LETULLE über 6 Krebsfälle in 3 Generationen, wonach zweimal das Ovar, einmal Hoden, einmal Prostata und einmal die Analgegend befallen war.

1930 veröffentlicht SHEPPARD den Stammbaum einer Familie, in der die Mutter an Brustkrebs starb, der eine der Söhne an Mundhöhlenkrebs, der zweite Sohn an Magencarcinom zugrunde ging. Der noch lebende Sohn leidet an Krebs der Mundhöhle, Adenocarcinom des Rectum mit Lebermetastasen.

Eine Familie KÖRBLERS wies in der 2. Generation 2 Magencarcinome bei Männern, 1 Lebercarcinom, 1 Uterus- und 1 Magencarcinom bei Frauen auf. Ein Sohn der an Magenkrebs verstorbenen Frau starb mit 43 Jahren an Carcinoma recti. Alle 3 Töchter der Frau mit Leberkrebs erkrankten an Brustkrebs. 2 Frauen der 4. Generation starben ebenfalls an Brustkrebs.

Im Krebsstammbaum CHOLEVAS (Abb. 11) finden sich in 4 Generationen unter 22 Personen 10 Krebskranke mit Krebs der verschiedenen Organe. In der 2. Generation fand sich aber unter 10 Geschwistern (!) nicht ein Krebs.

Obige Stammbäume bringen über die Feststellung einer familiären Häufung von Krebs hinaus kein positives Ergebnis. Es sind aber auch einzelne *umfassendere Stammbäume* mitgeteilt worden.

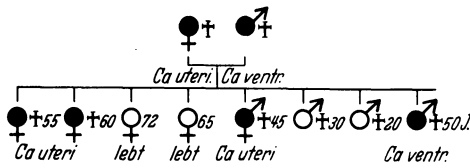


Abb. 11. Krebsstammbaum nach CHOLEVA.

WARTHIN verdanken wir einen gut beobachteten Stammbaum einer Krebsfamilie, die in 7 Generationen 146 Individuen mit 28 Krebsfällen = 19,2% aller Familienmitglieder und = 31,8% der 88 Erwachsenen umfaßt. Davon waren 15 Carcinome

am Magendarmtrakt, 12 am Uterus, 1 am Ovar lokalisiert. Dabei ist auffällig, daß mit jeder folgenden Generation die Krebsanlage in immer jüngeren Jahren zur Manifestation gelangte und daß die Malignität der Geschwulst in demselben Verhältnis im Wachsen begriffen ist. Man hat in solchen Fällen von einer Antezipation oder Anteposition gesprochen. Biologisch durchsichtig ist dieses eigenartige Phänomen noch nicht. Es ist bei einem solchen Stammbaum ohne weiteres zuzugeben, daß hier ein gewisser Erbeinfluß vorliegen kann, es ist aber nicht erwiesen, daß er vorliegen muß. Dabei ist noch zu bemerken, daß das rein optische Bild des Stammbaumes insofern täuscht, als allein in der drittuntersten Reihe 26 gesunde Individuen mit summarischen Zahlen, aber nicht einzeln erscheinen.

Gegenüber einer Krebssterblichkeit von 10—12% könnten die 19% des WARTHINSCHEN Stammbaumes auch ausschließlich zufallsbedingt und das Ergebnis einer Interessantheitsauslese sein. Jedenfalls gibt die spätere Weiterverfolgung dieser Familie sehr zu denken. Inzwischen wurden nämlich 305 Mitglieder dieser Familie erfaßt (HAUSER, WELLER 1936). Dabei wurde eine plötzliche starke Abnahme der Krebshäufigkeit in den jüngeren Generationen festgestellt! Sollte diese wirklich nur auf der Ausmerzungen der Krebsdisposition infolge der Kinderlosigkeit einer Reihe krebskranker Individuen beruhen? Jedenfalls ist es so, daß bei Hinzuzählen der weiteren Familienmitglieder plötzlich die frühere Krebshäufung der durchschnittlichen Krebshäufigkeit Platz macht.

Mit dem Ziel, den Erbgang der bösartigen Geschwülste festzustellen, untersuchte SAMTER drei Krebsgeschlechter mit 416 Familienmitgliedern, von denen 52 = 12,5% krebskrank waren. Davon besteht das größte und am genauesten beobachtete Krebsgeschlecht (s. Abb. 12) aus 3 Familien mit 257 Individuen, darunter 32 Krebsfälle.

Trotz der sehr genauen Durchuntersuchung des bisher größten Krebsstammbaums des Schrifttums ergibt die Prüfung des Erbganges überhaupt kein Resultat. Der Krebsprozentsatz von 12,45% ist sicherlich hoch, besonders wenn man die noch lebende Generation mitberücksichtigt. Eine Vererbbarkeit einer Krebsbereitschaft mathematisch strikte zu beweisen, ist aber auch dieser umfassendste Stammbaum nicht in der Lage.

Kurzum, solche *Krebsstammbäume* mit Krebsen verschiedener Lokalisation sind, so wichtig der Versuch ihrer Aufstellung erscheint, *kein wissenschaftlich zureichendes Beweismaterial*. Es

müssen eben nicht alle Krebskranken einer Krebsfamilie wirklich erblich krebskrank sein. Abgesehen von einer den Gesetzen des Zufalls folgenden Carcinomhäufigkeit dürfte es sich oft um nicht-erbliche, exogen erworbene Krebse innerhalb der gleichen Familie handeln. Gibt es nicht zu denken, daß ein Untersucher wie WASSINK, der selbst 2250 Krebskranke auf Erblichkeit ihrer Krebse untersucht und selbst bedeutsame familiäre Häufung nachgewiesen hat, die Ursache hierfür nicht in einer echten erblichen Disposition sieht, sondern gerade für die Fälle von Krebs des oralen Beginns des Verdauungstraktes eher an eine familiäre Exposition, an Gewohnheiten, Lebensweise denkt!

Krebsstammbäume bei Krebs gleicher Lokalisation. In einem wesentlich höheren Maße als Krebsstammbäume mit Krebs verschiedener Organe und ganz verschiedenen histologischen Bildern sprechen Krebsfälle gleichen feingeweblichen Aufbaus und gleicher Lokalisation unzweifelhaft stärker für eine erblich bedingte Geschwulstdisposition.

Doch sind solche an sich sehr beweiskräftigen Fälle, gemessen an der Unzahl von Krebskranken im ganzen etwas Seltenes.

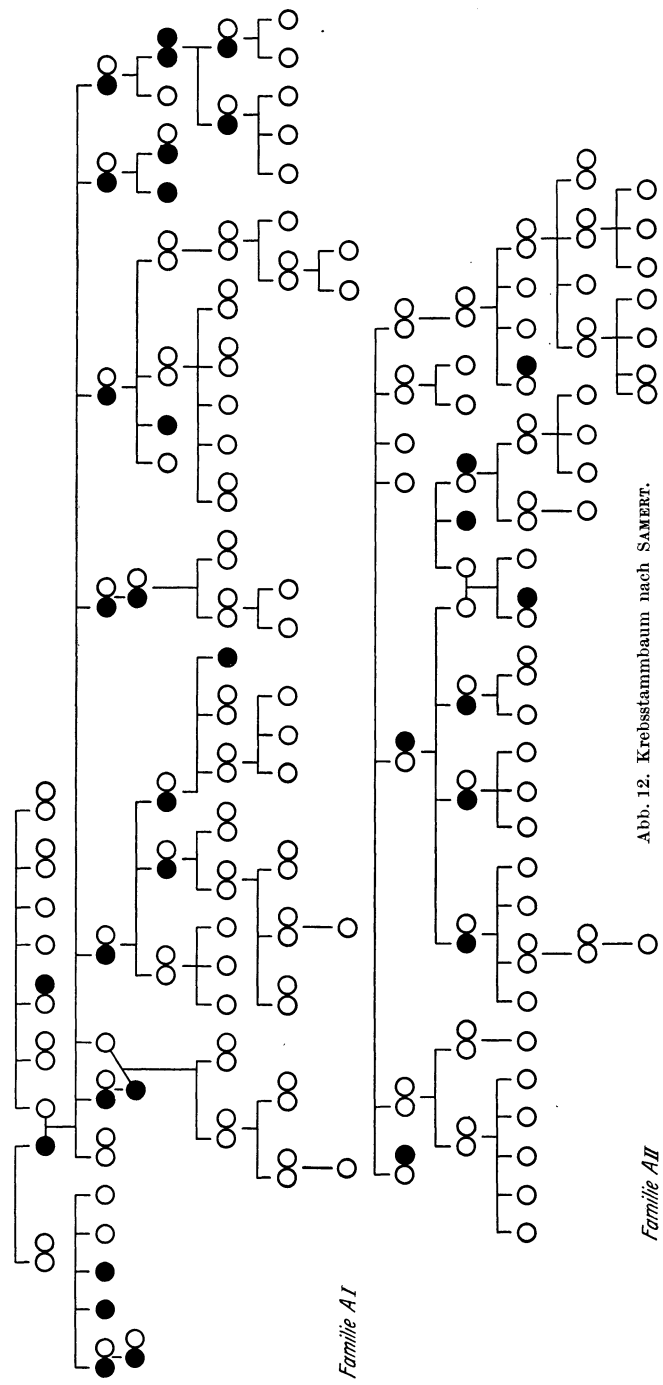


Abb. 12. Krebsstammbaum nach SAMERT.

Immerhin bringt schon das *Vorkommen von Geschwülsten*, besonders von an sich seltenen, *bei Geschwistern* gewisse starke Hinweise auf eine erbliche Bedingtheit.

Am beweiskräftigsten ist die Beobachtung von HEDINGER (1915), der den bei uns an sich sehr seltenen primären Leberkrebs bei zwei Schwestern, die im Alter von 71 und 77 Jahren innerhalb einer Woche zur Sektion gelangten, beschrieb. Bei beiden Schwestern fanden sich gleichzeitig noch andere Geschwülste (Psammom der Dura mater, Struma suprarenalis bei der einen, multiple Hautangiome, Hautfibrom und pigmentierter papillärer Naevus bei der anderen). Das Zusammentreffen des ausgesprochen seltenen Primärtumors der Leber mit anderen Geschwülsten bei zwei Schwestern läßt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine gleiche endogene Bedingtheit der Tumoren annehmen. Die Kasuistik umfaßt — abgesehen von den Zwillingsgeschwistern (s. S. 1158) — sonst noch Ovarialdermoide bei 3 Schwestern (SIPPEL), kleine Hirncysten gleicher Art bei 2 Brüdern (SEIDEL), Gliome des Gehirns bei 2 Brüdern (HOFFMANN, zit. nach FISCHER-WASELS), seltene embryonale Nephrome bei zwei im Alter von 3 und 5 Jahren verstorbenen zwei Schwestern (FISCHER-WASELS), 2 Coloncancerome bei 2 Geschwistern, deren Mutter gleichfalls an Coloncancerom gestorben war (FISCHER-WASELS). Über weitere Fälle gleichartiger Geschwülste bei Geschwistern

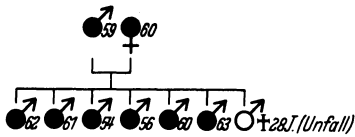


Abb. 13. Stammbaum einer Familie mit Magenkrebs beider Eltern und (bis auf einen Verunglückten) aller Kinder (nach J. PAULSEN).

berichten RAVEN, ROBERTS u. a. SCHINZ sah unter 8 Geschwistern 4 Brüder an einem Oesophaguscarcinom sterben.

Das bekannteste Beispiel für *familiäre Krebs häufigkeit überwiegend gleicher Lokalisation* bietet die Familie BROCA's, in der 16 Krebstodesfälle (überwiegend Carcinom des Uterus) in 68 Jahren beobachtet wurden.

In der Familie Napoleon I. starben 5 Angehörige (Napoleon selbst, sein Vater, 1 Bruder und 2 Schwestern) an *Magenkrebs*. Die Diagnose wird jedoch wegen der sehr mangelhaften Unterlagen heute entschieden angezweifelt (FERRARI, KALINNA 1933/34).

LOKEN beschreibt eine Krebsfamilie aus 5 Kindern, 10 Enkelkindern und 19 Urenkeln. Eines der 5 Kinder starb an *Magenkrebs*; ein Sohn heiratete eine Frau, deren Schwester an Magenkrebs starb. Von den 7 aus dieser Ehe stammenden Kindern kamen 3 durch Magencarcinom, eins unter Verdacht eines solchen zu Tode. Nach einer Beobachtung von GRAHAM starben die Mutter, drei ihrer Töchter und ein Sohn an Rectumcarcinom.

BAUER berichtet über eine *Magenkrebsfamilie*: Beide Eltern starben an Magenkrebs, von den 5 Kindern starben schon in frühem Alter 2 an Carcinom des Magens, das dritte Kind an einem unklaren Magenleiden. Die beiden jüngsten sind noch nicht im Carcinomalter, weisen aber ein Ulcus pepticum auf, das als carcinomgefährdete Organminderwertigkeit gedeutet wird. PAULSEN teilt zwei Stammbäume mit, in denen in einem Fall (s. Abb. 13) 6 Kinder der an *Magenkrebs* verstorbenen Eltern auch an Magenkrebs starben (das 7. Kind starb jung durch Unglücksfall), in dem anderen Fall alle 5 Kinder einer an Magenkrebs gestorbenen Mutter (Vater war krebsfrei) an Magenkrebs zugrunde gingen.

In einem Stammbaum von CHOLEWA litt mit 70 Jahren die Mutter an *Uteruscarcinom*, erkrankte mit 71 Jahren an Mammacarcinom und starb ein Jahr später an Mammacarcinom der anderen Seite. Der Vater starb 73jährig an einer Apoplexie. Von 10 Töchtern bekamen 5 ein Uteruscarcinom wie die Mutter. An Rundzellensarkom mit fast genau gleicher Lokalisation und in fast demselben Alter starben eine Frau und ihre beiden Söhne (MANSON).

Über das Vorkommen von *Chorioidalsarkom* in direkter Vererbung durch 3, wahrscheinlich sogar 4 Generationen berichtet DAVENPORT. Trotz Eukleation des Auges erfolgte der Tod in junglichem Alter an Metastasen.

Besonderes Interesse verdient der *Brustkrebs*, nicht nur wegen seiner Häufigkeit und der Sicherheit der Diagnose, sondern auch wegen der hier besonders großen Erfahrungen der experimentellen Genetik mit dem Mammakrebs der Maus.

Beim Brustkrebs sind auch die bei der Realisation mit wirksamen äußeren Faktoren leichter übersehbar als bei anderen Krebsen. Mehr noch als bisher

wäre nach Analogie bei den Mammacarcinom-Tierstämmen beim Brustkrebs der Frau darauf zu achten, inwieweit Schwangerschaften, Zahl derselben, Aborte, Stillen, Zeitdauer desselben, Mastitiden, Einfluß operativer oder der Röntgenkastration hereinspielten. Auch die gelegentlichen Mammacarcinome beim Mann wären auf allenfallsige erbliche Belastung ihrer As- und Deszendenz zu prüfen. Auf diesem Gebiete wartet noch alles auf die allerdings mühselige Erforschung.

Sehr zu denken gibt bei der hohen Bedeutung des Stillens für die Krebsquote der Brust, daß unter den Geschwülsten der Tiere in der Zusammenstellung von DOBBERSTEIN das Rind keine, das Pferd 1,99% und der Hund 19,87% aller Geschwülste Mammageschwülste aufweisen.

Ein relativ großes *statistisches Material* liegt über den Brustkrebs der Frau vor. WASSINK bearbeitet 660 Fälle. In 207 Familien fand sich mehr als ein Fall. WACHTEL beobachtete ein linksseitiges Mammacarcinom durch 3 Generationen bei 6 Personen. LESCHCZINER sah bei einer Frau und ihren 3 Töchtern Brustkrebs mit Metastasen in den gleichen Organen auftreten. Dazu hatten noch 3 dieser Fälle histologisch den gleichen Bau eines im ganzen beim Mammacarcinom selteneren Gallertkrebses. FISCHER-WASELS fand ein Mammacarcinom bei einer 32-jährigen Frau, deren Mutter 44-jährig, deren Großmutter mit 62 Jahren an der gleichen Krankheit gestorben war. Man denkt natürlich unwillkürlich an die sogenannte Antezipation, wie sie auch bei Acousticustumoren auffällt. Verfasser kennt eine ähnliche Familie, in der Großmutter, Tochter und Enkelin alle drei im jugendlichen Alter von Anfang der 30er Jahre an Brustkrebs verstorben sind.

Im Anschluß an die Autoren LANE-CLAYPON und WAINWRIGHT hat SCHINZ die elterliche Häufung von 1292 Mammacarcinomfällen verglichen mit derjenigen von 1085 Kontrollfällen. Er fand in 7,5% Krebsväter und in 10,0% Krebsmütter, bei den Kontrollfällen 4,8% bzw. 7,0%. Die Differenz ist nicht groß, immerhin bei den Krebsvätern zweimal, bei den Krebsmüttern dreimal so groß wie ihr einfacher mittlerer Fehler. Wenn auch danach die Differenz zwischen den Mammacarcinom- und den Kontrollfällen nach SCHINZ „sehr wahrscheinlich reell“ ist, so ist sie andererseits doch sehr gering.

WAINWRIGHT untersuchte ausgehend von 784 weiblichen Mammacarcinomkranken und 576 Kontrollfällen die Krebshäufigkeit in deren Geschwisterschaften. Auf 195 an anderen Krankheiten verstorbene Brüder Mammacarcinom-Kranker kamen 12 Krebstodesfälle von Brüdern, das sind 6,2%. Auf 160 an anderen Krankheiten gestorbene Schwestern 41 = 25,6% an Krebs, davon 16 = 10% an Brustkrebs verstorbene Schwestern. Diese Zahl liegt nach den Berechnungen von SCHINZ gerade außerhalb des dreifachen mittleren Fehlers der Differenz, ist also reell.

Das bisher vorliegende Material beim Brustkrebs der Frau reicht nicht aus, um selbst für dieses noch günstigste Objekt für Vererbungsforschungen in der Krebsfrage auch nur einigermaßen sichere Schlüsse zu rechtfertigen. Gerade hier bedarf es nicht nur sehr großer Zahlen, sondern auch der statistischen und familiären Mitberücksichtigung der die Tumorquote sicher beeinflussenden sonstigen Faktoren, wie Virginität, Kinderzahl, Stillen, Mastitiden usw.

Stammbäume bei Krebs beider Eltern. Vererbungsbiologisch kommt dem sog. *Cancer à deux* besondere Bedeutung zu. Denkbar sind 3 Möglichkeiten:

a) Beide Krebse sind ausschließlich — evtl. durch die gleiche Krebsnoxe! — *erworben*. Solche Familien dürften nur so viel Krebs unter den Nachkommen haben, als der allgemeinen statistischen Erwartung entspricht.

b) Beide Krebse sind ausschließlich *auf erblicher Basis* entstanden. In diesem Fall müßten unter den Nachkommen über die Erwartung hinaus gehäuft Krebskranke zu erwarten sein.

c) Ein elterlicher Krebs ist exogen, der andere rein endogen bedingt.

Bei der Prüfung der *Kasuistik* ist davon auszugehen, daß hier das Bild von vornherein durch die Interessantheitsauslese verfälscht ist. Bringen wir — ohne Anspruch auf Vollständigkeit — einige „positive Fälle“.

KÖRBLER (1934) beschrieb folgende Familie: Vater mit 63 Jahren gestorben an Ca. hepatis, Mutter mit 52 Jahren an Ca. mammae. Älteste Tochter hat mit 36 Jahren Ca. uteri, die jüngere mit 52 Jahren ein Ca. cutis, der Sohn starb mit 32 Jahren an Ca. hepatis.

Im Falle von J. PAULSEN (1924) starben Vater und Mutter sowie 6 Kinder an Magenkrebs (s. Abb. 13).

HABS weist gegenüber diesem vielzitierten Stammbaum mit Recht darauf hin, daß aus der Arbeit selbst nicht ersichtlich ist, worauf sich die Diagnose „Krebs“ in den einzelnen Fällen stützt.

In einer von CHOLEWA (1932) mitgeteilten Familie (s. Abb. 11) starb die Mutter an Gebärmutter-, der Vater an Magenkrebs. Von den 8 Kindern sind 2 früh verstorben, von den 5 Töchtern starben 3 wieder an Uteruscarcinom, ein Sohn an Magencarcinom.

Demgegenüber steht eine Arbeit von VAN DAM (1924), der bei den Nachkommen von 13 Familien mit Cancer à deux keinen einzigen Krebstodesfall beobachtete. KÖRBLER (1937) teilt eine Familie mit, in der der Vater ein Rectumcarcinom, die Mutter ein Augenlidcarcinom hatte. Von den 11 Kindern ist nur eine Tochter an Brustkrebs erkrankt.

Nicht unerwähnt soll bleiben, daß es die Anschauung gibt, daß bei bestimmten Krebsformen der Cancer à deux so gedeutet werden könnte, daß der Krebs vom Mann, z. B. bei Blasenkrebs durch Implantation auf die Frau (Uteruscarcinom) übertragen wird. KÖRBLER (1937) hat in 6 Jahren 22 blasenkrebsleidende Männer behandelt, bei 2 von ihnen ist die Ehefrau kurze Zeit nach der Erkrankung des Mannes an Gebärmutterkrebs („Kontagiosität?“) erkrankt. Gegen diese Deutung der Transplantationsmöglichkeit spricht die Erfahrung der experimentellen Geschwulstforschung, wonach nur ein ganz verschwindender Teil der Spontangeschwülste (vielleicht 1%!) auf andere Individuen übertragbar ist und auch in diesen Fällen braucht es dazu eines reichlichen Zellmaterials.

Alles in allem fehlt aber auch hier noch jedes wirklich beweiskräftige Material. Systematische Untersuchungen wären an sich durchaus möglich, müssen wir ja bei 10% Krebssterblichkeit erwarten, daß in etwa 1% der Ehen der Tod beider Eltern an Krebs erfolgt. Andererseits aber müßten die Untersuchungen, wenn die Nachkommen im Krebsalter sich befinden sollen, weit zurückgehen, was wieder mancherlei Schwierigkeiten hinsichtlich der Sicherheit der Diagnose usw. mit sich bringt. Mit der bisher vorliegenden Kasuistik ist jedenfalls noch nichts anzufangen.

c) Kritik der statistisch gewonnenen Ergebnisse.

Die Statistik gibt für die *Krebspathologie* selbst wertvolle Aufschlüsse, so z. B. über die zunehmende Krebsmanifestation im Alter, über die unterschiedliche Geschlechtsbeteiligung bei den verschiedenen Krebsarten, über den Einfluß des Berufs auf die Krebsentstehung, über die geographische Verbreitung des Krebses und auch über rassenmäßige Unterschiede beim Auftreten der einzelnen Geschwulstformen. Für die Erforschung der *Krebsvererbung* beim Menschen kann die *Statistik* jedoch immer nur *von untergeordnetem Wert* sein, da schon das Ausgangsmaterial uneinheitlich und trügerisch (Anamnesen! Totenscheine!) und da insbesondere eine saubere Trennung äußerer Einflüsse und erblicher Bedingtheiten bei der Massenstatistik unmöglich durchführbar ist. Es ist das auch der Haupteinwand gegenüber den an sich mit großem Fleiß anamnestisch durchgeführten Untersuchungen über familiäre Tumorrhäufung bei gleichen und bei verschiedenen Lokalisationen. Es steht eben in solchen Fällen von vornherein die Diagnose in einem hohen Prozentsatz auf unsicheren Füßen und außerdem ist die familiäre Häufung eben nicht abgrenzbar in Häufung durch expositionelle und durch dispositionelle Einflüsse.

Ein weiterer Einwand geht dahin, daß nur zu leicht aus einem hohen Prozentsatz familiärer Häufung auf erbliche Bedingtheit geschlossen wird, wobei der hohe Prozentsatz nur *Ausdruck des Alters* zu sein braucht. Wenn z. B. WASSINK

bei 126 lippencarcinomkranken Männern 27 Fälle = 21% anderweitigen Krebs in der Verwandtschaft fand, so muß bedacht werden, daß das Lippencarcinom eine ausgesprochene Erkrankung des 6. und 7. Lebensjahrzehntes ist, in denen bei Männern die Krebshäufigkeit selbst schon 20—25% beträgt.

Statistisch beweisen läßt sich nur, daß der Krebs bei den Nachkommen und Verwandten Krebskranker häufiger ist als bei denen Nichtkrebskranker, daß also Erbeeinflüsse hereinspielen. Über das Ausmaß dieser Einflüsse, über Zahl oder gar Art der betreffenden Erbfaktoren, über wechselseitiges Zusammenwirken der betreffenden Erbfaktoren oder ihre Beeinflußbarkeit durch äußere Einflüsse vermag die Statistik nichts auszusagen. Man muß den großen Fleiß der Statistiker nur loben, was aber die Abgrenzung des Vererbungseinflusses anlangt, so kommt bei der bloßen Statistik nicht viel heraus. Wenn SCHINZ von der massenstatistischen Untersuchung sagt: „sie beweist nur, daß es sich nicht um Zufall handelt“, so könnte ein Skeptiker sagen, daß man das wohl auch nicht a priori annimmt.

So nimmt es nicht wunder, wenn angesichts der ganz besonders großen Schwierigkeiten der Statistik im allgemeinen und der Krebsstatistik im besonderen LUMIÈRE gegen den allein auf die Wiederholung von Krebsen in ein und derselben Familie gegründeten Glauben an die Erblichkeit des Krebses scharf zu Felde zieht, den bisher veröffentlichten Statistiken jede Bedeutung abspricht und energisch feststellt, daß es unbeeinflußt durch Erblichkeit stets Familien geben wird, in denen mehrere Mitglieder der Krankheit zum Opfer fallen allein nach den Gesetzen des Zufalls.

So bleibt, nachdem Statistik und Stammbaumforschung bis jetzt noch nicht zu bindenden Schlüssen berechtigt, als sicherstes Beweismittel die Zwillingsforschung.

IV. Zwillingsforschung und Geschwulstvererbung.

Zur Prüfung der Geschwulstvererbung beim Menschen ist das Zwillingsmaterial weitaus das geeignetste. Die Gegenüberstellung der erbgleichen ein-eiigen (EZ) mit den erbverschiedenen, sei es gleichgeschlechtlichen zweieiigen (ZZ), sei es verschiedengeschlechtlichen Pärchenzwillingen (PZ) geben von vornherein ein willkommenes Vergleichsmaterial, zumal bei beiden Gruppen im allgemeinen eine weitgehende Gleichheit der Aufwuchsbedingungen in Kindheit und Jugend angenommen werden darf, so daß gefundene Verschiedenheiten zwischen EZ und ZZ weitgehend der Verschiedenheit der erblichen Veranlagung zugeschrieben werden dürfen.

Dieser wichtigen Grundtatsache gegenüber muß aber andererseits berücksichtigt werden, daß bei der Krebsvererbung auch die Zwillingsforschung noch manche *Schwierigkeiten* für klare Schlußfolgerungen hat. So kann z. B. bei der großen Carcinomhäufigkeit Krebs bei Zwillingen ein reines *Zufallsgeschehen* sein, besonders wenn es sich um eine sehr häufige Krebsform handelt. Über den Zufall hinaus könnte Krebs bei Zwillingen ursächlich einheitlich auch Folge *gleicher äußerer Krebsnoxen* sein, zumal ja dann bei den EZ bei gleicher Erbkonstitution der Organismus bei beiden mit einem gleichen Krebs reagieren müßte. Wenn sich aber das Auftreten des gleichen Tumors mit gleicher Lokalisation und im gleichen Alter bei beiden Partnern, die sich ja durch gleiche genische Konstitution auszeichnen, nachweisen läßt, so *spricht* fraglos eine solche *Konkordanz* bei EZ für eine *endogene Disposition* zur Krebserkrankung, besonders, wenn es sich um *seltene bösartige Geschwülste* handelt und wenn gleichzeitig andererseits bei ZZ Diskonkordanz besteht.

Am besten hält man sich bei der Prüfung an die beiden Grenzfälle: Zeigen die EZ völlige Konkordanz, die ZZ völlige Diskordanz, so handelt es sich um

eine ausschließlich erbgenetische Bedingtheit und umgekehrt: Besteht kein Unterschied zwischen EZ und ZZ, so handelt es sich um ausschließlich exogene Bedingtheit.

Um die Krebsfrage in bezug auf das Zwillingsmaterial haben sich vor allem WEITZ, KRANZ, SCHINZ und in jüngster Zeit besonders H. HABS verdient gemacht.

a) Konkordante Geschwülste bei Zwillingen.

Über *gutartige Geschwülste* bei Zwillingen liegt im Schrifttum einiges Beobachtungsmaterial vor (s. Tabelle 3). Es ist aber im Verhältnis zu der ungemainen Verbreitung gutartiger Geschwülste zahlenmäßig sehr gering. Wahrscheinlich liegt dies aber daran, daß solche Fälle im allgemeinen nicht genügend als Anreiz zur Veröffentlichung dienen.

Tabelle 3. Gutartige Geschwülste bei Zwillingen.

Autor	Zwillinge	Geschlecht	Geschwulst
SPANNOCKI (1899)	EZ	♀♀	Uterusmyom
v. SZONTAGH (1918)	EZ	♂♂	Kehlkopfpapillom
BURKHARD (1922)	EZ	♀♀	Fibroadenom der Mamma
STOOKS und BARINGTON (1925) .	EZ?	♂♂	Multiple Exostosen
BIRKENFELD (1930)	EZ	♂♂	Multiple Exostosen
KRANZ (1931)	EZ	♀♀	Fibromatosus mammae
KRANZ (1931)	EZ	♀♀	Uterusmyom
HABS (1938)	EZ	♀♀	Uterusmyom
GROHMANN (1939)	EZ	♂♂	Neurofibrome

Wichtig an dem Material ist, daß mehrfach, so von v. SZONTAGH und von BURKHARD, ausdrücklich vermerkt wird, daß die betreffenden Geschwülste zu gleicher Zeit, unter gleichen Symptomen, im gleichen Organ auftreten und auch histologisch völlig gleichartigen Bau aufwiesen. In anderen Fällen, so z. B. bei Exostosen, war nur die Grundkrankheit gleich, während die Einzelgeschwülste selbst sowohl der Lokalisation wie der Zahl nach stark variierten.

Den 8 Fällen von konkordanten gutartigen Geschwülsten bei EZ stehen 16 Fälle von *Konkordanz von Krebsgeschwülsten* im Schrifttum gegenüber. Davon betreffen 8 Fälle das männliche (s. Tabelle 4) und 9 Fälle das weibliche Geschlecht (s. Tabelle 5).

Tabelle 4. Konkordanter Krebs bei männlichen'eineiiigen Zwillingen.

Tumor	Autor	Bemerkungen
Lippen-Ca.	v. VERSCHUER	Mit 47 Jahren beide Rezidiv
Gesichts-Ca.	ROSANOFF (1902)	Beide an der rechten Gesichtshälfte
Medulloblastom d. Kleinhirns	LEAVITT	
Magen-Ca.	WAALER	Beide innerhalb eines Jahres †
Magen-Ca.	KRANZ	Mit Lebermetastasen
Hodensarkom	CHAMPLIN	Beide im rechten Testikel
Magen-Ca.	MILITZER	Im Aufbau gleichartig und symmetrisch
Lippen-Ca.	KRANZ (1932)	

Von den männlichen Fällen haben die einzelnen eine verschiedene Beweiskraft. So sind z. B. die Hautkrebse bei 60 Jahre alten Zwillingsbrüdern (ROSANOFF) nicht unmittelbar beweisend, da ja bei genügender Exposition, z. B. bei Seeleuten, Landwirten, es umgekehrt auffallend wäre, wenn sie bei gleicher genischer Konstitution auf die gleiche äußere Krebsnoxe nicht auch gleich reagierten.

Dagegen ist es bei den Lippenkrebsen schon auffällig, daß dieser sonst ausgesprochene Alterskrebs in den Fällen v. VERSCHUERS 47jährige, im Falle von KRANZ 39- bzw. 41jährige Zwillinge betraf.

Besonders in die Augen springend sind die Beobachtungen über an sich seltene und dann konkordante Geschwülste. So erkrankten nach einer Beschreibung von LEAVITT (1928) eineiige Zwillinge ungefähr im gleichen Alter an Medulloblastom des Kleinhirns und starben mit $6\frac{1}{2}$ bzw. $8\frac{1}{2}$ Jahren.

Im Falle von CHAMPLIN bekam von zwei eineiigen Brüdern der eine mit 24 Jahren, der andere mit 31 Jahren ein Seminom des rechten Hodens (CHAMPLIN 1930).

Beim weiblichen Geschlecht liegen 9 Beobachtungen konkordanter Krebsfälle bei EZ vor (s. Tabelle 5).

Tabelle 5. Konkordanter Krebs bei weiblichen eineiigen Zwillingen.

Tumor	Autor	Bemerkungen
Retinoblastom . . .	BENEDICT	Beide links mit 5 Monaten Zwischenraum entanden gleichzeitig Enucleation. 1. † nach $5\frac{1}{2}$ Monaten; 2. † nach 6 Jahren
Gliom der Gehirnbasis Mamma-Ca.	JOUGHIN McFARLAND u. MEADE	
Choledochus-Ca. . . .	KRANZ (1932)	Umfaßt bei beiden Choledochus duod. und Pankreas. 2 Tage nacheinander ++
Ovarial-Ca.	McFARLAND u. MEADE	
Uterus-Ca.	HALLIDAY-CROOM (1912)	Gleichzeitig erkrankt, bei beiden kombiniert mit Myom
Uterus-Ca.	WEITZ (1924)	2. Exitus an Lebermetastasen aus dem primären Uterus-Ca.
Mamma-Ca.	WILDER u. WANCKWARDT	Betrifft 2 von Drillingen
Uterus-Ca.	H. HABS	

Unter den weiblichen Fällen finden sich die eindrucksvollsten Fälle von Krebsübereinstimmung, die bis jetzt bekannt geworden sind.

So beobachtete BENEDICT (1929) ein homologes linksseitiges *Retinoblastom*, dessen erste Symptome mit 5 Monaten Zwischenraum auftraten. Trotz Enucleation am gleichen Tage und trotz Radiumnachbestrahlung starb das eine Mädchen $5\frac{1}{2}$ Monate später an einem intrakraniellen Rezidiv, während das andere noch 6 Jahre nach der Operation am Leben blieb.

Einen gleich seltenen Fall von *Gliom der Gehirnbasis* bei verheirateten Zwillingsschwestern beschrieb JOUGHIN (1928). Die ganz ähnlichen klinischen Erscheinungen traten bei beiden unmittelbar nacheinander auf. Der Tumor war bei der einen mehr nach links, bei der anderen mehr nach rechts lokalisiert.

Über ein im gleichen Jahr aufgetretenes und mit Myom kombiniertes histologisch übereinstimmendes Adenocarcinom des Uterus bei eineiigen Zwillingsschwestern berichtet HALLIDAY-CROOM (1912). Beide hatten am gleichen Tag ihre Menstruation und im gleichen Jahr ihre Menopause bekommen.

Nach einer Mitteilung von WEITZ (1924) erlag die eine von zwei Zwillingsschwestern mit $39\frac{1}{2}$ Jahren einem Uteruscarcinom. Die andere starb mit 47 Jahren an Lebermetastasen aus dem primären Uteruscarcinom. 3 Jahre vorher wurde ihr der myomatös degenerierte Uterus exstirpiert, der bei fehlender histologischer Untersuchung sicher ein Carcinom enthielt.

An einem gleichartigen und gleich großen Carcinom des Choledochus erkrankten Zwillinge (64 Jahre alt). Bei beiden begann die Erkrankung innerhalb

6 Wochen und umfaßte in beiden Fällen Duodenum und Pankreas (KRANZ 1931). Sie wurden am gleichen Tage operiert. Sie starben 2 Tage nacheinander. Choledochuscarcinome sind sehr selten.

Von eineiigen Drillingen starben zwei an Mammacarcinom (WILDER und WANCKWARDT).

An konkordanten Geschwülsten bei ZZ sind bis jetzt nur 2 Paare von VERLUYS mitgeteilt: 2 Magencarcinome bei ♂♂ und 2 Mammacarcinome bei ♀♀.

Jene 17 Fälle konkordanter Geschwülste bei eineiigen Zwillingen sind natürlich besonders wichtig, vor allem die Fälle, die wegen ihrer besonderen Seltenheit das bloße Walten des Zufalls ausgeschlossen erscheinen lassen.

Aber für die ausschließliche Erbbedingtheit allein beweiskräftig sind diese Beobachtungen noch nicht, denn sie vermögen nichts auszusagen über die Häufigkeit von Geschwulstanlagen an sich, nichts über die Zahl der beteiligten Erbfaktoren, nichts über den Erbgang, nichts über die Mitwirkung anderer Erbanlagen oder der Gesamterbmasse, insbesondere nichts über die Mitwirkung äußerer Noxen.

Immer bleibt auch gegenüber diesen so wichtigen Fällen noch die Möglichkeit, daß bei gleicher erblicher Reaktionsbereitschaft der identische Krebs Effekt der gleichen äußeren Noxe auf den gleich reagierenden Organismus war. Immer bleibt gerade wegen der hier besonders großen Gefahr der Interessantheitsauslese die Frage nach der Gegenprobe: der Häufigkeit verschiedener Krebsgeschwülste bei EZ, die Frage nach dem Ausmaß der völligen Diskordanz bei EZ und zur Beseitigung des Auslesefehlers die Frage nach auslesefreien Zwillingsserien.

Ganz auffallend ist, wie wenig im Gegensatz zu den hinsichtlich Organ und Gewebsart konkordanten Beobachtungen über *verschiedene Krebse bei EZ* vorliegen. KRANZ (1931) beschrieb EZ, von denen der eine mit 58 Jahren ein Pylorus-, der andere mit 60 Jahren ein Rectumcarcinom bekam. Eine wenn man so will solche *unvollständige Konkordanz* (Gleichheit der Krebserkrankung bei Verschiedenheit von Organ- und Geschwulstart) ist bis jetzt auch 3mal *bei PZ* beobachtet worden. WEITZ beschreibt PZ, bei denen der Bruder an Magencarcinom, die Schwester an Colonicarcinom starb. Bei KRANZ hatte die Schwester ein Mamma-, der Bruder ein Pharynxcarcinom. Im Material von HABS findet sich bei den PZ eine Frau, die mit 68 Jahren ein Uteruscarcinom bekam, während der Zwilling Bruder an einem Prostatacarcinom erkrankte. Von unvollständiger Konkordanz bei ZZ (7 Fälle aus der Literatur) ist S. 1161 die Rede.

Es kommt also gegenüber den 17 konkordanten Fällen jetzt besonders auf die Gegenprobe, auf die Diskordanz bei EZ und auch auf das Vergleichsmaterial der ZZ an.

b) Diskordantes Verhalten der Geschwulstbildung bei Zwillingen.

Bei der Diskordanz in der Geschwulsterkrankung von Zwillingen ist von vornherein klar, daß die Fälle, bei denen nur ein Partner einen Krebs hat, gegenüber den mehr imponierenden konkordanten Zwillingssälen von vornherein vernachlässigt werden und weniger Aussicht, publiziert zu werden, haben. Die erhaltenen Zahlen sind also sicher Minimalzahlen.

Den 18 sicher besonders ausgelesenen konkordanten EZ stehen also im Schrifttum 26 diskordante EZ gegenüber.

Unter diesen Zwillingspaaren sind einzelne besonders bemerkenswert.

Von den eineiigen diskordanten Zwillingenbrüdern, über die KRANZ berichtet, starb der eine 69jährig an Rectumcarcinom, der andere lebte mit 74 Jahren gesund. Beide hatten bis zum 33. Lebensjahr im gleichen Haus, dann der eine

Tabelle 6. Diskordanter Krebs bei eineiigen Zwillingen.

Autor	Zahl der Paare	1. Partner	2. Partner
PEDERSEN	2	2 krebkrank	2 gesund
WEITZ	6	6 „	6 „
KRANZ	7	7 „	7 „
K. H. BAUER	1	1 „	1 „
VERLUYS	1	1 „	1 „
WAALER	2	2 „	2 „
HABS	7	7 „	7 „
	26 Paare	26 krebkrank	26 gesund

im Nachbarhaus gelebt, beide betrieben das gleiche Maurerhandwerk. Es bestand also Diskordanz trotz Gleichheit der Erbkonstitution und weitgehender Gleichheit der äußeren Lebensbedingungen.

In einem anderen Fall bekam ein Zwillling mit 46 Jahren ein inoperables Magencarcinom, dem er 5 Jahre später erlag. Der andere lebte schon lange von ihm getrennt und war mit 67 Jahren völlig gesund. Im 3. Fall starb der eine Partner mit 31 Jahren an Magenkrebs, während der andere mit 38 Jahren sicher frei von Krebs war. Zwei andere EZ lebten von 40 gemeinsamen Jahren nur $7\frac{1}{2}$ Jahre getrennt, davon $3\frac{1}{2}$ vor des einen Tode. Sie wohnten vielfach in demselben Hause. Einer starb 39jährig an Lymphosarkom des Mediastinum, der zweite war mit 44 Jahren völlig gesund.

In einem anderen Fall trat bei dem einen Zwillling im Alter von 50 Jahren ein schnellwachsender Hirntumor auf. Bis zur Berichtszeit wies der andere keine Symptome eines ähnlichen Tumors auf.

Zwei Zwillingsgeschwestern verbrachten fast ihr ganzes Leben zusammen, bis die eine mit 73 Jahren an Blasenkrebs starb, während die andere noch mit 80 Jahren gesund war.

Von einem anderen weiblichen Zwillingpaar ging eine Partnerin mit 19 Jahren durch Metastasen eines Osteosarkoms des linken Unterschenkels zugrunde, die andere, die mit ihr dauernd zusammenlebte, blieb gesund.

Dem Verfasser selbst ist ein Zwillingsbrüderpaar bekannt, bei dem der eine einem Bronchialcarcinom erlag, während der andere bislang viele Jahre frei von Carcinom ist.

Das *Vergleichsmaterial der zweieiigen Zwillinge* umfaßt nur 2 konkordante Fälle von VERLUYS, wo beide gleichgeschlechtliche Zwillinge einmal je ein Magencarcinom (♂♂) und je ein Mammacarcinom (♀♀) hatten. HABS stellt weiter 7 Fälle von ZZ und PZ (letztere sind schon oben erwähnt) zusammen, bei denen dem einen Krebs des einen Partners ein anderer Krebs des anderen Partners entsprach, wo also eine „unvollständige Konkordanz“ vorlag.

Diesen 9 mehr oder minder konkordanten Fällen stehen nach einer Zusammenstellung von HABS 22 *diskordante Fälle bei ZZ* (s. Tabelle 7) gegenüber.

Hiezu kommen noch aus dem gleich zu besprechenden auslesefreien Material von HABS noch weitere 19 diskordante Fälle bei ZZ hinzu.

Überblickt man dieses bisherige, nicht auslesefreie Material, so kommt man zu folgenden vorläufigen, hinsichtlich der Schlußfolgerungen jedoch noch trügerischem Ergebnis:

17 konkordanten EZ stehen 26 diskordante ZZ,
2 „ „ ZZ „ 41 „ „ ZZ gegenüber.

Es ergibt sich also, daß den 19 völlig konkordanten Zwillingspaaren schon heute 67, darunter 26 eineiige Zwillingspaare gegenüberstehen, bei denen nur der eine Zwillling Krebs hatte, der andere aber nicht.

Tabelle 7. (Nach HABS.)

Nr.	Geschlecht	1. Partner		2. Partner		Autor
		Tumorart	Manifestationsalter	Tumorart	Manifestationsalter	
1	♂♂	Magen-Ca.	? J.	gesund	? J.	VERLUYS (1935)
2	♂♂	Magen-Ca.	61 J. +	gesund	89 J.	WAALER (1931)
3	♂♂	Magen-Ca.	47 J. +	gesund	? J.	WAALER (1931)
4	♂♂	Rectum-Ca.	43 J. +	kein Anhalt für Ca.	74 J. +	WEITZ (nach SCHULTEN 1938)
5	♂♂	Parotis-Ca.	41 J. +	gesund	42 J.	KRANZ (1932)
6	♂♂	Lippen-Ca.	76 J.	kein Anhalt für Ca.	88 J. +	WAALER (1931)
7	♀♀	Mamma-Ca.	40 J.	gesund	59 J.	WAALER (1931)
8	♀♀	Mamma-Ca.	71 J. +	gesund	77 J.	WAALER (1931)
9	♀♀	Mamma-Ca.	50 J. +	gesund	70 J.	WAALER (1931)
10	♀♀	Mamma-Ca.	69 J.	gesund	70 J.	WEITZ (nach SCHULTEN 1938)
11	♀♀	Uterus-Ca.	34 J. op.	gesund	36 J.	KRANZ (1932)
12	♂♂	Magen-Ca.	30 J. +	gesund	54 J.	WAALER (1931)
13	♂♂	Magen-Ca.	61 J. +	gesund	76 J.	WAALER (1931)
14	♂♂	Magen-Ca.	60 J.	gesund	61 J.	WAALER (1931)
15	♂♂	Rectum-Ca.	50 J. +	gesund	70 J.	KRANZ (1932)
16	♂♂	Mamma-Ca.	47 J. +	gesund	63 J.	WAALER (1931)
17	♂♂	Mamma-Ca.	54 J. +	gesund	? J.	WAALER (1931)
18	♂♂	Mamma-Ca.	? J.	gesund	? J.	VERLUYS (1935)
19	♂♂	Mamma-Ca.	63 J. +	gesund	73 J.	WEITZ (nach SCHULTEN 1938)
20	♂♀	Ohr-Ca.	50 J. +	gesund	70 J.	WAALER (1931)
21	♀♀	Uterus-Ca.	47 J. op.	Ovarialtumor 24 J. op.	47 J. gesund	KRANZ (1932)
22	♂♀	Magen-Ca.	36 J. +	Fibrosarkom des Ovars op.	56 J. gesund	WAALER (1931)

Gerade diese diskordanten Fälle von Krebs bei Zwillingen, besonders bei eineiigen, können, ja müssen umgekehrt auch als Beweismittel dafür in Anspruch genommen werden, daß der diskordante Krebs — unbeschadet der Möglichkeit eines Latentbleibens positiv vorhandener Krebsanlagen — auch durch eine überwiegend exogene Krebsentstehung zustande kommen kann.

Schon jetzt ist jedoch klar, daß es zur größeren Beweiskraft für die überwiegend erbliche Bedingtheit des Krebses nicht bloß größerer Serien diskordanter EZ bedürfte, sondern vor allem solcher, die trotz verschiedener äußerer Lebensbedingungen an gleichem Krebs leiden. Das beste Beweismaterial liefert jedoch erst die *Untersuchung auslesefreier Zwillingsserien*, denn erst sie füllt die durch die einseitige Interessantheitsauslese geschaffene Beweislücke aus und gibt allein über das *wahre Konkordanz-Diskordanzverhältnis* Auskunft.

c) Auslesefreie Zwillingsserien Krebskranker.

Die Schwierigkeiten der beiden je nach Konkordanz oder Diskordanz ausgelesenen Serien wie überhaupt den Fehler der einseitigen Interessantheitsauslese vermeidet nur eine auslesefreie Zwillingsserie von Krebskranken, wie sie KRANZ schon anstrebte, aber als erster erst H. HABS¹ in besonders dankenswerten Untersuchungen lieferte.

HABS ermittelte unter 7439 Krebskranken sämtliche 74 Zwillinge und deren Partner. Nach Abzug der 38 Fälle, bei denen jeweils ein Partner früh, d. h.

¹ Für die Liebenswürdigkeit, das Material schon vor der Veröffentlichung zur Verfügung gestellt zu haben, möchte ich Herrn HABS auch an dieser Stelle danken.

vor dem Krebsmanifestationsalter, gestorben war, blieben für die Analysen 36 Zwillinge, von denen 8 weitere vorläufig wegen noch ausstehender Befunde ausschieden, so daß für die Auswertung 28 Zwillingspaare zur Verfügung standen, und zwar 8 eineiige, 9 zweieiige und 11 Pärchenzwillinge (s. Tabelle 8).

Die Tabelle zeigt folgendes Verhalten der einzelnen Gruppen:

Bei den 8 EZ findet sich nur ein Paar, bei dem beide Partner ein Uteruscarcinom hatten, wobei das Erkrankungsalter um 5 Jahre differierte. Bei den übrigen EZ war der andere Partner jeweils gesund.

Bei den 9 EZ bestand in allen Fällen völlige Diskordanz.

Bei den 11 PZ hatte bei 11 krebskranken ersten Partnern 10 mal der 2. Partner kein Carcinom, nur bei einem Paar hatte der eine Zwilling Bruder ein Prostatacarcinom, während die Zwillingsschwester ein Uteruscarcinom hatte. HABS selbst sagt mit Recht: „Dieses einmalige Vorkommen kann mit der durchschnittlichen Häufigkeit des Carcinoms in der Bevölkerung völlig zwanglos erklärt werden.“

Das Ganze ergibt also bei 28 Zwillingsgeschwistern eines sicher krebskranken Zwilling nur 2 mal Krebs bei beiden Zwillingsgeschwistern, davon einmal völlig konkordant hinsichtlich des Organs, aber different im Erkrankungsalter.

Tabelle 8. Auslesefreie Zwillingsserie von 28 Krebskranken nach H. HABS.

	1. Partner	2. Partner	Fälle
EZ	8 krebskrank	7 gesund 1 krebskrank (konk.)	8 Paare
ZZ	9 „	9 gesund	9 „
PZ	11 „	10 „ 1 krebskrank	11 „
	28 krebskrank	26 gesund 2 krebskrank	28 Paare

Man wird angesichts dieser ersten und bis jetzt einzigen auslesefreien Zwillingsserie von Krebskranken nicht behaupten können, daß dieses auslesefreie Material als Beweis für eine stärkere Rolle einer allgemeinen Krebsveranlagung in Anspruch genommen werden kann. Bei einer durchschnittlichen Krebssterblichkeit von 10—12% müßte man bei den insgesamt 28 Zwillingspaaren allein schon rein zufällig gleich viel Fälle erwarten, als beobachtet sind.

Die konkordanten Fälle können nur dafür herangezogen werden, daß bei gleicher genischer Konstitution bei oft hinzukommenden gleichen äußeren Noxen im gleichen Organ Krebse entstehen können, daß also die Erbmasse eine Rolle bei der *Krebslokalisierung* spielen kann, ohne daß jedoch dabei etwas über das Wesen dieses lokalisatorischen Momentes ausgesagt ist.

Die sehr viel häufigeren diskordanten Fälle zeigen aber zugleich, daß im allgemeinen auch bei gleicher genischer Konstitution noch äußere oder körperliche innere Faktoren hinzukommen müssen, wenn bei einem Zwilling, besonders bei EZ, Krebs entstehen, beim anderen Krebs ausbleiben soll.

So werden also in der Tat gerade die *Zwillinge* als wichtigstes erbbiologisches Beweismaterial beim Menschen geradezu zum *Gegenbeweis gegen eine Überschätzung der Rolle der Vererbung* bei der Krebsentstehung und zugleich zu einem wichtigen *Beweismittel für die hohe Bedeutung rein äußerer oder nichterblicher körpereigener innerer Realisationsfaktoren der Krebsentstehung beim Menschen*. Den, der die experimentelle Genetik einigermaßen übersieht, nimmt das nicht wunder, denn wenn schon durch 50 und 80 Bruder-Schwester-Inzuchtgenerationen völlig homozygot gezüchtete Stämme mit reingezüchteter Krebsanlage (z. B. Mammakrebs der Maus) nur selten 100% Krebs ergeben und bei der maximalen Belastung — im brown-dilute-Stamm 42% — krebsfreie Tiere vorkommen, so ist eben auch dieses Material beweisend, daß zum Anlagenkomplex stets realisierende äußere Faktoren hinzukommen müssen.

Außerdem darf nicht übersehen werden, daß uns das Zwillingsmaterial immer nur etwas über die Gesamterbmasse als solche, aber nichts über Zahl, Art und Erbgang der Faktoren aussagt. Es ist eben gegenüber den fälschlicherweise oft verglichenen Inzuchtstammstämmen der große Unterschied, daß eineiige Zwillinge zwar gegenseitig erbgleich, damit aber nicht in all ihren Anlagen homozygot sind, wie das die 50 und mehr Generationen in Bruder-Schwester-Verbindung in allen Anlagen reinerbig gezüchteten Inzuchtstämme sind.

Daß man beim Menschen die Rolle der Vererbung bei der Krebsentstehung nicht überschätzen darf, zeigen die sehr viel zahlreicheren diskordanten Fälle und vor allem die HABSSchen auslesefreien Serien mit zwingender Beweiskraft.

V. Allgemeine Vererbungsfragen bei Geschwülsten des Menschen.

Bis auf die überaus seltenen monomer vererbbaaren „Präcancerosen“ der Polyposis, des Xeroderma und des Retinoglioms hat sich gezeigt, daß sowohl die Statistik, wie Stammbaum-, wie Zwillingsforschung Anhaltspunkte für das wichtige Hereinspielen erblicher Faktoren erbracht, andererseits aber gezeigt haben, daß die Rolle der Vererbung — man denke an die auslesefreien Zwillingsserien! — keinesfalls überschätzt werden darf gegenüber dem Heer bekannter äußerer Krebsnoxen und der Zahl meist noch unbekannter körpereigener innerer Krebschäden.

Man darf nun aber — bei allem Bewußtsein um die großen noch bestehenden Beweislücken — nicht den oft gemachten Fehler begehen und von der Erforschung der Krebsvererbung beim Menschen ertrotzen wollen, was sie — aus den in der Einleitung (s. S. 1122) auseinandergesetzten Gründen — der ganzen Sachlage nach nicht zu leisten vermag.

Wir werden also nicht darum herumkommen, für ein allgemeineres Urteil auch die *Krebsvererbungsexperimente beim Tier* wenigstens in ihren Hauptergebnissen mit heranzuziehen. Ich verweise in dieser Hinsicht auf den ausführlichen Abschnitt „die Genetik der Krebsgeschwülste der Tiere“ von KRÖNING, der natürlich nur nach der Seite der Species homo sapiens ergänzt werden soll.

a) Menschliche Krebsvererbung und Genetik der Krebsgeschwülste der Tiere.

Die Tatsache, daß bei allen Wirbeltieren Geschwülste vorkommen, zeigt, daß die *Möglichkeit einer krebsigen Gewebsentartung* fraglos eine *Eigenschaft aller höheren Organismen* praktisch wohl ohne Ausnahme ist. Andererseits aber wird diese *Möglichkeit der Krebsbildung* bei den verschiedenen Organismen *ganz verschieden häufig realisiert*. Besonders fallen hier die *großen Unterschiede der hauptsächlichlichen Laboratoriumstiere* (Maus, Ratte, Meerschweinchen, Kaninchen) ins Auge.

Die im Tierexperiment angewandte Methodik solcher Krebsvererbungsexperimente (schärfste Auslese, strengste Inzucht, planmäßige Kreuzungsexperimente) zeigt von vornherein, daß bei der unmittelbaren *Übertragung der Krebsvererbungsexperimente beim Tier auf den Menschen* äußerste *Vorsicht* am Platze ist. Man kann sich in mancherlei Aufsätzen über Krebsvererbung beim Menschen nicht des Eindrucks erwehren, daß manche Autoren der hohen Suggestionkraft der unter den extremsten Versuchsbedingungen erzielten Versuchsergebnisse kritiklos erlegen sind, besonders auch deswegen, weil Vielen ein Urteil darüber, was nicht erwiesen oder bestimmt auf den Menschen nicht übertragbar ist, abgeht.

Es soll daher, gerade weil jene Experimente eine so hohe Achtung, ja Bewunderung abnötigen, vom Standpunkt der menschlichen Krebsvererbung aus

auch *geprüft* werden, was wir *nicht wissen* und insbesondere, was einer voreiligen *Generalisierung des Urteils entgegensteht*.

Der größte Triumph, der den Genetikern gelungen ist, ist der durch Auslese und Inzucht geglückte Aufbau von *Krebsinzuchtstämmen*, deren Tiere — bis auf neuauftretende Mutationen — in sich als völlig homozygot aufgefaßt werden dürfen und die nun Geschwülste mit konstantem morphologischem Typ, konstanter Organlokalisation, oft in konstanter Häufigkeit liefern. Diese Inzuchtstämmen sind als genetisch einheitlich ein wichtiges Versuchsmaterial und zugleich neben den Impftumoren und den durch carcinogene Noxen exogen erzeugten Krebsen eine Hauptquelle zur Beschaffung krebskranker Versuchstiere in theoretisch unbeschränkter Zahl.

Es muß aber gerade den Leuten mit der voreiligen Analogisierung für den Menschen gegenüber festgestellt werden, daß der *Aufbau solcher Tumorstämme bislang nur bei der Maus* und trotz vieler Bemühungen *bei keinem anderen Versuchstier gelungen* ist.

Aber auch *bei der Maus* ist der völlig zweifelsfreie Aufbau solcher Tumorstämme *nur beim Brustdrüsenkrebs*, sonst aber — wenigstens unbestritten — bei keiner anderen Tumorart gelungen! Es wird wohl manchen überrascht haben, daß kein Geringerer als LITTLE auf dem Krebs-symposium in Wisconsin nachdrücklich festgestellt hat, daß nur der Brustdrüsenkrebs als sicher erblich angesprochen werden kann, während alle anderen spontanen Gewächse bei Mäusen — es ist eine Unzahl bekannt — andere Ursachen haben.

Von diesem nur bei dieser einen Tumorform — dort allerdings vielfach — gelungenen Versuch, Krebsstämme auf erblicher Basis aufzubauen, ist zu sagen, daß er ausschließlich durch extreme Auslese und schärfste Inzucht zustande gekommen ist, also unter Verhältnissen, die jede unmittelbare *Übertragung* auf menschliche Verhältnisse und besonders *auf den Brustkrebs der Frau ausschließen*.

Und was nun den *Erbgang* dieses Brustdrüsenkrebses der Maus anlangt, so ist für alle Stämme, auch für den seit 30 Jahren rein gezüchteten dilute-brown-Stamm, nur negativ bekannt, daß dieser *Brustdrüsenkrebs sicher nicht auf einen einzigen Erbfaktor* zu beziehen ist. Es ist aber *nicht bekannt, wie viele Erbfaktoren* daran beteiligt sind, geschweige denn gar, daß der *Erbgang* selbst feststünde.

Gerade die extremen Beispiele stärkster erblicher Belastung bei den Brustdrüsenkrebsstämmen zeigen, wie vorsichtig man sein muß, die speziell bei dieser einzigen Tumorart erzielten Ergebnisse zu verallgemeinern und auf den Menschen zu übertragen. Wir kommen noch mehrfach auf die Grenzen der Beweismöglichkeiten des Experimentes zurück, wollen nun aber andererseits noch mehrere Einzelfragen der Krebsvererbung in Angriff nehmen, bei denen die Tierexperimente wichtige Vergleichsmomente liefern.

b) Einfluß des genotypischen Milieus auf die Krebsentstehung.

Eine beim Menschen noch wenig untersuchte Frage ist die, ob andere Erbanlagen physiologischer oder pathologischer Natur einen Einfluß auf das Krebsgeschehen haben.

Beim Versuchstier hat sich gezeigt, daß z. B. im Versuch von LITTLE die Fellfarbe die spontane Tumorraten beeinflussen kann. So bekamen in F_1 und F_2 gelbe Mäuse zu 37,6%, nichtgelbe zu 54,2% Mammageschwülste, jedoch mit dem weiteren wichtigen Unterschied, daß die seltener erkrankenden gelben Mäuse im Erkrankungsfall aber sehr viel früher (Differenz 82 bzw. 101 Tage) als die nichtgelben Tiere an Krebs erkrankten.

Auch beim Menschen ist der Einfluß der *Haut- und Haarfarbe* behauptet (vgl. FETSCHER 1921), statistisch aber nicht genügend gesichert worden. Nach

FETSCHER soll ferner Krebs bei kurzköpfigen Bevölkerungen seltener sein als bei langköpfigen. Auch nehme die Krebsneigung mit dem Pigmentationsgrad zu bzw. ab.

Wichtig ist offenbar eine so wesentlich erblich bestimmte Eigenschaft, wie die *Langlebigkeit*. Im eben erwähnten Versuch LITTLES war zugleich mit der Differenz der Häufigkeit und des Zeitpunktes auch noch ein wichtiger Unterschied hinsichtlich der Lebensdauer: die geschwulstfrei gebliebenen gelben Mäuse, die seltener, aber auch früher erkranken, waren kurzlebiger als die nichtgelben Tiere.

Beim Menschen wird mehrfach darauf hingewiesen (BENEDETTI, KÖRBLER), daß Krebsträger auffallend häufig von langlebigen Eltern abstammen. KÖRBLER, der diese Beobachtung BENEDETTIS bestätigt, geht sogar soweit, zu behaupten, daß die Langlebigkeit und die Fähigkeit zur Krebsbildung dieselbe Eigenschaft darstellten und in der Erbmasse an dasselbe Gen gebunden seien.

Was physiologische Gene anlangt, so ist ein Unterschied der einzelnen *Blutgruppen* hinsichtlich ihrer Krebshäufigkeit nicht festgestellt.

Von Erbkrankheiten wird oft dem Diabetes, der ja häufig erbgenetisch mitbedingt ist, eine ausgesprochen krebsfördernde Wirkung zugeschrieben (CHOLEWA).

Immer wieder wird betont, daß das Carcinom beim Typus *digestivus*, der ja wohl auch erbkonstitutionell bedingt ist, häufiger ist als z. B. beim Typus *asthenicus* (BENEKE, J. BAUER, CHOLEWA). BENEDETTI, der durch anthropometrische Untersuchungen die konstitutionellen Besonderheiten der Krebsträger zu bestimmen suchte, fand, daß die meisten Krebskranken normale oder paranormale Körpermaße aufwiesen. Frauen mit Mamma- oder Uteruscarcinom neigen angeblich mehr zum kurzen Typus, Kranke mit Haut- oder Magen-carcinom mehr zum langen Typus hin.

Faßt man das alles zusammen, so kommt man zu dem Ergebnis, daß auch beim Menschen mit der Möglichkeit gerechnet werden muß, daß andere Erbfaktoren, auch solche nicht unmittelbar geschwulstbedingender Art, das Krebsgeschehen beeinflussen; bewiesen ist dies aber noch nicht.

c) Frage einer erblichen Allgemeindisposition zum Krebs.

Eine oft diskutierte Frage ist die einer *erblichen Allgemeindisposition zum Krebs*. Nach den Erfahrungen der experimentell-genetischen Krebsforschung kann man daran denken, ist es ja doch auffallend, daß es bei den verschiedenen Tieren, besonders bei unseren Laboratoriumstieren große Unterschiede bei der spontanen und experimentellen Entstehung von Geschwülsten gibt. Im Abschnitt KRÖNING ist ausführlich die Rede davon, daß, so sehr auch die Geschwulsterkrankung alle Wirbeltierklassen, aber auch Wirbellose betrifft, bei den Laboratoriumssäugetieren, z. B. das Meerschweinchen nur äußerst selten Tumoren aufweist und daß z. B. C. C. TWORT und S. M. TWORT bei der experimentellen Erzeugung von Geschwülsten „das Epithel der Maus für 100mal, das der Ratte 3000mal empfindlicher als das des Kaninchens und das Kaninchen 1000000mal empfindlicher“ halten als die Haut des Meerschweinchens.

Auch *beim Menschen* hat man ausgesprochene „Krebsfamilien“ und Fälle von multiplen Tumoren als Beweis für eine solche allgemeine endogene Krebsbereitschaft angesehen und z. B. von einer *Diathèse neoplastique* (VERNEUIL, zit. nach J. BAUER) gesprochen und J. BAUER und B. ASCHNER, BULKEY, FISCHER-WASELS u. a. widmen dieser „*vererbaren Krebsdisposition*“ oder „*konstitutionellen Blastomdisposition*“ mehrere Abschnitte und Aufsätze.

Am ehesten läßt sich für eine allgemeine Krebsdisposition die Tatsache ins Feld führen, daß es gelegentlich *primär-multiple Krebsgeschwülste* gibt. Das primär multiple Auftreten von Geschwülsten hat seit BILLROTH (1860), VIRCHOW (1863) immer wieder die Geschwulstforscher angeregt. Der erste, der sich mit der Konstitution von pathologischer Seite befaßte, war RÖSSLE (1920). Er sah im gleichzeitigen Vorkommen von multiplen Geschwülsten den Ausdruck einer besonderen Veranlagung und wegen des gleichzeitigen Vorkommens von bösartigen Geschwülsten neben gutartigen Fehlbildungen und neben Mißbildungen den Beweis für eine besondere Disposition zur Tumorbildung.

Über die *Häufigkeit* primär-multipler Krebse belehrt eine Untersuchung von BURKE: Auf 2033 Sektionen kamen 583 bösartige Geschwülste, von denen wiederum 46 Fälle (= 7,8%) zweifache, ein Fall zugleich 3 verschiedene Krebse aufwiesen. Selbstverständlich ist dabei immer zu bedenken, daß die Zahlen des tatsächlichen Vorkommens gegenüber der Tendenz zu multiplen Krebsen gering sein müssen, weil ja der betreffende Mensch oft an seinem ersten Krebs stirbt, ohne die anderen, zu denen er vielleicht disponiert war, zu erleben.

Eine neue Arbeit von HOLMQUIST und NELSON (1938) aus dem Institut von HENSCHEN-Stockholm geht aus von 4000 Sektionsfällen, die als rassisch ziemlich einheitlich (überwiegend nordisch) angesehen werden. In 55% (!) der Fälle fanden sich überhaupt Geschwülste, von diesen waren 40% (!) multiple, das sind 22,5% aller Sektionen. Von den malignen Geschwülsten waren 1,2% multiple, d. h. 2,2% aller Geschwülste. Daraus geht zugleich hervor, daß die gutartigen Geschwülste wesentlich häufiger multipel auftreten als die bösartigen.

Die Neigung zur Multiplizität nimmt mit dem Alter zu, bei Frauen wesentlich stärker als bei Männern. WARREN und GATES, die alle Fälle primär multipler Krebse aus der Weltliteratur zusammenstellten, fanden eine Häufigkeit von 1,84% aller Krebsfälle. Bei ihren eigenen 1078 Autopsien fanden sie 3,7% Häufigkeit, sie halten diese Zahl für größer, als sich durch Zufall erklären ließe.

Am eindrucksvollsten sind Einzelbeispiele: GOETZE beschrieb 1923 einen Fall eines 75jährigen Mannes, der neben einem Prostatacarcinom noch 6 primäre Krebse des Magen-Darmkanals (1 Magencarcinom, 4 Carcinome des Colon descendens und Colon sigmoideum und 1 Rectumcarcinom) aufwies. Daß es sich hier um eine — allerdings auffallend spät manifestierte — Disposition eines ganzen Organsystems, also um eine systematisierte Multiplizität handelte, geht daraus hervor, daß es sich gleichzeitig noch um adenomatöse Polypen im Magen-Duodenum, Colon und Rectum handelte.

Wichtiger noch als diese weitgehend systematisierten Geschwülste sind die Fälle von primär multiplen Geschwülsten mit ganz verschiedenem Bau derselben, besonders auch die im ganzen seltenen Fälle (51 Fälle sind zusammengestellt von JOLKWER) von gleichzeitigem *Carcinom und Sarkom*.

Allerdings muß mit R. FR. MÜLLER (1930) darauf hingewiesen werden, daß bei der Häufigkeit des Krebses im allgemeinen und der im hohen Alter im besonderen rein *nach dem Zufall* gelegentlich *Multiplizität* erwartet werden muß, ohne daß dies eine erbliche Allgemeindisposition bewiese. Er fand auf 5012 Sektionen Erwachsener 1121 Krebskranke. Unter Berücksichtigung der Altersstufen und der mittleren Krebsdauer ließ sich daraus rein rechnermäßig die Wahrscheinlichkeit ableiten, daß 21 dieser Krebskranken nicht systematisierte primäre Multiplizität aufweisen würden. Tatsächlich fanden sich in dem Material 18 Fälle. MÜLLER weist mit Recht darauf hin, daß diese Zahl in ihrer *statistischen Auswertung* ausgesprochen *gegen die Annahme einer besonderen Krebsdisposition* spreche.

Ein weiteres Beweismittel für eine erbliche allgemeine Krebsdisposition wäre *das Auftreten neuer Krebse bei primär Krebsgeheilten*. Es leuchtet ein, daß

dann, wenn eine allgemeine und besonders eine ererbte Krebsveranlagung eine besondere Rolle spielte, mit der operativen oder strahlentherapeutischen Beseitigung eines Krebses ja nur ein lokales Symptom beseitigt, die Grundkrankheit, die erbliche Veranlagung zu weiteren Krebsen, aber belassen würde. Es müßte also besonders bei erblicher Bedingtheit einer Allgemeindisposition etwas Häufiges sein, daß primär erfolgreich Krebsgeheilte nachträglich neue anderweitige Krebse bekämen. Meines Wissens ist diese Frage weder in diesem Zusammenhange, noch überhaupt zur Diskussion gestellt, geschweige bearbeitet.

Wie steht es zunächst mit der Größe des zu verwertenden Materials? Im allgemeinen wird die *Zahl der Krebsgeheilten* im Laienpublikum unterschätzt. Der Laie erfährt selbstverständlich jeden Krebstodesfall seiner näheren und fernerer Umgebung. Er erfährt aber aus begreiflichen Gründen nichts über Krebsheilungen. Die Krebskrankheiten laufen ja für den Betroffenen und für die Umgebung unter anderen Diagnosen und wenn einer geheilt ist, so geht das unter der Heilung eines Hautgeschwürs, eines Magen- oder Darmgeschwürs oder dergleichen.

Niemand steht klarer unter dem Eindruck der Heilerfolge der Krebsbehandlung als der Chirurg, weil ja niemand so wie er im Kampf gegen den Krebs eingesetzt ist. Er kann aber andererseits auch allein ein breites Ausgangsmaterial Krebsgeheilter liefern.

In der Breslauer Chirurgischen Klinik hat die Nachprüfung der *Heilerggebnisse* der operierten Fälle bei mehreren häufigen Krebsarten folgendes ergeben:

	Zahl der Fälle	Heilung	
		nach 3 Jahren	nach 5 Jahren
Bei <i>Magenkrebs</i> . . .	1281	29,1%	20,2%
„ <i>Mastdarmkrebs</i> . .	569	32,4%	28,9%
„ <i>Lippenkrebs</i> . . .	151		
	im Stad. I	97,6%	96,8%
	„ „ II	74,4%	75,6%

Bei dem wegen der Frühdiagnose und der leichten Zugänglichkeit besonders günstigen *Hautkrebs* reichen die Heilerfolge nahe an 99% und auch bei dem so häufigen, im Prinzip gleichfalls günstigen *Brustkrebs* der Frau im Stad. I (Tumor noch auf Drüsenkörper beschränkt) gleichfalls 98% Dauerheilung über 5 Jahre. Es ist also kein Zweifel: an Ausgangsmaterial fehlt es nicht.

Wenn nun wirklich eine erbliche Allgemeindisposition beim Krebs eine wichtige Rolle spielte, so müßten wir z. B. bei der großen Zahl brustkrebskranker Frauen bei der Doppelseitigkeit des Organs bei Ausheilung der einen Seite auf der Grundlage der fortbestehenden Veranlagung auch auf der anderen Seite Krebs neu auftreten sehen. Es gibt aber wenig Chirurgen, die auch bei einem Material von vielen Hunderten solcher Fälle bei einer auf der einen Seite an Brustkrebs geheilten Frau sekundär einen neuen Krebs auf der anderen Seite auftreten sehen. Es ist das etwas extrem Seltenes.

In der Literatur haben sich bis jetzt nur 6 Fälle — sie sind schwer auffindbar, da sie nur im Rahmen anderer Fragen entdeckt werden können — gefunden, wo Krebsgeheilte später einen selbständig neuen Krebs bekommen haben.

1906 teilte v. HOCHENEGG einen Stammbaum mit, in dem eine Tochter einer an Ca. recti verstorbenen Mutter 1896 ein Ca. recti, 1903 ein Ca. coli und 1907 ein Ca. der Blase bekam, an dem sie starb.

RIEDER teilte 1925 3 Fälle mit: Im 1. Fall einer 39jährigen Patientin wurde, nachdem 1902 wegen eines Oberschenkelarkoms das Bein exartikuliert worden war, 1922 ein Ovarial-Ca. festgestellt. Im 2. Fall (60j. ♀): 1912 Resektion eines Adeno-Ca. der Flexura lienalis, 1923 Tod an einem Pyloruscarcinom. Im 3. Fall (41j. ♀): 1904 Rectumamputation wegen Adeno-Ca., 1924 Tod an Magen-Ca.

In einem Fall von CHOLEWA bekam eine Mutter mit 70 Jahren ein Uterus-Ca., mit 71 Jahren ein Mamma-Ca. der einen und mit 72 Jahren ein Mamma-Ca. der anderen (? Metastase?) Seite.

Bei KÖRBLER (1937) findet sich eine Frau, die 1927 wegen eines Sarkoms der Tibia amputiert wurde und 1935 ein Carcinom des Ovariums bekam. Ihre Schwester hatte mit 27 Jahren ein Sarkom der Fibula.

In einem Fall einer eigenen Beobachtung wurde ein jetzt . . j. Mann 4mal an Zungenkrebs operiert. Es handelte sich sicher — allein schon nach der Lokalisation — wenigstens 2mal um eine Neuerkrankung. Aber auch hier handelte es sich nicht um eine Allgemein-, sondern nur um eine Organdisposition, war ja der Zungenkrebs auf der Grundlage einer Leukoplakie entstanden.

Es wäre höchst erwünscht, wenn dieses allerdings nicht leicht zu beschaffende Material in Zukunft besonders auch auslesefrei berücksichtigt und ausgebaut würde.

Ein wichtiges Beweismaterial für die Frage einer erbgenetisch bedingten allgemeinen Krebsdisposition liefert ferner die *Zwillingsforschung*. Gäbe es jene in der Erbmasse verankerte Allgemein disposition, so müßten bei EZ mit ihrer identischen Erbmasse entsprechend der Allgemeinveranlagung auch Krebse verschiedener Organe vorkommen. HABS, der kritischste Bearbeiter der Krebsfrage bei Zwillingen, sagt jedoch ausdrücklich: „Eine Folgerung dürfen wir ziehen: nichts spricht für eine erbliche allgemeine Krebsdisposition. Denn konkordantes Vorkommen von Carcinom bei den EZ-Paaren mit Lokalisation des Carcinoms an verschiedenen Organen wurde nicht beobachtet.“

Man kann also von der erblichen allgemeinen Krebsdisposition nicht sagen, daß diese Frage einigermaßen über das reine Postulat hinausgewachsen sei, insbesondere ist es sehr schwer, zu klaren Vorstellungen über das Wesen dieser allgemeinen erblichen Krebsbereitschaft zu gelangen. Man könnte höchstens daran denken, daß es eine erblich bedingte erhöhte Mutabilität der somatischen Zellgene als Grundlage einer allgemeinen Krebsbereitschaft gibt, mußte ja wohl die *allgemeine* Krebsbereitschaft in *allen* Zellen des Organismus verankert sein. Es könnte also sein, daß es aus biologischen Gründen tatsächlich „Krebskandidaten“ gibt, nur ist es bis jetzt zweifelsfrei wenigstens noch nicht erwiesen und auch WERTZ stellt ausdrücklich fest, daß noch nicht bewiesen ist, daß es tatsächlich eine solche, auf viele Organe und Gewebe sich erstreckende erbliche Disposition zu bösartigen Geschwulsterkrankungen wirklich gibt. Vorläufig sprechen die nicht über die statistische Erwartung hinausgehende primäre Multiplizität, die Seltenheit sekundärer Krebse bei primär Krebsgeheilten und die Ergebnisse der Zwillingsforschung gegen eine größere Bedeutung einer erblichen allgemeinen Krebsdisposition.

d) Erbliche Gewebs- bzw. Organdisposition zum Krebs.

In der Frage einer erblichen Gewebs- und Organdisposition zu Krebs finden wir uns auf sichererem Boden. Schon die unbestreitbare Tatsache, daß die Ratte ein ausgesprochenes „Sarkomtier“, die Maus ein „Carcinomtier“ (TEUTSCHLÄNDER) ist, zeigt, daß bei gleichen Noxen die verschiedenen Gewebe bei verschiedenen Arten verschieden reagieren.

Beim Menschen sei auf die Ausführungen über die Beziehungen zwischen erblichen systematisierten Gewebstörungen (s. S. 1134) oder erblichen Organminderwertigkeiten (Magen-, Uterus-, Mammakrebs, s. S. 1140) und Krebsentstehung hingewiesen.

Gerade die „erblichen Präcancerosen“ (Polyposis, Xeroderma, Cystennieren usw.) zeigen, daß es ganze Gewebs- und Organsysteme gibt, die auf erblicher Basis Neigung zu Geschwulstbildung zeigen.

Um dieses Problem auch hinsichtlich der *Organlokalisation* beispielhaft darzutun, sei — da ein gleichartiges Beispiel aus der menschlichen Pathologie nicht zur Verfügung steht — auf ein Untersuchungsergebnis von Miß LYNCH zurückgegriffen. Sie erhielt mit der gleichen cancerogenen Substanz 1 : 2,5 : 6 Dibenzanthracen in einem Mäuseinzuchtstamm (Bagg a) 89,1%, im Stamm Yellow 33,3%, im Stamm 62 0,0% Lungentumoren. Dieses Ergebnis zeigt, daß es — unbeschadet der sonstigen hohen cancerogenen Wirkung der exogenen Noxe — auch eine erblich bedingte Organdisposition gibt.

Eine erbliche Organminderwertigkeit spricht bei der Krebsentstehung auch des Menschen häufig mit. So hat CURTIUS bei 9 von 12 untersuchten Familien, z. B. Unterlippenkrebs bei Neigung zu Herpes labialis bei anderen Familienmitgliedern, Mammacarcinom bei sonstigen Fällen von Mastitis, Magen-Darmcarcinome bei anderweitiger Fülle verschiedener Erkrankungen des Verdauungskanals feststellen können.

Besonders prägnant ist die Organminderwertigkeit als Grundlage der späteren Krebsentstehung beim Magen. So verschieden hoch der Hundertsatz der aus chronischen Magengeschwüren sich entwickelnde Magenkrebs auch eingeschätzt wird, so völlig ist die Übereinstimmung darüber, daß die im *Ulcus ventriculi* sich äußernde Organminderwertigkeit sich mindestens in 10% der chronischen *Ulcer*a in späterem Magenkrebs manifestiert (vgl. STAEMMLER).

Vor allem aber sind es die *Zwillingsuntersuchungen*, die, sofern sie überhaupt positiv für eine Krebsvererbung in Anspruch genommen werden können, als Einziges sicher beweisen, daß bei der *Krebslokalisation* die Vererbung eine Rolle spielt. Denn soweit bei *EZ* überhaupt eine Konkordanz des Krebses besteht, besteht diese dann immer in der gleichen *Lokalisation des Krebses im gleichen Organ*.

e) Erbliche Veranlagung und exogen entstehende Krebsformen.

Wie beim Xeroderma erst das Sonnenlicht die eine physikalische Schutzlosigkeit bedingende Erbanlage gewissermaßen ans Licht bringt, so hängt auch im Tierexperiment das *Manifestwerden latenter Krebsanlagen oft von der Wirkung äußerer Faktoren ab*.

Schon das berühmte Beispiel des dilute-brown-Stammes des Brustdrüsenkrebses der Maus zeigt, daß trotz 100% iger erblicher Belastung der Tiere und trotz sonstiger gleicher genischer Identität aller Versuchstiere die Krebsmanifestation in 42% der Tiere nicht erfolgt und daß in 58% der Tiere äußere Einflüsse hinzukommen müssen, um den erblichen Krebs manifest zu machen.

Aber auch diese 52% ige Krebsmanifestation bei 100% iger erblicher Belastung ist nur konstant bei konstanten Haltungs- und Futterbedingungen. Andererseits ist die Krebsquote von 52% durch viele Außenfaktoren (Änderungen der Säugung, später der Nahrung, des Stillgeschäftes, der inneren Sekretion, sei es durch Kastration, sei es umgekehrt durch Follikulinalgaben, Einwirkung carcinogener Noxen) in weiten Grenzen variierbar und modifizierbar.

Es zeigen also gerade die klassischen Vererbungsexperimente beim Tier, daß Krebs überhaupt erst im Zusammenwirken mit äußeren Faktoren zur Manifestation gebracht werden kann und daß selbst in den Beispielen extremer erblicher Belastung Außenfaktoren große Bedeutung zuzuschreiben ist.

Auch andere Versuche bestätigen das. Miß LYNCH konnte die spontane Häufigkeit an Lungentumoren in einem Stamm von 6,7 auf 22,4%, in einem anderen von 37 auf 85,4% durch Teerung der Tiere aus den Inzuchtstämmen hinauftreiben. Innerhalb der gleichen Spezies hat KREYBERG auf dem Symposium on cancer in *Wisconsin* (1938) mitgeteilt, daß er in 13 Mäusegenerationen eines Stammes mit spontanem Brustdrüsenkrebs bei gleichzeitiger Teerpinselung

fand, daß Familien mit hoher Spontantumorquote häufiger und zugleich früher Teerkrebs bekamen.

BITTNER zeigte, daß sich die Häufigkeit des Brustkrebses der Maus in Inzuchtstämmen steigern ließ, sobald man schwach krebsbelastete Junge von stark krebsbelasteten Mäuseammen säugen ließ und umgekehrt senken ließ durch den umgekehrten Versuch. Die Häufigkeit der Krebsmanifestation wird also auch durch körpereigene durch die Mutter- bzw. Ammenmilch übertragene physiologische Stoffe erhöht bzw. eingeschränkt.

Auch sonst hat sich gezeigt, daß die Krebsbereitschaft durch *körpereigene Stoffe* (oder deren Fehlen) zum Durchbruch gebracht werden kann. Eine wichtige Rolle spielen hier sicherlich die *innere Sekretion* und *stoffwechselphysiologische Produkte*.

LACASSAGNE hat hier einen grundlegenden Versuch mit einem Mäusestamm angestellt, dessen Weibchen in einem konstant hohen Prozentsatz Brustkrebs bekamen, die Männchen aber nie. Er spritzte nun bei den Männchen schon von Jugend an in großen Dosen Follikelhormon. Das spärliche Brustdrüsengewebe der Männchen kam zur Proliferation und nun erhielt LACASSAGNE auch bei den Männchen den gleichen Brustkrebs wie bei den Weibchen, zugleich ein schönes Beispiel dafür, daß latente Anlagenkomplexe auch durch körpereigene Stoffe zur sichtbaren Krebsausprägung gebracht werden können.

Beim *Menschen* selbst ist die Frage der Mitwirkung endogener Anlagen bei der Entstehung exogen ausgelöster Krebse exakt nicht prüfbar, da die Voraussetzung genetisch einheitlichen Versuchsmaterials nicht zu erfüllen ist.

Umgekehrt gibt es bei den *Berufskrebsen* eine ganze Zahl von Krebsnoxen, die weitgehend einheitlich auf große Gruppen von Menschen einwirken. Es sei nur an den Schneeberger Lungenkrebs durch Einatmung von Radiumemanation, an den Anilinkrebs der Anilinarbeiter, den „Teerkrebs“ durch mancherlei Teere und Teerprodukte usw. erinnert. Die Schwierigkeit, bei diesen menschlichen, sicher exogen erworbenen Krebsen die Rolle erblicher Unterschiede zu erfassen, liegt darin, daß es bei diesen krebs erzeugenden Stoffen auf sehr viel, vom Zufall abhängige, exogene Einzelbedingungen ankommt, ob Krebs entsteht, so daß natürlich die individuelle erbliche Disposition erst an letzter Stelle käme. Es kommt ja bei diesen Noxen nicht nur auf Alter, Zeitdauer der Exposition, Menge und Konzentration der Schädigung, sondern auch auf die individuell ja sicher verschiedene Menge der resorbierten Substanzen an, so daß kaum eine Klärung möglich erscheint.

Wenn in solchen Betrieben nicht alle Exponierten Krebs bekommen, so beweist das bei den Betroffenen ebensowenig eine Krebsdisposition wie bei den Verschontgebliebenen eine erblich bedingte Resistenz. WERTZ läßt die Unterschiede allein vom Zufall abhängig sein. Aber selbst wenn man nicht so weit gehen will, so kann man bei der Prüfung der Frage nur sagen: non liquet. Hierüber können auch ganze Buchabschnitte, die der Rolle der Vererbung bei solchen Berufskrebsen gewidmet sind, nicht hinwegtäuschen.

Die Tierversuche zeigen jedenfalls, daß auch bei der Einwirkung des Teers als der stärksten exogenen Krebsnoxe erbliche Faktoren bei der Entstehung des Teercarcinoms einen Einfluß ausüben müssen. Zwischen genetisch verschiedenen Stämmen ergaben sich hinsichtlich der Ansprechbarkeit auf die äußere Noxe deutlich quantitative Unterschiede. Auch hier *entsteht also das Carcinom erst aus dem Wechselspiel von endogen-genetischen und exogen-erworbenen Faktoren*. Die exogene Noxe determiniert nicht in jedem Fall die Auslösung des Geschwulstwachstums, fast immer kommt es auf die Reaktion des Organismus, d. h. auf seine genetische Konstitution an.

FISCHER-WASELS nimmt auf Grund seiner experimentellen Ergebnisse die Auslösung einer „allgemeinen Krebsdisposition“ durch den Teer an. Auch später ist diese These oft wiederholt worden. Wenn auch eine „Allgemeinschädigung“ zuzugeben ist, so scheint doch andererseits eine durch Teer bedingte und für den Krebs spezifische „Allgemeindisposition“ nicht bewiesen. Vielmehr ist der örtlichen Einwirkung der cancerogenen Stoffe die ausschlaggebende Bedeutung zuzuschreiben.

Zusammenfassend läßt sich über die *Beziehungen zwischen exogenen Krebsnoxen und endogenen Krebsanlagen* sagen, daß es sicher Fälle gibt, bei denen nur das eine Extrem der Krebsanlage oder nur das andere Extrem der äußeren Noxe den Krebs erzeugt, daß *in der Regel das Zusammenwirken beider Faktoren für die Entstehung des Krebses maßgebend ist* und daß *der örtlichen äußeren Einwirkung die größere Bedeutung zukommt* und daß *die Vererbung eine geringere Rolle zu spielen scheint*.

Die Berücksichtigung äußerer Faktoren wäre unvollständig, wollte man, wie bisher in diesem Abschnitt, nur der durch äußere Noxen gewissermaßen herausgelockten erblichen Krebsdisposition gedenken. Man muß auch daran denken, daß eine vorhandene erbliche *Krebsveranlagung umgekehrt durch äußere Einflüsse auch zurückgedrängt werden* könnte. BITTNER z. B. zeigte, daß das Auftreten von Brustkrebs bei Mäusen dadurch eingeschränkt werden kann, daß die erblich stark krebsbelasteten Jungen einer solchen Zucht mit hoher Tumorkquote bald nach ihrer Geburt mit der Muttermilch schwach belasteter Mäusestämme genährt werden. Da sich auch das Umgekehrte erzielen ließ, ist der Schluß gerechtfertigt, daß in der Muttermilch ein auch bei vorhandener Krebsbelastung krebshemmender Faktor übertragen werden kann.

Sicherlich wird auch beim Menschen bei etwa vorhandener krebsbegünstigender Organminderwertigkeit mancher Krebs verhütet, wenn dieses Organ- oder Gewebssystem keinen zusätzlichen Krebsnoxen ausgesetzt wird. Ein Xeroderma-kranker würde sicherlich bei völligem Schutz gegen ultraviolettes Licht keinen oder erst sehr viel später einen Hautkrebs bekommen. Doch ist sonst in dieser Hinsicht einer wirksamen Zurückdrängung vorhandener Krebsanlagen durch äußere Einflüsse nichts bekannt, so groß auch die Erfolge der Krebsprophylaxe bei den Berufskrebsen sind.

VI. Zusammenfassung: Der heutige Stand unserer Vorstellungen über Krebsvererbung.

Faßt man die grundsätzlichen Ergebnisse der Genetik der Krebsgeschwülste der Tiere und die Erfahrungen beim Menschen zu *Schlußfolgerungen* zusammen, so kommt man nach dem heutigen Stand der Dinge zu folgenden 10 Leitsätzen über die Krebsursachen:

1. Die *Krebskrankheit als solche wird überhaupt nicht vererbt*.
2. Soweit beim Menschen eine *Mitwirkung von Erbanlagen* völlig zweifelsfrei *sichergestellt* ist, handelt es sich im ganzen nur um drei, dazu noch sehr seltene sogenannte *Präcancerosen*, d. h. um die *Vererbung einer Fähigkeit* oder Neigung der Gewebe oder Organe *bei gleichzeitigem Hinzukommen äußerer Einwirkungen mit krebsiger Gewebsentartung* zu reagieren. *Vererbt* wird also auch in diesen gesicherten, aber seltenen Beispielen *nur eine reaktive Potenz, nicht die fertige Eigenschaft Krebs*.
3. Eine *erbliche Allgemeindisposition zum Krebs* ist bis heute *nicht bewiesen*, sie ist nicht einmal wahrscheinlich, da gewichtige Gründe dagegen sprechen. Andererseits spricht manches dafür, daß die *Vererbung eine gewisse Rolle bei der Lokalisation von Geschwülsten* spielt.

4. Darüber hinaus erscheint es möglich und denkbar, daß das zufällige *Zusammentreffen einer ganzen Zahl von Erbanlagen* — beim Hinzukommen äußerer Faktoren — die *Krebsentstehung begünstigt*. Diese *Einzelanlagen solcher Anlagenkomplexe* brauchen aber durchaus *nicht Anlagen zum Krebs selbst* zu sein, vielmehr sind sicher ein Teil dieser Erbanlagen nur *Anlagen für irgendeine zunächst nicht krebsspezifische* chemische oder physikalische *Schutzlosigkeit*, für die *Differenzierungsstörung* oder eine *Stoffwechselabweichung* oder eine *Organminderwertigkeit*.

5. Aber auch selbst wenn dieser Anlagenkomplex von mehreren oder vielen Faktoren zusammen kombiniert ist, muß noch nicht notwendigerweise Krebs entstehen. Die vorhandene *Anlagengarnitur kann immer noch durch andere Erbanlagen*, die selbst gar nichts mit Krebs zu tun haben, *an der Ausprägung gehindert* werden. Es kommt also noch wesentlich mit darauf an, in welche sonstige Gesamterbmasse, in welches genotypische Milieu der Anlagenkomplex hineingerät.

6. Endlich kann mancher an sich vorhandene *Anlagenkomplex latent* bleiben, bis er erst *durch grobe äußere Einwirkungen* oder durch kaum merkbare *körper-eigene, innere Einwirkungen*, wie Hormonstörungen, Stoffwechselanomalien oder dergleichen zur *Krebsmanifestation gebracht* wird.

7. Gegenüber diesen im ganzen selteneren Formen von Krebsen, bei denen die Vererbung mit herein spielt, ist für die *größere Mehrzahl der Krebsarten* eine wesentliche Mitwirkung der Vererbung abzulehnen und die *weit überwiegende Bedingtheit durch äußere Faktoren* anzunehmen.

8. Diese *äußeren Faktoren* können, wie die sogenannten Reizkrebs zeigen, in jahrelangen Steigerungen und *Störungen der Regeneration* liegen. Sie können aber auch, wie die Berufskrebs zeigen, in zahlreichen *physikalischen Schädigungen*, wie Hitze, Röntgen-, Radiumstrahlen, ultraviolettem Licht bestehen. Sie können endlich auch, wie die chemischen Berufskrebs zeigen, in einer ganzen Fülle von *chemisch* zum Teil bekannten, wahrscheinlich aber mehr noch unbekanntem *Stoffen* ihre Ursache haben.

9. Zu diesen äußeren Krebsnoxen, die von außen her an den Körper herangebracht werden, kommen fraglos noch zahlreiche, meist unbekannt, *im Körper selbst* bei Störungen des Stoffwechsels, der Hormone, der Fermente usw. *entstehende innere Krebsnoxen*, Krebschäden, auf die wir gerade durch die chemische Verwandtschaft zwischen dem stärkst krebserzeugenden Methylcholanthren und den physiologischen Stoffen des Cholesterins, der Gallensäuren und den Keimdrüsenhormonen hingewiesen werden.

10. Ganz allgemein kann man nach den Erfahrungen mit den Reizkrebsen, Berufskrebsen, mit den großen Unterschieden nahezu aller Krebsarten bei den beiden Geschlechtern, nach den fehlenden überzeugenden Beweisen der Stammbaumforschung, sowie der Statistik, vor allem aber auch nach den Ergebnissen der Zwillingsforschung annehmen, daß *beim Menschen im allgemeinen die Rolle der Vererbung*, so unbestritten sie für einzelne Fälle sein mag, *für die große Mehrzahl der Krebsarten meist weit überschätzt* wird.

Nach allem, was wir heute von so vielen äußeren Krebsnoxen wissen, wird der *Krebs* — sehr viel mehr als ein unentrinnbares Fatum der Vererbung — mehr und mehr zu einem *Tribut*, den der Mensch einerseits *für* die gegenüber unseren Altvorderen *erhebliche Verlängerung unseres Lebens*, andererseits den *vielen Schäden der Zivilisation* und auch des Wohllebens zu zahlen hat.

Aber auch diese Feststellung enthält, so schwer sie noch im Augenblick und für den einzelnen sein mag, für die Menschheit als solche auf die Dauer keinen wirklichen Grund zu grundsätzlicher Resignation, denn ebenso wie der *Krebs* in zunehmendem Maße gegenüber früher *heilbar* geworden ist, so wird er in

immer steigendem Maße *vermeidbar*, vermeidbar nicht nur im Sinne der Gewerbehigiene beim Berufskrebs, sondern vielleicht auch teilweise vermeidbar im Sinne einer die Entstehung krebserzeugender Stoffe im Organismus berücksichtigenden stoffwechselfysiologischen Diät und Ernährungshigiene, eine Richtung, auf die die nahen chemischen Beziehungen zwischen krebserzeugenden Stoffen und Stoffen des menschlichen Körpers nachdrücklich hinweisen.

Schrifttum.

I. Zusammenfassende Arbeiten.

ADAM, C. u. AULER: Neuere Ergebnisse auf dem Gebiete der Krebskrankheiten. Leipzig 1937.

BAUER, K. H.: Mutationstheorie der Geschwulstentstehung. Berlin 1928. — Fortschritte der Vererbungslehre und Geschwulstfrage. Arch. klin. Chir. **152** (1938). — Die Bedeutung der Vererbungsbiologie für das Geschwulstproblem. Strahlenther. **41** (1931). — BORST, M.: Allgemeine Pathologie der malignen Geschwülste. Leipzig 1924.

FISCHER-WASELS, B.: Allgemeine Geschwulstlehre. BETHE-BERGMANN'S Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 14, 2. Hälfte. — Vererbung und Krebsforschung. Leipzig 1931.

KRÖNING, F.: Krebs und Vererbung. Wiss. Woche, Frankf. a. M., Bd. I. Leipzig 1934.

SCHINZ, H. R. u. FR. BUSCHKE: Krebs und Vererbung. Leipzig 1935.

WEITZ, W.: Die Vererbung innerer Krankheiten. Stuttgart 1936.

II. Einzelarbeiten.

AEBLY, J.: Zur Frage der Krebsdisposition und der Vererbung des Krebses. Schweiz. med. Wschr. **1923 II**. — ASKANAZY, M.: Beiträge zu den Beziehungen zwischen Miß- und Geschwulstbildung anlässlich einer Beobachtung einer eigenartigen Schädelhernie mit Lungengliomen. Arb. path. Inst. Tübingen **1908**.

BASHFORD, E. F.: Das Krebsproblem. 2. Leyden-Vorlesung. Berlin, 21. Okt. 1912. Dtsch. med. Wschr. **1913 I**. — BAUER, J.: Das Wesen der vererbaren Krebsdisposition. Beiträge zur klinischen Konstitutionspathologie, XVI. Z. Konstit.lehre **11**, 147 (1925). — Krebs und Vererbung. Wien. klin. Wschr. **1931 I**. — L'hérédité du cancer. Le Cancer **12** (1935). — BENEDETTI, P.: Il problema della disposizione costituzionale al cancro. 2. Conv. naz. per le Lotta contro il Cancero, 1931. — BENEDICT, W. L.: Retinoblastoma in homologous eyes of identical twins. Arch. of Ophthalm. **1929**. — Homologous Retinoblastoma in identical Twins. Trans. ophthalm. Soc. U. Kingd. **27**. — BIRKENFELD, W.: Zur Erblichkeit der multiplen kartilaginären Exostosen. Dtsch. Z. Chir. **1930**. — BITTNER, J. J.: Breast cancer and mother's milk. Relation of nursing to the theory of extra-chromosomal causation of breast cancer in mice. A preliminary report. J. Hered. **28** (1937). — The genetics of cancer in Mice. Quart. Rev. Biol. **13** (1938). — BONNE, C.: The frequency of cancer and its distribution etc. Intern. Kongreß für Krebsbekämpfung, Madrid 1933, Bd. 3 u. Brüssel 1936. — BULKEY, L. D.: Proofs of the constitutional nature of cancer. N. Y. med. J. **114** (1921). — BURKE, M.: Multiple primary cancers. Amer. J. Canc. **27** (1936). — BURKHARD, H.: Gleichzeitige und gleichartige Geschwulstbildung in der linken Brustdrüse bei Zwillingsschwestern usw. Dtsch. Z. Chir. **1922**.

CAIRNS, H. W. B.: Heredity in polycystic disease of the Kidneys. Quart. J. Med. **18** (1925). — CHAMPLIN, H. W.: Similiar tumors of testis occurring in identical twins. J. amer. med. Assoc. **1930**. — CHOLEWA, J.: Krebskrankheit und Vererbung. Z. Krebsforsch. **37** (1932). — CRAMER, W.: Statistical investigations in campaign against cancer. Amer. J. Canc. **29** (1937). — CURTIUS, F.: Erbliche Organminderwertigkeit und Krebsentstehung. Mschr. Krebsbekämpfung **3** (1935). — CUSHING, H. and P. BAILEY: Hemangiomas of Cerebellum and Retina (Lindau's Disease). Arch. Surg. **57** (1928).

DAM, J. VAN: Erblichkeit bei Krebs. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1924 I**. — DOBBERTIN, H.: Der Krebs der Haussäugetiere. Neuere Ergebnisse auf dem Gebiete der Krebskrankheiten. Leipzig 1937. — DOBROVOLSKAIA-ZAVADSKAIA, N.: Quelles conditions devrait réunir pour être valable une étude de l'hérédité des cancers dans l'espèce humaine. Bull. Assoc. franç. Étude Canc. **19** (1930). — DOBROVOLSKAIA-ZAVADSKAIA, N. u. N. SAMSSONOW: Über den Erblichkeitsfaktor bei der Entstehung des Krebses. Mschr. Krebsbekämpfung **2** (1934). — DUKES, C.: Multiple intestinal tumours. A family disease. Eugenics Rev. **25** (1934).

FETSCHER, R.: Krebs und Krebsvererbung. Arch. soz. Hyg. **7** (1932). — FISCHER, W.: Krebs und Rasse. Neuere Ergebnisse auf dem Gebiete der Krebskrankheiten, Leipzig 1937. — FISCHER-WASELS, B.: Die allgemeine Geschwulstdisposition. Acta internat. Ver.igg Krebsbekämpfung **1936**, Nr 3. — Bekämpfung der Krebskrankheit durch Erbpflege. Dtsch. Ärztbl.

1934. — Erbllichkeit und Geschwulstbildung. Dtsch. med. Wschr. 1933 II. — FRAENKEL, A.: Zur Frage der Konstitution der Krebskranken. Wien. klin. Wschr. 1905 II. — FRIBOES, W.: Das Carcinom der Haut mit besonderer Berücksichtigung der Konstitution. Neuere Ergebnisse auf dem Gebiete der Krebskrankheiten. Leipzig 1937.

GOUVEA, H. DE: L'hérédité des gliomes de la rétine. Annales d'Ocul. 143. — GRIFFITH, A. H.: Hereditary Glioma of Retina. Brit. med. J. 23. — Brit. J. Ophthalm. 1. — Trans. ophthalm. Soc. U. Kingd. 37. — GROHMANN, H.: Zur Erbpathologie der RECKLINGHAUSENSCHEN Krankheit. Erbarzt 1939, Nr 2.

HABS, H.: Krebs und Vererbung. (Manuskript.) — HALLIDAY-CROOM, J.: Adenocarcinoma complicating Myomata of the Uterus in Twins sisters. J. Obstetr. 1912. — HEDINGER, E.: Primärer Leberkrebs bei zwei Schwestern. Z. allg. Path. u. path. Anat. 26 (1915). — HIPPEL, E. v.: Über eine sehr seltene Erkrankung der Netzhaut. Graefes Arch. 59 (1904). — HOCHENEGG, J. v.: Med. Klin. 1906 I. — HOFFMANN jr., M. v.: Bericht über einen interessanten Fall von vererbtem Glioma retinae. Ber. 35. Verslg dtsch. ophthalm. Ges. Heidelberg 15. — HOLMQVIST, J. u. A. NELSON: Über multiples Auftreten von Geschwülsten und Gewebsmißbildungen. Z. Krebsforsch. 47 (1938).

JOLKWER, W. J.: Über gleichzeitiges Vorkommen multipler Geschwülste differenter Art. Arch. klin. Chir. 155 (1929). — JOUGHIN, I. L.: Coincident Tumor of the Brain in Twins. Arch of Neur. 1928. — JÜNGLING, O.: Polyposis intestini. Hereditäre Verhältnisse und Beziehungen zum Carcinom. Bruns' Beitr. 143 (1928).

KALK, H.: Magenkrebs vom internistischen Standpunkt. Neuere Ergebnisse auf dem Gebiete der Krebskrankheiten, Leipzig 1937. — KÖNIG, F.: Über das Krebsbereitschaftsproblem vom Standpunkt des Chirurgen. Neuere Ergebnisse auf dem Gebiete der Krebskrankheiten. Leipzig 1937. — KÖRBLER, J.: Vererbung der Krebskrankheit. Z. Krebsforsch. 40 (1934). — Zur Frage der Vererbung und der Kontagiosität bei Krebs. Z. Krebsforsch. 47 (1937). — KRANZ, H.: Tumoren bei Zwillingen. Verh. dtsch. Ges. Vererbungswiss. 1931. — Tumoren bei Zwillingen. Z. Abstammungslehre 62 (1932). — KRÖNING, FR.: Das Krebsproblem vom Standpunkt des Genetikers. Med. Welt 1935, Nr 43. — Das Krebsrezidiv vom Standpunkt der Genetik. Z. menschl. Vererbgslehre 21 (1937).

LEAVITT, F. H.: Cerebellar Tumors occurring in identical Twins. Arch of Neur. 1928. — LEBER, TH.: Über das Netzhautgliom. Münch. med. Wschr. 1911 II. — Die Krankheiten der Netzhaut. GRAEFE-SAEMISCH' Handbuch der gesamten Augenheilkunde, 2. Aufl. 1916. — LEERS, H.: RECKLINGHAUSENSCHE Krankheit und cerebrales Syndrom bei einem höchstwahrscheinlich eineiigen Zwillingpaar. Z. menschl. Vererbgslehre 19 (1936). — LINDAU, A.: Zur Frage der Angiomatosis retinae und ihrer Komplikationen. Acta ophthalm. (Københ.) 4 (1927). — LITTLE, C. C.: The inheritance of a predisposition to cancer in man, Eugenics, Genetics and the Family, Vol. 1. 1923. — LOCKHART-MUMMERY, P.: Cancer and heredity. Lancet 1925. — The origin of cancer. London 1934. — LUCKE, H.: Vererbung ausgedehnter angeborener Anomalien bei einem Fall von RECKLINGHAUSENSCHER Krankheit mit ausgesprochener familiärer Neigung zu psychischen Störungen und Magencarcinom. Klin. Wschr. 1931 II. — LUMIÈRE, A.: La croyance à l'hérédité du cancer basée sur la répétition des cas de tumeurs malignes dans une même famille. Bull. Acad. Méd. Paris, III. s. 115 (1936). — LYNCH, CL. J.: Present aspects of cancer in relation to heredity. Verh. 2. internat. Kongr. Kampf Krebs 1 (1936).

MACCLIN, M. TH.: The hereditary factor in human neoplasm. Quart. Rev. Biol. 7 (1932). — Heredity in cancer, and its value as an aid in early diagnosis. Edinburgh med. J., N. s. 42 (1935). — MARTENSTEIN, H.: Experimentelle Untersuchungen über Strahlenempfindlichkeit bei Xeroderma pigmentosum. Arch. f. Dermat. 147 (1924). — MICKE, FR.: L'hérédité mendélienne des tumeurs chez l'homme. Z. Abstammungslehre 46 (1928). — MÜLLER, R. FR.: Über multiple nicht systematisierte Primärcarcinome und ihre Häufigkeit. Z. Krebsforsch. 31 (1930).

NAGAYO: Statistical studies on cancer in Japan, 1933. — NEWTON, D. R. E.: Glioma of Retina. A remarkable Family History. Austral. med. Gaz. 21. — NICEFORO, A. et E. PIT-TARD: Considérations sur les rapports présumés entre le cancer et la race, d'après des statistiques anthropologiques et médicales de quelques pays d'Europe. Publ. de la Soc. des Nations, III, Hygiène 1926.

OEHLE, F.: Über die Erbllichkeit der ekto-mesodermalen Blastomatosen unter besonderer Berücksichtigung der familiären Hirntumoren. Arch. f. Psychiatr. 105 (1936). — OWEN, S. A.: Glioma retinae. Roy. London ophthalm. Hosp. Rep. 16, 3 (1905).

PAULSEN, J.: Konstitution und Krebs. Z. Krebsforsch. 21 (1924). — PEDERSEN, O. u. H. GEYER: Diskordantes Auftreten von Hirntumoren bei erbgleichen Zwillingen. Zbl. Neurochir. 3 (1938). — PELLER: Die Krebssterblichkeit der Juden. Z. Krebsforsch. 34 (1931). — Über die Krebsmorbidität und Sarkomatose bei Juden und Arabern. Internat. Kongreß Krebsbekämpfung Madrid 1933, Bd. 3. — Rasse und Krebs. Ref. Z. Krebsforsch. 41 (1935). — PEYRON, A., N. KOBOZIEFF et L. ZIMMER: Sur l'hérédité de la neurofibromatose. Bull. Assoc. franç. Étude Canc. 26. — PIETRUSKY, F.: Über das Zusammentreffen von

Gewebsmißbildungen, gutartigen und bösartigen Geschwülsten. Frankf. Z. Path. **28** (1922). — PITTARD: Le cancer et les races humaines. Internat. Kongreß Krebsbekämpfung, Madrid 1933, Bd. 3. — POL: Zwitterigkeit und Geschwulstbildung. Zbl. Path. **35** (1924). — POLLACK: Über die Beziehungen von Entwicklungsstörungen zur Tumorbildung. Klin. Wschr. **1923 I**.

REMMELT: 100 gevallen van baarmoederkranker te Batavia. Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië **75** (1935). — RIEDER, W.: Bösartige Geschwülste verschiedener Art in gleichzeitigen Abständen bei demselben Kranken. Arch. klin. Chir. **135** (1925). — ROCHAT, G. F.: Großhirnangiom bei der LINDAUSCHEN (v. HIPPELSCHEN) Erkrankung. Klin. Mbl. Augenheilk. **86**. — RÖSSLE, R.: Multiple Tumoren und ihre Bedeutung für die Frage der konstitutionellen Entstehungsbedingungen der Geschwülste. Z. Anat. **5** (1920).

SAMTER, B.: Beiträge zur Kenntnis des erbfamiliären Krebses. Arch. Gynäk. **122** (1924). — SAUERBRUCH, F.: Beitrag zur Polyposis des Dickdarms. Zbl. Chir. **61** (1934). — SCHÄFER, G.: Studie zur Heredität, Konstitution und Disposition der Collumcarcinomkranken. Wschr. Krebsbekämpfung **2** (1934). — SCHINZ, H. R.: Krebssterblichkeit in Zürich. Strahlenther. **1933**. — Krebs und Vererbung beim Menschen. Dtsch. Z. Chir. **247** (1936). — SCHINZ, H. R. u. A. SENTI: Gibt es eine Geschlechtsdisposition beim Krebs des Menschen? Festschr. f. ZANGGER, Teil 2. 1935. — SCHMIEDEN: Präcanceröse Erkrankungen des Darms, insbesondere Polyposis. Arch. klin. Chir. **142** (1926). — SCHROEDER, C. H.: Beitrag zur Vererbung der RECKLINGHAUSENSCHEN Neurofibromatose. Bruns' Beitr. **164** (1936). — SCHWYTER, M.: Über das Zusammentreffen von Tumoren und Mißbildungen der Lungen. Frankf. Z. Path. **36**, H. 1 (1928). — SHUBACK, A.: Über Angiomatosis des Zentralnervensystems. (LINDAUSCHE Krankheit.) Zbl. Neur. **46**. — SIEMENS, H. W. u. E. KOHN: Xeroderma pigmentosum. Studien über Vererbung von Hautkrankheiten. IX. Z. Abstammungslehre **35** (1925). — SPANNOCKI, T.: Contributo alla ereditarieta dei fibromi dell'utero. Arch. ital. Ginec. **1899**. — STEINHAUS, J.: Zur Kenntnis der Netzhautgliome. Zbl. Path. **11**, 8 (1900). — STRAUSS, O.: Über Krebs und Krebsvererbung. Med. Klin. **1935 I**. — STRUV u. STEUER: Eine Recklinghausen-Familie. Z. Neur. **125** (1930). — SZONTAGH, F. v.: Über Disposition. Berlin 1918.

TEILHABER: Zur Lehre von dem Zusammenhang der sozialen Stellung und der Rasse mit der Entstehung des Uteruscarcinoms. Z. Krebsforsch. **8** (1910). — THORBAKE: Über familiäres Auftreten von Darmpolyphen. Dtsch. Z. Chir. **126** (1914). — TURNER, O. A. and W. J. GARDNER: Familiar involvement of the nervous system by multiple tumors of the sheaths and enveloping membranes. Hereditary, clinical and pathological study of central and peripheral neurofibromatosis. Amer. J. Canc. **32** (1938).

VELHAGEN, C.: Beitrag zur Kenntnis des Xeroderma pigmentosum. Arch. Augenheilk. **46** (1903).

WAALER, G. H. M.: Über die Erblichkeitsverhältnisse des Krebses auf Grund des vom norwegischen Krebskomitee gesammelten Materials. Norsk. Mag. Laegevidensk. **92** (1931). — WAARDENBURG, P. J.: Das menschliche Auge und seine Erbanlagen. Haag 1932. — WACHTEL, H.: Zur Frage der Erblichkeit des Krebses. Münch. med. Wschr. **1924 I**. — WARREN, S. and O. GATES: Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and an statistical study. Amer. J. Canc. **16** (1932). — WARTHIN, A. S.: Heredity with reference to cancer. Arch. int. Med. **12** (1913). — The further study of a cancer family. J. Canc. Res. **9** (1925). — The nature of cancer susceptibility in human families. J. Canc. Res. **12** (1928). — Heredity of carcinoma in man. Ann. int. Med. **4** (1931). — WASSINK, W. F.: La question de l'hérédité dans le développement du cancer. Verh. I. internat. Kongreß Kampf Krebs **2** (1933). — Cancer et hérédité. Genetica ('s-Gravenhage) **17** (1935). — WASSINK, W. F. et C. PH. VAN RAAMSDONK: L'hérédité du cancer. Neoplasmes **2** (1923). — WEITZ, W.: Studien an eineiigen Zwillingen. Z. inn. Med. **101** (1924). — Über die Erblichkeit des Krebses. Wschr. Krebsbekämpfung **1** (1933). — WELLS, H. G.: Der Einfluß der Erblichkeit beim Krebs. J. amer. med. Assoc. **81**, Nr 12/13 (1923).

A symposium on cancer. Adr. by L. KREYBERG, C. C. LITTLE, M. TH. MACKLIN, E. ALLEN, H. B. ANDERVONT, J. EWING, F. FAILLA, H. COUTARD, W. H. LEWIS, ST. P. REIMANN, J. B. MURPHY u. E. NOVAK. Univ. of Wisconsin Press **1938**.

Namenverzeichnis.

Die in *Schrägschrift* gedruckten Zahlen verweisen auf die Schrifttumsverzeichnisse.

- Aarne, E. 519.
 Abate 71.
 Abaza 419.
 — s. Cathala 494.
 Abbot, F. F. s. K. H. Abbot, 502.
 — K. H. 437.
 Abd u. Aziz Ismail 290.
 Abderhalden, E. 784, 792, 793, 794, 819, 820, 936.
 Abel, W. 535, 536, 540, 559, 642, 1002, 1011, 1036, 1071.
 Abels, H. 969, 987.
 Aberle, S. B. de 1101, 1118.
 Abraham, I. 199, 280.
 Abrahams 701.
 Abrami, P. 775.
 — P. s. F. Widal 524, 819.
 Abramowitz, W. 136, 190.
 Abrikossoff, A u. H. Herzenberg 521.
 Accoyer, E. H. s. Lavergne 1074.
 Achard, P. 305.
 Ackermann, V. 114, 118, 188.
 Acuña, M. 494, 499.
 — M. u. P. Winocur 499.
 Adair 1094.
 Adam, C. u. Auler 1114, 1119, 1174.
 Adametz 1001.
 Adams 107, 108, 109.
 — Eugen 987.
 — Ralph u. E. Churchill 188.
 — s. Hunter 493.
 Adamson, J. D. 447.
 — J. D. u. F. H. Smith 506.
 Adant 299.
 Addis, Th. 875, 876, 923.
 Addison 305.
 Adelsberger 327, 795.
 — L. 363, 370.
 — L. s. F. Schiff 408.
 Adler 910, 928, 981.
 — A. 494.
 — E. 613, 614, 636, 667.
 — O. 769, 817.
 Adlersberg, D. 803, 809.
 Adloff 528, 559.
 Adrian, C. 831, 836, 904, 917, 919, 927, 1137.
 — C. u. A. v. Lichtenberg 919.
 Adson, A. W. u. G. E. Brown 305.
 — s. Simpson 308.
 Aebly, J. 98, 105, 117, 188, 1174.
 Afifi 1130.
 Aghion, H. 521.
 Ahlfeld, Fr. 528, 571, 577, 578, 643, 667, 859, 922, 988, 1017, 1019, 1028, 1036.
 Ahmann s. Diggs 497.
 Aichel 988.
 Ailloux, M. Poum s. Castéran 279.
 Aitken, C. C. 305, 891, 926.
 Aivoli, E. 296.
 Akerren, Y. 728, 812.
 Akesson, S. s. G. Dahlberg, 1037.
 Akune, M. 354, 365, 384, 386, 400, 408.
 — s. Schiff 379, 380.
 Alajouanine s. Chevallier 507.
 Albacht 485, 519.
 Albarran u. Imbert 919.
 — M. 830, 848, 849, 918, 919.
 Alberdi y Goñi, J. M. 694, 809.
 Alberran 635, 667.
 Albot s. Huguenen 303.
 Albrecht, E. 299.
 — H. 975, 977, 990.
 — W. 1, 5, 7, 9, 17, 27, 30, 31, 38, 40, 42, 43, 48, 49, 50, 51, 53, 54, 55, 58, 59, 62, 64, 65, 66, 68, 69, 70, 71, 75, 76, 77, 85, 90, 92, 284, 877, 1071.
 — W. u. P. Bosse 93.
 — W. u. M. Schwarz 93.
 Albu, A. 441, 600, 667, 724, 976.
 Albutt 252.
 Alden, H. S. 429, 430, 497.
 Alder, A. 415, 419, 446, 447, 494, 506
 — s. Schleip 490, 512.
 Aldor v. 602, 667.
 Aldrich, C. A. 1071.
 Alexander 3, 19, 44, 48, 50, 53, 58, 67, 93.
 — u. Neumann 93.
 — u. Tandler 93.
 Alexandresco, G. 317.
 — s. S. Voronoff 332, 409.
 Alexenko, B. u. A. Natansohn 1114.
 Alezais 585, 667.
 Alieff, M. u. R. Reekers 512.
 Allan, W. 253, 290, 744.
 — F. N. u. L. G. Rowntree 802, 821.
 Allbutt, C. 290.
 — T. C. 449, 506.
 — u. Rolleston 490, 518.
 Allemann, R. 917.
 Allen 219, 269, 277.
 — s. Broster 948.
 — u. McCullagh 507.
 — s. Herrell 303.
 — s. Kvale 303.
 — u. Lauderdale 302.
 — u. Pancoast 283.
 Allen, C. M. van 449, 477.
 — C. M. van s. Kimm 516.
 Allen, E. 1094, 1176.
 — E. s. G. E. Brown 302, 305.
 — E., A. W. Diddle, L. C. Strong, T. H. Burford u. W. U. Gardner 1116.
 — E. s. W. U. Gardner, 1116.
 — E. V. u. F. A. Willins 302.
 — F. M. 722.
 — F. M. u. J. W. Mitchell 812.
 Alessandri, C. 138, 143, 190.
 Alliez, J. 803.
 — J. s. H. Roger 823.
 D'Allocco 211, 280.
 D'Almeida, Th. 196, 280.
 Almquist 1055.
 Aloï 302.
 Alons, C. L. 157, 178, 189.
 Alonso, A. 715.
 — A. s. J. A. Urra 816.
 Alport, A. C. 865, 866, 867, 870, 923.
 — A. C. s. Hurst 923.
 Alt 58, 93.
 Altmann 46, 93, 986.
 — M. 812.
 Altschuller, G. 507.
 Alvarez s. Vanzant 506.
 — L. M. 718, 812.
 — W. C. 252, 258, 290.
 — W. C., R. Wulzen u. L. J. Mahoney 294.
 Amagasa 477, 515.
 d'Amato, H. 611, 667.
 Ambard u. Fiessinger 508.

- Ambard, Mercklen, Schmid, Wolf u. Arnovljevitch 812.
Améline, M. 288.
Amersbach 11, 67, 68, 93.
— s. Glaesmer 936.
Aminjew, A. M. 273, 302.
Ammon, O. 961, 988.
Amsel, R., W. Halber u. L. Hirszfeld 400.
Anders, J. M. 508.
Andersen, Oluf 1071.
— Torb. 313, 321, 330, 362, 363, 372, 376, 400.
Anderson u. McCall 524.
— H. B. 486, 489, 497.
— J. P. 521.
— W. W. u. L. R. Ware 497.
Andervont, H. B. 1096, 1105, 1116, 1118, 1176.
Andler, R. 851, 918.
Andres, A. 1079, 1114.
Andresen, P. H. 393, 400.
Andreu, J. s. J. A. Urra 816.
Andrewes, C. H. 1071.
Andry 268, 269, 299.
Angeleri, C. 299.
Angerer, Karl v. 1071.
Anitschkow, N. 247, 248, 288.
Anna, F. J. 564, 578.
Anselmino, K. J. 717.
— K. J. u. Fr. Hoffmann 812.
Antoine, s. Bécèle 1118.
Anton, G. 722.
D'Antonia 1137.
Antonopulos 948.
Aoyama 753, 754.
Apel 975, 990.
Apert, E. 521.
— M. E. 899, 926.
Appel 971.
Apperley, Fr. L. 596, 597, 598.
— F. L. s. J. S. Horsley 522.
— Fr. L. u. J. H. Norris 667.
Aquilar 109.
— Nijensohn u. Guaglianone 188.
Araki, B. 587, 667, 1013, 1036.
Aravantinos, A. 435.
— A. u. G. Delijannis 499.
Arbo, C. O. E. 988.
Arbor 469, 470.
— s. Dameshek 513.
Arce, J. 118, 188.
Archer, B. W. C. 299.
Archibald, R. G. 429, 497.
Ardashnikov, S. N. 469, 472, 473, 513, 514, 518.
Arena, J. M. 497.
Arey, L. B. 1036.
Aries 499.
Armand-Delille 140, 467.
— P. F., A. F. Hurst u. V. E. Sorapure 511.
— u. Kerambrun 190.
— P. F. u. Pierredon 511.
Armknacht, Ph. 571, 573.
— Ph. s. Nitsche 580.
Armstrong 819.
— u. Smith 786.
Arnason, Á. 288, 290.
Arnaud s. Pallasse 307.
Arnocitage s. Hartfall 297.
Arnoeth, J. 490, 506, 512.
Arning, E. 277, 305.
Arnold 582, 667.
Arnovljevitch s. Ambard 812.
Arnsperger, L. 474, 513.
Arntzenius s. de Lange 437, 502.
Aron, H. 770, 817.
Arrak, A. 267, 299.
Arzt, L. u. W. Hausmann 489, 524.
Arzt-Zieler 300.
Asch 948.
Aschkenazy s. E. P. Weil 523.
Aschner, Berta 491, 518, 610, 614, 615, 616, 667, 681, 744, 934, 963, 964, 976, 985, 986, 987, 988, 989, 1137, 1166.
— Berta s. J. Bauer 615, 616, 667, 821.
Aschoff, L. 221, 259, 279, 288, 295, 491, 492, 608, 657, 658, 659, 660, 661, 667, 886, 960, 1132.
Ascoli 626.
Ashby, H. T. 524, 594, 667.
Asher, L. 1071.
Ashman 232.
— R. u. B. I. de Laoreal 286.
Ashton, L. O. 594, 667.
Ashworth s. Underswood 187.
Ask-Upmarck, Erik 623, 624, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 834, 892, 919, 926.
Askanazi, W. 503.
Askanazy, M. 491, 1106, 1118, 1132, 1174.
Assheton, R. 1036.
Assmann, H. 302, 305, 1070.
— H. u. v. Bergmann 490, 492.
Atkinson, F. R. B. 486, 521.
Attinger, E. 208, 212, 229, 237, 248, 280, 284, 286, 288.
Attlee 866, 868, 923.
Atzenhoefer, D. R. u. C. Rife 1036.
Aubertin 722.
— M. Ch. 446, 483, 484.
— Ch., Blanstein u. P. Lehmann 519.
Aubertin, Ch. u. Robert Levy 299, 519.
— M. Ch. u. M. Monquin 506, 508.
Aubourg, P. 621.
— P. s. Lardennois 670.
Audéoud 499.
Auerbach 715, 750, 812.
Augustin, V. 294.
Auler s. Adam 1114, 1119, 1174.
Auricchio, L. 499, 515.
Aurin, W. 485.
— W. s. H. J. Wolf 521.
Authenrieth-Königsberger 728.
Avery, O. T. 365.
— O. T. u. W. F. Goebel 400.
Averbuck, S. H. u. L. Silbert 302.
Axhausen 562, 571, 578.
Aycock, W. Lloyd 1065, 1071.
Ayman, D. 254, 290.
Ayres, W. W. s. W. D. Little 519.
Azevedo, T. de 943, 948.
Baar-Stransky 490, 502.
Babbington 18, 266, 299.
Babes, V. 892, 926.
Babonneix, M. L. 199, 207, 209, 281.
Babudieri, B. 492.
Bacan, C. 101, 187.
Bach, K. s. Jürgens 510.
Bachhuber, L. F. 980.
— s. Cole 992.
Bachmann 986.
Bachrach, R. 834, 840, 866, 919, 923, 1133.
Backmann, W. 636, 638, 667, 668.
Bader, G. B. 895, 897, 926.
Badia-Brandia, M. 254, 290.
Baecker, J. 988.
Baegele 971.
Baelz 959.
Bagg, H. J. 850, 852, 918, 948, 1092, 1094.
— H. J. u. Flora Hagopian 1116.
Bagnall 787, 819.
Bahrtdt 636.
Bailey, F. R. u. K. R. McAlpin 518.
— G. H. 365.
— G. H. u. M. S. Shorb 400.
— H. 497.
— P. 1139.
— P. s. H. Cushing 1174.
Baillie 1045.
Bajo, Carlo 1065, 1071.
Bajpayee, A. P. 305.
Baker s. Blackford 290.
— E. G. St. 635, 667.

- Baker, J. P. s. Horsley, J. S. 522.
 Baku 477.
 Bakwin, H. 909, 928.
 Balado, M. 821.
 Baldrige 465.
 — C. W. u. R. J. Needles 511.
 Baldwin 121, 122, 190, 786, 819.
 — T. 1023, 1036.
 Balgairies, E. 376.
 — E. u. L. Christiaens 400.
 Ballantyne 299.
 Ballerini, G. 821.
 Ballon 110.
 — Singer u. Graham 188.
 Balogh, E. 635, 667.
 Balph, J. 299.
 Baltersby 530.
 Bamatter, F. 419, 494.
 Bamberger 789.
 — s. Cassirer 509.
 — Ph. 1048.
 — Ph. u. H. Lachtrop 1071.
 Bandel 786, 819.
 Banse, H. J. 720, 809.
 Bansi 880, 882, 924.
 Bansillon 834.
 — s. Gayet 920.
 Bantz, R. 520.
 Bar 833, 919.
 Barach, J. H. 254, 258, 290, 294, 812.
 Baráth 451.
 — u. Fülöp 509.
 — E. 680, 800, 821.
 — E. u. A. von Mirgay 290.
 — E. u. P. Weiner 809, 810, 821.
 — J. 302.
 Barber, A. 865, 866, 895, 896, 923, 926.
 — A. s. Chapman 668.
 — H. W. 299.
 Barberi, S. 520.
 Barchasch, P. A. u. B. J. Gurin 521.
 Bard, L. 104, 120, 188, 284, 290, 585, 667.
 Bardeen, C. R. 991.
 Bardeleben, K. v. 264, 296, 961.
 Bardet 696.
 — -Biedl 696, 697.
 Bardin, P. 295.
 Barford, L. J. 299.
 Barfurth 1013, 1036.
 Barié 200.
 — Laubry u. de Lamothe 281.
 Barinstein 515.
 Barker, L. F. 233, 286, 290, 489.
 — L. F. u. W. L. Estes 524.
 Barkow, J. C. L. 571, 578.
 Barlaro, P. M. 515.
 Barlen, F. 226, 284.
 Baron 217, 233.
 Barraquer-Ferré, L. 704.
 — -Simons 700, 704.
 Barrenscheen, H. K. 469, 470, 472, 513.
 Barrett, A. M. 494.
 — s. Leroux 215, 283, 670.
 Barrie, H. J. 793.
 — H. J. s. D. S. Russell 821.
 Barrington 195, 196.
 — s. Stocks 280, 1158.
 Barnfaldi 1028.
 Barron s. Cohen 302.
 — M. E. u. H. Linenthal 302.
 Barrow, W. H. 449, 507.
 Barry, G. u. J. W. Cook 1118.
 — Cook, Haslewood, Hewitt, J. Hieger u. Kennewary 1118.
 Bartel, J. 1069.
 Bartelheimer, H. 723, 812.
 Bartels 985.
 Barth 57, 58.
 — H. 812.
 Barthel 636.
 Bartlett, J. C. 503.
 Barton 233, 236.
 — s. Musser 287.
 Bartsch s. Sitsen 296.
 Barz, Elma 1069.
 Basler 988.
 Basch, F. 723, 812.
 Baserga 499.
 Bashford, E. F. 1150, 1174.
 Basset s. Rocher 786, 820.
 Bastai, P. 467, 511, 655, 667.
 — P. u. G. C. Dogliotti 302.
 Batschwaroff, W. 494.
 Battey, S. u. C. A. Stuart 400, 408.
 Baty, J. M. 432, 434, 435, 499.
 — J. M., K. D. Blackfan u. K. L. Diamond 499.
 — J. M. s. Diamond 502.
 — J. M. u. E. C. Vogt 513.
 Baudouin 1013, 1029, 1036.
 Bauer 502, 514, 518.
 — H. u. J. Meller 515.
 — J. 1, 4, 90, 137, 190, 191, 248, 265, 278, 281, 296, 425, 445, 467, 472, 490, 491, 494, 509, 597, 600, 610, 615, 616, 618, 620, 626, 663, 667, 670, 673, 676, 677, 679, 681, 685, 691, 692, 693, 700, 701, 774, 801, 810, 819, 821, 889, 916, 925, 934, 946, 947, 948, 985, 1036, 1038, 1060, 1069, 1166, 1174.
 — J. u. Berta Aschner 615, 616, 667, 821.
 — J., E. Grafe, W. Nonnenbruch, G. v. Bergmann, L. R. Grote u. A. Gigon 810.
 Bauer, J. u. Medvei 948.
 — J. u. Stein 92.
 — K. H. 4, 5, 18, 25, 38, 297, 348, 400, 478, 479, 515, 608, 620, 667, 848, 849, 905, 918, 977, 1103, 1113, 1114, 1118, 1121, 1122, 1127, 1135, 1136, 1154, 1161, 1174.
 — K. H. u. E. Wehefritz 515.
 — O. 787, 819.
 Bauereisen 1024.
 Baum, E. 515.
 Baumann u. Embden 786.
 — Esser u. Wieland 521.
 — u. Kraske 819.
 — s. Schindler 797, 821.
 — C. A. 1106.
 — C. A. s. H. P. Rusch 1120.
 — H. s. Seitz 282.
 — Th. 521, 784, 812.
 — Th., E. Klenk u. S. Scheidegger 521.
 Baumberger, A. 988.
 Baumeister, W. 207, 281.
 Baumgarten, P. 427, 494, 668.
 Baumgarth, H. 205, 218, 281.
 Baumgartner 585.
 Baumm, H. 847, 918.
 Baur-Fischer-Lenz 92, 110, 189, 278, 282, 284, 306, 490, 494, 515, 574, 579, 667, 818, 916, 918, 920, 922, 923, 927, 929, 984, 986, 988, 1033, 1062, 1070.
 — Hartmann 992.
 — E. 988, 1036.
 — E. u. M. Hartmann 1069.
 Bay-Schmith 1055, 1071.
 Bayer 984, 1018.
 — W. 308, 491.
 Bayon, Le 265.
 — Le s. Troisier 299.
 Beale, C. 277, 305.
 Beard, H. H., Th. S. Roggers u. E. von Haam 1113.
 Becart, A. 503.
 Becher, E. 862, 863, 877, 878, 884, 916, 917, 923, 924, 925, 926.
 — E. u. W. Hülse 923.
 — H. 194, 280, 825, 918.
 — Wolf 825.
 — W. u. R. Lennhoff 918.
 Beck 618, 665, 668.
 — C. 834, 919.
 — E. C. 725.
 — E. C., J. G. Fowler, E. C. König u. B. Bowen 812.
 — J. 93.
 — K. 83, 88.
 Becker 976.
 — G. 442, 503.
 — S. W. 299.

- Becker, W. 699, 810.
 Beckert, W. 448, 506, 507.
 Beckmann 423, 985.
 — u. Jäderholm 494.
 — J. 1036.
 — K. 719, 812.
 — K. s. H. Straub 917.
 Becks, H. 518.
 — H. u. M. Weber 93.
 — H. s. M. Weber 95.
 Bécèle 1106.
 — u. Antoine 1118.
 Beebe, R. T. 442, 448, 449.
 — R. T. u. G. E. Lewis 503.
 — R. T. s. Wintrobe 506, 508.
 Beek, C. H. 136, 190, 266, 297, 299.
 Beer, H. 986.
 Behrend 812.
 Behrendt 88.
 — u. Berberich 93.
 Behrens, W. 821.
 Behrmann, A. 108, 188, 219, 283.
 Bein, G. 565, 578.
 Beitzke 583, 668, 886.
 Bejul, A. u. J. Gelman 524.
 Bell 109.
 — s. Brock 188.
 — A. J., R. H. Kotte, A. G. Mitchell, Th. B. Cooley u. P. Lee 497.
 — E. T. 828, 829, 917, 919.
 — E. T. u. B. J. Clawson 290.
 Belloni, G. 821.
 Bellows, Ch. M. 1106, 1118.
 Beltrano, A. 297.
 Benard, M. 483.
 — M. u. K. E. Rothschuh 520.
 Benarioio, O. 458, 460.
 — O. s. Molli 510.
 Benco-Jones 382.
 Bender, W. 117, 119, 188.
 Bendien, W. M. u. S. van Creveld 515.
 Benedek, L. 302.
 Benedetti, P. 1128, 1166, 1174.
 — P. u. U. de Castro 288.
 Benedetto s. Blasi 187.
 Benedict, F. G. 196, 280.
 — J. 734, 735, 812.
 — J. u. S. Kemény 812.
 — W. L. 1146, 1159, 1174.
 Benedikt, H. 1071.
 Beneke 1166.
 — R. 42, 199, 281.
 Bennett, W. H. 297.
 Benjamins 16, 93.
 Bennecke 578.
 Bennet 265.
 Benoit, W. 302.
 Benson, A. H. 866, 868, 923, 1059.
 Benthin 990, 1036.
 Benze, H. 121, 133, 137, 139, 143, 145, 149, 157, 170, 173, 178, 182.
 — H. s. Ickert 189.
 Beranek s. Jedlicka 504.
 Berberich 88.
 — s. Behrendt 93.
 Berblinger u. Duken 287.
 — W. 242, 243, 799, 800, 821.
 Berckel, G. J. J. van 524.
 Berg 1140.
 — J. 290.
 Bergell 812.
 Berger 637, 668.
 — Adalberto 1071.
 — W. 775, 818.
 — W. u. K. Hansen 818.
 Berggren 12.
 Bergh, Ebbe 1063, 1071.
 Berghaus, Wilhelm 133, 134, 135, 137, 139, 141, 142, 143, 145, 149, 157, 167, 183, 190.
 Berglund 792.
 — s. Looney 820.
 Bergman, Rolf 1071.
 Bergmann, G. v. 248, 278, 288, 290, 525, 604, 605, 607, 608, 609, 610, 641, 661, 662, 667, 674, 678, 680, 681, 691, 702, 717, 750, 810.
 — G. v. s. Assmann 490.
 — G. v. s. Jul. Bauer 810.
 — G. v. s. A. Bethe 294, 524, 916, 1174.
 — G. v. u. G. Katsch 667.
 — G. v. u. R. Staehelin 278, 293, 306, 490, 496, 512, 524, 667, 672, 673, 916.
 Beringer 799.
 — u. György 821.
 Berkson s. Vanzant 506.
 Bermond, A. 769.
 Bermond, A. s. R. Rivoire 817.
 Bern, E. s. Legobbe 191.
 Bernard, Claude 706, 717, 799.
 Bernecker, Liselotte 1062, 1071.
 Berner, O. 833, 834, 836, 917, 919, 921, 947, 948, 1133.
 — O., Ström u. Natvig 919.
 Bernhard, A. 302.
 — Fr. 812.
 Bernhardt, H. 492, 681, 799, 810, 821.
 — R. 694.
 Bernheim-Karrer 437, 502, 966.
 — — u. Grob 502.
 — A. R. u. I. H. Garlock 305.
 Bernstein, F. 178, 325, 327, 341, 343, 344, 345, 346, 348, 367, 369, 385, 398, 400, 452, 454, 491, 1036.
 Bernstein, J. 509.
 — M., M. T. Moore u. D. B. Fischbach 821.
 Bernths, A. 297.
 Bernuth, F. von 515.
 Beronius, H. 489, 524.
 Bertelsen, A. 493.
 Bertelson 290.
 Bertholet, E. 991.
 Bertillon, I. 1016, 1036.
 Bertram, F. 675, 714, 722, 725, 810, 812.
 Besancon s. Villaret 309.
 Best, Harris 723.
 Betervide u. Bianchi 499.
 Bethe, A. 948, 1119.
 — A.-v. Bergmann 294, 524, 1174.
 — A., G. v. Bergmann, G. Emden u. A. Ellinger 916.
 Bethea 452.
 — s. Reznikoff 510.
 Bethel, F. H., R. Isaacs, S. M. Goldhamer u. C. C. Sturgis 491.
 Bettmann 524, 694.
 — s. Zeitz-Kuckenber 299.
 Bétoulières, P. 101.
 — P. s. Lamarque 187.
 Betrano 264.
 Beumer, H. 793, 798, 820, 822.
 — H. u. W. Wepler 820.
 Beutler, A. 425, 494, 506.
 Beverly, B. J. 910, 928.
 Bexelius, G. 524.
 Beyer, R. 246, 288.
 Bezold 44, 45, 56, 64, 82, 84, 93.
 Bézy, P. u. Chatellier 513.
 Bial, M. 817.
 Bialosuknia 315.
 — u. Kaczkowski 330, 401.
 Bianchi, S. 586, 668.
 — S. s. Betervide 499.
 Biasi, de 499.
 Bibb, J. s. Diggs 497.
 Bibus, B. 821.
 Bickel, L. 484, 511, 520.
 Bickenbach, W. 972, 989.
 — W. u. F. Kröning 989.
 Bie, V. 473, 513.
 Biedert 1060.
 Biedl, A. 679, 696, 955, 985.
 Bieling 1048.
 — u. Oelrichs 1071.
 Biello, J. A. 494.
 Bielschowsky, M. 270, 302, 487, 521.
 — M. s. L. Pick 523.
 Bier, A. 271, 302, 848, 849, 918.
 Biermer 438, 503, 513.
 Bigalow, R. s. Huck 493.
 Bigler 86.
 Bilderback 593, 668, 942.
 — s. Rush 948.

- Billings 715.
 Billroth 265, 269, 676, 961, 1167.
 — u. Luecke 580.
 — s. Pitta 990.
 — u. Winiwarter 297.
 Binet, A. 985.
 Bing s. Siebenmann 48, 53, 56, 95.
 — A. 623, 668.
 — L. 850.
 — L. s. G. B. Gruber 919.
 Binswanger u. Schackel 288.
 — M. 503.
 Biörum, A. u. T. Kemp 401.
 Birch, C. L. 515.
 — -Hirschfeld 513.
 Bircher, E. 265, 297.
 Birk, W. 138, 190, 1069, 1071.
 Birkeland, I. W. 503.
 Birkenfeld, W. 42, 562, 563, 567, 570, 571, 573, 574, 575, 577, 578, 579, 943, 946, 948, 959, 961, 986, 1135, 1158, 1174.
 Birkner 986.
 Birnbaum, W., M. Prinzmetal u. Ch. L. Connor 302.
 Bischof 857, 922.
 Bischoff, H. 651, 652, 653, 654.
 — H. u. R. Brühl 668.
 Bishop, L. F. 294.
 — W. F. 412, 493.
 Bittner, J. J. 1090, 1091, 1094, 1099, 1100, 1107, 1108, 1109, 1110, 1116, 1118, 1120, 1171, 1172, 1174.
 — J. J. u. W. S. Murray 1116.
 Björk s. Medvei 301, 491.
 Björklund, A. 115, 188.
 Björnwall 248.
 — s. Lundquist 289.
 Blaauw, E. E. 305.
 Blacher, L. 518.
 Black 16.
 — J. B. 1060, 1071.
 Blackfan, K. D. 435.
 — s. Baty 499.
 — s. Diamond 502.
 Blackford 434.
 — J. M. u. Baker 290.
 — J. M. u. J. N. Wilkinson 290.
 Blackley 16.
 Blair 87.
 Blancstein s. Aubertin 519.
 Bland, E. F. 204, 205, 208.
 — E. F. s. Sprague 282.
 Blasi 97.
 — Benedetto u. A. Gorgone 187.
 Blatz, W. E. 1028, 1036.
 Blaurock, Günter 1071.
 Bleakley, J. 803, 822.
 Blechmann, G. 886, 887, 925.
 — G. s. Lereboullet 814.
 Blechmann, G. u. P. P. Lévy 502.
 — G. u. L. Tavernier 925.
 Blécourt de 1013, 1033.
 Blezinger, O. 305.
 Blinov, N. 354, 386, 401.
 Blixenkron, Moller M. 1066.
 — Moller M. s. Kirchmair 1074.
 Bloch 886.
 — E. 15, 305.
 — E. s. Weil 296.
 — K. 791.
 — K. s. O. Klein 819.
 Bloem, Th. F. 486.
 — Th. F., J. Groen u. C. Postma 521.
 Blondel-Chighin 499, 501.
 Bloom, D. 299.
 Bloomfield, A. L. 447, 506.
 — M. D. 305.
 Blotevogel, H. u. W. 397, 401, 1066, 1071.
 Bluekercken, J. 1036.
 Bluhm, Agnes 665, 668, 780, 945, 948, 949, 961, 984, 986, 987, 991, 1022, 1036, 1062.
 Blum s. Hadorn 512.
 — u. Rubritius 927.
 — V. 267, 299, 860, 891, 892, 902, 915, 922, 926, 928.
 Blumenfeldt, E. 212, 278, 281.
 Blumenthal 770.
 — s. Salkowski 818.
 — F. 299.
 — R. 509.
 Bluntschli, H. 99, 187.
 Boas 232.
 — E. P. s. Levy 286.
 — F. 954, 984, 988.
 — J. 297.
 Bobbio, L. 906, 928.
 Bober 547, 549.
 Bobillo, J. D. 277.
 — J. D. s. Durand 306.
 Boccia, D. 587.
 — D. u. R. Magglione 668.
 Bock 93.
 — H. E. 483, 485, 494, 520.
 — H. E. u. K. Wiede 520.
 — K. A. 255, 257, 290, 308.
 — K. A. s. O. Müller 292.
 Bodansky 87.
 Bodart, F. 810.
 Bode 1064, 1071.
 — O. B. u. H. Heyrodt 507.
 — O. B. u. G. Krumm 507.
 — O. B. u. W. Weisswange 507.
 — P. 872, 874, 923.
 Boedeker 784.
 Böger 879, 923, 924.
 Boehm, H. 1069.
 Böhme 186, 541.
 — A. u. C. Lucanus 192.
 Boehnhardt, H. 100, 187.
 Boehnheim 547.
 Böhning, Frieda 93, 1069, 1071.
 Boeminghaus, H. 859, 922.
 Bönninger, M. 709.
 Boër, H. H. 1017.
 Boerhaave 818.
 Boerhave 771.
 Boeters, H. 928.
 Böttner, A. 509.
 Bogaert, A. s. Flandin 306.
 — L. van 299, 487, 521, 696, 697, 698, 699, 810.
 — L. van u. P. Borremans 810.
 — L. van u. J. H. Scherer 299.
 Bogan s. Morrison 289.
 Bogen 1094.
 Boggs, R. 515.
 Bohnhoff 946, 948.
 Boidin s. Oulemont 496.
 Boissevain, E. 233, 236, 237, 286.
 Rokay 1061.
 Rolaffio, M. 1036.
 Boldin 425.
 Bolk 528, 533, 559.
 — J. 955, 956, 957, 985, 988.
 Boller, R. s. W. Falta 813.
 Bollinger 986.
 Bolten, G. C. 599, 668.
 Bomanno 1125.
 Bommers 594, 668.
 Bonar u. Smith 502.
 Bondarenko, E. s. Valdos 506.
 Bondet 1055.
 Bondi, J. 988.
 — S. 677, 812.
 Bonell, Walter 1071.
 Bonem, P. 712.
 Bonis, P. 515.
 Bonne, C. 295, 1102, 1129, 1174.
 Bonnet 976, 1025, 1026.
 — M. 297.
 Bonnevie, Kristine 6, 56, 93, 698, 948, 1014, 1015, 1030, 1031, 1036.
 — Kristine u. A. Sverdrup 1036.
 Bonnier, G. 938, 948.
 — s. Petterson 949.
 Bonorino, P. C. 599, 668.
 Bonser, G. M. 1094, 1116, 1118.
 Bonveret 290.
 Boone 897, 926.
 Borak, J. 306.
 Borchard 302.
 Borchardt 944, 948.
 — L. 520.
 Bordet, J. 334, 336, 401.
 Bordot, E. 812.
 Borelius, J. 834, 842, 919, 1133.

- Boretti, C. 858, 922.
 Borgboerg, A. u. M. C. Lottrup 503.
 Borgherini, A. 209, 210, 281.
 Borgström, C. A. 1071.
 Bormann, L. v. 1071.
 Borme, C. u. J. H. Sand-ground 1118.
 Bornhardt, M. 686, 810.
 Bornheim 1028.
 Boros, J. v. 494, 503.
 Borowanská-Felklowá 503.
 Borowsky, M. L. 306.
 Borremans, P. s. van Bogaert 810.
 Borst, M. 1133, 1174.
 — M. u. H. Königsdörfer 524.
 Bory, L. 306.
 Borzell, F. F. 499.
 Borzow 489.
 Bosch, B. 565, 578.
 Bose u. Ghosh 787, 789, 819.
 Bosik, L. 190, 1071.
 Bosse 9.
 — s. Albrecht 93.
 Bossert-Rollett 810.
 Bostock, J. 781, 818.
 Boston, L. N. 267, 269, 299.
 Bostroem 656.
 Bott s. Guthmann 992.
 — H. P. 140, 190.
 Bottema, C. W. 299.
 Bottomley, A. C. u. C. C. Twort 1119.
 — A. C. s. C. C. Twort 1120.
 Bouchard 681, 691, 726, 742, 810, 818.
 Bouchardat 767.
 Boucomont s. Villaret 309.
 Bouley s. Duvoir 300.
 Boulin, R. 718.
 — R. s. Labbé 814.
 — R., Uhry u. Kaplan 812.
 — R. u. P. L. Violle 818.
 Boupunt 88.
 Bourdellès u. Jalet 101.
 Bouterweck, H. 1036.
 Boveri, Th. 1112, 1121.
 Bowcock, H. M. 710, 724.
 Bowen s. Beck 812.
 — B. 725.
 — B. D. u. E. C. Koenig 288.
 Bowler s. Giffin 504.
 Bowman 1145.
 Boyd 339, 386.
 — L. G. 340.
 — W. C. 340, 401.
 — W. C. u. D. Feldmann 401.
 — W. C. u. E. H. Tayian 401.
 — W. C. u. E. W. Walker 401.
 — W. C. s. L. C. Wyman 410.
 Boyland, E. u. H. Burrows 1119.
 Boynton, Ruth E. 985.
 Bozzi 17, 93.
 Braasch 834, 844, 919.
 Bracken, H. v. 1036.
 Bradford, W. L. 432, 434, 435.
 — W. L. u. J. Dye 499.
 — W. L. s. Whipple 501.
 Bradlaw 530.
 Brändli, S. 494.
 Braeucker, W. 302, 306.
 Bräunig, K. 421, 494.
 Brahn, B. 364, 365.
 — B. u. F. Schiff 378, 379, 381, 401.
 — B., F. Schiff u. F. Weinmann 401.
 — R. 364, 365.
 Braid u. Hickman 787, 819.
 Braithwaite, J. V. 948.
 Braman, F. 277, 306, 571, 578.
 Bramwell, B. 503.
 Brand 196, 197.
 — E. 791, 794, 820.
 — E. s. Green 820.
 — Ph. u. M. Werner 280.
 Brandau, G. M. 497.
 Brandenburg, F. 502, 513, 514.
 Brander, T. 570, 571, 578, 580, 1022, 1036, 1071.
 Brandes, Th. 1021, 1022, 1036.
 Brandt 838, 920, 1140.
 — M. 1106, 1119.
 — W. 1071.
 Brat, H. 817.
 Brattström 1028, 1031, 1033, 1036.
 Bratusch-Marrain, A. 594, 668.
 Brau-Tapie, J. 265, 297.
 Brauch, Ch. F. s. Morton 1119, 1120.
 Brauer 992.
 — L. 102, 103, 104, 187.
 Braun s. Chiari 1037.
 — Hofmeier u. Holzhausen 1070.
 Braun, C. 778, 818.
 — E. 513.
 — E. u. F. Schellong 290.
 — G. 1041.
 Brauns, L. 970, 1021, 1023, 1036.
 Braus, H. 988.
 Bravais 615.
 Bray 16, 909.
 — G. W. 928.
 Bredt 933.
 — H. 198, 199, 200, 279, 281, 282.
 Breemen, J. van 772, 818.
 Brehmer 134, 143, 146, 150, 157, 190.
 Breider, H. 1089, 1115.
 — H. u. R. Seeliger 1115.
 Breitbach, A. s. Diehl 190.
 Breitschu, A. 290.
 Bremer, F. W. 439, 440, 442, 443, 503, 908, 912, 928.
 Brendle, E. 594, 668.
 Brennemann, J. s. Cooley 497.
 Bresadola, G. 290.
 Breslau, E. 986.
 Bretonneau 1055, 1070.
 Breus, C. u. A. Kolisko 987.
 Bridges 931.
 — C. B. 1085.
 — C. B. u. T. H. Morgan 1115.
 Brieger, H. 308.
 Briggs, J. F. 451.
 — J. F. s. Oerting 510.
 Bright, Richard 861, 923.
 Brill 287, 865.
 — u. Libmann 923.
 — -Mandlebaum-Libman 486, 521.
 Brimblecombe, S. L. 586, 668.
 Brinck, Oswald 1071.
 Brinker, J. A. H. 1071.
 Britten, R. H. u. L. R. Thompson 288.
 Broadbent, W. H. 252, 290.
 Broca 961, 979, 986, 1154.
 Broches, Daniel 1071.
 Brochier s. Péhu 502.
 Brock 38, 64, 109.
 Brock, B. W. u. J. C. Bell 188.
 Brockbank, W. 439, 442, 509.
 — s. Wilkinson 504, 506.
 Brockman s. Hirszfeld 94, 1073.
 Brockmann, H. 8, 314, 330, 460, 463, 464, 509.
 Broders, A. C. 906, 928.
 Broekmann, J. s. E. Janzen 822.
 Broemser, K. 201, 202, 281.
 Brohmann 1057.
 Broman, I. 1024, 1026, 1036.
 Brogsitter, Ad. u. H. v. Kress 520.
 Bromann, J. 117, 571, 621, 668.
 Bronner, A. 913, 914.
 — A. s. Healy 928.
 Brook, van den 571, 579.
 Brophy, T. 42, 567, 579.
 Brost, Kurt 987.
 Broster, L. R., C. Allen u. H. Vines 948.
 Broussais 603, 668.
 Brouwer, R. 521, 522.
 Brower 487.
 — s. Quix 94.
 Brown 710, 1061.
 — s. Adson 305.
 — s. Horton 303.
 — s. Levine 286.
 — Morrison u. Meyer 502.
 — G. E. 233, 234, 269, 277, 306.
 — G. E. s. Allen 305.
 — G., E. V. Allen u. H. R. Mahorner 302.
 — G. E. u. H. Z. Giffin 509.
 — G. und M. S. Henderson 302.

- Brown, G. E. s. Simpson 308.
 — M. R. 503.
 — O. H. s. Engelbach 509.
 Browne, Z. Earl 497.
 Brownson 5.
 Bruce s. Perry 279.
 Bruch, A. s. Marinesco 309.
 Bruck, C. 795, 821.
 — M. s. K. v. Neergaard 818.
 Brückner 831, 833, 839, 920, 1133.
 Brügger 513.
 Brühl, R. 84, 92, 93, 651, 652, 653, 654.
 — R. s. H. Bischoff 668.
 Brüning u. Schwalbe 1070.
 — F. 623, 668, 672.
 Bruenn 232.
 Brugsch, J. 524.
 — Th. 221, 222, 224, 255, 278, 279, 284, 294, 490, 506, 507, 515, 691, 709, 775, 776, 818, 1072.
 — Th. s. Kraus 278, 306, 490, 510, 524, 670, 928.
 — Th. u. F. H. Lewy 290, 579, 929, 988, 1070.
 — Th. s. Morawitz 304.
 Brulé u. Le Gendre 494.
 — s. Widal 524.
 Brumm, P. 447, 507.
 Brumpt, E. 1103, 1119.
 Brun, Routier u. Jelaguir 668.
 Brunelli, G. 1036.
 Bruner, E. 140.
 — E. u. St. Wasowicz 190.
 Brunius, F. E. 364, 401.
 Brunner 3, 58, 93.
 Bruns 637.
 — V. v. 566, 579.
 Brunson, C. W. 494.
 Bryce 1024.
 Bryhni, Haakon 1072.
 Bryn, H. 969, 988.
 Bublitschenko 970, 989.
 Buchanan 866, 869.
 — G. s. Eason 923.
 — J. A. 747, 812.
 Buchbinder, L. 401.
 Buchem, van F. P. S. 447, 507.
 Buckley, S. S. 943.
 — S. S. s. MacPhee 949.
 Buckman, Th. E. 518.
 — Th. E. s. Minot 510.
 Bucura 479, 515.
 Buday, L. v. 294.
 Budin 988.
 — und Ribemont 988.
 Budinger, K. 297.
 Bücher, M. 288.
 Büchner 605, 607, 609, 668.
 Buechner 836, 920.
 Büdinger 265, 266.
 Bühler, E. 376, 401.
 — E. u. F. Lenz 1072.
 — K. 115, 188.
- Büngeler, W. 513.
 Buerger, L. 269, 302, 303, 304, 305.
 Bürger, M. 446, 485, 506, 521, 717, 722, 812.
 Bürgi 946, 948.
 Büttner, H. E. 812, 830, 831, 847, 852, 917, 918, 920, 922.
 Buhl s. Hecker 1038.
 Buining 1072.
 Bulato s. Concepcion 290.
 Bulkey, L. D. 1166, 1174.
 Bull, P. 832, 834, 842, 920, 1133.
 Bulloch, W. 475, 935, 939, 947.
 — u. Fildes 515, 517.
 Bullock, F. D. 1081, 1082, 1083, 1101, 1102, 1103, 1105, 1106, 1107.
 — F. D. u. M. R. Curtis 1114, 1119.
 — F. D. s. W. F. Dunning 1119.
 Bumke-Foerster 278.
 Bumm, E. 964, 1015, 1023, 1024, 1030, 1036.
 Bunak, V. V. 1036.
 Bunce, A. H. 723, 729.
 — A. H. u. M. S. Dougherty 733, 812.
 Bunge 269, 962.
 Bunting, C. H. 831, 833, 837, 920.
 Burckard 637.
 Burford, T. H. s. E. Allen 1116.
 Burg, te 1026.
 Burgdörfer 1124.
 Burger 831, 834, 920.
 — G. C. E. 512.
 Burgess 940.
 Burgh, de s. Daly 923.
 Burghard, E. 872, 873, 874.
 — E. s. S. Meyer 924.
 Burhaneddin, A. 261, 295.
 Burke, M. 1167, 1174.
 Burkhard s. Hagenbeck 987.
 — H. 961, 975, 986, 990, 1158, 1174.
 Burkhardt 67.
 — s. Laewen 670.
 — -Oppikofer 67, 68, 93.
 Burmeister, J. 524.
 Burns, E. L. 1093, 1094.
 — E. L., M. Moskop, V. Suntzeff u. L. Loeb 1116.
 — E. L. s. M. Moskop 1117.
 — E. L. s. V. Suntzeff 1117.
 Burón, F. A. 365, 387, 401.
 Burr, H. S. 723, 1092.
 — H. S., L. C. Strong u. G. M. Smith 1116.
 — H. S., S. M. Smith u. L. C. Strong 1116.
- Burrows, H. 1094, 1116, 1119.
 — H. u. J. W. Cook 1119.
 — H. s. E. Boyland 1119.
 Burwinkel, O. 208, 209, 233, 236, 249, 281, 286, 288.
 Busch 964.
 — zum 948.
 Buschiro 265, 297.
 Buschke, Fr. 1138.
 — Fr. s. H. R. Schinz 1114.
 — Fr. s. Schinz 691, 1174.
 Busco 207, 209, 281.
 Busse 849, 918.
 Bussmann, W. 390.
 — W. s. P. Dahr 401.
 Butenandt, A. 1104, 1119.
 Butschi 942.
 Buttersack, P. 623, 668.
 Buttu, G. s. Marinesco 309.
 Bychowsky, Z. 486, 521.
 Bywaters, E. G. L. 499.
- Caballero 585.
 — s. Oettinger 671.
 Cabot, R. C. 473, 503.
 Cacciapuoti 499.
 Caccini, M. V. 503.
 Cachera s. Villaret 309.
 Cachin 803.
 Cadbury 252, 290.
 Cade 417.
 — u. Chalier 494.
 — s. Levy 101.
 Cady u. Schrader 515.
 Caffey, J. 494, 497, 499.
 Cahan, J. M. 586, 668.
 Cahill, G. F. 794.
 — G. F. s. Green 820.
 — J. A. jr. 302.
 Cairney, J. 187.
 Cairns, H. W. B. 829, 831, 833, 834, 837, 842, 843, 844, 920, 1133, 1174.
 Caldera, Z. 67, 93.
 Callens 100.
 — s. Deherripon 187.
 Callmann 975, 990.
 Calmann, A. 262, 295.
 Calteux 545.
 Camerer, J. W. 110, 169, 227, 581, 616, 617, 619, 625, 626, 668, 688, 689, 690, 691, 702, 703, 806, 822, 875, 876, 941, 948, 984, 1058, 1059, 1068.
 — J. W. u. R. Schleicher 188, 190, 284, 638, 639, 668, 810, 923, 1072.
 Cameron, J. C. 513.
 Camgati 587.
 Caminopetros, J. 432, 433, 436, 499.
 Caminopetros-Lehndorff 433.
 Cammidge, P. J. 743, 747, 751, 752, 770, 802, 812.

- Cammidge, P. J. u. H. A. M. Howard 817.
 — P. J. s. H. A. Howard 814.
 Camp, de la 199, 208, 281.
 Campbell 242, 287.
 — J. 415, 418, 494.
 — J. u. E. Warner 494.
 — J. M. H. 506, 513.
 — M. u. J. W. Shackel 284.
 — R. M. s. Davidson 507.
 Camus u. Dreyfuss 499.
 Canard, E. 564, 579.
 Canculescu 453, 458.
 — u. R. Hirsch 509.
 Candee, C. F. 1105.
 — C. F. s. M. C. Reinhard 1120.
 Candia, S. de 288, 719.
 Canella, C. 432.
 — s. Ravenna 501.
 Cantoni 421, 742, 779.
 — u. Milani 494.
 Capper, A. 499.
 Carbonel 836, 920.
 Cardis, F. 121, 151, 156, 165.
 — F. u. A. Joannette 190.
 Cardozo, W. W. 497.
 Carey, H. W. 202, 203, 281.
 — s. Schneider 505.
 — Smallwood, W. s. E. M. Hickmans 820.
 Carioba s. Müller 991.
 Carl 439.
 Carless 961.
 Carnett, J. B. 497.
 Carozzi 980, 992.
 Carp, L. 306.
 Carpenter 586, 668.
 Carr, J. G. 503.
 Carrau, A. 1067.
 — A. u. R. Etchelar 1072.
 — A. u. Etchevery 499.
 Carredu 499.
 Carrez 834, 920.
 Carrié, C. 489, 524.
 — C. s. K. Hoesch 525.
 Carrière 25.
 Carstens 594, 668.
 Carter 864.
 — s. Osman 924.
 Carugati 217.
 — s. Pezzi 283, 671.
 Carus, Victor 1037.
 Case, T. I. 430.
 — s. Feingold 500.
 Cason 233, 286.
 Casper, Leopold 903, 904, 916, 927.
 Cassano, C. s. F. Galdi 810.
 Cassel, J. 207, 212, 213, 226, 281, 284.
 Cassirer, R. 275, 276, 277, 278, 306, 598, 668.
 — R. u. R. Hirschfeld 306.
 — u. Bamberger 509.
 Castagnari 435, 499.
 Castana, V. 306, 497.
 Casteigne 872, 886.
 — u. Rathery 923, 925.
 Castéran, R. u. M. Poum Ailloux 279.
 Castex, M. 115, 116, 252, 290, 509.
 — M. u. F. Mazzei 188.
 — M., Egidio Mazzei u. O. Vaccarezza 188.
 Castle, W. B. 438, 444, 447, 451, 464, 465, 503.
 — W. B. u. T. H. Ham 503.
 — W. E. 314, 969.
 — W. E. u. C. E. Keeler 330.
 — W. E. u. I. C. Keeler 404.
 Castro, de s. Benedetti 288.
 Catel, W. 518.
 Cathala 419.
 — J. u. P. Ducas 518.
 — J., Ducas u. Abaza 494.
 Catholica 1028.
 Cato 486.
 — s. Reiss 523.
 Cattaneo, D. 306.
 — L. 467, 511, 524.
 Caulfield, E. J. 594, 668.
 Cavalcanti, R. 308.
 Cavazutti, A. 349.
 — A. s. L. Lattes 405.
 Cawadias, A. P. 302.
 Ceelen, W. 273, 302.
 — W. u. E. v. Redwitz 302.
 Cellier 290.
 Cerkasov, A. 1061, 1072.
 Cervia, Tomas 101, 187.
 Cerza 499.
 Chabaud, A. s. N. Kossovitch 405.
 Chabrun s. Ribadean-Dumas 1076.
 — s. Zoeller 1078.
 Chalier, J. 417.
 — J. s. Cade 494.
 — J. s. Leclerc 516.
 — J., J. F. Martin u. H. Naussac 520.
 Chambardel s. Dubreuil 217, 283.
 Chamberlain 290.
 Champendal, M. 297.
 Champlin, H. W. 1158, 1159, 1174.
 Chand, A. 944, 948.
 Chapman, A. W. u. A. Barber 668.
 Chapot 219.
 — u. Prévost 283.
 Charcot 687, 750, 772, 776.
 Charkow, A. A. 196, 280.
 — A. A. s. Stefko 293.
 Chase, M. W. 365, 391, 392.
 — N. W. s. K. Landsteiner 405.
 Chatellier s. Bézy 513.
 Chaudre, L. 447, 507.
 Chauffard, A. 224, 284, 416, 417, 1045.
 — A. u. Fiessinger 494.
 Cheadle 226, 227, 284.
 Chelius, v. 515.
 Cheney, G. 493.
 Chervin 21.
 Chester, W. 822.
 Chevallier, P., Alajouanine u. W. Stewart 507.
 — P., Colin, Gorso u. Ély 499, 506.
 — P. u. Z. Ély 507.
 — P. Z. Ély u. A. Fiehrer 507.
 — P. Foubert u. W. Stewart 508.
 — P. u. R. Goldberg 515.
 — P. u. Fr. Montier 504.
 — P. s. E. P. Weil 523.
 Chew, W. B. s. Stetson 518.
 Chiari, Braun u. Späth 1037.
 — H. 812.
 — O. 268, 269, 299, 686.
 Chiarugi, G. 1037.
 Chighin s. Blondel 499, 501.
 Ching, R. E. 429.
 — R. E. u. L. W. Diggs 497.
 — R. E. s. Diggs 497.
 Chodkevie, S. 297.
 Chodkowska, S. 114, 188.
 Cholewa, Jos. 1118, 1152, 1154, 1156, 1166, 1169, 1174.
 Choremis, K. 436.
 — K. u. G. Spiliopulos 499.
 Chouraqui, A. 306.
 Christensen, L. 401.
 Christiaens, L. 376.
 — L. s. E. Balgairies 400.
 Christian, H. A. 509.
 — H. A. s. Schüller 823.
 Christiansen 686, 695.
 Christman, H. E. 306.
 Christof, N. 520.
 Churchill 107, 108, 109.
 — s. Adams 188.
 Chvostek 524.
 Chwalla, Rud. 834, 849, 851, 852, 858, 890, 902, 904, 906, 910, 917, 913, 919, 920, 922, 926, 927, 928.
 Ciarrocchi, L. 903, 927.
 Ciocco 227.
 — s. Read 285.
 Ciotala 1128.
 Cirio, L. 467, 511.
 Citron 547.
 Clairmont, Denk, Haberer u. Ranzi 669.
 Clapp, D. B. s. Morton 1119, 1120.
 Clarke s. Garrod 819.
 Clasen, E. F. 265, 297.
 Classen, R. 491.
 Clauberg, K. W. 391, 401.

- Clausen, J. 382, 384, 386, 387, 390, 401.
 — V. s. O. Thomsen 409.
 Claussen F. 189, 210, 227, 279, 281, 284, 491, 572, 573, 579, 611, 638, 668, 745, 818.
 — F. u. F. Steiner 284.
 Clawson s. Bell 290.
 Clay, R. H. 822, 803, 804, 809.
 Clément, R. s. Lesné 522.
 Cleminson, J. 86, 93.
 Clerc, A. 513.
 Clerici Bagozzi, U. u. G. Dondi 499.
 Clivio 975, 990.
 Closs 227, 240, 245, 284, 287, 603, 668, 866, 923.
 Clou 864.
 — s. Osman 924.
 Cloudman, A. M. 1098, 1101, 1109, 1110, 1121.
 — A. M. u. C. C. Little 1116.
 — A. M. s. C. C. Little 1118.
 Cobb 68.
 Cobet, R. u. K. Gutzeit 490.
 Coca, A. 353.
 — A. u. H. Klein 401.
 Cochol, E. u. O. Kudrjašova 308.
 Cockayne, D. K. 697.
 — E. A. 586, 587, 594, 632, 667, 668, 670, 671, 672.
 Coenen, H. 42, 562, 577, 579.
 Cohen, S. S. u. M. E. Barron 302.
 Cohn 1016.
 — I. 792, 820.
 — P. 136, 190.
 — Th. 928.
 Cohn s. Chevalier 499, 506.
 Cohnheim 776, 1134.
 Cole, L. J. 980, 992.
 — L. J. u. L. F. Bachhuber 992.
 Colin s. Chevalier 499, 506.
 Collens, W. S. s. Wilensky 272, 305.
 Coller s. Maddock 304.
 Colley, F. 635, 637, 667, 668, 669, 670, 672, 673.
 Collier 1064.
 — W. 486, 521.
 Collins 1139.
 Collis 834.
 — u. Hevetson 920.
 Colman, W. S. 277.
 — W. S. u. J. Taylor 306.
 Colmes, A. s. Dameshek 520.
 Comby, J. 308, 497, 499, 636, 668.
 Concepcion u. Bulato 290.
 Condorelli 279.
 Conitzer, E. H. 518.
 Conner, H. M. 232, 439, 440, 441, 504, 505.
 — H. M. u. Holt 286.
 Connor s. Birnbaum 302.
 O'Connor, V. J. 943.
 — V. J. u. B. C. Corbus 949.
 Conrad, K. 279, 909, 928.
 Conradi 1051.
 Constam, G. R. 711.
 Contreras, O. N. u. J. A. Salaber 297.
 Conybeare, E. T. s. J. L. Witts 519.
 Cook, J. E. u. J. Meyer 493.
 — J. W. 1103, 1104, 1119.
 — J. W. s. G. Barry 1118.
 — J. W. s. H. Burrows 1119.
 — J. W., C. Hewett u. J. Hieger 1119.
 — J. W., J. Hieger, E. L. Kenneway u. M. V. May-nord 1119.
 Cooke 17, 227.
 — s. Garrod 284.
 — u. Meyer 497.
 — J. V. 429.
 — J. V. u. J. Keller Mack 497, 498.
 Cooley, Th. B. 419, 421, 422, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 494, 495, 499.
 — s. Bell 497.
 — Th. B. u. J. Brennemann 497.
 — s. Jaksch 499, 501.
 — Th. B. u. P. Lee 497, 499.
 — Th. B., E. R. Witwer u. P. Lee 497, 499.
 Coombs 233, 234, 235, 286.
 Cooper 201.
 — u. Englenot 281.
 — s. Mather 101.
 — Carl 1072.
 Copello s. Velasco Blanco 501.
 Coplin, L. 892, 926.
 Corbus 943.
 — B. C. s. O'Connor 949.
 Corcan, P., Ch. Oberling u. G. Dienst 521.
 Cori, F. 1093, 1116.
 Corneleac s. Graçoski 1073.
 Corner 1037.
 Corning, H. K. 847, 918, 1037.
 Corda, D. 508.
 Cordey s. Debré 207, 281.
 Corradi 1028.
 Corrigan 428.
 — J. C. u. J. W. Schiller 497.
 Corten, M. 394.
 — M., S. F. Rosenthal 407.
 Cory, B. 1037.
 Coryn, G. 491.
 Cosack, G. 1072.
 Coshing, H. B. 1072.
 Coste, F. 782.
 — F. u. A. Grigaut 818.
 Coudray, J. 262, 295.
 Courty 955.
 Cousin, M. 518.
 Coutard, H. 1176.
 Cowan, J. 232, 286.
 Cowdry, E. v. 288, 294.
 Cowen, M. 749, 812.
 — S. O. 426, 494.
 Cowgill, G. R., s. D. Meinick 406.
 Crafoord s. Giertz 295.
 Craig, D. M. s. Stockard 993.
 Cramer, H. 247, 288.
 — W. 1092, 1102., 1123, 1129, 1174.
 — W. u. E. S. Horning 1116.
 Crandall, N. F. 515.
 Crane, M. M. s. Sandford 519.
 Crawford 205, 206.
 — s. McDougall 304.
 — u. Weiss 281.
 — R. H. 835, 842, 920.
 — J. W. s. Foulis 516.
 — R. u. R. Williamson 500.
 Creveld, van 437.
 — van S. s. Bendien 515.
 — van u. Heybroek 502.
 Crew, F. A. E. 945, 1037.
 — F. A. E. u. W. C. Miller 948.
 Croes, J. P. 299.
 Crome, W. 384, 389, 401.
 Crossetti, L. 462, 509.
 Crouch, J. H. 1066, 1072.
 Croucher 1045, 1062.
 Crowden, G. P. 1037.
 Cruickshank 252, 291.
 Crzellitzer 1037.
 Cserna, St. 273, 302.
 Cullen, W. 772, 818.
 Cullère 928.
 Cumming, R. E. 834, 836, 842, 920.
 Cunningham, B. 567, 579.
 Curschmann, H. 215, 257, 268, 277, 283, 288, 294, 299, 301, 305, 306., 307, 421, 451, 453, 456, 469, 472, 473, 494, 504, 509, 513, 518, 584, 586, 668, 716, 722, 724, 812.
 — H. s. Matthes 490, 495.
 Curth s. Wirth 95.
 Curtis, M. R. 1081, 1082, 1083, 1101, 1102, 1103, 1105, 1106, 1107.
 — M. R. u. F. D. Bullock 1119.
 — M. R., F. D. Bullock u. W. F. Dunning 1114.
 — M. R., W. F. Dunning u. F. D. Bullock 1119.
 — M. R. s. F. D. Bullock 1114, 1119.
 — M. R. s. W. F. Dunning 1119.
 — S. 729

- Curtis, W. St. 733, 812.
 Curtius-Kranz 1028.
 Curtius, Fr. 18, 93, 96, 193, 195, 196, 227, 229, 239, 248, 249, 250, 251, 254, 264, 265, 266, 268, 269, 288, 297, 299, 618, 632, 638, 643, 657, 667, 678, 698, 723, 749, 750, 751, 753, 769, 812, 826, 840, 875, 876, 908, 909, 912, 913, 917, 928, 929, 966, 1026, 1027, 1028, 1029, 1030, 1031, 1032, 1033, 1034, 1035, 1037, 1058, 1068, 1170, 1174.
 — Fr., Engel, Marx u. Siebeck 291.
 — Fr. u. G. Korkhaus 280, 284, 287, 291, 294, 297, 638, 643, 668, 913, 923, 1072.
 — Fr. u. I. Lorenz 912, 913, 920, 928.
 — u. K. F. Pass 297.
 — Fr. u. E. Scholz 297.
 — Fr. u. R. Siebeck 491, 1070.
 — Fr., F. K. Störing u. K. Schönberg 812, 912, 913, 928.
 — Fr. u. O. v. Verschuer 1037.
 Cushing 838, 920.
 — E. H. u. A. P. Stont 521.
 — H. 684, 717, 1139.
 — H. u. P. Bailey 1174.
 Cuthbert, C. F. 787, 789, 819.
 Czarniecki 169.
 Czellitzer, A. 491.
 Czernecki, W. 610, 668.
 Czerny 1060.
 Czoniczer, G. 291.
 Czyborra, A. 515.
 Daan, A. 99, 101, 187.
 Dabbert 547.
 Dabney, T. S. 208, 281.
 Daffner 952, 984.
 Dafoe, A. R. 1028, 1037.
 — A. R. s. MacArthur 1039.
 Dagnini, G. 279.
 Daguerre 515.
 Dahlberg, G. 325, 571, 579, 953, 1012, 1016, 1017, 1021, 1031, 1032, 1033, 1037.
 — G. u. S. Akesson 1037.
 Dahr, P. 315, 317, 326, 330, 336, 356, 373, 380, 388, 390, 401.
 — P. u. W. Bussmann 401.
 — P. u. H. Lindau 401.
 — P. u. Rommel 336, 401.
 Daland s. Strauss 493.
 Dale, G. C. 497.
 Dalla Palma, M. 467, 512.
 — valle Alberto 623, 668.
 — Volta, A. 435, 500.
 Dal Maso, P. 306.
 D'Almeida 169.
 Daly, J. 863.
 — J., de Burgh u. H. Schild 923.
 Dam, J. van 1156, 1174.
 Dambélé, K. 295.
 Dameshek, W. 469, 470.
 — W. u. A. Colmes 520.
 — s. Pollock 493, 498.
 — Savitz u. Arbor 513.
 Danforth 691.
 Danicico 834.
 — s. Teposu 921.
 Daniels 291.
 Danniger, H. 306.
 Dany s. Laubry 520.
 Darby, G. E. 339.
 — G. E. s. R. Gates Ruggles 403.
 Daresté, C. 214, 283.
 Da Rin, O. u. E. Vialetto 294.
 Darling, R., F. Parker jr. u. H. Jackson jr. 520.
 Darwin, Ch. 1037.
 Dauber 602, 668.
 Dauer, C. C. 1072.
 Dauwe, F. 612, 668.
 Davenport 85, 91, 954, 1138, 1154.
 — Milles u. Frink 93.
 — C. B. u. G. L. 988.
 — Ch. B. 1012, 1015, 1020, 1031, 1035, 1036, 1037.
 — G. L. s. C. B. Davenport 988.
 David, M. v. 989.
 Davidsohn 834.
 — s. Jacob 920.
 Davidson, E. C. u. J. McQuarria 515.
 — L. S. P. 504, 518.
 — L. S. P., H. W. Fullerton u. R. M. Campbell 507.
 Davies, H. 693, 694, 810.
 Davis, Albert D. 571, 579.
 — D. u. S. Weiss 284.
 — H. H. 225, 306, 593, 668.
 — W. 938, 948.
 Davison, Ch. u. Sh. A. Jacobson 522.
 — W. C. 909, 928.
 Dawson 227, 254, 291, 426.
 — u. Penn 494.
 — M. H. u. T. L. Tyson 284.
 Debenedetti, E. 787, 789, 819.
 De Blasi, A. 302.
 Debré-Fanconi 794.
 Debré, R. 119, 236, 422, 427, 651, 653.
 — R., Cordey u. Olivier 207, 281.
 — R., M. Lamy, G. Sée u. St. Schrameck 494.
 — R., M. Lamy, M. Mozer, G. Sée u. S. Kaplan 494.
 Debré, R., Julien Marie u. M. Mignon 188.
 — R., M. Julier, P. Soulier u. P. de Font-Réaulx 286.
 — R., G. Semelaigne u. M. Lamy 668.
 — R. u. Ph. Seringe 668.
 Debrunner 562.
 Decastello, A. v. 338, 439, 469, 470, 504, 513.
 — A. u. A. Sturli 401.
 Dechaume s. Pallasse 307.
 Decker, M. 494.
 Dedichen, H. G. 443, 494.
 Deebrey 804, 822.
 Deelmann 1147.
 Deffner s. Kallos 94.
 Degkwitz, R. 221, 1042, 1043, 1046, 1047, 1051, 1052, 1059, 1060, 1064, 1067, 1068, 1069, 1070, 1072.
 Deherripon 100.
 — d'Hour u. Callens 187.
 Delaharpe 297.
 Delater, G. 297.
 Delbert 265.
 Delbet, P. 297.
 Deljannis, G. 435.
 — s. Aravantinos 499.
 Delille s. Armand-Delille 467.
 Delitala, P. 302.
 Delitzin 849.
 — s. Wolkow 919.
 Delmas 515.
 Delore s. Savy 815.
 Demarquay, J. N. 564, 579.
 Demerec 1113.
 Denecke, G. 426.
 — G. s. P. Morawitz 496, 507, 512, 517, 524.
 Deniker, J. 196, 280.
 Denk s. Clairmont 669.
 Denker 3, 48, 85, 86, 88, 93.
 Dennig, H. 291.
 Denzler, Ed. 697.
 Depetris s. Valdés 501.
 Depière 119.
 — s. Pruvost 189.
 Depisch, F. 810.
 Derbski s. Stojalowski 950.
 Derby, I. N. s. H. Morris 406.
 Dercum 686, 701.
 Derfourt 664, 668.
 Derlin 953, 1021.
 Dessylla 500.
 D'Este, St. u. P. Varenna 294, 302.
 Detoni 820.
 Detre, L. 509.
 Detwiler, S. B. 1037.
 Deusch, G. 651, 652, 668.
 Deuticke s. Weltmann 523.
 Deutsch, V. 474, 512, 513.
 Deutschländer s. Kirmisson 579.
 Dewees, W. P. 291.

- Diamond, L. K. 419, 430, 432, 434, 435, 494.
 — Baty u. Blackfan 502.
 — s. Baty 499.
 — s. Vogt 497, 501.
 Dias, A. 515.
 Dickinson, W. H. 866, 867, 870, 923.
 Diddle, A. W. s. E. Allen 1116.
 Diefenbach, H. 937, 948.
 Diehl 421.
 — A. 306.
 — K. 96, 110, 121, 123, 124, 125, 126, 133, 138, 141, 142, 143, 144, 147, 149, 150, 151, 154, 155, 158, 159, 160, 162, 163, 164, 167, 168, 169, 170, 171, 174, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 188, 189, 190, 904, 1037.
 — K. u. A. Breitbach 190.
 — K. u. O. v. Verschuer 189, 283, 927, 1037.
 — O. 214, 246, 265, 266, 297.
 Diemenbrook 1044.
 Dienst 1060.
 — u. E. Neter 1072.
 — G. 522.
 — G. s. Corcan 521.
 Dietel, F. 943, 948, 986.
 — Keyser 961.
 Dietrich 93.
 — A. 225, 259, 269, 284, 295.
 — E. A. 821.
 — H. 961, 985.
 — K. 291.
 — O. 542, 543, 559.
 Dietz, S. 297.
 Dietzel, K. 467, 512.
 Dieulafoy 252, 291, 636, 668.
 Diez 264, 795.
 Digby 12.
 Diggs, L. W. 429, 497.
 — L. W., C. F. Ahmann u. J. Bibb 497.
 — L. W. u. R. E. Ching 497.
 — L. W., H. N. Pulliam u. J. C. King 497.
 — s. Ching 497.
 Dijk, van 426.
 Dillon, E. S., H. C. Riggs u. W. Wallace-Dyer 812.
 Dilthey, Ch. 481, 518.
 Dinkelacker 599, 668.
 Dionisi 583, 668.
 Dirschel, W. 365.
 — W. s. K. Freudenberg 402.
 Disselbeck u. Uhlenbruck 302, 306.
 Disselmeyer, H. u. O. Zorn 520.
 Dissmann, C. 565, 571, 579.
 — E. 281.
 Ditzen, C. s. de Rudder 1076.
 Dixon s. Paul 285.
 Djourichitsch, M. 1072.
 Dlugacz, B. 241, 287, 288.
 Dluski 156.
 Dmitrenko, L. F. 291.
 Do Amaral, A. 315.
 — A. u. D. v. Klobusitzky 330.
 Doan, Ch. A. 465, 511.
 Dobberstein 1155.
 Dobbertin, H. 1080, 1082, 1114, 1174.
 Dobrokhotova, A. J. u. M. Schichljannikova 1072.
 Dobrovolskaja-Zavadskaja, N. 1100, 1101, 1102, 1118.
 Dobrovolskaja-Zavadskaja 1174.
 — N. u. N. Samssonow 1174.
 Dock, G. 513.
 Döderlein 75, 77, 1019, 1024, 1040, 1041.
 — A. 992, 993.
 Dölter, W. 361, 402.
 Doenicke, A. 938, 948.
 Dörr 15.
 Doerr, R. 1070, 1072.
 — R. u. C. Hallauer 1070.
 Doesschate 1035, 1037.
 Dogliotti s. Bastai 302.
 Dolbeau 859, 922.
 Dolder 529, 530.
 Dolgopol, V. B. u. R. H. Stitt 497.
 Doll, H. 453, 454, 462.
 — H. u. K. Rothschild 509.
 Domanig, E. 260, 295.
 Domarus, A. v. 490, 515, 796, 818, 821.
 Domenici, F. 402, 942, 948.
 Dominguez, E. 715.
 — E. s. J. A. Urrea 816.
 Dominici s. Micheli 525.
 — s. Noccioli 786, 820.
 — G. 489, 494.
 Domrich, H. 943, 948.
 Donady s. Lechelle 510.
 Donat, R. 838, 920, 1139.
 Donath u. Landsteiner 524.
 Dondi, G. 435, 491, 500.
 — G. s. Clerici Bagozzi 499.
 — s. Fornara 500.
 Donner, S. E. 248, 250, 288.
 Donnison 252.
 Donzelot, E. 291.
 Doolittle, W. F. 218, 219, 283.
 Doran 975.
 Dorendorf, H. 118, 188.
 Dormans, E. A. 397.
 Dormanns, E. A. u. E. Em-minger 288.
 — E. A. s. H. Lutzeler 406.
 Dorner 423.
 — s. Parkes Weber 497.
 Dorst, S. E. 439, 441, 504.
 Dougherty, M. S. 723, 729.
 — M. S. s. A. H. Bunce 733, 812.
 Douglas, M. 712.
 Doull, James A. 1049, 1054, 1072.
 Doumer, E. 294.
 — E. s. Laubry 294.
 Dounévitch, C. 812.
 McDowell, E. C. 992.
 Downes 990.
 Downey s. Kato 500.
 Doxiades, Th. 194, 196, 197, 213, 275, 483, 511, 520.
 — u. Portius 281.
 — L. u. W. Uhse 280, 291, 308, 1037.
 Doyer, J. Th. 157, 189.
 Doyle, H. S. 1066.
 — H. S. s. Erb 1072.
 Draper, G. 1066, 1072.
 Draudt 562, 579.
 Drejer, P. M. 1013, 1014, 1037.
 Dresbach, M. 411, 493.
 Dresel, K. 709.
 — K. u. F. H. Lewy 812.
 Dreyfoos, M. 497.
 Dreyfus, G. 300.
 Dreyfuss 446.
 — s. Camus 499.
 Drigalski, W. v. 712, 713.
 Drigalsky, W. von 525.
 Droogleever, A. B. 504, 509.
 — B. 574.
 — B. u. A. Fortuyn 579.
 Druss, J. G. 522.
 Dubinskaja, B. u. A. Melnikowa-Raswedenkowa 522.
 Dublin 252, 714.
 — Fisk u. Kopf 291.
 — L. I. u. A. J. Lotka 504.
 Du Bois, M. 509.
 Dubreuil-Chambardel, L. 217, 283, 587, 668.
 Dubrey 809.
 Ducas, P. 419.
 — P. s. Cathala 494, 518.
 Duckworth, D. 204, 205, 281.
 Dürck, H. 270, 273, 302.
 Dufault 121, 122.
 — u. Robinson 190.
 Duhamel 623, 668.
 Duhan s. Fries 500.
 Dujaric, de la, R. Riviere u. N. Kossovitch 360, 400, 402.
 Duken 105, 242, 243.
 — s. Berblinger 287.
 — u. von den Steinen 187.
 Dukes, C. 1141, 1174.
 Duloroy 571, 579, 624, 668.
 Dumas, A. 291.
 Duncan 1014, 1015, 1016, 1037.
 Duncker, G. 1037.
 Dunger 1133.
 — R. 831, 834, 836, 842, 920.
 Dungern, E. v. u. Hirschfeld 312, 317, 330.

- Dungern, E. v. u. L. Hirszfeld 342, 343, 345, 346, 349, 377, 383, 392.
Dunn 1097.
— s. Vanzant 506.
— T. D. 515.
Dunning, W. F. 1081, 1082, 1083, 1101, 1102, 1103, 1105, 1106, 1107.
— W. F., M. R. Curtis u. F. D. Bullock 1119.
— W. F. s. M. R. Curtis 1114, 1119.
Dupérié, R. 277, 306.
Dupont, M. 373, 388, 402.
Durand, C. M. de 277.
— C. M. de u. J. D. Bobillo 306.
— Fardel 773, 818.
Durig, A. 291.
Durlacher 942, 948.
Durozic, P. L. 224, 284.
Dursy 577.
Duryee s. Wright 309.
Duvoir 269, 803.
— M., L. Pollet, H. Bouley u. E. Orinstein 300.
Dye, J. 432.
— s. Bradford 499.
— J. s. W. S. McCann 507, 508.
Dyk, van 1141.
Dykes 1053.
- Eason, J. 504, 866, 869, 870, 923.
— J., G. L. M. Smith u. G. Buchanan 923.
East, T. 268, 300, 418, 494.
Eavans s. Haden 498.
Ebbs, J. H. 109, 188.
Ebell 976.
Eberth, C. A. 583, 668.
Ebner 976.
Ebstein u. Müller 819.
Ebstein, E. 216, 283, 773, 818, 819, 820, 822.
— W. 490, 677, 717, 772, 778, 780, 787, 789, 792, 796, 810, 818, 822.
— W. u. J. Schwalbe 490, 491, 507.
Ecer 354.
Eck, H. 377.
— H. s. A. Schmidt 408.
Ecker, C. E. s. B. S. Kline 405.
Eckerström 140, 190.
Eckert, E. 1031, 1037.
Eckert-Möbius 34, 36, 37, 38, 93.
Eckhart 974.
Eckstein, A. 982, 992.
— E. 1072.
Edberg 567, 579.
Edel 108, 121, 122, 151.
Edel, van 18.
— van, Gilse u. Postma 93.
— Gesine 188.
— K. 269, 300.
— K., P. H. G. van Gilse u. C. Postma 300.
— Wilhelm 190.
Edens, E. 222, 278, 291, 491, 1072.
Edgar 20.
Edhem 769.
— F. Erden u. K. Steinitz 817.
Eger 211, 212, 281.
Ehinger, G. s. B. Enocksson 813.
Ehrhardt, W. 279.
Ehrlich, J. u. S. Forer 513.
Ehrlich, P. 312, 314.
— P. u. J. Morgenroth 331, 402.
Ehrmann, R. 250, 289, 291, 724, 822.
— S. 489, 525.
Eichel, H. 365, 366.
— H. s. K. Freudenberg 402.
Eichelbaum, H. R. 502.
Eichhorn, G. 822.
Eichhorst, H. 208, 281, 799, 822.
Eichhorst, H. 866, 870, 875, 923.
Eicker, K. 563, 567, 579.
Eigenbrodt, K. 565, 579, 1055, 1072.
Eimer, K. 302.
Einhorn, M. 599, 603, 668.
Einstein 886.
Eisendraht 836, 920.
Eisenmann 818.
Eisenstein, V. s. H. M. Margolis 1039.
Eisler, M. 314, 356, 361, 365, 369, 378, 402.
— M. u. Howard 331.
— M. u. A. Howard 402.
— u. P. Moritsch 402.
— M. u. R. Stigler 402.
Elberg, W. 769.
— s. Steinberg 817.
Eliasberg, Helene 131, 137, 169, 181, 190.
Ellenbeck, D. 799.
— D. s. F. Krause 822.
Ellermann, V. 513.
Ellgood 966.
Ellinger, A. 889.
— A. s. Bethe 916.
— Fr. 992.
— Ph. u. A. Hirt 925.
Elliot 253.
— A. H. s. Nunzum 292.
Elliott Ch. A. 417.
— Ch. A. u. A. B. Kanavel 494, 504.
Elliott, G. Th. 971, 989.
— J. H. 770.
— J. H. u. H. S. Raper 817.
Ellis, A. 894, 895.
— A. u. H. Evans 926.
— B. 926.
Elmenhoff 357.
— -Nielsen, B. 354, 356, 357, 402.
Elósegui u. Llopis 515.
Elsdon Dew, R. 402.
Elschnig 696.
Elwyn 886.
Ély s. Chevalier 499, 506, 507.
Ely Theodore 649, 668.
Embden, G. s. Baumann 786.
— G. s. Bethe 916.
Émile-Weil 437, 439.
Emmel, V. E. 498.
Emmrich, R. 913, 928.
Emminger s. Dormanns 288.
Enderlen 624, 668, 856, 857, 859, 922, 941.
Engel 105, 188, 489, 961, 986.
— s. Curtius 291.
— u. Wallquist 525.
— C. s. Weindel 521.
— R. 291, 725, 813.
Engelbach, W. u. O. H. Brown 509.
Engelberth-Holm 314.
— J. s. O. Thomsen 332.
Engelhorn, E. 1013, 1019, 1023, 1024, 1037.
Engelking, E. 452, 453, 454, 460, 461, 462, 509.
— E. u. Wieland 462.
Engelmann 744.
— G. J. 956, 957, 985.
Enger, R. 847, 849, 918.
Engerth, G. 399.
— G. u. F. Stumpfl 402.
Engländer 961.
Engle, Ecare T. 1065.
— Earl T. s. Jungeblut 1073.
— Earle T. u. M. C. Shelesnyak 985.
Englenot 201.
— s. Cooper 281.
Engström 976, 977, 990.
Enklewitz, M. 770, 771.
— M. u. M. Lasker 817.
— s. Lasker 817.
Enoch 291.
Enocksson, B. u. G. Ehinger 813.
Enriques, P. 1037.
Ensor 15.
Eppinger, H. 295, 422, 423, 464, 490, 494, 495, 513, 522, 523, 654, 809.
— H. u. Ranzi 490, 494.
Epstein, A. 986.
Erb, J. H. 1066.
— J. H., H. S. Doyle u. F. C. Heal 1072.

- Erb, W. 362.
 Erden, F. 769.
 — F. s. Edhem 817.
 Erdheim, S. 300, 946, 948.
 — S. 986.
 Erggelet, H. 509.
 Ernst, C. s. Scheerer 293.
 — Fr. 579.
 — K. 308.
 Ernstene, A. C. 875.
 — A. C. u. G. P. Robb 923.
 Ersner 300.
 Escalier, A. s. Labbé 814.
 Esch, P. 971, 972, 990.
 Escudero, P. 509.
 Eshner s. Sinkler 506.
 d'Eshongues, J. R. s. R. Raynaud 520.
 d'Espine, A. u. Jeanneret 500.
 Essen, K. W. 270, 302.
 — Möller, E. 989, 1021.
 Esser s. Baumann 521.
 Estes, W. L. 489.
 — W. L. s. Barker 524.
 Estevez 938, 948.
 Etchegaray s. Velasco Blanco 501.
 Etchelar, R. 1067.
 — R. s. Carrau 1072.
 Etcheverry s. Carrau 499.
 Etienne, G. 256.
 — G. u. G. Richard 291.
 Etlinger, v. 515.
 Eugster 20.
 Eulenberg 280, 282.
 Eulenburg, A. 1038.
 Eulenstein 20.
 Euler, H. 527, 538, 539, 548.
 Eusterman s. Vanzant 506.
 Evans, F. A. s. R. N. Willson 506.
 Evans, Horace 894, 895.
 — Horace s. A. Ellis 926.
 — H. M. 944, 948.
 — W. H. u. R. E. Roberts 513.
 Evelbauer, C. 810.
 Eversmann 976, 990.
 Ewald 423, 495.
 — C. A. 664, 668.
 Ewart 98.
 Ewell, G. H. 792, 820.
 Ewich, O. 818.
 Ewig 425, 495.
 Ewing, J. 1176.
 Exchaquet, L. 1072.
 Eyle 43.
 Eymer, H. 992.
 Faber 711.
 — A. 291.
 — H. u. Ch. A. James 294.
 — K. 439, 446, 504, 507, 508, 599, 603, 669.
 — K. u. H. C. Gram 504, 508.
 — K. u. A. Nyfeldt 504.
 Fabricius-Hansen, Vibeke 402.
 Fachini, G. 1049.
 — G. s. Schwarz 1077.
 Fähndrich 93.
 Faelli, C. 813.
 Fahr 141.
 — u. Reiche 190.
 — G. M. 291.
 — Th. 221, 284, 295, 863, 879, 886, 892, 894, 899, 917, 923, 924, 926.
 Fahrenbach, E. 565, 579.
 Failla, F. 1176.
 Faisans 242, 287, 636, 669.
 Fajwlewicz s. Kryszek 522.
 Falconer, A. W. 242, 287.
 — E. H. s. Morris, L. M. 491, 505, 507, 518.
 — F. H. 421, 495.
 Falewitsch, J. 515.
 Falkenberg 976, 990.
 — H. s. Spemann 1040.
 Falta, W. 683, 708, 710, 712, 719, 720, 799, 810, 813, 822, 950, 985.
 — W. u. R. Boller 813.
 — W. u. F. R. Kahn 509.
 — W. u. Spitzenberger 822.
 Fanano, V. 101, 187.
 Fanconi, G. 431, 437, 491, 500, 502, 503, 793, 794, 800, 801, 820, 821, 822.
 — s. Debré 794.
 — G. s. Haymann 822.
 Fanton, E. 467, 512.
 Farber, J. E. 518.
 Fardeau, G. 1081, 1114.
 Fardel s. Durand 773, 818.
 Farkas, E. 273, 302.
 — s. Putnoky 296.
 Farr, Ch. E. u. R. Spiegel 295.
 — W. V. 834, 920.
 O'Farrell, J. M. 937, 949.
 Fasbender, H. 988.
 Faßreiner, S. 520.
 Faure 585, 669.
 Fay 54.
 Federico, F. 202, 203, 281.
 Federley, H. 931, 1037, 1086, 1115.
 Feemster, L. C. s. Gray, S. H. 813.
 Feer, E. 492, 593, 594, 669, 672, 815, 966, 987, 1048, 1070.
 Fehling, H. 365, 963, 988, 1019.
 Feiertag, J. 486, 522.
 Feigel 956, 964, 985.
 Feil, A. 225, 291.
 — A. s. Stone 285.
 Fein, J. 566, 579.
 Feingold, B. F. 430.
 — B. F. u. T. I. Case 500.
 Feissly, R. 515.
 — R. u. A. Fried 515.
 Fejes, K. s. Tevelli 1077.
 Fekete, Elizabeth 1092, 1094, 1116.
 — Elizabeth u. C. V. Green 1116.
 Feldman, S. 1051, 1056, 1072.
 — W. M. 283, 586, 669.
 Feldmann, D. s. W. C. Boyd 401.
 — I. 813.
 — R. 199, 215, 217, 281.
 Feldweg, P. 985.
 Felix, W. 860, 922.
 Felklowá s. Borovanská 503.
 Feller, A. 289, 295.
 Fenyes 944.
 — I. s. I. Somogyi 950.
 Fenz, E. 719, 720, 813.
 Féré, Ch. 687, 776, 992.
 Fergusson 889.
 — u. J. Newbery 925.
 — Sir W. M. 564, 579.
 Fernando, M. 1006, 1007, 1008, 1011.
 Fernando, P. B. 233, 236, 286.
 Fernet 577.
 Ferrannini, A. 294.
 — L. 207, 208, 209, 212, 224, 257, 281.
 Ferrari 1154.
 Ferraud 701.
 Ferri 500.
 Fetscher, R. 946, 948, 992, 1165, 1166, 1174.
 Fetth, G. 315, 331.
 Feuerlicht s. Holler 519.
 Fibiger, J. 1102, 1119.
 Fick 577.
 Fiéandt 50, 52.
 — u. Saxen 93.
 Fiege, W. 565, 579.
 Fiehrer, A. s. Chevallier, P. 507.
 Fiessinger s. Ambard 508.
 — s. Chauffard 494.
 Fildes 475.
 — s. Bulloch 515, 517.
 Filo, E. 504, 507.
 Fils s. Richet 307.
 Finck, Ch. J. 777, 783, 818.
 Finke, N. 742, 743.
 — W. 748, 765, 766, 813.
 Finkel, A. 493.
 Finkelstein, H. 490, 593, 669.
 — L. 1072.
 Finkheiner, E. 121, 122, 190.
 Finlayson 415, 495.
 Finn s. Hodge 537, 559.
 Finney 623, 669.
 Fischbach, D. B. s. Bernstein 821.
 Fischer 1054, 1061, 1062, 1124, 1125, 1129, 1140.
 — s. Schütz 1077.

- Fischer, A. 1079, 1113, 1114.
 — A. s. R. Goldschmidt 1114.
 — A. E. u. M. Reiner 817.
 — A. W. 522.
 — B. 111, 112, 188, 199, 281.
 — E. 491, 714, 723, 825, 918, 954, 969, 984, 988, 992, 1009, 1011, 1014, 1027, 1037.
 — Eugen 21, 92, 194, 214, 275, 280, 283, 1072.
 — Eugen s. Baur 92.
 — J. 6, 93.
 — L. 308.
 — M. 476, 477, 515.
 — Otto 1072.
 — S. 1128.
 — W. 1129, 1130, 1147, 1150, 1174.
 — Werner 314, 317, 331, 345, 359, 373.
 — Werner u. F. Hahn 402.
 — Werner u. G. Klinkhardt 331.
 Fischer-Wasels, B. 259, 306, 905, 906, 917, 1079, 1103, 1114, 1119, 1154, 1155, 1166, 1172, 1174.
 — B. u. Jaffé 289.
 — B. u. J. Tannenbergl 295.
 Fischl, Rudolf 987, 1061, 1072.
 Fishbein 314, 315, 331.
 Fishberg 121, 190.
 — A. M. 255, 291.
 Fisher 108.
 — R. A. 1037.
 — s. Ingram 822.
 — u. Ingram 799, 822.
 Fisk 252.
 — s. Dublin 291.
 Fitz, R. 813.
 Fitz-Hugh, Th. 268, 300.
 — s. Stengel 301.
 Flandin, Ch., Poumeau-Delille u. A. Bogaert 306.
 — u. Soulié 300.
 Flaskamp, W. 992.
 Flater, A. 717, 813.
 Flaum, E. u. A. Schlesinger 813.
 Flax, A. u. M. Waldstein fils 500.
 Flaxman, N. 225, 291, 232, 233, 286.
 Fleckseder 421, 423, 425, 495.
 Fleiner 582.
 Fleischer s. Spiegelberg 517.
 — L. 314, 331.
 Fleischhacker, H. 486.
 — H. u. R. Klima 509, 522.
 — u. Walterskirchen 518.
 Fleischmann 11, 69, 93.
 — s. Klemperer 510.
 Fleischner, F. 98, 99, 187.
 Fleming 136, 141.
 — u. Miller 190.
 Flesch, M. 635, 669.
 de Fleury, M. 777.
 Flick, John B. 108, 188.
 Flinker, R. 799, 822.
 Flint, A. 493, 742, 813.
 Flintermann 834, 920.
 Flörcken, H. 848, 918.
 Flössner, O. 196, 280.
 Florman, A. L. u. M. M. Wintrobe 493.
 Florschütz 248, 283, 289.
 Fock 986.
 Fölvári, F. 300.
 Foerster 270.
 — O. u. L. Guttmann 302.
 Förster, R. 895, 896, 926.
 Foggie, E. 267, 300, 891, 892, 926.
 Folin-Wu 728.
 Fonio, A. 475, 479, 480, 515, 517, 518.
 — A. u. A. Tillmann 515.
 Fontaine, L. 306.
 — s. Leriche 307.
 Fontana 218.
 — A. u. G. Zubiano 283.
 de Font-Réaulx 236.
 — s. Debré 286.
 Fonyo, J. L. 724, 813.
 Foot 452.
 Foot s. Reznikoff 510.
 Forbes, D. 1072.
 Forchheim 637, 669.
 Ford, N. H. C. s. F. W. MacArthur 1039.
 Fordyce, W. 475, 515.
 Forel, A. 992.
 Forer, S. s. J. Ehrlich 513.
 Foresti, C. B. 516.
 Forestier s. MacLeod 298.
 Forestus, Peter 252, 291.
 Forkner, C. E. 453, 458, 460.
 — s. Spodaro 511.
 — s. Stetson 518.
 Fornara, P. u. G. Dondi 500.
 Forsell 588, 669.
 Forsgren, E. 813.
 — F. 508.
 Forssman 336, 363, 364, 377, 380.
 Forster, A. 992.
 Fortuyn-Droogleever, A. B. 574, 579.
 Fossel, M. 303.
 Fossen 248.
 — s. H. Müller 289.
 Fossier, A. E. 294.
 Foster, B. W. 206, 211, 252, 281, 286.
 — J. H. 291.
 — N. B. 813.
 Foubert s. Chevallier 508.
 Foulis, M. A. u. J. W. Crawford 516.
 Fowler, A. F. 707, 725.
 — J. G. s. Beck 812.
 — W. M. 500, 518.
 Fox, S. A. 384.
 — s. A. S. Wiener 409.
 Fox, T. C. 300.
 Fradkin, W. Z. u. L. S. Schwartz 498.
 Frädrieh 849, 918.
 Fraenkel, A. 1175.
 Fränkel 42, 961.
 — A. 583, 669.
 — P. 942, 948.
 Franceschetti 56.
 Francis, L. D. 1092.
 — L. D. u. L. C. Strong 1116.
 — L. D. s. L. C. Strong 1117.
 Francke, G. 579.
 Frangenheim, P. 834, 851, 859, 918, 922.
 — u. Wehner 920.
 Frank 108, 188, 521, 654, 724.
 — u. Nothmann 813.
 — E. 518, 520, 799.
 — H. 444, 481, 483, 504.
 — Joh. P. 742, 798.
 Franke 565.
 — O. 485, 520.
 Frankenthal, L. 792, 820.
 Frankl, O. 990.
 Frankl-Hochwart, L. v. 913, 991.
 — L. u. O. Zuckerkandl 917, 928.
 Franqué, v. 1024.
 Fraser, J. 308.
 Franz 963.
 Frary, L. G. 908, 910, 911, 913, 914, 928.
 Frazier 1137.
 Fréchin s. Weill 521.
 Freeman, F. M. s. Newman 1039.
 Freksa 1092.
 Frenkel-Tissot, H. C. 602, 669.
 Frenzel, A. 567, 571, 579.
 Frerich 644, 681.
 Frerichs, v. 742, 780.
 Frets, G. P. 969, 992.
 Freudenberg, E. 487, 522.
 — K. 365, 366.
 — K. u. H. Eichel 402.
 — K., H. Eichel u. W. Dirschel 402.
 Freund, H. 822, 951, 976, 990.
 — M. 423, 495.
 — R. 986.
 — W. 594, 669.
 Frey, J. 1061, 1072.
 — K. 723.
 — L. 686.
 — L. s. R. Priesel 811.
 — S. 295.
 — W. 222, 224, 248, 259, 278, 289.

- Freyhahn 245, 287.
 Freymann, G. 419, 495.
 Friccius, P. 565, 571, 579.
 Frick, P. 813.
 Friehoes, W. 1175.
 Fried 984.
 — A. s. Feissly 515.
 Friedberg, H. 201, 202, 204, 205, 281.
 — S. 516.
 Friedberger, E. 314, 318.
 — E. u. T. Paslakowa 331.
 Friedemann, M. 1072.
 — U. 520.
 Friedenreich, V. 314, 319, 320, 326, 327, 335, 336, 347, 354, 356, 358, 359, 362, 369, 373, 374, 380, 381, 384, 389, 390, 391, 402.
 — V. s. Thomsen 332.
 — V. s. O. Thomsen 409.
 — V. u. G. Hartmann 380, 403.
 — V. u. G. Thyssen 381, 403.
 — V. u. S. With 331, 362, 373, 403.
 — V. u. Worsaae 331.
 — V. u. E. Worsaae 351, 352, 403.
 — V. u. E. Zacho 403.
 Friedjung, J. K. 633, 669.
 Friedländer, A. 258, 269, 294.
 — L. H. 818.
 — M., N. Laskey u. S. Silbert 303.
 — R. D. 504.
 Friedman, L. J. 419, 421, 430, 495.
 Friedmann 273, 303, 314.
 — s. R. Ottenberg 331.
 — s. Sträussler 305.
 Friedreich 723.
 Friedrich 976, 990.
 — P. 577, 583, 669.
 — Freksa, H. 1116.
 Fries, J. H. s. A. S. Wiener 410.
 — Duhan u. Shair 500.
 Frink 85, 91.
 — s. Davenport 93.
 Frisch, v. u. Zuckerkandl 923.
 Fritsch, G. 959, 962, 986, 987.
 — H. 962, 987.
 Fritz 93, 1059.
 — s. Gänslen 799, 800, 801, 803, 807, 808, 809, 822.
 Fritzsche, Ch. F. 565, 568, 571, 579.
 — E. 295.
 Fröhlich, Eugen 559.
 — K. 291.
 — Th. 254, 283, 586, 669.
 Fröhlich 683, 685, 694.
 Frölich 215.
 — Th. 895, 896, 926.
 — Ursula 544.
 Froment, P. 718.
 — P. s. F. Rathery 815.
 Fromherz, K. 784, 785, 786, 788, 789, 819.
 Fromme, A. 987.
 — A. s. L. R. Grohe 917.
 Frommolt, G. 962, 985.
 Fronhöfer, E. 42, 562, 566, 571, 579.
 Frontali 500.
 Frost, H. M. 252, 291.
 Frothingham, C. 233, 234, 286.
 Fruchaud, H. 938.
 — H. u. Vialle 948.
 Frumin 68.
 Fuchs 1145.
 — A. u. S. Gross 928.
 — F. 906, 908.
 Fülöp 451.
 — s. Barath 509.
 Fünfgeld, F. 279.
 Fürbringer, P. 948.
 Fürth, E. 713, 813.
 Fugazzola, F. 272, 273, 303.
 Fuike 239.
 Fujii, O. 476, 516.
 Fujisawa 804.
 Fukuoka, G. 1014.
 — G. s. Komai 1038.
 Fuld, E. 412, 493.
 Fuller, C. J. 227, 284, 835, 842, 843, 920.
 Fullerton s. Davidson 507.
 Fulton, J. D. s. C. C. Twort 1120.
 — J. F. 241, 242, 306.
 — Judson u. Norris 287.
 Furno 944, 948.
 Fursoo, N. J. 403.
 Furth, J. 1108.
 — J. u. O. B. Furth 1119.
 — J. u. M. C. Kahn 1121.
 — O. B. s. J. Furth 1119.
 Furuhata, T. 327, 331, 346, 348, 361, 370, 394, 403.
 — T. u. S. Imamura 403.
 — T., K. Ischida u. T. Kishi 403.
 Fuss, E. M. 834, 920.
 — H. 563, 567, 576, 579.
 Fatcher s. Marshall 786, 788.
 Gaál, A. v. 248.
 — A. v., D. Görög u. V. Heim 289.
 Gänslen, Max 213, 257, 291, 411, 412, 413, 414, 416, 417, 418, 419, 421, 423, 424, 425, 426, 433, 461, 465, 485, 487, 491, 495, 504, 511, 513, 606, 623, 624, 640, 669, 893, 926.
 — Max u. Fritz 799, 800, 801, 803, 807, 808, 809, 822.
 Gänslen, Max, K. Lambrecht u. M. Werner 193.
 — Max, Zipperlen u. Schüz 495.
 Gagel, O. u. J. M. Watts 306.
 Gager, L. T. 291.
 Gagey, C. L. 489, 525.
 Gainsborough 886.
 Gairdner 778, 818.
 Gaisböck, F. 418, 451, 462, 495, 509.
 Gajzágó, D. u. O. Göttke 1072.
 Gal F. 938, 948.
 Galambos, A. 889, 890.
 — A. u. W. Mittelmann 925.
 Galbraith, H. M. u. G. W. Henry 948.
 Galdi, F., C. Cassano, G. Monasterio u. G. Lami 810.
 Galen 771, 1042.
 Gall, E. A. 586, 1031.
 — E. A. u. V. F. Woolf 669.
 Gallavardin, L. 232, 239, 286, 287.
 Gallenkamp, Fr. 1048, 1072.
 — F. s. de Rudder 1076.
 Gallois 859, 922.
 Gallus, E. 753, 813.
 Galozzi 71.
 Galperin 68.
 Galton, F. 875, 876, 884, 923, 924, 945, 948, 954.
 Gandolfo 500.
 Ganser, R. 520.
 Garcin, R. 461.
 — R. s. Guillain 509.
 Gard, Sven 1065, 1072.
 Gardner 530.
 — F. E. 910, 928.
 — W. J. 1137.
 — W. J. s. Turner 1176.
 — W. U. 1092, 1094, 1116.
 — W. U. s. E. Allen 1116.
 — W. U., G. W. Smith, E. Allen u. L. C. Strong 1116.
 — W. U. u. L. C. Strong 1116.
 — W. N. s. Strong 1121.
 Garin 257, 258, 259, 294.
 Garlock s. Bernheim 305.
 Garnerus, H. 822.
 Garrod 199, 213, 227, 281.
 — A. B. 772, 773, 774, 777, 778, 786, 787, 791, 818, 819.
 — A. E. 488, 525.
 — A. E. u. Cooke 284.
 — A. E. s. L. Mackey 525.
 — u. Clarke 819.
 Gaspar, Joh. 559.
 Gastauer 93.
 Gates, O. 1167.
 — O. s. Warren 1176.
 — Ruggles, R. 339, 341, 403.
 — — R. u. G. E. Darby 403.
 Gaucher, E. 485, 486, 522.

- Gaudenz, D. 1031, 1037.
 Gaugain 466, 467, 512.
 Gaugier, L. 297.
 Gaupp, E. 1037.
 — R. 800, 822.
 Gauss 965, 987.
 Gayet 834.
 — u. Bansillon 920.
 Gayler 802, 822.
 Gaza, W. v. 825, 845, 901, 902, 918, 927.
 Gazzoni 1029.
 Gear, E. S. s. Yang 986.
 — H. S. 1072.
 Gebbing, Maria 210, 211, 227, 229, 281, 284, 491, 632, 638, 639, 640, 669, 875, 876, 903, 923, 927, 1058, 1072.
 Gebele 961, 986.
 Gebhard 956.
 Gebigke, E. 567, 579.
 Gee, S. 804, 809, 822.
 Gegenbauer, Viktor 1072.
 Gehrke, Barbara 1072.
 Geill, T. u. K. Secher 810.
 Geinitz 669.
 Geisinger, J. F. 851, 918.
 Geisler, E. 185, 186, 192.
 Geissendörfer, R. 259, 260, 295.
 Geissler 1016.
 — O. 173, 174, 175, 176, 177, 179, 180, 181, 182, 184, 189, 190.
 Geller, Fr. Chr. 992.
 Gelly 1018.
 Gelman, J. 300.
 — J. s. Bejul 524.
 Gelpke, L. 295.
 Gelston u. Sappington 502.
 Le Gendre 495.
 — s. Brulé 494.
 Gennadiew, A. N. 99, 187.
 Gennes, L. de u. P. Isaac-Georges 306.
 Geoffroy, St. u. J. Hilaire 566, 579.
 Gerbasi, M. 1072.
 Gerbis 306.
 Gerčikova 943.
 — s. Lichzier 949.
 Gerhardt 207, 211, 228, 281, 544.
 — D. 281, 284, 785, 786, 799, 802, 819, 822.
 Gerling 1028.
 Gerson, L. 297.
 Gerstel, G. 186, 192.
 Gerstenfeld, L. 771.
 — L. s. Solis-Cohen 818.
 Gessner 970, 989.
 Gewin, W. C. 277, 306.
 Geyer s. Pedersen 1175.
 — H. 826, 918.
 Ghiron, V. 303.
 Ghosh s. Bose 787, 789, 819.
 Giacchero, R. s. Massobrio 508.
 Giampalmo, A. 263, 303.
 Gibson, A. G. 1063.
 — A. G. u. F. G. Hobson 1072.
 Gierhake 953, 1015.
 — s. Wehefritz 952.
 Gierke, E. von 436, 437, 502.
 Giertz, K. H. 260.
 — K. H. u. C. Crafoord 295.
 Gietzelt, G. F. 729, 733, 735, 737, 813.
 Giffin, H. Z. u. J. P. Bowler 504.
 — H. Z. s. Brown 509.
 Gigon, A. 279, 493, 675, 679, 680, 681, 691, 771, 778, 810, 813, 818, 872, 873, 923.
 — A. s. J. Bauer 810.
 Gilbert, A. 439, 523.
 — A. u. P. Lereboullet 523.
 — -Dreyfus s. Labbé 814.
 — Lereboullet u. Herscher 523.
 — u. E. Weil 504.
 Gilford, H. 439, 504.
 Gilks u. Orr 291.
 Gillespie s. Hahn 498.
 Gilse, P. H. G. van 18, 34, 44, 705.
 — P. H. G. van s. Edel 93, 300.
 — P. H. G. van u. C. Postma 300.
 Gimplinger 86.
 Gini, C. 1037.
 Gintrac 1045.
 Gironcoli, F. de 917.
 Girous s. Lereboullet 298.
 Gitter, A. 813.
 Gjessing, E. 300.
 Glaesmer u. Amersbach 986.
 Glagolewa s. Stefko 309.
 Glanzmann, E. 431, 482, 518, 519.
 Glas 92.
 Glaser 1028.
 — F. 871, 872, 897, 898, 923, 926.
 Glasscheib 69, 93.
 Glatzel 1058.
 — H. 227, 229, 281, 284, 491, 595, 596, 597, 598, 632, 643, 663, 669, 801, 875, 876, 901, 902, 903, 923, 927, 966, 1037.
 — u. Wolf 822.
 Glaum, K. 108, 188.
 Gleinitz 650.
 Glénard, F. 848, 918.
 Glenny 1050.
 Glitsch, W. 810.
 Glogner, M. 957, 975, 990.
 Glomset, P. J. 291.
 Gloor, G. 491.
 — H. U. 853, 922.
 — W. 513.
 Goebel 140.
 — W. F. 365, 403.
 — W. F. u. I. O. T. Avery 400.
 — W. F. u. E. Schuhardt 190.
 Goecke, H. 303.
 Göhlert, V. 1015, 1029, 1030, 1037.
 Gönner, A. 987, 988.
 Göppert 194.
 — E. 280.
 Goerke 48, 50, 94.
 Görög 248.
 — s. Gaál 289.
 Göttke, O. s. Gajzágó 1072.
 Goetz 520.
 Goetze 1141, 1167.
 Gohlisch, J. 948.
 Gojcher 725.
 Goldbeck-Löwe 308.
 Goldberg s. Chevalier 515.
 Goldberger, M. A. 938, 948.
 Golden, G. 339, 403.
 Goldflam, S. 272, 303.
 Goldhamer s. Bethel 491.
 Goldmeier 974.
 Goldscheider, A. 253, 291, 297, 773.
 Goldschmidt 370, 480.
 — R. 559, 931, 932, 933, 934, 937, 941, 946, 947, 948, 1037, 1079.
 — R. u. A. Fischer 1114.
 Goldsmith 237.
 — G. A. u. F. A. Willius 286.
 Goldstein, H. J. 300.
 — H. Z. 300.
 — M. 121, 190.
 Golisch 938.
 Goltz 412.
 Gomez 1055.
 Goñalons, G. P. 516.
 Gondet 669.
 Goodale, R. W. 109, 188, 1055, 1061.
 — s. Gulland 504.
 — s. Parr 1075.
 Goodhart 226, 227, 284, 893, 895, 896, 926.
 Goodman, F. H. 294.
 Gordinier, H. 233, 234, 286.
 Gordon, H. W. 300.
 — M. 1087, 1088, 1089, 1111.
 — M. s. H. D. Reed 1115.
 — M. u. G. M. Smith 1115.
 Gorfinkel, A. 942.
 — A. s. Jacobinzer 949.
 Gorgone 97.
 — s. Blasi 187.
 Gorse s. Chevalier 499, 506.
 Gorter, E. 421, 495, 594, 669, 1052, 1072.

- Goruschina, A. A. 1073.
 Gossage, A. M. 300.
 Gosselin, L. 1101.
 — L. s. L. Mercier 1118.
 Gotsch 891, 892, 926.
 Gotschlich, E. 1048, 1073.
 Gotthelf, F. 565, 579.
 Gottlebe, P. 469, 472, 474, 513.
 Gottlieb, Erik 1073.
 Gotttron, H. 268, 300.
 Gotsch, K. 267, 300.
 Gottschalk 714, 976, 990.
 Gottschick, J. 717, 813, 1073.
 Gottstein, Adolf 171, 190,
 1047, 1055, 1070, 1073.
 — W. 229, 284.
 Goudefroy 1151.
 Goudet 585.
 Gougerot 191.
 Gough, J. 111, 188.
 Gould 480, 516, 957.
 — H. N. u. M. R. 985.
 — P. 196, 280, 297.
 Gounelle, H. 447, 508.
 — H. u. L. Chaudre 508.
 Gournay s. Lereboullet 298.
 Gouvéa, H. de 1145, 1175.
 Govaerts, A. 172, 173, 190.
 — P. u. A. Gratia 516.
 Gowers, W. R. 252, 291.
 Grabe, v. 1037.
 Graçoski, S. 1060.
 — S., E. Hurmuzache u. Cor-
 neleac 1073.
 Gradenigo 1, 25, 71.
 Graefe, von 56, 1145.
 — -Saemisch 1175.
 Graf, J. 657, 669.
 — L. 196, 197, 280.
 Grafe, E. 262, 295, 681, 691,
 700, 701, 810.
 — E. s. J. Bauer 810.
 Graff 825.
 — s. Kümmell 918.
 Graham 110, 1154.
 — s. Ballon 188.
 — G. S. 428, 498, 516.
 — G. S. u. S. H. McCarty 498.
 Grahe 88, 89.
 — s. Griebel 94.
 Gram, H. C. 439, 442, 797,
 818, 821.
 — H. C. s. Faber 504, 508.
 — K. C. v. 504.
 Granady, J. T. W. 504.
 Grandidier 475, 516.
 Grandpierre, G. u. I. P. Mi-
 chon 406.
 Granger, A. St. 291.
 Grasser, E. B. 303.
 Grasset, E. 1054.
 — E. u. A. Perret-Gentil
 1073.
 Grassmann, M. 303.
 Gratia s. Govaerts 516.
 Gratton, A. 708.
 Graubner, E. 129, 144, 157,
 170, 190.
 Graul, G. 294, 719, 813.
 Graves 792.
 — s. Looney 820.
 Graw 516.
 Grawford 1133.
 Grawitz, E. 448, 490, 507.
 Gray, A. 89, 94.
 — A. M. H. 525.
 — H. 823.
 — J. 717, 813.
 — S. H. u. L. C. Feemster
 813.
 Graybiel, A. u. P. D. White
 279.
 Graziadei 486, 522.
 Grebe, H. 625, 669.
 Green, C. V. 1094.
 — C. V. s. E. Fekete 1116.
 — D. F. 794.
 — D. F., M. L. Morris, G. F.
 Cahill u. E. Brand 820.
 Greene, C. L. 294.
 Greenwald, I. 770, 817.
 Greiff, C. 728, 813.
 Grein-Bäumer 624, 669.
 Grenet, H. u. L. Guillemot
 1073.
 — H. u. P. Isaac-Georges 306.
 Greppi, E. 810.
 Greth 538.
 Griebel 1012.
 Griebel 11, 88.
 — u. Grahe 94.
 Griffin, H. Z. 421, 423, 518.
 — s. Tileston 496.
 Griffith, A. H. 1139, 1146,
 1175.
 — G. M. 489, 525, 599, 669.
 Grigaut 782.
 — A. s. F. Coste 818.
 Grigorowa, O. P. 308.
 Gringoire s. Labbé 814.
 Grinnan, A. G. 498, 500.
 Gripwall, E. 495.
 Gritti 272.
 Grob 437.
 — s. Bernheim-Karrer 502.
 Grober 746.
 Groen 486.
 — J. s. Th. F. Bloem 521.
 Groer, v. 1057.
 Gróh, I. 368.
 — I., L. Szélyes u. M. Welt-
 ner 403.
 — I. u. M. Weltner 403.
 Grohe, L. R., A. Fromme u.
 K. Warnekros 917.
 Grohmann, H. 1138, 1140,
 1158, 1175.
 Grooten, O. 1061.
 — O. u. N. Kossovitch 1073.
 Gross s. Tandler 987.
 — S. s. A. Fuchs 928.
 — S. 942, 948.
 Grosser, O. 1020, 1025, 1026,
 1033.
 Grossmann 20, 525.
 Grote, L. R. 277, 306, 589,
 598, 600, 611, 669, 681,
 743, 767, 810, 813.
 — L. R. s. J. Bauer 810.
 Grotepass, W. s. Hijmans v. d.
 Bergh 525.
 Grouven, Carl 140, 141, 143,
 190.
 Grove, E. 403.
 Grozin s. Leader 309.
 Grube, K. 779, 818.
 Gruber, G. B. 233, 235, 236,
 237, 249, 260, 269, 286,
 289, 295, 303, 306, 665,
 669, 827, 828, 829, 830,
 834, 836, 837, 838, 839,
 840, 844, 845, 846, 847,
 849, 850, 851, 852, 855,
 856, 857, 858, 917, 918,
 920, 921, 922, 926, 1133.
 — Georg B. u. L. Bing 919.
 Grünkorn, E. L. 965, 987.
 Grünwald 67.
 Grütz, O. 136, 190.
 Grütznert 956, 958.
 — s. Tietze 986.
 Grulee, C. G. 421, 430, 495.
 Grunke, W. 518.
 Gruss, A. 218, 285.
 Grutterink 786, 819.
 Grzegorzewski, H. 412, 413,
 493.
 Gsell, O. 139, 143, 183.
 — O. u. E. Uehlinger 190.
 Guaglianone 109, 188.
 Guaspari, G. 802, 822.
 Gubbard, I. E. s. McDowel
 331.
 Guder 940.
 Gudernatsch 938, 948.
 Gudzent, F. 773, 774, 818.
 Günder, R. 475, 479, 515.
 Günther 942, 947, 965, 1086.
 — H. 214, 215, 225, 247, 260,
 279, 283, 284, 289, 295,
 297, 303, 411, 413, 414,
 423, 488, 491, 493, 495,
 504, 509, 516, 517, 525,
 586, 587, 669, 672, 681,
 699, 700, 701, 810, 839,
 920.
 — Hans F. K. 1053, 1070.
 Guerin, M. u. P. s. Oberling
 1120.
 Gütt-Rüdin-Ruttke 559.
 Guffarth 94.
 Guggenheimer, H. 460, 461,
 509.
 Guggisberg, H. 985.
 Guglielmo, G. di 500, 502, 522.
 Guillain, G. 461.
 — G., P. Lechelle u. R. Gar-
 cin 509.

- Guillain, P. s. Lesné 522.
 Guillaume, A. C. 303.
 Guillemot, L. s. Grenet 1073.
 Guimarães, G. 508.
 Guinandeu 975, 990.
 Guinon 750, 913, 928.
 Guizetti 419, 423, 495.
 Gulat-Wellenberg, v. 584, 669.
 Guldberg, E. 939, 948.
 Guleke 961.
 Gulland u. Goodall 504.
 Gulliver 428.
 Gun, W. T. I. 516.
 Gundel, Max 1048, 1070.
 Gundermann s. Jaensch 308.
 Gundersen, Edv. 1046, 1070.
 Gunn, F. D. 655, 669, 670.
 Gupta 196, 197.
 — s. Hecht 280.
 Gurewitsch, I. B. 194, 280.
 Gurin s. Barchasch 521.
 Gusserow 976, 990.
 Gussow 986.
 Guszman, J. 300.
 Guthmann 1015, 1058.
 — H. u. Bott 992.
 Guthrie, C. G. 353.
 — C. G. u. I. C. Huck 403.
 — C. G. u. I. F. Pressel 403.
 — C. G., I. F. Pressel u. I. G. Huck 403.
 — L. 866, 868, 923.
 Gutmann 265.
 — M. J. 270, 297, 687, 795, 810.
 Guttman s. Foerster 302.
 Gutzzeit, K. 453, 454, 504, 509, 581, 604, 607, 608, 609, 626, 628, 644, 654, 655, 667.
 — K. s. Cobet 490.
 — K. u. F. Kuhlmann 669.
 — K. u. H. Teitge 669.
 — K. u. H. Wendt 669.
 Guyon 910, 928.
 Guzzoni 1012.
 Gyllensvärd, C. 992.
 György, P. 396, 799, 895, 897, 899, 926.
 — P. s. Beringer 821.
 — u. F. Witebsky 403.
- Haam, E. von s. H. H. Beard 1118.
 Haberer, H. v. 637, 669.
 — H. v. s. Clairmont 669.
 Habermann 3.
 Habs, H. 1149, 1150, 1151, 1156, 1158, 1159, 1160, 1161, 1162, 1163, 1169, 1175.
 Haden, R. L. u. F. D. Eavans 498.
 Hadorn, W. 303.
 — W. u. W. Blum 512.
- Haecker 969.
 Haering 229, 284.
 Haessler, G. 1086, 1115.
 Hämel, J. 140, 141.
 — J. s. Zieler 192.
 Hämmerling, J. 992.
 Häntzschel, K. 567, 575, 579.
 Härtel, F. 233, 271, 286, 303, 776, 818.
 Hässler, E. 1048, 1073.
 Haffter, C. s. Neergaard 818.
 Hage, W. 901, 927.
 Hagedoorn-Vorstheuvel La Brand, A. C. 1073.
 Hagenbeck-Burkhard 987.
 Haggström 1024.
 Hagopian, Flora 1092.
 — Flora s. H. J. Bagg 1116.
 Hahn 891, 926.
 — E. V. 498.
 — E. V. u. E. B. Gillepsie 498.
 — F. 355, 359, 363, 403.
 — F. s. W. Fischer 402.
 — M. 1070.
 Hahnelt s. Steinbrink 493.
 Haidvogel 191, 1051.
 Haiké 90, 91, 94.
 Haim 636, 669.
 Hainiss, El. 813.
 Haku, R. 348.
 — R. s. S. Kirihara 405.
 Hal 656.
 Halapine, C. 1050.
 — C. s. Zrodowski 1078.
 Halban 933, 938, 943, 955, 1038.
 — u. Seitz 917, 922, 949, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 1037, 1038, 1039.
 Halber, W. s. R. Amsel 400.
 — s. L. Hirzfeld 404.
 Halbertsma, Tj. 460, 461, 462, 500, 509, 593, 594, 651, 668, 669, 670, 672, 834, 920.
 Haldane, J. B. S. 1118.
 Halir, O. v. 509.
 Hallauer, C. s. Doerr 1070.
 Hallén, Gustav A. 1073.
 Halliday, James L. 1066, 1073.
 — Croom, F. 977, 990, 1159, 1175.
 Halpern, J. O. 377, 403.
 Halpert, B. s. A. C. Williams 1117.
 Halphen 68.
 Halse, Th. 473, 509, 513.
 Haltgreen 836, 920.
 Ham, T. H. s. Castle 503.
 Hamburger, C. 375, 399, 403.
 — F. 1047, 1070, 1073.
 — R. 522.
 Hameln, v. 1013.
 Hamill, R. C. 910, 928.
- Hamilton 976, 990.
 — J. F. 498.
 Hamman, L. 498.
 Hammarsten, G. 792, 820.
 Hammer, E. 1106.
 — E. u. A. Terbrueggen 1119.
 Hammerschlag 989.
 — E. 1, 2, 3, 4, 90, 91, 225, 226, 284.
 Hammond, J. 944, 948.
 Hamond 701.
 Hampeln, P. 284.
 Hamperl, H. 894, 895.
 — H. u. K. Wallis 926.
 Hampson, A. C. 426, 495.
 — A. C. s. Hurst 300.
 Handley, R. S. u. A. M. Nußbrecher 518.
 Handry, V. s. Hanson 992.
 Handysyde 946, 948.
 Hanes, F. M. 300.
 Hangarter, W. 227, 284, 440, 441, 442.
 — W. u. H. Wolbergs 504.
 Hanhart, Ernst 1, 16, 17, 18, 54, 57, 58, 94, 221, 222, 228, 229, 284, 477, 491, 516, 542, 674, 678, 693, 696, 715, 716, 722, 727, 733, 745, 753, 754, 756, 757, 758, 759, 760, 762, 766, 769, 810, 813, 818, 880, 954, 959, 984, 1060.
 Hann, v. 799, 822.
 Hannot 415.
 Hannssen, P. 810.
 Hanot 948.
 Hanrahan, jr. E. M. s. Wintrobe 519.
 Hanse, A. 291.
 Hansemann, D. v. 199, 281, 635, 669, 1128.
 Hansen u. Klein 495.
 — s. Pusch 1039.
 — K. s. W. Berger 818.
 — O. 418, 419, 421, 423, 504.
 — S. 747, 748, 813.
 Hanser, R. 303.
 Hanson, F. B. u. V. Handry 992.
 — F. B. u. F. Heys 992.
 Hanszel, F. 469, 470, 513.
 Hantschmann, Leo 291, 828, 836, 917, 920.
 Harai, Sci 1038.
 Harbitz, F. 599, 669.
 — H. Fr. 904, 927.
 Harden, A. S. jr. 430, 498.
 Hardt, O. 403.
 Hargrove, M. D. u. W. R. Mathews 498.
 Hari, P. 770, 817.
 Harig 972, 989.
 Haring, W. 504.
 Harkavy 271.

- Harms, J. W. 954, 975, 982, 984, 992.
 Haro-Carcia, Fr. 985.
 Harper, R. A. J. 300.
 Harpoth, H. 314, 331.
 Harrop, G. A. 509.
 Hart, C. 279.
 — V. R. 511.
 Hartfall, S. G. u. G. Arnoitage 297.
 — St. J. 508.
 — St. J. s. Meulengracht 505.
 Hartlieb, J. 194, 275, 606.
 — J. s. Wolfgang Lehmann 280, 309, 670.
 Hartmann, A. 43, 44.
 — Grete 365, 380, 381, 403.
 — Grete s. Friedenreich 380, 403.
 — H. 913, 914, 928.
 — M. s. Baur 992.
 — M. s. E. Baur 1069.
 Hartog, B. den 426.
 — B. den u. P. van Steenis 495.
 — den, E. W. Jager u. V. Schilling 512.
 Hartwich, A. 520.
 Harvey, A. M. 246.
 — A. M. u. M. R. Whitehill 288.
 Harvier, P. 486.
 — u. Lebéé 522.
 Hasebroek, R. 265, 297.
 Haselhorst, G. 346, 347, 389, 403.
 — G. u. A. Lauer 346, 403.
 Hasemeyer, H. 591, 592.
 — H. u. F. Kuhlmann 669.
 Hasenclever 650, 652, 669.
 Hashimoto, T. s. Osato 520.
 — u. Hirotooshi 291.
 Haslewood s. Barry 1118.
 Hasse 265.
 Hasselbach, H. v. 274, 303.
 Hassin, G. B. 522.
 Hatlehol, B. 711.
 Hattesen, H. 423, 495.
 Hatton, E. 542.
 Haubold, H. 225, 284.
 Haug, G. 566, 579.
 — K. 723.
 — u. Wöhrmann 813.
 Haun, R. G. 509.
 Hauschild 969.
 Hauser 1152.
 — G. 608, 669.
 Hausmann, W. s. L. Arzt 489, 524.
 — W. s. Hoffmann 502.
 Havlásch, L. 518.
 Havlicek, H. 295.
 Hawes, R. B. 887.
 — R. B. u. E. C. Vardy 925.
 Hawksley s. Parsons 501.
 Hawthorne, C. O. 268, 300.
 Haxthausen, H. 297.
 Hay 475, 477, 516.
 Hayem, G. 415, 495, 500, 518.
 — G. s. Jaksch 431, 500, 501.
 — G.-Widal 425.
 — le Gendre 636, 669.
 Haymann, K. 800.
 — K. u. G. Fanconi 822.
 — Th. 42, 94, 566, 568, 579, 580.
 Heal, F. C. 1066.
 — F. C. s. Erb 1072.
 Healy, W. 913, 914.
 — W. u. A. Bronner 928.
 Hearn, E. M. s. C. L. Huskins 1114.
 Heath, C. W. 442, 446, 447, 448, 504.
 — C. W. s. Patek 507.
 Heberden 773, 782, 818.
 Heberer, G. 491.
 Hechst 799, 822.
 Hecht, A. F. R. 196, 197, 279.
 — P. 712.
 — u. Gupta 280.
 Heckel 1086.
 Hecker 1014, 1038.
 — u. Buhl 1038.
 — C. v. 988.
 Hecko, I. 376.
 — I. u. R. Varclová 404.
 Hedenius 509.
 Hedinger, E. 1154, 1175.
 Hegar 951.
 — A. 986, 990.
 — K. 986.
 Hegler, C. 259, 260, 262, 295, 491, 1043, 1044, 1045, 1046, 1047, 1054, 1060, 1062, 1067, 1069, 1070, 1073.
 Hegler s. Jochmann-Hegler 1044, 1052, 1061, 1066, 1067, 1070.
 Hehn 585, 669.
 Heiberg, K. A. 714, 725, 742, 747, 813, 866, 869, 923.
 — K. A. u. P. Heiberg 813.
 — P. s. K. A. Heiberg 813.
 Heidenhain 28, 33, 50, 117, 984, 1009.
 — M. 1038.
 Heilbrunn, N. 498.
 Heile, B. 594, 669.
 Heilmeyer, L. 445, 491, 494, 495, 507.
 Heim 248.
 Hein s. Gaál 289.
 Heimann, Fr. 976, 992.
 Heimann-Trosien 727, 728.
 — u. H. Hirsch-Kaufmann 813.
 Hein 429, 430.
 — G. E., R. L. McCalla u. G. W. Thorne 498.
 Heinbecher 1054.
 Heinbecker, P. s. J. R. Wells 1078.
 Heine-Medin 1071, 1075, 1076.
 Heinemann, H. 291.
 Heilmüller, A. 177.
 — A. s. F. Redeker 190.
 Heinrich, H. 279.
 Heinrichsdorf 423.
 Heins, H. 850, 919.
 Heissen, F. 612, 669.
 Hektoen 314.
 Helbach, H. 108, 219.
 — H. s. Nüssel 189, 283.
 Held, A. J. 542, 548.
 Hellendall, H. 871, 872, 897, 898, 923, 927.
 Heller, K. 1073.
 — O. 949.
 Hellin 1012, 1013.
 Hellmann 12, 44.
 Hellner, H. 202, 203, 281, 562.
 Helly, K. 520.
 Henry s. Galbraith 948.
 Henderson s. Brown 302.
 Henke, F. u. O. Lubarsch 278, 279, 282, 285, 490, 669, 916, 918, 919, 922, 923, 926, 949.
 Henkel 989.
 Henle, K. 300.
 Henneberg 1137.
 — R. u. H. Stelzner 1038.
 Hennebert, P. u. J. Schuermans 300.
 Hennig 987.
 Henning 962, 1045.
 — N. 604, 608, 669.
 Henninger, H. 834.
 — H. u. K. Weiss 920.
 Henoch 889, 925.
 Hensch, Ph. S. 772, 818.
 Henschel, A. 593, 669.
 Henschen 1167.
 — C. 512, 525.
 — C. u. A. Jetzler 520.
 — F. 810.
 Herby, L. s. Woglom, W. H. 1120.
 Herepath, C. E. K. 233, 235.
 — C. E. K. u. C. B. Perry 286.
 Hering, E. M. 469, 513.
 — S. 686, 810.
 Herlemann, A. 520.
 Herlyn, K. E. 314, 331.
 Herman s. Landau 307.
 — E. 579.
 — M. u. F. R. Jentsch 733.
 — V. A. 326, 331.
 Herrell, W. E. u. E. V. Allen 303.
 Herrick 866, 870, 923.
 — J. B. 427, 498.
 — W. W. 291, 772, 778.
 — W. W. u. T. Tyson 818.
 Herringham, W. P. 488, 524.

- Herrman, Ch. 1044, 1068, 1073.
 — L. u. L. Hogben 1038.
 Herrmann, M. 559, 565.
 Herrnhiser, G. 461, 509.
 Hersch, P. s. Mainzer 814.
 Herscher s. Gilbert 523.
 Hertoghe 683, 979, 992.
 Hertwig, O. 1034, 1038.
 — P. 979, 992.
 Hertz, A. F. 866, 868.
 — A. F. s. G. Kendall 923.
 Herxheimer, G. 199, 281.
 — H. 722, 810.
 Herz, M. 289, 294.
 — O. 453, 456, 460, 461, 462, 490, 509.
 Herzberg, B. 303.
 Herzenberg, H. 522.
 — H. s. Abrikosoff 521.
 Herzog, F. 236, 286, 303, 451, 509.
 Herzum, H. 1049, 1073.
 Hescheles, Piechowski u. Roszok 495.
 Hess, A. F. 481, 518.
 — J. H. u. R. G. Pearce 281.
 — L. 208, 289.
 Hesse 20, 819, 1136.
 — G. 559.
 Hessel 863, 923.
 Hetényi, G. 810.
 Heubner 1048.
 — O. 593, 669, 889, 925.
 Heudorfer 504.
 Heuermann, G. 936, 947.
 Heuper, W. C. 520.
 Heupke 626.
 Hevetson 834.
 — s. Collis 920.
 Hewett, C. s. Barry 1118.
 — C. s. J. W. Cook 1119.
 Heybroek 437.
 — s. Creveld 502.
 Heyn 986.
 Heyrodt s. Bode 507.
 Heys, F. s. Hanson 992.
 Hichens, P. 423, 495.
 Hickmans, E. M. 787, 794, 820.
 — E. M. s. Braid 787, 819.
 — E. M. u. W. Carey Smallwood 820.
 Hicks u. Knox 300.
 Hieger, J. 1119.
 — J. s. Barry 1118.
 — J. s. Cook, J. W. 1119.
 — J. s. Kenneway 1119.
 Higier, H. 273, 303.
 Hijmans van d. Bergh, A. A. 493, 523.
 — u. W. Grotepass 525.
 — u. Rehorst 493.
 — A. A. u. J. Snapper 495, 523.
- Hilaire, J. s. Geoffroy, St. 566, 579.
 Hildebrandt, W. 687.
 Hildén 25, 969.
 Hilgenberg, F. 437, 502.
 Hill, Bradford 167, 190.
 — R. T. 1111.
 — R. T. s. Strong, L. C. 1121.
 Hillenbrand 87.
 Hiller, A. 817.
 — F. 306, 707, 770.
 — F. s. S. Lauter 814.
 Hilzheimer 529.
 Himsworth, H. P. 715, 720, 813.
 Hines, E. A. jr. 254, 291.
 — E. A. jr. u. Piper 291.
 Hinman, Frank 917.
 — F. s. Scholl, A. J. 917.
 Hinselmann, H. 971, 972, 989, 1038.
 Hinstorff 94.
 Hintzelmann, U. 982, 992.
 Hippel, E. v. 920, 1139, 1175.
 Hippokrates 771, 1042.
 Hirlemann, A. 421, 495.
 Hiro, Y. 1047.
 — Y. u. S. Tasaka 1073.
 Hirotoshi s. Hashimoto 291.
 Hirsch 458.
 — A. 297, 641, 670.
 — F. 776, 813.
 — M. 979, 980, 992, 1040.
 — P. 88.
 — R. s. Canciulescu 509.
 — Kaufmann, H. 727, 728.
 — H. s. Heimann-Trosien 813.
 Hirschberger, A. 136, 190.
 Hirschfeld 277, 278.
 — s. Birch 513.
 — s. Cassirer 306,
 — u. Hittmair 490, 523, 524.
 — H. 464, 469, 470, 472, 491, 493, 495, 500, 509, 512, 514, 516, 520, 938, 939, 947.
 Hirschsprung 622, 623, 670.
 Hirszfeld 8.
 — H. 338, 341.
 — Hanna 1073.
 — I. s. H. Hirszfeld 1073.
 — L. 318, 322, 323, 327, 329, 330, 338, 339, 341, 342, 343, 345, 360, 370, 375, 377, 392, 400, 404, 1053, 1057, 1063, 1070.
 — L. u. H. 361, 404.
 — L. s. R. Amsel 400, 404.
 — u. Brockman 94, 1073.
 — L. s. E. v. Dungern 312, 317, 330, 342, 343, 345, 346, 349, 377, 383, 402.
 — L. u. W. Halber 404.
 — L., W. Halber u. I. Lasowski 404.
- Hirszfeld, H., I. Hirszfeld u. Brockman 1073.
 — L. u. Z. Kostuch 360, 404.
 — L. u. Przemyski 331.
 — L. u. H. Zborowski 404.
 Hirt, A. 889, 925.
 — A. s. Ph. Ellinger 925.
 — L. 1038.
 His, W. 577, 677, 776, 782, 818, 1073.
 Hitomi, T. 804.
 Hittmair s. Hirschfeld 490.
 Hitzemberger, K. 451, 509.
 Hitzrot, J. M. 435, 500.
 Hjärne, U. 710, 711.
 Hjelm u. Hultén 101.
 Hnátek, J. 306.
 Hobson, F. G. 1063.
 — F. G. s. Gibson 1072.
 Hochenegg, J. v. 1168, 1175.
 Hochrein, M. 232, 236, 279, 286.
 Hochsinger 199, 200, 281.
 Hochwart s. Frankl 991.
 Hodge, G. E. 109, 188.
 — u. Finn 537, 559.
 Hoefler 1026.
 Hoegler, F. 509.
 Höhn, J. 865, 866, 869, 872, 873, 923.
 Höhne 831, 834, 837, 841, 842, 920, 1133.
 Hoehne, O. 1024, 1038.
 Hoekstra 1137.
 Hoenicke 578.
 Hoepfner, Th. 308.
 Höra, J. 522.
 Höring, F. O. 260, 295, 1073.
 Hoesch, K. u. C. Carrié 525.
 Hoessli 516.
 Hoesslin, H. v. 306, 507, 810.
 Hoessly-Haerle, T. 477, 479, 516.
 Hoeve, van den 5, 1137.
 Hof, Walter 1049, 1052, 1073.
 Hofbauer-Flatzek, A. 174, 177, 190.
 Hofe, F. H. v. 213, 281.
 Hirszfeld 8.
 — F. W. 329, 331.
 Hofer, 67, 68, 94.
 Hoff, F. 440, 443, 451, 469, 470, 483, 491, 504, 509, 514, 520.
 — F. u. H. Sauerstein 504.
 — X. 508.
 Hoffa 1045.
 Hofferber, O. 313, 318, 324.
 — O. s. Schermer 332.
 — O. u. S. Winter 331.
 Hoffmann 228, 240, 284, 287, 486, 489, 1154.
 — A. 287, 507.
 — Fr. 717.
 — Fr. s. Anselmino 812.
 — H. 635, 636, 638, 670.
 — jr., M. v. 1145, 1175.

- Hoffmann, S. J. u. M. J. Makler 522, 523.
 — W. u. M. Hausmann 502.
 Hofmann 215, 283, 525.
 — A. H. 586, 670.
 Hofmeier 976.
 — s. Braun 1070.
 — s. Stocks 293.
 — Kurt 291, 469, 472, 491, 593, 594, 595, 624, 635, 667, 796, 821, 1056, 1060, 1061, 1070, 1073, 909, 910, 917, 928.
 — R. 514.
 Hofstätter, R. 979, 980, 992.
 Hogben, Lancelot 785, 787, 788, 819.
 — Lancelot, R. L. Worrall u. I. Zieve 819.
 — Lancelot s. Herrmann 1038.
 Högrevé 330.
 — s. C. Kronacher 331.
 Hoheuner, K. 116, 117, 188.
 Holboll, S. A. 469, 470, 514.
 Holl, Louise 1056, 1073.
 Hollaender, L. 510.
 Holler u. N. Feuerlicht 519.
 — G. 495.
 Hollingsworth s. Terry 493.
 Hollos, L. J. 522.
 Holm s. Engelberth 314.
 Holmes 1128.
 — F. H. s. M. Slye 1115.
 — J. s. Smith jr. 498.
 Holmquist, J. 1167.
 — J. u. A. Nelson 1175.
 Holst, v. 987.
 — s. Möller 94.
 — J. E. 232, 286, 706, 708, 711.
 Holsti, Ö. 226, 227.
 — Ö. u. A. J. Huuskonen 284.
 — Ö. u. V. Rantasalo 284.
 Holt 232.
 — s. Conner 286.
 Holtz, F. 794, 821.
 Holzapfel, K. 297.
 Holzbach 1019.
 Holzer, F. J. 393, 404.
 — F. J. s. K. Landsteiner 405.
 Holzhausen s. Braun 1070.
 Holzinger, K. J. s. Newman 1039.
 Holzknecht, G. 588.
 — G. u. S. Jonas 670.
 Honda, S. 358, 363, 404.
 Honecker, L. 437, 502.
 Hoogslag 742, 813.
 Hope 516.
 Hopmann, R. 228, 284.
 Hoppe-Seyler, G. 647, 670.
 Horder, Th. 284.
 Horgan, E. 297.
 Horine, E. F. 291.
 Horlacher, A. 109, 188.
 Hornberger 80, 94.
 Horner 961.
 Horning, E. S. 1092.
 — E. S. s. W. Cramer 1116.
 Hornowski 832, 920.
 Horowitz s. Sézary 301.
 Horwitz 813.
 Horsley, J. S., J. P. Baker u. F. L. Apperly 522.
 Horsters, H. u. W. Krohn 504.
 Horton, B. T. u. G. E. Brown 303.
 Host, H. F. 291.
 Hottinger, A. 452, 453, 454, 455, 460, 461, 510.
 — A. u. E. Lorenz 1073.
 Hotz 437, 502.
 Hotzmann 980.
 d'Hour 100.
 — s. Deherripon 187.
 Houseal s. Mulherin 498.
 — s. Sydenstricker 499.
 Houser, K. M. 300.
 Houssay, B. A. 718, 813.
 Houston, J. 564, 579.
 Howard 314, 439, 650, 653,
 — s. Eisler 331.
 — s. Murphy 505.
 — A. u. M. Eisler 402.
 — H. A. 770.
 — H. A. u. P. J. Cammidge 814.
 — H. A. M. s. Cammidge 817.
 Howe 957.
 Howells, W. W. 339, 404.
 Hoyne, A. 1069.
 — A. u. E. T. MacEney 1073.
 Hruska 540, 547.
 Hubbard 314.
 Hubensack, E. 1073.
 Huber, A. 612, 670.
 — H. 520.
 — H. s. Parkes Weber 272, 274, 301, 305.
 — Walter 121, 122, 150, 155, 190.
 Hubert 990.
 Huchard 284.
 Huck, J. C. 353.
 — J. C. s. C. G. Guthrie 403.
 Huck, J. G. 498.
 — L. J. 429.
 — L. J. u. R. Bigalow 493.
 — W. W. 773, 818.
 Huddy, G. P. B. 612, 664, 665, 670.
 Hübener 194, 275.
 — s. Mayer-List 280, 309.
 — G. s. O. Müller 292.
 Hübschmann 190.
 Hueck, W. 221, 248, 289.
 Hülse, W. s. E. Becher 923.
 Huenekens 437, 502.
 Hüssy, P. 989.
 Huët, G. J. 468, 512.
 Hueter 4.
 Hug 986.
 Hugenberg 1038.
 Hughes, W. 1002, 1011.
 Huguenin, R., G. Albot u. S. Moldovan 303.
 — R. s. Roussy 811.
 Huillet 206, 281.
 Huizinga, E. 300.
 Hultén s. Hjelm 101.
 Hultkranz 325.
 Hunold 528, 530, 536, 544.
 Hunt, J. H. 306, 872, 897, 898, 923, 927.
 Hunter, R. H. 949.
 — W. C. 493.
 — W. C. u. R. B. Adams 493.
 Huntington 453, 462.
 Hunziker, H. 715.
 Hurez 427.
 — s. Lesné 495.
 Hurmuzache, E. s. Graçoski 1073.
 Hurst 866, 867, 870.
 — u. Alport 923.
 — A. 396.
 — A. u. R. M. Kark 404.
 — A. F. 267, 291, 441, 467, 504, 596, 670.
 — A. F., N. S. Plummer, A. C. Hampson u. A. G. Yates 300.
 — A. F. s. Armand-Delille 511.
 Huskins, C. L. u. E. M. Hearn 1114.
 Hust 1021.
 Hutchison u. Miller 510.
 — u. Panton 495, 496.
 — R. 268, 415, 431, 461, 500.
 — R. u. W. J. Oliver 300.
 Hutt, F. B. 1038.
 Hutter, K. u. K. Urban 295.
 Huuskonen 226.
 — s. Holsti 284.
 Hyrtl 825, 845, 918, 919.
 Ibrahim, J. 593, 670.
 Ichida, K. 348.
 — s. T. Furuata 403.
 Ickert, Franz 121, 133, 137, 139, 143, 145, 149, 157, 170, 173, 178, 182, 184, 186, 192.
 — Fr. u. H. Benze 189.
 Idelson, H. 272, 303.
 Ignatiev 195.
 Ignatowa s. Krainskaja 377, 396, 405.
 Ithering 1026.
 — H. v. 1002, 1006, 1009, 1011.
 Ilberg, G. 624, 670.
 Imamura, S. 394, 404.
 — S. s. T. Furuata 403.
 Imbert 830.
 — s. Albarran 919.

- Imbert, Ch. s. R. Raynaud 520.
 Immermann, H. 445, 507.
 Inada 804.
 — S. 207, 282.
 Ing, M. R. s. C. C. Twort 1120.
 Ingebrigsten 314, 331.
 Ingram 723.
 — Fisher u. Ransom 799, 822.
 — s. Fisher 799, 822.
 Inhelder 957.
 Inouye, K. 822.
 Introzzi, P. 493.
 Irmer 1151.
 Isaac, S. 678.
 — S. s. v. Noorden 815.
 — S. u. G. Reiter 810.
 — Georges s. Gennes 306.
 — s. Grenet 306.
 Isaacs, R. 491.
 — R. s. Bethel 491.
 Isch-Wall, P. s. E. P. Weil 523.
 Ischikawa 1103.
 — s. Yamagiwa 1120.
 Isenflamm 742.
 Ishizaka, Sh. 985.
 Ismail 252, 291.
 — s. Abd 290.
 Israel 942.
 — s. Loeser 949.
 — I. 848, 849, 919.
 — I. u. W. 919.
 Ivy 314.
 — s. McEnery 331.
 Iwai, S. u. N. Mei-Sai 306.
 Iwanow 58.
 Izquierdo 727.
 — D. M. u. D. A. Palacios 814.

 Jablons, B. 303.
 Jacarelli, E. 421, 495.
 Jaccchia, P. 188.
 Jaccoud 307.
 Jackson jr. s. Darling 520.
 Jacob u. Davidsohn 920.
 Jacobi, E. 1055, 1062.
 — E. s. Rubasova 1076.
 — J. u. F. Meythaler 814.
 Jacobinzer, H. 942.
 — H. u. A. Gorfinkel 949.
 Jacobsohn 1059.
 Jacobson s. Davison 522.
 Jadassohn 298, 302, 307.
 Jaderholm 423.
 — s. Beckmann 494.
 Jäger, E. 303.
 — F. 270, 297.
 Jaensch, W. 308.
 — W. 604, 670, 678, 798, 810, 1070.
 — W. u. O. Gundermann 308.
 — Hoepfner-Wittneben 308.
 Jaffe 87.
 Jaffé, H. R. 233, 286, 289, 429, 498.
 Jagić, N. v. 446, 507.
 — u. Klima 490, 495, 508.
 Jagnow s. Radovici 517.
 Jaguttis, P. 810.
 Jahle 1061.
 Jakob 834.
 — s. Lortat 136.
 Jakobkiewicz, J. 1050.
 — J. s. R. Zajdel 1078.
 Jakowickei, W. 992.
 Jaksch, R. v. 500, 501.
 — Cooley 499, 501.
 — Hayem 431, 500, 501.
 — Hayem-Luzet 431, 435.
 — Luzet 499, 500, 501.
 Jalet s. Bourdellès 101.
 Jamada, T. 282, 524.
 James, Ch. A. s. H. Faber 294.
 Jamin, F. 308.
 Jamison, Ch. 233, 286.
 — S. C. 498.
 Jancke 912, 915, 929.
 Janes, M. L. 394.
 — s. N. Landsteiner 405.
 Janet 910, 929.
 Janeway, T. C. 291, 817.
 Janos, B. 729.
 Janousek, L., O. Stancl u. A. K. Vackova 493.
 Jansky, I. 338, 404.
 Janssen, Peter 917.
 Janzen, E. 207, 282.
 — E. u. J. Broekmann 822.
 Jaques 99.
 Jarlov, E. 709, 810.
 Jarner 546.
 Jaschke, v. 958, 960, 961, 970, 986, 989.
 Jastrowitz 770.
 — s. Salkowski 818.
 Jeanneret s. d'Espine 500.
 Jedlicka u. Beranek 504.
 Jedwabnik 510.
 Jegerow, B. 229, 284, 285.
 Jehle, L. 488, 524, 889, 925.
 Jelaguir 637.
 — s. Brun 668.
 Jendrassik, E. 643, 670, 671.
 Jendt, S. s. M. Roch 521.
 Jenkins 698.
 — R. L. 1038.
 Jensen, Claus 1050, 1066, 1073.
 — K. 508.
 — R. 265, 297.
 — V. 315, 331.
 Jentsch, F. R. 227, 229, 284, 875, 876, 902, 904, 905, 923, 927, 929.
 — F. R. s. M. Hermann 733.
 Jentzer, A. 297.
 Jerman, J. 110, 188.
 Jessen 1067.
 Jetzler s. Henschen 520.
 Jewett, Chr. 514.
 Jianu, J. 892.
 — J. u. O. Meller 926.
 Jiménez-Díaz, C. 289.
 Joachim, G. 294.
 Joannette, A. 121, 151, 156, 165.
 — A. s. Cardis 190.
 Joannon 1051.
 Jochmann 1043, 1045, 1046, 1063.
 — Hegler 1044, 1052, 1061, 1066, 1067, 1070.
 Joë 1061.
 Jöhr, A. C. 542, 559.
 Jönsson, Birger 1070.
 Joffe, W. J. 1051, 1073.
 Johannessen, Axel 584, 670, 673, 1060.
 Johannessohn 504.
 Johannsen 140.
 — s. Uvstedt 191.
 — N. 814.
 — W. 1070.
 Johannson, J. E. u. F. Westermarck 988.
 Johannsson, I. 995, 996, 998, 1011.
 John, H. J. 291, 725, 814.
 — H. J. s. E. M. Watson 815.
 Johnson, A. 711, 394.
 — A. s. R. Ottenberg 407.
 — F. B. u. E. W. Townsend 498.
 Johnston, Ch. 232, 286, 886.
 Jolasse 583, 670, 671.
 Jolkwer, W. J. 1167, 1175.
 Jollos 981.
 Jollye 650, 670.
 Joltrain, E. 423, 775.
 — E. s. F. Widal 819.
 Jonas, S. s. Holz knecht 670.
 Jone, H. J. 742, 743.
 Jones 944.
 — u. Jones 488.
 — s. Bence 382.
 — s. Wood 287.
 — C. M. 726.
 — C. M. u. B. B. Jones 524.
 — D. F. s. W. R. Singleton 950.
 — H. W. u. C. W. Nissler 817.
 — H. W. u. L. M. Tocatius 516.
 — Irvine 200, 208, 211, 212, 213, 227, 282, 285.
 — L. 775.
 — M. A. G. s. Pantou 505.
 Jonge, Cohen de 533.
 Jonkhoff, A. R. 1106, 1119.
 Jonsson, B. 354, 373, 386, 404.
 — B. s. E. Wolff 410.
 Joppich, G. 1073.
 Jordan 136, 190, 938, 949.
 — H. E. 1038.
 — W. R. u. W. Preston 289.
 Jordans, G. H. W. 512.

- Jores, L. 992.
 Jorpes, E. 366, 404.
 — E. u. G. Norlin 404.
 Joseph 524.
 — s. Lechelle 510.
 Josephs, H. W. 488, 498.
 Joslin, E. P. 289, 681, 706, 707, 713, 714, 715, 716, 720, 725, 726, 727, 729, 742, 743, 744, 762, 765, 767, 791, 814.
 — E. P. u. P. White 743.
 — E. P. s. P. White 817.
 Josserand 300.
 Jost, F. s. Weltmann 524.
 Joughin, I. L. 1159, 1175.
 Judina 317, 331.
 Judd-Thompson 623, 670.
 Judson 241, 242.
 — s. Fulton 287.
 Jüngling, O. 212, 213, 246.
 Jürgens, G. 1065, 1068, 1070.
 — H. 1073.
 — R. 481, 482, 519.
 — R. u. K. Bach 510.
 — R. s. P. Morawitz 519.
 Juff, Per 996.
 Jugenberg, A. 461.
 — A. s. Nemenow 510.
 Julier, M. 236.
 — M. s. Debré 286.
 Jullieu 1029.
 Jumarola 889, 925.
 Jung s. Roth 493.
 — F. A. R. 441, 504.
 — Fr. A. C. 598, 670.
 Jungeblut, Claus W. 397, 404, 1065, 1066, 1073.
 — Claus W. u. Earl I. Engle 1073.
 — Claus W. u. L. W. Smith 397, 404, 1073.
 Junghagen, S. 522.
 Junghanns, H. 303.
 Jungmann, H. 289, 865, 866, 889, 923.
 — H. s. Mayer 925.
 Junker 294.
 Jusatz, H. J. 1073.
 Just, G. 279, 306, 350, 404, 491, 516, 561, 562, 570, 571, 575, 578, 579, 806, 822, 926, 1070.
 Kaas 742.
 Kabakoff 196.
 — J. B. u. I. A. Ryvkin 280.
 Kaczkowsky, B. 374, 404.
 — B. s. W. Bialosuknia 401.
 — R. 315, 322, 331.
 — R. s. Bialosuknia 330.
 Kadanoff, D. 194, 280.
 Kaempffer, A. 315, 316, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 331, 404.
 — A. s. S. Schermer 332, 370, 372, 374, 407.
 Kämmerer, H. 775, 782, 818.
 Kästner 1026.
 Kaftan 537, 559.
 Kahle, H. R. 309.
 Kahler, H. 11, 67, 71, 94, 255, 257, 292, 294, 303.
 Kahlmeter, G. 772.
 Kahn s. Peet 307.
 — M. 516.
 — M. s. Falta 509.
 — M. C. 1108.
 — M. C. s. J. Furth 1121.
 Kaiser 1052, 1151.
 Kalinna 1154.
 Kalinowsky 723.
 Kalk, H. 595, 607, 611, 612, 613, 617, 626, 643, 644, 662, 665, 670, 748, 749, 814, 1175.
 — H. s. Katsch 670.
 Kallenberger, W. 297.
 Kallos u. Kallos-Deffner 94.
 Kaminer s. v. Noorden 815.
 Kamio 87.
 Kammerer 982.
 Kampmeier, R. H. 248, 289.
 Kanavel, A. B. 417.
 — A. B. s. Elliott 494, 504.
 Kanibolozkaja, E. N. s. L. D. Steinberg 513.
 Kapeller 202, 206.
 Kapitan, J. C. 306.
 Kapitza s. Lindenbaum 303.
 Kaplan, S. 718.
 — S. s. Boulin 812.
 — S. s. Debré 494.
 Kapp, H. 508.
 Kappeler, O. 282.
 Kappers, C. M. A. 341, 404.
 Kapsammer, G. 855, 903, 922, 927.
 Karg, C. 978.
 Kark, R. M. 396.
 — R. M. s. A. Hurst 404.
 Karker, F. P. s. R. R. Kracke 520.
 Karlston, W. 704.
 Karrenstein 637, 670.
 Karshner, R. G. 430, 432, 500, 522.
 Kartagener, M. 104, 105, 106, 107, 109, 110, 111, 118, 188, 219, 283.
 — M. u. Ulrich 188.
 Kashida 524.
 Kashimura, S. 297.
 Kaspar 1145.
 Kassner 443, 504.
 Kassowitz 1045.
 Kato, Shizuo 1055, 1074.
 — u. Downey 500.
 Katsch, G. 588, 595, 596, 597, 598, 601, 667, 668, 672, 720, 723, 726, 784, 785, 786, 789, 814, 819.
 — G. s. G. v. Bergmann 667.
 — G. u. H. Kalk 670.
 Katsuga, H. 404.
 Katsunuma, S. 491.
 Katz 990.
 — G. 292.
 — S. u. F. Lehr 279, 285.
 Katzmann, E. E. 586, 670.
 — S. 1066, 1074.
 Kauer 886.
 — F. s. C. Keeler 404.
 Kauerz, F. 373, 404.
 Kauffmann 603.
 — F. 292, 294.
 Kaufmann 6, 227, 229, 439, 441, 442, 544.
 — s. Hirsch 727, 728.
 — D. 943, 949.
 — E. 793, 814, 820, 859, 917, 922, 1125, 1142.
 — O. u. E. Scheerer 285.
 — O. u. K. Thiessen 504.
 Kautzky, A. 108, 109, 188.
 Kay 695.
 Kayser 986.
 — W. 314, 316, 326, 331.
 — W. s. A. Kaempffer 407.
 — W. s. S. Schermer 332.
 Kazda, F. 273, 297, 303.
 — F. u. Stöhr 295.
 Kaznelson, P. 417, 447, 495, 508.
 — P. s. Pick 510.
 — P., F. Reinmann u. P. Weiner 508.
 Keeler, C. E. 314.
 — C. E. s. Castle 330.
 — C. E. u. W. E. Castle 404.
 — C. E., F. Kauer u. W. E. Castle 404.
 Kegel, G. 586, 670.
 Kehr, H. 726 664, 670, 671, 672.
 Kehrer, E. u. W. Lahm 988.
 — F. 656, 657, 670, 682, 810.
 — F. A. 479, 516.
 Keibel, F. u. F. P. Mall 922, 1038.
 Keijser 101.
 Keiter 984.
 Keith, Th. 976.
 — Th. u. Skene 990.
 Kelemen 11.
 Kelleker, W. H. 1063, 1074.
 Keller 685, 1139.
 — C. 995, 997, 999, 1011.
 — E. 246, 288.
 — W. 1074.
 — Mack, J. s. Cooke 497, 498.

- Kellers 225.
 — J. s. Meloney 285.
 Kellet, C. E. 514.
 Kelly, A. Brown 300.
 — E. 201, 202, 268, 282.
 Kemény, S. s. Benedict 812.
 Kemp, Tage 3, 14, 317, 361, 404, 860, 930.
 — Tage s. A. Biörum 401.
 — Tage u. H. Okkels 947.
 — Tage s. O. Thomsen 332.
 — Tage u. E. Worsaae 361, 404.
 Kendall, G. 866, 868.
 — G. u. A. F. Hertz 923.
 Kenedy 269, 300.
 Kennedy, S. 751, 766, 814.
 — W. 292.
 Kenneway, E. L. 1119.
 — E. L. s. Barry 1118.
 — E. L. s. J. W. Cook 1119.
 — E. L. u. J. Hieger 1119.
 Kerambrun 140.
 — s. Armand-Delille 190.
 Kerley, P. 99, 100, 101, 187.
 Kermauner, Fr. 262, 295, 859, 922, 933, 938, 941, 946, 949, 975, 990.
 Kerppola, W. 292.
 Kessel, O. 45.
 Kessler 537, 559.
 Kestermann, E. 726, 814.
 Keszmarysky, v. 1038.
 Kettel, K. u. O. Thomsen 376, 404.
 — K. s. O. Thomsen 409.
 Key, A. 985.
 Keyser s. Diel 961.
 — L. D. 986.
 Kidd, J. 866, 870, 872, 923.
 Kieda 975.
 — s. Omori 991.
 Kielleuthner 852, 922.
 Kiewe 562.
 Kiffner 1026, 1038.
 Kijrklund, R. 822.
 Kikawa, K. 892, 926.
 Kilborn 252, 292.
 Kilgareff, K. 1066.
 — K. s. Shaw 1077.
 Kilgore, A. R. 986.
 Kilian 964.
 Killian, H. 23, 295.
 Killingsworth, W. P. u. S. A. Wallace 498.
 Kimbrough s. Wood 287, 294.
 Kimm, H. T. 477.
 — H. T. u. C. M. van Allen 516.
 Kindermann, V. 1074.
 King s. Diggs 497.
 — E. F. 785.
 — H. D. 1108.
 — H. D. s. L. Loeb 1121.
 — J. T. jr. 282.
 Kingsworth s. Wallace 499.
 Kinkelin 959, 960.
 Kirberg 520.
 Kirchenberger, S. 297.
 Kirchmair, H. 221, 1042, 1054, 1064, 1066, 1074.
 — H. u. M. Blixenkroner Moller 1074.
 Kirchner 44.
 Kirihara, S. 348.
 — S. u. R. Haku 405.
 Kirk 786, 819.
 Kirmisson 577.
 — -Deutschländer 579.
 Kirsch 944, 949.
 Kirschbaum, A. 1096, 1101.
 — A. s. F. I. Lits 1117.
 — A. u. L. C. Strong 1118.
 Kirschner, I. 1074.
 — M. 623, 670.
 — M. u. O. Nordmann 490, 670, 918, 920.
 Kirtz, M. M. 1092.
 — M. M. s. L. Loeb 1117.
 Kisch 955, 957.
 — F. 232, 257, 258, 259, 286, 294, 680, 681, 810.
 Kishi, T. 348.
 — T. s. T. Furuwata 403.
 Kiss, P. v. 1062.
 — P. v. u. Z. Tevelli 1074.
 Kisskalt, K. 1074.
 — u. Stoppenbrink 1074.
 Kissling, K. 484, 514, 520.
 Kiyono 822.
 Kjaergaard, H. 114, 115, 118, 188, 189.
 Klaatsch 959.
 Klabukowska, Maria 1048, 1074.
 Klages, F. 794, 821.
 Klare, Kurt 146, 148, 184, 190.
 Klason, T. 834, 903, 920, 927.
 Klander s. Steinfield 498.
 Klebanski s. Volodin 309.
 Klee 525.
 — s. Nebelthau 489.
 Klein 987.
 — s. Hansen 495.
 — A. 314, 331, 504.
 — Elisabeth 191.
 — H. 353.
 — H. s. A. Coca 401.
 — O. 791.
 — O. u. K. Bloch 819.
 — P. 1025, 1038, 1040.
 — W. 418, 419, 421, 423, 439, 492.
 Kleine, H. O. 1038.
 Kleinschmidt 624, 787.
 — H. 500, 502, 1074.
 — I. 309.
 — O. 819, 820.
 Kleinwächter 975, 990, 1016, 1038.
 Klemola, E. 292.
 Klemperer 709.
 — s. Leyden 293.
 — G. 273, 294, 490.
 — G. u. F. 917, 927.
 — G. u. P. Fleischmann 510.
 Klenk, E. s. Th. Baumann 521.
 Klercker, Af 522, 770, 817.
 Klevinghaus, Th. 1038.
 Kley 536.
 Klima s. Jagić 490, 495, 508.
 — R. 446, 486, 491.
 — R. s. Fleischhacker 509, 522.
 Klimá, J. 1074.
 Kline, B. S. 354, 439.
 — B. S., C. E. Ecker u. A. M. Young 405.
 — B. S. s. Maclachlan 505.
 Kling, Karl 1049, 1060, 1074.
 Klinge 783.
 — F. 221, 285, 303.
 Klinger 912, 913, 929.
 — R. 516.
 Klinke, K. s. Reimold 517.
 Klinkerfuss, G. H. 946, 949.
 Klinkert 781.
 — D. 466, 512.
 — H. 992.
 Klinkhardt 314, 317, 331.
 Klobusitzky 315.
 — s. Do Amaral 330.
 Klopstock, A. 354, 405.
 Klotz, M. 1074.
 — R. 309.
 Klug, W. J. 479, 516.
 Kluge, E. 839, 895, 899, 927.
 Knaake, E. 422, 1107.
 — E. s. Sauerbruch 496.
 — E. s. F. Sauerbruch 1120.
 Knapp, P. 306.
 Knauer, Hans 1074.
 — S. 988.
 Knick 38.
 Knipping, H. W. 810.
 Knittel, G. 309.
 Knoche 541, 547, 560.
 Knodel 1139, 1140.
 Knöpfelmacher 806, 809, 822.
 Knowlton 785.
 — K. s. Peacock 820.
 Knox, J. C. 1102.
 — J. C. s. Passey 1120.
 — M. A. 487.
 — M. A. s. Hicks 300.
 — M. A. u. G. W. Ramsey 522.
 — M. A., R. Wahl u. H. C. Schmeisser 522.
 Knudtzon, T. G. 361, 405.
 Knüshi 100.
 Kober 1051.

- Kobozieff, N. 1138.
 — N. s. Peyron 1175.
 Kobrak 76, 1060.
 Koch 547, 1137.
 — F. 292.
 — H. 136, 191.
 — L. A. u. B. Shapiro 435, 500.
 — O. 297.
 — P. 306.
 — Robert 1042.
 — W. 289.
 Kock, W. 94, 943, 949.
 Köberle 975.
 Koehler, O. 1112, 1114, 1121.
 Köhler 472, 1038.
 — H. 857, 922.
 Köhler, R. 986.
 Köhn, W. 1038.
 Kölliker 117, 1024, 1026.
 Kölsch 184, 192.
 Koenen, O. 495.
 Koenig s. Bowen 288.
 König 42.
 — E. C. 725.
 — E. C. s. Beck 812.
 — F. 1175.
 — Pallme 1064.
 Königsberger s. Authenrieth 728.
 Königsdörfer, H. s. M. Borst 524.
 Köögardal, E. 1051, 1074.
 Körbler, J. 1151, 1152, 1155, 1156, 1166, 1169, 1175,
 Koerner, G. 670.
 — O. 670, 673.
 Körner 1, 44, 90, 215, 283, 584, 664, 665, 666, 670.
 Körwer, H. 1061, 1074.
 Köster, K. 820.
 Kofler, K. 300.
 Koga, K. 804.
 Kohn, E. 1143.
 — E. s. Siemens 1176.
 Kolaczek, H. 786, 788, 789, 820.
 Kolb, L. 1074.
 Kolde 545.
 Koleszek 725.
 Kolisko, A. s. C. Breus 987.
 Koller, S. 279, 295, 397, 405, 743.
 Kolmer 94.
 — John A. 1074.
 — J. A. u. Anna M. Rule 1074.
 Kolodziej 541, 543.
 Koltonski 975, 990.
 Komai 1014.
 — Taku 207, 214, 215, 282, 283, 753, 754, 804, 805, 809, 814, 822.
 — Taku u. Gorô Tukuoka 1038.
 Komedy, W. 985.
 Komine, S. 1053.
 — S. s. Tamaki 1077.
 Komiya, K. 363, 377, 378, 405, 447, 448.
 Kommerell, B. 484, 520.
 Komocki, W. 510.
 Kompe, K. 576, 579.
 Konjetzny, G. E. 608, 670.
 Konjus, E. 1074.
 Konrad 976.
 Kooper, Z. K. s. M. G. Seelig 1120.
 Koopman, J. 817.
 Kopeč, St. u. M. Latyszewski 984.
 Kopf s. Dublin 291.
 — H. 252, 307.
 Korb s. Miyamoto 498.
 Korbsch, R. 608, 810.
 Korinski, Ch. 297.
 Korkhaus, G. 193, 195, 196, 227, 229, 239, 528, 530, 536, 541, 544, 557, 559, 618, 638, 643, 826, 875, 876, 1032, 1068.
 — G. s. F. Curtius 280, 284, 287, 291, 294, 297, 638, 643, 668, 918, 923.
 Kornblum, K. 307.
 Kornfeld, W. s. Nobel 1070.
 Korteweg, R. 1096, 1098, 1116.
 Kosiner, R. 300.
 Kosmin, V. P. 949.
 Kossowitch, N. 1066.
 — N. s. de laDujaric 360, 400, 402.
 — N. u. A. Chabaud 405.
 — N. s. Grooten 1073.
 Kosswig, C. 949, 1086, 1088, 1115.
 Kostisch, A. 980, 993.
 Kostuch, Z. s. L. Hirszfeld 360, 404.
 Kotte s. Bell 497.
 Kottmann, K. 507.
 Kourilsky, Raoul s. Sergent 189.
 Kowasima 363.
 — s. Masaki 406.
 Kowilsky 119.
 Kowitz 103.
 Koyano, K. 271, 303.
 Kracke, R. R. 465.
 — R. R. u. F. P. Karker 520.
 — R. R. s. S. R. Roberts 511.
 — R. s. St. Roberts 520.
 Kraemer 264.
 Krämer 265, 297.
 Kraft, A. 954, 987.
 Krahn, H. 1016, 1065, 1074.
 Krainskaja-Ignatowa, W. N. 377, 396, 405.
 Krainz 36, 37, 87, 88, 94.
 Kramer 69, 577, 579.
 — B. 522.
 — S. D. 1065, 1074.
 Krampf, F. 273, 303.
 Krampitz 46, 94.
 Kranz, H. 280, 541, 560, 907, 976, 977, 990, 1038, 1158, 1159, 1160, 1161, 1162, 1175.
 — H. s. Curtius 1028.
 Kraske 819.
 Kraunsöe, Sv. 709.
 Kraus, E. J. 684, 718, 811.
 — F. 491, 522, 538, 584, 670.
 — J. 724, 814.
 — u. Brugsch 278, 281, 306, 490, 494, 500, 510, 517, 524, 670, 928.
 Krause, F. 799.
 — F. u. D. Ellenbeck 822.
 — H. 814.
 — P. 307.
 Krasusky, W. S. 1074.
 Krauspe 469, 472.
 Kreidel s. Wollstein 499, 501.
 Krediet, G. 934, 949.
 Krehl, L. 722, 776, 784, 818.
 Kren 525.
 Kress, H. v. s. Brogsitter 520.
 Kretschmann 41.
 Kretschmer 31, 66, 70, 137, 141, 191, 255, 260, 453, 456, 460, 462, 610, 1074.
 — H. P. 904, 927.
 — M. 510.
 Kreyberg, L. 1096, 1105, 1116, 1119, 1170, 1176.
 Kriegsmann 94.
 Krischner 1055, 1061.
 — s. Parr 1075.
 Kristiansen, K. 519.
 Kritschewski, L. J. 377, 378.
 — L. J. u. R. E. Messik 405.
 — L. J. u. S. L. Schapiro 405.
 — L. J. u. L. A. Schwarzmänn 405.
 Krizenecky, J. 949.
 Kroeber, A. L. 292, 405.
 Krömecke, F. 481, 519.
 Kroemer 541.
 Kröning, Fr. 167, 972, 1038, 1079, 1080, 1098, 1114, 1116, 1123, 1164, 1166, 1174, 1175.
 — Fr. s. Bickenbach 989.
 — Fr. s. E. Küster 189.
 — Fr. u. Wepler 1114.
 Krohn s. Horsters 504.
 Kroiss, F. 902, 927.
 Krompacher, St. 303.
 Kronacher 996, 997, 998, 999, 1000, 1001.
 — C. 316, 330, 1011.
 — C. u. F. Hogreve 331.

- Kronacher, C. u. D. Sanders 331.
 — L. 1011.
 Kronecker 584, 670.
 Kroner, J. 227, 285.
 Krumm s. Bode 507.
 Krupski, A. 794.
 — A. s. Uehlinger 821.
 Krutzsch, G. 157, 191.
 Kryszek u. Fajwlewicz 522.
 Kubányi, A. 516.
 Kubanyi, E. 360, 400.
 Kubo, T. 405.
 Kuczynski 292, 776, 818.
 Kudrjasova s. Cochol 308.
 Kückens, H. 260, 722, 733, 814.
 — H. u. Reichenmüller 295.
 Kühbacher, F. 405.
 Kühl 449.
 — H. s. Thiele 508.
 Kühne 260.
 — K. 984.
 Külbs, F. 223, 224, 278.
 Küll, M. 599, 670.
 Külz 742, 779.
 Kümmell, H. 635, 638, 670, 825, 904, 927.
 — u. Graff 918.
 Künsch, M. 101, 124, 125, 126, 133, 136, 139, 143, 144, 145, 147, 162, 170, 171, 181, 183.
 — M. s. Uehlinger 189, 191.
 Künstler, M. 1074.
 Küpper, A. 520.
 Kürten, H. 289, 292, 1038.
 Küster, E. 167, 837, 904, 920, 927.
 — E. u. F. Kröning 189.
 Küstner 1019.
 Kufs, H. 487, 522, 698.
 Kugelmann, B. 678, 680, 681, 750, 765, 811.
 Kugelmass, N. 481, 516, 519.
 Kugler, Erika 952, 984.
 Kuhlmann, F. 591, 592, 628.
 — F. s. Gutzeit 669.
 — F. s. Hasemeyer 669.
 Kuhn, A. 504.
 — J. K. 260, 295.
 — P. 822.
 Kukin, N. 303.
 Kumagai, T. u. M. Namba 524.
 Kup, J. v. 945, 949.
 Kupermann s. Wlados 302.
 Kurose, J. 804.
 Kurtz 232.
 Kuru, Masaru 495.
 Kusumoto, T. 387, 405.
 Kuthy, Z. 121, 122, 191.
 Kutschera, A. 156, 191.
 Kuttner, L. 599, 600, 602, 670.
 Kvale, W. u. E. V. Allen 303.
- Kveim, A. 486, 522.
 Kylin, E. 253, 254, 255, 292, 294, 719, 811.
 Kyrle, J. s. A. Weichselbaum 993.
- Laache, S. 449, 507.
 La Baume s. Schmidt-F. La Baume 489, 525.
 Labbé, M. 720, 743, 753, 766, 767, 769, 814.
 — M., R. Boulin u. P. Uhry 814.
 — M. u. A. Escalier 814.
 — M. u. Gilbert-Dreyfus 814.
 — M. u. Gringoire 814.
 — M. s. Leroux 215, 283, 670.
 Labdensun, S. 495.
 Lacassagne, A. 1092, 1094, 1104, 1116, 1119, 1171.
 Lacey, M. de 516.
 Lachtrop, H. 1048.
 — H. s. Ph. Bamberger 1071.
 Lačný, P. 298.
 Lacombe, L. U. 804, 809, 822.
 Lacour 889, 925.
 Ladd 439.
 — W. E. 246, 288.
 — W. S. s. Levine 505.
 Laewen 637.
 — u. Burkhardt 670.
 Laffont 300.
 La Forge 770.
 — s. Levene 817.
 Lagneau 939.
 Lahm, W. 990, 1141.
 — W. s. Kehrler 988.
 Lahr, Hanni 1074.
 Laland 328.
 Lamarque, P. 101.
 — P. u. P. Bétoulières 187.
 Lamb s. Thomson 301.
 Lambea s. Valdés 157, 169, 191.
 Lambrecht, K. 413, 493.
 — K. s. Gänsslen 193.
 Lami, G. s. F. Galdi 810.
 Lamothe, de 200.
 — s. Barié 281.
 Lampe, W. 377.
 — s. P. Wichels 409.
 Lampert, H. 296.
 Lamy, M. 422, 502, 651, 653.
 — M. s. Debré 494, 668.
 Lancereaux 687, 718, 776.
 Lancisi 215, 283.
 Landau, A. u. R. Herman 307.
 Landé, K. 814.
 Landes, G. 232, 286.
 Landgraf, K. 687, 811.
 Landie, H. R. M. 814.
 Landis s. Lewis 307.
 Landois 310, 786, 820.
 Landolfi, M. 285.
- Landon, J. F. u. V. Lyman 498.
 — J. F. u. H. A. Patterson 498.
 Landsteiner, K. 310, 312, 313, 314, 315, 317, 318, 319, 321, 325, 326, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 342, 350, 356, 365, 373, 379, 382, 383, 388, 391, 392, 393, 394, 400, 405, 1053.
 — K. u. M. W. Chase 405.
 — K. s. Donath 524.
 — K. u. F. J. Holzer 405.
 — K. u. Ph. Levine 312, 314, 331.
 — K. u. Ph. Levine 340, 351, 353, 357, 373, 377, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 391, 392, 400, 405.
 — K. s. Ph. Levine 331.
 — K., Ph. Levine u. M. L. Janes 405.
 — K. u. P. Miller 312, 317, 331.
 — K. u. C. Ph. Miller 362, 405.
 — K. u. J. van der Scheer 331, 405.
 — K. u. G. Simms 405.
 — K., W. R. Strutton u. M. W. Chase 405.
 — K. u. S. A. Wiener 405.
 — K. u. D. H. Witt 405.
 Lane, C. A. 988.
 — Claypon 1155.
 Lanelongue 577.
 Lang, E. 516.
 — K. s. Stuber 518.
 — T. 947, 949.
 Langacker 753, 814.
 Langbein, A. 227, 285, 649, 650, 652, 670.
 Lange 3, 48, 49, 52, 77, 91, 94, 516, 1137.
 — B. 136, 141, 167, 175, 191.
 — B. u. W. Weitz 190.
 — Bruno 1074.
 — C. de 437, 502, 522.
 — C. de-Arntzenius 437, 502.
 — F. 217, 270, 283, 289, 303, 307, 309.
 — G. 945, 949.
 — J. 1074.
 — Max 191.
 — W. 811.
 Langen 887, 925.
 — C. D. de 233, 248, 286, 289, 707.
 Langenbeck 54, 94.
 Langer 1137.
 — E. 289.
 Langhout, J. 510.
 Langmead, F. 300, 651, 670.
 Langstein u. Meyer 786, 820.
 Lanyar, F. 784.
 — F. u. H. Lieb 820.

- Lanz 593, 635, 636, 670.
 Lanzenberg s. Pautrier 307.
 Lardennois, G. 621.
 — G. u. P. Aubourg 670.
 Larimore, J. W. 294.
 Larinow, L. Th. 1106.
 — L. Th., L. K. Pavlowa u.
 L. M. Schabod 1119.
 Larrogue 298.
 Larsen, Holst 116, 189.
 Lasalle 88.
 Lash, A. F. 498.
 Lasker, M. 770, 771.
 — u. Enklewitz 817.
 — M. s. M. Enklewitz 817.
 Laskey s. Friedländer 303.
 Laskowski, J. s. L. Hirszfeld
 404.
 Lassen, M. Th. 1023, 1026,
 1038.
 Lathrop, A. E. C. 1093.
 — A. E. C. u. L. Loeb 1116,
 1118.
 Lattes, L. 330, 345, 349, 360,
 378, 400, 405.
 — L. u. A. Cavagutti 405.
 — L.-Schiff 491.
 Latyszewski, M. s. St. Kopeč
 984.
 Laub, R. 469, 472, 514.
 Lauber, H. J. 794, 821.
 Laubry, Ch. 200.
 — Ch. s. Barié 281.
 — Ch. u. E. Doumer 294.
 — Ch., G. Marchal u. H. Dany
 520.
 — Ch. u. Pezzi 282.
 Lauda, E. 491.
 Lauderdale s. Allen 302.
 Lauenstein 831, 834, 920.
 Lauer, A. 314, 327, 331, 351,
 369, 406, 491.
 — A. s. G. Haselhorst 346,
 403.
 Laun, A. 665, 670.
 Launay 427.
 — s. Lesné 495.
 — Laoreal, de 232.
 — de s. Ashman 286.
 Laurence-Moon-Biedl 695,
 696.
 Lauritzen, M. 805, 809, 822,
 1029.
 Lauter, S. 242, 287, 707, 811.
 — S. u. F. Hiller 814.
 Laux, F. 495.
 Lavergne, de, V. u. E. H.
 Accoyer 1074.
 Lavergue 775.
 — de s. M. Spillmann 819.
 Lavrand 300.
 Lawrence, C. H. 294.
 — J. S. 493, 498.
 — R. D. 720.
 — W. St. 225, 226, 285.
 Lawrie 976.
 Laws, C. L. 225, 233, 285,
 286, 292.
 Lazarescu 1143.
 Lazarovits, L. 289.
 Leader, S. u. M. Grozin 309.
 Leak, W. N. 516.
 Leake, J. P. 1074.
 Leavitt, F. H. 1158, 1159,
 1175.
 Lebée 486.
 — s. Harvier 522.
 Leber, Th. 1145, 1175.
 Lebert, H. 298.
 Lebourg, L. s. J. Weill 521.
 Lechelle, P. 461.
 — P., D. Douady u. Joseph
 510.
 — P. s. Guillain 509.
 Leclerc, F. u. J. Chaliar 516.
 Lecorché 778, 782, 796, 818.
 Ledeganck 571, 579.
 Lederer 92.
 — E. v. 309.
 — R. 936.
 Lee s. Bell 497.
 — A., McGregor, F. W. Sim-
 son 303.
 — P. s. Cooley 497, 499.
 — R. J. 428, 429, 495, 510.
 Leegaard 1066.
 Leemann, J. J. 814.
 Leers, H. 1138, 1175.
 Leese, A. 1102.
 — A. s. Passey 1120.
 Leeuwen, H. C. van 437, 503,
 704, 705, 706, 811.
 — J. J. van s. Leitner 512.
 Lefèvre s. Sézary 301.
 Le Gendre 417.
 Legg, W. 266, 390, 516.
 Legobbe, E. Bern 136, 191.
 Lehmann 194, 196, 197, 237,
 264, 275, 966.
 — s. Parade 287.
 — E. 298.
 — G. 186, 192, 664, 670.
 — P. s. Aubertin 519.
 — W. 491, 537, 560, 561, 571,
 579, 581, 593, 606, 632,
 633, 638, 941, 949, 1038,
 1067, 1068, 1074.
 — W. u. J. Hartlieb 280, 309,
 — W. u. R. Ritter 579.
 — Walter 670.
 — Wolfgang 670.
 — Wolfgang u. J. Hartlieb
 670.
 Lehndorff, H. 421, 432, 434,
 436, 491, 495, 500, 502,
 516.
 — H. s. Caminopetros 433.
 Lehnert, E. 313, 321, 331.
 — E. 406.
 Lehr, F. s. Katz 279, 285.
 Lehrnbecher, A. 307.
 Leicher 21, 22, 23, 24, 25, 26,
 34, 35, 40, 88, 92.
 Leichtenstern 961, 986.
 Leightwood 834.
 Leiter, A. 522.
 Leitner 298.
 — J. u. J. J. van Leeuwen
 512.
 — St. J. 493, 512.
 Levy, F. E. 429, 430.
 — F. E. u. T. G. Schnabel
 498.
 Lejar 1132.
 Lejmbach, Zofja 1074.
 Lelièvre, A. 834, 839.
 — A. u. P. Walther 920.
 Lelong, M. 502.
 Lemann, J. J. 303.
 Lemming, R. 443, 472.
 — R. s. Strandell 506, 514.
 Lemoine s. Savy 815.
 Lemser, H. 713, 714, 724, 725,
 726, 729, 731, 734, 735,
 737, 739, 741, 765, 768,
 814.
 — H. s. F. Umber 816.
 Lendrum, F. u. P. Moersch
 929.
 Lenhartz, H. 443, 505, 508,
 1068.
 Lenhossek 539.
 Lenkeit 1015.
 Lennander 635, 670.
 Lenné 742.
 Lennhoff, R. 825.
 — R. s. W. Becher 918.
 Lentz 1074.
 Lenz 941, 943, 944, 1010, 1138,
 1140.
 — Fr. 1, 2, 110, 189, 212, 249,
 282, 306, 516, 542, 562,
 567, 574, 579, 616, 633,
 665, 667, 668, 716, 746,
 747, 754, 776, 780, 781,
 814, 818, 825, 844, 859,
 877, 910, 918, 920, 922,
 923, 927, 929, 957, 965,
 966, 973, 981, 986, 993,
 1026, 1030, 1035, 1038,
 1039, 1053, 1058, 1062,
 1064, 1068, 1070.
 — Fr. s. Baur 92.
 — Fr. s. E. Bühler 1072.
 — Fr. u. O. von Verschuer
 1038.
 — Hanfried 872, 873, 874,
 904, 923.
 Leone, A. u. E. Lugas 500.
 Leonov, V. 1069, 1074.
 Leopold 1028.
 Lephne, G. 523.
 Lepel, G. 495.
 Lépine 709, 742.
 Lërche 1145.
 Lereboullet, F., St. Girous u.
 J. J. Gournay 298.

- Lereboullet, P. s. Gilbert 523.
 — P., G. Blechmann u. J. Blechmann 814.
 Léri, A. 774, 818.
 Leriche 304.
 — R. u. R. Fontaine 307.
 — R. u. P. Stricker 303.
 Leroux 94, 586.
 — Labbé u. Barret 215, 283, 670.
 Leszcziner 961, 1155.
 Leschke, E. 423, 481, 495, 519, 713, 715, 722, 822.
 Leslie, E. J. s. Sandford 519.
 Lesné, E. 427.
 — E., R. Clément u. P. Guil-
 lain 522.
 — Launay u. Hurez 495.
 Lesser, E. 939, 949.
 — L. v. 298.
 Leszler, A. 814.
 Letterer 522.
 Letulle, R. 520, 1152.
 Leube, v. 889, 925.
 — W. O. 603, 670.
 Leuchtenberger, R. 520.
 Leusser 242, 244, 287.
 Leutenegger, F. 289.
 Leva, J. 584, 670.
 Leven 567, 579, 1074.
 Levene 770.
 — u. La Forge 817.
 Levestre 1045.
 Levi, L. 309.
 — M. 949.
 Levin 980.
 Levine 439.
 — M. 1079, 1114.
 — Milton J. 1066.
 — Milton J., Josephine B.
 Neal u. William H. Park
 1074.
 — Ph. 347, 350, 354, 394,
 398, 406.
 — Ph. u. K. Landsteiner 331,
 406.
 — Ph. s. K. Landsteiner 312,
 314, 331, 340, 351, 353,
 357, 373, 377, 383, 384,
 385, 386, 387, 388, 391,
 392, 400.
 — Ph. s. G. A. Matson 406.
 — S. A. u. Ch. M. Brown
 286.
 — S. A. u. C. L. Tranter 286.
 — S. A. u. W. S. Ladd 505.
 — S. s. Solis-Cohen 517.
 — V. 233, 234, 235, 292.
 Levit, S. G. 804, 949.
 — S. G. u. N. N. Malkora
 516, 519.
 — S. G. u. L. N. Pessikova
 822.
 Levy 232, 990.
 — s. Brugsch 1070.
 Levy u. Cade 101.
 — -Franckel s. Weil 301.
 — u. Pierson 817.
 — H. u. E. P. Boas 286.
 — J. 498.
 — R. W. 286.
 — Roberts. Aubertin 299, 519.
 Lévy, P. P. s. Blechmann 502.
 Le Wald, L. Th. 498, 500, 586,
 670.
 Lewandowsky 670, 673.
 Lewin 544, 892, 926.
 — C. 822.
 Lewis 167.
 — A. W. jr. 498.
 — D. u. E. F. Reichert 303.
 — F. H. s. K. Dresel 812.
 — G. E. s. Beebe 503.
 — H. B. 792, 820.
 — Margaret R. 1079, 1114.
 — Margaret R. u. L. C.
 Strong 1114.
 — P. A. s. Wright 192.
 — Th. 212, 229, 237, 276,
 277, 278, 278, 279, 282,
 285, 287, 303, 307, 878,
 924.
 — Th. u. E. M. Landis 307.
 — Th. u. G. W. Pickering
 307.
 — W. H. 1176.
 Lewitus 525.
 Lewy, F. H. s. Brugsch 290,
 579, 929, 988.
 Leyden 1151.
 — u. Klemperer 293.
 Lhermitte, J. 657, 671.
 Lian, C. 289.
 — C., P. Puech u. O. Viau
 303.
 Libman 267, 865, 866.
 — s. Brill 486, 521, 923.
 — E. u. R. Ottenberg 300.
 Lichtenberg, A. v. 836, 858,
 922.
 — A. v. s. C. Adrian 919.
 — A. v. s. A. J. Scholl 917.
 — A. v., F. Völker u. H.
 Wildbolz 916.
 Lichtenstein 989.
 — K. 439, 441, 505.
 Lichtenstern 1038.
 Lichtman, S. S. 214, 216, 218,
 219, 283, 668, 671.
 Lichtwitz jr. 823.
 — L. 524, 525, 680, 681, 691,
 771, 772, 773, 774, 775,
 777, 778, 780, 783, 795,
 800, 811, 818, 822, 878,
 924.
 Lichzier 943.
 — J., S. Žislin u. U. Gerči-
 kova 949.
 Lieb, H. 784.
 — H. s. F. Lanyar 820.
 Liebegott, G. 834, 920.
 Liebenam, E. 210, 211, 282.
 — L. 845, 848, 919, 1074.
 Liebendörfer, Th. 681, 691,
 692, 811.
 Lieberherr, W. 493.
 Liebermeister, G. 1074.
 Liebig, F. 298.
 Lieblein, V. 636, 671.
 Liefmann, E. 593, 671.
 Liepelt, A. 442, 505.
 Lieven, F. 479, 516.
 Liefschütz, M. J. 491.
 Lightwood, R. C. 837, 841.
 — R. u. G. H. Loots 920.
 — R. C. s. Poynton 514.
 Lignac, G. O. E. 793, 811, 820.
 Lilienthal, Howard 108, 189.
 Lillie, F. 995, 1011.
 Limper, M. A. 1066.
 — M. A., H. E. Thelander u.
 E. B. Shaw 1075.
 Linck, R. 458, 460, 464, 510.
 Lindau, A. 838, 920, 1139,
 1175.
 — H. 373, 380.
 — H. s. P. Dahr 401.
 Lindbom, O. 514.
 Lindeboom, G. A. 823.
 Linden, H. s. Traum 518.
 Lindenbaum, I. u. L. Kapitzka
 303.
 Lindner 849, 919.
 Lindsey, A. W. 519.
 Lindstädt, Ruth 1066, 1075.
 Lindwall 934, 946.
 — S. u. F. Wahlgren 949.
 Linenthal s. Barron 302.
 Lingard 940.
 Linossier 774, 818.
 Linser, P. 307.
 Linzenmeier s. Stoeckel 1024.
 Lion, G. u. Ch. Moreau 743,
 814.
 Liotto, D. 586, 671.
 Lipiec 952, 1022.
 Lippmann 1052.
 — B. v. 988.
 Lisi, de 657.
 Lisser 696.
 Lissmer 1016.
 Lits, F. J. 1096.
 — F. J., A. Kirschbaum u.
 L. C. Strong 1117.
 Litten 101, 516.
 Little, C. C. 185, 188, 189, 192,
 1090, 1097, 1098, 1100,
 1101, 1106, 1109, 1113,
 1114, 1117, 1118, 1121,
 1129, 1147, 1149, 1165,
 1166, 1175, 1176.
 — C. C., W. S. Murray u.
 A. M. Cloudman 1118.
 — C. C. u. L. C. Strong 1121.
 — C. C. s. A. M. Cloudman
 1116.
 — C. C. s. W. S. Murray 1117.

- Little, C. C. s. E. E. Tyzzer 1121.
 — R. B. 315, 331.
 — W. D. u. W. W. Ayres 519.
 Litzmann, C. C. Th. 987.
 Litzner, H. 980.
 — H. s. Seiser 993.
 — St. 883, 884, 917, 924, 926.
 Ljudwinowski, R. I. 493.
 Ljungdahl 117, 189.
 Llombart 895, 897.
 — s. Sansinenea 927.
 Llopis, F. 516.
 — F. s. Elósegui 515.
 Loben, F. 101, 187.
 Lochtkemper, J. 184, 185, 192.
 Lockhart-Mummery, P. 1141, 1142, 1175.
 Lockwood 787, 789, 820.
 Lodder 271.
 — J. u. H. Müller 304.
 Lode 1052.
 Lodemann 315, 331.
 Loeb 981.
 — Fr. 1039.
 — L. 1092, 1093, 1094, 1108, 1118, 1119.
 — L. s. E. L. Burns 1116.
 — L. u. H. D. King 1121.
 — L. u. M. M. Kirtz 1117.
 — L. s. A. E. C. Lathrop 1116, 1118.
 — L. s. Moskop 1117.
 — L. s. Suntzeff 1117.
 — L. s. L. L. Turren 1117.
 — u. Zöppritz 993.
 Löffler, W. 135, 146, 191, 724, 774, 775, 800, 818, 820.
 Löfgren, S. 516.
 Löhlein 878, 975, 990.
 — M. 248, 289.
 Löhr, W. 265, 298.
 Lönnberg 975.
 Loennecken, W. 938, 949.
 Loeper 776.
 Loeschke, A. 814, 893, 894, 895, 896, 899, 927.
 Loeser 942.
 — u. Israel 949.
 Löwe, K. 584, 671.
 — s. Goldbeck-Löwe 308.
 Löwenstein 257, 258, 259.
 — s. Strasser 295.
 Löwenthal, L. 215, 283, 586, 671.
 Loewin 990.
 Löwinger, S. 423, 495.
 Löwy 510.
 Loewy, A. 792.
 — A. u. C. Neuberg 820.
 — R. 227.
 — R. u. G. Stein 285.
 Loffing, W. 563, 567, 579.
 Loken 1154.
 Lommel, F. 200, 282, 296, 510.
 Long, F. A. 814.
 Lonjon, A. 298.
 Looney 792.
 — Berglund und Graves 820.
 Loots, G. H. 834, 837, 841.
 — G. H. s. R. Lightwood 920.
 López, A. W. 811.
 Lorand, A. 814.
 Lorant, J. St. 718, 719.
 Lorenz 840, 908, 912, 913.
 — E. 784, 785, 787, 820, 1049, 1075.
 — E. s. Hottinger 1073.
 — J. s. Curtius 912, 913, 920, 928.
 Lortat-Jakob 136, 191.
 Lossen, H. 475, 477, 478, 516.
 — H. s. Morawitz 517.
 — W. 516.
 Lossow, D. v. 110, 189.
 Lotka s. Dublin 504.
 Lottig 194, 275, 280, 309.
 Lottrup, M. C. 512.
 — M. C. s. Borgbjoerg 503.
 Lotze, R. 1023, 994, 1011, 1070.
 Love, J. K. 834, 836, 842, 875.
 — J. K. u. Richmond 920, 923.
 Lovisato, L. 520.
 Lubarsch, O. 259, 296, 299.
 — O. s. F. Henke 278, 490, 669, 916, 918, 919, 922, 923, 926, 949.
 — O. s. Martius 671.
 Lucanus 186.
 — s. Böhme 192.
 Lucas, Julius 564, 580, 1075.
 — W. S. 510.
 Lucherini, T. 695, 811.
 Lucke, H. 892, 1175.
 — H. s. P. Pepper 926.
 Lucksch, F. u. R. Stohr 282.
 Luczinsky, R. 985.
 Ludbrook, S. L. 500.
 Ludford, R. 1114.
 Ludtmann, H. 512.
 Ludwig, E. 1039.
 Lübbe, Thies 1075.
 Luecke s. Billroth 580.
 Lücke, H. H. 845, 848, 919.
 Lüders 667.
 Lüdin, M. 510, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 1106, 1119.
 Lüdtke, G. 277, 307.
 Lüth, K. F. 638, 639, 671, 977, 990.
 Lüthy, F. 489, 525, 656, 671.
 Lützel, H. 397.
 — H. u. E. A. Dormans 406.
 Lugas s. Leone 500.
 Luisier 960.
 Lukczynski, W. 285.
 Lukian 771.
 Luksch 202, 203.
 Lumière, A. 1157, 1175.
 Lumsden, T. 406.
 Lundberg, E. 706, 714, 814.
 Lundborg I, 54, 993.
 — u. Wahlund 988.
 Lundén 937, 938.
 Lundholm 450, 508.
 Lundsquaard, C. u. E. Rud. 289.
 Lundsquist, C. W. u. I. Björnwall 289.
 Lundy, C. J. 287.
 Lurje, A. 298.
 Lurz, L. 858, 922.
 Luschka, H. 582, 671.
 Lussich-Siri 458, 459, 509.
 — s. Mussio-Fournier 510.
 Lustig, A. A. 278, 307.
 Lutand, P. 262, 296.
 Lutembacher, R. 510.
 Lutterotti s. Weber 305.
 Luxenburger, Hans 640, 849, 919, 975, 1039, 1075.
 Luzet, Ch. 500.
 — s. Jaksch 431, 435, 499, 500, 501.
 Lydtin, K. 175, 191.
 Lyman s. Landon 498.
 Lynch, Cl. J. 1100, 1105, 1118, 1119, 1170, 1175.
 Lyon 171.
 — D. Murray u. W. C. Reid 191.
 Lyth, R. s. C. C. Twort 1120.
 McAdoo 439.
 Macaigne 425.
 — u. Valery-Radot 495.
 McAlpin, K. R. s. Bailey 518.
 MacArthur, F. W. 1028, 1039.
 — F. W. u. A. R. Dafoe 1039.
 — F. W. u. N. H. C. Ford 1039.
 McCall s. Anderson 524.
 McCalla 429, 430.
 — s. Hein 498.
 McCann, W. S. u. J. Dye 507, 508.
 Maccanti 500.
 McCarrison 69, 292.
 McCarty s. Graham 498.
 — S. H. 428, 493.
 MacCarty, W. C. 1114.
 Macciotta, C. 1075.
 McCollum 292.
 Maccone, V. 115.
 — V. s. Romhányi 189.
 McCrae s. Osler 503.
 McCullagh 449.
 — s. Allen 507.
 Mac d'Espine 957.
 MacDonald 1053, 1075.
 MacDougall 636, 671.
 MacDougall, J. B. u. J. H. Crawford 304.

- McDowell, E. C. 314, 474.
 — E. C. u. I. E. Gubbard 331.
 — E. C., J. C. Potter u. J. Victor 514.
 — u. Richter 514.
 MacDowell, E. C. 1101, 1118.
 McEnergy 314, 1069.
 — E. T. s. Hoyne 1073.
 — Ivy u. Pechous 331.
 McFarland u. Meade 1159.
 McGavran, Ch. W. 469, 470, 514.
 MacGibbon 426, 495.
 McGowan, I. P. 505.
 McGrath, E. J. G. 304.
 McGregor s. Lee 303.
 Machell 623, 671.
 McIlraith, C. H. 805, 809, 823.
 Mack 429.
 McKay 886.
 McKennedy 1141.
 MacKenty s. Makay 301.
 Mackenzie 1055.
 — G. M. 524.
 Mackie s. Spackman 523.
 MacKinley, Reid 215, 283.
 Macklin, J. 698, 811.
 — M. Th. 279, 437, 502, 516, 1146, 1175, 1176.
 MacLachlan 439.
 — u. Kline 505.
 MacLaren, J. 707.
 McLead 530.
 MacLean 637, 671.
 Maclean 706, 708.
 Macleod 706, 723.
 MacLeod, J. M. H., Sicard u. Forestier 298.
 McLester, J. S. 292.
 Maconnell, N. M. 942, 949.
 McNiel 437, 502.
 McPhee, H. C. 943.
 MacPhee, H. C. u. S. H. Buckley 949.
 McQuarria, J. s. Davidson 515.
 Madden, J. F. 301.
 Maddock, W. G., R. L. Malcolm u. F. A. Collier 304.
 Madsen, Th. 1066, 1075.
 Mackawa, T. 215, 283.
 Magara 1051.
 Maglione, R. 587.
 — R. s. D. Boccia 668.
 Magnus, G. 265, 298, 516.
 Mahoney s. Alvarez 294.
 Mahorner s. Brown 302.
 — s. Ochsner 298.
 Mai, Hermann 1075.
 Maier, O. 831, 836, 920, 921.
 Mainzer, F. 718, 814.
 — F. u. P. Hersch 814.
 Majara, Masanao 1075.
 Major, R. H. 292.
 Majors 252.
 Makarova-Tarasevič, J. 1075.
 Makay u. MacKenty 301.
 Makenzie 71.
 Makey, L. u. A. E. Garrod 525.
 Makins, G. H. 277, 307.
 Makkas 432.
 Makler, M. J. 486.
 — M. J. s. Hoffmann S. J. 522, 523.
 Malbin 1012.
 Malcolm s. Maddock 304.
 Malkova, N. N. 195, 196, 280.
 — N. N. s. Levit 516, 519.
 Mall, F. P. s. Keibel 922, 1038.
 — W. 1060, 1075.
 Malmio, H. R. 957, 985.
 Manasse 74, 83.
 Manckiewicz, O. 891, 926.
 Mandelstamm, A. 975, 990.
 — M. u. S. Reinberg 283.
 Mandeville, F. B. 432, 500.
 Mandlebaum s. Brill 486, 521.
 Mangold, O. 1039.
 Mannaberg, J. 292, 514.
 Mannheimer 502.
 Manson 586, 1154.
 Marañon, G. 811.
 Marberg 373, 406.
 Marble, A. 706, 707, 712, 771, 817.
 — A. u. R. M. Smith 817.
 Marburg, O. 684, 811.
 Marchak, J. 271, 304.
 Marchal s. Laubry 520.
 Marchand 246, 248, 289, 437, 502, 571, 580, 583, 671, 976, 1019, 1039.
 Marchesani, O. 270, 304.
 — O. u. K. H. Stauder 304.
 Marchlewski, Th. 1119.
 Marcialis 500.
 Marcus, H. 304.
 Marcuse 948, 1051.
 — M. 665, 671.
 Marcussen, P. V. 313, 314, 331, 406.
 Mare 1016.
 Maresch 248, 250.
 Margolis, J. I. 770, 771, 817.
 — H. M. u. V. Eisenstein 1039.
 — Z. 289.
 Marhorner 269.
 Mari, A. 309.
 Marie, J. s. Debré 188.
 — P. L. 498.
 Marinesco, G. 522, 823.
 — G., A. Bruch u. G. Buttu 309.
 Markoff, N. 491.
 Marquard, E. 500.
 Marquardt 1134.
 — W. 828, 831, 834, 837, 839, 841, 917, 920.
 Marquet, Alb. M. 1075.
 Marsh, H. E. 510, 650, 671.
 — M. C. 1117.
 Marshall 710, 820.
 — u. Futcher 786, 788.
 — R. 292.
 Martenstein, H. 1143, 1175.
 Martin, A. 975, 990.
 — C. 987.
 — E. 987.
 — J. F. s. Chalier 520.
 — R. 952, 953, 958, 1039.
 Martinet, A. 307.
 Martinez, E. P. s. Obrador 502.
 — G. N. u. A. Navarro 823.
 Martini 257.
 — P. u. A. Pierach 294.
 — P. u. R. Oppitz 296.
 Martius 122, 191.
 — Fr. 441, 445, 491, 505, 599, 601, 603, 667, 848, 919, 988, 1039, 1070.
 — Fr. u. Lubarsch 671.
 — H. 988.
 Marx 38, 45, 92.
 — s. Curtius 291.
 — G. 826, 861, 918, 922.
 Masaki 363.
 — u. Kowasimo 406.
 Maschkilleisson 136.
 — u. Neradow 190, 191.
 Masini 11.
 Mason, E. H. 726.
 — V. R. 498.
 Massa, M. 814.
 Massobrio, E. u. R. Giacchero 508.
 Master, A. M. u. E. T. Oppenheimer 292.
 Masugi, M. 863, 923.
 Mather u. Cooper 101.
 Mathes 951, 985.
 — P. 1039.
 Matheson, N. M. 834, 921.
 Mathews s. Hargrove 498.
 Mathies, A. 872, 874, 924, 1064, 1075.
 Matthies 1137.
 Mathieu, L. 802, 803.
 — L. u. J. Simonin 823.
 Mathis 528.
 Matsun, G. A. 339, 354.
 — G. A., P. Levine u. H. F. Schrader 406.
 — G. A. u. H. F. Schrader 406.
 Matsua, J. 524.
 Matsuda 331.
 Matsueda, A. 214, 283.
 Matta, D. 360, 363, 406.
 Mattauschek, E. 908, 910, 912, 913, 915, 929.
 Mattei, Ch. 717.
 — Ch. s. H. Roger 815.
 Mattes, H. G. 520.

- Matthé 11, 94.
 Matthes, M. 505.
 — M.-Curschmann 490, 495.
 Mattisson, K. 214, 216, 233, 586, 587, 612, 615, 616, 669, 671.
 Maugeri, S. 525.
 Mauriac, G. 775.
 — P. 722, 814.
 Mauric, G. s. Vallery-Radot 816, 819.
 Maury, A. 1080, 1114, 1115.
 Mauson, J. D. 671.
 Mavrogordato, A. 184, 192.
 May, O. 729, 814.
 Mayer 571, 889.
 — u. Jungmann 925.
 — u. E. v. Schopf, 773, 818.
 — A. 94, 296, 951, 952, 955, 963, 969, 970, 975, 978, 984, 989, 990, 1039.
 — A. E. 121, 122, 191.
 — H. 72, 94.
 — Konrad 419, 495.
 — L. 956.
 — M. 227, 260, 263, 285.
 — O. 3, 48, 58, 60, 61, 62, 66, 81, 83, 86, 87, 89, 90, 92, 94.
 — -List, R. 194, 275.
 — -List, R. u. G. Hübener 280, 309.
 Mayne, Alvin s. Petersen 1075.
 Maynard, M. V. s. J. W. Cook 1119.
 Mayr, Julius 140, 191.
 Mayser, H. 346, 406.
 Mazzei 115, 116.
 — Egidio s. Castex 188.
 — F. s. Castex 188.
 Mazzoleni, L. u. L. Sansone 520.
 Mazzeo, A. 1075.
 Meades. McFarland 1159.
 Meckel, Fr. 834, 839, 921.
 — J. F. 516, 564, 580.
 — -Veit 1012.
 Medin s. Heine 1071, 1075, 1076.
 Medvei, C. V. 141, 191, 201, 206, 211, 683, 811.
 — C. V. s. J. Bauer 948.
 — C. V. u. St. Björk 301, 491.
 — C. V. u. H. Rösler 208, 281, 282.
 Mees, J. 309.
 Megendorfer, Fr. 249, 289, 987.
 Mehlinger 1106.
 Mehnert, E. 582, 671.
 Meier, Ernst 1049, 1075.
 — W. 798, 823.
 Meigs, A. J. 866, 868, 924.
 Meinertz 423, 495.
 Meinick, D. u. G. R. Cowgill 406.
 Mei-Sai, N. s. S. Iwai 306.
 Mekie, E. C. 301.
 Melander, R. 723, 814.
 Melchior, E. 635, 638, 671.
 Meleney, 225, 271.
 — H. E. u. I. Kellers 285.
 — F. L. u. G. G. Miller 304.
 Mellanby 543.
 Meller, J. 479.
 — J. s. H. Bauer 515.
 — O. 892, 926.
 — O. s. J. Jianu 926.
 Melnikowa-Raswedenkowa, A. s. Dubinskaja 522.
 Meltzer 723.
 — S. J. 584, 671.
 Melzner, E. 260, 296.
 Mendel 15, 324, 334, 399, 599, 671.
 Mendelsohn, W. 1114.
 Menge 1019.
 Mengele, J. 568, 569, 570, 574, 576, 580.
 Menninger, W. C. 726, 815.
 Mentzingen, A. v. 453, 458; 473, 510, 618, 671, 713, 750.
 Menykárd, J. 298.
 Mercier, L. 1101.
 — L. u. L. Gosselin 1118.
 Mering, v. 717.
 Merkelbach, O. 304.
 Merklen 285, 871, 872.
 — s. Arnbard 812.
 — Wolf u. Oberling 924.
 Merlini, A. 976, 990.
 Merriman 1023.
 — -Kilian 970.
 Mertens, E. 523, 524.
 Merz, F. 298.
 Meschede, H. 304.
 Messik, R. E. s. L. J. Kritschewsky 405.
 Mester, B. 792, 820.
 Mestern 1137.
 Mészáros, K. 270, 272, 274, 303, 304.
 Metcalfe, R. F. 624, 671.
 Metges 54.
 Mettavel 938.
 Metzkes 94.
 Meulengracht, E. 274, 419, 423, 439, 441, 442, 449, 496, 505, 508.
 — E. u. S. J. Hartfall 505.
 — E. u. Ollgaard 304.
 Meuli, Hans 1065, 1075.
 Meumann 516.
 Mewes, H. 304.
 Meyenburg, H. v. 799, 823.
 Meyer 505, 1133.
 — s. Brown 502.
 — s. Cooke 497.
 — s. Rothe 314.
 — A.-Heine s. Richet 307.
 Meyer, André s. Pruvost 189.
 — Ch. 1039.
 — E. 524, 786, 800, 820, 823, 834, 872, 873, 874, 909, 921, 929.
 — s. Langstein 787, 820.
 — F. A. 294.
 — H. E. 109, 110, 119, 189.
 — H. 1030, 1032, 1039.
 — H. Cl. 1039.
 — J. 304.
 — J. s. Cook 493.
 — K. 512.
 — Max 3, 6, 11, 42, 75, 78, 83, 85, 87, 89, 94.
 — M. s. Nager 92, 94.
 — Ovid O. s. Walsh 189.
 — R. 522, 1039.
 — Raymond s. Rohmer 1076.
 — Robert 976.
 — S. 1075.
 — S. u. E. Burghard 924.
 — W. 304, 560, 577, 580.
 — -Betz 901, 927.
 — -Hürlimann 214, 283, 586, 587, 671.
 — -Ruegg 263, 296.
 Meythaler, F. s. J. Jacobi 814.
 Michaelides, F. 510.
 Michaelis 254, 292, 884, 925, 964, 987.
 — R. 729, 815.
 Micheli, F. 426, 489, 496, 505, 508.
 — u. Dominici 525.
 Michels, E. 273, 304.
 Michelson 136, 191.
 Michon, P., G. Grandpierre u. M. Véraïn 406.
 Micke, Fr. 1175.
 Mies 952.
 Miescher, G. 1081, 1114.
 Mignon, M. 119.
 — M. s. Debré 188.
 Mijsberg, W. A. 988, 1035.
 Mikuni, M. 304.
 Milani 421.
 Mildenberger, K. 202, 204, 282.
 Miles, S. H. 114, 118.
 — S. H. s. Oechslı 189.
 Milian 285.
 Milio 500.
 Militzer 1158.
 Miller 136, 141, 271, 317, 335, 461, 587, 671, 1101.
 — s. Crew 948.
 — s. Fleming 190.
 — s. Hutchison 510.
 — s. Meleney 304.
 — C. Ph. s. K. Landsteiner 362, 405.
 — J. W. 975, 986.
 — N. 1039.
 — P. s. K. Landsteiner 312, 317, 331.
 — W. C. 945.

- Milles 85, 91.
 — s. Davenport 93.
 Millet 1055.
 Milliken 498.
 Millmann 270.
 — S. 304.
 Mills 715.
 — E. S. 447, 508.
 — W. R. 294.
 Miloslavich, E. 636, 671.
 Minehart, V. L. 101.
 Mingazzini 723.
 Minkowski 415, 496.
 — O. 717, 771, 773, 776, 818.
 Mino, P. 349, 406.
 Minot, G. R. 519.
 — G. R. u. T. E. Buckman 510.
 Mirabeau 1028, 1030, 1039.
 Mirengi, N. 307.
 Mirgay v. s. Baráth 290.
 Mironescu 892, 926.
 Mischke, Hildegard 1069, 1075.
 Mishell, D. R. 938, 949.
 Mishins 1051.
 Mitchell s. Bell 497.
 — s. Warkany 279.
 — A. G. 866, 871, 894, 895, 896, 924, 927.
 — J. W. s. F. M. Allen 812.
 Mitropoules 501.
 Mittelbach, jun. F. 586, 671.
 Mittelmann, W. 889, 890.
 — W. s. A. Galambos 925.
 Miyamoto, K. u. J. H. Korb 498.
 Miyachi, K. 264, 298.
 Möbius s. Eckert 34, 36, 37, 38, 93.
 — H. 934, 935, 948, 949.
 Möller 1139.
 — Holst 44, 94.
 Moenckeberg 198, 248, 279, 282, 289.
 Moersch, P. s. Lendrum 929.
 Moeschlin, S. 724, 815.
 Moeves, C. 454, 510.
 Moggi, Dino 1052, 1056, 1057, 1075.
 Moharrem, J. 365, 406.
 Mohaubt 538.
 Moher 1145.
 Mohr, L. 208, 282.
 — L. u. R. Staehelin 492, 507, 517, 818.
 — W. 469, 472, 474, 514.
 Moldavan 1075.
 Moldenhauer 45, 92.
 Moldovan s. Huguenen 303.
 Molitor 799.
 Molitoris, H. O. 304.
 Mollari, M. s. Yater 499.
 Molnar, B. 815.
 Mommsen, H. 292, 1075.
 Monasterio, G. s. F. Galdi 810.
 Moncani, M. C. 262, 296.
 Moncorps, C. 298.
 Moncrieff, Alan 522, 1075.
 Mondière 952.
 Monnerot-Dumaine 695.
 — — s. Troisier 811.
 Monquin, M. 446.
 — M. s. M. Ch. Aubertin 506, 508.
 Monrad 593, 671.
 Monroe, Th. K. 277, 307, 910, 912, 929.
 Montanus 516.
 Montgrieff u. Whitby 501.
 Montelevne, R. 517.
 Montgomery, E. W. 505.
 Monticelli, M. 854, 922.
 Montier s. Chevallier 504.
 Moog, O. u. K. Voit 292.
 Moore, S. H. 498, 593, 671.
 — M. T. s. Bernstein 821.
 Mooser, H. 811.
 Morawcik, J. 972, 989.
 Morawitz, P. 116, 117, 189, 223, 232, 233, 235, 287, 292, 296, 426, 469, 470, 481, 491, 507, 512, 514, 517, 519.
 — P. u. Brugsch 304.
 — P. u. G. Denecke 496, 507, 512, 517, 524.
 — P. u. R. Jürgens 519.
 — P. u. H. Lossen 517.
 Moreau, Ch. s. G. Lion 743, 814.
 Morelli, N. 623.
 — N. s. Scotti-Douglas 672.
 Mores, A. 1075.
 Moretti, E. 295.
 Morgagni 252, 292, 1042, 1044.
 Morgan 227, 229.
 — J. E. u. S. J. Webster 285.
 — T. H. 1085.
 — T. H. s. C. B. Bridges 1115.
 Morgenroth, I. 312, 314.
 — I. s. P. Ehrlich 331, 402.
 Morhen 94.
 Mori 69, 871, 872, 924.
 Morin, G. 309.
 Moritsch, P. 378.
 — P. s. M. Eisler 402.
 Moriwaki 1059.
 Moro 1075.
 Morosow, A. 1075.
 Morquio, L. 241, 287.
 Morris 517, 599, 671, 833, 834, 839, 919, 921.
 — H. u. I. M. Derby 406.
 — L. M. u. E. H. Falconer 491, 505, 507, 518.
 — M. L. 794.
 — M. L. s. Green 820.
 Morrison 715.
 — s. Brown 502.
 — W. B. u. L. K. Bogan 289.
 Mortenson, M. A. 232, 250, 287, 289.
 Morton, A. A., Ch. F. Brauch u. D. B. Clapp 1119.
 — A. A., D. B. Klapp u. Ch. F. Brauch 1119, 1120.
 — R. 742.
 Morville, P. 346, 351, 361, 369, 376, 406.
 Morzycki, G. 358, 379, 406.
 Moschcowitz, E. 505.
 — E. A. B. 292.
 Moser, A. u. W. Shaw 498.
 Mosinger 800.
 Moskop, Marian 1093, 1094.
 — Marian, E. L. Burns, V. Suntzeff u. L. Loeb 1117.
 — Marian s. E. L. Burns 1116.
 — Marian s. V. Suntzeff 1117.
 Mosler 742.
 — F. 218, 283.
 Mosse 510.
 Moszkowicz, L. 934, 935, 938, 946, 947, 950.
 Moxon 889, 925.
 Mozkowski 955.
 Mouchet u. Roederer 811.
 Moureau, P. 356, 406.
 Mouret 40.
 Moussoir, J. 285.
 Mozer, M. s. Debré 494.
 Mras s. Mucha 298.
 Mucha, V. 307.
 — u. F. Mras 298.
 Mühlmann, W. E. 815.
 Mühsam, R. 486, 522.
 Müller 241, 242, 248, 271, 626, 657, 1016, 1041.
 — -Carioba 991.
 — s. Ebstein 819.
 — A. 988.
 — Achilles 792, 820.
 — E. 279, 510, 565, 580, 742, 743, 815.
 — Erich 191.
 — E. F. 877, 924.
 — E. W. s. F. C. Pybus, 1118.
 — Fr. v. 257, 295, 674, 680, 681, 683, 684, 691, 707, 729, 772, 796, 811, 815, 818, 821.
 — H. 97, 98, 99, 105, 117, 187, 189, 208, 240, 282, 285, 287, 522.
 — H. u. A. Fossen 289.
 — H. s. Lodder 304.
 — J. R. 292.
 — K. s. Sunder-Plassmann 308.
 — L. R. 278, 584, 671.
 — O. 253, 254, 255, 256, 275, 276, 278, 292, 307, 309, 881, 884.
 — O. u. K. A. Bock 292.

- Müller, O. u. G. Hübner 292.
 — O. u. W. Parrisius 292, 925.
 — O. s. B. Weiss 309.
 — Otfried 605, 609, 671.
 — Pius 116, 189.
 — P. Th. 1070.
 — R. 187.
 — R. Fr. 1167, 1175.
 — -Deham, A. 773, 811, 818.
 — -Pollack, F. 586, 671.
 Münter, H. 157, 178, 183, 191.
 Münzer, E. 289, 295.
 Muir, J. 517.
 Mukherji, M. 501.
 Mulherin u. Houseal 498.
 — s. Sydenstricker 499.
 Muller 944.
 — s. Newman 1038.
 — H. J. 993.
 Munck, F. 248, 257, 289, 292, 295.
 Munk, Fritz 915, 916, 917, 929.
 — J. 674.
 Munter 795.
 Munzel 546, 547, 549.
 Muratet, L. s. Sabrazès 510.
 Murchison 415, 496.
 Murlin 717.
 Murota, S. 406.
 Murphy, J. B. 1176.
 — W. P. 505.
 — W. P. u. J. Howard 505.
 Murray 1090, 1091, 1093, 1094, 1096, 1098, 1101.
 — s. Lyon 191.
 — G. R. 729, 815.
 — J. A. 1117.
 — J. J. 564, 580.
 — W. C. 1117.
 — W. S. u. C. C. Little 1117.
 — W. S. s. J. J. Bittner 1116.
 — W. S. s. C. C. Little 1118.
 Murri 524.
 Murschal, J. 834, 921.
 Musch 1028.
 Musgrave u. Sison 292.
 Musser, J. H. 233, 236, 304.
 — J. H. u. J. C. Barton 287.
 Mussio-Fournier 458, 509.
 — J. C. u. J. J. Lussich-Siri 510.
 Mussliner, St. 292.
 Mustakallio, E. 341, 354, 355, 384, 386, 387, 394, 397, 406.
 — E. s. F. A. Burón 401.
 Mustelin, O. 441, 505.
 Myamoto, S. 1118.
 Nador-Nikitits, E. de 253, 254, 292, 881, 884, 925.
 Naegele 970, 971.
 Naegeli, O. 1, 133, 140, 143, 148, 156, 191, 415, 416, 422, 426, 431, 438, 439, 440, 442, 445, 446, 448, 449, 460, 464, 469, 470, 474, 482, 490, 492, 496, 505, 507, 508, 510, 512, 514, 517, 519, 520, 917, 1070.
 Naegeli-Vanotti 525.
 Nagahama 952.
 Nagayo 1129, 1175.
 Nagel 1018.
 Nager 3, 5, 6, 48, 53, 55, 56, 58, 59, 62, 83, 84, 92, 94.
 — F. u. M. Meyer 92.
 Nagle 68.
 Nagy, G. 519.
 Naish 897, 898, 927.
 Nakagawa, K. 406.
 Namba, M. s. Kumagai 524.
 Nanta 474, 514.
 Narath 98, 99.
 Nasse, D. 265, 298, 475, 477, 479, 517.
 Natansohn, A. s. B. Alexenko 1114.
 Nathanson, M. H. 232, 287.
 Natvig, H. 834, 921.
 — H. s. O. Berner 919.
 Naujoks, H. 974, 993.
 Naumann 121, 191.
 — H. 829, 921.
 Naunyn 20, 207, 642, 657, 658, 659, 687, 726, 742, 750, 767, 779, 815.
 — Posselt 282.
 Naussac, H. s. J. Chalier 520.
 Navarro, A. s. G. N. Martinez 823.
 Neal, J. B. 1066.
 — J. B. s. Levine 1074.
 Neale, A. V. u. F. A. R. Stammers 307.
 Nebelthau-Vollmer-Klee 489.
 Nechat, O. 271, 304.
 Necker, F. 901, 902, 927.
 Needles, R. J. s. Baldrige 511.
 Neergaard, K. v. 773, 777, 778.
 — K. v., C. Haffter u. M. Bruck 818.
 Negreanu, Al. s. A. Tzanek 925.
 Nehlinger, E. s. O. Schuerch 1120.
 Neill, James M. 1050, 1075.
 Nékam 307.
 Nelson 1167.
 — A. s. Holmquist 1175.
 Nemenow, M. 461.
 — M. u. A. Jugenberg 510.
 Neradow 136.
 — s. Maschkilleison 191.
 Neter, E. 1060.
 — E. s. Dienst 1072.
 Netousek, M. 496.
 Netto, L. 985.
 Neubauer 784.
 — Gabriele 988.
 Neuberg, C. 770, 792.
 — C. s. A. Loewy 820.
 Neuburger, J. 442, 496, 505.
 Neuda, P. 358, 394, 406.
 Neufeld, F. 1075.
 Neuffer 517.
 Neugebauer 1020.
 — F. v. 935, 936, 939, 947, 949.
 Neuhäuser, P. 1039.
 Neuhof, S. 215, 283, 586, 671.
 Neuman, L. 818.
 Neumann 298, 815.
 — s. Albrecht 93.
 — E. 218, 283.
 — H. 517.
 — H. O. 949.
 — R. 298.
 — W. 108, 109, 189.
 Neumark 301.
 Neurath, R. 955, 985.
 Neusser, v. 285.
 Newbery, J. 889.
 — J. s. Fergusson 925.
 Newcomb, A. L. 815.
 Newman 108.
 — H. H. 1002, 1003, 1004, 1005, 1006, 1007, 1008, 1009, 1010, 1011, 1026, 1039.
 — H. H., F. M. Freeman u. Muller 1038.
 K. J. Holzinger 1039.
 Newodow, A. P. 318, 331.
 Newton, D. R. E. 1145, 1175.
 Nicati, C. 564, 580.
 Niceforo, A. 1130.
 — A. u. E. Pittard 1175.
 Nichamin, S. B. 454, 510.
 Nicholson, B. B. 265, 298.
 Nicolai u. Schwiening 298.
 Nicotra, R. 501.
 Nielsen s. B. Elmenhoff 354, 356, 357, 402.
 — N. A. 706.
 Nielson, A. 985.
 Niemann, A. 522, 792, 821.
 Niemeyer, R. 273, 304.
 Niemi, T. 519.
 Nigg, C. 340, 406.
 Nihei 1053.
 — H. s. Tamaki 1077.
 Nijensohn 109.
 — s. Aquilar 188.
 Nijhoff 1028, 1033, 1039.
 Nipperdey, W. 520.
 Nissé, B. S. 479, 517.
 Nissen, N. J. 1065, 1075.
 Nissler, C. W. s. H. W. Jones 817.
 Nitsche 571, 573.
 — F. u. Ph. Armknecht 580.
 Nixon, N. K. s. Rothman 519.
 Nizhoff 6.
 Nobécourt, P. 285, 307.

- Nobel 514.
— Edmund, W. Kornfeld, H. Ronald u. R. Wagner 1070.
Nobl, G. 265, 298.
— G. u. I. Remenowsky 298.
Noble, T. P. 271, 304.
Noccioli u. Dominici 786, 820.
Nocht 492.
Noël s. Péhu 501, 502.
Nöle 701.
Nolen, W. 447, 508.
Nolli, B. 458, 460.
— B. u. O. Benaroio 510.
Nonne 442, 505, 695, 803, 811.
Nonnenbruch, W. 426, 496.
— W. s. J. Bauer 810.
Noorden, C. v. 280, 282, 445, 446, 448, 449, 507, 628, 671, 677, 681, 691, 709, 718, 724, 725, 726, 746, 748, 753, 779, 780, 783, 815, 819.
— C. v. u. S. Isaac 815, 819.
— C. v. u. S. Kaminer 815, 819.
Noordenboos, W. 419, 496.
Nordalm, W. 1039.
Nordenskiöld, Anna 1075.
Nordenson, N. G. 510.
Nordmann s. Kirschner 670, 918, 920.
Norgaard 711, 714.
Norlin, G. 366.
— G. s. E. Jorpes 404.
Norman 307.
Norpoth, L. 304.
Norris, J. H. 241, 242, 596, 597, 598.
— J. H. s. Apperley 667.
— J. H. s. Fulton 287.
Norrlin, L. 612, 671.
Norton, v. 742.
Nothmann 724.
— s. Frank 813.
Nothnagel, H. 278, 281, 282, 285, 507, 514, 516, 627, 672, 815, 818, 822, 917, 923, 991.
Noto-Campanella 501.
Novak 938, 991.
— E. v. 1176.
Novák, E. v. u. Tabó Zoltán v. 298.
Nové Josserrand, L. s. Péhu 501.
Nowak, Herbert 1053, 1062, 1075.
Nowicki 637, 671.
Nürnberg, F. 260, 296.
— L. 991.
Nüssel, K. 108, 219.
— K. u. H. Helbach 189, 283.
Nunzam 253.
Nunzum, F. R. u. A. H. Elliot 292.
Nusbaum, A. 501.
- Nussbrecher, A. M. s. R. S. Handley 518.
Nusselt, H. 271, 304.
Nyfeldt, A. s. Faber 504.
Nyström, A. 988.
- Oberling, Ch. 871, 872.
— Ch. s. Corcan 521.
— Ch. s. Merklen 924.
— Ch., Ch. Sannié u. M. u. P. Guerin 1120.
— Ch. u. P. Woringen 522.
Oberndorfer, N. 296.
Obrador, A. R. u. E. P. Martinez 502.
Obrastzow, W. P. 473, 514.
Ochsenius, K. 215, 283, 586, 671, 875, 924.
Ochsner, A. u. H. R. Mahorner 298.
Oddo, J. 717.
— J. s. H. Roger 815.
Odin, M. 811.
Oechsli 114, 118.
— Waldo u. S. K. Miles 189.
Oehlecker, F. 360, 400.
Oehler, F. 1175.
Oelrichs 1048.
— s. Bieling 1071.
Oerum, H. P. T. 507.
Oerting, H. 451.
— H. u. J. F. Briggs 510.
Oestreich, C. 439, 505.
Oettingen, K. v. u. E. Witebsky 406.
Oettinger u. Caballero 671.
— M. 242, 244, 287, 417, 496, 585.
Offenberg, J. 121, 122, 155, 191.
Offergeld 298.
Ogden 786, 789, 820.
O'Hare 253, 255, 881.
— J. P., Walker u. Vickers 292, 925.
Ohler, W. R. 292.
Ohly, A. 612, 671.
Okabe s. Witebsky 333, 377, 378, 409.
O'Kane, G. H. 301.
Okishio, M. 1120.
Okkels, H. s. T. Kemp 947.
Olbricht, A. 985.
Olef, J. 449, 507.
Olesen, M. 301.
— s. Yde 302.
Oliveira, G. de 520.
Oliver 268, 441, 980.
— s. Hutchison 300.
— James 1030, 1039.
— Th. A. u. J. F. Wilkinson 505.
Olivier s. Debré 207, 281.
Ollerich, S. 391, 406.
Ollgaard 274, 304.
- Olshausen 975, 991.
Omegna, G. 794, 821.
Omori, H. 264, 298, 975, 991.
— H. u. Kieda 991.
Onodi 43.
Opie 725.
Opitz, H. 140, 191, 502, 517, 518, 655, 671, 685, 1048, 1064, 1070, 1075.
— H. u. H. Zweig 517.
Oppel, W. 271, 304, 307.
Oppenheim 306.
— F. u. R. Voigt 407.
— H. 910, 913, 929.
Oppenheimer 397, 961.
— s. Master 292.
— B. S. s. Welt 523.
— G. D. 834, 836, 921.
Oppikofer 48, 53, 67, 94.
— s. Burkhardt 67, 68, 93.
Oppitz s. Martini 296.
Opsahl, R. 292.
Orator 604, 609.
— u. Straaten 296.
Orel, H. 298, 517, 635, 671, 685, 686, 811, 942, 947, 949, 1012, 1016, 1018, 1019, 1039.
Orgler, A. 501, 571, 580, 632, 671, 815, 1039.
Orinstein s. Duvoir 300.
Orlowski, W. 510.
Ormsby 301.
Ornsteen 698.
O'Roke, E. C. 498.
Orr, J. W. 1120.
— J. W. s. Gilks 291.
Orschansky 952.
Orsi, F. 786, 788, 789, 805, 809, 823.
Orth-Schmorl 502.
Ortner, N. 514.
Ortolani, M. 433, 435, 501.
Osadchij, D. P. 407.
Osato, Sh., T. Hashimoto u. T. Takigawa 520.
Osborne, O. T. 307.
Oshima, M. 215, 216, 283, 586, 671.
Osler, W. 15, 241, 248, 266, 267, 269, 287, 289, 300, 301, 302, 307, 510, 599, 671, 786, 788, 789, 834, 921.
— W. u. McCrae 503.
Osman, A. 864, 866, 924.
— A., Carter u. Clou 924.
Ostertag, M. 96, 97, 218, 219, 283, 492, 641, 642, 794, 798.
— M. s. R. Schleicher 821.
— M. s. D. Spaich 187.
— M. u. D. Spaich 283, 671, 821.
Ostmann 44.
Oswald, Ad. 492, 682, 683, 684, 811.

- Ottenberg, R. 267, 314, 394.
 — R. u. Friedmann 331.
 — R. u. A. Johnson 407.
 — R. s. Libman 300.
 — R. u. Talheimer 331.
 Ottensooser, F. 376, 396, 407.
 — F. u. W. Tobler 407.
 — F. u. H. Willenegger 407.
 — F. u. S. Zurukzoglu 407.
 Ottley, O. 298.
 Otto, H. 510.
 — J. C. 475, 477, 517.
 Oudard, G. J. u. Solgard 298.
 Oudendal 1141.
 Oulemont u. Boidin 496.
 Oulmont 425.
 Owen, S. A. 1145, 1175.
 — T. 453, 456, 510.
- Pabst, E. 829, 830, 921.
 Pache, H. D. 501, 502.
 — v. Pfaundler 437.
 Pachmann, D. J. 476, 517.
 Pack, G. T. u. S. M. Siverstone 523.
 Paddock 1046.
 Padilla, T. 208, 282.
 Pässler, H. 273, 279, 304.
 Pätzold, A. 265, 298.
 Pagel, W. 847, 919.
 Paget 41, 42, 43.
 Pagniez, Ph. 886.
 — Ph., A. Plichet u. Ch. Rendu 301.
 Pain, G. 805, 809, 823.
 Painter, C. 304.
 Pajand, J. s. Sabrazès 510.
 Pal, H. 881.
 — H. s. Wiechmann 294, 925.
 — J. 253, 254, 258, 292, 295.
 Palacios, D. A. 727.
 — D. A. s. Izquierdo, D. M. 814.
 Pallasse, J. Dechaume u. Arnaud 307.
 Pallme König, Georg 1075.
 Palmer Howard 671.
 Paltauf, R. 219, 283.
 Pancoast s. Allen 282.
 Pancrazio, F. 307.
 Pandolfini 938, 949.
 Panizza 1028.
 Pankoast 219.
 Pannhorst, R. 706, 724, 726, 729, 735, 737, 739, 765, 768, 815.
 — R. u. A. Rieger 815.
 Panoff, A. 501.
 Panse, F. 246, 678, 697, 699, 723, 811.
 Pansini, A. 301.
 Panton, P. N. 415.
 — s. Hutchison 495, 496.
 — P. N., M. A. G. Jones u. G. Riddoch 505.
- Pantow 64.
 Panum 577.
 Papadanopoulos 528.
 Papanicolaou, G. s. Stockard 993.
 Pape 991.
 Papillault s. Variot 1040.
 Papin, E. B. B. 851, 919.
 Papp 227.
 — J. u. K. Tepperberg 285.
 Paracelsus 771, 819.
 Parade, G. W. 196, 197, 237, 280, 725.
 — G. W. u. W. Lehmann 280, 287.
 — G. W. s. Staemmler 816.
 Paradiso 501.
 Park, W. H. 1066.
 — W. H. s. Levine 1074.
 Parker 501.
 — jr. s. Darling 520.
 Parkes, J. A. 815.
 Parkinson, J. 232, 287, 510.
 Parmelee 501.
 Parr 1055, 1061.
 — Goodale u. Krischner 1075.
 Parrisius, W. 253, 254, 255, 307, 309, 881, 884.
 — W. s. O. Müller 292, 925.
 Parson, G. W. 304.
 Parsons, L. G. 508.
 — u. Hawksley 501.
 — G. P. u. W. C. Smallwood 501.
 Pasachoff u. Wilson 502.
 Paschen 1044.
 Paschkis, K. 421, 425, 440, 505.
 — R. 857, 922.
 Pass s. Curtius 297.
 Passavant, G. 564, 565, 580.
 Passey, R. D. 1102.
 — R. D., A. Leese u. J. C. Knox 1120.
 Passini 837, 921.
 Pastel, L. 298.
 Pasteur s. Vallery-Radot 816, 819.
 Patek, A. J. 446, 447, 448, 505.
 — J. jr. u. C. W. Heath 507.
 Patellani 1016, 1039.
 Patey, s. Veslot 521.
 Pâtissier 778.
 Patow, C. v. 1000, 1001, 1011, 1015.
 Patrassi, G. 514, 892, 926.
 Patterson, D. 651, 671, 1002, 1005, 1006, 1026.
 — D. s. Landon 498.
 Paul, John R. 1065, 1075.
 — J. K. u. G. L. Dixon 285.
 — N. S. 269, 301.
 Pauli, W. 231, 286.
 Paulin, J. E. 293.
 Pauliny-Tóth, I. 307.
 Paullin, J. E. 724.
- Paulsen, J. 449, 507.
 Paulsen, J. 449, 507, 1039, 1068, 1126, 1154, 1156, 1175.
 Paus, N. 664, 671, 832, 834, 921.
 Pautrier 136.
 — L. M. u. P. Lanzenberg 307.
 — u. Zorn 191.
 Pavlowa, L. K. 1106.
 — L. K. s. Larinow 1119.
 Pavy 729, 742, 786.
 Pawlinow 224, 285.
 Paxton, W. T. W. 496.
 Payne, R. T. 265, 298.
 — -Cotton, R. 287.
 Payr 834, 848, 849, 919, 921.
 Paz, B. 517.
 Peacock, Silber u. K. Knowlton 820.
 — P. R. 785, 1120.
 Pearce 208, 1028.
 — R. G. s. Hess 281.
 Pearl, R. 171, 172, 173, 191, 933, 1068.
 Pearson, E. F. 118, 189, 891, 926.
 Pechenard 1146.
 Pechous 314.
 — s. McEnery 331.
 Peck, F. B. 815.
 Peckert 542.
 Pedersen, O. 1161.
 — O. u. H. Geyer 1175.
 Peet, M. 276.
 — M. u. E. A. Kahn 307.
 Pehan, H. v. 991.
 Péhu, M. 501.
 — M., L. Nové Jossierand u. R. Noël 501.
 — M. u. R. Noël 501, 502.
 — M., R. Noël u. A. Brochier 502.
 Peiper 987, 1031, 1039.
 Peiser 1151.
 Peju, G. 643, 671.
 Pel, P. K. 289, 866, 868, 880, 882, 924, 925.
 Pelger 467, 468.
 Pellegrini, M. 525.
 Peller, S. 956, 978, 991, 1075, 1126, 1127, 1129, 1130, 1175.
 — S. u. J. Zimmermann 985.
 Pels-Leusden 1134.
 Penati, F. 493.
 Pende, N. 719, 801.
 Penn 426.
 — s. Dawson 494.
 Pennato 585, 671.
 Peppard, T. A. s. Powers 1039.
 Pepper, P. 892.
 — P. u. Lucke 926.
 Perez 67, 68.
 Perkins, O. C. 944, 949.
 Perla, D. 304.

- Perlès, S. s. E. P. Weil 523.
 Perlmann, S. 1103.
 — S. u. W. Stachler 1120.
 Pernkopf, E. 587, 671.
 Pernokis, E. W. 492.
 Perret-Gentil, A. 1054.
 — A. s. Grasset 1073.
 Perrin u. Richard 293.
 Perry 233, 235.
 — u. C. Bruce 279.
 — s. Herepath 286.
 Perusini 723.
 Pessikova, L. N. 804.
 — L. N. s. S. G. Levit 822.
 Petényi, Géza 1066, 1075.
 Peter, K. 119, 560, 578, 578.
 — K. s. G. Wetzel 189, 1071.
 Peters 1024.
 Petersen, G. A. s. de Rudder 1076.
 — Helge s. Ferd. Wulff 1078.
 — William F. u. Alvin Mayne 1075.
 Petit-Dutaillis 991.
 Petren, G. 260, 296.
 Petri, E. 955, 956, 985, 1039.
 — Svend 469, 470, 472, 473, 474, 514.
 Petrovskij 910, 912, 914, 929.
 Petit-Maire s. M. Renaud 815.
 Pettavel 949.
 Pette, H. 1075.
 Pettenkofer 1071.
 Petterson, G. 937, 938, 949.
 — G. u. G. Bonnier 949.
 Peyrer, K. 1075.
 Peyron, A. 1080, 1138.
 — A., N. Kobozieff u. L. Zimmer 1175.
 Pezzi s. Laubry 282.
 — C. 217, 232, 287, 587.
 — C. u. L. Carugati 283, 671.
 Pfaff, M. 227, 285.
 Pfannenstiel 991.
 Pfanner, K. 542, 560.
 Pfaundler 63.
 — s. Pache 437.
 — M. v. 632, 633, 671, 815, 966, 1050, 1055, 1075.
 — M. v. -Schlossmann 490, 502, 793, 815, 822, 986.
 — M. v. u. Schlossmann 1070.
 — M. v. u. Sehr 1076.
 — P. 492.
 Pfeiffer 961.
 — C. A. 1111.
 — C. A. s. L. C. Strong 1121.
 — E. 792, 821.
 — L. 1044.
 Pfenninger, H. 479, 517.
 Pfister, A. 279.
 Pflanz 961.
 Pflüger, E. 722.
 Pfuhl, W. 988.
 Phélizot s. Rohmer 1076.
 Philipp-Lünsmann, G. 815.
 Philips, H. B. u. I. S. Tunick 304.
 — I. B. 1057, 1076.
 — S. 301.
 Philippsborn, E. v. 261, 296.
 Philiptschenko 989.
 Picco 611.
 Pick 815.
 — E. 485, 487.
 — E. u. P. Kaznelson 510.
 — F. 787, 820.
 — L. 583, 671.
 — L. u. M. Bielschowsky 523.
 — R. 718, 747, 799.
 Picken, R. M. F. 1076.
 Pickering 277, 278.
 — s. Lewis 307.
 Pickhan s. Schubert 279.
 Pickmann, O. 265, 298.
 Pictet, A. 993.
 Piechowski s. Hescheles 495.
 Pieper 1051.
 Pierach 257.
 — s. Martini 294.
 Pieracius 980.
 Piering 1018.
 Pierredon 511.
 Pierson s. Levy 817.
 Pieter, H. 787, 788, 789, 790, 820.
 Pietrusky, E. 391, 407.
 — F. 1132, 1175.
 Pignet 255, 293.
 Pijper, A. 339, 407, 426.
 Pilcz 399.
 Pillsbury, D. M. 268, 301.
 Piltz, J. 947, 949.
 Pincherle 501.
 Pincus s. Rosenfeld 498.
 — G. 729, 744.
 — G. u. P. White 815.
 — G. s. P. White 817.
 Piñero, Garcia P. P. 1076.
 Pinkus, F. 514.
 Piper 254.
 — s. Hines 291.
 Pirquet 1048.
 — C. v. 726, 727.
 Pitta u. Billroth 990.
 Pittard, E. 1130, 1176.
 — E. s. Niceforo 1175.
 Plaetschke 530.
 Planchon 986.
 Plantevin 1146.
 Plassmann s. Sunder 103, 189.
 Plate, L. 517, 1070.
 Plato 1042.
 Pleasants, J. H. 747, 815.
 Plehn, A. 651, 652, 653, 671.
 Plesch, J. 285, 289.
 Pleschner, H. G. 901, 906, 927.
 Pletnew 228, 285.
 Plicht s. Pagniez 301.
 — P. s. Weil, Emile 817.
 Plicque, A. F. 566, 580.
 Plieninger, Th. 140, 191.
 Plitek, V. 611, 612, 672.
 Plönies, W. 613, 672.
 Ploetz 992.
 Plonskier, M. 1106, 1120.
 Ploss, H. 959, 985.
 Plum, P. 520.
 Plummer 267.
 — s. Hurst 300.
 Pöck 25.
 Pohlen, Kurt 713, 815, 1076.
 Pohlisch, K. 993.
 Pohlmann, F. 837, 838, 921.
 Pointon 423, 496.
 Pol 1176.
 Poleshuck 710.
 Politzer 45.
 Poll, H. 1012, 1039.
 Pollack 1140, 1176.
 — L. J. 510.
 Pollak, F. 307.
 — L. 815.
 Pollet 803.
 — s. Duvoir 300.
 — s. Weil 492.
 Pollitzer, H. 507.
 Pollock, L. H. u. W. Dame-shek 493, 498.
 Polzer, K. 938.
 — K. u. A. Priesel 949.
 Poncet 774.
 Poncher, G. H. 523, 698.
 Ponsold, A. 376, 407.
 Pontoni, L. 501.
 Pope, S. A. 1069, 1076.
 — S. A. u. J. I. White 1076.
 Popek, K. 309.
 Popelow 278.
 Popenoe, P. 949, 955, 957.
 Popken, C. 304.
 Popper, J. 623, 672.
 — L. 254, 255, 293.
 Poppius 571, 580.
 Porges 628, 816.
 — u. Strisower 524.
 Porter 41.
 Portius W. 213, 663.
 Portmann 68.
 Posner, C. 848, 852, 904, 910, 915, 916, 917, 919, 927, 929.
 Pospelow 307.
 Pospischill 1061.
 Posselt, A. 207, 208, 282, 289.
 Posselt s. Naunyn 282.
 Post, W. E. 293.
 Postma, C. 18, 269, 301, 486, 523.
 — C. s. Th. F. Bloem 521.
 — C. s. Edel 93, 300.
 — C. s. van Gilse 300.
 Potain 224, 285.
 — -Vaquez 293.
 Potocki, J. 202, 282.
 Pototzky, C. 309.

- Potter, Edith 26, 94.
 — J. C. s. McDowell 514.
 Pottevin 1146.
 Poulsen, E. 394, 407, 786, 820, 961.
 Poumeau-Delille s. Flandin 306.
 Ponders, C. M. 523.
 Powers, W. J. S. u. T. A. Peppard 1039.
 Poynton, F. J. u. R. C. Lightwood 514.
 Praeger, W. 528, 530, 536, 537, 539, 540, 543, 544, 548, 560.
 Prange 949.
 Preecehtel 41, 94.
 Preger 346.
 Preidt 425, 496.
 Preiser 1138.
 Preissecker, O. 530.
 — O. s. Trauner 560.
 — R. 829, 921.
 Prekalin 64.
 Prerovsky 517.
 Pressel, I. F. s. C. G. Guthrie 403.
 Preston s. Jordan 289.
 Pretty, H. G. 298.
 Prévost 219.
 — s. Chapot 283.
 Preysing 7, 27.
 Pribram, B. O. 226, 227, 285, 307.
 — H. 747, 815.
 Priesel, A. 938.
 — A. s. K. Polzer 949.
 Priesel, R. 677, 686, 720, 724, 726, 727, 743, 762, 811, 815.
 — R. u. L. Frey 811.
 — R. u. R. Wagner 743, 762, 815.
 Priest, W. M. 517.
 Prietz, H. 314, 331.
 Prima, C. 296.
 Prinzing, F. 1012, 1016, 1017, 1019, 1039, 1067.
 Prinzmetal s. Birnbaum 302.
 — M. 307.
 Pritchard u. Smith 502.
 Proby 68.
 Prochnow, F. 260, 296.
 Prochownik 962.
 Proell, T. 539, 540, 569, 580.
 Proháska, J. u. E. V. Vaniček 1076.
 Prokopowicz-Wierzbowska, M. 1076.
 Proppe, A. 268, 301.
 Provinciali 623, 672.
 Pruner-Bey 987.
 Pruvost, P. 119.
 — P. André Meyer, Roy u. Depière 189.
 Pryor, H. B. 1066.
 — H. B. s. Thelander 1077.
 Przemyski 318.
 — s. L. Hirschfeld 331.
 Przi Bram 1026.
 Puchelt, Fr. 298.
 Puech 1014, 1028, 1029, 1039.
 — s. Lian 303.
 Pulliam s. Diggs 497.
 Purtscher 1146.
 Pusch-Hansen 1039.
 Pusey, W. A. 301.
 Putkonen, T. 375, 378, 379, 380, 407.
 Putnoky, I. u. K. Farkas 296.
 Putschar, W. 962, 987.
 Pybus, F. C. 1101.
 — F. C. u. E. W. Müller 1118.
 Pyro, R. 304.
 Quadri, G. 423, 496.
 Queckenstedt, J. 505.
 Quelprud, Th. 1039.
 Quenzel 1016.
 Querner u. Wohlwill 514.
 Quervain, de 260.
 Quetelet 952.
 Quinan, C. 293.
 Quinby 938, 950.
 Quinke, H. 298.
 Quint 265.
 — s. Takats 299.
 Quix 52.
 — -Brower 48, 49, 94.
 Raab, W. 252, 290, 291, 292, 293, 682, 696, 811.
 Raamsdonk, C. Ph. van 961.
 — C. Ph. van s. Wassink 1176.
 Rabattin 68.
 Rabbiosi, U. 208, 282.
 Rabinowitsch 1021.
 — I. M. 714, 815.
 Rabotnow 68.
 Radaëli 489, 525.
 Radovici u. Jagnow 517.
 Râihä, C. E. 791.
 Ragnotti, E. 469, 470.
 — E. s. Riccitelli 514.
 Rahlfs, L. 695, 811.
 Rahm, G. 339, 407.
 Rahmlow 787, 820.
 Rahn 276.
 Ralli, E. P. 815.
 Rally 717.
 Ralph s. Adams 188.
 Ramel, E. 298.
 Ramirez 778, 779, 780, 782.
 — Corria, F. 780, 819.
 — s. Weil 779, 781, 783.
 Ramsey, G. W. s. A. M. Knox 522.
 Ramstedt 293, 672.
 Randall, A. 795, 821.
 Randolph, M. A. 586, 672.
 Rang, F. 315, 316, 319, 331.
 Ranke, J. 196, 280.
 — K. E. 144, 149, 191.
 Ranson 723.
 — s. Ingram 799, 822.
 Rantasalo 227.
 — s. Holsti 284.
 Ranzi 92.
 — s. Clairmont 669.
 — s. Eppinger 490, 494.
 Raper, H. S. 770.
 — H. S. s. Elliott 817.
 Rapin, E. 783, 819.
 Rapp, M. 889, 925.
 Rarey s. Wittkower 302.
 Rast s. Weber 305.
 Ratcliffe, H. L. 1080, 1081, 1114.
 Rathery, F. 712, 718, 872.
 — F. u. P. Froment 815.
 — F. s. Castaigne 923, 925.
 Rating 590.
 Ratner, J. 684, 811.
 Ratschow, M. 271, 275, 276, 277, 279, 298, 307, 309.
 Raunde 991.
 Rautenberg, A. 821.
 Rautmann, H. 293.
 Raven 1154.
 Ravenna, F. 432.
 — F. u. C. Canella 501.
 Ravensway, A. C. van u. A. 496.
 Ravetta, M. 399, 407.
 Ravold u. Warren 786, 820.
 Raymond, P. 252, 293.
 Raynaud, M. 275, 277, 302, 305, 307, 308.
 — R. 484.
 — R., Ch. Imbert u. J. R. d'Eshongues 520.
 Read 227.
 — F., A. Ciocco u. H. Taussig 285.
 Reason, C. H. 836, 837, 921.
 Rebattu 88, 585, 672.
 Recek 287.
 Rechtman, A. M. 304, 307.
 Rechtmann, A. M. 272.
 Recklinghausen, v. 701, 992, 1136.
 Reckow, v. 533.
 Reckzeh, P. 510.
 Reddingius 261.
 Redeker, F. 140, 177, 191.
 — F. u. A. Heinmüller 190.
 Reder, F. 962, 986.
 Redingius, T. 296.
 Redwitz s. Ceelen 302.
 Reed, H. D. u. M. Gordon 1115.
 — Sh. C. u. H. D. Shell 580.
 Reekers, R. s. M. Alieff 512.

- Regenbogen, E. 1076.
 Reh, Th. 1065, 1076.
 Rehberg 139, 143, 165, 191.
 Rehn, E. 260, 262, 296.
 Rehorst s. Hijmans v. d. Bergh 493.
 Reich, F. 611, 612, 672.
 — H. 378, 410.
 — H. s. E. Witebsky 410.
 Reiche, A. 141, 593, 617, 672.
 — A. s. Fahr 190.
 — F. 1049, 1076.
 Reichenmüller 260.
 — s. Kückens 295.
 Reichert s. Lewis 303.
 Reichle, H. S. 1039.
 Reichmann 11, 94.
 — M. 603, 672.
 — Gertrud 19.
 Reid 171, 980.
 — D. Mck. 586, 672.
 — W. C. s. Lyon 191.
 Reifferscheid 938, 950.
 Reilly, W. A. 696, 950.
 Reiman, A. 1076.
 Reimann, St. P. 1176.
 Reimold, W., Th. Stöber u. K. Klinke 517.
 Reinbach, G. 298.
 Reinberg, S. s. Mandelstamm 283.
 Reiner, M. s. A. E. Fischer 817.
 Reinfelder 850, 919, 922.
 Reinhard, M. C. 1105.
 — M. C. u. C. F. Candee 1120.
 — M. C. u. A. A. Thibandean 1120.
 — M. C., A. A. Thibandean u. C. F. Candee 1120.
 Reinhardt 216, 217, 283, 587, 672.
 Reiniger, A. 269, 301.
 Reinmann s. Kaznelson 508.
 Reinwein, H. 791, 820.
 Reis 948.
 Reiss 486, 720.
 — u. Cato 523.
 Reiter, G. 678.
 — G. s. S. Isaac 810.
 — Hans 1060, 1076.
 Reith, A. 804, 809, 823.
 Remen, L. 792.
 — L. s. H. Steinitz 821.
 Remenowsky s. Nobl 298.
 Remmelt 1129, 1176.
 Renaud, M. u. Petit-Maire 815.
 Rencki, R. 510.
 Rendu, M. 266, 301, 637, 672.
 — -Osler-Weber 300.
 — s. Pagniez 301.
 Rengger, A. 959, 986.
 Renner 834, 921.
 Rennert, O. 564, 580, 980, 993.
 Rennes 939.
 Rentel, W. 565, 580.
 Renzi, S. de 246, 288.
 Resch 496.
 Resinelli 1016, 1017, 1028.
 Rethi 23.
 Rettig, P. 486, 523.
 Retzius 984.
 Reuss, A. 1039, 1076.
 Reutlinger, W. 815.
 Revillod 1055.
 Reye, E. 484, 520.
 Rezek 208, 209, 233, 282.
 Reznikoff, P. 452.
 — P., N. Ch. Foot u. J. M. Betha 510.
 Rhode 661.
 Riba, L. W. 855, 922.
 Ribadeau-Dumas, I. u. Charbrun 1076.
 — s. Zoeller 1078.
 Ribemont 988.
 Riccitelli, L. 469, 470, 492, 525.
 — L. u. E. Ragnotti 514.
 Rich, A. R. 498.
 — M. L. s. Stetson 518.
 Richard, G. 256, 290, 293.
 — s. Étienne 291.
 — s. Perrin 293.
 Richards, Ch. 472, 514.
 Richet 564, 580.
 — Ch. Fils, M. Sourdell u. A. Meyer-Heine 307.
 Richmond 834, 836, 842, 875.
 — s. J. K. Love 920, 923.
 Richter 82, 94, 1013.
 — H. 467, 474, 511, 512.
 — Joh. 995, 999, 1000, 1001, 1011.
 — P. F. 811.
 Riddell, W. J. B. 517.
 Ridder, O. 505, 508.
 Riddoch, G. s. Pantan 505.
 Riebesell 1055.
 Riebler, R. 694, 811.
 Riebold, G. 517.
 Riecke 524.
 Riedel 304.
 Rieder, H. 588, 672.
 — W. 273, 304, 308, 1168, 1176.
 Riegel, F. 603.
 — F. u. D. v. Tabora 672.
 Rieger 598.
 Riesel 583.
 Riesman, D. 233, 234, 287, 295.
 Rietkohl 625.
 Rietschel, H. 1070, 1076.
 Rietti, F. 262, 296, 496.
 Rietz, T. 399, 407, 571.
 Rife, Cecil s. D. R. Atzenhoefer 1036.
 — D. W. 407.
 Riffel, A. 157, 167, 174, 190, 191.
 Rigaud 939.
 Riggs, H. C. s. Dillon 812.
 Rigler, L. G. 194, 280.
 — R. 863, 924.
 Riley 505.
 Risak, E. 519.
 Rischbieth, H. 564, 566, 575, 578, 579, 580.
 Risel, W. 672.
 Riseman, J. E. F. u. S. Weiss 293.
 Rissel, E. 834, 921.
 Rist 1057.
 Ritala, A. M. 1076.
 Ritter, A. 853, 854, 855, 922.
 — R. 527, 528, 530, 531, 532, 535, 537, 544, 549, 550, 555, 557, 558, 560, 561, 571, 577.
 — R. s. W. Lehmann 579.
 Riviere, R. s. de la Dujaric 400, 402.
 Rivoir 836, 920, 921.
 Rivoire, R. 769.
 — R. u. A. Bermond 817.
 Rixford, E. u. H. Gray 823.
 Rjeldbjerg 971, 989.
 Robb, G. P. 875.
 — G. P. s. Ernestene 923.
 Robecchi, A. 775, 819.
 Roberts 952, 1154.
 — I. A. F. u. W. A. R. Thomson 285.
 — R. E. s. W. H. Evans 513.
 — S. R. 227, 294, 295, 465.
 — S. R. u. R. R. Kracke 511.
 — St. u. R. Kracke 520.
 Robertson 999.
 Robin 501.
 Robinson 121, 122.
 — s. Dufault 190.
 Robitschek, W. 525.
 Roch, M. 293.
 — M. u. S. Jendt 521.
 RoCHAT, G. F. 1139, 1140, 1176.
 Rocher u. Basset 786, 820.
 Rö, J. 407.
 Roederer s. Mouchet 811.
 Röhrig 976, 991.
 Roemheld, L. 589, 600, 672.
 Roepert, W. 910, 911, 913, 915, 929.
 Röpke 273, 304.
 Roese 539.
 Roesle 1067.
 Rösler s. Medvei 208, 282.
 — H. 200, 201, 211, 212, 213, 218, 282, 283.
 Rössle, R. 97, 98, 103, 130, 133, 137, 143, 166, 187, 191, 194, 221, 248, 249, 250, 251, 260, 279, 280, 285, 286, 290, 296, 298, 492, 622, 625, 672, 774, 783, 819, 825, 845, 846, 847, 854, 918, 919, 920, 922, 954, 984, 1039, 1076, 1132, 1167, 1176.

- Röwer 836, 846, 919, 921.
 Roger 1068.
 — H. 717, 803.
 — H. u. J. Alliez 823.
 — H., Ch. Mattei u. J. Oddo 815.
 Rogers 942.
 — A. s. Rush 948.
 Roggers, Th. S. s. Beard H. H. 1118.
 Rogi, E. 215, 283, 586, 672.
 Rohde, C. s. Schmieden 672.
 Rohden, W. 296.
 Rohdenberg 314, 331.
 Rohlfs, D. 1039.
 Rohmer 1065, 1066.
 — R. Meyer, Phélizot, Tasso-
 vatz, Valette u. Willemin
 1076.
 Rohr 1039.
 — F. 632, 672, 1076.
 — K. 492, 521.
 Roke, O. 428.
 Rokitansky, C. v. 281, 298,
 265, 583, 644, 672, 1042.
 Rolando, S. 304.
 Rolla, A. 815.
 Rolleston, H. 492, 687.
 — s. Allbutt 490, 518.
 Rollett s. Bossert 810.
 Rolly, Fr. 227, 285, 811.
 Romani 623, 672.
 Romanow, O. 795, 821.
 Rombach, K. F. 510.
 Romberg, E. v. 247, 248, 278,
 290, 1048.
 Romhányi, G. 115.
 — G. u. V. Maccone 189.
 Rominger, S. 1076.
 Rommel, R. s. P. Dahr 336,
 401.
 Rona, S. 136, 191.
 Ronald, H. s. Nobel 1070.
 Rondolet 742.
 Rony, H. R. 685, 811.
 Roos, C. J. 512, 541.
 Root, H. F. u. Th. P. Sharkey
 290, 815.
 Roques s. Roussy 811.
 Rosanoff 991, 1158.
 Roscher, F. 832, 834, 840, 846,
 904, 919, 921, 927.
 Rosegger, H. 442, 447, 508,
 519.
 Rosemann 597, 672.
 Rosenbach 507.
 Rosenberg, M. 707, 708, 710,
 712.
 — M. s. F. Umber 816.
 — W. 496.
 Rosenberger 1039.
 — C. 377, 407.
 Rosenbloom, J. 253, 293, 724,
 818.
 Rosenfeld, G. 815.
 — A. S. 519.
 Rosenfeld, S. 1030, 1039.
 — S. u. B. Pincus 498.
 Rosenhaupt, H. 514, 594, 672.
 Rosenmann, M. 407.
 Rosenow, G. 414, 421, 469,
 470, 490, 493, 496, 514.
 Rosenstein 961.
 Rosenthal, F. 301, 394.
 — F. u. M. Corten 407.
 — F. u. P. Unna 301.
 — N. 419, 519, 521.
 — N. A. s. Welt 523.
 — R. 261, 268, 296.
 Rosin, H. 421, 496, 517.
 Rosling, E. 519.
 — 1053, 1076.
 Ross, S. G. u. T. R. Waugh
 502.
 Rossbach 742.
 Rossi 723.
 Rost, E. u. G. Wolf 993.
 Roszok s. Heschels 495.
 Roth s. Wächter 800.
 — E. 525.
 — O. 439, 505.
 — O. u. E. Jung 493.
 Rothberg, S. 354, 384.
 — S. s. A. S. Wiener 409.
 Rothe-Meyer 314.
 — — s. O. Thomsen 332.
 Rothmann, Ph. 525.
 — P. E. u. N. K. Nixon 519.
 Rothschild 453, 454, 462, 517.
 — K. s. Doll 509.
 Roths Schuh, K. E. 483.
 — K. E. s. M. Benard 520.
 Rotter, W. 493.
 Rous, P. 1106, 1120.
 Roussy, G. 800.
 — G., R. Huguenin u. Roques
 811.
 Routier 637.
 — s. Brun 668.
 Routil, R. 1039.
 Roux, W. 282, 564, 566, 580.
 Rowe, A. W. 950.
 Rowntree, L. G. s. F. N.
 Allan 802, 821.
 Roy 71.
 — s. Pruvost 189.
 Rubašova, K. 1062.
 — K. u. E. Jacobi 1076.
 Rubbrecht 549, 556, 560.
 Rubritius 852, 902, 919.
 — s. Blum 927.
 Rud, E. 308, 944, 950.
 — E. s. Lundsqaard 289.
 Rudder, B. de 92, 1043, 1044,
 1045, 1048, 1051, 1053,
 1055, 1059, 1060, 1061,
 1063, 1064, 1070, 1076.
 — B. de u. C. Ditzen 1076.
 — de u. F. Gallenkamp 1076.
 — B. de u. G. A. Petersen
 1076.
 — B. de u. F. Wesener 501.
 Rudge, F. H. 891, 926.
 Rudolph 889, 925.
 Ruedi 27, 28, 30, 37, 94.
 Rüdiger 989.
 Rüdín, E. 993.
 Ruef 260, 296.
 Rüge 98.
 Ruegg s. Meyer 263, 296.
 Rülff, J. 308.
 Ruge, Karl 970, 989.
 Rule, A. M. s. Kolmer 1074.
 Rummert, O. 802, 823.
 Rumpe 953, 1016, 1019, 1020,
 1021, 1039.
 Rumpel, O. 834, 851, 919, 921,
 941, 950.
 Runge 29, 30, 70, 92.
 — G. 989.
 Ruppín 1040.
 Rusch, H. P. 1106.
 — H. P. u. C. A. Baumann
 1120.
 Rush, H. R. 942.
 — H. R., J. B. Bilderback,
 D. Slocum u. A. Rogers
 948.
 Russell, D. S. 793.
 — D. S. u. H. J. Barrie 821.
 Rutherford, W. J. 517.
 Rutishauser, E. 684, 811.
 Ruttin 5, 45, 86, 95.
 Ružičić, U. S. 787, 820.
 Rychewicz 1016.
 Ryerson, C. S. 428, 429.
 — C. S. u. K. L. Terplan 498.
 Rywkin, J. A. 196, 242, 243,
 244, 287.
 — s. Kabakoff 280.
 Sabatini, G. 285.
 Sabrazès, J., L. Muratet u.
 J. Pajand 510.
 — J. u. R. Saric 521.
 Saccia 118.
 Sachs, B. 523.
 — G. 208, 211, 224, 282.
 — H. 285, 358, 362, 400, 407.
 — P. 787, 820.
 Sadono, Arcangeto 993.
 Saemisch s. Graefe 1175.
 Safranek 67.
 Sahli 475, 634, 672.
 Saile, F. 257, 293.
 Sain-ton, P. 701, 944, 950.
 Saito, Y. 426, 496.
 Saizev, N. P. 308.
 Salaber, J. A. s. Contreras 297.
 Salaman 21.
 Salaris, C. 496.
 Salén, E. B. 524.
 Salfeld, H. u. M. Weichsel
 1076.
 Salkowski 770.
 — u. Blumenthal 818.
 — u. Jastrowitz 818.

- Saller, K. 295.
 Salmon s. Trémolières 285.
 Salomon, A. 565, 580.
 — H. 708, 709.
 Salomonson, L. 502.
 Saltzmann, F. 439.
 — F. s. Schaumann 505.
 Salus, F. 802, 823.
 Salzmann, Mathilde 1045, 1076.
 Samelsohn, F. 866, 870, 924.
 Samssonow, N. s. Dobrovolskaia-Zavadskaia 1174.
 Samter, B. 977, 1152, 1153, 1176.
 Samuels, S. S. 272, 304.
 Sandberg 1147, 1149.
 Sandel, Z. 54, 95.
 Sanders, D. 330, 1011.
 — D. s. C. Kronacher 331.
 — J. 563, 568, 569, 570, 571, 573, 574, 575, 578, 579, 946, 950, 1040.
 Sanderson, A. 985.
 Sandford, H. N., E. J. Leslie u. M. M. Crane 519.
 Sandground, I. H. 1102.
 — I. H. s. C. Borme 1118.
 Sandoz, E. 110, 189.
 Saniter 1028.
 Sannicandro, G. 308.
 Sannié, Ch. s. Oberling 1120.
 Sansinenea 895, 897.
 — u. Llombart 927.
 Sansone s. Mazzoleni 520.
 Santée, H. E. 486, 523.
 Sántha, K. v. 523.
 Santillama, A. 501.
 Santoro 501.
 Saphir, O. 290, 304.
 Sappington s. Gelston 502.
 Sarafoff, D. 296.
 Sargnon 585, 672.
 Sarie s. Sabrazès 521.
 Sasaki, H. 379, 407.
 — H. s. F. Schiff 379.
 Sasse, C. 804, 809, 823.
 Sassoer, D. 299.
 Sato, A. u. H. Takahashi 525.
 — G. 823.
 Satô, N. 804.
 Satoh, T. 365, 407.
 Sattler, A. 111, 189.
 Sauer, L. W. 594, 672.
 Sauerbruch, F. 101, 102, 103, 104, 105, 115, 118, 188, 422, 1107, 1141, 1142, 1176.
 — F. u. E. Knaake 496, 1120.
 Sauerstein 443.
 — s. Hoff 504.
 Saundby, R. 488, 524, 866, 868, 924.
 Savitz 469, 470.
 — s. Dameshek 513.
 Savy, P., Delore u. Lemoine 815.
 Sawin, K. M. s. C. A. Stuart 408.
 Saxel, O. 502.
 Saxen 50, 52, 81, 82, 95.
 — s. Fiéandt 93.
 Scabell 942, 950.
 Scal, J. C. 301.
 Scala, G. 304.
 Schaaf, G. s. Traum 518.
 Schabod, L. M. 1107.
 — L. M. s. Larinow 1119.
 Schackel s. Binswanger 288.
 Schade, H. 795.
 Schaefer 1063, 1068.
 — Else 1076.
 — G. 978.
 Schäfer, G. 1176.
 — W. 169.
 Schaefer, Wilhelm 1076.
 Schäffer, K. 956, 957, 985.
 Schaeffer, R. 985.
 Schaer, W. 1103, 1120.
 Schafenstein, S. J. 523.
 Schaffer, K. 487, 523.
 Schaffner 98.
 Schairer, E. 1114.
 Schambacher, C. 299.
 Schanklin 339.
 Schapiro, H. M. 801, 823.
 Schapiro, S. L. 378.
 — s. L. J. Kritschewsky 405.
 Schaps, L. 889, 925.
 Scharapow, B. J. 308.
 Scharrer 800, 823.
 Schartum-Hansen, H. 412, 493.
 Schattenberg, H. J. 521.
 Schatz, F. 1019, 1020, 1023, 1030, 1040.
 Schaumann, O. 439, 442, 443, 505, 507, 636, 672.
 — O. u. F. Saltzmann 505.
 Schauta 970, 990.
 Scheck 23.
 Scheel 190, 191.
 — O. 815.
 Scheele, H. 772, 815.
 Scheer, J. van der 318.
 — J. van der s. K. Landsteiner 331, 405.
 Scheerer, R. 227, 229, 285.
 — R. u. C. Ernst 293.
 — R. s. Kaufmann 285.
 Scheibe 48, 50, 95.
 Scheidegger, S. 523.
 — S. s. Th. Baumann 521.
 Scheidel, H. 439, 505.
 Scheidt, W. 508, 989.
 Scheinker s. Sträussler 305.
 Schelble, H. 517.
 Schellong, F. 257, 293, 295, 524.
 — F. s. Braun 290.
 Schemensky, W. 493.
 Scherbak, A. L. 937, 950.
 Scherber, G. 299, 943, 950.
 Scherer s. Bogaert 299.
 Schereschewsky, E. 469, 470, 514.
 Scherk, G. 496.
 Schermer, S. 310, 318, 319, 320, 322, 324, 326, 327, 328, 330, 332, 336, 370, 407.
 — S. u. O. Hofferber 332.
 — S., O. Hofferber u. A. Kaempffer 332.
 — S. W. Kayser u. A. Kaempffer 332, 407.
 — S. u. A. Kaempffer 332, 370, 372, 374, 407.
 Scherrer, J. 800, 802, 808, 809, 823.
 Scheyer 11.
 Schichljannikova s. Dobrokhovna 1072.
 Schick 1070.
 Schickele 963.
 Schiff, F. 312, 327, 330, 341, 345, 346, 356, 360, 362, 363, 364, 365, 368, 370, 376, 378, 379, 380, 381, 384, 387, 392, 393, 396, 397, 400, 407, 1070.
 — F. u. L. Adelsberger 332, 408.
 — F. u. M. Akune 379, 380, 408.
 — F. s. Brahn 378, 379, 381.
 — F. u. F. A. Burón 408.
 — F. s. Lattes 491.
 — F. u. H. Sasaki 379, 408.
 — F. u. O. v. Verschuer 408, 1040.
 — F. u. G. Weiler 408.
 Schijveschuurder, W. 523.
 Schild, H. 863.
 — H. s. Daly 923.
 Schildknecht 808.
 Schiller 194, 428.
 — s. Corrigan 497.
 — s. Schleicher 923, 924.
 — M. 275, 280.
 Schilling, C. 185, 192.
 — V. 412, 468, 483, 490, 496, 505, 512, 521.
 — s. den Hartog Jager 512.
 Schindler u. Baumann 797, 821.
 — E. 618, 672.
 Schinz, F. 508.
 — H. R. 1126, 1127, 1138, 1149, 1154, 1155, 1157, 1158, 1176.
 — H. R. u. Fr. Buschke 991, 1114, 1174.
 — H. R. u. A. Senti 1176.
 Schipper, H. 1076.
 Schippers, J. C. 594, 672, 1077.

- Schirmer, W. 1076.
 Schittenhelm, A. 490, 496, 505, 518, 520, 523, 524, 525, 774, 775, 819.
 Schlagenhauer 523.
 Schlagintweit, F. u. O. 889, 906, 925.
 Schlayer, K. R. 889, 917, 925.
 Schlecht 439.
 Schleicher, R. 110, 169, 227, 625, 626, 638, 688, 689, 690, 691, 702, 703, 794, 875, 876, 1058, 1059, 1068.
 — R. s. I. W. Camerer 188, 190, 284, 638, 639, 810, 923, 1072.
 — R. u. M. Ostertag 821.
 — R. u. Schiller 923, 924.
 Schleifke 583, 672.
 Schleip u. Adler 490, 512.
 Schlemmer 10.
 Schlesinger 599, 672, 934.
 — A. 218, 283, 769, 817.
 — A. s. E. Flaum 813.
 — H. 304, 308, 672.
 Schleussing 502.
 Schleuzing, H. u. H. F. J. Weber 917.
 Schlichtegroll, R. 1077.
 Schlodtman 421, 496.
 Schloessmann, H. 475, 476, 477, 478, 479, 480, 515, 517.
 Schloss 723.
 Schlossberger, H. 1070.
 Schlosshauer 1143.
 Schlossmann 987.
 — s. v. Pfaundler 490, 793, 815, 822, 986, 1070.
 Schmeisser, H. C. s. Knox 522.
 Schmerer 270, 304.
 Schmetz, H. 510.
 Schmid s. Ambard 812.
 — Edm. s. R. Weber 1078.
 Schmidt 628, 636.
 — A. 377.
 — A. u. H. Eck 408.
 — Ad. 626.
 — E. 85, 90, 91, 95.
 — H. 1050.
 — H. H. 47, 62, 976, 991.
 — J. 821.
 — M. B. 501, 519.
 — O. 309, 724, 816, 945, 946, 948.
 — R. 492, 510, 512, 600, 601, 672, 707, 718, 719, 775, 815, 819.
 — V. 69, 71, 95.
 — La Baume, F. 489, 525.
 Schmidtman 87.
 Schmieden, V. 661, 830, 921, 1141, 1142, 1176.
 — V. u. C. Rohde 672.
 Schmieding, E. 791, 820.
 Schmilinsky 211, 219, 283.
 Schmincke, A. 111, 112, 113, 114, 116, 118, 189, 606, 609, 672.
 Schmitt, A. 507.
 — H. 268, 269, 301.
 Schmitz, C. 565, 580.
 — E. F. 975, 991.
 — R. 742, 816.
 Schmorl 514.
 Schnabel s. Leivy 498.
 — T. G. 429, 430.
 Schneider 61, 62, 95, 939, 941.
 — E. 308, 795, 821.
 — J. A. 678, 684, 811.
 — J. P. u. J. B. Carey 505.
 — N. 510.
 — P. 98, 99, 187, 828, 836, 858, 859, 860, 861, 921, 922.
 Schnetz, H. 510.
 Schnitzler, J. 261, 262, 296, 637, 672.
 Schoch 832, 834.
 — u. Schweizer 921.
 Schochrin, W. 196, 280.
 Schoen, R. 239, 268, 301.
 Schön 18.
 — R. u. H. W. Wünsche 288.
 — S. 889, 926.
 Schönberg, K. 723, 753.
 — K. s. Curtius 812, 912, 913, 928.
 Schoenborn, S. 156, 191.
 Schöndube 641, 661, 662.
 Schöne, G. 202, 204, 208, 282.
 Schöнемann 95.
 Schönlank 68, 69, 70, 95.
 Schönlein 517.
 Schokaert, I. 384, 386, 408.
 Schokking, C. Ph. 138, 142, 169, 191, 1040, 1058.
 Scholl 1046.
 — A. J. F., Hinman, A. v. Lichtenberg u. Mitarb. 917.
 Scholz, E. 299.
 — E. s. Curtius 297.
 Schopf, E. v., s. Mayer 773, 818.
 Schorr 571, 577, 577, 580.
 Schott, A. 219, 283, 323, 330, 332.
 Schotten 594, 672.
 Schottky, J. 286, 303, 492, 818, 1070.
 Schottländer 991.
 Schottmüller 1067.
 Schrader s. Cady 515.
 — G. 205, 206, 282.
 — H. F. 339, 354.
 — H. F. s. G. A. Matson 406.
 Schrameck, St. 422, 496.
 Schrannek, St. s. Debré 494.
 Schrapf, R. 304.
 Schreiber, O. 952, 984.
 Schreiner 969.
 Schrempf, K. 121, 122, 123, 151, 166, 170, 182, 190.
 Schrenk, A. v. 962, 987.
 Schretzmayr, A. 521.
 Schretzmeier 484.
 Schreus 489.
 Schreyer 962.
 Schroeder, C. 991.
 — C. H. 517.
 — K. 990.
 Schröder, C. H. 562, 563, 564, 567, 568, 569, 570, 571, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 580, 1138, 1176.
 — R. 985.
 Schröter, P. 962, 987.
 Schroll 505.
 Schrupf 1052, 1077.
 — -Pierron 1129.
 — A. 523.
 Schubert, F. 290.
 — G. u. A. Pickhan 279.
 Schuberth, K. 131, 156, 169, 178, 191.
 Schubiger 15.
 Schucany, T. 685, 811.
 Schülke, H. 517.
 Schüller-Christian 823.
 — -Christian-Hand 485.
 Schüpbach 305, 419, 496, 718, 816.
 Schuerch, O. 1106.
 — O. u. E. Nehlinger 1120.
 — O. u. A. Winterstein 1120.
 Schürer, D. F. v. 861, 922.
 Schürmann, P. 143, 191.
 Schuermans s. Hennebert 300.
 Schüssler 987.
 Schütt, G. 314, 332.
 Schütte, E. 720, 721.
 Schütz 12, 57, 1061, 1070.
 — u. Fischer 1077.
 Schütz s. Gänsslen 495.
 Schuhardt 140.
 — s. Goebel 190.
 Schuhmacher 975, 991.
 — G. 617, 672.
 Schulmann 68.
 Schulte, H. J. 260, 296.
 Schulten, H. 442, 448, 490, 493, 505, 508, 594, 672, 1162.
 Schultes 264, 299.
 Schultka 539, 540.
 Schultz 952.
 — A. 299.
 — A. H. 1022, 1040.
 — B. 249, 250, 290.
 — W. 191, 479, 483, 492, 517, 519, 520, 521.
 — Werner 1077.
 Schultze, B. S. 1040.
 — G. 938, 950.
 Schulz 122.
 — B. 1070.
 — H. 503.

- Schulz, K. 252, 260, 296.
 Schulze, V. E. u. E. H. Schwab 293.
 Schum, H. 305.
 Schumacher, v. 1024.
 Schumann, C. 472, 514.
 Schumm 302, 786, 820.
 Schuntermann, C. E. 1068, 1077.
 Schupmann 839, 921, 1133.
 Schur, H. 680, 811.
 — M. 447, 451, 508, 511.
 Schuricht, F. 1064, 1077.
 Schuscik, O. 649, 651, 652, 653, 668, 669, 671, 672, 673.
 Schuster, N. H. 301.
 Schwab 252.
 — E. H. u. V. E. Schulze 293.
 — E. H. s. Schulze 293.
 Schwabach 19.
 Schwabauer s. Wlados 302.
 Schwalbe 26, 281, 1068.
 — s. Brüning 1070.
 — E. 578, 580, 1026, 1040.
 — J. s. Ebstein 490, 491, 507.
 Schwartz s. Fradkin 498.
 — s. A. Stern 989.
 — V. J. 301.
 Schwartz 45.
 Schwarz, A. M. 557, 560.
 — E. 264, 299, 512.
 — H. 664, 672.
 — M. 5, 12, 23, 24, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 38, 39, 40, 46, 66, 69, 70, 73, 95, 110, 189, 192, 1049, 1077.
 — M. s. Albrecht 93.
 — O. 916, 929.
 — R. 548.
 — Willy 1077.
 — Willy u. G. Fachini 1077.
 Schwarzmann 314, 332.
 — L. A. 336, 377, 408.
 — L. A. s. L. J. Kritschewski 405.
 Schwarzweller, F. 213, 282.
 Schwedski s. Wlados 302.
 Schweitzer 27.
 — s. Wilson 286.
 Schweizer 832, 834.
 — s. Schoch 921.
 Schwemmler, J. 492.
 Schwiening s. Nicolai 298.
 Schwyn, H. 657, 672.
 Schwyter, M. 1132, 1176.
 Scipiadès 1026.
 Scolari, E. 517.
 Scotti-Douglas, R. 623.
 — — R. u. N. Morelli 672.
 Sriver, J. B. u. T. R. Waugli 498.
 Seudamore, C. 774, 778, 819.
 Scupham, G. W. u. G. Takáts 305.
 Sear, H. R. 426, 496.
 Sebastiani, A. 240, 288.
 Sebert, F. 305.
 Secher, K. 255, 293.
 — K. s. T. Geill 810.
 Seckel, H. 290, 681, 742, 743, 780, 816, 819, 1048, 1053, 1057, 1077.
 Seddons, H. J. 517.
 Sée 422.
 — G. s. Debré 494.
 Seegelken, H. 597, 985.
 Seegen 681.
 Seegert, P. 1040.
 Seelig, M. G. 1120.
 — M. G. u. Z. K. Kooper 1120.
 Seeliger, R. s. H. Breider 1115.
 Seete 1053.
 Segar 437.
 — u. Stöffler 503.
 Segre, R. 109, 189.
 Seham, M. 208, 282.
 Sehr s. v. Pfaundler 1076.
 Seidel 1139, 1154.
 Seifert 42.
 Seifferth 88, 95.
 Seiler 541.
 — F. 484, 507.
 — J. 521.
 Seiser, A. 980.
 — A. u. H. Litzner 993.
 Seitz 208.
 — s. Halban 917, 922, 949, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 1037, 1038, 1039.
 — A. 989.
 — C. 872, 873, 924.
 — L. 970, 971, 976, 987, 990, 991.
 — R. u. H. Baumann 282.
 Sejmabach 1053.
 Seki, M. 232, 287.
 Seligmann 44.
 Sell 961, 987.
 Sellei, J. 301.
 Sellheim, H. 962, 963, 969, 971, 988, 989, 990.
 Sellier 252, 293.
 Semah, Fr. 496.
 — s. Vignolo 497.
 Semelaigne 651, 653.
 — s. Debré 668.
 Semerau-Siemianowski, M. 237, 287.
 Semzowa, O. M. 378.
 — O. M. s. R. S. Tscherkower 409.
 — O. M. u. A. A. Terechowa 408.
 Senator, H. 451, 461, 511, 514, 742, 891, 926, 1045.
 Sendrail 88.
 Seneca 771.
 Senti, A. 1126, 1127.
 — A. s. Schinz 1176.
 Sequeira, J. H. 301.
 Sergent, E. 118.
 — E. u. Raoul Kourilsky 189.
 Sergi, G. 989.
 Seringe 651.
 — s. Debré 668.
 Settergren, Folke 847, 919.
 Seyderheim, R. 719, 816.
 Seyderhelm, R. 492, 511.
 Seyfarth, C. 517.
 — C. s. Strümpell 278, 490, 496.
 Seyfert 293.
 Sézary, A., P. Lefèvre u. A. Horowitz 301.
 Shackle s. Campbell 284.
 Shair s. Fries 500.
 Shanklin, W. M. 408.
 Shapiro, B. s. Koch 435, 500.
 — I. J. 834, 843, 844, 921.
 Sharkey, Th. P. s. Root 290, 815.
 Sharpe, J. C. 496.
 Shatonof, F. 1077.
 Shattuck, G. C. 293.
 Shaw s. Moser 498.
 — E. B. 1066.
 — E. B. s. Limper 1075.
 — E. B., H. E. Thelander u. K. Kilgariff 1077.
 Shear, M. J. 1120.
 Sheen 961.
 Shelesnyak, M. C. s. E. T. Engle 985.
 Shell, H. D. s. Sh. C. Reed 580.
 Sheppard 1152.
 Shiga 356, 361.
 Shih, H. E. 477, 517.
 Shinshi 517.
 Shorb, N. S. 365.
 — N. S. s. G. H. Bailey.
 Short, J. 691, 811.
 Shu-Hsien-Wang 715, 816.
 Shuback, A. 1139, 1176.
 Shumacker s. Wintrobe 503.
 Sicard s. MacLeod 298.
 Sichel 1145.
 Sidi, E. s. A. Tzanek 925.
 Sidlik 136, 191.
 Siebeck, R. 290, 293, 492, 872, 878, 924, 1070.
 — R. s. Curtius 291, 491, 1070.
 Sieben, A. 255.
 — A. s. Weitz 294.
 Siebenmann 48, 53, 56, 60, 86, 95.
 — -Bing 48, 53, 56, 95.
 Sieber 830, 834, 836, 920, 921.
 Siebert, E. O. 282, 825, 918.
 — -Wreszynski 299.
 Siemens, H. W. 884, 913, 917, 925, 929.
 Siegert 966.
 Siegl 1047.
 Siegmund 419, 496.

- Siemens 941, 950, 1017, 1018, 1025, 1026, 1028.
 — C. 1040.
 — H. W. 1, 10, 18, 42, 58, 92, 266, 268, 279, 297, 299, 489, 517, 525, 528, 530, 536, 544, 606, 638, 643, 649, 667, 729, 787, 961, 966, 989, 1040, 1058, 1070, 1077, 1138, 1143.
 — H. W. u. E. Kohn 1176.
 — W. 293, 301.
 Siems, H. 189.
 Sieveking, G. H. 1077.
 Sievers, O. 346, 365, 408.
 Sievert s. Westphal 294.
 Sigaud 610.
 Sights, W. P. u. S. D. Simon 498.
 Sigler, L. H. 305.
 Signorelli, E. 453, 456, 511.
 Silber 785.
 — s. Peacock 820.
 Silberstein 1021.
 Silberstern, Ph. 895, 897, 927.
 Silbert s. Friedländer 303.
 — S. 271, 273, 305.
 — S. s. Averbuck 302.
 Silcock 1061.
 Silcox, L. E. s. A. C. Williams 1117.
 Silvestri, T. 823.
 Simmel, H. 492, 517.
 Simmonds, St. T. 285, 702, 823, 836, 921.
 Simms, S. s. K. Landsteiner 405.
 Simon 133, 143, 146, 1127.
 — S. D. s. Sights 498.
 — L. u. S. Syrkin 191.
 Simonetti-Guizza, R. 496.
 Simonin, J. 802.
 — J. s. Mathieu 823.
 Simons 704.
 Simpson 975.
 — Ch. 277, 308.
 — S. L., G. E. Brown u. W. A. Adson 308.
 Simson s. Lee 303.
 Singer 816, 831, 834, 921, 1133.
 — K. 451, 508, 511.
 — R. 27, 95, 110, 293.
 — R. s. Ballon 188.
 Singleton, W. R. 944, 950.
 — W. R. u. D. F. Jones 950.
 Sinha 787, 789, 820.
 Sinkler u. Eshner 506.
 Sippel, A. 975, 991, 1040, 1154.
 Sirai 378.
 Sirks, M. J. 517.
 Sison s. Musgrave 292.
 Sitkéry, J. 909, 929.
 Sitsen 260, 293.
 — A. E. u. G. H. Bartsch 296.
 Siverstone, S. M. s. Pack 523.
 Sjövall, H. u. G. Wihmann 290.
 Skala 227, 285.
 Skalkowski, Br. v. 989.
 Skegg 269.
 Skene 976.
 — s. Keith 990.
 Skerlj, B. 957, 985.
 Skutch, K. J. 987.
 Slavinsky 264, 299.
 Slobodnik 11.
 Slocum 942.
 — s. Rush 948.
 Slye, Maud 474, 514, 1082, 1083, 1100, 1114.
 — Maud, F. H. Holmes u. H. G. Wells 1115.
 Smallwood, W. C. 794.
 — W. C. s. Parsons 501.
 Smerling 1053.
 Smidt van Geldern 593, 594, 672.
 Smith 308.
 — s. Bonar 502.
 — s. Armstrong 786.
 — jr. u. J. Holmes 498.
 — R. M. s. A. Marble 817.
 — R. M. s. Pritchard 502.
 — Eloix, s. R. Wedd 287.
 — C. A. 305.
 — F. H. s. Adamson 506.
 — G. L. M. 866, 869.
 — G. L. M. s. Eason 923.
 — G. L. M. 1080, 1092, 1094, 1101, 1114.
 — G. M. s. H. S. Burr 1116.
 — G. M. s. M. Gordon 1115.
 — G. M. s. L. C. Strong 1118.
 — G. O. 426, 496.
 — G. W. s. Gardner 1116.
 — H. C. 514.
 — H. L. 246, 288.
 — K. S. 201, 210, 232, 282.
 — L. W. 1066.
 — L. W. s. C. W. Jungeblut 397, 404, 1073.
 — Ph. E. 684.
 — Pye 225, 226, 285.
 Smits 1061.
 — E. 467, 512.
 Snapper, J. s. van den Bergh Hijmans 495, 523.
 Snell, A. M. 296.
 Sneyder, L. 1077.
 Snijders, E. P. 474, 514.
 Snoo de 571.
 Snyder, L. H. 314, 332, 345, 346, 347, 360, 398, 400, 408.
 Sobotta, J. 1025, 1026, 1034, 1040.
 Sodemann, W. A. 293.
 Söderling, B. 715, 816.
 Söderström, N. 493.
 Soemmering, S. T. 571, 580, 962.
 Soeters, J. M. 1077.
 Sokolowski, A. 301.
 Solgard s. Oudard 298.
 Solis-Cohen, L. u. S. Levine 517.
 — — L. 770.
 — — L. Solomon u. L. Gerstenfeld 818.
 Solomon 770.
 — s. Solis-Cohen 818.
 Sommer, E. F. 265, 299.
 — R. 593, 595, 672.
 Sommerlad 517.
 Somogyi 944.
 — I. u. I. Fenyes 950.
 Sorapure 467.
 — s. Armand-Delille 511.
 Sordelli 1050.
 Sorrentino, C. 503, 1065, 1066, 1077.
 Sorsby, A. 697.
 Soulié 236.
 — s. Flandin 300.
 Soulier s. Debré 286.
 Souques 750.
 Sourdell s. Richet 307.
 Southworth, H. 246.
 — H. u. Ch. S. Stevenson 288.
 Spackmann u. Mackie 523.
 Späth s. Chiari 1037.
 Spaich, D. 96, 97, 218, 219, 283, 641, 642, 798.
 — D. u. M. Ostertag 187.
 — D. s. Ostertag 283, 671.
 — D. s. M. Ostertag 821.
 Spain 17.
 Spannocki, T. 977, 991, 1158, 1176.
 Sparmann 975.
 Spatz, H. 270, 305.
 Spee, Graf v. F. 1024, 1040.
 Spemann 199, 214, 282.
 — H. u. H. Falkenberg 1040.
 Speyer, Th. v. 1040.
 Spickernagel, W. 1040.
 Spiegel s. Farr 295.
 — E. 614, 616, 672.
 Spiegelberg, R. u. H. H. Fleischer 517.
 Spieler, F. 872, 874, 924, 1064.
 Spielmeier, W. 487, 523, 656, 672.
 Spiliopulos, G. 432, 436, 501.
 — s. Choremis 499.
 Spiller, U. 290.
 Spillmann, M. 775.
 — M. u. de Lavergue 819.
 Spinner 993.
 Spira 1.
 Spirig 1055.
 Spitzberger 799.
 — s. Falta 823.
 Spitzer, A. 199, 214, 218, 282, 284.

- Spodaro, A. 453, 458, 460.
— A. u. Cl. E. Forkner 511.
- Sponheimer, K. 305.
- Sporleder 81, 82, 95.
- Sprague 204, 205, 208.
— H. B., E. F. Bland u. P. D. White 282.
- Sprengel 637, 672.
- Sprent, J. 834, 921.
- Sproule, J. 565, 580.
- Spyropoulos, M. S. 501.
- Ssoblewa, G. W. 1040.
- Ssokoloff 829, 921.
- Stachler, W. s. Perlmann 1120.
- Stadler, H. 656, 672.
- Staehelein, R. 251, 290, 505, 521.
— R. s. v. Bergmann 278, 293, 306, 490, 496, 512, 667, 672, 673, 916.
— R. s. L. Mohr 492, 507, 517, 818.
- Staehler 1103.
- Staemmler, M. 308, 645, 725, 725, 993, 1127, 1170.
— M. u. G. W. Parade 816.
- Stärke 547.
- Stäubli, C. 466, 512.
- Stafne 529.
- Stagelschmidt, Ph. 514.
- Stahel, R. 468, 479, 512, 517.
- Stahl 1026.
- Stamm, Carl 136, 147, 191.
- Stammers s. Neale 307.
- Stancl, O. s. Janousek 493.
- Stanley 225, 415.
— s. Wilson 497.
- Stapf, A. 273, 305.
- Staples 650, 672.
- Stark, M. B. 1083, 1084, 1085, 1115.
- Staroškovskaja, R. 299.
- Staub-Traugott 683, 728.
- Stauder, K. H. 305.
— s. Marchesani 304.
- Stealy, Ch. 521.
- Steenis, van 426.
— s. den Hartog 495.
- Steffan, P. 330, 341, 345, 348, 360, 396, 400.
— P. u. G. Wellisch 400.
- Steffeck 1028.
- Stefko, W. H. u. A. A. Char-
kow 293.
— W. H. u. M. Glagolewa 309.
- Steglich, W. 830, 834, 837, 921.
- Stehling 955.
- Steiger 957.
— O. 800, 823.
- Steigrad 426.
— J. s. R. R. Wade 497.
- Stein s. Bauer 92.
— s. Löwy 285.
- Stein, C. I. 4, 45, 67, 90.
— F. W. 227, 295.
— J. 485, 521.
— M. 957, 985.
- Steinach 982.
- Steinberg u. Elberg 817.
— B. 428, 498.
— L. D. u. E. N. Kaniboloz-
kaja 513.
— S. 769.
- Steinbrink, W. u. Hahnelt 493.
- Steinbrügge 17.
- Steinen von den 105.
— s. Duken 187.
- Steiner 831, 834, 921, 961.
— s. Claussen 284.
— F. 469, 470, 514, 571, 580, 663, 672, 728, 731, 737, 739, 741, 744, 745, 748, 751, 753, 754, 755, 765, 816, 940, 950, 1026, 1040, 1133.
— W. R. 227, 268, 269, 301, 517.
- Steinert, H. 293.
- Steinfeld, E. u. J. V. Klauer 498.
- Steinfeld, I. s. E. Witebsky 410.
- Steinhaus, J. 1146, 1176.
- Steinhausen 564, 580.
- Steinitz 886.
— H. u. L. Remen 821.
— K. 769, 792.
— K. s. Edhem 817.
- Steinlin, H. 853, 854, 855, 922.
- Steinworth 836, 921.
- Stelzner, H. s. Henneberg 1038.
- Stempel, W. 517, 524.
- Stenberg, S. 523.
- Stender, A. 305, 1077.
- Stengel, F. 523.
— Fitz-Hugh 301.
- Stenson, N. 212, 282.
- Stenström, Thor. 816.
- Stephan, E. 232, 287.
- Stephens, D. J. u. A. J. Tatel-
baum 493.
- Stapp 541, 628, 816, 953, 982.
- Stern 715.
— A. u. Schwartz 989.
— R. 910, 912, 929.
- Sternberg 513, 514.
— C. 273, 305.
- Stertz 656.
- Stetson, R. P., C. E. Forkner,
W. B. Chew u. M. L. Rich 518.
- Steuer 1136, 1137.
— s. Struwe 1176.
- Steurer 38, 64, 77, 95.
- Stevens 545.
- Stevenson 246.
— s. Southworth 288.
- Stewart 1141.
— S. 512.
— W. s. Chevallier 507, 508.
— W. B. 429, 465, 467, 498.
- Stheeman, H. A. 512.
- Stiassny, S. 1040.
- Stibbe, Ph. 187.
- Stieda 507.
- Stieffel 453, 456.
- Stieglitz, L. 993.
- Stier 786, 820.
- Stieve, H. 993, 1015.
- Stifler 849, 919.
- Stigler, R. 280, 369.
— R. s. M. Eisler 402.
- Still 895, 897, 927.
- Stiller 610.
— B. 279, 588, 600, 636, 848, 919.
- Stillians 301.
- Stillmann, R. G. 501.
- Stimpfl, A. 365, 408, 794, 821.
- Stirpe, G. 293.
- Stitt, R. H. s. Dolgopol 497.
- Stobwasser, C. 565, 580.
- Stockard 108, 1008.
— Ch. 993.
— Ch. u. D. M. Craig 993.
— Ch. u. G. Papanicolaou 993.
- Stockert, F. G. v. 929.
- Stockman, R. 507.
- Stockmann, L. 836, 921.
- Stocks 195, 196, 293.
— A. W. 1023, 1040.
— P. u. A. Barrington 280.
- Stodtmeister, R. 513.
- Stöber, Th. s. Reimold 517.
- Stoeckel 1024, 1038, 1040.
— Linzenmeier 1024.
— s. Veit 984, 990, 991, 1039.
- Stöffler 437.
— s. Segar 503.
- Stöhr s. Kazda 295.
— Ph. 10, 199, 282.
- Störing, F. K. 723, 735, 737, 753, 779, 816, 819.
— F. K. s. Curtius 812, 912, 913, 928.
- Stötter, G. 492, 720, 721.
— G. u. E. Schütte 816.
- Stohr, R. 202, 203.
— R. s. Lucksch 282.
- Stojalowski-Derbski 950.
- Stolte, K. 595, 727, 886, 984.
- Stone 225, 233.
— C. S. u. H. S. Feil 285.
— Ch. T. u. F. R. Vanzant 287, 293.
- Stooks u. Barington 1158.
- Stopford s. Telford 305.
- Stoppenbrink s. Kisskalt 1074.
- Storen, E. 1040.
- Storz, H. 296, 811.
- Stout s. Cushing 521.
- Stoye, W. 460, 461, 511.
- Straat 5.

- Strachan 1130.
 Sträussler, E. 272, 599, 672.
 — E., R. Friedmann u. J. Scheinker 305.
 Strandell, B. 439, 443, 472, 506, 514.
 — B. u. R. Lemming 506, 514.
 Strandgaard, N. S. 121, 122, 155, 157, 191.
 Stransky, E. 501, 503, 523, 632, 672, 966.
 Strasburger, J. 628, 672.
 Strasser 257, 258, 259.
 Strasser, A. u. W. Löwenstein 295.
 Strasser, U. 465, 511.
 Strassmann 831, 834, 921.
 — P. 1014, 1015, 1016, 1017, 1018, 1019, 1028, 1040.
 Stratz, C. H. 953, 957, 958, 959, 962, 971, 984, 987.
 Straub, H. u. K. Beckmann 917.
 Strauss, H. 285, 293, 506, 612, 673, 716, 802, 816, 944, 950.
 — L. 823.
 — M. B. u. G. A. Daland 493.
 — O. 1176.
 Strebel 228, 285.
 Streeter, G. E. 1040.
 Strehler 204, 205, 282.
 Streng, K. O. 345, 408.
 — O. 339, 341, 345, 400, 408.
 Streussler 15.
 Stricker s. Leriche 303.
 Strieck, Fr. 811, 815.
 Strisower s. Porges 524.
 Stroebe, F. 598, 599, 669, 671, 672, 673.
 Ströder, U. 880, 882, 883, 884, 925.
 Ström 834.
 — s. O. Berner 919.
 Stroeber, A. W. 999, 1000, 1011.
 Strohmeier, F. R. 608, 673.
 Strom, A. 1077.
 Strong, L. C. 1079, 1092, 1094, 1095, 1096, 1101, 1107, 1108, 1109, 1110, 1111, 1113, 1117, 1118, 1121.
 — L. C. u. L. D. Francis 1117.
 — L. C., W. N. Gardner u. R. T. Hill 1121.
 — L. C. u. R. T. Hill 1121.
 — L. C., R. T. Hill, C. A. Pfeiffer u. W. N. Gardner 1121.
 — L. C. u. G. M. Smith 1118.
 — L. C. u. L. F. Whitney 1117.
 — L. C. s. E. Allen 1116.
 — L. C. s. H. S. Burr 1116.
 — L. C. s. L. D. Francis 1116.
 — L. C. s. W. U. Gardner 1116.
 Strong, L. C. s. A. Kirschbaum 1118.
 — L. C. s. M. R. Lewis 1114.
 — L. C. s. F. I. Lits 1117.
 Strübing, P. 598, 599, 673.
 Strümpell, A. v. 248, 290, 293, 598.
 — A. v.-C. Seyfarth 278, 490, 496.
 Strutton, W. R. 391, 392.
 — W. R. s. K. Landsteiner 405.
 Struwe 1136, 1137.
 — u. Steuer 1176.
 Stuart, C. A. 363.
 — C. A. s. S. Battey 400.
 — C. A., K. M. Sawin, K. M. Wheeler u. S. Battey 408.
 — C. A. s. K. M. Wheeler 409.
 Stub, O. 506.
 Stubbe, H. 993.
 Stuber, B. u. K. Lang 518.
 Studt, H. 476, 477, 479, 518.
 Stumpf, M. 989.
 Stumpf, F. 399, 909, 929.
 — F. s. G. Engerth 402.
 Sturgis s. Bethel 491.
 Sturli, A. 338.
 — A. s. A. v. Descatello 401.
 Sturzenegger, H. 794, 821.
 Stuttgart 1030.
 Suckow, H. 309.
 Suckstorff 20.
 Sudhoff 819.
 Suen-Hsi s. Yang 986.
 Suess, E. 101.
 Sugaya, Sh. 1049, 1077.
 Sugishita, S. 395, 408.
 Sugiyama, B. 1077.
 Sulger, E. 259, 260, 296.
 Sulzberger, M. B. 305.
 Sulzmann 439, 440.
 Sundal, A. 791.
 Sunder-Plassmann 103, 189.
 — P. u. K. Müller 308.
 Suntzeff, V. 1093, 1094:
 — V., E. L. Burns, M. Moskop u. L. Loeb 1117.
 — V. s. E. L. Burns 1116.
 — V. s. M. Moskop 1117.
 Surányi, G. 702.
 Surmont 1146.
 Suter, F. 901, 902, 909, 916, 927, 929.
 Suzman s. Ungley 506.
 Suzuki, T. 1106, 1120.
 Sverdrup, A. 1031.
 — A. s. K. Bonnevie 1036.
 Swern, N. 756, 816.
 Swinton, N. W. 265, 299.
 Sydenham, Th. 771, 773, 819.
 Sydenstricker, N. P. 499.
 — N. P., W. A. Mulherin u. R. W. Houseal 499.
 — V. P. 429, 493.
 Syers, H. W. 227, 285.
 Syrkin 133, 146.
 — s. Simon 191.
 Syrking 143.
 Szabo, J. u. Margit Szabo 1080, 1114.
 Szantó, J. 651, 673.
 Szanz 1028.
 Szász, A. v. 802, 823.
 Szélyes, L. s. M. Weltner 403.
 Szendi, Balazs 1040.
 Szontagh, F. v. 1070, 1158, 1176.
 Szymanowsky 315, 322.
 — u. Wachler 332.
 Tabó, v. Zoltán s. Novák 298.
 Tabora, D. v. 598.
 — D. v. s. Riegel 672.
 Tändler 834, 921.
 Taguet, H. 993.
 Tailens, J. 1077.
 Takahashi, K. 1080, 1115.
 — K. s. Sato 525.
 Takats, de 265.
 — G. de u. H. Quint 299.
 Takáts s. Scupham 305.
 Takaura, G. 296.
 Takigawa s. Osato 520.
 Taku s. Komai 1038.
 Talamo, L. 501, 636, 673.
 Talheimer 314.
 — s. R. Ottenberg 331.
 Talia, F. 99, 187.
 Tallermann, K. H. 496.
 Talman, J. M. 829, 834, 839, 921.
 Tamaki, S. 1053.
 — S., S. Komine u. H. Nihei 1077.
 Tancré, E. 452, 454, 511.
 Tandler 490, 496, 588, 997.
 — s. Alexander 93.
 — u. Gross 987.
 Tanimura, K. 395, 408.
 Tannenberg s. Fischer-Wasels 295.
 Tapia, Manuel 1065, 1077.
 Tarnier 1018.
 Tarnopolskaja 725.
 Tartter, E. 518.
 Tasaka, S. 1047.
 — S. s. Hiro 1073.
 Tasiro, K. 381, 408.
 Taslakowa 314, 318.
 — s. E. Friedberger 331.
 Tassovatz s. Rohmer 1076.
 Tatelbaum s. Stephens 493.
 Tattersall 101.
 — s. Underwood 187.
 Taube, N. 305.
 Tauber 1021, 1040.

- Taussig 227, 241, 242, 288, 975.
 — s. Read 285.
 Tavernier, L. 886, 887.
 — L. s. G. Blechmann 925.
 Tay-Sachs 487.
 Tayian 386.
 — s. W. C. Boyd 401.
 Taylor s. Colman 306.
 — A. 277, 637, 673.
 Teacher 1024.
 Tecce, S. 216, 284.
 Tecon, R. M. 523.
 Teilhaber 1129, 1176.
 Teitge, H. 604, 609.
 — H. s. Gutzeit 669.
 Telford, E. D. u. S. B. Stopford 305.
 Temkine 906, 907.
 Tempka, T. 442, 506.
 Tendeloo, N. Ph. 1071.
 Teperson, H. I. 802, 823.
 Teposu 834, 946.
 — u. Danicico 921.
 Tepperberg 227.
 — s. Papp 285.
 Terbrüggen, A. 725, 726, 816, 1106.
 — A. s. E. Hammer 1119.
 Terburgh, J. Th. 1065, 1066, 1077.
 Terechowa, A. A. 378.
 — A. A. s. O. M. Semzowa 408.
 Terri, Camillo 1077.
 Terplan, K. L. 428, 429.
 — s. Ryerson 498.
 Terry, M. C., E. W. Hollingsworth u. Vicente Eugenio 493.
 Teschinsky, Arno 1077.
 Tesdal, Martin 1065, 1077.
 Tessier 286.
 Teuscher, M. 834, 838, 921, 1134.
 Teutschländer 1082, 1115, 1169.
 Tevelli, Z. 1062, 1077.
 — Z. u. K. Fejes 1077.
 — Z. s. v. Kiss 1074.
 Teyschl, O. 1065, 1077.
 Thaler, H. 950.
 Thaller, L. 715, 816.
 Thannhauser, S. J. 675, 679, 680, 683, 702, 712, 717, 772, 773, 775, 780, 792, 796, 800, 811, 816, 819, 821, 823.
 Theilhaber, A. 834, 841, 921, 975, 976, 991.
 Thelander, H. E. 1066.
 — H. E. s. Limper 146, 1075.
 — H. E. u. H. B. Pryor 1077.
 — H. E. s. Shaw 1077.
 Then Bergh, H. 678, 726, 728, 729, 731, 732, 733, 734, 735, 737, 739, 740, 741, 745, 769, 816.
 Therkselen, F. 387, 408.
 Thibandeau, A. A. s. M. C. Reinhard 1120.
 Thiele 979.
 — W. 184, 192, 449, 506.
 — W. u. H. Kühl 508.
 Thielemann, M. 566, 580.
 Thiemich 987.
 Thiersch 248, 290.
 Thiessen, K. 439, 441, 442.
 — K. s. O. Kaufmann 504.
 Thoenes, F. 503, 811, 1077.
 Thom, B. 853, 922.
 Thomas 571, 976.
 — C. B. s. Wintrobe 519.
 — E. 1040.
 — Fr. 1040.
 — H. M. jr. 305.
 — W. A. 252, 293.
 Thompson, T. 834, 837, 842, 921.
 — W. P. 496.
 — W. P. s. Britten 288.
 Thomsen 1140.
 — O. 313, 314, 317, 319, 326, 327, 332, 333, 346, 352, 353, 354, 355, 362, 363, 369, 374, 376, 377, 379, 386, 396, 398, 400, 408.
 — O. u. V. Clausen 409.
 — O., J. Engelwerth-Holm u. A. Rothe-Meyer 332.
 — O., Friedenreich u. Worsaae 332.
 — O., V. Friedenreich u. E. Worsaae 409.
 — O. u. T. Kemp 332.
 — O. s. K. Kettel 404.
 — O. u. K. Kettel 409.
 — s. S. Wellisch 409.
 Thomson 227, 875, 924.
 — s. Roberts 285.
 — A. P. u. F. W. M. Lamb 301.
 Thorbake 1141, 1176.
 Thorel 199, 282.
 Thorn 976.
 Thorne 429, 430.
 — s. Hein 498.
 Thost 16.
 Thums, R. 521.
 Thurlow, M. M. 503.
 Thyselius-Lundberg, St. 706.
 Thyssen, G. s. V. Friedenreich 381, 403.
 Tiber, A. 713, 716.
 Tichy, H. 567, 580.
 Tiemann, F. 908, 909, 910, 911, 913, 914, 915, 917, 929.
 Tietze 956, 958.
 Tietze u. Grützner 986.
 — W. 1040.
 Tileston, W. 421, 423, 513, 583, 673.
 — u. Griffin 496.
 Tillmann, A. s. Fonio 515.
 Tilt 955.
 Timoféeff-Ressovsky, 979, 993.
 Tirelli, M. 1040.
 Tischendorf, W. 513.
 Tobeck 87, 95.
 Tobler, M. 986.
 — W. 376.
 — W. s. F. Ottensooser 407.
 Tocatins, L. M. s. H. W. Jones 516.
 Todd, C. 312, 314, 332.
 — C. u. White 312, 313, 332.
 Todyo 305.
 Toenniessen, E. 492, 787, 788, 789, 820, 1077.
 Tohver, Salme 1060, 1077.
 Tomii, T. 986.
 Tomilin, A. 1060, 1077.
 Toni, G. de 793, 1069, 1077.
 Toomey, John A. 1077.
 Top, Franklin H. 1077.
 Topinard 25.
 Torggler 1040.
 Torpe 1028.
 Torrance, Calvin C. 1077.
 Torrigiani 46, 95.
 Toschkopff, D. 301.
 Toth, L. v. 315, 332.
 Toverud 543.
 Townsend s. Johnson 498.
 Toyama, J. 489, 525.
 Toynee 44.
 Trank 446.
 Transmiller, O. 1106, 1120.
 Transquilli-Leali, E. 986.
 Tranter, C. L. 233, 235.
 — C. L. s. Levine 286.
 Traugott s. Staub 683, 728.
 Traum, E., G. Schaaf u. H. Linden 518.
 Trauner, R. 530.
 — R. u. O. Preisseecker 560.
 Trautner 1040.
 Trémolières, F. u. A. R. Salmon 285.
 Trendelenburg, F. 580.
 Treub 976.
 Trew, Jak. 563, 564, 580.
 Troemner 910, 929.
 Troisier, J. 265, 317, 409, 695.
 — J. u. Le Bayon 299.
 — J. u. Monnerot-Dumaine 811.
 Troi, Antonio de 1078.
 Troitzky 989.
 Trojanowski 1045.
 Trosien s. Heimann 727, 728.
 Trou, G. 1078.
 Trousseau, A. 17, 773, 779.
 Truffi, M. 136, 191.

- Trumpp, J. 488, 524.
 Trusen, M. 514.
 Tschepourkowsky 952.
 Tscharikower, R. S. 378.
 — R. S. u. O. M. Semzowa 409.
 Tscherning, R. 439, 506.
 Tschirdewahn 1040.
 Tschirkoff 141, 191.
 Tsuji, Kw. 293.
 Tsutsulopulos, G. 293.
 Tuch, F. 872, 873, 924, 1078.
 Tuchfeld, F. 511.
 Türk, W. 452, 511, 514.
 Türekheim 544, 545.
 Tüscher, H. 1026, 1040.
 Tuffier 637, 673.
 Tulpius 571, 580.
 Tung 293.
 Tunick s. Philips 304.
 Turban, K. 121, 122, 123, 150, 155, 156, 191.
 Turner, O. A. 1137.
 — O. A. u. W. J. Gardner 1176.
 — W. J. 41, 525.
 Turren, L. L. u. L. Loeb 1117.
 Tuttle, C. H. 723.
 Twinem, E. P. 729, 816.
 Twort, C. C. 1166.
 — C. C. u. A. C. Bottomley 1120.
 — C. C. u. J. D. Fulton 1120.
 — C. C. u. M. R. Ing 1120.
 — C. C. u. R. Lyth 1120.
 — C. C. u. J. M. Twort 1081, 1103, 1106, 1115, 1120.
 — C. C. s. Bottomley, A. C. 1119.
 — J. M. s. C. C. Twort 1081, 1103, 1106, 1115.
 — S. M. 1166.
 Tyner, I. D. 725, 816.
 Tyrell, E. J. 461, 511.
 Tyson 227, 772, 778.
 — s. Dawson 284.
 — J. 866, 867, 870, 924.
 — T. s. W. W. Herrick 818.
 Tyzzer, E. E. 1118.
 — E. E. u. C. C. Little 1121.
 Tzanek, A. 887.
 — A. u. A. Dreyfuss 507.
 — A., E. Sidi u. Al. Negreanu 925.
 Ubenauf, K. 295, 309.
 Übermuth, H. 567, 575, 580.
 Uehlinger, E. 101, 124, 125, 126, 133, 136, 139, 143, 144, 145, 147, 162, 170, 171, 181, 183, 437, 503, 794, 893, 895, 899, 927.
 — E. s. Gsell 190.
 — E. u. A. Krupski 821.
 — E. u. M. Künsch 189, 191.
 Uffenorde 20, 30, 65, 95.
 Uffreduzzi, O. 262, 296.
 Uhlenbruck s. Disselbeck 302, 306.
 Uhry, P. 718.
 — P. s. Boulin 812.
 — P. s. Labbé 814.
 Uhse, W. 194, 196, 197, 275.
 — W. s. Doxiades 280, 308, 1037.
 Ullmann, K. 301.
 Ullrich, O. 201, 277, 282, 308, 520, 523, 1078.
 Ulrich 106.
 — s. Kartagener 188.
 — H. 717, 816.
 Umber, F. 249, 290, 511, 585, 641, 642, 644, 649, 650, 652, 653, 657, 667, 673, 679, 680, 700, 701, 707, 708, 710, 712, 714, 717, 724, 725, 726, 729, 731, 734, 735, 742, 754, 767, 768, 774, 776, 777, 778, 779, 780, 784, 786, 788, 789, 790, 792, 796, 802, 812, 816, 819, 821.
 — F. u. H. Lemser 816.
 — F. u. M. Rosenberg 816.
 Umney, W. F. 511.
 Unbehaun, G. 979, 993.
 Underwood, E. 101.
 — E. Ashworth u. Norman Tattersall 187.
 Undritz, E. 70, 71, 95, 467, 468, 513.
 Unger, H. 725, 816.
 Ungley, C. C. 439, 440.
 — C. C. u. M. M. Suzman 506.
 Unna 268.
 — s. Rosenthal 301.
 Uppenborn, W. 999, 1011.
 Urbach, E. 775, 795, 816, 819.
 Urban 260, 543.
 — s. Hutter 295.
 Urbantschitsch 43, 95.
 Urechia 946.
 Urrea, J. A. 715.
 — J. A., J. Andreu, A. Alonso u. E. Dominguez 816.
 Uvstedt 140.
 — u. Johannsen 191.
 Uyama, Y. 305.
 Vaccarezza, O. s. Castex 188.
 Vackova, s. Janousek 493.
 Vaisberg, M. 384.
 — M. s. S. A. Wiener 409.
 Valdés, J. M. u. P. Depetris 501.
 — -Lambea 157, 169, 191.
 Valdos, Ch. u. E. Bondarenko 506.
 Valentin 1137.
 Valery-Radot, P. 425, 775.
 — — Pasteur u. G. Mauric 816, 819.
 — — s. Macaigne 495.
 Valette s. Rohmer 1076.
 Vallardi 981.
 Vandenbosche 910, 929.
 Vaniček, E. V. s. Proháska 1076.
 Vanotti, A. 488, 489, 525.
 — A. s. Naegeli 525.
 Vanzant, Fr. R. 233, 441.
 — Fr. R., W. C. Alvarez, G. B. Eusterman, H. S. Dunn u. J. Berkson 506.
 — F. R. s. Stone 287, 293.
 Vaquez, H. 233, 235, 239, 242, 244, 253, 278, 287, 293, 451, 511.
 — H. s. Potain 293.
 Varelová, R. 376.
 — R. s. J. Hečko 404.
 Varden, A. E. 593, 668, 671, 672, 673.
 Vardy, E. C. 887.
 — E. C. s. R. B. Hawes 925.
 Varena, P. s. D'Este 294, 302.
 Variot, G. u. Papillault 1040.
 Vasalli 1013, 1029, 1040.
 Vasile 501.
 Vasilin, C. 987.
 Vatcher, S. 712.
 Vaubel, E. 499.
 Vaughan, J. M. 497.
 Veal, J. R. 290.
 Vedder, A. 506.
 Veil, W. H. 136, 191, 279, 771, 777, 800, 801, 808, 816, 819, 823.
 Veit 976, 977, 991.
 — -Stoeckel 984, 990, 991, 1039.
 Vejnar, Jos. 1048, 1078.
 Velasco Blanco, Copello u. Etchegaray 501.
 Velde, G. 100, 187.
 Velden, R. v. d. 492, 799, 823.
 Veldhuysen 503.
 Velhagen, C. 1143, 1145, 1176.
 Vérain, M. s. P. Michon 406.
 Vercellotti, G. 469, 470, 514.
 Verneuil 1166.
 Verocay 1138.
 Verron, O. 718, 816.
 Verschuer, O. v. 21, 24, 25, 26, 57, 92, 96, 110, 123, 124, 125, 126, 133, 138, 141, 142, 143, 144, 147, 149, 150, 151, 154, 155, 158, 159, 160, 162, 163, 164, 167, 168, 169, 170, 171, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 187, 193, 194, 195, 196, 214, 239, 254,

- 265, 278, 279, 280, 286, 293, 299, 376, 481, 490, 492, 497, 518, 560, 571, 573, 574, 576, 580, 593, 618, 632, 638, 667, 673, 675, 729, 904, 910, 912, 917, 929, 941, 943, 949, 953, 954, 959, 960, 963, 966, 969, 973, 977, 984, 987, 989, 991, 997, 1010, 1016, 1021, 1022, 1023, 1026, 1028, 1031, 1032, 1033, 1035, 1041, 1046, 1058, 1059, 1062, 1068, 1071, 1078, 1158, 1159.
- Verschuer, O. v. s. K. Diehl 189, 283, 927, 1037.
— O. v. s. Lenz 1038.
— O. v. s. F. Schiff 408, 1040, 1041.
— O. v. u. Zipperlen 96, 280, 293.
- Versé 583.
- Versluys, J. J. 977, 991, 1058, 1160, 1161, 1162.
- Verzar 644.
- Veslot, J. u. G. A. Patey 521.
- Vialetto s. Da-Rin 294.
- Viale 938.
— s. Fruchaud 948.
- Viau s. Lian 303.
- Vibert 299.
- Vicente, E. s. Terry 493.
- Vickeray 518.
- Vickers 253, 255, 881.
— s. O'Hare 292, 925.
- Victor, J. s. McDowell 514.
- Videbeck, H. 521.
- Viel 518.
- Vierordt, H. 212, 278, 282, 823.
- Vignolo, U. u. F. Semah 497.
- Vilanova 1143.
- Villaret, M., L. J. Besancon, R. Cachera und R. Boucomont 309.
- Vines s. Broster 948.
- Violle, P. L. 776, 777, 779, 780, 819.
— P. L. s. R. Boulin 818.
- Virchow, Rudolf 44, 259, 285, 298, 299, 445, 446, 785, 831, 834, 836, 921, 1134, 1167.
- Vischer, A. 493.
- Vita, J. 100, 187.
- Vlantassopoulos 252, 293.
- Vlavianos, G. J. 308.
- Völker 786.
— F. s. v. Lichtenberg 916.
- Vogel 501.
— W. 989.
- Vogl, A. 189, 777, 819.
- Vogt 976.
— A. 136, 137, 146, 147, 191.
— E. u. K. Diamond 497, 501.
- Vogt, E. C. 419, 430, 432, 503.
— E. C. s. Baty 513.
— E. 1041.
— H. 686, 812.
- Voigt 287.
— R. s. F. Oppenheim 407.
— W. 1056, 1057, 1078.
- Voit, K. s. Moog 292.
- Volhard 251, 252, 254, 255, 292, 293.
— E. 503.
— F. 834, 862, 863, 864, 865, 866, 871, 872, 878, 879, 880, 881, 882, 886, 887, 921, 924, 925, 1133.
- Volkman, v. 1134.
— 1028.
- Vollenweider, P. 514.
- Vollmer, E. 525.
— E. s. Nebelthau 489.
- Volodin, A. u. J. Klebanski 309.
- Volterra, M. 293.
- Voltz 978.
- Voroneff, S. 317.
— S. u. Alexandresco 332, 409.
- Vorpahl, F. 583, 673.
- Vortisch 1013, 1041.
- Vosberg, J. 1078.
- Voss, A. 823.
— O. 11, 95.
— -Schulte, A. 1062.
— — A. u. K. Ziegler 1078.
- Voute 941.
- Vozza, F. 296.
- Vries, jr., S. J. de 521.
- Vrolik, G. 962, 987.
- Vuori, A. K. 346, 409.
- Vvedensky, D. 851, 919.
- Waal, G. H. M. 345, 354, 409, 977, 991, 1125, 1126, 1147, 1148, 1149, 1158, 1161, 1162, 1176.
- Waardenburg, P. J. 490, 977, 991, 1140, 1145, 1176.
- Wachler 322.
— s. Szymanowsky 332.
- Wachsmuth 518, 804, 809, 823.
- Wachtel, H. 961, 1155, 1176.
- Wackerbauer, A. 121, 122, 191.
- Wade, R. B. 426.
— R. B. u. J. Steigrad 497.
- Waeber, P. 518.
- Wächter-Roth, M. 800, 823.
- Wagemann 1138.
- Wagenen, C. D. van 301.
- Wagenfeld, E. 279.
- Wagenseil, F. 1022, 1041.
- Waggett, E. B. 301.
- Wagner 268.
— G. A. 957, 965, 966, 967, 968, 969, 971, 972, 986, 987, 1041.
— P. 904, 928.
— R. 523, 1055.
— R. 523, 677, 720, 724, 725, 726, 727, 743, 762, 1055.
— R. s. Nobel 1070.
— R. s. R. Priesel 743, 815.
— -Jauregg, J. 279.
- Wahl 886.
— R. s. Knox 522.
- Wahlgren, F. 934, 946.
— F. s. Lindwall 949.
- Wahlig, F. 260, 296.
- Wahlund s. Lundborg 988.
- Wainwright 1155.
- Wakasugi, K. 511.
- Walcher, G. 989.
- Wald, Th. Le 214, 283.
- Waldbott, G. 254, 293.
- Waldenström, J. 488, 489, 524, 525.
- Waldeyer 962.
- Waldmann 67.
- Waldo s. Oechsli 189.
- Waldstein, fils M. s. Flax 500.
- Walker 253, 255.
— s. O'Hare 292.
— E. W. s. W. C. Boyd 401.
— J. P. 881.
— J. P. s. O'Hare 925.
— R. 542, 560.
- Walkhoff 539.
- Walko, K. 293.
- Wallace s. Killingsworth 498.
— S. A. u. W. P. Kingworth 499.
— -Dyer, W. s. E. S. Dillon 812.
- Wallach 715.
- Wallis, K. 893, 894, 895, 897, 927.
— K. s. H. Hamperl 926.
- Wallquist 489.
— s. Engel 525.
- Walsh, Th. 109.
— Thomas u. Ovid O. Meyer 189.
- Walterskirchen s. Fleischhacker 518.
- Walthard, M. 991.
- Walther 834, 839, 950.
— P. s. A. Lelièvre 920.
- Waltnr, K. 519.
- Waltuch, R. 770.
— R. s. E. Zerner 818.
- Walzer 16.
- Wanckwardt 1159, 1160.
— u. Wilder 1159, 1160.
- Wangemann 17, 18, 95.
- Wappäus 1012.
- Ward, E. 829, 921.
— G. R. 461, 462, 511, 514.
— M. 479, 518.

- Wardenburg 1139.
 Ware, L. R. s. W. W. Anderson 497.
 Warkany, J. u. A. G. Mitchell 279.
 Warnekros, K. s. L. R. Grohe 917.
 — L. 577, 580.
 Warner, E. 418.
 — E. s. Campbell 494.
 Warnowsky 1078.
 Warren s. Ravold 786, 820.
 — L. F. 523.
 — S. 1167.
 — S. u. O. Gates 1176.
 Warthin, A. S. 978, 991, 1152, 1176.
 Wascowitz, B. 523.
 Washburn, R. E. 499.
 Wasowicz, St. 140.
 — St. s. E. Bruner 190.
 Wassiljeff 261.
 Wassink, W. F. 961, 1126, 1153, 1155, 1156, 1176.
 — W. F. u. C. Ph. van Raamsdonk 1176.
 Watkins, C. H. 508.
 Watson s. P. F. Weber 511.
 — E. M. 816.
 — Williams 242, 243, 288.
 — E. M. u. H. J. John 815.
 Watts, J. M. s. Gagel 306.
 Waugh, Th. R. 506.
 — Th. R. s. Ross 502.
 — Th. R. 506, 1124, 1125.
 Waugli s. Scriver 498.
 Weber 419, 1023, 1141.
 — s. Becks 93.
 — A. 248, 290, 1041.
 — F. 1041.
 — F. Parkes 272, 274, 277, 299, 301, 305, 308, 423, 511, 816, 950.
 — F. Parkes u. Dorner 497.
 — F. Parkes u. H. Huber 301, 305.
 — F. Parkes, H. Rast u. O. Sutterotti 305.
 — F. Parkes u. Watson 511.
 — H. 95.
 — H. F. J. s. H. Schleuzing 917.
 — M. 83, 84, 85, 88, 89, 91, 95.
 — M. u. H. Becks 95.
 — O. 299.
 — Osk. 497.
 — P. 1041.
 — R. u. Edm. Schmid 1078.
 Webster 227, 229.
 — s. Morgan 285.
 Wechselmann 1141.
 Wedd 232.
 — A. M. u. R. Smith Eloise 287.
 Weeks, E. 519.
 Weerdt, W. de 497.
 Wegeli, E. 742, 816.
 Wegelin 248, 290.
 Wehefritz, Emil 479, 951, 953, 955, 956, 957, 964, 969, 970, 971, 986, 989, 991, 995, 1012, 1015, 1030, 1041.
 — Emil s. K. H. Bauer 515.
 — E. u. E. Gierhake 952, 985.
 Wehner 834.
 — s. Frangenheim 920.
 Weichsel, M. s. H. Salfeld 1076.
 Weichselbaum, A. 9, 993.
 — A. u. J. Kyrle 993.
 Weidemann 544.
 Weidenreich, Fr. 557, 560, 989.
 Weidner, O. 834, 836, 843, 844, 918, 921.
 Weigert 776.
 Weil s. Gilbert 504.
 — Adolf 803, 806, 807, 809, 822, 823.
 — Alfred 800, 802, 803, 806, 807, 809, 823.
 — E. u. R. Stieffel 511.
 — M. P. 776, 778, 779, 782, 819.
 — P. Emile 301, 453, 456, 503, 506, 518.
 — P. Emile u. M. Bloch 296.
 — P. Emile u. P. Chevalier 523.
 — P. Emile u. A. Levy-Franckel 301.
 — P. Emile, P. Isch-Wall, S. Perlès u. Aschkenazy 523.
 — P. Emile u. P. Plichet 817.
 — P. Emile u. L. Pollet 492, 524.
 Weil-Ramirez 779, 781, 783.
 Weiland, W. 725, 753, 817.
 Weiler, G. 365.
 — G. s. F. Schiff 408.
 Weill, J., L. Lebourg u. Fréchin 521.
 — O. 242, 243, 288.
 Weinberg, F. 440, 441, 506.
 — W. 171, 191, 192, 518, 744, 1012, 1016, 1017, 1018, 1019, 1021, 1023, 1029, 1030, 1031, 1032, 1041.
 Weindel, R. u. C. Engel 521.
 Weiner, P. 680, 800.
 — P. s. Kaznelson 508.
 — P. s. E. Baráth 809, 810, 821.
 Weinert, H. 317, 332, 409.
 Weinmann, F. 364, 365, 401.
 Weinoldt, H. 989.
 Weintraud, W. 511.
 Weir 1129.
 — -Mitchell 307, 308.
 Weisbach, A. 987.
 Weischer, F. 975, 991.
 Weise 857, 922.
 Weiss 205, 206, 225, 255, 257, 269, 278, 834, 865, 866, 869.
 — s. Crawford 281.
 — s. Davis 284.
 — B. u. O. Müller 309.
 — E. 272, 305.
 — Edward 892, 893, 924, 926.
 — J. 469, 470, 514.
 — K. s. H. Henninger 920.
 — M. 308.
 — R. F. 293, 295.
 — S. 294, 1057, 1078.
 — S. s. Risemann 293.
 Weissenberg 985.
 Weissenrieder, M. 467, 512.
 Weisswange s. Bode 507.
 Weitson, A. F. 1120.
 Weitz, W. 1, 10, 17, 95, 96, 110, 141, 187, 188, 190, 191, 193, 195, 196, 208, 210, 217, 225, 227, 229, 240, 245, 246, 248, 249, 253, 254, 255, 257, 258, 259, 265, 266, 269, 278, 279, 280, 282, 284, 285, 286, 287, 290, 294, 295, 299, 301, 442, 450, 467, 469, 470, 474, 490, 492, 506, 508, 515, 536, 544, 548, 560, 588, 589, 591, 601, 603, 616, 617, 618, 625, 627, 632, 637, 638, 641, 642, 665, 667, 668, 671, 673, 691, 745, 747, 749, 798, 805, 806, 817, 841, 855, 866, 867, 870, 874, 875, 881, 910, 913, 914, 917, 918, 921, 922, 923, 924, 925, 929, 943, 960, 961, 963, 966, 977, 1028, 1031, 1041, 1044, 1046, 1056, 1058, 1061, 1062, 1063, 1064, 1068, 1071, 1078, 1141, 1158, 1159, 1160, 1161, 1162, 1169, 1171, 1174, 1176.
 — W. s. Lange 190.
 — W. u. A. Sieben 294.
 Weller, C. V. 980, 993, 1152.
 Wellisch, S. 345, 348, 355, 400, 1078.
 — S. s. P. Steffan 400.
 — S. s. O. Thomsen 409.
 Wells, H. G. 1146, 1176.
 — H. G. s. M. Slye 1115.
 — J. R. 1054.
 — J. R. u. P. Heinbecker 1078.

- Welponer, E. 1041.
 Welt-Kakels 623, 673.
 Welz, A. 893, 894, 899, 927.
 Wepler, W. 793, 1080.
 — W. s. H. Beumer 820.
 — W. s. Kröning 1114.
 Welt, S., N. A. Rosenthal u.
 B. S. Oppenheimer 523.
 Weltmann u. Deuticke 523.
 — O. u. F. Jost 524.
 Weltner, M. 368, 409.
 — s. J. Gröh 403.
 Wenckebach 233, 239.
 — u. H. Winterberg 279, 287,
 288.
 Wendelberger, J. 399, 409.
 Wendt, H. 654, 655.
 — H. s. Gutzeit 669.
 — L. 260, 296.
 Weninger, J. 1041.
 Werner, Martin 54, 96, 97,
 187, 194, 195, 196, 197,
 245, 280, 439, 440, 441,
 442, 443, 444, 472, 492,
 506, 538, 596, 598, 663,
 673, 675, 812, 817, 824,
 826, 834, 877, 918, 921,
 924.
 — Martin s. Brand 280.
 — Martin s. Gänsslen 193.
 Wernich, A. 987.
 Wernicke 1050.
 Wernli-Haessig, A. 107, 189.
 Wernstede, W. 817.
 Wernstedt 1065.
 Werth, Th. 1019, 1041.
 Wertheim, L. 302.
 Werther 511.
 Wesener s. de Rudder 501.
 Weski 547, 549.
 Wesselow, O. L. V. de 294.
 Wessler 99.
 West, L. S. 277, 308, 943,
 948, 950.
 Westermarck, F. s. J. E. Jo-
 hanson 988.
 Westheimer, Julius 1078.
 Westhues 1141.
 Westphal, K. 609, 612, 641,
 661, 662, 673.
 — K. u. Ch. Sievert 294.
 Westphalen, H. 598, 673.
 Westrienen, A. F. A. G. van
 294.
 Weszeczky 314, 332.
 Wetherley, M. 294.
 Wethmar, R. 399, 409.
 Wetzl, G. 119.
 — G. u. Karl Peter 189, 1071.
 Weygandt, W. 812.
 Weyl 991.
 Weysser, C. 986.
 Wezler 879, 924, 925.
 Wheeler, K. M. 363.
 — K. M. s. S. Battey 400,
 408.
 Wheeler, K. M. u. C. A. Stu-
 art 409.
 Whipple, G. H. 434, 435.
 — G. H. u. W. L. Bradford
 501.
 Whitall 975.
 Whitby s. Montcrieff 501.
 Whitcheer, B. R. 501.
 White 525.
 — s. Todd 313, 332.
 — J. I. 1069.
 — J. I. s. S. A. Pope 1076.
 — P. D. 204, 205, 208, 279,
 720, 729, 744, 765, 791,
 817.
 — P. D. s. Graybiel 279.
 — P. D. s. Joslin 743.
 — P. D., E. P. Joslin u.
 G. Pincus 817.
 — P. s. G. Pincus 815.
 — P. D. s. Sprague 282.
 Whitehill, M. R. 246.
 — s. Harvey 288.
 Whitman, R. C. 1113, 1121.
 Whitney, L. F. 1096.
 — L. F. s. L. C. Strong 1117.
 Wichels, P. 377.
 — P. u. W. Lampe 409.
 Wichtl, O. 723, 817.
 Wickham 266.
 Wickmann 1065.
 Widal, F. 775.
 — F., Abrami u. Brulé 524.
 — F., P. Abrami u. E. Jol-
 train 819.
 — F. s. Hayem-Widal 425.
 Wiechmann, E. 253, 294, 817,
 881.
 — E. u. H. Pal 294, 925.
 Wiechowski 774.
 Wiede, K. s. H. E. Bock 520.
 Wiedersheim 1041.
 Wieland, E. 452, 453, 454,
 460, 461, 462, 464, 511.
 — E. s. Baumann 521.
 — E. s. Engelking 462.
 Wiener, A. S. 314, 332, 345,
 354, 360, 384, 385, 388,
 391, 396, 398, 399, 400,
 409.
 — A. S. s. K. Landsteiner 405.
 — A. S., S. Rothberg u. S. A.
 Fox 409.
 — A. S. u. M. Vaisberg 409.
 — A. S. s. M. A. Zieve 410.
 — H. J. 720, 817.
 Wies 565, 580.
 Wiese, O. 105, 188, 189.
 Wiesel, J. 226, 248, 286, 290.
 Wiesemann 254.
 Wieting 271, 305.
 Wihmann s. Sjövall 290.
 Wildbolz, H. 903, 904, 917,
 928.
 — H. s. v. Lichtenberg 916.
 Wilder, R. M. 817.
 — R. M. s. Wanckwardt 1159,
 1160.
 Wilensky, N. D. u. W. S. Col-
 lens 272, 305.
 Wilhelm, E. 1071.
 Wilke, Alfred 1056, 1078.
 Wilkinson 439, 441, 442.
 — s. Blackford 290.
 — u. Brockbank 504, 506.
 — s. Oliver 505.
 Willebrandt, E. A. v. 482, 507,
 519.
 — E. A. v. u. R. Jürgens 519.
 Willemin s. Rohmer 1076.
 Willi, H. 492, 515, 697, 699,
 812.
 Williams 533.
 — A. C., L. E. Silcox u. B.
 Halpert 1117.
 — C. M. 302.
 — G. D. 252, 290, 291, 292,
 293, 294.
 — J. T. 707.
 Williamsen 742.
 Williamson 716, 780.
 — s. Crawford 500.
 Willius, F. 232, 237, 287.
 — F. s. Goldsmith 286.
 Willner, H. 560.
 Willson, R. N. 506.
 — R. N. u. F. A. Evans 506.
 Wilms 976.
 — s. Wullstein 670.
 Wilson 227.
 — u. Stanley 497.
 — s. Pasachoff 502.
 — E. B. 415, 497, 518.
 — M. u. M. D. Schweitzer 286.
 — S. A. K. 656, 673.
 Wimber, Oskar 419.
 Wimderli 961.
 Winckel, F. v. 562, 566, 577,
 580, 976, 991, 1013, 1040,
 1041.
 Winderitz 443.
 Windle 624, 673.
 Windthier 584, 673.
 Winge, O. 1079, 1114.
 Winwarter, F. v. 269, 302,
 304, 305, 961.
 — s. Billroth 297.
 — -Buerger 304, 305.
 Winkler 441, 540, 637, 673,
 976.
 — U. 712, 817.
 Winocur s. Acuña 499.
 Winogradow 518.
 Winter 315, 316, 1016.
 — S. 313.
 — s. O. Hofferber 331.
 — Sh. J. 523.
 Winterberg 239.
 — s. Wenckebach 279, 287,
 288.

- Winterfeld, H. K. v. 511.
 Winternitz, L. 506, 785, 786, 820.
 Winterstein, A. s. O. Schuerch 1120.
 Wintrobe u. Beebe 506, 508.
 — u. Shumacker 503.
 — s. Florman 493.
 — M. M. 442, 448, 449, 492.
 — M. M., E. M. Hanrahen jr. u. C. B. Thomas 519.
 Wirth, D. 95, 409.
 — u. Curth 95.
 Wise, W. D. 423, 497.
 Wisemann, J. P. 294.
 Wiskott, A. 519.
 Wissler, H. 895, 896, 927.
 Witebsky, E. 333, 336, 365, 377, 378, 396, 409.
 — E. s. P. György 403.
 — E. s. K. v. Oettingen 406.
 — E. u. Okabe 333, 377, 378, 381, 409.
 — E. u. Reich 410.
 — E. u. T. Satoh 410.
 — E. u. J. Steinfeld 410.
 With, S. 314, 326, 335, 365, 376, 410.
 — S. s. V. Friedenreich 331, 362, 373, 403.
 Witt, D. H. 350.
 — D. H. s. K. Landsteiner 405.
 Witthaus 540.
 Witt Stetten de 524.
 Wittgenstein 242, 243, 288.
 Wittkower, E. 518.
 — E. u. B. Rarey 302.
 Wittmaack 20, 27, 29, 30, 36, 38, 39, 40, 64, 77, 83, 84, 86, 87, 92, 95.
 Wittneben, W. 309.
 Wittrin 497.
 Witts, L. J. 492, 506, 507, 508, 519, 521, 524.
 — J. L. u. E. T. Conybeare 519.
 Witwer 495.
 — s. Cooley 497, 499.
 Wlados, G. H., D. J. Kupermann, B. P. Schwedski, B. J. Schwabauer 302.
 Wobus, R. E. 834, 921.
 Wöhlisch, Edgar 518, 1078.
 Wöhrmann, W. 726, 813, 817, 820.
 Woglom, W. H. u. L. Herby 1120.
 — W. M. 1080, 1115.
 Wohlenberg, W. 1063, 1078.
 Wohl্লাib 975, 991.
 Wohlwill 421.
 — s. Querner 514.
 Wojatschek 70, 95.
 Wojciechowski, A. 299.
 Wolbergs 440, 441, 442.
 — H. s. Hangarter 504.
 Woldrich, A. 1078.
 Wolf 801, 871, 872, 1026.
 — s. Ambard 812.
 — s. Glatzel 822.
 — s. Merklen 924.
 — G. s. E. Rost 993.
 — H. J. u. W. Aurin 521.
 Wolff 121, 192, 1124, 1130.
 — E. 354, 373, 384, 391, 410, 472, 483, 485, 515, 521.
 — E. u. B. Jonsson 410.
 — W. 831, 834, 921.
 Wolffson 571, 580.
 Wolkow 849.
 — u. Delitzin 919.
 Wollaston 772.
 Wollstein, M. u. K. V. Kreidel 499, 501.
 Wolter, Fr. 1067, 1071, 1078.
 Wood jr. 233.
 — J. E. jr., T. D. Jones u. R. D. Kimbrough 287, 294.
 Woolf, V. F. 586.
 — V. F. s. E. A. Gall 669.
 Woringe, P. 486, 523.
 — P. s. Oberling 522.
 Worrall, R. L. 785, 787, 788.
 — R. L. s. L. Hogben 819.
 Worsaae, E. 314, 320, 326, 354, 355, 357, 410.
 — E. s. V. Friedenreich 351, 352, 403.
 — E. s. T. Kemp 361, 404.
 — E. s. O. Thomsen 332, 409.
 Worth, H. M. 523.
 Wossidlo, E. 829, 921.
 Wrangel 687.
 Wriedt, Chr. 1000, 1011.
 Wright 518.
 — I. Sh. u. A. W. Duryee 309.
 — I. Sh. 817.
 — S. 167, 1089, 1117.
 — S. u. P. A. Lewis 192.
 Wrzesnewski, A. M. 770, 818.
 Wüllenweber, G. 469, 472, 515, 817.
 Wünsche, O. 239, 314, 332.
 — O. s. Schön 288.
 Wuhrmann, F. 519.
 Wulff, Ferd. u. Helge Petersen 1078.
 — P. 305.
 Wullstein-Wilms 670.
 Wulzen, R. s. Alvarez 294.
 Wunderlich 651, 673.
 Wurzinger 1078.
 Wuth, O. 728.
 Wyman, L. C. 339.
 — L. C. u. W. C. Boyd 410.
 Wyn, J. E. 286.
 Yaguda, A. 503.
 Yamada 208, 209.
 Yamagiwa 1103.
 — u. Ischikawa 1120.
 Yamakami, K. 377, 410.
 Yamaoka, H. 410.
 Yamasaki, M. 975, 991.
 Yamato, S. 299.
 Yang, C. S. 426, 497.
 — C. S. Suen-Hsi u. E. S. Gear 986.
 Yater, W. M. 271, 305.
 — W. M. u. M. Mollari 499.
 Yates, I. 944, 950.
 — I. s. Hurst 300.
 Yde, A. u. M. Olesen 302.
 Ylppö, A. 502, 503, 641, 673, 1022.
 Yoshioka, K. 825, 846, 918, 919.
 Yosida, Kan-Iti 378, 410.
 Young, A. M. 354.
 — s. B. S. Kline 405.
 — H. H. 787, 950.
 Yriart, M. 817.
 Zaaijer 962, 987.
 Zacho, A. 354, 356, 374, 382, 387, 394, 410.
 — E. s. V. Friedenreich 403.
 Zadeck, J. 440, 441, 442, 506, 510, 511, 523.
 Zahn 961.
 Zajdel, R. 1050.
 — R. u. J. Jakobkiewicz 1078.
 Zanaty, A. F. 492.
 Zande, F. van der 519.
 Zander 507.
 Zange 66.
 Zangemeister 972, 985.
 Zappa, P. 497.
 Zappert, J. 908, 909, 910, 915, 918, 929.
 Zarfl 973.
 Zarniko 68.
 Zborowski 375.
 — s. L. Hirsfeld 404.
 Zehnder, A. 542, 560.
 — E. 542, 560.
 Zeiger 557.
 Zeitz-Kuckenber, F. u. E. Bettmann 299.
 Zeller 686.
 — O. 305, 308.
 Zellner, E. 226, 286.
 Zenker 582.
 Zeppenfeld 584, 673.
 Zerner, E. 770.
 — E. u. R. Waltuch 818.
 Zetterquist, A. 521.
 Zibordi, F. 490.

- Ziegler, K. 140, 141, 299, 461, 511, 1062.
 — K. u. J. Hämel 192.
 — K. s. Voss-Schulte 1078.
 Ziemann, H. 492.
 Ziemssen, v. 298, 507.
 Ziesch 966.
 Zietschmann, O. 1041.
 Zieve, I. 785, 787, 788.
 — I. s. L. Hogben 819.
 — M. A., A. S. Wiener u. J. H. Fries 410.
 Zilkens 560.
 Zimmer, L. 1138.
 — L. s. Peyron 1175.
 Zimmermann, J. s. S. Peller 985.
 — O. 497.
 Zimper 786, 820.
 Zingher 1047, 1052, 1053, 1055, 1057.
 Zinn, W. 993.
 Zininger, P. 483, 521.
 Zinser, H. 66, 70, 95.
- Zipperlen, V. R. 194, 195, 196, 253, 254, 256, 294, 423, 622, 673, 881, 925, 959, 960.
 — V. R. s. Gänsslen 495.
 — V. R. s. v. Verschuer 96, 280, 293.
 Zischinsky, Hermann 1045, 1071, 1078.
 Žislin 943.
 — s. Lichzier 949.
 Zoege-Manteuffel, W. v. 269, 273, 305.
 Zoelch 1050, 1055.
 Zoeller 1060, 1061.
 — Ribadeau-Dumas u. Chabrun 1078.
 Zöppritz 981.
 — s. Loeb 993.
 Zolotova 273.
 Zondek 601, 635.
 — B. 1041.
 — H. 453, 454, 461, 511, 673, 683, 700, 812, 834, 904, 921.
- Zondek, M. 673, 928.
 — S. G. 674, 678.
 Zontscheff, W. F. 521.
 Zorn, O. 136.
 — O. s. Disselmeyer 520.
 — s. O. Pautrier 191.
 Zorrino, A. O. 467, 512.
 Zrodowski 1050.
 — u. C. Halapine 1078.
 Zschokke 44.
 Zuber, E. 715.
 Zubiano s. Fontana 283.
 Zuckerkandl, O. s. v. Frankl-Hochwart, L. 917, 928.
 — s. v. Frisch 928.
 Zündel, W. 492, 513.
 Zurukzoglu, S. s. F. Ottensooser 407.
 Zusch, O. 585, 673.
 Zvetkow, V. 854, 922.
 Zwaardemaker 81.
 Zweig, H. s. H. Opitz 517.
 Zwetkow 314.
 Zypkin 511.

Sachverzeichnis.

- Aal, Serum 395.
 Abdominalleiden 612, 618.
 „Abdominal-Wilson“ 656.
 Abessinien 547.
 Abort 942, 980, 983, 1019, 1155.
 Absceß, kalter 139.
 — Nieren- 878, 900, 901.
 — paranephritischer 900, 901.
 Abschnürung, amniotische 42.
 Absorption, Blutgruppen 350 bis 363, 373, 383, 384, 386, 390—392, 396.
 Abstammungsnachweis bei Tieren 327, 328.
 Abweichung, mittlere, prozentuale 963.
 Acardiacus 856, 1019.
 Acephalus 1019.
 Acetonurie 712, 725.
 — Affe 723.
 — Hunger- 708.
 Achondroplasia 421.
 Achylia gastrica 438, 441, 443, 444, 447, 449, 451, 599 bis 601, 604, 607, 615, 616.
 — — aplastica 600.
 Achylie, konstitutionelle 600, 601.
 Achylische Chloranämie 445 bis 450.
 Acidität des Magensaftes 595 bis 599.
 Acidose, Azidose 707, 712, 721, 722, 725, 726, 733, 780, 864, 877, 889, 894.
 Acne vulgaris 619.
 Acormus 1019.
 Acrocyanose 245, 275, 703.
 Acusticus s. Hörnerv.
 Acusticustumor 1137, 1155.
 ADAMS-STOKESScher Symptomenkomplex 240, 241.
 ADDISONsche Krankheit 136, 139, 141, 421, 601.
 Adenocarcinom 977, 1100, 1152, 1159, 1168.
 Adenoide Wucherung 554, 1167.
 Adenom 684, 838, 905.
 Adenoma sebaceum 1140.
 Adenosarkome 905.
 Aderhautkolobom 575.
 Aderverkalkung 882.
 Adipositas 249, 250, 260, 261, 459, 665, 666, 679—706, 750, 780, 802.
 Adipositas dolorosa 686, 701.
 — -Gigantismus 685.
 — s. Fettsucht.
 Adiuretin 800.
 Adnextuberkulose 139.
 Adoleszenz 955.
 Adrenaler Pseudohermaphroditismus 941—943.
 Adrenalin 646, 695, 706, 707.
 Affen, anthropoide 98, 313, 317, 318, 326, 335, 336, 744.
 — — Blutgruppen 317, 340, 362, 372, 387, 388, 391.
 — Blastomeren 1025.
 — Blutgruppe 313, 316, 317, 336, 340, 362, 372, 387, 388, 391, 723.
 — Geschwülste 1080, 1081, 1102.
 — Labyrinth 87.
 — niedere 313, 317, 336, 774.
 — Stoffwechselstörungen 723, 799.
 Afrika, Afrikaner 71, 248, 252, 339, 426, 540, 975, 1054, 1130.
 — Nord- 975.
 — Ost- 1054.
 Agenitalismus 944.
 Agglutination 311, 334, 337, 338, 341, 350, 351, 358, 362, 363, 376, 396, 399.
 — Hemmung 396.
 — Hetero- 312, 326.
 Agglutinine 312, 327, 336, 350.
 — artspezifische 312, 317.
 — gruppenspezifische 312, 313.
 — irreguläre 368—376.
 — Schwäche der 315, 316, 321.
 Agglutinogene 311, 312, 327.
 Agranulocytose 466, 483 bis 485, 519—521, 655.
 Ägypten, Ägypter 44, 252, 340, 438, 547, 772, 1129, 1130.
 Ähnlichkeitsdiagnose 997, 1026, 1028, 1035.
 Aino 387.
 Ak- siehe auch Ac-.
 Akrocephalosyndaktylie 839.
 Akromegalie 461, 589, 717, 718, 728, 834, 1137.
 Aktivität 719.
 — sexuelle, Ratte 944.
 Alaska 252.
 Albinismus 339, 788.
 Albinofaktor 1089.
 Albumen s. Eiweiß.
 Albuminuria solaris 890.
 Albuminurie 706, 781, 833, 836, 861, 863, 866 bis 871, 875, 885—890, 899.
 — Anstrengungs- 888.
 — Aufrichtungs- 888.
 — cyclische 888, 889.
 — funktionelle 888, 889.
 — Geh- 888.
 — Haltungs- 888.
 — intermittierende 888.
 — juvenile 888.
 — lordotische 889.
 — orthostatische 888—890.
 — orthotische 888.
 — Sport- 888.
 — Stauungs- 888.
 — Steh- 888.
 Albuminurien, besondere 888 bis 890, 925.
 — Rest- 889, 890.
 Alemannenschädel 540.
 Aleucia haemorrhagica 466, 483—485, 519—521.
 — splenica 654.
 Aleucie 472.
 Alkaptonurie 674, 784—792, 819.
 — intermittierende 789.
 — Rassenhygiene 791.
 Alkohol, Alkoholabusus, Alkoholismus 63, 200, 217, 257, 640, 647, 652, 655, 687, 699, 701, 709, 715, 725, 734, 750, 755, 762, 770, 774, 775, 776, 781, 835, 912, 913, 962, 981, 982, 1057, 1130.
 — Maus 578.
 — s. a. Wein.
 Allantoin 774.
 Allelie, multiple 266, 322, 323, 325, 326, 334, 343, 347, 348, 562, 575 (s. auch Polyallelie).
 Allelgruppe 935.
 Allelomorphic, multiple s. Allelie, multiple.
 Allergene 15, 16, 863, 872.
 Allergie, Neuro- 594, 909.
 — allergische Diathese 15, 16, 17, 221, 222, 242, 245, 467, 483, 598, 627, 719, 755, 763, 774, 775, 779, 781, 782, 783, 795, 798, 863, 877, 1060.

- Allergische, sekundär- — Reaktionsweise 144.
 Allotrichosis 719.
 Alpentäler 695.
 Alpine Rasse 711, 959, 965, 1130.
 Alter 81, 251, 397, 719, 728, 879, 958, 1016, 1156.
 — vgl. Lebensalter.
 — der Mutter 1015, 1016, 1017, 1093.
 Altern 82, 89, 90, 260.
 Altersaufbau 1123—1125, 1129—1131.
 Altersblödsinn 750.
 Alterscirrhose 652, 653.
 Altersdiabetes 719, 720, 725, 733, 737, 740, 749, 752, 756, 758, 759, 760, 762, 766, 767, 780, 781, 792.
 Altersherz 220, 223.
 Altersinvolution 830.
 Alterskrebs 1157, 1159.
 Altersschwäche 1123.
 Altersschwerhörigkeit 81, 82, 89.
 Alterstuberkulose 756.
 Amastie 960.
 Amaurose 880, 897.
 — vgl. Blindheit.
 Amaurotische Idiotie 487.
 Ambidextrie 218.
 Amblyopie 423, 427, 723, 732; vgl. Blindheit.
 Amenorrhöe 783, 935, 937, 944, 984.
 Amerika, Amerikaner 44, 225, 232, 233, 248, 252, 261, 339, 340, 387, 397, 429, 431, 432, 435, 438, 449, 475, 687, 713—716, 742, 743, 806, 952, 1055, 1129, 1130.
 — Nord- 397, 438, 1129, 1130.
 Aminosäuren 791.
 — aromatische 784.
 Aminosäurendiathese 674, 784—794, 798, 819.
 Amniogene Amputation 566.
 — Spaltbildungstheorie 577.
 Amnion 42, 578, 1025, 1026, 1027.
 — -Anomalien 827, 973.
 — Spalt- 1025.
 Amnionepithel 1019.
 Amnionhöhle 1003, 1005, 1006, 1007, 1024.
 Amnionstrang 562, 566, 577.
 Amniotische Abschnürung 42.
 Amorphus 1019.
 Amphibien, Situs inversus 214.
 Amphioxus 1080.
 Amputation, amniogene 566.
 Amsterdam 772.
 Amyloid 885.
 Amyloidniere 885.
 Amyloidose 133.
 Anacidität, Anacidose 440, 441, 442, 448, 451.
 Anadenie, Magenschleimhaut 601, 602.
 Anaemia neonatorum 436.
 — pseudoleucaemica infantum 431.
 Anämie 268, 412, 413, 417, 427, 428, 431, 438, 448, 459, 463, 486, 650, 651, 655.
 — COOLEYSche 422, 430, 499 bis 501.
 — Elliptocyten- 433.
 — Erythroblasten- 433.
 — essentielle hypochrome 442, 443, 445—450, 507, 508.
 — hämolytische 413—430, 432, 435, 446, 494—497, 655, 893 (s. auch Hämolytische Konstitution).
 — hypochrome 485.
 — JAKSCH-HAYEMsche 431.
 — Kugelnzellen- 433.
 — mediterrane 421, 422, 430 bis 435, 499—501.
 — perniciosartige konstitutionelle familiäre Kinder- 437, 438, 503.
 — perniziöse 425, 438—445, 448—451, 465—474, 486, 503—506, 601, 602, 607.
 — — Status praeperniciosus 440, 444.
 — sekundäre 654.
 — Sichelzellen- 433.
 Anaphylaxie 14, 16, 775.
 — Meerschweinchen 775.
 Anasarka 887.
 Anatoxin 1050—1053.
 Androtrichie 930.
 Anencephalus 974.
 Aneurysma 233, 1133.
 „Anfällige Kinder“ 62.
 Angelhakenmagen 589, 591.
 Angina 220, 227, 229, 634 bis 638, 660, 708, 735, 865, 866, 869, 876, 878, 886, 1059, 1060.
 — necrotica 483.
 — pectoris 199, 220, 229, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 242, 245, 251, 256, 719 (vgl. Stenokardie).
 — — vasomotoria 232, 245.
 — postoperative 10.
 — des Wurmfortsatzes 634.
 Angiohypotonie, konstitutionelle 257.
 Angiom, Angiomatose 18, 265, 700.
 Angiomatöse Cysten des Rückenmarks 838.
 Angiome, Angiomatose, Auge 838, 1139.
 — Angiomatosis des Zentralnervensystems 837, 838, 1139.
 — Haut-, multiple 1154.
 — Nebennieren 1139.
 — Pankreas 1139.
 Angioneurotische Nierenblutung 890.
 Angiosklerose 882.
 Angiospasmen 783, 863, 878, 880.
 Angst 207, 208, 222, 728.
 Anidrosis 67, 69.
 — hypotrichotica 68.
 Anilin, Anilinarbeiter, Anilinkrebs 906, 1103, 1127, 1171.
 Anisocytose 426, 438, 442, 448.
 Anisomikrocytose 415, 417.
 Anisopoikilocytose 432.
 Ankylostomiasis 887.
 Annamiten 952, 1014, 1061.
 Anteposition 746—751, 756, 757, 767, 842—844, 1152, 1155.
 Anthropeide Affen 98, 313, 317, 318, 326, 335, 336, 774.
 — — Blutgruppen 317, 340, 362, 372, 387, 388, 391.
 Anthropomorphen s. Anthropoide Affen.
 Antigen 311, 333, 335—338, 341, 342, 347—352, 355, 374, 377—388, 393, 396.
 — Art — 358, 361, 381, 391.
 — heterogenetisches (FORSSMAN-Antigen) 336, 363 bis 365, 368, 370, 377, 379—382.
 — 0- 356.
 Antigentypus 383.
 Antikörper, Antikörperbildung 9, 12, 15, 312, 863.
 Antimon 647.
 Antistoff, Art- 358, 361.
 — Hetero- 336.
 Antistoffe 312, 337, 338, 341, 342, 348—350, 356, 358, 364, 370, 383, 385, 386, 388, 391—394.
 — irreguläre 393.
 Antitoxin 8, 1050.
 Antizipation 746—751, 756, 757, 767, 842—844, 1152, 1155.
 Antrum cardiacum 582.
 Anurie 887.
 Aorta angusta 222.
 Aortenerweiterung 582.
 Aortenhypoplasie 203.
 Aorteninsuffizienz 208, 210, 223, 228, 237.

- Aortenklappen, Anomalien 878.
 Aortensklerose 220, 869.
 Aortenstenose 198, 200, 201, 203, 204, 206, 213, 223, 228, 229, 237.
 Apfelbrust 959.
 Aplasia vaginae 934.
 Apoplektischer Habitus 254, 781.
 Apoplexie 17, 208, 237, 250 bis 254, 256, 262, 691, 712, 738, 832, 870, 879, 881 bis 883.
 Appendicitis, Appendix, Appendektomie 261, 262, 587, 603, 620, 634—640, 665, 666, 730, 760, 848, 886.
 Appenzeller Inzuchtgebiet 693.
 Appetit 680, 686, 688—690, 697, 703, 728.
 Approximalcaries 538, 543.
 Araber 339, 429, 1061, 1129.
 Araberpfers 687.
 Arabinose 770, 771.
 Arachnodaktylie 212, 213.
 Arbeiterinnen, Blei- 980.
 — im Buchdruckgewerbe 980.
 — Quecksilber- 980.
 — Tabak- 979, 980.
 — Zündholzfabrikation 981.
 Areolomamma 958.
 Argentinien 1014.
 Arrhythmie, absolute 208, 238, 239, 240.
 — Extrasystolen- 240.
 — respiratorische 238, 239.
 Arktis 225, 339.
 Armadillo 1002—1011.
 Ärophagie 591.
 Arsen, Ärsenderivate 646, 979, 980—982, 1103, 1127.
 Artantigen 358, 361, 381, 391.
 Artantistoff 358, 361.
 Arterieller Hochdruck 681.
 — Tiefdruck 258.
 Arterien 270, 722, 846, 863, 1133.
 Arteriosklerose, Atherosklerose 17, 18, 81, 82, 201, 220, 223, 224, 230, 231, 232, 237, 238, 240, 246 bis 251, 253, 269, 288 bis 290, 731, 854, 864, 879—884, 1123.
 — regionäre Disposition 249.
 Arthritis 227, 601, 750, 772, 779.
 — divitum 776.
 — urica 675—677, 771—784.
 Arthritismus 547, 716, 726, 743, 763, 767, 772, 780 bis 783, 796.
 Arthropathie 775.
 Arthrosis deformans 783.
 Artikulation 7.
 ARVID-LINDAUSches Syndrom 838.
 ASCHOFFSches Knötchen 221.
 Ascites 645, 650, 653, 655, 656, 760, 1019.
 Asien 44, 339, 475, 547, 716.
 — Vorder- 475, 547.
 Asoziale 769.
 Asthenie 4, 5, 31, 69, 70, 157, 182, 222, 224, 245, 255, 258, 547, 588, 599, 604, 636, 678, 719, 773, 781, 848, 889, 890, 966, 1048, 1057, 1069, 1166.
 Asthenischer Unterdruck-Diabetes 718, 719.
 Asthma bronchiale 13, 243, 602, 627, 665, 755, 756, 763, 764, 773, 775, 780, 781, 783, 796.
 Astigmatismus 421, 697.
 Asymmetrie 105, 106, 110, 124, 214, 973.
 Atavismus 528, 961, 1002.
 Ataxie, FRIEDREICHsche 236, 697, 723, 753, 758, 788.
 Atherom, Atheromatose 235, 237, 249.
 Atherosklerose s. Arteriosklerose.
 Äthiopien 547.
 Atonie des Magens 588, 589, 615, 616.
 Atonische Obstipation 625.
 Atresia ani 212, 624.
 — auris congenita 45, 46.
 Atresien, Darm- 624.
 Atrophie, Nebennieren- 141.
 — Opticus- 695, 698, 897.
 — — LEBERSche 794.
 Aufbrauchkrankheiten 437.
 Auge 16, 575, 838, 973, 1133, 1136.
 — Cysten 1139.
 Augendefekte, Maus 850.
 Augenfarbe, Maus 1097.
 Augengeschwülste 837, 1138, 1139, 1145, 1146, 1156.
 Augenhintergrund 863, 878.
 Augenhöhle 419.
 Augenkrankheiten, tuberkulöse 136, 138, 140.
 Augenlinse 378.
 Augenstörung, v. HIPPELSche 838.
 Auricularanhänge 973.
 Auslese 174—179, 687, 746, 1124, 1150, 1165.
 — Interessantheits- 1150, 1152, 1155, 1160, 1162.
 Auslesefreie Zwillingsserien 1160, 1162—1164.
 Ausmerze 1020, 1124.
 Ausscheider, Ausscheidertypus 364, 366, 378—383, 386.
 — Pferd 379.
 — Schaf 379.
 Äußerer Gehörgang, Mißbildungen 43.
 Australien 339, 426, 1017
 Auszehrung 1123.
 Autosomen 931.
 Autotransplantation 395.
 Avitaminose 69, 70, 437, 536, 795, 966, 982.
 Azoospermie 944.
 Azotämie 864, 879.
 Azygoslappen 100, 101.
 Bacillenträger 1051, 1052, 1054.
 Bacillus, ABEL-LÖWENBERG-scher 67.
 — ABELScher 68.
 — PEREzscher 67, 68.
 — pyogenes 67.
 Bäcker-Bronchitis 157.
 — -Fettsucht 679.
 Bacterium coli 67, 659, 660, 900, 901, 902.
 — proteus 660, 900.
 Baden 174, 175, 755, 756, 965.
 Bakterien 365, 376, 380, 383.
 Bakteriendurchlässigkeit des Darmes 626.
 Bakteriocholie 660.
 BANGsche Krankheit 647.
 BANTSches Syndrom 654, 655.
 BARDET-BIEDLSches Syndrom 684, 686, 695—699, 706.
 Bart 717.
 Basedowoid 736.
 BASEDOWsche Krankheit (vgl. Morbus Basedow) 222, 231, 238, 647, 674, 678, 702, 703, 712, 718, 735, 750, 762, 781, 880, 967.
 Basel 715, 754, 755, 762, 793.
 Basophile Leukozyten 467.
 Bastard-Fettsucht 687.
 Bastarde, Fischgattungs-, Tumoren 1086—1089, 1115.
 Bastarde, Rehobother 21, 969.
 — s. auch Mischling.
 Batavia 233.
 Bauch, Bauchmuskulatur 588, 680, 683, 685, 845.
 Bauchblasenspalte 859.
 Bauchdecken, Bauchdeckenanomalie 566, 588, 856, 965.
 Baueingeweide 624, 848.
 Bauchfelltuberkulose 133, 139.
 Bauchspeicheldrüse 387, 591, 707, 717, 722, 723, 726, 734.
 Bauern, Bauernsippen 252, 1014, 1030, 1031.

- Baustoffwechsel 675.
 Bayern 789.
 Becken 952, 954, 958, 959, 962—969, 987.
 — breites 965.
 — dolichopelisches 962.
 — enges 964, 966, 968.
 — — Rassenhygiene 965.
 — fetales 963.
 — hypoplastisches 964.
 — infantiles 960, 964, 967.
 — mesatypisches 962.
 — Mißbildungen 965, 966, 967.
 — platypisches 962.
 — Schaf 963.
 Beckeneingangindex 962.
 Beckenmeßaufnahme 983.
 Beckenniere 210, 845, 847, 848.
 Beckenspalte 856.
 Beduinen 687.
 Befruchtung 983, 1024.
 Befruchtungstüchtigkeit, Kaminchen, Maus 944.
 Begabung und Diabetes 769.
 Behaarung, Anomalien der 931.
 Behaarungstypus, viriler 684.
 Beidhändigkeit 218.
 Belastung, nervöse 636, 913.
 Belgien, Belgier 384, 697, 698, 952, 1013, 1017.
 BENCE-JONESScher Eiweißkörper 382.
 Benzanthracen 1103, 1104.
 Benzol 979, 981.
 Benzpyren 1105, 1106, 1107.
 Bergwerksbevölkerung 185, 186.
 Berlin 387, 708, 716, 742, 754, 825, 858, 1060.
 Bern 757.
 BERNSTEIN'S Hypothese 343, 344, 345, 346, 347, 348.
 Beruf, Berufsschäden 63, 232, 248, 252, 264, 266, 277, 679, 953, 1123, 1136.
 Berufskrebs 1123, 1127, 1151, 1156, 1171—1174.
 Beschneidung 1129, 1130.
 Bestrahlung, Entzündungs-984.
 — Röntgen- 983, 984.
 Betriebsstoffwechsel 675.
 Bettnässen (s. a. Enuresis) 749, 785, 805, 826, 907—915.
 Beugstellung, Finger, Zehen 833, 974.
 Beuteltiere, Tumoren 1080, 1081.
 Bevölkerung, Altersaufbau 1123—1125.
 — Durchschnitts- (s. unter D).
 Bevölkerungsdichte 174.
 Bewegungsstörungen, Mäuse 56.
 — Mensch 722.
 Bierbrauer 679.
 Bilharziakrebs 1129.
 Bilirubin, — Stoffwechselstörungen 641, 645, 651, 659.
 Bindegewebe 5, 12, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 35, 36, 63, 75, 77, 78, 82, 86, 89, 268, 1079, 1133, 1138.
 Bindegewebsschwäche 266, 268, 848, 849, 955 (s. auch Mesenchym).
 Bindegewebstumoren, Maus, Ratte 1101.
 Biotypus 562, 573, 574.
 Birnenbrust 959.
 Bisegmentation basophiler Zellen 467.
 Bisexualität 930.
 Biß, Bißanomalien 419, 536, 539, 545, 549—557, 558.
 Bißanomalien, Hund 551 (s. auch unter H.)
 Blase s. Harnblase.
 Blasensprung 1018.
 Blastom, Blastomdisposition 934, 1166.
 Blastomeren 1025, 1026.
 — versprengte 976.
 Blastomeren-theorie 975, 976.
 Blaue Skleren 86, 89.
 Blausucht s. Cyanose.
 Blei, Bleischädigungen 277, 607, 629, 646, 777, 880, 883, 884, 979, 980, 981.
 Blinddarm, Blinddarmentzündung 587, 634, 635, 636, 638, 639, 640, 848, 886.
 Blindheit 137, 1146.
 Blondheit 1053, 1066.
 Blut, Blutkrankheiten 17—19, 230, 411—490, 490—525, 654, 655, 800, 801, 887, 890, 1092.
 — Gerinnungsfähigkeit 19.
 Blutarmut 425, 428, 447, 448, 450, 600.
 Blutbild 9, 654.
 Blutbildende Organe 411—490, 490—525.
 Blutdruck, Blutdruckerniedrigung, Blutdrucksteigerung 17, 195, 196, 231, 234, 245, 249, 251—259, 290—294, 295, 421, 450, 451, 457, 547, 680, 684, 688, 690, 691, 703, 706, 719, 720, 725, 728, 775, 860—864, 869, 871, 877—885, 896.
 Blutdrüsen, Blutdrüsenanomalien, Blutdrüsen-system s. Endokrine Drüsen.
 Bluter 891.
 — s. auch Hämophilie.
 Bluterbrechen 618, 868, 891.
 Bluterkrankheit s. Hämophilie.
 Blutfarbstoff 675.
 Blutflecken 368, 387.
 Blutgerinnung 475, 480, 481, 867.
 Blutgruppen 312, 315, 317, 318, 326, 329, 333—410, 400—410, 415, 1053, 1054, 1166.
 — Absorption 350—363, 373, 383, 384, 386, 390 bis 392, 396.
 — Affen 313, 316, 317, 336, 340, 362, 372, 387, 388, 391, 723.
 — Afrika 339.
 — Ägypten 340.
 — Aino 387.
 — Amerika 339, 340, 387, 397.
 — anthropoide Affen 317, 340, 362, 372, 387, 388, 391.
 — Araber 339.
 — Arktis 339.
 — Asien 339.
 — Augenlinse 378.
 — „Ausnahmen“ 346, 347, 348, 355.
 — Australien 339.
 — Belgien 384.
 — Berlin 387.
 — Buschmänner 339.
 — Cercopithecus 388.
 — Chemie der 364.
 — China 339.
 — Dänemark 387.
 — defekte Typen 367, 372.
 — Diphtheriedisposition 1053.
 — Dorsch 315.
 — Erythrocyten 378.
 — Eskimos 339.
 — Eule 315.
 — Europa 339, 340, 353, 354, 387, 397.
 — Finnland 397.
 — Fisch 313.
 — Formosa 339.
 — Frosch 315.
 — Fruchtwasser 378.
 — Frühgeborene 347.
 — Galle 378.
 — Gibbon 317, 388.
 — Gorilla 317.
 — Hannover 397.
 — Harn 378.
 — Hawaiier 339, 340, 354.
 — Hemmungsprobe 368.
 — Herz 387.
 — Huhn 312, 314, 362, 369, 386, 395.
 — Hund 312—314, 356, 377.
 — Indianer 339, 354, 387.
 — Indien 339.
 — Japan 394.
 — Java 387.
 — Kaninchen 313, 314, 335, 336, 341, 356, 361, 362, 368, 369, 373, 374, 382 bis 384, 386—392, 395, 396.

- Blutgruppen, Karpfen 315.
 — Katze 313, 314, 356, 383, 392.
 — Lappen 339.
 — Leber 367, 377, 387.
 — Leukocyten 377.
 — Lunge 377, 387.
 — Macacus 388.
 — Magen 377.
 — Magensaft 378.
 — Manifestationshemmung 389.
 — Maoris 339.
 — Maus 313, 314.
 — Mayaindianer 339.
 — Meerkatze 388.
 — Meerschweinchen 313, 314, 379, 381, 388, 391.
 — Milz 387.
 — Mumien 340.
 — München 397.
 — Neger 339, 340, 353, 391, 392.
 — Neugeborene 347, 350, 351, 354, 357, 360—362, 374 bis 376, 379, 386.
 — New York 397.
 — Niere 377, 387.
 — Orang-Utan 317, 388.
 — Pankreas 387.
 — Peru 339.
 — Pferd 313, 316, 318, 324, 326—330, 365, 369, 370, 373, 379, 381, 382, 388, 392.
 — Philippinen 339.
 — Placenta 378.
 — Poliomyelitis 1066.
 — Primaten 316, 317, 340, 362, 372, 388, 391.
 — Ratte 313, 314, 318, 388, 391.
 — Rind 312, 313, 315, 328, 356, 369, 383, 386, 388, 392, 395.
 — Sachalin 339.
 — Samenflüssigkeit 377, 387.
 — San Franzisko 397.
 — Säugetiere 310—332, 330 bis 332, 388.
 — Schaf 313, 315, 322, 328, 363, 366, 368—371, 374, 376, 380, 381, 386, 388, 392.
 — Scharlach 1061, 1062.
 — Schimpanse 317, 387, 388, 391.
 — Schlangen 315.
 — Schwein 313, 315, 322, 326, 328—330, 365, 370, 374, 394.
 — Schweiß 378.
 — Serologie 360—363, 366 bis 368.
 — Serum 378, 387.
 — Speichel 378, 387.
- Blutgruppen, Spermaflüssigkeit 377, 387.
 — Spermatozoen 377, 387.
 — Spinalflüssigkeit 378.
 — Syrien 339, 340.
 — Terminologie 338.
 — Tränenflüssigkeit 378.
 — Tumoren 377, 378.
 — und andere erbliche Eigenschaften 396—399.
 — und Fruchtbarkeit 323.
 — Vögel 313, 315, 388.
 — Yukatan 339.
 — Zentralnervensystem 378.
 — Ziege 312—314, 334, 356, 361.
- Blutgruppenfeststellung 312, 313.
 Blutharnen 869.
 Blutkörperchen, rote, s. Erythrocyten.
 — weiße, s. Leukocyten.
 Blutkörpercheneigenschaften 311, 312.
 Blutkrankheiten, fetale 436, 437, 502, 503.
 Blutplasma 333.
 Blutplättchen 475, 481, 482.
 Blutserum und Otosklerose 88.
 Blutsturz 157.
 Blutsverwandtschaft s. Verwandtenehen.
 Bluttransfusion 310, 336, 360, 366, 376, 386, 394, 396.
 Bluttypus (s. auch Blutgruppe) 333—337, 377, 383, 384.
 Blutung, Hämorrhoidal- 883.
 — Haut- 266, 684.
 — Hirn- 706, 883.
 Blutungen, juvenile 984.
 Blutungsneigung, Blutungsübel 266, 267, 268, 457, 459, 475—482, 890, 891, 892.
 Blutvergiftung 730.
 Blutzucker 675, 678, 683, 706, bis 713, 717, 720, 724, 725, 728, 734, 735, 737, 739, 754, 757, 763, 769.
 — Affe 723.
 — Maus 752.
 Blutzuckerbelastung 737, 765.
 Blutzuckerkurve 732.
 Bonn 779, 804.
 Boston 715, 767.
 Bothriocephalus-Perniciosus 438.
 BOWMANSche Kapsel 828, 885.
 Brachycephalie 41, 64, 399, 539, 540, 687, 1166.
 Brachydaktylie 423, 698, 787.
 Bradykardie 196, 239, 241, 719.
 Branchiostoma 1080.
- Brasilien 71, 547, 1014.
 Brauer 679.
 Brechakt 592.
 Breipassage 629, 630, 631.
 Bremen 425.
 Breslau 972.
 BRIGHTsche Krankheit 861, 867, 870, 876, 884, 889.
 Bronchialasthma 13, 243, 602, 627, 665, 755, 756, 763, 764, 773, 775, 780, 781, 783, 796.
 Bronchialdrüsentuberkulose 136, 145, 146, 169, 170.
 Bronchialkatarrh, Bronchitis 62, 102, 103, 109, 151, 157, 204, 892.
 Bronchialcarcinom 107, 1161.
 Bronchialtumor 582.
 Bronchiektasen 99, 101, 102 bis 111, 117—120, 187 bis 189, 212, 219.
 Bronchien 16.
 — Tumoren 582.
 Bronchitis, Bäcker- 157.
 Bronchoadenitis 150.
 Bronchopneumonie 119, 708, 1067.
 Bronze-Diabetes 725.
 Bruder-Schwester-Inzucht 1089, 1090.
 Brunftzyklus 1094.
 Brust, Apfel- 959.
 — Birnen- 959.
 — Euter- 958, 959.
 — flache 959.
 — Hänge- 959, 960.
 — Hypertrophie 961.
 — infantile 961.
 — konische 959.
 — Minderwertigkeit der 962.
 — Mißbildungen 960.
 — Ober- 959.
 — pralle 959.
 — runde 959.
 — Schalen- 959.
 — sinkende 959.
 — spitze 959.
 — weibliche 958—962, 986, 1092 (s. auch Mamma).
 Brustfellentzündung 162.
 Brustkinder 633.
 Brustknospe 958.
 Brustkorb 96, 106, 194, 199, 588, 825.
 Brustkrebs s. Carcinom, Mamma-.
 Brustnahrung 595.
 Brustwarzen 960.
 — rudimentäre 959.
 — überzählige 700, 961.
 B-Typus (JAENSCH) 604.
 Budapest 715, 795.
 Büstenschädel 420, 430, 434.
 Buschmann 339, 535, 540, 959.
 Buschmannsohr 26.

- C vgl. auch K und Z.
 Cadaverin 792.
 „Café au lait“-Flecke 1136.
 Calcaneustuberkulose 133, 134, 141, 144.
 Calcinosis circumscripta 778.
 Calciumoxalat 798.
 Calmbacher Bluter 476, 477.
 Canada 708, 714, 1028, 1130.
 Canalis incisivus 561.
 Cancer à deux 1155, 1156.
 Cancerogene Substanzen s. carcinogene Stoffe.
 Capillarangiome 1139.
 Capillaren 193, 194, 195, 265, 275, 308, 481, 482, 605, 606, 610, 641, 648, 653, 657, 863, 1139.
 Capillarmikroskopie 609.
 Carabellisches Höckerchen 534.
 Carcinogene Stoffe (vgl. Geschwulsterzeugung, chemische) 1082, 1096, 1102 bis 1105, 1127, 1165, 1170.
 Carcinom (s. auch Krebs) 443, 589, 625, 905, 955, 976 bis 979, 1079, 1099, 1100, 1130, 1133, 1143.
 — Adeno- des Darmes 1168.
 — — des Rectums 1152.
 — — des Uterus 1159.
 — Affen 1081.
 — Augenlid- 1156.
 — Beuteltiere 1081.
 — Blasen- 906, 907, 1168.
 — Bronchial- 107, 1161.
 — Carnivora 1081.
 — Choledochus- 1159, 1160.
 — Colon- 1141, 1154, 1160, 1167, 1168.
 — Darm- 754, 978, 1141, 1142.
 — der Gallenblase 665, 1125, 1151.
 — der Gallenwege 662, 665, 666.
 — Dickdarm- 1141, 1142.
 — des Digestionstraktes 614, 615, 616, 1152, 1170.
 — Drüsen- 1125.
 — Gebärmutter- 906.
 — Genital- 978, 979, 1127.
 — Gesichts- 1158.
 — Harnröhren- 906.
 — Haut- 1128, 1155, 1166.
 — Huftiere 1082.
 — Hund 1082.
 — Kaninchen 1082.
 — Leber- 906, 1129, 1152, 1155.
 — Lippen- 1157, 1158, 1162.
 — Lungen- 883.
 — Magen- 237, 614—617, 620, 906, 1141, 1152, 1158, 1160—1162, 1166, 1167.
 Carcinom, Magendarmtrakt 614, 615, 616, 1152, 1170.
 — Mamma- 731, 906, 961, 978, 1125, 1126 bis 1129, 1149, 1151, 1154 bis 1156, 1158, 1159, 1162, 1165, 1166, 1168 bis 1170.
 — — beim Mann 1155.
 — — Maus 1082, 1126, 1130, 1154, 1163, 1165, 1169, 1170, 1171, 1172.
 — — — beim Männchen 1126, 1169.
 — — Säugetiere 1082.
 — Marsupialia 1081.
 — Mastdarm- 906.
 — Maus 1082, 1130, 1169.
 — Meerschweinchen 1082.
 — Nieren- 905, 1127.
 — Oesophagus- 907, 1154.
 — Ohr- 1162.
 — Ovarial- 1159, 1168, 1169.
 — Pankreas- 1159, 1160.
 — Parotis- 1162.
 — Penis- 906, 1129.
 — Pflasterepithel- (Plattenepithel-) 1125, 1143.
 — Pharynx- 1160.
 — Portio- 978.
 — Primaten 1081.
 — Prostata- 1129, 1141, 1152, 1160, 1163, 1167.
 — Pylorus- 1160, 1168.
 — Ratte 1082.
 — Raubtiere 1081.
 — Rectum- 906, 1141, 1142, 1152, 1154, 1156, 1160, 1162, 1167, 1168.
 — Rodentia 1081.
 — Sigma- 1141.
 — Teer- 1171.
 — Ungulata 1081.
 — Ureter- 906.
 — Uterus- 906, 907, 974 bis 979, 1125, 1126, 1129, 1149, 1152—1163, 1166, 1169.
 Cardia s. Kardia.
 Caries 533, 538—540, 543 bis 545, 548.
 — Fissuren- 538, 539, 544.
 — Milchzahn- 538, 545.
 — Rippen- 144.
 Carnivora, Tumoren 1080, 1081.
 Cataracta s. unter K.
 Celluloselösungsvermögen 626.
 Cercopithecus, Blutgruppen 388.
 Cercopithecusohr 26.
 Cerebrale Fettsucht 682—684, 694.
 — — Ratte 684.
 — Magersucht 702.
 Cerebrospinalsklerose 832.
 Cerumen 1, 44, 785.
 Chamäoprosopie 64.
 Chikago 742.
 Chile 248.
 China, Chinesen 196, 248, 225, 233, 271, 339, 426, 438, 477, 687, 715, 1059, 1061, 1129.
 Chiragra 771, 777.
 Chloasma 421.
 Chloranämien, achylische 445 bis 450, 472, 507—508.
 Chlorose 443—450, 463, 506 bis 507, 970.
 Chlorstoffwechsel 800, 801.
 Cholämie 487, 523—524, 641.
 Cholämischer Ikterus 641.
 Cholangie 640, 642, 643, 647, 648, 657.
 Cholangitis 647, 648, 657, 658, 661, 726.
 Cholanthren 1104.
 Cholecystitis 592, 658, 661, 665.
 Cholecystopathie, Cholecystektomie 726, 731, 736, 848.
 Choledochus 662.
 Choledochuscarcinom 1159, 1160.
 Cholelithiasis 249, 612, 636, 640, 643, 658—666, 719, 726, 730, 733, 780, 792, 797, 1141.
 Cholera 634, 880, 885, 1123.
 Choleriker 678.
 Cholesteatom 73—81.
 Cholesterin 675, 1103, 1104, 1173.
 Cholesterindiathese 664.
 Cholesterinspeicherkrankheit 485.
 Cholesterinsteine 659, 661.
 Cholostase 657—661.
 Cholurie 651.
 Chondrodystrophia foetalis 6, 7.
 Chorda 846.
 Chorea gravidarum 967.
 — HUNTINGTONSCHE 453, 455, 462, 678, 723.
 — minor 223, 225, 226, 228, 657.
 Chorioidalsarkom 1154.
 Chorioiditis 136.
 Chorion 997, 999, 1002, 1003, 1006—1008, 1025—1027.
 — Pferd 1010.
 Chromatophoren 1087.
 Chromosomale Wirkstoffe 930.
 Chromosomen 1079, 1127.
 Chromosomenabweichungen 931, 1079, 1112.
 Ciliarnerven 1137.

- Cirrhose, HANNOTSche (hypertrophische) 415, 645, 646, 651, 654—656, 722.
 — kindliche 652, 653.
 — LAENNECSche (atrophische) 645, 650—655.
 — Leber- 415, 644—656, 706, 725, 756, 944, 1129.
 — — ascitische 645.
 — splenomegale 645, 651, 654 bis 656.
 Cirrhotische Tuberkulose 122, 123, 139.
 Clitoris 859, 860.
 Cocainismus 770.
 Coccobacillus foetidus 67, 68.
 Cochinchina 1014.
 Coecum 620—622, 628, 634, 635, 849.
 — Dystopien 621.
 — mobile 620.
 Coffein 239, 706.
 Colchizin 778.
 Coli, bacterium 67, 659, 660, 900, 901, 902.
 Colica mucosa 602, 627.
 Colitis membranacea 627.
 Colon, Colitis 587, 601, 620 bis 622, 625, 627, 630, 631, 770, 887, 1167.
 Colontumoren 625, 1141, 1154, 1160, 1167, 1168.
 Colorimetrie 728.
 Coma 871, 887, 896, 897.
 — diabeticum 707, 708, 719, 721—723, 727, 728, 737, 748, 749, 755—763, 780.
 — hepaticum 645.
 Conjunctiva, Conjunctivitis 267, 485, 902.
 Conjunctivalreflex 601.
 COOLEYSche Anämie 421, 422, 430—435, 499—501.
 Cor adolescentium 220, 222.
 — pendulum 220, 222, 258.
 Cornea 137, 421.
 Coronargefäße s. Kranzgefäße.
 — Coronarerkrankungen 206, 220, 230, 232—237, 240, 247, 248, 250, 256, 286, 287, 665.
 Coronarnaht 419, 420.
 Corpus luteum 997, 1003, 1006, 1024, 1034, 1035.
 — pineale, Tumor 942.
 CORTISches Organ 47, 48, 49, 51, 52, 57, 59, 82.
 Costa fluctuans 636.
 Coxa vara 697, 699.
 Coxitis 137, 139.
 Craniosklerose 808.
 Crines axillares 693.
 — pubis 693.
 crossing-over 348, 398.
 Croup s. Diphtherie.
 Cubaner 429.
 Curare 706.
 CUSHING, Morbus 684—686, 699, 717.
 Cutis marmorata 275.
 Cyanose 199, 200, 201, 203, 204, 205, 206, 207, 209, 210, 211, 242.
 Cyprinodontes 1086.
 Cyste, branchiogene 41.
 Cysten, Auge 1139.
 — Endometrium- 836, 837.
 — Hirn- 726, 837, 838, 1139, 1154.
 — Leber 830—841, 1133, 1134.
 — Nebennieren- 1139.
 — Ovarial- 423, 837, 841, 942, 976.
 — Pankreas- 830, 831, 836 bis 838, 1133—1139.
 — Rückenmarks- 838, 1139.
 — Uterus- 837.
 Cystenlunge 105, 106, 114—118.
 Cystenniere 106, 212, 231, 828—846, 856, 865, 891 bis 894, 899, 919—921, 1132 bis 1134, 1139, 1169.
 Cysticercus 1102, 1103.
 — -Sarkom, Ratte 1105.
 Cysticus 661, 662.
 Cystin 791—794.
 Cystindiathese 791—794, 798.
 — Hund 794.
 Cystinkrankheit 793.
 — Rind 794.
 Cystinsteine 792, 794.
 — Hund 794.
 Cystinurie 674, 784, 785, 791, 794, 820.
 — Hund 794.
 Cystome, Pseudomucin- 975.
 Cytotrophoblast 1024.
 Dachs 1009.
 Dänemark 387, 425, 687, 711—714, 797, 805, 809, 1013, 1066.
 Darm, Darmkanal 12, 107, 380, 441, 444, 446 bis 448, 620—640, 645, 775, 793, 848, 863, 1129.
 — empfindlicher 627, 628.
 — Form 620—624.
 — -Geschwülste, Säugetiere 1082.
 — Lage, Lageanomalien 591, 620—624.
 — Mißbildungen 939
 — nervöser 627.
 — Säugetiere 1082.
 — schwacher 634.
 Darmatresien 624.
 Darmblutungen 650.
 Darmdivertikel 625.
 Darmdottersackhöhle 1024.
 Darmerweiterung 622, 623.
 Darmflora, Darmbakterien 626, 659, 660.
 Darmfunktion 626—629.
 Darmkatarrh 627—634.
 Darmkrebs 754, 978, 1141, 1142.
 Darmlänge, -weite 621, 622.
 Darmpolypen 1141, 1142, 1145.
 Darmspasmen 13.
 Darmtoxine 647, 648, 894.
 Darmtuberkulose 144, 155.
 Darmwand, Eiweiß- und Bakteriendurchlässigkeit 626.
 DARWINSche Spitze (Höcker, Ohr) 26.
 Dasypus 1002—1011.
 — villosus 1007.
 Dauerchlorosen 447.
 Dauerimmunität 981, 1043 bis 1047.
 Daumendefekt, Daumenhypoplasie 437, 846.
 Deblität 444, 704, 705, 1057.
 Débilité rénale 886.
 DEBRÉ-FANCONISches Syndrom 793.
 Deckbiß 549, 556.
 Defektgruppen 315.
 Degeneration, cystische, der Nieren 829, 832.
 — hepatolentikuläre 656.
 Degenerationszeichen, degenerative Stigmen 4, 569.
 Dementia, choreo-asthenica 722.
 — paranoides 712, 749.
 — praecox s. Schizophrenie.
 Depression 222, 258, 678, 682, 763.
 DERCUMSche Krankheit 701.
 Dermatitis, — allergische 627, 1142.
 Dermographismus 245, 275, 604.
 Dermoide des Ovariums 973 bis 976, 1154.
 Descensus cordis 99.
 Deutschland 140, 255, 538, 701, 713, 714, 729, 778, 809, 952, 970, 1013, 1014, 1124.
 — Mittel- 425, 538, 548.
 — Nord- 425.
 — Ost- 548.
 — Ostmark- 425, 694, 970.
 — Süd- 425, 538, 754, 764.
 Dextrokardie 160, 198, 203, 206, 213—219, 283—284, 858.
 Dextrose 728, 729, 769.
 Diabète des Femmes à barbe 684.
 — gras 681, 718.
 — maigre 718.

- Diabetes, Diabetes mellitus 19, 20, 82, 89, 249, 253—255, 259, 461, 486, 601, 646, 674—678, 681—683, 684, 691, 693, 695, 699, 701, 703, 706—769, 770, 771, 773, 774, 776—781, 783, 785, 792—799, 801, 802, 812—817, 854, 871, 880, 881—884, 903, 913, 967, 1166.
- Alters- 719, 720, 725, 733, 737, 740, 749, 752, 756 bis 760, 762, 766, 767, 780, 781, 792.
- Bronze- 725.
- centraler 911, 913.
- decipiens 728.
- direkter konjugaler 765.
- gravis 708.
- hyperglykämischer 712.
- hypophysärer 913.
- infantiler 726, 727, 742, 743, 753, 754, 757, 758, 760, 762, 766, 791.
- innocens 708, 709.
- insipidus 683, 751, 798 bis 809, 821—823, 915.
- — erworbener 809.
- — hyperchlorämischer 800, 801, 808.
- — hypochlorämischer 800, 801, 808.
- — hyperonkische Form 800.
- — normochlorämischer 808.
- — occultus 801.
- — Säugetiere 799.
- — symptomatischer 802, 803.
- — temporärer 802.
- juveniler 708, 709, 715, 719, 722, 725, 727, 748, 753, 756—759, 762, 764, 769.
- Kachexie 731.
- Lävulose- 769.
- mellitus, Affe 723.
- — Altersdisposition 726, 727.
- — Familienforschung 741 bis 749.
- — Geschlechtsdisposition 726, 727.
- — Heterogenie 741, 765.
- — latenter 728, 729.
- — Pathogenese 717—726.
- — Schweregrad 720, 721.
- — Zwillingspathologie 729 bis 741.
- Mortalität 713—716, 727.
- Retinitis 731.
- Schwangerschafts- 724.
- temporärer 758, 760, 763.
- Diabetes, Überdruck, sthenischer 718, 719.
- Unterdruck, asthenischer 718, 719.
- pluriglandulärer 719.
- renalis 707, 709, 710, 711, 712, 722, 793.
- Diamin, Diaminurie 784, 792, 793.
- Diaphragma s. Zwerchfell.
- des Kehlkopfes 41, 42.
- Diaplazentare Giftwirkung 973.
- Diarrhöe 457, 599, 627—634, 708, 709.
- Diastase, Rectus- 856.
- Symphysen- 856.
- Diastema 530, 531, 549, 550, 558, 559.
- Diät, Diätfehler 603, 604, 627, 708, 712, 721, 735, 737, 739, 750, 758, 759, 769, 773, 782, 798, 1174.
- Diathese 63, 767, 1042, 1057.
- allergische 775, 782, 795, 1060.
- Aminosäuren- 674, 784 bis 794, 798, 819.
- Cholesterin- 664.
- Cystin- 791, 793, 794, 798.
- dystrophische 632, 633.
- eosinophile 466.
- exsudative 2, 9, 12, 62, 626, 636, 1048, 1069.
- — lymphatische 148, 1057, 1060.
- Gallenstein- 636, 640.
- hämorrhagische 483, 485, 655, 760, 796, 890.
- harnsaure 777, 780.
- katarrhalische 64.
- Koppelung 324, 325, 329, 330, 348, 370, 385, 398, 399, 698, 1053, 1110, 1111.
- lymphatische 9—12, 634, 635, 636, 1057, 1060.
- neuro-psychasthenische 594, 595.
- Nierenstein- 636, 821.
- Oxalat- 798.
- rheumatische 44.
- Stein- 678, 794—798.
- Überempfindlichkeits- 13 bis 17.
- Urat- 777, 795, 796.
- vasoneurotische 275.
- Diathèse neoplastique 1166.
- Diathesis ossifica 44.
- Dibenzanthracen 1103—1106, 1170.
- Dibenzpyren 1104.
- Dichorie 1025, 1026.
- Dichotomie, asymmetrische 32.
- Dickdarm 620, 621, 625—628, 1141.
- Atresie 624.
- Dickdarmcarcinom 1141, 1142.
- Dickdarmverweiterung 622 bis 624.
- Dickdarmlänge 621.
- Dickdarmpolypen 1142.
- Dickdarmschleimhaut, Überempfindlichkeit 1142.
- DICK-Reaktion (DICK-Test) 8, 1059—1063.
- Differenzierung 1146.
- Differenzmethode, WEINBERGSCHE 740, 996, 999, 1017, 1018, 1030, 1032.
- Digenie 615.
- Dihybridität s. Dimerie.
- Diluvium 539.
- Dimerie 25, 90, 180, 615, 1138.
- Dionne Quintuplets 1028.
- Diphtherie 7, 8, 9, 138, 220, 229, 637, 730, 732, 734, 753, 832, 833, 864, 875, 876, 885, 1047—1062, 1123.
- Diphtherieantitoxin 1050 bis 1056.
- Diphtheriedisposition, Blutgruppen 1053.
- Diplegie 897.
- Diploide Intersexualität 931 bis 933.
- Diskusniere 845.
- Disposition 397, 398, 1042, 1043.
- blastomatöse 1137, 1166 bis 1169.
- Tuberkulose- s. unter T.
- zu entzündlichen Erkrankungen 62—81.
- zu Infektionskrankheiten 1042—1069, 1069 bis 1078.
- Distalbiß 554—556.
- Diurese 799, 800.
- Diverticulitis 625.
- Divertikel, Blasen- 857.
- Cysticus- 661.
- Darm- 625.
- Harnblasen- 857, 858.
- juxtaureterale 857.
- MECKELSCHE 624, 625.
- ZENKERSCHER 585.
- Dolichocephalie 41, 64, 399, 621.
- Dolichosigmoid 621.
- Domestikation 432, 547, 625.
- Dominanz 480.
- relative 335.
- Doppelbildungen 218, 219, 570, 571, 849, 1010, 1024, 1026, 1028.
- Säugetiere 995, 996, 1001, 1002.
- Doppelblase 856, 857.

- Doppelgeschlechtlichkeit 946.
 Doppelmißbildungen s. Doppelbildungen.
 Doppelniere 851.
 Doppellureter 852, 901.
 Dorsch, Blutgruppe 315.
 Dottersack 1025.
 Drehpunkt 932—935.
 Drehschwindel 14, 18.
 Dreifachbildungen 1028.
 Drillinge 194, 210, 625, 999, 1012, 1013, 1016, 1017, 1018, 1027, 1028, 1029, 1035, 1159.
 — Erythema nodosum 136, 147.
 — Lungenlappung 98.
 — Säugetiere 994, 1000, 1001.
 — Tuberkulinreaktion 147.
 Drosophila 931, 944, 1113.
 — Ganglion 1083, 1084.
 — Imaginalscheiben 1083, 1084.
 — Letalfaktor 1083.
 — Tumoren 1080, 1083 bis 1086, 1115.
 Drüsen, innere s. endocrine Drüsen.
 Drüsencarcinome 1125.
 Drüsentuberkulose s. Tuberkulose.
 Ductus arteriosus BOTALLI, offener 198, 200, 201, 202, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 219, 942.
 — — — Taube 209, 210.
 — — — Fehlen des 212.
 — choledochus 660, 663.
 — cysticus 661, 662.
 — CUVIERI 101, 105, 118.
 — omphalomesentericus 624, 625.
 v. DUNGERN-HIRSCHFELDS Hypothese 342, 343, 344, 345, 346.
 Dünndarm (s. auch Darm) 620, 621, 624—631, 648, 660, 1141.
 Dünndarmpolypen 1142.
 Duodenaldivertikel 620.
 Duodenalforn, Duodenalanomalie 591—592.
 Duodenitis 630, 648, 660.
 Duodenum 387, 586—621, 625, 660, 661, 849.
 — Atresien 624.
 Duodenumcarcinom 1159, 1160.
 DUPUYTRENsche Kontraktur 719.
 Dura mater 1137, 1154.
 Durchfall 593, 627, 628, 647, 655.
 Durchschnittsbevölkerung 569, 576, 647, 745, 767, 908, 972, 1147, 1148.
 DUROZIEZsche Krankheit 224, 225, 944.
 Durst, Durstkrankheit 717, 719, 728, 738, 798, 799, 801, 803, 806, 809.
 Durstsymptom 798.
 Durstversuch 799, 801.
 Dyscranio-dysphalgie 839.
 Dysembryom, renales 906.
 Dysencephalia splanchnocystica 838, 839, 840, 1133.
 Dysenterie 643, 805.
 Dysergie 604, 609, 1048.
 Dysfunktion der Ovarien 975, 976.
 Dysharmonie, rassische 687.
 — vegetative 604.
 Dyskinesen 641, 662.
 Dysmenorrhöe 763, 957, 984.
 Dysorexie 680.
 Dysostosis cleidocranialis 532, 1137.
 Dyspepsie 224, 599, 603, 612, 615, 618, 628—634, 636, 647, 648, 649.
 Dysphagie 583.
 Dysplasie 255, 677.
 — hämatische 434, 435, 437, 463.
 Dysraphicus, Status 749, 839, 840, 846, 856, 908, 910, 912 bis 914.
 Dysthyreoidie 701.
 Dystopie, gekreuzte, Nieren 847.
 — extravesikale 852.
 — intravesikale 852.
 Dystopien des Coecums 621.
 — Nieren- 847, 849.
 Dystrophia adiposo-genitalis 461, 683, 684—686, 694 bis 698, 913, 935, 944.
 — musculorum progressiva 799.
 Dystrophie, dystrophische Diathese 632, 633.
 — FRÖHLICHsche s. Dystrophia adiposo-genitalis.
 — myotonische 799.
 Dystrophische Diathese, Säugling 632, 633.
 Dysurie 785, 907.
 Dyszooamylie 717.
 Eckzahnhochstand 558.
 Eheberatung s. Rassenhygiene.
 Ehegesundheitsgesetz 769.
 Ehewahl s. Gattenwahl.
 Ei (s. auch Oocyte) 931, 980, 981, 1024, 1025, 1027, 1034, 1035.
 — Säugetiere 1020.
 — Wirbeltiere 1020, 1034.
 Ei, Zwilling-, echtes 1024.
 Eichelepispadie 859.
 Eichelhypospadie 860, 939, 941.
 Eierschalenschädel 5.
 Eierstock s. Ovarium.
 Eierstockstumoren 837, 935, 975, 976, 1082, 1112, 1125, 1126.
 — Säugetiere 975, 1082.
 Eierstockszipfel 938.
 Eifurchung 954.
 Eihautbefund 1010.
 — Dasypus 1007.
 — Mensch 1010, 1017, 1024, 1025, 1026, 1027, 1028, 1035.
 — Pferd 999, 1010.
 — Rind 1010.
 Eihautdiagnose s. Eihautbefund.
 Eileiter 973.
 Eingeweidemißbildungen 831.
 Einkindehen 945.
 Eisen, Eisenmangelkrankheiten 445, 446, 448.
 Eiterkokken 900, 901.
 Eiweiß, Eiweißkörper 335, 675, 863, 864, 867—869, 885—889, 970.
 — artfremdes 626.
 Eiweißdurchlässigkeit der Darmwand 626.
 Eiweißkörper, BENCE-JONESscher 382.
 Eiweißstoffwechsel 784—794, 796, 819.
 Eiweiß-Überempfindlichkeit 774.
 Eiweißverlust 645.
 Eiweißwirkung, spezifisch-dynamische 675, 676.
 Ekchondrosen 1136.
 Ekel 592, 593.
 Eklampsie 871, 873, 880, 970 bis 972, 1015, 1019.
 — domestizierte Tiere 971.
 Ektasie des häutigen Labyrinth 59, 60, 61.
 — Speiseröhre 584.
 Ektoderm 529, 530, 753, 1025, 1079.
 Ektopia lentis 228.
 Ekzem 2, 13, 16, 44, 243, 421, 708, 750, 751, 763, 775.
 Elektrisches Potential 1092, 1093.
 Elektrokardiogramm 195, 196, 197, 200, 206, 232, 235, 236, 240, 242.
 Elephantiasis 1137.
 — der Lider 1136.
 Elliptocyten, Elliptocytenanämie 411—416, 421, 422, 428, 433, 462, 468, 492 bis 493.

- Elsaß 789.
 Embolicus, Typus 260, 262.
 Embolie 232, 238, 259—263, 295, 296.
 Embryonalanlage 1024, 1025.
 Embryonalschild 1026, 1027, 1034.
 Emesis 972.
 Empfängnisverhütung 481.
 Empfindlichkeitstiter 341.
 Empyem 144, 145, 665.
 Encephalitis 680, 717, 799, 803.
 Encephalocele 1133, 1134.
 Enchondrosen 1134.
 Encyrtus fuscicollis 1010.
 Endarteriitis obliterans 263, 269—274, 302—305, 864, 880.
 Enddarm vgl. Rectum.
 — Mißbildungen 624, 847.
 Endoderm 1079.
 Endogen 675.
 Endokard, Endokarditis 133, 199, 201, 202, 203, 206, 210, 212, 220, 221, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 866, 878, 880, 900, 983.
 Endokarditis, fetale 199.
 Endokrine Drüsen, endokrine Störungen 11, 89, 90, 106, 182, 222, 230, 242, 248, 255, 258, 271, 421, 422, 427, 430, 434, 435, 437, 446, 447, 448, 453, 461—463, 547—549, 647, 676, 682—685, 701, 706, 707, 716, 718, 722, 745, 775, 778, 781, 799, 800, 801, 808, 889, 890, 909, 912—914, 954, 955, 967—970, 974, 975, 1065, 1170, 1171.
 — Stigmatisierung 677, 694.
 Endometriose 983.
 Endometriumcysten 836, 837.
 Endost 1135.
 England, Engländer 41, 44, 233, 687, 713, 714, 716, 772, 776, 778, 803, 804, 809, 952, 978.
 Englische Krankheit 966.
 Enostosen 1135.
 Entartung 541.
 Enteritis, Enterocolitis 626, 627, 628—632, 634, 636, 655, 661, 876.
 Enterococcus 659, 660.
 Enteroptose 588.
 Entfettung 690, 691.
 Entwicklung, intrauterine 953, 954, 1018, 1020.
 — des weiblichen Körpers 951—955, 984.
 Entwicklungslabilität 574, 575, 825.
 Entwicklungsstörungen der ableitenden Harnwege 824, 827, 828, 852—861, 922.
 — der Nieren 827—861, 918.
 Entzündliche Erkrankungen, Disposition 62—81.
 Entzündung 5, 77, 106, 107, 110, 726, 774, 794.
 — atrophische 65, 66, 70, 71.
 — chronische 65—72.
 — hyperplastische 108.
 — hypertrophische 65, 66, 70, 73.
 — katarrhalische 12.
 Entzündungsbestrahlung 984.
 Enuresis (s. auch Bettnässen) 854, 907—915.
 — diurna 908, 913.
 — nocturna 728, 785, 805, 826, 833, 858, 908, 913, 915.
 Eosinophile Diathese 466.
 Eosinophilie, konstitutionelle familiäre 627, 466—467, 511—512.
 Epidermis 395, 791.
 Epikanthus 421, 437, 462.
 Epilepsie 58, 423, 427, 430, 457, 462, 636, 750, 781, 782, 897, 907, 909.
 Epinephritis 900, 901.
 Epipharynx tumoren 1129.
 Epiphysäre Fettsucht 684.
 Epispadie 828, 856, 857, 859, 860, 941.
 — glanduläre 859.
 — penile (Penisschaft-) 859.
 — totale 859.
 — weibliche 859, 941.
 Epithel 27, 28, 29, 30, 32, 33, 36, 39, 69, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 1079, 1081, 1133, 1142, 1166.
 Epitheliom, Maus 1101.
 Epithelkörperchen 87, 88.
 Equilin, Equilin 1104.
 Erbänderung s. Mutation.
 Er chorea s. Chorea HUNTINGTON.
 Erbgang, mütterlicher 1099, 1100, 1101.
 Erbpflege s. Rassenhygiene.
 Erbrechen 583, 584, 592, 593, 599, 602, 763, 781, 833, 868, 871, 896, 898.
 — Blut- 618, 868, 891.
 Erdölindustriearbeiter 1127.
 Erethismus 719.
 Ergrauen der Haare 82, 89.
 Erkältung 862, 863, 867, 876, 900, 916.
 Ernährung 222, 233, 248, 251, 252, 261, 275, 538—543, 545, 547, 548, 578, 598, 600—606, 621, 625, 629, 632, 637, 640, 642, 644, 662, 675, 676, 680, 687, 691, 692, 702, 715, 716, 741, 750, 765, 776, 795, 796, 953, 956, 958, 964, 968, 970, 982, 1000, 1015, 1036, 1067, 1069, 1094, 1128, 1129, 1131, 1170, 1174.
 Ernährung, Über- 681, 686, 763, 772, 780, 1048.
 — Unter- 702, 706, 916, 982, 1048.
 Ernährungsstörungen 632, 633.
 Erröten, Neigung zu — 245.
 Erstmenstruation 955.
 Ertaubung 14.
 Erysipel 237, 731, 1047, 1068, 1069.
 Erythema nodosum 135, 136, 140, 146, 147.
 — pudicitiae 275.
 Erythroblastenanämie 421, 422, 430—435, 499—501.
 Erythrocyten 311, 312, 333 bis 338, 348—350, 364, 368, 374, 378, 379—386, 395, 396, 399, 411, 412 bis 415, 416, 425, 426, 428, 429, 432, 436, 438, 440, 442, 448, 450, 453, 454, 456, 458, 464, 468, 483, 484, 647, 868, 869, 876.
 Erythroepoetisches System 411—464.
 Erzgebirge 975.
 Erziehung, Erziehungsfehler 914, 956.
 Eskimos 41, 252, 339, 1054, 1055.
 Eßlust s. Appetit.
 Eßsucht 680.
 Ethmomenen 33.
 Euergie 1048.
 Eugenik s. Rassenhygiene.
 Eule, Blutgruppe 315.
 Eunuchen 771.
 Eunuchoide, Eunuchoidismus 421, 685, 913, 935, 943 bis 944, 945.
 Eupepsie 626.
 Euphractus villosus 1007, 1008, 1010.
 Europa, Europäer 41, 44, 225, 233, 248, 270, 338, 339, 340, 353, 354, 387, 397, 399, 438, 476, 547, 701, 715, 716, 795, 808, 887, 909, 953, 962, 971, 975, 1128—1130.
 — Mittel- 476, 1012.

- Europa, Nord- 476.
 — Süd- 476.
 — Südost- 795.
 Euterbrust 958, 959.
 Eutokie 700.
 Eventeration der Baucheinge-
 weide 624, 857.
 Exaggeration 1087.
 „Exanthem der Tuberkulose“
 140.
 Exanthem, Scharlach- 1060,
 1061, 1064.
 Exencephalie, Exencephalo-
 cele 838, 840.
 Exklusionsmethode 615, 616.
 Exkret, Exkretion 380, 382,
 386, 775.
 Exogen 675.
 Exophthalmus 455, 802.
 Exostosen, Exostosenkrank-
 heit 44, 45, 106, 802, 1126,
 1134—1136, 1158.
 Exostosenbecken 967.
 Exsudative Diathese 2, 9, 12,
 626, 636, 1048, 1069.
 Exsudativ-lymphatische Dia-
 these (Habitus) 148, 1057,
 1060.
 Extraagglutinine, Extraagglu-
 tinogene 341, 350, 351, 353,
 356, 359, 367, 368—376.
 Extrasystolie 238, 239, 240,
 245.
 Extremitäten 270, 272, 273,
 577, 698, 704, 831, 839,
 893, 974, 1134, 1137.
 Extremitätendefekte, Maus
 850.
 Facialislähmung 738.
 Faktoren, Blut- 384.
 Faktorenaustausch 348, 398.
 Faktorenkoppelung 57.
 F-Antigen s. FORSSMAN-Anti-
 gen.
 Farbensinnschwäche 697.
 Färbung s. Pigment.
 Faröer 1061.
 Fascia renalis 848.
 Fascie, ZUCKERKANDLSche
 848.
 Fascien-Gicht 778.
 Faulheitsfettsucht 679.
 Fäulnisdyspepsie 627.
 FEERSche Krankheit 106.
 Fehlgeburt 942, 980—983,
 1019, 1155.
 — Pferd 999.
 Feiung, stille (stumme) 1052.
 Feiuntüchtigkeit 1055.
 Feldnephritis 863, 876, 878.
 Fellachen 196.
 Fellfarbe s. Pigment.
 Felsenbein 5, 6.
 Feminismus 930, 947.
 Fernstreuung 153, 162.
 Fernthrombose 259, 261.
 Fetale Blutkrankheiten 436
 bis 437, 502—503.
 Fett, Fettgewebe 457, 675,
 680, 691, 701, 715, 720,
 722, 970.
 Fettdyspepsie 627.
 Fettherz 133, 230, 231, 759.
 Fettkinder 685.
 Fettleibigkeit 186, 679—705,
 706, 719, 725, 736, 765,
 773, 776, 809—812,
 s. auch Fettsucht.
 Fettschwund 704.
 Fettsteiß 687.
 Fettstoffwechselformon 717.
 Fettsucht 231, 255, 260, 261,
 446, 461, 674—706, 717,
 719, 723, 725, 726, 730,
 732, 735—737, 748, 750,
 751, 755, 756, 766, 773,
 774, 776, 777, 779, 780,
 781, 783, 791, 797, 798,
 801, 802, 809—812, 911,
 913, 944, s. auch Fett-
 leibigkeit.
 — Affe 723.
 — Altersdisposition 686.
 — angeborene 686.
 — Bastard- 687.
 — cerebrale 682—684, 694.
 — — Ratte 684.
 — cerebral-hypophysäre 694.
 — endogene 716, 765, 681,
 686.
 — endokrine 682, 683—684.
 — epinephrogene 684.
 — epiphysäre 684.
 — Erbgang 691—706.
 — exogene 679, 681, 687, 691.
 — genitale 683, 685, 686, 692.
 — Geschlechtsdisposition 686.
 — hypogenitale 685.
 — hypophysäre 683—687,
 694—697, 702.
 — hypopituitäre 685.
 — Kastrations- 685.
 — Kindesalter 685—686.
 — klimakterische 685.
 — konstitutionelle familiäre
 692, 693.
 — Mast- 231, 679, 680, 686.
 — Maus 691.
 — Nebennierenrinden- 683,
 684.
 — ovarielle 685.
 — pankreatogene 683.
 — pineale 683, 684.
 — postencephalitische 684,
 802.
 — pseudoendokrine 685.
 — Rassendisposition 687.
 — Stamm- 684.
 — thyreogene 683, 685.
 Fettwuchs, eunuchoider 944.
 Fettzentrum 682.
 Fetus 371, 374, 375, 378, 386,
 633, 724, 830, 836, 845,
 952, 975, 1020, 1022.
 — compressus (papyraceus)
 1018, 1035.
 Feuerland 196.
 Fibrome, Fibromatose 423,
 655, 905, 961, 1136, 1138,
 1154, 1158.
 Fieber 695, 706, 801.
 Finger, Beugstellung 833,
 974.
 Fingermißbildungen 698, 839,
 974.
 Finnland 72, 397, 711.
 Fische, Blutgruppe 313, 315.
 Fischgattungsbastarde, Tumo-
 ren 1086, 1115.
 Fissura urethrae inferior 212,
 462, 624, 828, 839,
 855, 859—861, 933,
 934, 938—943.
 — — superior 828, 856, 857,
 859, 860, 941.
 Fissuren-Caries 538, 539, 544.
 Fistula auris congenita 41, 43.
 — colli 41.
 — Flachfuß 227.
 Fleischer 679.
 FLEISCHERScher Hornhaut-
 ring 656.
 Flotzmaul, Rind 996.
 Flüstersprache 82.
 Fokalinfection 221, 223, 227.
 Folliculitis 704.
 Follikel, Ovarial- 1014.
 Follikelatresien, Säugetiere
 979.
 Follikelhormon 1104, 1171.
 Follikulin 1065, 1094, 1104,
 1105, 1170.
 Foramen ovale, Fehlbildungen
 198, 200, 201, 202, 203,
 204, 205, 206, 210, 242.
 Formosa 339, 1049.
 FORSSMAN-Antigen (F-Anti-
 gen) 336, 363—365, 368,
 370, 377, 379—382.
 Frankfurt a. M. 425, 439, 449,
 715, 779, 974.
 Frankreich 268, 701, 778, 779,
 783, 804, 805, 809, 952,
 1013, 1014.
 free-martin 995.
 Freiburg 965.
 Frenulargänge 859.
 Freßsucht 717.
 FRIEDREICHsche Ataxie 236,
 697, 723, 753, 758, 788.
 Friesland 781.
 Frigidität 682, 700.
 FRÖLICHsche Dystrophie s.
 Dystrophia adiposo-geni-
 talis.
 Frosch, Blutgruppen 315.

- Fruchtbarkeit 172, 329, 330, 682, 944, 1014.
 — Säugetiere 1000, 1001.
 — und Blutgruppe 323.
 Fruchtbarkeitsvitamin 982.
 Fruchtwasser, 364, 375, 378.
 Fruchtwassermangel 211, 577.
 Fructose, Fructosurie 769, 770.
 Frühgeborene, Blutgruppen 347.
 Frühgeburt 641, 981, 1019, 1022, 1069.
 — Pferd 999.
 Frühinfiltrat 144, 145, 147, 148, 151, 152, 157, 163.
 Frühreife 684, 935.
 Fülle, erste, zweite 953.
 Fünflinge 1012, 1013, 1018, 1028.
 — Ziege 1001.
 Fungus 131.
 Funikuläre Myelose 439, 440.
 Fürstenfamilien 228, 477.
 Furunkulose 2, 9, 719, 727.
 Fuß, Fußdeformitäten 227, 266, 423, 846 (s. a. Klumpfuß).
- Gabelharnleiter 852.
 Gärungs dyspepsie 627.
 Galaktose 654.
 Galle, Gallenblase 378, 457, 587, 634, 640, 658, 660, 661—666.
 Gallenblasenentzündung 663, 730.
 Gallenblasenkrebs, Gallenwegskrebs 662, 665, 1125, 1151.
 Gallencapillaren 641, 648, 653, 657.
 Gallenfarbstoff 675.
 Gallenkoliken 589, 593, 663, 664, 666, 726, 730, 734.
 Gallenleiden 612, 618, 726, 730, 734.
 Gallensäure 675, 1103, 1104, 1173.
 Gallenstauung 657—661.
 Gallensteine 249, 612, 636, 640, 643, 658—666, 719, 726, 730, 733, 780, 792, 797, 1141.
 Gallenwege 441, 640—673, 726.
 — Dyskinese 662.
 — Infektion der 657—660, 662.
 — Lageanomalien 661.
 Gallertkrebs 1155.
 Gang, aufrechter 661, 967.
 Ganglion, Drosophila 1083, 1084.
 — spinale 81, 82.
 Ganglyonema 1102.
 Gangrän 270, 272, 273, 276, 719, 731, 739, 749, 757.
 „Gangrän der Jungen“ 270.
- Gangrän, juvenile 270.
 Gangstörung 696.
 Gangverbindungen der Harnröhre, abnorme 861.
 Gastritis 593, 600—610, 617, 628—631, 634, 636, 661.
 Gastroenteritis 619, 626 bis 628, 629—631, 634, 648, 649, 654, 660, 661.
 Gastromyxorrhöe 602.
 Gastropiose 588, 616, 636.
 Gastwirte 679.
 Gattenwahl 3.
 GAUCHERSche Krankheit 485, 486, 487.
 Gaumen 267, 419, 561, 569, 573.
 — hoher 457, 564, 569, 570, 573, 1066.
 — Spitzbogen- 414, 419, 461.
 — steiler 106, 457.
 Gaumenmandel 9, 10, 11, 19.
 Gaumenplatte 577.
 Gaumensegel 7.
 Gaumenspalte 42, 43, 212, 528, 561, 563—565, 567, 575, 578, 974, 1133.
 — mediane 563.
 — submuköse 569, 570.
 — s. auch Lippen-Kiefer-Gaumenspalte.
 Gebärmutter s. Uterus.
 Gebärmutterkrebs s. Uteruscarcinom.
 Gebärtüchtigkeit 967.
 Gebiß 414, 527—560, 559 bis 560, 619, 953, 1066.
 Gebißanomalien 414.
 — Hund 550, 551.
 Gebißdegeneration 541, 542.
 Gebrechlichenzählung 973.
 Geburt, Geburtsschwierigkeiten, Geburtstrauma 31, 40, 54, 58, 90, 849, 857, 964 bis 970, 987, 1012, 1013.
 Geburtzahl 1016, 1017.
 Geburtsgewicht 633, 686, 695, 953, 1021, 1022.
 — Maus 1022.
 Gefäße, Gefäßanomalien 193, 194, 213, 446, 481, 482, 566, 604, 605, 608, 610, 635, 725, 847, 877, 879, 884, 904.
 — Maus 194.
 — Transposition der großen 198, 200, 201, 202, 203, 205, 206, 213.
 Gefäßsystem, Erkrankungen des Gefäßsystems 17—19, 63, 105, 110, 246—278, 288 bis 309, 609, 610, 679, 774, 778, 877, 884, 972, 1124.
 Gefäßtheorie der Ulcuserstehung 608.
 Gegenause 1123.
 Gehirn s. Hirn.
- Gehör, Gehörorgan 1—5, 45, 46, 81, 705.
 Gehörgang 2, 9, 43, 45, 46, 74, 77, 79.
 — Exostosen 44, 45.
 Gehörgangsatresie 45, 46.
 Geisteskrankheiten, Geistesstörungen 200, 250, 569, 636, 678, 697—699, 708, 709, 769.
 Gelbfieber 643.
 Gelbkörper 997, 1003, 1006, 1024, 1034, 1035.
 Gelbsucht s. Ikterus.
 Gelenk, Gelenkerkrankungen 120, 227, 228, 479, 750, 763, 772, 774, 775, 778, 782, 790.
 Gelenkrheumatismus 135, 136, 146, 203, 204, 220, 221, 223, 225, 226, 227, 228, 229, 240, 712, 730, 772, 774, 777, 782, 783, 876, 886.
 Gelenktuberkulose 120, 121, 131, 133, 135, 137—142, 145, 149, 167.
 Gemeingefühle 676.
 Gemini s. Zwillinge.
 Gen 356, 358.
 — Haupt- 676.
 Gene, Äquivalenz der 56.
 — Modifikations- 182, 183, 184, 266, 1088, 1100 (s. auch Gene, Neben-).
 — Neben- 443, 676, 764, 1138 (s. auch Gene, Modifikations-).
 — mutable 1113.
 — un stabile 1113.
 — Wachstums- 954.
 Generationswechsel 1009.
 Genhäufigkeit 344, 345, 385.
 Genisches Milieu, Genmilieu, genotypisches Milieu 183, 363, 1097, 1131, 1165, 1166, 1173.
 Genitalaplasie 848.
 Genitalatrophie 783, 944.
 Genitalcarcinom 978, 1127, 1129.
 Genitale Fettsucht 683, 685, 686, 692.
 Genitalhypoplasie 109, 437, 446.
 Genitalorgane 446, 686, 697, 773, 979.
 — Mißbildungen 839, 847, 892, 937.
 Genitaltuberkulose 133, 984.
 Genitodystrophie 695—697.
 Genkette 360.
 Genmutation s. Mutation.
 Genschädigung 982.
 Genu valgum 893, 898.
 Genußgüte 63, 222, 257.

- GERLACHsche Klappe 635.
Germanen 476, 540.
Gesamtbevölkerung s. Durchschnittsbevölkerung.
Gesamtconstitution s. Constitution.
Geschlecht und Blutgruppen 329.
— und Krebs 1125, 1131.
Geschlechtliche Unterentwicklung 459, 692.
— Zwischenstufen 930, 932 bis 935.
Geschlechtsabhängige Vererbung 849, 1125, 1126.
Geschlechtsapparat, männlicher 858, 930—950, 947—950.
— weiblicher 951—983, 984 bis 993.
Geschlechtsbegrenztheit 247, 849, 1126.
Geschlechtsbestimmung 930, 931, 935.
Geschlechtschromosom 478, 479, 480, 930, 931, 1086.
Geschlechtsentwicklung 686, 827, 856, 963.
Geschlechtsgebundenheit 91, 562, 563, 568, 574, 594, 698, 766, 788, 804, 805, 938, 1030, 1110, 1126.
Geschlechtshormon 930, 932, 935, 938, 995.
Geschlechtskontrollierte Vererbung 1112.
Geschlechtsmerkmale 429, 685, 697, 965.
Geschlechtsorgane, weibliche 951—993, 984—993, 1126.
— — Geschwülste 974—978, 979, 990, 1125 bis 1170.
Geschlechtsverhältnis, Geschlechtsverteilung 931, 1066, 1067, 1125, 1135.
— bei Homosexualität 947.
Geschlechtszyklus 1094.
Geschmackssinn 680.
Geschwistermethode, WEINBERGSche 657, 788.
Geschwulstbildung, parasitäre 1102, 1103.
— durch Tomatensaftinjektion 1106.
Geschwulstdisposition 906, 977, 1138, 1153.
Geschwülste 231, 976, 1079 bis 1113, 1114—1121, 1122 bis 1173, 1174—1176.
— Augen- 837, 1145.
— Blasen- 905.
— Darm- 1082.
— Dura- 1137.
— gutartige 1131, 1158, 1167.
Geschwülste, gutartige dysontogenetische 1132—1139.
— Harnapparat 824, 906, 927.
— Haut- 1082, 1101.
— Hirn- 837.
— Hirnhaut- 1138.
— Hoden- 1082.
— Hund 1082, 1155.
— Hypophysen- 683.
— Kaninchen 1166.
— Knochen- 1126, 1134, 1135.
— Knorpel 1135.
— Leber- 1082.
— Lokalisation 1172.
— Lungen- 1082.
— Magen-Darmtractus 1082.
— bösartige 885.
— Mamma- 1082, 1101, 1155 (s. auch Mamma).
— Maus 1166.
— Meerschweinchen 1166.
— multiple 1167.
— Mundhöhle 1082.
— Naturvölker 1128.
— Nieren- 906, 927, 1082.
— Oesophagus- 582.
— Ovar- 975, 976, 1082.
— Pferd 1082, 1155.
— Ratte 1101, 1166.
— Rind 1082, 1155.
— Säugetiere 975, 1082.
— statistische Untersuchungen 1122—1131.
— sympathisches Nervensystem 1138.
— Thyreoidea 1082.
— Urogenitalapparat 906, 1082.
— weibliche Geschlechtsorgane 974—978, 990, 1082, 1101.
— Wirbellose 1166.
— Wirbeltiere 1164, 1166.
— Zungen- 1137.
— s. auch Tumoren.
Geschwulstentstehung, Mutationstheorie der 1136.
Geschwulsterzeugung, chemische 1103.
Geschwulsthäufigkeit 1122.
Geschwulstkrankheiten, monomer vererbare 1131 bis 1147.
Geschwulsttransplantation, Maus 1111.
Geschwulstzelle 1079, 1112, 1113.
Geschwüre, peptische 610.
— Verbrennungs- 1140.
Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses s. Rassenhygiene.
Gesicht 450, 551, 704.
— Hemihypertrophie 219.
Gesichtsausdruck 421, 433.
Gesichtscarcinom 1158.
Gesichtsspalten 561—576.
— s. auch Lippen-Kiefer-Gaumenspalte.
Gestosen 970—972.
Gesundheitsgewissen 679.
Gewebsanaplasie 1142.
Gewebsblocks, erratische 1132.
Gewebsdisposition 1081 bis 1083, 1113, 1169, 1170.
— Krebs 1169, 1170.
Gewebsmißbildung 1131, 1132, 1133.
Gewerbegifte s. Gifte.
Gewicht s. Körpergewicht.
Geburts- 633, 686, 695, 953, 1021, 1022.
— — Maus 1022.
Gibbon, Blutgruppe 317, 388.
Gicht 44, 205, 249, 601, 665, 666, 674—678, 691, 712, 719, 763, 770—785, 791, 795—797, 818, 865, 880, 903.
— Altersdisposition 773, 774, 783.
— atypische 773.
— Erbllichkeit 778—784.
— Geschlechtsdisposition 773, 783.
— Kalk- 776.
— -Larven 778.
— Oxalat- 776.
— Pathogenese 774—777.
— Rückgang 772.
— soziale Disposition 776.
— „viscerale“ 778.
Gifte 222, 232, 239, 277, 483, 485, 578, 593, 603, 607, 629, 640, 643, 645—647, 777, 885, 888, 970 (s. auch Intoxikation).
— Genuß- 63, 222, 257.
— gewerbliche 483, 485, 979, 981, 982.
Giffestigkeit 640, 643, 646.
Giftwirkung, diaplacentare 973.
Gigantismus 685, 942, 944.
Glandula parotis 381.
— pinealis 684.
— sublingualis 381.
— — Krebs der 1151.
Glaskörperblutungen 137, 270.
Glatze 719, 771.
Glaukom, Sekundär- 137.
Gleichgewichtsapparat 52, 53.
Gliedmaßen s. Extremitäten.
Gliom, Augen- 1145, 1146.
— Hirn- 723, 1138—1140, 1146, 1154, 1159.
— Retina- 1145, 1146, 1164.
— Rückenmarks- 1138.
Glomeruli 828, 863, 864, 877 bis 879, 885, 892.

- Glomerulonephritis 871, 875, 876, 878, 885, 886, 892, 898.
 — diffuse 862—877, 881, 884, 885, 888, 898, 923.
 — herdförmige 878.
 — Säugetiere 863, 872.
 Glossitis 438, 442.
 Glottisödem 598.
 Glucagon 717.
 Glucose 706, 710, 720, 727, 728, 737.
 Glucosebelastung 729, 732, 734—736, 739.
 Glykämie 871.
 Glykogen 644, 646, 681, 707, 722.
 Glykosurie 684, 706—712, 718, 724, 727, 735, 771.
 — Affe 723.
 — extrainsuläre 707, 712, 713, 802.
 — nichtdiabetische 706.
 — renale 706, 708, 711, 712, 722, 802.
 — Schwangerschafts- 707.
 Goldener Schnitt, Gesetz des 32, 33.
 GOLDSCHMIDTSCHE Quantitätstheorie 480.
 Gonaden s. Keimdrüsen.
 Gonadotrope Hormone 938, 1105.
 Gonagra 771.
 Gonitis 139.
 Gonorrhöe, Urethra 900, 903.
 Gorilla, Blutgruppen 317.
 Göttingen 965.
 Granulocyten, Granulocytopenie 466, 467, 484, 485.
 Granulom, subendokardiales 221.
 Gravidität s. Schwangerschaft.
 GRAWITZSCHER Tumor 905.
 Graz 795.
 G-Receptor 392—395.
 Greis, Greisenalter 727, 773, 774.
 Griechen, Griechenland 429, 431, 432, 435, 1014.
 Grippe 72, 103, 138, 151, 157, 738, 754, 892, 900, 903, 1068.
 Grönland 252, 540.
 Großbritannien s. England.
 Größe s. Körpergröße.
 Großhirn, Großhirngeschwülste 799, 1139.
 Großstadt 4, 174, 248, 252, 543, 547, 716, 1047, 1065.
 Groupe-sanguin 333 (s. auch Blutgruppen).
 Grundumsatz 547, 675, 676, 678, 681, 683, 685, 700, 702.
 Grundwasserspiegel 1067.
 Gruppendisposition zu Infektionskrankheiten 1043.
 Gruppenspezifisches Agglutinin 312, 313.
 Gürtelrose 734.
 Gürteltier 1002—1011.
 — Mehrlingsbildung 1002 bis 1010, 1026.
 — Vierlinge 1009.
 Gynäkomastie 930, 931, 933, 934, 945, 946.
 Gynandromorphismus 933, 946.
 Haarausfall 700.
 Haare 399, 719, 791, 792, 953.
 — Ergrauen der 82, 89.
 Haarfarbe s. Pigment.
 Haarpigmentierung s. Pigment.
 Haarwirbel 959.
 — Rind 996.
 Habitus s. auch Körperbau, s. auch Status.
 — apoplecticus 254, 781.
 — arthriticus 781.
 — asthenischer 182, 222, 224, 245, 255, 610 (s. auch Asthenie).
 — eunuchoider 913, 944.
 — exsudativ-lymphatischer 1060.
 — muskulöser 719.
 — pyknischer 250, 254, 260.
 — respiratorius 610.
 — weiblicher 701.
 Habsburger Unterlippe 549.
 Hakenmagen 590.
 Halbseitenzwittigkeit 946.
 Hals, Mißbildungen 41, 42.
 Halsdrüsentuberkulose 139, 140.
 Halsfistel 41, 42, 43.
 Halsrippen 106.
 Haltlosigkeit 750.
 Haltungsalbuminurie 888.
 Haltungsanomalien 577.
 Hämagglutination s. Agglutination.
 Hämangiom 421, 704.
 — Maus 1101.
 Hamartom 44, 83, 86.
 Haematemesis 618, 868, 891.
 Hämatische Dysplasie 434, 435, 437, 463.
 Hämatischer Infantilisismus 434, 486.
 Hämatorporphyrinurie 785.
 Hämaturie 830, 833, 835, 861 bis 869, 876, 878, 888, 890 bis 892, 926.
 Hamburg 425, 1048, 1051, 1066.
 Hamiten 547.
 Hämoglobin 440, 442, 450, 451, 454, 456, 458, 484, 826, 1092.
 Hämoglobinämie 393.
 Hämoglobinurie 393, 457, 487 bis 488, 524.
 Hämolyse 311, 334, 363, 366, 368, 376, 386, 394, 396, 399, 412, 413.
 Hämolysin 376.
 Hämolytische Anämie 413 bis 432, 435, 446, 494—497, 655, 893.
 — Konstitution 213, 415 bis 427, 431, 453, 461, 463, 494—497, 640.
 — Streptokokken 867, 875, 887.
 Hämolytischer Ikterus 212, 416 bis 430, 433, 436, 446, 462, 468, 487, 640.
 — — konstitutioneller 415 bis 427, 494—497.
 Hämophilie 266, 268, 411, 475—482, 515—518, 890, 891.
 — renale 890.
 — sporadische 480.
 — weibliche 479.
 Hämoptoe 832.
 Hämorrhagische Diathese 483, 485, 655, 760, 796, 890.
 — Nephritis 868, 869, 873, 875, 876.
 — Thrombasthenie, hereditäre 482.
 Hämorrhoiden 263, 264, 265, 268, 583, 883, 891.
 Hand 450, 610.
 Hängebrust 959, 960.
 HANHARTSCHER Zwergwuchs 695, 696.
 Hannover 397, 957, 1066.
 HANOTSCHE Lebercirrhose 415, 645, 646, 651, 654—656, 722.
 Haptene 335, 364, 383, 386.
 Harn 333, 364, 366, 379, 488, 717, 777, 784, 785, 790, 791, 794—796, 798, 800, 801, 826, 829, 832, 861, 864, 865, 867, 868, 869, 871, 872, 876, 886, 894, 900, 902, 970.
 — Blutgruppen 378.
 — Kaninchen 867.
 Harnapparat 120, 805, 824 bis 916, 916—929.
 — Entwicklungsstörungen 824, 827.
 — Geschwülste 906, 1082.
 — Mißbildungen 566, 794, 827, 830, 849, 852, 939, 1133.
 — normale Eigenschaften 824—826.
 Harnblase 267, 826, 850, 851, 855—860, 902, 907 bis 916.

- Harnblase, Anlage 855—857.
 — Divertikel 857, 858.
 — Entwicklungsstörungen 828, 855—858, 922.
 — Entzündung 853—855, 858, 900—903.
 — Form 855, 857—858.
 — Funktionsstörungen 824, 909, 915—916, 927.
 — gekammerte 857.
 — Geschwülste 905, 906, 907, 1103, 1127, 1156, 1161, 1168.
 — Hypoplasien 856, 857.
 — Innervation 908, 909.
 — Mißbildungen 839, 847.
 — Riesen- 857.
 — Spaltbildungen 856, 857, 859, 941.
 — Steinleiden 719, 792—795, 797, 858.
 — Verdoppelung 856, 857.
 Harnblasendystopie 856.
 Harnblasenektopie 856, 965.
 Harnblasenexstrophie 856, 857.
 Harnblasenlähmung 901, 915.
 Harnblasenleiden 777, 797, 798, 858, 916.
 Harnblasenlichtung 855, 857 bis 858.
 Harnblasenmangel 856.
 Harnblasenschwäche 907, 912, 915, 916.
 Harnblasenwand 853, 856, 897, 902, 916.
 Harndrang 907, 915, 916.
 Harnentleerung 907.
 — unwillkürliche 850, 907, 908, 915.
 Harngries 797, 798.
 Harnleiter 839, 846, 849, 850, 851, 853, 854, 855, 901, 902, 903.
 — Entwicklungsstörungen 828, 852—855, 922.
 — Gabel- 852.
 — Geschwülste 905, 906.
 — gespaltener 841, 852, 853, 902.
 — Hyperplasie 852.
 — Hypertrophie 897.
 — Hypoplasie 852.
 — Mißbildungen, Anomalien 852, 855, 901.
 — Mündung 852, 853, 854.
 — Verlauf 852—854.
 — Zahl, Überzahl 850, 852 bis 854, 855, 901.
 Harnmenge 826.
 Harnröhre 853, 855, 858, 860, 861, 900, 901, 903.
 — Ausmündungen, Einmündungen 859—861.
 — Carcinome 906.
 Harnröhre, Entwicklungsstörungen der 858—861, 922.
 — Erweiterung 859.
 — Geschwülste 905, 906.
 — Mangel 859.
 — Mastdarmbeziehungen 859, 861.
 — Mißbildungen 828.
 — Polypen 906.
 — Verdoppelungen 858, 859.
 — Verengerung 851, 859.
 — Verschuß 859.
 Harnsaure Diathese 777, 780.
 Harnsäure, anthropoide Affen 774.
 — Harnsäurestoffwechsel 675, 772, 773, 774, 775, 777, 778, 782, 795.
 Harnsäurestich 776.
 Harnstauung, Harnverhaltung 900—902, 907.
 Harnverdünnung 826.
 Harnverhaltung 907.
 Harnwege 774, 793, 795, 796, 826, 851, 878, 890.
 — Entwicklungsstörungen 827—861.
 — Geschwülste 824, 905, 906, 927.
 — infektiöse Erkrankungen 900—905, 927.
 — Mißbildungen 827, 828, 892.
 Harz 965.
 Hasenscharte 42, 212, 217, 561, 563—570, 574 bis 576, 1133.
 — s. auch Lippen-Kiefer-Gaumenspalten.
 Haussäugetiere, Mehrlinge 1013.
 Haustiere, Eierstocks-geschwülste 975.
 Haut, Blasen 276.
 — Geschwülste 1081, 1082, 1128—1131, 1136, 1140, 1143—1145, 1151, 1154, 1158, 1166, 1168, 1172.
 — — Säugetiere 1082, 1101, 1103.
 — Hautorgan 18, 31, 135, 136, 222, 258, 260, 266, 267, 276, 395, 457, 481, 610, 703, 775, 785, 862, 863, 1043, 1061, 1140.
 — Lichtempfindlichkeit 488.
 Hautangiome, multiple 1154.
 Hautanomalien 1136, 1138.
 Hautatrophie 1143.
 Hautblutungen 266, 684.
 Hautcapillaren (s. auch Capillaren) 606.
 Hautfarbe 398, 1128, 1130, 1131, 1165.
 Hautfibrom 1136, 1154.
 Hautjucken 641.
 Hautkrankheiten, Hautleiden 140, 750, 806, 1142.
 Hautkrebs 1128—1131, 1143 bis 1145, 1158, 1166, 1168, 1172.
 — Landmanns- 1151, 1158.
 — Seemanns- 1151, 1158.
 Hautmelanom 1128.
 Hautnerven 1136.
 Hautödem 598.
 Hautpigment s. Pigment.
 Hauttuberkulose 120, 133, 134, 140, 184.
 Hawaiier 339, 340, 354.
 HEBERDENSCHE Knoten 719, 782, 783.
 Helix 24, 26, 43.
 HELLINSCHES Gesetz 995.
 Hemianopsie 683.
 Hemihydronephrose 851, 853.
 Hemihypertrophie, Gesicht 219.
 Hemikranie 627, 762—764, 770, 775, 779—783, 881.
 Hemiplegie 205, 832.
 Hemmungsgewebsmißbildung 1133.
 Hemmungsprobe 368, 377, 379, 382.
 Hepatitis, Hepatose 642—644.
 Hepatocellulärer Ikterus 640.
 Hepatosplenomegalie 651.
 Heptylaldehyd 1095, 1096.
 Herdbildungen, tuberkulöse 131f.
 Herdnephritis 862, 875, 878, 887, 894, 901, 924.
 Hermaphroditismus (s. auch Zwitter) 860, 930 bis 936.
 — echter 930, 931, 933, 938, 946.
 — germinaler 930.
 — glandulärer 930, 934.
 — masculinus externus 860.
 — ovarialis 934.
 — Pseudo- s. unter P.
 — verus lateralis 946.
 Hernia inguinalis 262, 618, 807, 934, 937, 938, 943, 946.
 — umbilicalis 756.
 Hernien 262, 266, 268, 575, 833, 848, 943.
 — Femoral- 943.
 — Leisten- 262, 618, 807, 934, 937, 938, 943, 946.
 — Nabel- 576, 756.
 — Zwerchfell- 588, 591, 847.
 Herpes labialis 1170.
 Herz, Alters- 220.
 — Arteriosklerose 249.
 — Blutgruppe 387.
 — Erkrankungen 107, 193, 194, 196, 197, 219—246, 487, 587, 605, 1019, 1140.

- Herz, Form 193, 194, 222.
 — Geschwulst 231.
 — normale Eigenschaften 194, 280.
 — Rechtsverlagerung 217, 218.
 — Reizleitungssystem, Reizleitungsstörungen 194, 220, 238—242.
 — Rhythmus, Rhythmusstörungen 220, 238 bis 246, 287—288.
 — Tropfen- 220.
 — Wachstums- 220.
 Herzangst 207, 208.
 Herzbeutel, Herzbeutelentzündung 162, 220, 221, 228, 246, 288, 867.
 Herzerweiterung 205.
 Herzfehler 106, 109, 199, 202, 205, 209, 224, 225, 226, 228, 229, 230, 236, 237, 423, 573, 712, 756, 782, 836, 839, 853, 876, 898, 983.
 — congenitale 202—207, 209, 210, 211, 212, 213, 219, 229, 240, 462, 832.
 — erworbene 212.
 — kongenitale Taube 209, 210.
 Herzgröße 193, 194, 222, 582.
 Herzhypertrophie 201, 203, 204, 205, 206, 210, 220.
 Herzhypoplasie 220, 222.
 Herzinfarkt 232, 234, 235, 236, 237.
 Herzinsuffizienz 231, 250, 251, 256, 272, 731, 864, 879.
 Herzklappenfehler 220, 223 bis 230, 237, 284—286.
 Herzklopfen 243, 244, 245, 700.
 Herzkrämpfe 208.
 Herzlähmung 763.
 Herzleiden 114, 218—246, 253, 284—288, 679, 774, 864, 871, 881, 882, 896, 1124.
 Herzmißbildungen 193, 198 bis 219, 280—284, 827.
 Herzmuskel, Herzmuskelschwäche 230, 232, 783, 861.
 Herzneurose 220, 238, 245, 246, 760.
 Herzschlag 228, 234, 236, 253, 755, 881, 882.
 Herzschwindel 230.
 Herzstromkurve 196, 197.
 Herztod 251.
 Herzwassersucht 755.
 Hessen 722, 806.
 Heteroagglutination 312, 326.
 Heteroantistoff 336.
 Heterochromie der Iris 106, 421.
 Heterogenetisches Antigen 336, 363—365, 368, 370, 377, 379—382.
 Heterogenie 741, 765.
 Heterophänie 698, 699, 935.
 Heterospezifische Schwangerschaft 375.
 Heufieber, Heuschnupfen 16, 17, 775, 781, 795.
 Hexadaktylie 697.
 Hg-Nephrose 885.
 Hilfsschüler 755, 1057.
 Hiluszeichnung 96.
 Hindus 233, 716, 772.
 v. HIPPEL-LINDAUSCHE Krankheit (Augenstörung) 838, 1137, 1139.
 Hirn 270, 656, 694, 722, 723, 726, 799, 879, 887, 1139.
 — Maus 698.
 Hirnangiome 1139.
 Hirnanhang s. Hypophyse.
 Hirnanomalien, Hirnmißbildungen 566, 831.
 Hirnarterien 1133.
 Hirnarteriosklerose 249, 250.
 Hirnblutung 706, 883.
 Hirnbrüche 838, 840, 974, 1133.
 Hirncysten 726, 837, 838, 1139, 1154.
 Hirndruck 422, 461, 463.
 Hirnentzündung s. Encephalitis.
 Hirngeschwülste 706, 723, 837, 1138—1140, 1146, 1154, 1161.
 Hirngliome 1138—1140, 1146, 1154.
 Hirnhaut 1133.
 Hirnhautentzündung, tuberkulöse 133, 137, 150.
 Hirnhäute, Geschwülste der 1138.
 Hirnschädel 1022.
 Hirnsklerose, tuberoso 231, 1140.
 Hirntumoren 706, 723, 1161.
 Hirnzentren 676.
 Hirsch, Sichelzellenkrankheit 428.
 HIRSCHSPRUNGSche Erkrankung 621—625.
 Hirsutismus 684.
 Histamin, Histaminase 863, 877, 885, 888.
 Hochdruck 248, 681, 720, 725.
 — blasser, renaler 251, 255, 878, 879, 883, 884, 893, 895.
 — Elastizitäts- 879.
 — roter 251, 879.
 — Widerstands- 879.
 Hochwuchs 685, 1137.
 Höcker, DARWINScher 24.
 Höckerchen, CARABELLisches 534,
 Hoden, Hodenanomalien 216, 898, 931—934, 937, 938, 941, 943, 995.
 — Cysten- 837.
 — Geschwülste 946, 1082, 1152, 1158, 1159.
 — — Säugetier 1082.
 — Leisten- 935, 938.
 — Säugetiere 850, 1082.
 — Seminom 1159.
 Hodenatrophie 945.
 Hodengleichstand 216.
 Hodenhormon, Hodeninkret 685, 943, 946.
 Hodenhyposplasie 210, 846, 943, 945.
 Hodenkrebs 1152, 1159.
 Hodensarkom 1158.
 Hodentiefstand 214, 215, 216.
 Hohlfuß 106.
 Hohlwarzen 960.
 Holland 268, 468, 543, 687, 704, 713, 781, 978, 1013.
 Homochronie 727, 803.
 Homogentisinsäure 784, 785, 790.
 Homosexualität 750, 930, 931, 934, 946, 947.
 Hormon, antidiuretisches 800.
 — gonadotropes 938, 1105.
 — kontrainsuläres 720.
 — thyreotropes 799.
 Hormonale Therapie 984.
 Hormondrüsen s. endokrine Drüsen.
 Hormone 140, 604, 675, 676, 682, 683, 685, 894, 965, 1020, 1092, 1173 (s. a. Endokrine Drüsen).
 — Keimdrüsen- 930, 943, 951, 958, 1094, 1104, 1171, 1173 (s. auch Hodenhormon usw.).
 — östrogene 938, 1103, 1112.
 — somatische 930.
 Hörnerv 1, 19, 20, 82, 84, 1137.
 — Abnützung 81—83.
 Hornhaut 137, 421.
 Hornhautring, FLEISCHERScher 656.
 Hörstörung 47, 54, 58—62.
 — dominante 47, 58—62.
 Hörvermögen 7, 81, 91, 92.
 Hottentotten 535, 540, 687, 704.
 H-Receptor 392—395.
 Hufeisenmiere 212, 845—847, 901.
 Hüfte 680, 683.
 Hüftgelenkluxation 183, 967, 973, 974.
 Huftiere, Tumoren 1080, 1081, 1082.
 Huhn 11.
 — Bleivergiftung 980.
 — Blutgruppen 312, 314, 362, 369, 386, 395.

- Huhn, Intersexualität 934.
 — Labyrinth 87.
 — Otosklerose 86, 87.
 — Situs inversus 214.
 — Tumor 1106.
 Humoralpathologie 1042.
 Hund 50—52, 529, 535.
 — Blutgruppen 312—314, 356, 377.
 — Carcinom 1082, 1123.
 — Cystindiathese, Cystinurie 794.
 — Gebiß, Gebißanomalien 529, 534, 535, 550—554.
 — Geschwülste 1080, 1082, 1096, 1123, 1155.
 — Glomerulonephritis 872.
 — Jochbogenbreite 536.
 — Kiefergröße 535.
 — Kopfbiß 550, 554.
 — Kronenform 534.
 — Kryptorchismus 943.
 — Mammageschwülste 1155.
 — Ostitis fibrosa 87.
 — Progenie 551.
 — Retrognathie 553, 554.
 — Sarkom 1082.
 — Vorbiß 550—554.
 — Zahngröße 529, 535.
 — Zahnüberzahl 529, 553.
 — Zahnunterzahl 529.
 Hunger, Hungerstoffwechsel 427, 611, 680, 691, 706, 708, 784.
 Hungerschmerz 611.
 HUNTINGTONSche Chorea 453, 455, 462, 678, 723.
 Hydramnion 1019.
 Hydroa vacciniiformis 488, 489.
 Hydrocele 231.
 Hydrocephalus 104, 568, 576, 577, 836, 839, 942, 974, 1133.
 Hydronephrose 104, 828, 830, 847, 850—855, 879, 890, 894, 896, 899, 904.
 — Maus 852.
 Hydronephrotische Schrumpfnieren 879.
 Hypopenie, essentielle 70.
 Hydrophthalmus 1137.
 Hydrops 219, 782, 835, 974.
 — universalis 436, 1019.
 — renum cysticus congenitus 836.
 Hypalbuminämie 885.
 Hyperacidität 451, 597, 598, 599, 603, 615, 616, 619, 781, 796.
 Hyperämie 887.
 Hyperbilirubinämie, familiäre konstitutionelle 487, 523, 524.
 Hyperchlorämischer Diabetes insipidus 800, 801, 808.
 Hyperchlorhydrie 597, 598, 599.
 Hyperemesis 971, 972.
 Hypereosinophilie 781.
 Hyperergie 221, 222.
 Hyperglykämie 684, 706, 707, 712, 717, 718, 722, 725, 735.
 Hyperkinetische (spastische) Obstipation 625, 628.
 Hypermelanose 1089.
 Hypermenorrhöe 984.
 Hypernephroid 838.
 Hypernephrom 905, 1139.
 Hypernephrotische Schrumpfnieren 895.
 Hyperpituitarismus 707.
 Hyperplasie 678, 722, 850.
 Hypersplenie 422.
 Hyperthelie 946, 961.
 — Rind 961.
 Hyperthyreoidismus, Hyperthyreose 271, 461, 678, 707, 718, 763.
 Hypertonie s. Blutdruck.
 Hypertrichie, Hypertrichosis 684, 719, 773, 938, 942.
 Hypertrophie der Gaumendarmmandel 19.
 Hyperurikämie 774, 777.
 Hypochlorämischer Diabetes insipidus 800, 801, 808.
 Hypochlorhydrie 597, 599.
 Hypochondrie 258, 719.
 Hypodaktylie 846.
 — Maus 850.
 Hypogenese, Nieren- 892, 893, 899.
 Hypogenitale Fettsucht 685.
 Hypogenitalismus 58, 421, 429, 573, 575, 685, 697—699, 934, 943—945.
 Hypoglykämie 683, 702, 720, 722.
 Hypokinetische (atonische) Obstipation 625.
 Hypoleukia splenica 654, 655.
 Hypophyse 88, 421, 422, 429, 434, 446, 463, 589, 680, 682, 684, 687, 696, 702, 705, 707, 717—723, 775, 798—803, 809, 954, 957, 1065.
 Hypophysäre Fettsucht 683, 684—687, 694, 695 bis 697, 702.
 — Kachexie, SIMMONDSSche 646, 702, 703.
 Hypophysärer Diabetes 913.
 — Zwergwuchs 802, 944.
 Hypophyse, Maus 1108.
 Hypophysentumor 683, 684, 717, 942.
 Hypophysen-Zwischenhirnsystem 799—802.
 Hypopituitäre Fettsucht 685.
 Hypoplasie, allgemeine 678.
 — Bauchmuskulatur 845.
 — der Glomeruli 828.
 Hypoplasie des Gefäßapparates 446.
 — Gehirn- 846.
 — Harnblasen- 856, 857.
 — Nieren- 829, 850, 852, 893.
 Hypoplastische Konstitution 421, 636, 678, 763, 764.
 Hypospadias penis-scrotalis 860, 902, 936, 937, 941.
 Hypospadias 212, 462, 624, 828, 839, 855, 859—861, 933, 934, 938—943.
 — männliche 860, 939, 941.
 — perineale 860.
 — weibliche 860, 939.
 Hyposthenurie 894, 897, 899.
 Hypothalamus 799, 803.
 — Affe 723.
 Hypothyreoidie benigne chronique 683.
 Hypothyreoidismus 421, 461, 683, 686, 781.
 Hypotonie s. Blutdruck.
 Hypotonische Konstitution 588.
 Hypovitaminose 70.
 Hypsikephalie 1022.
 Hysterie 595, 636, 637, 712, 750.
 Hysterosalpingographie 983.
 Ichthyosis 421, 430, 806, 944.
 Idiokinese (s. auch Mutation) 980.
 Idiosynkrasien 626, 716, 762, 775, 781, 782, 795, 797.
 Idiotie 106, 871, 898.
 — amaurotische 487.
 — mongoloide 213, 462, 542, 699.
 Icterus catarrhalis 444, 643, 644, 725.
 — gravis 436.
 — infectiosus 642.
 — neonatorum 641, 642.
 Icterus 412, 413, 417, 424, 425, 427, 483, 606, 640 bis 642, 645, 650—656, 663, 725, 730, 734, 833.
 — cholämischer 641.
 — chronischer 651.
 — dynamischer 640, 641.
 — emotioneller 641, 662.
 — hämolytischer 212, 416 bis 429, 430, 433, 436, 446, 462, 468, 487, 640.
 — — erworbenener 425.
 — — konstitutioneller (s. auch hämolytische Konstitution) 415—426, 494—497.
 — hepatischer 640.
 — latenter 417.
 — Obstruktions- 640.
 — Schreck- 641.
 — Stauungs- 640.

- Ikterusbereitschaft 641.
 Ileitis 630, 648.
 Ileo-Thorakopagen 836, 846, 849.
 Ileus 620.
 Imaginalscheiben, Drosophila 1083, 1084.
 Imbezillität 700, 897.
 Immunisierung 7, 8, 9, 313, 356, 361, 362, 364, 369 bis 371, 375, 383, 384 bis 386, 388, 391, 392, 1062, 1065.
 — Kaninchen 312, 317, 341.
 Immunität 8, 384, 1043, 1044, 1045, 1047, 1050, 1052, 1054, 1056.
 Impetigo 875, 887.
 Impfmalaria 399.
 Impftumoren 1111, 1165.
 Impotenz 210, 684, 768, 773, 945, 946.
 Inacidität 607, 663.
 Incisivus-Reduktion 569, 570.
 Incontinentia urinae 907, 908.
 Index, m/n- 287.
 — rassenbiologischer 345.
 Indianer 21, 72, 196, 339, 354, 387, 790, 959, 1130.
 Indien, Inder 225, 248, 252, 338, 339, 716, 742, 1061, 1128.
 — Niederländisch- 248, 887, 1129.
 — Ost- 438.
 Individualitätsnachweis 321.
 Infantilismus 58, 200, 224, 421, 429, 434, 446, 455, 461, 486, 601, 702, 704, 802, 803, 892, 894, 935, 943—945.
 — hämatischer 434, 486.
 — hypophysärer 944.
 — renaler 894.
 Infarkt, Nieren- 890.
 Infekt, Infektion 11, 63, 64, 67, 79, 118, 221, 223, 227, 230, 240, 368—376, 397, 425, 451, 546, 601, 629, 642, 647, 659, 702, 706, 720, 721, 724, 741, 851, 856, 862, 877, 886, 892, 899.
 Infektionskrankheiten 7, 72, 140, 212, 220, 221, 223, 422, 431, 473, 474, 536, 603, 604, 643, 646, 875, 878, 885, 900, 903, 1059, 1123.
 — der ableitenden Harnwege 824, 900—905, 927.
 — Disposition zu 935, 1058.
 — der Gallenwege 657—660, 662.
 — der Nieren 900—905, 927.
 Influenza 103, 228, 634, 867, 875.
 Inguinalhernien 943.
 Inkretdrüsen s. endokrine Drüsen.
 Inkretion s. endokrine Drüsen.
 Innenohr 19.
 Innenohrschwerhörigkeit 750.
 — erworbene 82.
 — hereditäre 47, 58—62.
 Innenohrtaubheit, hereditäre 47.
 Innere Drüsen s. endokrine Drüsen.
 — Sekretion s. endokrine Drüsen.
 Innersekretorische Störungen s. endokrine Drüsen.
 Innersekretorisches System s. endokrine Drüsen.
 Innsbruck 598.
 Inselapparat 683, 717, 718, 723, 727, 728, 745.
 Insomnie 695.
 Insuffizienz, polyglanduläre 421, 601.
 Insulin 683, 708, 712, 713, 717, 719—727, 731, 733, 735, 737, 739, 754, 757, 767, 769, 799, 871.
 Insulinempfindlichkeit 719, 720.
 Insulinresistenz 702, 708, 719, 720.
 Intelligenz 1136.
 Intelligenzquotient 1023.
 Interessantheitsauslese 1150, 1152, 1155, 1160, 1162.
 Intermediärer Stoffwechsel 676, 681.
 Interrenalismus 684, 934, 941 bis 943.
 Intersexualität 930—947.
 — diploide 931—933.
 — genetische 939.
 — hormonale 939.
 — Huhn 934.
 — Lymantria 931.
 — männliche 932, 934, 938.
 — Pferd 934.
 — phänotypische 939.
 — Rind 1002.
 — Säugetiere 932, 934, 1002.
 — Schwein 934, 1002.
 — Vögel 932, 934.
 — triploide 931—933.
 — weibliche 932—934, 937.
 — zygotische 937.
 Intoxikation (s. auch Gifte) 425, 593, 643, 706, 885.
 Intrauterine Entwicklung 953, 954, 1018, 1020.
 — Übertragung 872.
 — Umwelt 211, 1023.
 — Variabilität 1021.
 Involution, Alters- 830, 901.
 Inzucht 340, 391, 476, 542, 715, 716, 760, 944, 1165.
 Inzucht, Bruder-Schwester- 1089, 1090.
 — Ratte 944.
 Inzuchtgebiet 45, 53, 58, 427, 693, 697, 714, 754, 756, 757, 760, 762, 766, 767.
 Inzuchtstämme, Maus- 1089 bis 1102, 1104, 1105, 1116, 1164, 1165, 1170, 1171.
 Iren, Irland 41, 233, 715.
 Iris, Heterochromie der 106, 421.
 — Kolobom 575.
 Iritis, Iridocyclitis 136, 137, 902, 833.
 Irresein, manisch-depressives 462, 680.
 Ischämie 270, 863, 888.
 Ischias 592, 719, 738, 782.
 Ischurie 907.
 Ischl 1043.
 Isoagglutination 311, 312, 313, 326, 351, 376, 392, 394.
 Isoagglutinititer s. Serumtititer.
 Isoantistoffe 334, 336, 341, 348, 368—376, 385, 393, 394, 396.
 Isochlorhydrie 597.
 Isoimmunserum 312.
 Isolation 339.
 Isoreaktionen bei Tieren 313 bis 321.
 Isosthenurie 879, 894.
 Isthmusstenose der Aorta 200, 201.
 Italien 431, 432, 435, 714, 795, 809, 978, 1013—1015, 1130.
 Jahreszeit 140, 268, 956, 1048, 1069.
 JAKSCH-HAYEMsche Anämie 431.
 JAKSCH-HAYEM-LUZETSche Krankheit 431, 435.
 Japan, Japaner 232, 233, 248, 264, 271, 394, 438, 447, 448, 477, 486, 711, 714, 753, 776, 804, 808, 809, 952, 959, 975, 978, 1014, 1055, 1061, 1129, 1130.
 Java, Javaner 233, 248, 261, 387, 426, 468, 1055, 1061.
 Javaaffe, Magengeschwülste 1101.
 Jejunitis 630, 648, 661.
 Jerusalem 1130.
 Joachimsthal 1151.
 Jochbogenbreite, Hund 536.
 Jodschädigungen 981.
 Johannesburg 1054.
 Juden 21, 233, 270, 271, 452, 457, 476, 486, 487, 676, 682, 687, 710, 715, 716, 742, 749, 750, 762, 763,

- 765, 770, 771, 776, 909, 1129, 1130, 1143.
 Juden, Ost- 452, 749, 763.
 Juvenile Blutungen 984.
- K** vgl. auch C.
 Kabylen 25.
 Kachexie, diabetische 731.
 — SIMMONDSSche (hypophysäre) 646, 702, 703.
 Kahlkopf 719, 771.
 Kairo 1130.
 Kala-Azar 422, 433, 436.
 Kalb s. Rind.
 Kalium 1130.
 Kalkariurie 796.
 Kalkgicht 776, 778.
 Kalksteine 798.
 Kalkstoffwechsel, Kalkstoffwechselstörungen 536, 545, 966.
 Kalmücken 25.
 Kaltblüter 315.
 Kälte 271, 274, 276, 277.
 — (s. auch Erkältung) 662, 777, 877.
 Kälteagglutinin 393.
 Kältehämoglobinurie 487.
 Kamel 412.
 Kamptodaktylie 682.
 Kanada 261, 707.
 Kaninchen, Befruchtungstüchtigkeit 944.
 — Bleivergiftung 980.
 — Blutgruppen 313, 314, 335, 336, 341, 356, 361, 362, 368, 369, 373, 374, 382 bis 388, 391, 392, 395, 396.
 — Geschwülste 1080—1082, 1106, 1164, 1166.
 — Harn 867.
 — Immunisierung 312, 317, 341.
 — Labyrinth 87.
 — Nieren, Nierenentzündung 863, 867.
 — Ostitis fibrosa 87.
 — Rhinitis 67, 68.
 — Spermatozoen 944.
 Karbunkel, Nieren- 900, 901.
 Kardia, Kardiainsuffizienz 583, 584, 585, 602, 603.
 Kardiospasmus 583, 584.
 Kardiovaskuläre Störungen 867, 870.
 KAROLYScher Effekt 546.
 Karpfen, Blutgruppen 315.
 Kaschmir 1128.
 Kaskadenmagen 591.
 Kastration 680, 1093, 1094, 1107, 1112, 1170.
 — Röntgen- 255, 1155.
 — Schaf 963.
 Kastrationsfettsucht 685.
 Katarrakt 7, 137, 423, 737, 1137.
 Katarrh 12, 62, 63, 64, 65, 67, 69, 70, 103, 110, 738, 777, 1069.
 — der Luftwege 64, 66, 151, 875, 876, 1045, 1048.
 — Magen-Darm- 602, 603, 606, 607, 627—634, 636, 637, 643.
 Katze, Blutgruppen 313, 314, 356, 383, 392.
 — Diabetes insipidus 799.
 — Tumoren 1080.
 Katzenbandwurm 1102.
 Katzenohr 26.
 Kaukasus 1061.
 Kaulquappen 11.
 Kaverne 124, 125, 127, 128, 129, 144, 147, 155, 160—165.
 Kavernöse Phthise 121.
 Kehlkopf 7, 19, 65, 66, 68.
 — Diaphragma 41, 42.
 — Katarrh 66.
 Kehlkopfdiphtherie 1048.
 Kehlkopfkrebs 1125, 1127, 1151.
 Kehlkopfpödem, anaphylaktisches 14, 15.
 Kehlkopfpapillom 1158.
 Kehlkopftuberkulose 155, 157.
 Keimblase 1003, 1005, 1006, 1008, 1024.
 Keimblattumkehrung 1005 bis 1007.
 Keimdrüsen 89, 446, 448, 930, 933, 936, 946, 957, 963, 981, 1126.
 Keimdrüsenhormon (s. auch Hodenhormon usw.) 930, 943, 951, 958, 1094, 1104, 1173.
 Keimplasma, Verwirrung des — 1138.
 Keimschädigung, Keimgifte 964, 979—984, 991—993.
 Keimversprengung 583.
 Keimversprengungstheorie 1134.
 Keimzellen, männliche 980, 981.
 — weibliche s. Ei.
 Keloid 421.
 Kelten 540.
 Keratitis scrophulosa 136, 137.
 Kernanomalie, PELGER-HUETSche der Leukocyten 467, 468, 512, 513.
 Ketonurie 707, 719, 720, 728, 750, 784.
 Keuchhusten 8, 103, 1045, 1046, 1058, 1059.
 Kiefer, Kieferanomalien 414, 419, 421, 527, 529, 539, 540, 549—561.
 Kiefergröße 535, 536, 558, 559.
 — Hund 535.
 Kieferhöhlenentzündung 107.
 Kieferspalt (s. auch Lippen-Kiefer-Gaumenspalten) 528, 573, 574, 974.
 Kiemengangsfistel 41.
 Kiemengangstheorie 41.
 Kieselsäure 185, 186, 647.
 Kind, Kindesalter, Kindheit (s. auch Kleinkind) 12, 102, 103, 119, 142, 149, 150, 159, 170, 267, 430 bis 433, 437, 453, 460, 475, 483, 488, 600, 604, 622, 637, 652, 654, 656, 708, 719, 727, 728, 742, 771, 773, 792, 796, 798, 800, 802, 888, 893, 903, 910, 912, 1023, 1049, 1060, 1065—1069, 1145, 1146.
 — Schädel 959, 962, 963, 965, 969.
 Kinderanämie, konstitutionelle familiäre pernicioso-artige 437, 438, 503.
 Kinderarmut 945.
 Kinderlähmung 1065.
 Kinderlosigkeit 783, 945, 1152.
 Kinderreichtum 1014.
 Kindersterblichkeit 426, 428.
 Kinderzahl 1155.
 Kindesalter, Diabetes 742, 743.
 — Fettsucht 685, 686.
 — Tuberkulose 140, 149, 150.
 Kioto 1055.
 Kirgisen 196, 776.
 Kleinhirn, Medulloblastom des 1158, 1159.
 — -Angiome 838, 1139.
 Kleinhirncysten 1139.
 Kleinkind, Kleinkindalter (s. auch Kind) 119, 376, 542, 543, 632, 654, 794, 801, 802, 830, 833, 876, 908, 966, 970, 1065, 1067, 1069, 1140.
 Kleinstadt 543.
 Kleinwuchs 893, 897.
 Klima 13, 225, 425, 451, 776, 956, 957, 958, 970, 982, 1015, 1036, 1067, 1128, 1129.
 — kontinentales 957.
 — ozeanisches 957.
 Klimakterium 137, 222, 252, 255, 268, 448, 685, 727, 955—958, 985, 1126 (s. auch Involution).
 Klitorishypertrophie 935, 942.
 Kloake 850, 856, 857, 861.
 Kloakenspalte 856.
 Klumpeniere 845.
 Klumpfuß 210, 212, 575, 624, 836, 838, 857, 974.
 — Maus 850.
 Knickfuß 227.
 Kniegelenktuberkulose 139.
 Knirschertypus 546.

- Knochen, Knochensystem 6, 34, 35, 36, 65, 73, 74, 83, 84, 86, 87, 89, 90, 120, 212, 395, 696, 704, 1134 bis 1137.
 — Pneumatisation des — 32 bis 41.
 Knochenabbau 35—37, 38.
 Knochenbildung s. Ossifikation.
 Knochenbrüchigkeit 86, 89, 90.
 Knochenzysten 704, 705.
 Knochendeformitäten 893 bis 897.
 Knochengeschwülste 1126, 1134, 1135.
 Knochenmark 378, 380, 414, 416, 417, 420—422, 429 bis 438, 446, 450, 453, 461—466, 893, 899.
 Knochenmarkserkrankungen, aregeneratorische 483 bis 485, 519—521.
 Knochentuberkulose s. Tuberkulose.
 Knochentumoren, Maus 1101.
 Knorpel 6, 7, 785, 1134, 1135.
 Knorpelgeschwülste 1135.
 Knospenbrust 958.
 Knoten, HEBERDENSche 719, 782, 783.
 Kohlehydrate, Kohlehydratstoffwechsel 675, 681, 706 bis 709, 711, 712, 715, 717, 718, 722, 725, 750, 751.
 Kohlehydratstoffwechsellhormon 717.
 Kohlenoxyd, Kohlenoxydvergiftung 706, 722, 724, 725.
 Kohlenwasserstoffe, cancerogene 1127.
 Kokken, Eiter- 900, 901.
 Kolik bei Colitis membranacea 627.
 — Gallen- und Gallenstein- 589, 593, 663, 664, 666, 726, 730, 734.
 — Nieren- 589, 593, 777, 792, 795, 796, 798, 830, 833, 891.
 — Ureter- 795.
 Kollapstherapie 159.
 Kolloidschutz 795.
 Köln 804, 974, 1062.
 Kolobom, Iris 575.
 Koma 871, 887, 896, 897.
 — diabeticum 707, 708, 719, 721—723, 727, 728, 737, 748, 749, 755—763, 780.
 — hepaticum 645.
 Kommunikationen, urethra-rectale 861.
 Kompensationsmethode 615, 616.
 Komplement, Komplementbindung 311, 364, 368, 376, 377, 386.
 Konduktor, Konduktorin 476, 478, 479—481, 937.
 Konsanguinität 206, 211, 212, 213, 217, 218, 265, 278, 427, 489, 568, 574, 657, 694, 697, 705, 716, 748, 749, 753—762, 766, 768, 787—794, 806, 841, 872, 877, 884, 899, 914, 936, 938, 939, 942, 944, 1030, 1138, 1143.
 Konstitution, asthenische s. Asthenie.
 — athletische s. Körperbau, athletischer.
 — feuchte schlaffe 4.
 — hämolytische 213, 415 bis 427, 431, 453, 461, 463, 494—497, 640.
 — hypopenische 70.
 — hypoplastische 421, 636, 678, 763, 764.
 — hypotonische 588.
 — sthenische 4.
 — — s. Sthenie.
 — trockene straffe 4.
 — -typus, -anomalien, -krankheiten 12, 181, 184, 255, 266, 397, 418, 423, 425, 426, 427, 429, 430, 455, 457, 459, 461, 547, 599, 610, 675—680, 699, 702, 839, 970, 1042, 1060, 1069.
 Konstitutionsindex, PIGNETscher 255.
 Kontagionsindex 8.
 Kontraktur, DUPUYTRESche 719.
 Kopenhagen 387, 936.
 Kopfbiß 555.
 — Hund 550, 554.
 Kopfform, Kopfgröße (s. auch Schädel) 969, 970.
 Kopfschmerzen 700.
 Korea 477.
 Körperbau, asthenischer (s. auch Asthenie) 182, 222, 224, 245, 255, 610, 1069, 1166.
 — athletischer 4, 31, 588, 610, 750, 772, 773.
 — eunuchoider 913, 944.
 — Körperbautypus 12, 97, 182, 183, 186, 260, 421, 604, 636, 677—679, 682, 687, 701, 702, 719, 1166.
 — leptosomer 70, 182, 186, 255, 610, 677, 755, 772, 781.
 — muskulärer s. athletischer.
 — pyknischer 12, 31, 66, 70, 250, 254, 260, 547, 588, 604, 610, 677, 679, 717, 750, 755, 772, 773, 794, 798.
 Körperbau s. auch Habitus; s. auch Status; s. auch Typus.
 Körpergewicht 181, 375, 675, 683, 685—691, 693, 694, 695, 700, 703, 704, 716, 725, 738, 894, 952—954, 1021—1023, 1068.
 Körpergröße, -länge 181, 399, 535, 675, 682, 683, 688 bis 690, 696, 703, 704, 894, 952 bis 954, 1020—1023, 1068.
 Körpertemperatur 680.
 Körperwachstum s. Wachstum.
 Korrelation 265, 266.
 Kotentleerung 622.
 Kotsteine 634, 636.
 Krakau 597.
 Krallenäffchen, Mehrlinge 1002.
 Krampfaderen s. Varicen.
 Krampfbereitschaft 583.
 Krämpfe, Krampfanfälle 200, 201, 457, 583, 833, 866, 867.
 — visceroviscerale 593.
 — Zahn- 848.
 Kranzgefäße 194, 198, 230, 231, 237.
 Krasenlehre 1042.
 Krebs (s. auch Carcinom) 387, 443, 474, 713, 764, 778, 905, 906, 977, 1079 bis 1113, 1114—1121, 1122, 1123, 1140, 1142, 1143, 1146, 1147—1158, 1160 bis 1163, 1169, 1173.
 — als somatische Mutation 1112—1113, 1121.
 — Alters- 1157, 1159.
 — Anilin- 1171.
 — auslesefreie Zwillingsserien 1162—1164.
 — Bekämpfung 1124.
 — Berufs- 1123, 1127, 1151, 1171—1174.
 — Bilharzia- 1129.
 — Blasen- 906, 907, 1127, 1156, 1161.
 — Brust- 961, 1125, 1126, 1129, 1149, 1151, 1152, 1154, 1156, 1165, 1168, 1169.
 — — männliche, Maus 1169.
 — Brustdrüsen-, Maus 1154, 1163, 1165, 1170—1172.
 — Darm- 754, 978, 1141, 1142.
 — Dickdarm- 1141, 1142.
 — Durchschnittsalter 1125.
 — Eierstocks- 1125, 1126, 1152.
 — -Entstehung 905.

- Krebs-Erwartung 1090, 1091, 1093.
 — Familien 979, 1166.
 — bei Farbigen 1128.
 — Gallenblasen- 1125, 1151.
 — Gallert- 1155.
 — Gebärmutter 974, 978, 979,
 — 1125, 1126, 1129, 1156,
 1169.
 — Genital- 1125—1130.
 — und Geschlecht 1125 bis
 1128, 1131.
 — der Geschlechtsorgane 1125
 bis 1130.
 — Gewebsdisposition 1169,
 1170.
 — der Glandula sublingualis
 1151.
 — Haut- 1128—1131, 1143,
 1144, 1145, 1158, 1168,
 1172.
 — Hoden- 1152.
 — Hund 1123.
 — Kaninchen 1164.
 — Kehlkopf- 1125, 1127, 1151.
 — Landmannshaut- 1151.
 — Leber- 832, 978, 1129,
 1130, 1154.
 — Lippen- 1125, 1127, 1128,
 1159, 1168, 1170.
 — Lokalisation gleiche 1153.
 — verschiedene 1151.
 — der oberen Luftwege 1125.
 — Lungen- 1125, 1127, 1128,
 1151.
 — Magen- 611—613, 832, 978,
 1125—1130, 1151,
 1154, 1156, 1168,
 1169, 1170.
 — — Darm- 1130, 1167.
 — Mastdarm- 1125, 1127,
 1168.
 — Maus 1164.
 — Meerschweinchen 1164.
 — multiple 1167.
 — Mundhöhlen- 1130, 1152.
 — Nieren- 1127.
 — Noxen 1123, 1127, 1131,
 1146, 1148, 1151, 1155
 bis 1160, 1163, 1164,
 1169, 1171—1173.
 — Organdisposition 1169,
 1170.
 — Paraffin- 906.
 — bei Primitiven 1128.
 — Prostata- 1129, 1152.
 — Radium- 1151.
 — und Rasse 1128—1131.
 — Ratte 1164.
 — Reiz- 1128, 1151, 1173.
 — Röntgen- 1151.
 — Schneeberger Lungen 906.
 — Seemannshaut- 1151.
 — Sonnen- 1145.
 — Speiseröhren- 1125, 1127,
 1128, 1130.
- Krebs, Sterblichkeit 1124 bis
 1130, 1148—1152, 1156,
 1163.
 — Teer- 1170, 1171, 1172.
 — Veranlagung s. Krebs-Dis-
 position.
 — des Verdauungstractus
 1153.
 — Vererbungsmethodik 1122.
 — Zunahme des 1123, 1124,
 1131.
 — Zungen- 1127, 1151, 1169.
 Krebsdiagnose 1122, 1123,
 1126, 1131, 1147.
 Krebsdisposition 719, 1081,
 1082, 1083, 1113, 1130, 1147,
 1151, 1152, 1157, 1163, 1166
 bis 1169, 1170, 1171, 1172.
 Krebserzeugende Stoffe 1081,
 1097, 1171, 1174.
 Krebsformen, exogene 1170
 bis 1172.
 Krebsgefährdung 1124.
 Krebsgeschwülste, Tiere 1079
 bis 1113, 1114—1121, 1164,
 1165.
 Krebshäufigkeit 1123—1126,
 1129, 1131, 1148—1151,
 1152, 1154, 1155, 1157,
 1167.
 Krebsheilbarkeit, Krebshei-
 lung 1167, 1168, 1169, 1173.
 Krebsinzuchtstämme, Maus
 1165.
 Krebslokalisierung 1125, 1127,
 1129, 1131, 1163, 1170.
 Krebsneigung s. Krebsdisposi-
 tion.
 Krebsstatistik 1147, 1148,
 1157, 1173.
 Krebsstod 1146.
 Krebsvererbung beim Tier
 1079—1113, 1114—1121,
 1122.
 Kreislauf, Kreislaufstörungen
 193—309, 278—309, 451,
 548, 680, 879, 881, 888.
 Kreislaufdekompensation 680.
 Kretinismus 19, 20, 54, 58,
 421, 542.
 Kreuzbein, Kreuzbeincysten
 624, 912, 962.
 Krieg 427.
 Kriminalität 914.
 Kroatien 715.
 Kropf 20, 397, 455, 601, 683,
 694, 755.
 Krüppel, jugendliche 974.
 Kryptorchismus 212, 575, 855,
 933, 934, 941—945.
 — Schwein 943.
 Kuchenniere 210, 845, 848.
 Küchenschabe 1102.
 Kugelzellenanämie, -krankheit
 412—429, 433, 436, 462,
 468, 494—497.
- Kuh s. Rind.
 Kümmerformen 953, 980.
 Kurzköpfigkeit 41, 64, 399,
 539, 540, 687, 1166.
 Kurzschwanzigkeit, Maus,
 Tanzmaus 56, 1098, 1101.
 Kurzsichtigkeit 833.
- Labyrinth 6, 7, 17, 59—61, 84,
 87, 88, 89, 90.
 — Affe 87.
 — Ektasie 59, 60, 61.
 — Huhn 87.
 — Kaninchen 87.
 Lactation 1092, 1094, 1099.
 LAENNECSche Lebercirrhose
 645, 650—655.
 Lähmung, postdiphtherische
 1053, 1055—1057.
 Laktosurie 707.
 Lama 412.
 Land, Landbevölkerung 248,
 397, 426, 452, 541, 543,
 568, 715, 716, 762, 790,
 963, 965, 1016, 1052, 1065,
 1067.
 Landmannshautkrebs 1151,
 1158.
 LANDSTEINERSche Regel 312,
 313, 315, 318—320, 326,
 368.
 Landwirte 1158.
 Länge s. Körperlänge.
 LANGERHANSsche Inseln 717,
 723, 745, 871, 872.
 — — Affe 723.
 Langlebigkeit (s. auch Lebens-
 alter) 719, 797, 803, 1166.
 Langmagen 588, 590, 610.
 Langniere 850.
 Langschädeligkeit 539, 1166.
 Lanugo 704.
 Lanzettfischchen 1080.
 Lappen, Lappland 72, 339,
 540, 547, 687.
 Lärmschädigung 82.
 Larynx, Laryngitis 68, 69.
 Lateralhermaphroditismus
 946.
 Laufenlernen 1023.
 LAURENC-MOON-BARDET-
 sches Syndrom 684, 686,
 695—699, 706.
 Lävulose 654, 655, 769.
 — Diabetes 769.
 Lävulose 769, 770, 817.
 Lebensalter, Lebensdauer 143,
 150, 151, 153, 166, 183,
 249, 252, 269, 368—376,
 397, 398, 445, 639, 743,
 1099, 1123, 1124, 1128.
 — der Mutter 1015, 1016,
 1017.
 Lebenserwartung 1093, 1124.
 Lebensschwäche 979, 980.

- Lebensunfähigkeit 832, 838 bis 841, 844.
 Leber, Leberstörungen 210, 268, 377, 416, 427, 432, 438, 440, 455, 459, 485, 587, 591, 620, 640—657, 706, 707, 725, 728, 734, 736, 760, 769, 775, 790, 791, 793, 871.
 — Mißbildungen 1139.
 — Säugetiere 1082.
 Leberatrophie 644, 645.
 Lebercirrhose 415, 644—656, 706, 722, 725, 756, 944, 1129.
 — ascitische 645.
 — HANOTSche (hypertrophische) 415, 645, 646, 651, 654—656, 722.
 — LAENNECSche (atrophische) 645, 650—655.
 Lebercysten 830—841, 1133, 1134.
 Lebergeschwülste 428, 450, 656, 832, 906, 978, 1082, 1101, 1102, 1129, 1130, 1152, 1154.
 — Maus 1082, 1101.
 — Säugetiere 1082.
 Leberhyperplasie 722.
 Leberkoma 644.
 Leberkrebs 832, 906, 978, 1129, 1130, 1152, 1154.
 — Ratte 1102.
 Lebertherapie 437, 438, 444, 445.
 Lebervergrößerung 833, 837, 841.
 LEBERSche Opticusatrophie 794.
 Leiden 1052.
 Leipzig 720.
 Leistenbruch 262, 618, 807, 934, 937, 938, 943, 946 (s. auch Hernien).
 Leistendrüsentuberkulose 139.
 Leistenhoden 935, 938.
 Leningrad 1051.
 Leptoprosopie 64.
 Leptosomer Körperbau 70, 182, 186, 255, 610, 677, 755, 772, 781.
 Letales Gen, letale Mutation s. Letalfaktor.
 Letalfaktor 209, 426, 428, 479, 582, 944, 954, 982, 1035.
 — Drosophila 1083.
 Leukämie 19, 432, 443, 468 bis 474, 484, 513—515, 654, 774, 1108.
 — lymphatische 468—474.
 — Maus 474, 1101.
 — Meerschweinchen 474.
 — Myeloblasten- 468—474, 484.
 — myeloische 468—474, 484.
 Leukocyten 377, 428, 450, 454, 456, 458, 460, 465—467, 468, 484, 485, 655, 876.
 — neutrophile 440, 442, 465 bis 467, 484, 485.
 Leukopenie 440, 442, 466, 467, 483—485, 650, 654—656.
 — familiäre konstitutionelle 465—467, 484, 511.
 Leukoplakie 1169.
 Leukopoetisches System 465 bis 474.
 Lichen scrofulosorum 136, 147.
 Licht 1127, 1143, 1145, 1170, 1172, 1173.
 — ultraviolettes 1106, 1127, 1143, 1145, 1172, 1173.
 Lichtempfindlichkeit der Haut 488.
 Lider, Elephantiasis 1136.
 Lidflattern 1057.
 Lidspalte 421.
 LINDAUSche Krankheit 838, 1139, 1140.
 Lingua geographica 601.
 — plicata 682.
 — scrotalis 601.
 Lingulus 97.
 Linitis plastica 589.
 Linkshändigkeit 214, 215, 216, 218, 1022.
 Linse 81, 228, 421, 753.
 Linsenektopie 228.
 Linsenkern 722.
 Lipämie 720.
 Lipodystrophie 700, 704 bis 706.
 Lipoide, Lipoidstoffwechsel 383, 485, 487, 675, 885, 886, 935.
 Lipom, Lipomatose 680, 699 bis 702, 773.
 Lipomatöse Tendenz 680.
 Lipophilie 681.
 Lippe, Tumoren 577, 1125, 1127, 1128, 1157—1159, 1162, 1168.
 Lippen 18, 267, 419, 433, 561, 562, 563, 569, 573, 606, 959, 1143.
 Lippenkerbe 562, 563.
 Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (s. auch Hasenscharte, Gaumenspalte, Wolfsrachen) 210, 527, 561—580, 578—580, 974.
 — amniogene Entstehung 562, 566.
 — exogene Entstehungsmöglichkeiten 577—578.
 — Maus 578.
 Lippenkrebs 1125, 1127, 1128, 1157—1159, 1162, 1168.
 Lippenrot, Einkniff am 568, 569.
 Lobektomien 103.
 Lobus accessorius inferior 98, 99, 100, 107.
 — infracardiacus 98.
 — venae azygos 99—101, 118.
 Locus Kiesselbachii 18.
 — minoris resistentiae, Lungentuberkulose 121 bis 123, 126, 128, 129, 130, 149, 166.
 LÖHLEIN-Niere 878.
 London 708, 716, 743, 780, 830.
 Lordose 888—890.
 LOSSENSche Regel 475, 477, 478.
 Lübeck 425.
 Lues 54, 166, 199, 200, 207, 221, 223, 224, 230, 232, 233, 240, 241, 250, 271, 436, 483, 488, 583, 616, 620, 647, 650—652, 655, 695, 705, 724, 735, 769, 781, 802, 803, 885—887, 903, 906, 1052.
 Luftröhre 65, 66, 68, 69, 576.
 Luftwege, obere 1—91, 92 bis 95.
 — — Katarrh 875, 1045, 1048.
 — — Krebs 1125.
 Lumbago 835.
 Lunge 96, 187, 193, 377, 387, 582, 1067, 1068.
 — Carcinom s. Lungenkrebs.
 — Entwicklung 117, 118, 119.
 — Geschwülste 106, 883, 906, 1082, 1096, 1097, 1125, 1127, 1128, 1132, 1151, 1171.
 — Locus minoris resistentiae 121, 129, 130.
 — Selbstreinigung 186.
 Lungenapparat 96—192.
 Lungenbluten 144, 157, 267.
 Lungencysten 105, 106, 114 bis 118.
 Lungenembolie s. Embolie 262.
 Lungenemphysem 111, 115.
 Lungenentzündung (s. auch Pneumonie) 754, 763, 886, 1068.
 Lungenfunktionsprüfung 97.
 Lungenkavernen s. Kavernen.
 Lungenkrankheiten (s. auch Tuberkulose) 117, 118, 186, 706, 730, 803.
 Lungenkrebs 883, 1125, 1127, 1128, 1151.
 — Schneeberger 906, 1151, 1171.
 Lungenlappung 98—101, 187.
 Lungenmißbildungen 105, 106, 117—119, 219, 1132.

- Lungentuberkulose s. Tuberkulose.
 Lungentumoren, Maus 1082, 1100, 1101, 1105, 1170.
 — Ratte 1082.
 — Säugetiere 1082.
 Lungenzeichnung 96.
 Lupus 133—135, 139—142, 145, 146, 149.
 — erythematodes 136, 140, 141, 147.
 Lymantria dispar 931.
 Lymphadenitis, Lymphadenose 471, 1063, 1064.
 Lymphangiectasis congenita pulmonum 106.
 Lymphatische Diathese 9—12, 634—636, 1057, 1060.
 — Leukämie 468—474.
 Lymphatismus 636.
 Lymphdrüenschwellungen 140.
 Lymphhe, Lymphapparat, Lymphdrüsen, lymphatische Organe 10—12, 120, 140, 371, 428, 634—636.
 Lymphknoten, Sarkome, Ratte 1101.
 Lymphoblastom, Maus 1101.
 Lymphocyten 10, 442, 465, 466, 474, 484.
 Lymphocytose 440, 467, 474, 512.
 Lymphogranulomatose 472, 885.
 Lymphosarkom 472, 1161.
 — Maus 1101.
 Lysin 336.

 Macacus rhesus, Blutgruppen 388.
 Macacusohr 26.
 Macrogenitosomia praecox 942.
 Macromelanophoren 1087, 1089.
 Macrosomia adiposa congenita 944.
 Macula 1137.
 Maculaatrophie 792.
 Maculadefekt 697.
 Magen, Magendarmkanal 258, 267, 387, 438, 440—451, 586—620, 634, 775.
 — Angelhakenform 588, 589.
 — Blutgruppen 377, 378.
 — Form 588—591, 619.
 — Geschwülste 237, 457, 611 bis 620, 712, 832, 906, 978, 1082, 1102, 1125 bis 1130, 1151, 1152, 1154, 1156, 1160 bis 1162, 1166—1170.
 — — Säugetiere 1082, 1102.
 Magen, Lage 586, 587, 589, 619.
 — Lang- 588, 590, 610.
 — Spasmen 593.
 — Stierhornform 588, 589.
 Magenatonie 588, 589, 615, 616.
 Magenausgangsstenose 598.
 Magenblutung 611.
 Magenchemismus 595—603.
 Magendarmblutung 615.
 Magendarmkanal, konstitutionelle Minderwertigkeit 634.
 — Resistenzschwäche 630.
 Magendarmkatarrh 602, 603, 606, 607, 627—637, 643.
 Magendivertikel 620.
 Magenentleerung 590—592, 595, 629, 631.
 Magenkrankungen, Magenleiden 207, 586—620, 626, 663, 736, 848, 1151.
 Magenfunktion 588, 595—600, 605.
 Magengesunde 613—617.
 Magengeschwür 607, 610, 803, 1141, 1170.
 Magenhypertonie 589.
 Magenhypotonie 588, 589.
 Magenkolik 598, 599.
 Magenkrebs 237, 457, 611 bis 620, 712, 832, 906, 978, 1125—1130, 1151, 1152, 1154, 1156, 1160—1162, 1166, 1167, 1168—1170.
 Magenlues, Magensyphilis 616, 620.
 Magenmotilität 604, 610.
 Magenmotorik 592—595.
 Magen, Organminderwertigkeit 597, 615, 616.
 Magenpolypen 1142.
 Magensaft, Magensekretion 333, 364, 365, 380, 440 bis 443, 451, 492, 595—610.
 Magenschleimhaut 590, 597 bis 607, 1141.
 Magenschwäche, konstitutionelle 599—601, 604, 611, 634, 755.
 Magentuberkulose 620.
 Magenvaricen 620.
 Magenverlagerung 586.
 Magenwand 605, 1142.
 Magerkeit 677, 678, 680, 697, 702, 703, 706.
 — epinephrale 702.
 — infantile 702.
 — neurale 702.
 — thyreogene 702.
 Magersucht 674—678, 694, 700, 702, 706, 719, 802.
 — cerebrale 702.
 Magnesium 1130.
 Magyaren 687.
 Mailand 858, 1049.
 Mais, Sterilität 944.
 Makrocyten 442.
 Malaien 72, 233, 975, 1129, 1130.
 Malaria 399, 421, 422, 433, 436, 457, 459, 483, 643, 647, 655, 805, 885, 887.
 Maligne Sklerose s. unter S.
 Mamma (s. auch Brust) 680, 704, 958—962, 1093, 1094.
 — areolata 958.
 — descendens 959.
 — Fehlen der 960.
 — Fibromatosis 1158.
 — globosa 959.
 — Hypertrophie 961.
 — infantile 960.
 — papillata 958.
 — pendens 959.
 — plana 959.
 — pomiformis 959.
 — rigida 959.
 Mammacarcinom s. Carcinom, Mamma-.
 Mammae, akzessorische 421, 959, 1132.
 Mamma-Tumoren 961, 1082, 1103, 1158.
 — Hund 1155.
 — Maus 1089—1102, 1104, 1105, 1116, 1126, 1154, 1163—1172.
 — Pferd 1155.
 — Ratte 1101.
 — Rind 1155.
 — Säugetiere 1082, 1089 bis 1102, 1104, 1105, 1116, 1155.
 Mammatumorstämme 1089 bis 1102, 1104, 1105, 1116, 1164, 1165, 1170, 1171.
 Mandel 9, 10, 11, 12, 19.
 — große 10—12.
 — kleine 10—12.
 Mandschurei 338.
 Manifestationshemmung, Blutgruppen 389.
 Manisch-depressives Irresein 462, 680.
 Mansfeld 185, 186.
 Mantelpavian, Zwillinge 1002.
 Maori, Blutgruppen 339.
 Markhemmung, splenopathische 654.
 Marschhämoglobinurie 487.
 Marsupialia, Tumoren 1080, 1081.
 Masern 8, 54, 72, 103, 119, 688, 732, 738, 876, 903, 1044—1047, 1051, 1057 bis 1062.
 Maskengesicht 656.
 Massachusetts 714, 744.
 Mastdarm, abnorme Ausmündungen 861.
 Mastdarmatresie 624, 850.

- Mastdarmcarcinom 906, 1125, 1127, 1168.
 Mastdarm - Harnröhre - Beziehungen 859, 861.
 Mastfettsucht 231, 679, 680, 686.
 Mastitis 1155, 1170.
 Mastopathie, cystische 1141.
 Maturität 955.
 Maus 11, 57.
 — Alkohol 578.
 — Augendefekte 850.
 — Augenfarbe 1097.
 — Befruchtungstüchtigkeit 944.
 — Bewegungsstörungen 56.
 — Bindegewebstumoren 1101.
 — Blutgruppen 313, 314.
 — Blutzucker 752.
 — Eierstock 979.
 — Epitheliom 1101.
 — Extremitätendefekte 850.
 — Färbung 1097, 1106, 1165.
 — Fettsucht 691.
 — Follikelatresien 979.
 — Geburtsgewicht 1022.
 — Gefäße 194.
 — gelbe 1097, 1098, 1165, 1166.
 — Geschwulsttransplantation 1111.
 — Haarfarbe 1097, 1106, 1165.
 — Hämangiom 1101.
 — Hautkrebs 1103.
 — Hirn 698.
 — Hoden 850, 1082.
 — Hydronephrose 852.
 — Hypodaktylie 850.
 — Hypophyse 1108.
 — Inzuchtumorstämme s. Mammatumorstämme.
 — Klumpfuß 850.
 — Knochentumoren 1101.
 — Krebs 1082, 1089—1102, 1104, 1105, 1116, 1126, 1130, 1154, 1163—1172.
 — — Brustdrüsen- 1089 bis 1102, 1104, 1105, 1116, 1126, 1154, 1163—1172.
 — Kurzschwänzigkeit, Stummelschwänzigkeit 56, 1098, 1101.
 — Lebergeschwülste 1082, 1101.
 — Lippen-Kiefer-Gaumen-spalten 578.
 — Lungentumoren 1082, 1100, 1101, 1105, 1170.
 — Lymphoblastom 1101.
 — Lymphosarkom 1101.
 — Magengeschwülste 1082.
 — Mammatumoren 1089 bis 1102, 1104, 1105, 1116, 1126, 1154, 1163—1172.
 — Mißbildungen 698.
 — Nicotin 979.
 Maus, Nierendefekte 850, 852.
 — Nierendefekte 850.
 — Nierenhypoplasie 850, 852.
 — Nierenzahl 850.
 — Oestrum 979.
 — Ovar 979, 1082, 1108.
 — Polydaktylie 850.
 — Röntgenbestrahlung 850, 852.
 — Sarkom 1082, 1101, 1102, 1105.
 — Schädelmißbildungen 698.
 — Scheckung 1106.
 — Spermatozoen 944.
 — Syndaktylie 850.
 — Teertumoren 1105.
 — Thyreoidea-Tumoren 1082.
 — Tumoren 1080—1082, 1089 bis 1102, 1104, 1105, 1106, 1116—1118, 1126, 1130, 1163 bis 1172.
 — — Lungen- 1170.
 — Tumortransplantation 1107—1110.
 — Zirkulationsstörungen 850.
 Mäuse, Leukämie 474, 1101.
 Mayaindianer 339.
 MECKELSCHE Divertikel 624, 625.
 Mecklenburg 716, 1060.
 Meconium 30.
 Mediastinumtumoren 582, 1161.
 Medulla oblongata 776, 1139.
 Medullarrinne 840.
 Medulloblastom des Kleinhirns 1158, 1159.
 Meerkatze, Blutgruppen 388.
 Meerschweinchen, Anaphylaxie 775.
 — Blutgruppen 313, 314, 379, 381, 388, 391.
 — Carcinom 1082.
 — FORSSMAN-Antigen 336.
 — Geschwülste 1080—1082, 1164, 1166.
 — heterogenetisches Antigen 336.
 — Krebs 1164.
 — Leukämie 474.
 — Ostitis fibrosa 87.
 — Sarkome 1082.
 — Tuberkulose 167.
 — Tumoren 1080—1082, 1164, 1166.
 — Zähne 539.
 Megacolon 104, 585, 622—624.
 Megalocytose 438.
 Megalogastrie 589.
 Megaesophagus 104, 584, 585.
 Mehlkäfer, Mehlwurm 1084.
 Mehrlingsbildung, Gürteltier 1002—1009.
 — Mensch 1012—1036, 1036 bis 1041.
 Mehrlingsbildung, Pferd 999, 1000.
 — Primaten 1002.
 — Rind 330, 995—999.
 — Säugetiere 994—1011, 1011, 1013.
 — Schaf 1000, 1001, 1015.
 — Schwein 1001, 1002.
 — Ziege 1001, 1010.
 Mehrlingsschwangerschaft 961, 1012—1019, 1029.
 Melancholie 763.
 Melanesier 41.
 Melanodermie 421.
 Melanom, Melanose 1087 bis 1089, 1128.
 Melanosarkom 1089.
 Melliturie 707.
 Menarche 459, 690, 703, 704, 955—958, 985, 1015.
 — Früh- 955.
 Mendelproportion 616, 752, 762, 788, 806, 1135.
 MENIÈREScher Symptomenkomplex 14.
 Meningealblutungen 891.
 Meningitis 138, 142, 803, 1069.
 — tuberculosa 131, 133, 137 bis 140, 170, 179.
 Meningocele 575, 836, 839, 840, 1134.
 Meningokokken 1047, 1069.
 Menopause 685, 686, 703, 771, 957, 1159.
 Menorrhagien 977.
 Menses, Menstruation, Menstruationsstörungen 268, 421, 445, 685, 690, 693, 695, 700, 763, 913, 938, 955—958, 979, 985, 1015, 1044, 1060, 1159.
 Menstruation, Erst- 955.
 Merycismus 584.
 Mesenchym (s. auch Bindegewebe) 18, 31, 38, 213, 221, 645, 657, 774, 847, 1079, 1138, 1139.
 — mangelhafte Anlage 4—7.
 Mesenchymchwäche 86, 227.
 Mesenterium commune 621.
 Mesoazygos 99.
 Mesocephalie 41, 540.
 Mesocolon 620, 621.
 Mesoderm 213, 846, 857, 1025, 1139.
 Mesodermopathie 774.
 Mesergie 1048.
 Mesokardie 217.
 Mesoprosopie 64.
 Metastasen, Metastasierung 1087, 1089, 1100, 1111, 1113.
 — Drosophila 1080, 1084, 1085.
 Metastasenlokalisierung, Tuberkulose 143.

- Methylcholanthren 1093, 1104, 1173.
 Methylsalicylat 1095, 1096.
 Mexiko 44.
 Migräne 627, 762, 763, 764, 770, 775, 779—783, 881.
 Mikrocephalus 437.
 Mikrocyten, Mikrocytose 426, 442.
 Mikrogastrie 589.
 Mikroglossie 698.
 Mikrognathie 419.
 Mikromanifestation 569—574.
 Mikromelanophoren 1087.
 Mikrophthalmus 421.
 Mikrospährocyten, Mikrospährocytose 416, 428.
 Mikrotie 45.
 Miktion, Miktionsbeschwerden 853, 855.
 Milch, Mutter- 1171, 1172.
 Milchdrüsen-Geschwülste s. Mamma-Tumoren.
 Milchgebiß 538, 557, 559.
 Milchleistung 329, 330, 996.
 Milchsekretion 1092.
 Milchzahn 414, 532, 543, 558, 577, 578.
 — -Caries 538, 545.
 Milchzahnpersistenz 419, 527, 529.
 Miliartuberkulose 135, 137, 140, 144, 156, 169, 649.
 Milieu, genisches 183, 363, 1097, 1131, 1165, 1166, 1173.
 — soziales s. soziale Lage.
 Milz 268, 387, 417, 422, 424, 427, 428, 446, 453, 455, 459, 486, 487, 620, 642, 654, 655, 656, 793.
 — Fibrosis 655.
 Milzschwellung 651, 655, 656.
 Milztumor 412, 413, 416, 417, 421, 432, 450, 451, 459, 481, 485, 650, 653, 654.
 Minderwertigkeit, kongenitale kardiale 212.
 — konstitutionelle 701.
 — des Magens 597.
 Minderwuchs 700, 704, 802.
 Mineralöle 1081, 1103.
 Mineralstoffwechsel 894.
 Misch-Geschwülste 1079.
 Mischling (s. auch Bastard) 429, 535.
 Mißbildungen 108, 109, 110, 111, 114, 116, 200, 212, 213, 219, 827, 836, 839, 846, 907, 954, 972—974, 1019, 1132—1134.
 — äußerer Gehörgang 43.
 — akardiale 856.
 — Bauchspalte 212, 576, 624, 857.
 — Becken 856, 965.
 Mißbildungen, Blase 847.
 — Brust 960.
 — chemische 791.
 — Doppel- 1024, 1026.
 — Eingeweide- 831.
 — Enddarm- 847.
 — Extremitäten- 831, 698, 974.
 — Finger- 698.
 — Genital- 839, 847, 892, 937.
 — Hals- 41, 42.
 — Herz- 230—284, 827.
 — Hirn- 831.
 — Leber- 1139.
 — Lungen- 105, 106, 117 bis 119, 1132, 1139.
 — Maus 698.
 — Mund-Rachenhöhle 42, 43.
 — Nase 42.
 — Nieren- 827, 852, 879, 892, 893, 895, 899, 901, 904, 1139.
 — Ohr- 43—62.
 — Pankreas- 1139.
 — Perikard- 246.
 — Schädel- 698, 831.
 — schwere körperliche 844.
 — sireniforme 855, 856.
 — Urogenitalsystem 794, 827, 828, 830, 852, 892, 901.
 Mitralinsuffizienz 203, 208, 215, 217, 223, 228, 229, 242.
 Mitralstenose 198, 200, 204, 207, 208, 209, 211, 223, 224, 225, 228, 229, 240.
 — kongenitale 224.
 Mittelhirn-Cysten 726.
 Mittelmeeranämie 435.
 Mittelohr 1, 5, 9, 19, 20, 27 bis 29, 30, 36, 64, 73, 74, 77, 80, 109.
 Mittelohreiterung 64, 65, 72 bis 81.
 Mittelohrentzündung 2, 20, 44, 64, 65, 74.
 Mixovariation 687.
 m/n-Index 387.
 MN-System 383—396.
 Modifikationsfaktoren, -gene (s. auch Nebengene) 182, 183, 184, 266, 1088, 1100.
 Modifikatoren.Modifikationsfaktoren.
 Mönche 257.
 Mohammedaner 1129, 1130.
 Molarisation 533.
 Mollusken, Tumoren 1080.
 Mondgesicht 684, 699, 717.
 Mongolen 196.
 Mongolenfalte 421.
 Mongolentypus 419, 421, 433.
 Mongolismus, mongoloide Idiotie 207, 212, 213, 421, 432, 461, 462, 542, 699.
 Monochorie 997, 1025, 1026.
 Monocyten 440.
 Monomer vererbbare Geschwulstkrankheiten 1131 bis 1146.
 Mononatriumurat 774, 776, 782.
 Monstren, zweiköpfige 849.
 Morbus ADDISON 133, 136, 139, 141, 601.
 — — s. auch ADDISONSCHE Krankheit.
 — asthenicus 636.
 — BANG 647.
 — BANTI 654, 655.
 — BARDET-BIEDL 684, 686, 695—699, 706.
 — BASEDOW 647, 678, 702, 703, 712, 718, 750, 762.
 — BRIGHTII 861, 867, 870, 876, 884, 889.
 — coeruleus 200, 207.
 — CUSHING 684—686, 699, 717.
 — GAUCHER 485, 486, 487.
 — HIRSCHSPRUNG 621—625.
 — maculosus WERLHOFFII 481.
 — NIEMANN-PICK 486, 487.
 — PAGET 1137.
 — RAYNAUD 275—278, 305 bis 308.
 — RECKLINGHAUSEN 701, 1136, 1137, 1138, 1140, 1158.
 — REICHMANN 598.
 — SIMMONDS 646, 702, 703.
 — WEIL 642, 643.
 — WILSON-WESTPHAL-STRÜMPELL 656.
 Morphin, Morphinismus 706, 770.
 Morphologie, synthetische 117, 118.
 Moskau 1062.
 Mozartsches Ohr 26.
 Mückenstich 775.
 Mulatten 411, 414.
 Mulita 1002, 1007.
 MÜLLERSCHER GANG 933.
 Multiple Allelie 266, 322, 323, 325, 326, 334, 343, 347, 348, 562, 575.
 — Allelomorphic s. multiple Allelie.
 — Exostosen s. Exostosen.
 — Geschwülste 1167.
 — Sklerose 750, 901.
 Mumien, Blutgruppen 340.
 Mumpsmeningitis 1046.
 München 397, 772.
 Mund, Mundhöhle 18, 42, 43, 221, 561, 706, 1082, 1130, 1152.
 Mundhöhle, Geschwülste 1082, 1130, 1152.
 — — Säugetiere 1082.
 — Säugetiere 1082.
 Mundhöhlenkrebs 1130, 1152.

- Mund-Rachenhöhle, Mißbildungen 42, 43.
Muskelatrophie 1137.
— neurale 944.
— neurotische 462.
— progressive 242, 243.
Muskeldefekte 700.
Muskel dystrophien 423, 427, 799.
Muskelgeschwülste 231.
Muskelhypertonus 851, 852.
Muskelkrämpfe 777.
Muskelrücken 620.
Muskelrheumatismus 781, 783.
Muskelschwäche 421, 701, 719.
Muskulär s. Körperbau, athletischer.
Muskulatur 7, 120, 210, 258, 260, 455, 704.
— Unterentwicklung 967, 968.
Mutabilität, somatische 1138, 1140, 1169.
Mutable Gene 1113.
Mutation 54, 334, 339, 340, 343, 347, 348, 354, 360, 425, 436, 447, 477, 480, 676, 687, 696, 705, 714, 758, 766, 783, 789, 801, 807, 808, 939, 944, 954, 981, 982, 983, 1090, 1110, 1112, 1113, 1125, 1133, 1135.
— Krebs als somatische 1112, 1113, 1121.
— letale 982.
— semiletale 982.
— somatische 1110, 1136, 1138.
— — Krebs als — 1112, 1113, 1121.
Mutationsrate 983.
Mutationstheorie der Geschwulstgenese 1113, 1136.
Mutationszentrum 339.
Mutieren, gerichtetes 1113.
Mutter, Alter der — 1015, 1016, 1017, 1093.
Mütterlicher Erbgang 1099 bis 1101.
Muttermilch 1171, 1172.
Myeloblasten-Leukämie 468 bis 474, 484.
Myelodysplasie 908.
Myeloische Leukämie 468 bis 474, 484.
Myelose 439, 440, 471, 472.
Myodegeneratio cordis 201, 220, 230, 231, 237, 240, 731.
Myokarditis 199, 220, 221, 230, 231, 237.
Myokardschädigungen 206, 220, 230—231, 232, 237, 238, 286.
Myome 975, 976, 977, 983, 1129, 1158, 1159.
Myomfamilien 977.
Myopie 228, 421, 697, 754.
Myotonia atrophica 7.
Myotonische Dystrophie 799.
Myxödem 212, 421, 601, 678, 683, 718.
Myxoneurosis intestinalis membranacea 627.
Nabelbruch 576, 756.
Nabelschleife 587, 620.
Nabelschnur 375, 577, 1019.
Nabelschnurblut 428, 1050.
Nachbarschaftsstreuung 153, 162, 163.
Nachgeburtblutung 967.
Naevi 106, 265, 421, 1136, 1138, 1154.
— anaemici 1136.
Naevus vasculosus 265.
Nägel 210, 267, 459, 530, 785, 791, 792.
Nägelbeißen 914.
Nagelcapillaren 606.
Nagetiere, Blastomeren 1026.
— Tumoren 1080, 1081, 1082, 1123.
— s. auch Maus, Ratte usw.
Nahrungsaufnahme 680.
Nahrungswirkung, spezifisch-dynamische 681.
Napoleon 1154.
Narkolepsie 694, 802.
Nase 17, 20, 21, 22, 28, 29, 31, 32, 39, 65, 66, 73, 107, 108, 109, 110, 186, 276, 419, 433, 704, 785.
— Mißbildungen 42.
— Rind 996.
Nasenbluten 18, 19, 267, 459, 760, 868, 881, 891, 937.
Nasenbreite 21.
Nasenflügel 21, 22, 561.
Nasenform 20, 21.
Nasenhöhe 21.
Nasennebenhöhlen 28, 29, 31, 32, 34, 35, 65, 66, 73, 106, 107, 109.
Nasenrachenkatarrh 876.
Nasen-Rachenraum 634, 635.
Nasentrücken 21, 22, 419, 433.
Nasenschleimhaut 14, 16, 19, 30, 31.
Nasenseptum 18, 22—24, 266, 267, 561.
Nasenspitze 21, 22, 136.
Nasentiefe 21.
Nasenzwurzel 21, 419, 421, 433.
Nassesse Regel 475, 477, 479.
Nates, Fettspeicherung 680.
Naturvölker 41, 252.
— Geschwülste 1128.
Nebengene (s. auch Gene, Modifikations-) 443, 676, 764, 1138.
Nebenhodentuberkulose 139.
Nebenhöhleenerung 885.
Nebenniere 423, 430.
Nebenniere 212, 271, 421, 446, 461, 707, 723, 871, 942, 1092, 1132.
Nebennierenangiome 1139.
Nebennierencysten 1139.
Nebennierenatrophie 141.
— Überfunktion 719.
Nebennierenhypertrophie 725, 935.
Nebennierenrindenfettsucht 683, 684.
Nebennierenrindenhormon 685.
Nebennierenrindenhyperplasie 938, 941, 946.
Nebennierentuberkulose 139.
Nebennierentumoren 934, 937, 1139.
Nebenschilddrüse 89, 536, 794.
Neger 21, 44, 71, 196, 225, 232, 233, 246, 248, 252, 271, 339, 340, 353, 391, 392, 414, 427—429, 439, 486, 535, 540, 547, 715, 831, 837, 952, 959, 975, 1044, 1054, 1061, 1128—1130.
Negersäugling 959.
Negertypus 419, 421.
Negritisch-orientalische Rasse 547.
Negroider Typus 433.
Nematoden 1102.
Nephralgie hématurique 890.
Néphrite épithéliale 871, 872.
— hypogénétique 892.
— oedémateuse 887.
Nephritis 162, 163, 227, 253, 457, 706, 737, 853, 861 bis 884, 886, 887, 889 bis 899, 900, 901, 923, 926, 1063, 1064.
— Herd- 862, 875, 878, 887, 894, 901, 924.
— hypogenetische 861, 865, 869, 879, 888, 892 bis 893, 894, 901, 926.
— Scharlach- 836, 868, 872 bis 874, 876, 877, 1064.
— Schwangerschafts- 898.
Nephrolithiasis 780, 792, 794, 798.
Nephrome, embryonale 905, 906, 1154.
Nephropathia gravidarum 863, 864.
Nephroptosis 848.
Nephrose 706, 861—863, 885 bis 888, 925.
— Hydro- 104, 828, 830, 847, 850—855, 879, 890, 894, 896, 899, 904.
— Lipoid- 885, 886.
— nekrotisierende 885, 887.
— Pyo- 897, 899.

- Nephrose, Quecksilber- 885, 888.
 Nephrosklerose 253, 861, 862, 870, 878—884, 892, 901, 924.
 Nephrotisch-glykosurischer frühinfantiler Zwergwuchs 793, 794.
 Nerven, Ciliar- 1137.
 Nervenfasern 1137.
 Nervenleiden 769, 907, 912, 913, 915.
 Nervensystem 636, 678, 681, 682, 723, 909, 914, 1066.
 — Angiomatosis des Zentral- 837, 838.
 — sympathisches 233.
 — — Geschwülste 1138.
 — vegetatives 222, 237, 238, 242, 245, 877.
 Nervosität 238, 594, 595, 628, 637, 701, 709, 713, 750, 794, 796, 909.
 Nervöse Belastung 636, 913.
 — Durchfälle 627.
 — Herzstörungen 222, 223.
 Nervöser Darm 627.
 — Magen 634.
 Nervus acusticus s. Hörnerv.
 Nesselfieber 764, 782.
 Netz 624.
 Netzhaut 1139, 1140.
 — Pigmentdegeneration 56 bis 58, 487, 684, 696—699, 788.
 Netzhautablösung 137.
 Netzhautgliom 1145, 1146, 1164.
 Neugeborene 119, 641, 686, 829, 830, 833, 837, 839 bis 841, 844, 856, 952, 963, 964, 1050, 1051, 1065, 1124, 1132.
 — Blutgruppen 347, 350, 351, 354, 357, 360—362, 374 bis 376, 379, 386.
 Neuralgie 769.
 Neurallergie 594, 909.
 Neurasthenie 245, 246, 546, 594, 595, 636, 637, 712, 852, 912, 915.
 — sexuelle 709, 723.
 Neurinome 1137, 1138.
 Neuroarthritismus 677, 753, 756, 764.
 Neuroblastom der Retina 1145, 1146, 1159.
 Neurodermitis 796.
 Neurofibrome, Neurofibromatose 701, 1136—1138, 1140, 1158.
 Neurokrinie 800.
 Neurome des Auges 1138.
 Neuropathie 278, 583, 584, 594, 595, 598, 694, 699, 709, 713, 742, 749—751, 796, 798, 852, 915, 916.
 Neuro-psychasthenische Diathese 594, 595.
 Neurosen 13, 220, 238, 245, 246, 588, 602, 604, 693, 750, 760, 763, 907, 915.
 — Zwangs- 595.
 New York 397, 597, 714—716, 1052, 1055.
 Nicht-Ausscheider 378—383, 386.
 Nicotin (s. auch Rauchen) 63, 222, 232, 234, 239, 257, 979—980, 982.
 — Maus 979.
 Niederlande 955.
 Niederländisch-Indien 887, 1129.
 Niedersachsen 957, 963.
 Niederschlagskrankheiten 776.
 NIEMANN-PICKSche Krankheit 486, 487.
 Niere 212, 251, 254, 267, 377, 380, 381, 387, 717, 722, 772, 774, 775, 791, 793, 800, 824, 825, 835, 856, 862, 863, 871, 877 bis 879, 887, 889—892, 1132.
 — Amyloid- 885.
 — -Arteriolen 863, 878.
 — Arteriosklerose 249.
 — Becken- 210, 845, 847, 848.
 — Cysten 106, 212, 231, 423, 828—846, 856, 865, 891 bis 894, 899, 919—921, 1132—1134, 1139, 1169.
 — Discus- 845.
 — Doppel- 851.
 — Entwicklungsstörungen 827—861, 918.
 — Fehlen einer 850.
 — gedrungene 844.
 — gesenkte 848.
 — gestreckte 844.
 — Hufeisen- 845—847, 901.
 — Hypogenese 892, 893, 899.
 — infektiöse Erkrankungen 900—905, 927.
 — Kaninchen 867.
 — Klumpen- 845.
 — Kuchen- 845, 848.
 — Lang- 850.
 — Lappung, persistierende fetale 844.
 — LÖHLEIN- 878.
 — normale Eigenschaften 824—826, 918.
 — palpable 825, 848.
 — Pilzform 845.
 — Säugetiere 867, 1082.
 — Schildform 845.
 — Schrumpf- 250, 251, 254, 774, 830, 847, 851, 862, 866, 870, 876, 877, 879, 880, 881, 882, 885, 892, 894.
 Niere, Schrumpf-, genuine 864, 879, 880, 882—884.
 — — gichtische 880.
 — — hypernephrotische 895.
 — — pyelonephritische 879, 892, 901.
 — — sekundäre 864—872, 880, 881, 884, 896 bis 899, 901.
 — Stauungs- 888.
 — überzählige 851.
 — Verschmelzungs- 836, 846, 847.
 — Wander- 795, 847—849, 854, 855, 890, 904.
 — Zwerg- 850.
 Nierenabsceß 878, 900, 901.
 Nierenadenome 838, 905.
 Nierenaplasie 832, 847, 849, 852, 892.
 — Maus 852.
 Nierenbecken 825, 832, 833, 845—847, 850—855, 876, 901, 902, 905.
 Nierenbeckenentzündung 853, 879, 892, 900—904.
 Nierenbeckenform 825.
 Nierenbeckenhypertrophie 897.
 Nierenbeckenspaltung 853 bis 855.
 Nierenblutungen 730, 890, 891.
 Nierencarcinom 905, 1127.
 Nierendefekte, Maus 850, 852.
 Nierendystopie 846, 847, 901.
 Nierenentzündung s. Nephritis; s. Nephrose.
 Nierenfibrom 905.
 Nierenform 824, 825, 828, 844 bis 847.
 Nierenfunktion 800, 801.
 Nierengefäße 825, 863, 877, 878, 884, 892.
 Nierengeschwülste 231, 838, 901, 905, 906, 927, 1082, 1127, 1140.
 — Säugetiere 1082.
 Nierengewebe 825, 828—844, 863, 877, 879, 884, 892, 894, 899, 904, 905, 1133.
 Nierengröße 828, 849—851.
 — Maus 850.
 Nierenhüllen 900, 901.
 Nierenhyperplasie 850.
 Nierenhypoplasie 829, 850, 852, 893.
 — Maus 850, 852.
 Niereninfarkte 890.
 Niereninsuffizienz 777, 861, 864, 879, 885, 892—894, 897.
 Nierenkolik 589, 593, 777, 792, 795, 796, 798, 830, 833, 891.
 Nierenkrankheiten, Nierenleiden 795, 798, 832, 836, 837, 841, 880, 882, 883, 891, 895, 900—905, 972, 1019.

- Nierenkrankheiten, hämatogene 824, 861—899, 901, 923.
 Nierenlage 828, 846, 847, 901.
 Nierenlänge 847.
 Nierenlappenbildung 825, 892.
 Nierenmangel 849.
 Nierenmißbildungen 827, 852, 879, 892, 893, 895, 899, 901, 904, 1139.
 Nierennische 848, 849.
 Nierensarkome 905.
 Nierenschwelle 706, 707, 711, 720.
 Nierensteine, Nierensteindiathese 636, 719, 763, 764, 780, 792—798, 821, 833, 835, 837, 866, 890, 901.
 Nierentuberkulose 137, 139, 141, 144, 833, 848, 900, 903—905.
 Nierenvergrößerung 837.
 Nierenverlagerung 845, 847, 852.
 Nierenzahl, -Überzahl 828, 849—851, 892.
 — Maus 850.
 Nomaden 540, 776.
 non-disjunction 347, 1112.
 Nordische Länder 140, 449.
 — Rasse s. unter R.
 Normalantitoxin 1050.
 Normalbevölkerung s. Durchschnittsbevölkerung.
 Normaltypus 97.
 Normochlorämischer Diabetes insipidus 808.
 Norwegen 965, 977, 978, 1013, 1014, 1031, 1148, 1060, 1066.
 Nosophobie 719.
 Nosos 1042.
 Nucleine 675, 775.
 „Nudeln“ 687.
 Nykturie 855.
 Nystagmus 699, 723.

 Oberbrust 959.
 Oberkiefer 704.
 Oberlippe 561, 569, 573, 1143.
 Oberschenkel 680, 683, 685, 704.
 Obstipation 622, 624—628, 650, 663, 647, 651, 750, 755, 782.
 — hyperkinetische (spastische) 625, 628.
 — hypokinetiche (atonische) 625.
 — konstitutionelle 625.
 — spastische 625, 628.
 Obstruktionsikterus 640.
 Ochronose 785, 790, 791.
 Odontochronose 537.
 Ödem 650, 680, 701, 782, 861 bis 864, 867, 868, 871, 873, 878, 885—887, 896, 970.
 — angioneurotisches 782.
 — Haut- 598.
 — QUINCKESches 598, 599, 781, 782.
 Ödembereitschaft 680.
 Oesophagitis 582, 583, 584, 603.
 Oesophagotrachealfistel, kongenitale 582.
 Oesophagus 7, 13, 14, 582 bis 586, 602.
 — Anomalien 582—586.
 — Geschwülste 582, 907, 1125, 1127—1129, 1130, 1154.
 — neuro-muskuläre Störungen 583—584.
 Oesophaguscarcinom 907, 1125, 1127, 1128, 1130, 1154.
 Oesophagusdilatation 583, 584, 585, 622.
 Oesophagusdivertikel 582, 584, 585, 586.
 Oesophaguspassage 590, 591.
 Oesophagusspasmus 13, 14, 583.
 Oesophagusstenose 206, 582.
 Oesophagusvaricen 583, 645.
 Oestrogene Hormone 938, 1103, 1112.
 Oestron 1104.
 Oestrum, Maus 979.
 Offener Biß 557.
 Ohr 1—91, 92—95, 276, 421, 437.
 — DARWINSches 26.
 — Gehörgang (s. auch Gehörgangsatresie) 2, 9, 45, 46, 74, 77, 79.
 — Mißbildungen 43—62.
 — Mozartsches 26.
 Ohrbasis 24.
 Ohrbreite, morphologische 24.
 — physiognomische 24.
 Ohrcarcinom 1162.
 Ohren, abstehende 25.
 Ohrensausen 14, 18.
 Ohrfistel 43.
 Ohrindex 24, 25.
 Ohrlänge, physiognomische 24.
 Ohrläppchen 24, 25, 26, 43, 421.
 Ohrmuschel 24, 25, 26, 43, 45, 46, 421, 575, 785, 973.
 Ohrtrompete 64.
 Oldenburg 425.
 Oligochromämie 655.
 Oligocythämie 655.
 Oligohydramnion 973.
 Oligomenorrhöe 783, 984.
 Oligurie 695, 801, 864, 879, 907.
 Omagra 771.
 Onkoregulation 800.
 Oocyte 1027, 1029, 1034, 1035.
 Oponin 336.
 Opticusatrophie 695, 698, 897.
 — LEBERSche 794.
 Orang-Utan, Blutgruppen 317, 388.
 Organdisposition 149, 182, 901, 1082, 1083, 1113, 1169.
 — Krebs 1169, 1170.
 Organisationsfeld 699.
 Organisator 699.
 Organminderwertigkeit 1—4, 137, 183, 589, 597, 615, 616, 628, 695, 904, 916, 1169, 1172, 1173.
 Orient 1129.
 Orificalgänge 859.
 OSLERSche Krankheit 18, 19, 266—269, 299—302, 892, 967.
 Osmanen 687.
 Ossifikation 5, 6, 7.
 Osteoarthritis deformans 785, 790.
 Osteoplasten 5.
 Osteochondrosarkom 705.
 Osteodysplasia exostotica 1135.
 Osteodystrophia fibrosa 83, 86.
 Osteogenese 1136.
 Osteogenesis imperfecta 5—6, 106.
 Osteomalacie 421, 958.
 Osteomyelitis 483, 734, 736, 900, 1140.
 Osteopathien, renale 893.
 Osteoporose 684, 1137.
 Osteosarkom 1161.
 Osteosklerose 7, 86.
 Otitis 73.
 — chronica metaplastica 83.
 — deformans 802.
 — fibrosa 83, 88, 732.
 — — Hund 87.
 — — Kaninchen 87.
 — — Meerschweinchen 87.
 Östradiol 1104.
 Otitis 72, 73, 1063, 1064.
 — media 423, 430, 869, 876, 886, 1063.
 Otosklerose 1, 2, 3, 5, 47, 83—92, 423, 704, 705.
 — circumscripte 84, 85.
 — diffuse 84.
 — Huhn 86, 87.
 Ovalärformen der Erythrocyten 442.
 Ovalocyten, Ovalocytenanämie 411—416, 421, 422, 428, 433, 462, 468, 492 bis 493.
 Ovarialeysten 423, 837, 841, 942, 976.
 Ovarialtumoren, Fetus 975.
 Ovarialinsuffizienz 738, 984.

- Ovariektomie 1093.
 Ovarielle Fettsucht 685.
 Ovarium 421, 445—448, 457, 802, 931, 932, 934, 935, 937, 942, 954, 955, 965, 980—983, 1094.
 — Aplasie 960.
 — Carcinom 1152, 1159, 1168, 1169.
 — Dermoide 973—976, 1154.
 — Funktion, Dysfunktion 958, 967, 974, 975, 976, 979.
 — Maus 979, 1108.
 — — Tumoren 1082
 — Minderwertigkeit 750.
 — Tumoren 837, 975, 976, 1082, 1112, 1125, 1126, 1152, 1159, 1168, 1169.
 — — Maus 1082.
 — — Ratte 1082.
 — — Säugetiere 975, 1082.
 — — Unterfunktion 967.
 Ovotestis 931, 933, 934.
 Ovulatio, Ovulation 994, 999, 1002, 1010, 1023, 1027.
 — biovarialis 1024.
 — uniofollicularis 1024.
 — uniovarialis 1024.
 Ovulation, erste 955.
 Ovulum s. Ei.
 Oxalate, Oxalsäurestoffwechsel 795, 797.
 Oxalatgicht 776.
 Oxalurie, Oxalatsteine Oxalatiathese 780, 792, 796 bis 798, 889, 903.
 Oxyuren 634.
 Ozaena 1, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 91.
 — anidrotische 69.
 Ozaenaschädel 69.
 Ozeanien 44, 71, 959.
- Palästina 1129.
 Palatoschisis 846.
 Pallidum 699.
 Pankarditis 221.
 Pankreas 387, 591, 707, 717, 722, 723, 726, 734.
 — Angiome 1139.
 — Mißbildungen 1139.
 — Sklerose 725, 871, 872.
 Pankreas carcinom 1159, 1160.
 Pankreaszysten 830, 831, 836, 837, 838, 1133—1139.
 Pankreatitis 725.
 Pankreatogene Fettsucht 683.
 Panmixie 714.
 Panmyelophthie 466, 483 bis 485, 519—521.
 Papierfrucht 1018, 1035.
 Papilla u. optici 1136.
 — Vateri 620.
- Papillarmuster 398, 1054, 1066.
 Papillome, Blasen- 906.
 — Kehlkopf- 1158.
 — Nieren 905.
 — Ureter- 906.
 Parabiose 1107.
 Parodontose 537, 545—549.
 Paraffinindustriearbeiter 1127.
 Paraffinkrebs 906.
 Paralyse, progressive 250, 748, 766, 781, 803.
 Paralysis agitans 444.
 Paranephritis 890, 900, 901.
 Paranephritischer Absceß 900, 901.
 Paranoide Demenz 712, 749.
 Parasitäre Geschwulstbildung 1102, 1103.
 Parästhesien 440, 442, 884.
 Parathyreoidea 89, 536, 794.
 Paratyphus 900, 1047.
 Parenchym 645, 653, 657.
 Parenchymlase 661.
 Paris 795, 952.
 Parkinsonismus 754, 755.
 Parodontitis, Parodontopathie 546—548.
 Parotiscarcinom 1162.
 Parotitis 381, 903, 1046, 1058, 1059.
 Pastöse Veranlagung 12.
 Paternitätsfragen 390.
 Pathergie 774.
 Pathomorphose 1048.
 Pathos 1042.
 Paukenhöhle 28, 30, 35, 37, 39, 45, 46, 73, 74.
 Pedes plani 266.
 PELGER-HUETSche Kernanomalie der Leukocyten 467, 468, 512, 513.
 Peludo 1007, 1008, 1010.
 Pendelherz 220, 222, 258.
 Penis 828, 856, 860, 902.
 — akzessorische Gänge 859.
 — Mißbildungen 839, 940.
 Peniscarcinom 906, 1129.
 Penishypospadie 860, 941.
 Penisschaftepispadie 859.
 Pentosurie 770—771, 817.
 Pepsin 365.
 Peptische Geschwüre 610.
 Peracidität 599, 603.
 Pergamentschädel 5.
 Periarthritis nodosa 232.
 Peribronchitis 102.
 Perikard, Perikarditis 162, 220, 221, 228, 246, 288, 867.
 Pericholecystitis 665.
 Perinephritis 890, 900, 901.
 Periost 1135, 1137.
 Periphlebitis retinae 137, 270.
 Periplaneta 1102.
 Peristaltik 590, 592, 597, 619.
 Peritonitis 133, 138, 139, 760, 886.
- Permeabilität der Darmwand 626.
 Perniciosa, Bothriocephalus- 438.
 — perniziöse Anämie 425, 438 bis 445, 448—451, 465 bis 474, 486, 503—506, 601, 602, 607.
 — Sprue- 438.
 Perniciosaartige, konstitutionelle familiäre Kinderanämie 437, 438, 503.
 Pertussis s. Keuchhusten.
 Peru, Peruaner 44, 45, 339.
 Pes equinovarus 846 (s. auch Klumpfuß).
 Pest 1123.
 Pferd, Antitoxine 1050.
 — Araber- 687.
 — Ausscheider 379.
 — Blutgruppen 313, 316, 318, 324—330, 365, 369, 370, 373, 379, 381, 382, 388, 392.
 — Chorion 1010.
 — Eihautbefund 999, 1010.
 — Fehlgeburt 999.
 — Frühgeburt 999.
 — Geschwülste 1080, 1082, 1155.
 — Intersexualität 934.
 — Mammageschwülste 1155.
 — Sarkome 1082.
 — Serum 1050.
 — Speichel 365, 373, 379, 381, 382.
 — Vaterschaftsnachweis 328.
 — Zwillinge 330, 999, 1000, 1010.
 — Zwillingdiagnose 1010.
 — Zwillingsträchtigkeit, -anlage 1000, 1010.
 Pflasterepithelcarcinome 1125.
 Pfortader, Mißbildungen 583.
 Pfortaderkreislauf 583.
 Phagocytose 368, 376.
 Pharynx, Pharyngitis 18, 66, 69.
 Pharynxcarcinom 1160.
 Phenylalanin 784.
 Philadelphia 756.
 Philippinen 339, 1055.
 Philtrum 576.
 Phimose 851, 901, 943.
 Phlebektasien 18, 264, 265, 268.
 Phlebitis 137, 272, 738.
 — migrans 272.
 — retinae 137.
 Phlegmatiker 678.
 Phlorrhizin 706.
 Phosphaturie 792, 795, 796, 903.
 Phosphor, Phosphorstoffwechsel 640, 643, 646, 647, 792, 795, 796, 893, 979 bis 982, 903.
 Phrenicusexhairese 158.

- Phthise 121, 140, 143, 147, 156, 157, 159, 160, 757.
— intracanaliculäre 143.
— kavernöse 121.
— Pubertäts- 147.
- Pigment, Pigmentation, Pigmentanomalien 82, 89, 329, 330, 398, 399, 421, 437, 446, 547, 675, 704, 719, 785, 793, 942, 996, 1043, 1053, 1061, 1066, 1089, 1097, 1128, 1130, 1131, 1136 bis 1138, 1142, 1165, 1166.
- Pigmentdegeneration der Netzhaut 56—58, 487, 684, 696—699, 788.
- PIGNETScher Konstitutionsindex 255.
- Pilzerkrankungen 583, 643, 646.
- Pineale Fettsucht 683, 684.
- Pinguicula 485.
„Piqure“ 706.
- Pituitrin 799, 800, 809.
- Placenta 365, 375, 376, 378, 1005, 1007, 1019, 1020, 1027, 1029.
- Plasma 348, 371.
- Plasmatische Vererbung 1098, 1099, 1126.
- Plasmodien, Malaria- 399.
- Plasmoditrophoblast 1024.
- Plattenepithelcarcinom 1082, 1143.
- Plattfuß 227.
- Platyopocilus 1086—1089.
- Pleiotropie 370, 912.
- Plethora 1019.
- Pleura, Pleuritis 133, 135, 137, 138, 140, 141, 142, 157, 218, 228.
- Pleuritis exsudativa 133, 135, 137, 138, 140, 141, 142.
— mediastinalis 138.
- Pluriglanduläre Insuffizienz 421.
- Pneumatisation 28, 32—41, 65, 72, 73, 80.
- Pneumokokken 9, 365, 376, 886, 1067.
- Pneumokoniose 185.
- Pneumonie 9, 103, 105, 109, 119, 147, 186, 204, 218, 643, 708, 730, 731, 738, 749, 774, 835, 882, 1047, 1057—1061, 1067, 1068.
- Pneumonieren 118.
- Pocken 8, 1043—1044, 1046, 1051, 1123.
- Podagra 771—784.
- Poikilocytose 438, 442, 448.
- Polen 742, 952.
- Poliomyelitis 8, 397, 1047, 1064—1066.
— Papillarmuster 1066.
- Pollakisurie, Pollakurie 855, 907, 908, 910, 915, 916.
- Polyallelie (s. auch multiple Allelie) 2.
- Polyarthritis 227, 229, 483, 735, 736, 866.
- Polychromasie 442.
- Polycystische Nierenentartung 836, 839, 844, 1132.
- Polycythämie 421, 422, 429, 430, 433, 435, 446, 450 bis 465, 473, 508—511.
- Polydaktylie 212, 423, 566, 569, 574—576, 684, 696, 698, 699, 807, 836, 838, 839, 974, 1133.
— Maus 850.
- Polydipsie 798, 799, 804, 809, 871, 894, 896, 898.
- Polyembryonie 1010, 1023.
- Polyfaktorielle Vererbung s. Polymerie.
- Polyglanduläre Insuffizienz 421, 601.
- Polyglobulie 200, 417, 451, 461.
- Polygnotus minutus 1010.
- Polymastie 946, 961.
- Polymenorrhöe 984.
- Polymerie 90, 464, 573, 748, 969.
- Polymorphe Vererbung 699.
- Polynesier 41.
- Polyneuritis 488, 762.
- Polyovulation 994, 999, 1002, 1010, 1023.
— Schwein 1010.
- Polypen, Polyposis 65, 66, 73, 107, 219, 423, 906, 1141, 1142, 1145, 1164, 1167, 1169.
— adenomatöse 1141, 1167.
— Blasen- 906.
— Darm- 1141, 1142, 1145.
— Harnröhren- 906.
— Magen- 1142.
- Polyphagie 589.
- Polyphänie 266, 677, 751, 1136.
- Polyposis nasi 219.
— recti 1141.
- Polyurie 728, 798—804, 806, 809, 871, 894, 896, 898, 899, 916.
- PONCETSche Erkrankung 137, 138.
- Populationsstatistik 343, 348.
- Porphyrie, Porphyrinurie 423, 488—489, 674, 524, 525.
- Portiocarcinom 978.
- Potator, Potus s. Alkohol.
- Potential, elektrisches 1092, 1093.
- Potenz 773, 783.
- Präcancerosen 905, 1140 bis 1147, 1164, 1169, 1172.
- Prädiabetes 724, 725.
- Prag 707.
- Präkoma 731, 739.
- Präolarisation 533.
- Praopus 1007.
- Präpubertät 684, 685, 955, 958.
- Präputium 859, 943.
- Präsenilismus 753.
- Präzipitation 335, 364, 368, 376.
- P-Receptor 391, 395.
- Presence-absence-Hypothese 333, 334.
- Present day chlorosis 447.
- Preußen 713, 754.
- Primärkomplex 162, 168.
- Primaten 98, 99, 1003.
— Blutgruppen 388.
— Mehrlingsbildung 1002.
— Tumoren 1080, 1081.
- Primelekzem 763.
- Primiparae 1017.
- Primitive 339.
— Krebs 1128.
- Probandenmethode, WEINBERGSche 1030.
- Processus vermiformis s. Appendix.
- Prodentie 419.
- Progenie 549, 550.
— Hund 551.
- Prognathie 419, 554, 556.
- Progressive Paralyse 250, 748, 766, 781, 803.
- Prolan 422.
- Prolaps 848.
- Prostatacarcinom 1129, 1141, 1152, 1160, 1163, 1167.
- Prostatahypertrophie 901, 902, 906.
- Protein 383.
- Proteus-Bacterium 660, 900.
- Protoplasma, Erkrankungen des 677.
- Protrusio bulbi 419, 433.
- Pruritus 651, 763.
- Psammom 1154.
- Pseudoarrhenie 931.
- Pseudodominanz 746, 766, 771.
- Pseudohermaphroditismus (s. auch Scheinzwitter) 860, 931, 933, 935—939, 941 bis 943, 946.
- Pseudomucineystome 975.
- Pseudonephrosen 885.
- Pseudosklerose, WESTPHAL-STRÜMPPELLSche 656.
— WILSONSche 656, 657.
— WILSON-WESTPHAL-STRÜMPPELLSche 656.
- Pseudothelie 931.
- Psoriasis 421, 694, 719.
- Psychasthenie 594, 595.
- Psychische Störungen 58, 717, 907—909, 912, 914.

- Psychopathie 106, 245, 246, 595, 682, 699, 701, 750, 751, 798, 907, 909, 913.
 Psychosen 58, 717, 907.
 Ptosis 212, 455, 848.
 Pubertas praecox 684, 934, 941—943.
 Pubertät 13, 16, 18, 44, 63, 86, 119, 147, 156, 162, 222, 224, 264, 445, 447—449, 685 bis 687, 694, 696, 727, 773, 888, 889, 893, 908, 912, 941, 952, 953—957, 985, 1051, 1067.
 Pulmonalinsuffizienz 223, 942.
 Pulmonalstenose 198, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 207, 208, 209, 212, 223.
 Puls 195, 196, 238, 239, 241, 242, 243, 270, 700.
 Pulsionsdivertikel 14, 585, 586.
 Pupille 421, 462.
 Purinstoffwechsel 795.
 Purpura 655.
 Putrescin 792.
 Pyämie 9, 900.
 Pygaera, Tumoren 1086.
 Pygopagie 849.
 Pykniker, pyknischer Habitus 12, 31, 66, 70, 250, 254, 260, 547, 588, 604, 610, 677, 679, 717, 750, 755, 772, 773, 794, 798.
 Pylorus 588, 589, 593, 594, 595, 597, 607, 608, 611, 618, 628, 661, 1160, 1168.
 Pyloruscarcinom 1160, 1168.
 Pylorushypertrophie 593 bis 595.
 Pylorusspasmus 593—595, 611.
 Pylorusstenose 594, 597.
 Pylorustumoren 593, 1160, 1168.

Q-Receptor 394.
 Quadratschädel 419.
 Quantitätstheorie, GOLDSCHMIDTSche 480.
 Quecksilber, Quecksilberschädigungen 706, 885, 887, 888, 979—982.
 Quecksilberarbeiterinnen 980.
 Quecksilbernephrose 885, 888.
 Quecksilberüberempfindlichkeit 887, 888.
 QUINCKESches Ödem 598, 599, 781, 782.

Rachen, Rachenorgane 9, 10, 11, 221, 634, 862.
 Rachenkatarrh 62.
 Rachenring, lymphatischer 227, 863, 877.

Rachitis 205, 431, 435, 457, 536, 557, 793, 832, 893, 899, 966, 967, 982, 1052, 1067, 1134, 1135.
 — hypophosphatämische 793, 794.
 — renale 893, 895, 897, 898, 899.
 Rachitisbecken 966.
 Rachitisdisposition 537.
Radium, Radiumstrahlen 982 bis 984, 1106, 1127, 1171, 1173.
 Radiumkrebs 1151.
 Raphegänge am Penis 859.
Rasse 41, 196, 225, 232, 233, 248, 252, 264, 268, 271, 277, 329, 426, 429, 449, 476, 514, 538, 539, 547, 676, 687, 711, 716, 771, 776, 795, 825, 831, 858, 887, 909, 952, 959, 962, 967, 968, 970, 971, 975, 978, 1014, 1015, 1022, 1044, 1054, 1055, 1061, 1156.
 — alpine 711, 959, 965, 1130.
 — dinarische 25, 687.
 — fälische 687, 776.
 — gelbe 71, 72, 414, 426, 439, 476, 477, 489, 958, 959, 1128.
 — hamitische 547.
 — und Krebs 1128—1131.
 — mediterrane 436, 711, 1130.
 — Neger s. Neger.
 — negritische 547.
 — nordische 399, 687, 700, 716, 776, 959, 965, 1130, 1167.
 — orientalische 547.
 — ostische 687, 965.
 — pathologische 676.
 — protomorphe 958.
 — schwarze (s. auch Neger) 426, 476, 489, 909, 958, 1061.
 — vorderasiatische 25.
 — weiße 196, 958, 959, 962, 975.
Rassenbiologischer Index 345.
Rassendisposition 676, 687, 716.
Rassenhygiene 213, 219, 238, 269, 427, 445, 480, 482, 687, 724, 752, 768, 791, 794, 824, 882.
 — Cystenniere 844.
 — Diabetes insipidus 809.
 — — mellitus 767.
 — enges Becken 965.
 — Epispadie 860.
 — Gicht 783.
 — Hypospadie 861.
Rassenkreuzung, Rassenmischung 540, 687, 931, 954, 965, 969, 971, 1066.

Rassische Dysharmonie 687.
Ratte, Blutgruppe 313, 314, 318, 388, 391.
 — cerebrale Fettsucht 684.
 — Cysticercus-Sarkom 1105.
 — Ei 1020.
 — — Follikelatresie 982.
 — Geschwülste 1080—1083, 1100—1103, 1106, 1107, 1164, 1130, 1178.
 — — Bindegewebe 1101.
 — — Haut 1101.
 — — Magencarcinom 1102.
 — — Milchdrüsen 1101.
 — — Thymus 1101.
 — — Uterus 1101.
 — Hoden 1082.
 — Inzucht 944.
 — Krebs 1082, 1102, 1164.
 — Leber 1082.
 — Lunge 1082.
 — Magen 1082.
 — Magenpapillom 1102.
 — Mamma 1082.
 — Ovar 1082.
 — Röntgenbestrahlung 850.
 — Sarkom 1101, 1102, 1082, 1130.
 — sexuelle Aktivität 944.
 — Sterilität 944.
 — Thyreoidea 1083.
Raubtiere, Tumoren 1080, 1081.
Rauchen, Raucher (s. auch Nicotin) 271, 274, 706, 724, 725.
RAYNAUDSche Krankheit 275 bis 278, 305—308.
Reaktionsweise, sekundär-allergische 144.
Receptor 311, 337, 338, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 359, 360, 392, 393, 394.
 — G 392, 393, 394, 395.
 — H 392, 393, 394, 395.
 — P 391, 395.
 — Q 394.
 — X 393, 394.
Recessivität 480.
Rechtshändigkeit 215, 216.
RECKLINGHAUSENSche Krankheit 701, 1136, 1137, 1138, 1140, 1158.
Rectum 861.
Rectumcarcinom 906, 1141, 1142, 1145, 1152, 1156, 1160, 1162, 1167, 1168.
Rectumpolypen 1142.
Rectusdiastase 856.
Recurrensfieber 643.
Reflexe 601, 703, 723.
Regel s. Menses.
Regelungsstoffwechsel 675.
Regeneration 1146, 1173.

- Regulation 676.
 Regurgitation 592, 602.
 Reh 1009.
 Rehoboter Bastarde 21, 969.
 REICHMANNsche Krankheit 598.
 Reife, Reifung s. Pubertät.
 Reifungsteilung 1027, 1034.
 „Reisedisposition“ 1052.
 Reithosentyp 700.
 Reizkrebs 1128, 1151, 1173.
 Reizleitungssystem 203, 222, 230.
 Relaxatio diaphragmatis 588.
 Renale Glykosurie 706, 708, 711, 712, 722, 802.
 — Hämophilie 890.
 — Osteopathien 893.
 — Rachitis 893, 895, 897, 898, 899.
 Renaler Diabetes 707, 709, 710, 711, 712, 722, 793.
 — Infantilismus 894.
 — Zwergwuchs 793, 794, 861, 871, 879, 888, 892, 893, 894, 899, 926.
 — — mit Knochendeformitäten 893.
 — — proportionierter 893.
 — — Rind 794.
 Renales Dysembryom 906.
 Renin 877.
 Respirationstraktus 778, 1069.
 Restrasse 343.
 Reticulocyten 412, 428, 450, 654.
 Reticuloendotheliales System 485, 486.
 Retina (s. auch Netzhaut) 1139, 1140.
 — Neuroblastom 1145, 1146, 1159.
 — Phlebitis 137.
 Retinaangiomatosis 838.
 Retinagliom 1145, 1146, 1164.
 Retinitis 731, 833, 863, 879, 884, 894.
 — albuminurica 254, 884.
 — angiospastica 863, 879, 894.
 — diabet. 731.
 — pigmentosa 56—58, 487, 684, 696—699, 788.
 Retrognathie 549.
 — Hund 553, 554.
 Retroposition 748.
 Reval 1051, 1060.
 Rhabdomyomatose 231.
 Rheinland, Rheinprovinz 776, 781, 804.
 Rhesusaffe, Blutgruppen 388.
 Rheuma, Rheumatismus 217, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 230, 240, 246, 483, 689, 690, 691, 706, 719, 738, 750, 755, 763, 772, 774, 777, 779 bis 781, 782, 783, 791, 832.
 Rheumatismus, Gelenk- 135, 136, 146, 203, 204, 220 bis 229, 240, 712, 730, 772, 774, 777, 782, 783, 876, 886.
 — Muskel- 781, 783.
 — tuberculosus PONCET 774.
 Rheumatoide 774.
 Rhinitis atrophicans 66, 67, 69, 71.
 — Kaninchen 67, 68.
 Rhinopharyngitis 781, 886.
 rhumatisme goutteux 781.
 Rhythmik, mensuelle 957.
 Richtungskörperchen 1029, 1034, 1035, 1086.
 Riechhirn 838, 1133.
 Riesenharndblase 857.
 Riesenherz 231.
 Riesenkind 678, 686, 707.
 Riesenwuchs 461, 678, 686, 707.
 — partieller 961, 1137.
 — visceraler 585.
 Rind, Blutgruppen 312, 313, 315, 328, 356, 369, 383, 386, 388, 392, 395.
 — Cystinkrankheit 794.
 — Doppelmißbildungen 995, 996.
 — Ei 1020.
 — Eihautbefund 1010.
 — Färbung 996.
 — Flotzmaul 996.
 — Geschwülste 1082, 1155.
 — Haarwirbel 996.
 — Hyperthelie 961.
 — Intersexualität 1002.
 — Mammageschwülste 1155.
 — Mehrlinge 330, 995—999.
 — Milchleistung 996.
 — Nase 996.
 — Polyovulation 999, 1010.
 — renaler Zwergwuchs 794.
 — Scheckung 996.
 — Temperament 996.
 — Tumoren 1082, 1155.
 — Zähne 996.
 — Zwillinge 330, 995—999.
 — — sterile 933.
 — Zwillingdiagnose 1010.
 — Zwitter 995, 996.
 Rippen 106, 973, 1067.
 Rippenanomalien, Rippendefekte 163, 845.
 Rippenecaries 144.
 Rippenfellentzündung s. Pleuritis.
 Rodentia, Tumoren (s. auch Maus usw.) 1080, 1081, 1082, 1123.
 Romanen 476.
 Römer 541.
 Röntgenbestrahlung, Maus 850, 852.
 Röntgenbestrahlung, Ratte 850.
 Röntgendiagnostik 983.
 Röntgenkastration 255, 1155.
 Röntgenkrebs 1151.
 Röntgenschnittverfahren 129.
 Röntgensterilisierung, temporäre 983.
 Röntgenstrahlen 483, 485, 964, 982—984, 1106, 1127, 1140, 1173.
 Röntgenverbrennungen 1140.
 Rostock 425, 1130.
 Rotgrünblindheit 106, 421.
 Rotlauf 1068.
 Rotterdam 568.
 Rubeolen 1046, 1047, 1059.
 Rückenmark, Rückenmarksliden 566, 838, 908, 912.
 — Angiome 838, 1139.
 — Cysten 838, 1139.
 — Gliome des — 1138.
 Rückenmarksbrüche 974.
 Rückenschlag 528.
 Ruhr 627, 900, 1047, 1069.
 Rumination 592, 584.
 Rundschädeligkeit 419, 432, 433, 461, 462.
 Rundzellensarkom 1154.
 Russen, Rußland 41, 248, 261, 468, 773, 804, 952, 970, 1013, 1014.
 Russian-Jewish Disease 270.
 Saccharin 706.
 Sachalin 339.
 Sachsen 475, 1014.
 Sackmagen 589.
 Sackniere 851.
 Saliicyl 706.
 Salmonellagruppe 383.
 Salpingo-Oophoritis 984.
 Salzstoffwechsel 908, 914.
 Samenblasentuberkulose 139.
 Samenfäden, atypische 1024.
 — Samenzellen s. Spermien.
 Samenflecken 368.
 Samenflüssigkeit, Blutgruppen 377, 380, 387.
 Samenharnröhre 861.
 Samenleiter 850, 933.
 San Franzisko 397.
 Sarcomatosis generalisata 1137.
 Sarkom 1079, 1128, 1129, 1130, 1145, 1167, 1168, 1169.
 — Affen 1081.
 — Beuteltiere 1081.
 — Blasen- 906.
 — Carnivora 1081.
 — Chorioidal- 1154.
 — Cysticercus-, Ratte 1105.
 — Hoden- 1158.

- Sarkom, Hund 1082.
 — Kaninchen 1082.
 — Lympho- 1161.
 — Marsupialia 1081.
 — Maus 1082, 1101, 1102, 1105.
 — Meerschweinchen 1082.
 — Nieren- 905.
 — Osteo- 1161.
 — Osteochondro- 705.
 — Pferd 1082.
 — Primaten 1081.
 — Ratte 1082, 1101, 1102, 1105, 1130, 1169.
 — Raubtiere 1081.
 — Rodentia 1081, 1082, 1101, 1102, 1105, 1130, 1169.
 — Rundzellen- 1154.
 — Ungulata 1081.
 Säufer s. Alkoholismus.
 Säugen 1093.
 Säugetiere, Blastomeren 1025, 1026.
 — Geschwülste 1080—1082.
 — Intersexualität 932.
 — Mehrlingsbildung 994, 1013.
 — Stoffwechsel 774.
 Säugling, Säuglingsalter 119, 199, 277, 376, 430, 433, 452, 542, 554, 584, 585, 593, 611, 624, 626, 632, 633, 639, 655, 727, 773, 801, 802, 837, 959, 966, 1044, 1045, 1060, 1067, 1069.
 — dystrophische Diathese 632, 633.
 — Ernährungsstörungen 632.
 — Neger- 959.
 Säuglingsotitis 30, 38, 40.
 Säuglingssterblichkeit 980.
 Säuremangel s. Anacidität.
 Schädel, Schädelanomalien 5, 6, 64, 69, 107, 399, 414, 419—421, 424, 430, 433, 434, 461, 462, 463, 539, 540, 575, 576, 802, 966, 969.
 — Asymmetrie 973.
 — Hirn- 1022.
 — kindlicher 959, 962, 963, 965, 969.
 Schädelform 41.
 Schädellänge 954.
 Schädelmaße 398.
 Schädelmißbildungen 698, 831.
 — Maus 698.
 Schädel tuberkulose 139.
 Schaf, Ausscheider 379.
 — Becken 963.
 — Blutgruppen 313, 315, 322, 328, 363, 366, 368—372, 374, 376, 379, 380, 381, 386, 388, 392.
 — Doppelmißbildungen 1001.
 — Fruchtbarkeit 1000.
 Schaf, Kastration 963.
 — Mehrlinge 1000, 1001, 1015.
 — Polyovulation 1010.
 — Speichel 379.
 — Zwillinge 1000, 1001.
 Schalenbrust 959.
 Scharlach 8, 9, 54, 65, 72, 73, 74, 205, 220, 229, 256, 637, 643, 730, 732, 738, 774, 862, 864, 865, 868, 872, bis 876, 1044, 1047, 1053, 1056—1064.
 Scharlachnephritis 836, 868, 872—874, 876, 877, 1064.
 Scheckung 995.
 — Maus 1106.
 — Rind 996.
 Scheide 860, 935, 937.
 Scheinzwitter (s. auch Pseudohermaphroditismus) 860, 939.
 — männlicher 936.
 — weiblicher 936, 939.
 Schenkelblock 208, 240, 242.
 SCHICK-Reaktion, SCHICK-Test 8, 1048—1058.
 Schiefhals 974.
 Schilddrüse (s. auch Thyreoidea) 397, 421, 461, 683, 707, 723, 799, 979, 1065.
 — Tumoren 582.
 Schildniere 845.
 Schimpanse, Blutgruppen 317, 387, 388, 391.
 Schizoidie 258, 712.
 Schizophrenie 58, 106, 462, 712, 749.
 Schizosoma 856.
 Schlaf, Schlafsucht 648, 679, 694, 717, 908.
 Schläfenbein 35, 47.
 Schlaganfall s. Apoplexie.
 Schlägel, Blutgruppen 315.
 Schlankwüchsigkeit s. leptosomer Körperbau.
 Schleifer 184, 185.
 Schleimhaut 5, 14, 27—31, 34, 35, 36, 38, 39, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 69, 70, 72, 73, 74, 75, 77, 78, 80, 106, 109, 186, 222, 266, 267, 380, 450, 481, 608, 609, 660, 775, 785, 795, 1043, 1048, 1053, 1061, 1067, 1142.
 — Blasen- 902.
 — Blutungsneigung 266.
 — hyperplastische 27, 29, 30, 31, 38, 40, 63, 65, 66, 70, 73, 75, 78, 80.
 — hypoplastische 27, 29, 30, 31, 38, 40, 63, 65, 70.
 — Magen- 590, 597—607, 1141.
 — mesoplastische 27, 29, 30, 38, 40, 63, 64, 65.
 — Mund- 706.
 Schlesien 538, 540, 541, 544.
 Schlucken 583, 584, 585.
 Schlupfwespen 1010.
 Schmelz 545.
 Schmelzhypoplasie 536.
 Schmetterlinge, Intersexualität 931.
 — Tumoren 1086.
 Schnecke des Ohres 3, 6, 17, 46, 47, 48, 49, 52, 58, 59, 60, 62, 81.
 Schnecken, Seitenverschiedenheit 587.
 Schneeberger Lungenkrebs 906, 1151, 1171.
 Schnupfen 62.
 — Heu- 16, 17, 775, 781, 795.
 — nervöser 13, 14, 16.
 Schnurrbart, weiblicher 693.
 Schottland 787.
 Schreckikterus 641.
 Schrumpfniere s. Niere, Schrumpfung.
 Schulkind 119, 1049, 1052.
 SCHÜLLER-CHRISTIAN'Sches Syndrom 802.
 Schuppenflechte 750.
 Schwaben 255, 275, 681.
 Schwachsinn 57, 58, 575, 684, 696, 697, 699, 704, 750, 833, 907.
 — s. auch Debität, Idiotie, Imbezillität.
 Schwangerschaft 90, 160, 264, 265, 268, 438, 447, 449, 543, 588, 662, 680, 686, 707, 712, 724, 741, 754, 767, 768, 769, 783, 799, 803, 809, 830, 866, 871, 872, 890, 898, 901, 902, 964, 967—970, 972, 983, 987, 1020, 1022, 1023, 1060, 1068, 1126, 1155.
 — heterospezifische 375.
 — Mehrlings- 1012—1019, 1029.
 Schwangerschaftsdiagnose 707.
 Schwangerschaftsglykosurie 707.
 Schwangerschaftsnephritis 898.
 Schwangerschaftsniere 863, 864.
 Schwangerschaftstoxikosen 375, 967, 970—972, 989, 1019.
 Schwarzwald 477, 965.
 Schweden 399, 488, 687, 710, 711, 714, 772, 795, 1013, 1033, 1064, 1130.
 Schwefelkohlenstoff 979, 981.
 Schwein, Blutgruppen 313, 315, 322—324, 326, 328, 329, 330, 365, 370, 374, 394.
 — Doppelmißbildungen 1002.

- Schwein, Ei 1020.
 — Fruchtbarkeit 1001.
 — Intersexualität 934, 1002.
 — Kryptorchismus 943.
 — Polyovulation 1010.
 — Scrotalhernien 934.
 — Zwillinge 1001.
 „Schweinsaugen“ 421.
 Schweiß 604, 610, 785, 801.
 — Blutgruppen 378.
 Schweißdrüsen 68.
 Schweißdrüsenmangel 530.
 Schweiz 170, 425, 468, 475, 488, 542, 565, 697, 713 bis 716, 754, 758, 759, 760, 762, 772, 781, 800, 807, 809, 959, 1055, 1130.
 Schwellungskatarrh 603, 607.
 Schwerhörigkeit 3, 18, 54, 61, 62, 90, 92, 106, 437, 705, 723, 867.
 — labyrinthäre 106, 723.
 — nervöse 867.
 Schwermetalle 646.
 Schwertfisch 1086.
 Schwimmhaut 106.
 Schwindel 273.
 Scirrhus 589.
 Scrophulose, Scrophuloderma 133, 134, 136, 140, 146.
 Scrotalhernien, Schwein 934.
 Scrotalsymptom 214—216, 217.
 Serotum 860.
 Sechsfingrigkeit 807.
 Sechslinge 1013, 1018, 1028, 1029.
 Sedimentbildungen 674.
 Seemannshautkrebs 1151, 1158.
 Sehnerv 1140.
 Sehstörungen 697, 698, 794.
 Seitenverschiedenheit 587.
 Sekrete 364, 368, 380, 381, 382, 386.
 — Blutgruppen 378, 387.
 Sekretion, innere s. Endokrine Drüsen.
 Sekretionsparoxysmen 598.
 Sekretionsschwäche der Magenschleimhaut 600.
 Sekundärinfiltrierung, Tuberkulose 135, 144, 149.
 Sekundenherztod 237.
 Selbstmord s. Suicid.
 Selektionswert 541.
 Sella turcica 422, 687, 700, 704, 802.
 Semiletale Mutation 982.
 Seminom des Hodens 1159.
 Semiten 687.
 Senium s. Alter.
 Sensibilisierung 16, 64, 863.
 Sensibilitätsstörungen 1138.
 Sepsis 9, 262, 731, 750, 878.
 Septum, Nasen- 18, 22—24, 266, 267, 561.
 Septumdefekte, Septumdeformitäten 22, 23, 24, 198, 200, 201, 202, 204, 206, 208, 213, 846.
 Septumleiste 22, 23.
 Serographischer Ort 345.
 Serologie der Blutgruppen 360 bis 364.
 Serologische Diagnostik der Blutgruppen 366.
 — Reife 316, 323.
 Serum 311, 312, 324, 325, 327, 336, 337, 338, 348, 350, 351, 375, 380, 800, 801, 885.
 — Aal 395.
 — Blutgruppen 378, 387.
 — Einengung 319.
 — Hämophilie 475.
 — Pferd 1050.
 Serumglobuline 368.
 Serumkrankheit 774, 1056, 1057, 1061.
 Serumtiter 358, 361, 363, 367, 376, 390, 393, 395, 396.
 Sexualität 750.
 Sexualneurasthenie 709, 723.
 Sexualproportion 1018.
 Sexualsystem, weibliches 951 bis 993, 984—993.
 Sexuelle Aktivität, Ratte 944.
 — Aufklärung 956.
 — Zwischenstufen (s. auch Intersexualität) 930, 932 bis 935.
 Sexus anceps 946.
 Shanghai 1129.
 SHIGA-Bacillen 356, 361.
 Siam 271.
 Siamesische Zwillinge 219.
 Sichelzellen, Sichelzellenanämie 412, 414, 416, 421, 422, 425, 427—430, 433, 436, 462, 468, 497—499.
 Siebbein 32, 35, 65, 106, 110.
 Siebenlinge 995, 1014.
 Sigmacarcinom 1141.
 Sigmoid 620, 621, 622, 624, 625, 1167.
 — Dolicho- 621.
 Silicose 184, 185.
 SIMMONDSSCHE Kachexie 646, 702, 703.
 SIMONARTSCHE Bänder 562, 577.
 Singapur 887.
 Sinus subpericardicus 98.
 — urogenitalis 933.
 Sinusbradykardie 238, 239, 242, 719.
 Sinusitis 106, 108, 109.
 Sinustachykardie 238.
 Sireniforme Mißbildungen 855, 856.
 Situationsdiarrhöe 628.
 Situationsneurosen 628.
 Situs inversus 106, 107, 108, 109, 110, 111, 198, 212, 213—219, 283 bis 284, 586, 587, 620.
 — — Amphibien 214.
 — — Huhn 214.
 Skandinavien 268.
 Skelet, Skeletsystem, Skeletanomalien 219, 414, 419, 420, 422, 423, 429, 430, 431, 433, 436, 437, 446 bis 448, 461—463, 684, 791, 954, 964, 1066, 1134.
 Skelettuberkulose 133.
 Skleren bei Alkaptonurie 785.
 — blaue 86, 89.
 Sklerodermie 459, 778.
 Sklerose, Aorten- 220, 869.
 — maligne 864, 875, 876, 879, 881, 882, 883, 884, 901.
 — multiple 750, 907.
 Skoliose 573, 624, 973.
 — Pankreasgefäße 725, 871, 872.
 — tubuläre 1137, 1140.
 — valvuläre 220.
 Skorbut 982.
 Slawen 476, 540.
 Sodbrennen 602, 603.
 Somatische Mutabilität 1138, 1169.
 — Mutation 1110, 1138.
 — — Krebsals 1112, 1113, 1121.
 Somnambulismus 694.
 Sonnenkrebs 1145.
 Soziale Lage 248, 252, 269, 716, 956, 965, 1069.
 Spaltamnion 1025.
 Spaltbarkeitsfaktor 1027, 1034.
 Spaltbildungen 561, 856—857, 859, 941.
 Spaltbildungstheorie, amniogene 577.
 Spaltblase 856, 857.
 Spaltfuß 576.
 Spalthand 576.
 Spaltungsfaktor 1027, 1029, 1034, 1035.
 Spaltungstendenz 1009.
 Spanien 694, 714, 715, 790, 1013, 1138.
 Spannung, elektrische 1093.
 Spasmen 13, 14, 593—595, 611, 884.
 Spasmophilie 546.
 Spastische Spinalparalyse 427, 940.
 Spätchlorosen 447.
 Spätcirrhose 652.
 Spätmenarche 955.
 Speichel, Speichelfluß 333, 364, 365, 368, 379, 380, 382, 548, 971.
 — Blutgruppen 378, 387.
 — Pferd 365, 373, 379, 381, 382.

- Speichel, Schaf 379.
 Speicheldrüsen 381.
 Sicherungskrankheiten 485
 bis 487, 521—523.
 Speiseröhre s. Oesophagus.
 Spektralphotometrie 368.
 Spermaflüssigkeit, Blutgruppen
 377, 380, 387.
 Spermatoocyte 1035.
 Spermatozoen, Blutgruppen
 377, 387.
 — Kaninchen 944.
 — Maus 944.
 Spermien, atypische 1024.
 — Spermatozoen 931, 936,
 1026, 1034, 1035.
 Spermiogenese 933.
 Spezifisch-dynamische Eiweiß-
 wirkung 675, 676.
 — Nahrungswirkung 681.
 Sphärocyten, Sphärocytose
 415, 416.
 Spina bifida 106, 212, 575,
 576, 840, 857, 908,
 909, 910, 912, 914,
 915, 916, 942, 965.
 — — occulta 106, 908, 942.
 Spinalflüssigkeit, Blutgruppen
 378.
 Spinalparalyse, spastische 427,
 940.
 Sphincter ani 622.
 — Oddi 662.
 Sphincterhypertonie der Harn-
 blase 851, 852.
 Spirochaeta icterogenes 642.
 Spiroptera 1102, 1103.
 Spitzbogengauamen 414, 419,
 461.
 Spitze, DARWINSche 26.
 Spitzennarbenblase 111, 112,
 114.
 Spitzentuberkulose 139.
 Splanchnomegalie 589.
 Splanchnoptose 588.
 Splenomegalie, splenomegale
 Cirrhose 645, 651, 654, 655,
 656.
 Splenopathische Markhem-
 mung 654.
 Spondylarthrosis, Spondylitis
 170, 783.
 Spontanmutation 687.
 Spontanpneumothorax 111 bis
 120, 187—189.
 Sportalbuminurie 888.
 Sprache, Sprachstörungen 7,
 273, 656, 722, 1023.
 Sprue-Perniciosa 438.
 Stadt 397, 426, 452, 772, 1016,
 1046, 1051, 1052, 1065,
 1067 (s. a. Großstadt, Klein-
 stadt).
 tammfettsucht 684.
 tammganglien 656.
 ar s. unter K.
- Status s. auch Habitus, s. auch
 Körperbau.
 — asthenicus s. Asthenie.
 — degenerativus 4, 58.
 — dysraphicus 749, 839, 840,
 846, 856, 908, 910, 912,
 913, 914.
 — lymphaticus 1069.
 — praeperniciosus 440, 444.
 — thymico-lymphaticus 106,
 1060, 1069.
 — varicosus 18, 265, 266, 268.
 Staub, Staubfilterung 63, 186.
 Staublunge, Staublungen-
 krankheit 184—187, 192.
 Staublungendisposition 186,
 187.
 Stauung, Harn- 900, 901, 902.
 — kardiale 728.
 — venöse 888.
 Stauungsalbuminurie 888.
 Stauungsgallenblase 661.
 Stauungsikterus 640.
 Stauungsniere 888.
 Steatopygie 700, 704.
 Steinbildung 674, 771.
 Steindiathesen, Steinkrank-
 heit, Steinleiden 678, 719,
 792—798, 824, 858.
 Steine, Blasen- 792, 858.
 — Gallen- 249, 612, 636, 640,
 643, 658—666, 719, 726,
 780, 792, 797, 1141 (s. a.
 Cholelithiasis).
 — Kalk- 798.
 — Nieren- 792, 833, 835, 837,
 866, 890, 901.
 — Oxalat- 796.
 — Phosphat- 795.
 — Urat- 795, 796.
 Steinkolik 796, 798.
 Steinzeit 538, 540, 544, 548.
 Stenokardie 881.
 Sterbealter 737, 842, 843, 883,
 1090.
 Sterilisierung 213, 427, 768,
 861, 844.
 — Röntgen-, temporäre 983.
 Sterilität 783, 860, 861, 944,
 945, 980, 981, 982.
 — essentielle 945.
 — idiopathische 945.
 — Mais 944.
 — Ratte 944.
 — Zwillingssäuger 933.
 Sternalpunktion 412, 414, 434,
 438, 448, 450, 464, 485, 486.
 Stettin 714.
 Sthenie, sthenische Konstitu-
 tion 4, 5, 12, 31, 70, 773.
 Stheniker s. Sthenie.
 Sthenische Konstitution s.
 Sthenie.
 Sthenischer Überdruck-
 Diabetes 718, 719.
 Stierhornmagen 588, 589.
- Stigmata 682, 701, 806.
 — degenerative 4, 569.
 — Frühgeburts- 1022.
 Stigmatisierung, endokrine
 677, 694.
 — vegetative 678, 728.
 Stilatacken 848.
 Stillfähigkeit, Stillunfähigkeit
 960, 961, 962.
 Stillgeschäft 686, 958, 959,
 960, 1155, 1170.
 Stillstatistik 961.
 Stimmbänder 7.
 Stirn 723.
 Stirnhöhle 34, 35, 106, 107,
 109, 111.
 Stockholm 1059.
 Stoffwechsel, Stoffwechselstö-
 rungen 88, 248, 485, 488,
 548, 601, 641, 645, 646,
 651, 659, 674—824, 809
 bis 824, 894, 903, 908, 914,
 970, 1079, 1131, 1171,
 1173.
 — Eiweiß- 784—794, 796, 819.
 — intermediärer 676, 681.
 — Kohlehydrat- 675.
 — Salz- 908, 914.
 — Wasser- 908, 914.
 Stoffwechselferment 784.
 Stoffwechselkrankheiten, ver-
 erbare, celluläre 717.
 Stoffwechsellentren 776, 799.
 Strabismus 58, 419, 437, 723,
 732.
 Strahlen, kurzweilige 1106.
 — Licht- 1127, 1143, 1145,
 1170, 1172, 1173.
 — Radium- 1127.
 — Röntgen- 483, 485, 964, 982
 bis 984, 1106, 1127, 1140,
 1173.
 — ultraviolette 1127.
 Strangurie 907.
 Streckung, erste, zweite 953.
 Streptococcus pyogenes 9.
 — viridans 223, 867, 875.
 Streptokokken 9, 223, 863,
 867, 869, 875, 887.
 — hämolytische 867, 875, 887.
 Streuung, Fern- 153, 162.
 — hämatogene 139, 143, 149.
 — Nachbarschafts- 153, 162,
 163.
 Streuungsaussaat 127, 128.
 Stria vascularis 49, 50, 51, 52,
 57, 58, 59, 60.
 Striäres System 657, 699.
 Struma 20, 397, 455, 601, 683,
 694, 755.
 — suprarenalis 1154.
 Strychnin 706.
 Stuhlverstopfung s. Obstipa-
 tion.
 Stummelschwanzigkeit, Mäuse
 56.

- Stützgewebe 541, 849.
 Subacidität 440, 441, 444, 451, 599, 603, 607, 616.
 Subacidose 448.
 Subletalfaktor 582.
 Sublimat-Intoxikation 706.
 Submaxillaris 380, 381.
 Subsekretion 599.
 Sudan 261.
 Südamerika 426, 438, 540.
 Südseeinseln 252.
 Suicid 678, 712, 754, 755, 756, 763, 764.
 Superacidität 451, 597, 598, 599, 603, 615, 616, 619, 781, 796.
 Superfeminismus 931.
 Supermaskulinismus 931.
 Supersekretion des Magens 598, 599, 603.
 Sutura incisiva 561.
 — palatina 561.
 Sympathicotoniker 678.
 Sympathicus 13, 222.
 Symphysendiastase 856.
 Syndaktylie 564, 575, 576, 601, 684, 696, 697, 698, 699, 839, 846, 850, 857, 974.
 Synthetische Morphologie 117, 118.
 Syphilis s. Lues.
 Syrien 431, 1055, 1061.
 — Blutgruppen 339, 340.
 Syringomyelie 912, 1137, 1139.
 System, erythropoetisches 411 bis 465.
 Systemerkrankungen 1134.
- Tabak, -Rauchen, -Mißbrauch (s. auch Nicotin) 271, 274, 706, 724, 725, 979.
 Tabakarbeiterinnen 979, 980.
 Tabes dorsalis 591, 781, 907, 916.
 Tachykardie 604.
 — paroxysmale 220, 231, 238, 240, 242—245, 287 bis 288.
 Taenia crassicolis 1102.
 Tanzmaus, Kurzschwanzigkeit 56.
 Tartarische Krankheit 771.
 Tatusia hybrida 1002—1011.
 — novemcinctus 1002—1011.
 Taube, offener Ductus Botalli 209, 210.
 Taubheit, erbliche 47, 58—62, 699.
 — kretinische 19.
 — Taubstummheit 1—4, 19, 54—62, 106, 212, 695, 697, 699, 705, 788, 867, 1137.
 Taubstummheit, dominante 57, 58.
 — rezessive 47, 48—58, 59, 61.
 — sporadische 53, 54, 55, 697, 788.
- Taufliege s. Drosophila.
 TAY-SACHSSche Krankheit 487.
 Teer, Teerindustriearbeiter 1103, 1105, 1127.
 Teerkrebs 1170—1172.
 Teertumoren 1096, 1105, 1170 bis 1172.
 — Maus 1105.
 Teleangiektasia hereditaria 18, 266—269.
 Teleangiektasien 18, 106, 265, 266—269, 299—302, 890, 1142.
 Temperament 678, 679, 1136.
 — Rind 996.
 Temperatur, Außen- 957.
 — Körper- 676, 680.
 Tempo, psychisches 679.
 Tenebrio molitor 1084.
 Tenesmen 907.
 Tenna, Blut von 477.
 Teratome 975.
 Testis s. Hoden.
 Tetanie 536.
 Thoracopagus 219, 452, 455, 462, 624, 836, 846, 849, 850.
 Thorax 96, 106, 194, 199, 588, 825.
 Thrombangitis obliterans 232, 269—274, 302—305.
 Thrombastenie 482, 891.
 Thrombocyten 450, 475, 481, 483, 484.
 Thrombopenie 485, 654—656.
 — benigne essentielle 481 bis 482, 518—519, 891.
 — maligne 466, 483—485, 519—521.
 Thrombose, Thrombopathie 231, 232, 238, 259—263, 269, 295—296, 448, 481 bis 482, 518—519, 654, 738, 891.
 Thymico-lymphaticus, Status 106, 1060.
 Thymus 421, 429, 461, 705, 793, 953, 954.
 — Tumoren, Ratte 1101.
 Thyraclin 685.
 Thyreogene Fettsucht 683, 685.
 — Magerkeit 702.
 Thyreoidea s. auch Schilddrüse 446, 718, 775, 954.
 — Geschwülste, Säugetiere 1082, 1083.
 Thyreose, Hyper- 271.
 — Hypo- 461.
 Thyreotoxikose 231, 728, 734.
 Thyreotropes Hormon 799.
 Thyrosin 784.
 Thyroxin 646.
 Tibet 1128.
 Tiefdruck, arterieller 258.
 Tierblutübertragung 310.
- Todesalter 737, 842, 843, 883, 1090.
 Todesursachenstatistik 1123, 1131.
 Tonsillen 9, 10—12, 19, 227, 636, 833, 869, 886, 1065.
 — innere Sekretion 11.
 Tophus arthriticus 778.
 Torsionsileus 620.
 Totenkopfesicht 704.
 Tophus arthriticus 778.
 Totenscheine 1147, 1150, 1156.
 Totgeburt 707, 768, 980, 981.
 Toxikosen, Schwangerschafts- 375, 967, 970—972, 989, 1019.
 Toxine, Toxikose s. auch Intoxikation 239, 277, 647, 648, 894.
 Trachea 65, 66, 68, 69, 576.
 Tragus 43.
 Traktionsdivertikel, Oesophagus 585.
 Tränenflüssigkeit, Blutgruppen 378.
 Transfusion, Blut- 376.
 Transplantation 310, 395, 1156.
 — Tumoren-1107—1112, 1120.
 Tricephalus 1028.
 Trichocephalen 634.
 Trichterbrust 749, 912.
 Tricuspidalinsuffizienz 223.
 Tricuspidalstenose 223.
 Trigemini monochoriati 1027.
 Trinksitten s. Alkohol.
 Trinkversuch 826.
 Triploide Intersexualität 931 bis 933.
 Trommelschlegelfinger 200, 204, 205, 206, 210, 211, 430, 455, 457, 459, 462.
 Tropfenherz (s. a. Cor pendulum) 220, 222, 258.
 Trophoblast 1003, 1006, 1024, 1025.
 Trophoneuros 67, 68, 704.
 Trunksucht s. Alkohol.
 T-Typus 604.
 Tuberculum CARABELLI 534, 549.
 Tuberkulose 102, 104, 110, 111, 116, 117, 120—184, 186, 189—192, 205, 208, 217, 218, 224, 230, 231, 246, 249, 455, 467, 486, 583, 636, 679, 713, 719, 724, 731, 732, 755, 756, 758, 759, 763, 832, 876, 880, 885, 890, 967, 1052, 1068, 1123, 1141.
 — Ablauf 155—166, 167, 18:
 — Adnex- 139.
 — -Anfälligkeit 178, 179, 18
 — Augen- 136, 138, 140.
 — Ausbreitung, hämatoge: 143, 145.
 — — intracaniculäre 128
 — — lymphogene 143.

- Tuberkulose, Ausgangsherd 122, 128.
 — Bronchialdrüsen- 136, 145, 146, 169, 170.
 — Calcaneus- 133, 134, 141, 144.
 — cirrhotische 122, 123, 139.
 — Darm- 144, 155.
 — -Disposition 121, 150, 155, 166, 167, 175, 177, 178 bis 184.
 — Drüsen- 139, 140, 145, 146, 170.
 — -Empfänglichkeit 180, 182.
 — empfindliche Organ-systeme 120, 121.
 — Epidemiologie 174—180.
 — Exanthem der 140.
 — Expositionsprophylaxe 167.
 — Frühformen 149—150, 159, 170.
 — Frühinfiltrat 144, 145, 147, 148, 151, 152, 157, 163.
 — -Gefährdung 173.
 — Gelenk- 120, 121, 131, 133, 135, 137—142, 145, 149, 167.
 — Genital- (s. auch Urogenital-) 133, 984.
 — gutartig ablaufende 164, 165, 167.
 — Halsdrüsen- 139, 140.
 — Haut- 120, 133, 134, 140, 184.
 — Herdbildungen 131 f.
 — -Hinfälligkeit 173, 175, 176, 177, 179, 180, 182, 183, 184.
 — Hirnhautentzündung 133.
 — Kaverne 124, 125, 127 bis 129, 144, 147, 155, 160 bis 165.
 — Kehlkopf- 155, 157.
 — Kinder- 140, 149, 150.
 — Knochen- 120, 121, 131, 133, 135—145, 149, 167, 170, 183, 184.
 — Leistendrüsen- 139.
 — Locus minoris resistentiae 121, 129, 130.
 — -Lokalisation 122, 126, 128, 183.
 — Lungen- 109, 120, 130 bis 134, 136, 138, 140, 142, 144, 147, 149, 150, 152—158, 161, 163, 165 bis 167, 170, 184, 262, 703, 754, 772, 833, 835, 904, 983, 1068.
 — Magen- 620.
 — Meerschweinchen 167.
 — Metastasenlokalisierung 143.
 — Miliar- 135, 137, 140, 144, 156, 169, 649.
 — Nebennieren- 139.
- Tuberkulose, Nieren- 137, 139, 141, 144, 833, 848, 900, 903, 904, 905.
 — Peritoneal- 133, 139.
 — Primärkomplex 162, 168.
 — Primärstadium 149.
 — -Reaktion 146, 164, 166, 167, 175, 177, 180, 182.
 — Schädel- 139.
 — Seitenunterschiede 124.
 — Sekundärfiltrierung 135, 144, 149.
 — -Spätformen 123, 125, 126, 149, 150, 159.
 — Sterblichkeit 174, 175.
 — Streuung 139, 140.
 — Todesfälle 177.
 — Urogenital- 137, 139, 140, 900, 903, 905.
 — -Verhalten, Zwillinge 168, 169, 170, 181.
 — -Virus 179.
 — Wirbel- 133, 139.
 Tuberoöse Sklerose 1137.
 Tübingen 439, 691, 1031.
 Tubuli, Nieren- 863, 864, 885, 886.
 Tumor, Tumoren 44, 218, 230, 262, 268, 382, 387, 423, 474, 640, 706, 799, 835, 848, 905, 906, 1079, 1140.
 — Acusticus- 1137, 1155.
 — Affen 1025, 1080, 1081, 1102.
 — Augen- 837, 838, 1138, 1139, 1145, 1146, 1156, 1159, 1164.
 — Berufs- 1123, 1127, 1151, 1156, 1171—1174.
 — Beuteltiere 1080, 1081.
 — Bindegewebs- 1101.
 — Blasen- s. Harnapparat.
 — und Blutgruppen 377, 378.
 — Bronchial- 107, 582, 1161.
 — Brustdrüsen- 731, 906, 961, 978, 1082, 1089 bis 1105, 1116, 1125 bis 1130, 1149, 1151, 1152, 1154—1156, 1158—1163, 1165, 1166, 1168 bis 1172.
 — Carnivora 1080, 1081.
 — Chorion- 1154.
 — Darm-, Magendarmkanal- 614—616, 625, 754, 906, 978, 1082, 1125, 1127, 1130, 1141, 1142, 1145, 1152—1154, 1156, 1159, 1160, 1162, 1167, 1168, 1170.
 — Disposition 935.
 — Drosophila 1080, 1083 bis 1086, 1115.
- Tumoren, Drüsen- 1125.
 — Endometrium- 836, 837.
 — Epipharynx- 1129.
 — Erzeugung durch mechanische Reize 1106, 1107.
 — Fische 1086, 1115.
 — Gallenblasen- 662, 665, 1125, 1151.
 — Gallenwegs- 662, 665, 666, 1125, 1151, 1159, 1160.
 — Gefäßsystem- 1139.
 — Gene 1100.
 — Geschlechtsorgane 837, 841, 906, 935, 942, 946, 973—979, 990, 1082, 1101, 1112, 1125—1170.
 — Gesichts- 1158.
 — Gewebsdisposition 1169, 1170.
 — GRAWITZscher 905, 1139.
 — Harnapparat 824, 905 bis 907, 927, 1082, 1103, 1127, 1156, 1161, 1168.
 — Haustiere 975.
 — Haut- 1081, 1082, 1101, 1103, 1128—1131, 1136, 1140, 1143—1146, 1151, 1154, 1155, 1158, 1166, 1168, 1172.
 — Herz- 231.
 — Hirn- 706, 723, 726, 799, 837, 838, 1138—1140, 1146, 1154, 1158, 1159, 1161.
 — Hirnhäute- 1137, 1138.
 — Hoden- 946, 1082, 1152, 1158, 1159.
 — Huftiere 1080, 1081, 1082.
 — Huhn 1106.
 — Hund 1080, 1082, 1096, 1123, 1155.
 — Hypophysen- 683, 684, 717, 838, 905, 942.
 — Impf- 1111, 1165.
 — Induktion 1097, 1102 bis 1107, 1118.
 — Kaninchen 1080, 1081, 1082, 1106, 1164, 1166.
 — Katze 1080.
 — Kehlkopf- 1125, 1127, 1151, 1158.
 — Knochen- 704, 705, 1101, 1126, 1134, 1135, 1161.
 — — Maus 1101.
 — Knorpel- 705, 1135.
 — Leber- 428, 450, 656, 830 bis 838, 841, 906, 978, 1082, 1101, 1102, 1129, 1130, 1133, 1134, 1152, 1154, 1155.
 — Lippen- 577, 1125, 1127, 1128, 1157, 1158, 1159, 1162, 1168, 1170.
 — -Lokalisation 1126.
 — Luftwege- 1125.

- Tumoren, Lungen- 105, 106, 114 bis 118, 883, 906, 1082, 1096, 1097, 1100, 1101, 1105, 1125, 1127, 1128, 1132, 1151, 1170, 1171.
 — Lymphknoten- 1101.
 — Magen- 237, 457, 593, 611 bis 620, 712, 832, 906, 978, 1082, 1102, 1125 bis 1130, 1141, 1142, 1151, 1152, 1154, 1156, 1158, 1160—1162, 1166 bis 1170.
 — Marsupialia 1080, 1081.
 — Maus 1080—1082, 1089 bis 1111, 1116, 1118, 1126, 1130, 1154, 1163—1166, 1169—1172.
 — Mediastinum- 582, 1161.
 — Meerschweinchen 1080, 1081, 1082, 1164, 1166.
 — multiple 1166, 1167.
 — Mundhöhlen- 1082, 1130, 1152.
 — Muskel- 231.
 — Nagetiere 1080, 1082, 1123.
 — Naturvölker 1128.
 — Nebennieren- 905, 934, 937, 1139.
 — Nervensystem, sympathisches 1138.
 — Nieren- 231, 836, 838, 901, 905, 906, 927, 1082, 1127, 1140.
 — Oesophagus- 582, 907, 1125, 1127, 1128, 1129, 1130, 1154.
 — Ohr- 1162.
 — Ovarial- 837, 841, 935, 973, 976, 1082, 1112, 1125, 1126, 1152, 1154, 1168, 1169.
 — Pankreas- 830, 831, 836 bis 838, 1131—1139, 1159, 1160.
 — Parotis- 1162.
 — Penis- 906, 1129.
 — Pferd 1080, 1082, 1155.
 — Pharynx- 1160.
 — -Plasma 1100.
 — Primaten 1080, 1081.
 — Prostata- 1129, 1141, 1152, 1160, 1163, 1167.
 — Pygaera 1086.
 — Ratte 1080—1083, 1100 bis 1103, 1105—1107, 1118, 1130, 1164, 1166, 1169.
 — Rind 1082, 1155.
 — Rodentia 1080, 1081, 1082, 1101, 1102, 1105, 1123, 1130, 1169.
 — Rückenmark 838, 1138, 1139.
 — Säugetiere 975, 1080 bis 1083, 1089—1105, 1116, 1123, 1130, 1155, 1169.
- Tumoren, Schmetterlinge 1086.
 — Speicheldrüsen- 1151, 1162.
 — Stämme, Inzucht-, 1089 bis 1102, 1104, 1105, 1116, 1164, 1165, 1170, 1171.
 — Teer- 1096, 1105, 1171 bis 1172.
 — Thymus-, Ratte 1101.
 — Thyreoidea- 582, 1082, 1083.
 — Transplantation 1107 bis 1112, 1120—1121.
 — Ungulata 1080, 1081.
 — Urogenitalapparat- 824, 905—907, 927, 942, 974 bis 979, 990, 1082, 1125 bis 1170.
 — Uterus- 690, 837, 906, 907, 974—979, 1101, 1125, 1126, 1129, 1149, 1152 bis 1163, 1166, 1169.
 — Ventrikel- 1140.
 — Wirbellose 1166.
 — Wirbeltiere 1164, 1166, 1080—1083.
 — Zahnfleisch- 577.
 — -Zelle 1113.
 — Zentralnervensystem 837, 838, 1138, 1139, 1158, 1159.
 — Zirbeldrüsen- 684, 942.
 — Zungen- 577, 1127, 1137, 1151, 1169.
- Tunis 687.
 Türkei 261, 271.
 Türkensattel 422, 687, 700, 704, 802.
 Turkestan 196.
 Turkmenen 25.
 Turmschädel 414, 418, 419, 423, 430, 432, 433, 444, 461.
 Tylopoden 412.
 Typenantigen 383.
 Typhlitis 630.
 Typhus 220, 241, 273, 627, 634, 730, 734, 738, 835, 885, 900, 903, 1044, 1047, 1067, 1123.
 Typus s. auch Habitus, Körperbau, Status.
 — asthenicus 1166.
 — — s. auch Asthenie.
 — digestivus 1166.
 — embolicus 260, 262.
 — mongoloider 433.
 — negroider 433.
 — respiratorius 610.
 — viriler 947.
- Überalterung 713, 715, 727, 1124.
 Überbiß 548.
 Überempfindlichkeit gegen Eiweiß 774.
 — spezifische 13, 15.
 — gegen Ultraviolettstrahlen 1143, 1145.
- Überempfindlichkeit, unspezifische 13.
 Überempfindlichkeitsdiathese 13—17.
 Überempfindlichkeitsreaktion 863, 877, 885, 888.
 Überernährung 681, 686, 763, 772, 780, 1048.
 Übertragen der Frucht 968, 969.
 Überträger, Überträgerin 476, 478—481, 937.
 Überzählige Finger, Zehen 974.
 Ulcus cruris 428, 730, 1140.
 — ventriculi et duodeni 209, 451, 581, 583, 589, 592, 593, 598, 599, 602, 605, 607—619, 631, 634, 665, 763, 795, 801, 853, 883, 884, 1154, 1170.
 Ultraviolettes Licht 1106, 1127, 1143, 1145, 1172, 1173.
 Umwandlungsmännchen 947.
 Umwelt, intrauterine 211, 1023.
 Umweltstabilität 181.
 Unfruchtbarkeit s. Sterilität.
 Unfruchtbarmachung s. Sterilisierung.
 Ungarn 1017.
 Ungulata, Tumoren 1080, 1081.
 „unstable genes“ 1113.
 Unterentwicklung 953.
 Unterernährung 702, 706, 916, 982, 1048.
 Unterfruchtbarkeit 945.
 Unterkiefer 564.
 Unterlippe 549, 561, 1170.
 — Habsburger 549.
 Unterschicht, soziale 252.
 Urachusdivertikel 857.
 Urachusfistel 856.
 Urämie 251, 254, 256, 593, 731, 830, 832, 834, 835, 865, 866, 868, 869, 870, 873, 875, 879, 880, 882, 883, 884, 891, 892, 893, 896.
 Uran 706.
 Urate, Uratstoffwechsel 774, 777, 780, 782, 792, 795, 796, 798.
 Uratische Gicht 796.
 Uratohistechie 774.
 Ureter s. Harnleiter.
 Urethra s. Harnröhre.
 Uri 762.
 Urin s. Harn.
 Urniere 825.
 Urobilinstoffwechsel, Urobilinurie 650, 651, 656.
 Urogenitalapparat s. Geschlechtsapparat; s. Harnapparat.

- Urolithiasis 795, 796, 797.
 Urticaria 763, 775, 782 792.
 USA. s. Vereinigte Staaten;
 s. Amerika.
 Uterus 459, 578, 684, 704, 730,
 738, 935, 942, 965, 967,
 973, 980, 1002, 1003,
 1005, 1006, 1008.
 — bicornis 212, 933.
 — Cysten 837.
 — Geschwülste, Ratte 1101.
 Uteruscarcinom 906, 907, 974
 bis 979, 1125, 1126, 1129,
 1149, 1152—1163, 1166,
 1169.
 Uterusfunktion, Rhythmus
 957.
 Uterushypertrophie 595.
 Uterushypoplasie 935, 937,
 938, 953.
 Uterusmyom 690, 975, 977,
 1158.
 Uvula 42, 43.
- Vaccine 9, 12.
 Vagina 860, 935, 937.
 — hypoplastische 937.
 Vagotonie 547, 595, 612, 678,
 776, 800.
 Vagus 13, 222, 723.
 Variabilität, intrafamiliäre
 426.
 — intrauterine 1021.
 Varicellen 875, 880, 1061.
 Varicen 18, 262, 263—266,
 268, 296—299, 583, 620,
 645.
 Varicocele 263, 265.
 Variola s. Pocken.
 Vasoaktive Stoffe 863, 872,
 877, 879, 884.
 Vasoneurose 13, 14, 63, 89,
 245, 255, 257, 275, 308.
 Vaterschaftsbestimmung 360,
 379, 390.
 Vaterschaftsnachweis, Pferd
 328.
 Vegetative Stigmatisierung
 678, 728.
 Venen 18, 194, 262, 263, 266,
 270, 583, 655, 825.
 Venenerweiterungen 18, 264,
 848.
 Ventrikel, Hypertrophie 879.
 — -Septumdefekt 198, 200,
 201, 203, 205, 206, 207,
 208, 209, 210, 212.
 Verbrennungsgeschwüre 1140.
 Verdauung, Verdauungsappa-
 rat 581—673, 667—673,
 702, 776, 778, 879, 1153,
 1170.
 Vereinigte Staaten 713—716,
 742, 743, 806, 1054, 1056,
 1130.
- Vererbung erworbener Eigen-
 schaften 598.
 — extrachromosomale 1098,
 1099.
 — geschlechtsabhängige 849,
 1125, 1126.
 — geschlechtsbegrenzte 1126.
 — geschlechtsgebundene
 1126.
 — geschlechtskontrollierte
 1112.
 — mütterliche 329.
 — plasmatische 1098, 1099,
 1126.
 — polymorphe 699.
 Vergiftungen (s. auch Gifte)
 722, 724, 725, 885.
 Vermännlichung 684.
 Verstopfung s. Obstipation.
 Verwachsungen, Finger-, Ze-
 hen- 974.
 Verwandtenehen 206, 211, 212,
 213, 217, 218, 265, 278,
 427, 489, 568, 574, 657,
 694, 697, 705, 716, 748,
 749, 753—762, 766, 768,
 787—794, 806, 841, 872,
 877, 884, 899, 914, 936,
 938, 939, 942, 944, 1030,
 1138, 1143.
 Vesicointestinalfistel 856.
 Vesicumbilicalfistel 856.
 Vestibularapparat 17, 18, 52,
 53, 56.
 Vielbrüstigkeit 959.
 Vierfingerfurche 682, 697.
 Vierlinge 531, 555, 556, 999,
 1000—1001, 1009, 1012,
 1013, 1017, 1018, 1028,
 1029, 1035.
 — Gürteltier 1009.
 — Schaf 1000.
 — Ziege 1001.
 Vigantolschädigung 87.
 Virilismus 930, 932, 934, 935,
 941—943, 947.
 Virulenz 874, 886, 887, 900,
 1047, 1048.
 Virus, Katarrh- 777.
 — Tuberkulose- 179.
 Viruskrankheiten 1046.
 Virusstoffe, Tumorerzeugung
 durch 1106.
 Vitalität 375, 1136.
 Vitalkapazität 97.
 Vitamin, -armut, -mangel 63,
 67, 69, 70, 87, 88, 248,
 252, 547, 549, 601, 644,
 675, 794, 795, 894, 953,
 982, 1102.
 — Fruchtbarkeits- 982.
 Vitiligo 421.
 Vitium cordis s. Herzfehler.
 Vögel, Blutgruppen 313, 315,
 388.
 — Intersexualität 932, 934.
- Vollmondsgesicht 684, 717.
 Volvulus 620—622.
 Vorbiß, Hund 550—554.
 Vorhofflattern, Vorhofflim-
 mern 240, 242.
 Vorkern 1034.
 Vormagen 582.
 Vorniere 825.
 Vorpubertät 684, 685, 955, 958.
 Vulva 853, 854.
- Wabenlunge 106, 109, 115,
 117, 118.
 Wachstum 11, 222, 429, 461,
 793, 802, 893—895, 951
 bis 955, 962, 984, 1021,
 1134.
 — intrauterines 954.
 Wachstumsalter 908.
 Wachstumshormon 220, 222.
 Wachstumsstoffe 954.
 Waden 680.
 Wallis 541.
 Wanderniere 795, 847, 848,
 849, 854, 855, 890, 904.
 Wärme 1127.
 Warschau 1059.
 Warzen, Brust- s. unter Brust.
 Warzenfortsatz 32, 34, 35, 36,
 37, 38, 39, 40, 41, 46, 65,
 72, 80.
 Warzenhof 958, 959.
 Wasserhaushalt 675, 680, 799,
 826, 908, 914.
 Wassermann-Reaktion 399.
 Wasserstoffionenkonzentra-
 tion 826.
 Wassersucht 251, 253, 861,
 871, 881, 882, 896.
 Wassertrinker 806, 807.
 Wechseljahres. Klimakterium.
 Wehentätigkeit 967, 968, 1015,
 1018.
 Weibliche Brust s. unter Brust.
 — Geschlechtsorgane, Ge-
 schwülste 974—979, 990.
 Weiblicher Geschlechtsapparat
 951—993, 984—993, 1126.
 Weibliches Becken 962—967,
 987.
 — Geschlecht 681, 683, 684,
 686, 704.
 Weilsche Krankheit 642, 643.
 Wein (s. auch Alkohol) 774,
 775, 776, 867, 868.
 WEINBERGSche Differen-
 zmethode 740, 996, 999,
 1017, 1018, 1030, 1032.
 — Geschwistermethode 657,
 788.
 — Probandenmethode 1030.
 Weinbergschnecke 365.
 Weisheitszahn 530, 532, 544.
 WERLHOFSche Krankheit 891.
 Westfalen 686, 776, 781.

- Westindien 71, 790.
WESTPHAL-STRÜMPPELLSche
 Pseudoklerose 656.
 Wiederkäufer 584.
 Wien 4, 255, 338, 598, 762, 779.
WILSON, Abdominal- 656.
WILSONSche Pseudoklerose
 656, 657.
WILSON-WESTPHAL-STRÜM-
PPELLSche Krankheit 656.
 Windpocken 688, 732, 876,
 1046.
 Wintergreenöl 1095, 1096.
 Wirbel, Wirbelsäule 106, 210,
 575, 576, 624, 890.
 Wirbellose, Geschwülste 1166.
 Wirbelsäulendefekte, Wirbel-
 säulenmißbildungen 199,
 582, 845, 973.
 Wirbeltiere, Ei 1020, 1034.
 — Tumoren 1080—1083, 1164,
 1166.
 Wirbeltuberkulose 133, 139.
 Wirkstoffe, autochthone
 (chromosomale) 930.
 Wochenbett 686, 1060.
WOLFFSche Gänge 933.
 Wolfsrachen (s. auch Lippen-
 Kiefer-Gaumenspalten) 42,
 564, 573.
 Wundheilung 5.
 Wurfgröße 1093.
 Wurmfortsatz s. Appendix.
 Wurmfortsatzes, Angina des
 634.
 Württemberg 54, 425, 475,
 476, 477, 479, 801, 807,
 1062.
Xanthinsteine 798.
 Xanthomatose 802.
 X-Chromosom 1110, 1127.
 Xenarthra 1002.
 Xeroderma 1142—1145, 1164,
 1169, 1170, 1172.
 Xerophthalmie 69.
 Xiphophorus 1086—1089.
 X-Receptor 393, 394.
 Xyloketose, Xyloketosurie 770,
 771.
Y-Chromosom 1110, 1127.
 Yukatan, Blutgruppen 339.
Zahn, Zähne 42, 210, 419,
 527—560, 559—560, 738,
 869.
 — Kronenform 533—535, 539,
 544, 549.
 — rudimentäre 536.
 — Unterzahl 532.
 — Wurzelzahl 532—533.
 — Zapfen- 528—531.
 Zähne, Hund 529, 534, 535,
 551—554.
 — Meerschweinchen 539.
 — Rind 996.
 Zahnanomalien 212, 414.
 Zahnbogen 419.
 Zahncaries 537—545.
 Zahndrehung 557.
 Zahnform 535.
 Zahnfleisch 577, 785.
 Zahngranulom 592.
 Zahngröße 535—536, 549, 559.
 Zahnhalteapparat 546, 549.
 Zahnhypoplasie 536, 537, 545,
 556, 557.
 Zahnkarpfen 1086.
 Zähneknirschen 546.
 Zahnkrämpfe 848.
 Zahnmangel 530, 570.
 Zähnpresen 546.
 Zahnreduktion 569, 572, 573.
 Zahnretention 527, 529, 532.
 Zahnschmelz 536.
 Zahnstein 548.
 Zahnstellungsanomalien 536,
 539, 540, 545, 549, 550,
 551, 557—559, 567 bis
 570.
 Zahnverkümmierungsformen
 536.
 Zahnwechsel 555.
 Zahnzahl, Anomalien 527 bis
 536, 549, 553, 569, 577.
 Zäpfchenspalte 568—570.
 Zapfenzahn 528—531.
 Zehen, Beugstellung 974.
 Zehenüberzahl 624, 839, 974.
 Zehenverwachsung 974.
 „Zellgruppe“ 333, 377.
 Zellstoffwechsel 382.
ZENKERScher Divertikel 585.
 Zentralnervensystem 378, 720,
 837, 838, 1138, 1139, 1158,
 1159.
 Zeugungsunfähigkeit s. Steri-
 lität.
 Ziege, Blutgruppen 312—314,
 334, 356, 361.
 — Mehrlinge 1001, 1010.
 — Polyovulation 1010.
 Zigeuner 399.
 Zirbeldrüse, Tumor 684.
 Zivilisation 971, 1173.
 Zucker 706—708, 710, 712, 713,
 715, 717, 732—733, 761,
 817, 871, 872.
 Zuckerbelastungsprobe 729,
 732, 734—736, 739.
ZUCKERKANDLSche Fascie 848.
 Zuckerkrankheit s. Diabetes.
 Zuckerstich 706.
 Zuckerstoffwechsel, interme-
 diärer 717.
 Zündholzfabrikation, Arbei-
 terinnen 981.
 Zunge 2, 267, 432, 438, 440,
 577, 578, 839, 1127, 1137,
 1138, 1151, 1169.
 Zungengeschwülste 577, 1127,
 1137, 1151, 1169.
 Zungentonsille 9.
 Zürich 756, 762, 795, 799, 801,
 807.
 Zwangsneurose 595.
 Zweiköpfigkeit 849.
 Zwerchfell 96, 194, 212, 219,
 582, 588, 591, 847.
 Zwergniere 830, 850.
 Zwergwuchs 421, 683, 938.
 — chondrodystropher 954.
 — glykosurisch-nephrotischer,
 frühinfantiler 793, 794.
 — **HANHARTScher** 695, 696.
 — hypophysärer 802, 944.
 — primärer 954.
 — recessiver 693, 695, 696.
 — renaler 793, 794, 861, 871,
 879, 888, 892, 893, 894,
 899, 926.
 — — Rind 794.
 Zwillinge, Achylie 444.
 — Aciditätskurve 596.
 — Acne vulgaris 619.
 — Adenocarcinom des Uterus
 977.
 — Akrocyanose 703.
 — Albuminurie 899.
 — Alkaptonurie 787, 789.
 — Alkohol 649, 650, 725, 734.
 — Allergie 16, 221.
 — Alterscirrhose 652.
 — Altersdiabetes 733, 737.
 — Amblyopie 723, 732.
 — Anämie, essentielle hypo-
 chrome 450.
 — Angelhakenmagen 591.
 — Angina 227, 229, 735, 876.
 — — pectoris 229, 237.
 — Aorteninsuffizienz 210, 237.
 — Aortenstenose 229, 237.
 — Apoplexie 254.
 — Appendix, Appendicitis
 638, 639, 640, 730.
 — Appetit 688, 689, 690, 703.
 — Arrhythmie, respiratori-
 sche 239.
 — Arteria pulmonalis 846.
 — Arteriosklerose 731.
 — Arthritis 735, 736.
 — Ascites 650.
 — Asthenie 157.
 — Asymmetrie 124.
 — Atresia ani 624.
 — **BASEDOWSche** Krankheit
 703, 735, 736.
 — Baucheingeweide 624.
 — Bauchspalte 624, 857.
 — Becken 963, 964, 968.
 — — Neugeborene 964.
 — Beckeniere 210, 845, 847,
 848.

- Zwillinge, Bettnässen 914.
 — Bindegewebsschwäche 849.
 — Biß, offener 556, 557.
 — Blase 850, 855.
 — Blasenexstrophie 857.
 — Blasenkrebs 907, 1161.
 — Blasenpalte 857, 859, 941.
 — Blasensteine 797.
 — Blinddarm, Blinddarm-
 entzündung 638—640.
 — Blutdruck, Blutdruck-
 erniedrigung, Blutdruck-
 steigerung 195, 196, 254
 bis 259, 688, 690, 691,
 703.
 — Blutgruppen 376.
 — Blutsucken 161.
 — Blutsturz 157.
 — Blutverdünnung 826.
 — Blutzucker 675, 724, 725,
 729, 732, 734, 735, 737,
 739, 765.
 — Bradykardie 239.
 — Breipassage 629, 630, 631.
 — BRIGHTSche Krankheit
 876, 884.
 — Bronchialasthma 796.
 — Bronchialcarcinom 1161.
 — Bronchialdrüsentuber-
 kulose 145, 146, 169, 170.
 — Bronchialkatarrh, Bronchi-
 tis 150, 151, 157.
 — Bronchiektasen 107, 110,
 111.
 — Brustform 959—961.
 — Brusthypertrophie 961.
 — Brustkorb 96, 194.
 — Brustwarzen 960.
 — Calcaneustuberkulose 133,
 134.
 — Capillaren 194, 275.
 — Caries 543—545.
 — Cataracta diabet. 737.
 — Chlorose 449.
 — Cholecystektomie 731.
 — Cholecystopathie 736.
 — Choledochuscarcinom
 1159, 1160.
 — Cirrhose 646, 649, 652.
 — cirrhotische Tuberkulose
 123.
 — Coloncarcinom 1160.
 — Coma diabeticum 737.
 — Conjunctivitis 902.
 — Coronarthrombose 237.
 — Cyanose 201, 210, 211.
 — Cystenleber 837.
 — Cystenniere 836, 837, 846.
 — Cystenpankreas 837.
 — Cystin-Nephrolithiasis 794.
 — Cystinurie 794.
 — Cystitis, Cystopyelitis 903.
 — Darmblutungen 650.
 — Darmtuberkulose 144.
 — DARWINSches Ohr 26.
 — Daumendefekte 846.
- Zwillinge, Debität 444.
 — Deckbiß 556.
 — Dextrokardie 160, 211,
 217, 218, 219.
 — Diabetes mellitus 254, 703,
 723—741, 743, 746,
 751, 758, 765, 794,
 884.
 — — renalis 710.
 — diabetische Kachexie 731.
 — Diastema 531, 558.
 — Diät 739.
 — dichorische 1025, 1026.
 — Dickdarterweiterung 624.
 — Diphtherie 229, 730, 732,
 734, 876, 1058, 1059.
 — Disposition zu Infektions-
 krankheiten 1058.
 — Distalbiß 555, 556.
 — Drüsentuberkulose 170.
 — Ductus BOTALLI 201, 210,
 211, 219.
 — Dünn darm 629, 630, 631.
 — Duodenalschleife 590.
 — Duodenumcarcinom 1159,
 1160.
 — Durchfälle 593.
 — Durst 738.
 — Dyspepsie 630, 632.
 — dyspeptische Säuglinge
 632.
 — dystrophische Diathese
 632, 633.
 — Eckzahnhochstand 558.
 — Eißigkeit 330, 994, 1090,
 1097.
 — Ekel 593.
 — Eklampsie 972.
 — Elektrokardiogramm 196,
 197.
 — Embolie 261.
 — Empyem 144, 145.
 — Endarteriitis obliterans
 274.
 — Endokardfibrose 210.
 — Endokarditis 229.
 — Endokrine Drüsen 968.
 — Endometriumcysten 836,
 837.
 — Enteritis 629, 630, 631,
 876.
 — Entstehung 1012.
 — Entwicklung 1020.
 — Enuresis 854, 913.
 — Epispadie 857, 859, 941.
 — erbgleiche eineiige 1034.
 — Erbrechen 593.
 — erbverschiedene eineiige
 1034.
 — Ernährungsstörungen 632.
 — Erysipel 731.
 — Erythema nodosum 136,
 147.
 — Erythroblastenanämie 435.
 — Erythrocyten 876.
- Zwillinge, Eventeration der
 Baueingeweide 624,
 857.
 — Exostosen 1135.
 — Extrasystolie 239.
 — Facialislähmung 738.
 — fetale Blutkrankheiten 437.
 — Fetalentwicklung 633.
 — Fettleibigkeit 736.
 — Fettsucht 679, 688, 689,
 690, 691, 694, 732, 735,
 736, 737, 798.
 — Fibromatosis mammae
 1158.
 — Fibrome, Fibroadenome
 961, 1138.
 — Foramen ovale, offenes 210.
 — Frühgeburt 641.
 — Frühinfiltrat 145, 147, 148,
 151, 152, 163.
 — Frühinfiltratsphthise 157.
 — funikuläre Myelose 439.
 — Gallenblase 663.
 — Gallenblasenempyem 663.
 — Gallenblasenentzündung
 730.
 — Gallenkolik 663, 726, 730,
 734.
 — Gallensteine 643, 659, 663,
 730, 733.
 — Gallenwegsleiden 662, 663,
 666, 667, 730, 734.
 — Gangrän 731, 739.
 — Gastritis, Gastroenteritis
 606, 619, 629, 630, 631.
 — Gaumen, hoher 573.
 — Gaumenspalte (s. a. Zwi-
 linge, Lippen- Kiefer-
 Gaumenspalten) 528.
 — Gebärmutter 730, 738.
 — Gebiß 556, 619.
 — Geburtsgewicht 633, 953,
 1021, 1022.
 — Geburtsverlauf 968, 969,
 970.
 — Gefäße 194.
 — Gelenkrheumatismus 227,
 229, 730, 876.
 — Gelenktuberkulose 141.
 — Geschwülste 593, 731, 836,
 907, 961, 976, 977,
 1138, 1146, 1149,
 1157—1164, 1169,
 1173.
 — — Diskordanz 1160 bis
 1162.
 — — Konkordanz 1158 bis
 1160.
 — Gesichtscarcinom 1158.
 — Gesichtsspalten 570, 571.
 — Gewicht 688, 689, 690, 691,
 703, 738, 953, 1020 bis
 1023, 1068.
 — Gicht 777, 796.
 — Glomerulonephritis 875 bis
 876.

- Zwillinge, Glucose, Glucosebelastung 729, 732, 734 bis 737, 739.
- Glykosurie 712, 735.
- Grippe 151, 157, 738.
- Grippepleuritis 738.
- Grippepneumonie 1068.
- Grundumsatz 675.
- Gürtelrose 734.
- Hakenmagen 590.
- Hämaturie 876.
- Hämoglobin 826.
- hämolytischer Ikterus 427.
- Hämophilie 476, 480.
- Hängebrüste 960.
- Harn 826, 876.
- Harnblase s. Zwillinge, Blase.
- Harnleiter, Harnleiternißenbildungen 846, 852.
- — Überzähligkeit 854.
- Harnverdünnung 826.
- Hasenscharte s. Zwillinge, Lippen-Kiefer-Gaumenspalten.
- Häufigkeit 216, 218, 996, 1013, 1014, 1033.
- Haut, Hautanomalien 703, 1138.
- Hautcapillaren 606.
- Hautkrebs 1158.
- Hepatitis 643.
- Hermaphroditismus 936.
- Hernien 943.
- Herzfehler 210, 211, 224, 229, 230, 237, 573, 876.
- Herzform 193, 194.
- Herzfunktion 196, 197.
- Herzgröße 193, 194.
- Herzhypertrophie 210.
- Herzinfarkt 237.
- Herzinsuffizienz 731.
- Herzklappenfehler 229, 230, 237.
- Herzstromkurve 196, 197.
- Heuschnupfen 17.
- Hiluszeichnung 96.
- Hirngliom 1159.
- Hirnhypoplasie 846.
- Hirnschädel 1022.
- Hirntumor 1161.
- HIRSCHSPRUNGSche Krankheit 623, 624.
- Hodenhypoplasie 210.
- Hodensarkom 1158.
- Hohlwarzen 960.
- Homochronie 727.
- Homosexualität 947.
- Hufeisenniere 846.
- Hyperglykämie 735.
- Hyperthelie 946, 961.
- Hypodaktylie 846.
- Hypogenitalismus 573.
- Hypospadie 860, 940, 941.
- Hyposthenurie 899.
- Hypsikephalie 1022.
- Zwillinge, Icterus neonatorum 641, 642.
- Ikterus 606, 641—643, 663, 730, 734.
- Impotenz 210.
- Inacidität 663.
- Infektionskrankheiten 1059.
- Insulin 739.
- Intelligenzquotient 1023.
- Intrauterine Entwicklung 1018—1022.
- Iritis 902.
- Ischias 738.
- Isoagglutinintiter 376.
- Kalkariurie 796.
- Katarrh 110, 738, 876.
- Kaverne 124—129, 147, 155, 160—165.
- Kehlkopfpapillom 1158.
- Keratitis scrophulosa 137.
- Keuchhusten 1058, 1059.
- Kiefergröße 558.
- Kindesalter 1023.
- Kloakendifferenzierung 850.
- Klumpfuß 210, 857.
- Knochentuberkulose 133, 141, 142, 144, 170.
- Kohlehydratstoffwechsel 675.
- Kopfbiß 555.
- Kopfform 969, 970.
- Körpergewicht 181, 1023.
- Körpergröße, -länge 181, 688—690, 703, 953, 1020 bis 1023, 1068.
- Krebs 976, 977, 1149, 1157, 1158, 1161, 1163, 1169, 1173.
- — Diskordanz 1160—1162.
- — Konkordanz 1158 bis 1160.
- Krebsdisposition 1157, 1169.
- Krebslokalisation 1170.
- Kreuzbeincysten 624.
- Kriminalität 914.
- Kronenform 533, 534.
- Kronengröße 534.
- Kryptorchismus 943.
- Kuchenniere 210, 848.
- LAENNECSche Lebercirrhose 650, 653.
- Langmagen 589, 590.
- Laufen lernen 1023.
- Leber 210.
- Lebercirrhose 649, 650, 652, 653.
- Lebercysten 836.
- LEBERSche Opticusatrophie 794.
- Leistenbruch 618, 943.
- Leukocyten 876.
- Lichen scrofulosorum 136, 147.
- Zwillinge, Linkshändigkeit 1022.
- Lippencarcinom 1158, 1159, 1162.
- Lippen-Kiefer-Gaumenspalten 210, 217, 528, 570—574.
- Lobus venae azygos 101.
- Lues 650, 724, 735.
- Lunge 194, 1068.
- Lungenbluten 144, 157.
- Lungenlappung 98.
- Lungenspitzenkatarrh 730.
- Lungentuberkulose 129, 144, 147, 152—154, 157, 158, 161, 163, 165, 168 bis 179, 703, 904, 905.
- Lungenzeichnung 96.
- Lymphatische Diathese 636.
- — Leukämie 469, 470, 472.
- Lymphosarkom 1161.
- Maculaatrophie 792.
- Magen, schwacher 601.
- Magenbeschwerden 663.
- Magencarcinom 1158, 1160 bis 1162.
- Magenentleerung 590 bis 592, 629, 631.
- Magenform 589—591, 619.
- Magenfunktion 595, 596, 598.
- Magenkatarrh 606, 643.
- Magenlage 589, 619.
- Magenleiden 736.
- Magensaft 596.
- Magenschleimhaut 590.
- Magerkeit 703.
- Magersucht 694, 702.
- Mammacarcinom 731, 1159 bis 1162.
- Mammatumoren 731, 961, 1159—1162.
- Mandeln 10.
- Masern 688, 732, 738, 876, 903, 1044, 1058, 1059.
- Mastdarmatresie 850.
- MECKELScher Divertikel 625.
- Medulloblastom des Kleinhirns 1158, 1159.
- Megacolon 624.
- Menarche 690, 703, 955, 956.
- Meningitis tuberculosa 137, 170.
- Menopause 689, 703, 1159.
- Menorrhagien 977.
- Menses, Menstruation 690, 703, 955, 956, 958, 1159.
- Milchzahn 558.
- Miliartuberkulose 144, 169, 649.
- Milztumor 650.

- Zwillinge, Mißbildungen 827, 846, 1019.
 — Mitralinsuffizienz 229.
 — Mitralstenose 211, 224, 229.
 — Mittelohrentzündung 65.
 — Monochorie 1026, 1125.
 — Morbus BASEDOW 703, 735, 736.
 — Morbus HIRSCHSPRUNG 623, 624.
 — Mortalität 1019.
 — Multiple Exostosen 1158.
 — Mumpsmeningitis 1046.
 — Muskulatur 210.
 — Myodegeneratio cordis 731.
 — Myokardschädigungen 237.
 — Myom 977, 1159.
 — Nägel 210.
 — Nägelbeißen 914.
 — Nasenform 21.
 — Nasennebenhöhlen 34, 35.
 — Nasenrachenkatarrh 876.
 — Nasenseptum 23, 24.
 — Naevi 1138.
 — Nephritis 162, 163, 737, 875, 876, 884.
 — Nephrosklerose 884.
 — Nervensystem, vegetatives 877.
 — Nervosität 794, 796.
 — Neurinome 1138.
 — Neurodermitiden 796.
 — Neurofibrome 1158.
 — NIEMANN-PICKSche Krankheit 487.
 — Nieren 825.
 — Nierenaplasie 847, 849.
 — Nierenbecken 825, 876.
 — Nierenbeckenentzündung 902, 903.
 — Nierenblutung 730.
 — Nierendystopie 847, 849.
 — Nierenform 825.
 — Nierenkolik 795.
 — Nierenläppchen 825.
 — Nierenleiden 836.
 — Nierensteine 795.
 — Nierentuberkulose 137, 141, 144, 904, 905.
 — Nierenvenen 825.
 — Nykturie 855.
 — Nystagmus 723.
 — Obstipation 624—626, 650, 663.
 — Ödem 650.
 — Ohrkarzinom 1162.
 — Ohrläppchen, angewachsene 25.
 — Ohrmuschel 24, 25.
 — oligohydramnnotische 1019.
 — Oesophagusdivertikel 586.
 — Oesophaguspassage 590, 591.
 — Osteomyelitis 734, 736.
 — Osteosarkom 1161.
 — Otitis fibrosa 732.
 — Otitis media 73, 876.
- Zwillinge, Otosklerose 85, 86.
 — Ovarialcarcinom 1159.
 — Ovarialcystom 976.
 — Ovarialfunktion 958.
 — Ovarialgeschwülste 976.
 — Ovarialinsuffizienz 738.
 — Oxalurie 798.
 — Ozaena 71.
 — Palatoschisis 846.
 — Pankreas 734.
 — Pankreascarcinom 1159, 1160.
 — Pankreascysten 836.
 — Paralysis agitans 444.
 — Paranephritischer Absceß 901.
 — Parästhesien 884.
 — Parodontose 548.
 — Parotiscarcinom 1162.
 — Parotitis 1046, 1058, 1059.
 — Perikarditis 162.
 — Peristaltik 592, 619.
 — Peritonitis tuberculosa 138, 142.
 — perniziöse Anämie 439, 443, 444.
 — Pes equinivarus 846.
 — Pharynxcarcinom 1160.
 — Phlebitis 738.
 — Phosphaturie 796.
 — Phrenicusexhairese 158.
 — Phthise 147, 159, 160.
 — Pigmentflecke 1138.
 — Pleuritis exsudativa 138, 142.
 — — sicca 162.
 — Pneumatisation 34, 35, 40.
 — Pneumonie 127, 128, 147, 730, 731, 738, 1058, 1059, 1068.
 — Polyarthrit 229, 735, 736.
 — Polycythaemia vera 464.
 — Polydaktylie 835.
 — polyhydramnnotische 1019.
 — Polyposis 66.
 — Polyurie 899.
 — Prädiabetes 724.
 — Präkoma 731, 739.
 — Primärkomplex 168.
 — Progenie 549, 550.
 — Prostatacarcinom 1160, 1163.
 — Puls 195.
 — pyknischer Habitus 794, 798.
 — Pylorus 589.
 — Pyloruscarcinom 1160.
 — Pylorusspasmus 593, 594.
 — Pylorustumor 593.
 — Rachitis 537, 966.
 — RAYNAUDSche Krankheit 277.
 — RECKLINGHAUSENSche Krankheit 1138.
 — Rectumcarcinom 1160, 1162.
- Zwillinge, Reflexe 703.
 — Reifung 956.
 — Reizleitungssystem 194.
 — Renaler Zwergwuchs 899.
 — Retinagliom 1146.
 — Retinitis albuminurica 254, 884.
 — — diabetica 731.
 — Retinoblastom 1159.
 — Rheumatismus 227, 689 bis 691, 738.
 — Rippenanomalien 163.
 — Rippencaries 144.
 — Rippendefekt 845.
 — Rubeolen 1059.
 — Sackmagen 589.
 — Samenleiter 850.
 — Scharlach 229, 730, 732, 738, 876, 1058, 1059.
 — Scharlachnephritis 836, 876.
 — Scheinzwitter, weibliche 939.
 — Schlaganfall 738.
 — Schmelzhypoplasie 536.
 — Schrumpfniere 847, 876, 884.
 — Schwerhörigkeit, labyrinthäre 723.
 — Scrotalsymptom 216.
 — Sehstörungen 794.
 — Sekundenherztod 237.
 — Seminom 1159.
 — Sensibilitätsstörungen 1138.
 — Sepsis 731.
 — Septumdefekte 846.
 — Septumleiste 23.
 — sexuelle Neurasthenie 723.
 — siamesische 219.
 — Sigmoid 624.
 — Situs inversus 216, 217, 219, 586, 587.
 — Sitzenlernen 1023.
 — Sklerose, maligne 875, 876, 884.
 — Skoliose 573, 624.
 — spezifisch-dynamische Eiweißwirkung 675, 676.
 — Spina bifida 857, 912.
 — Spondylitis 170.
 — Sprechenlernen 1023.
 — Staublunge 185.
 — Stöblichkeit 1022, 1023.
 — Stierhornmagen 589.
 — Stirnhöhle 34, 35.
 — Stoffwechselstörungen 674.
 — Strabismus 723, 732.
 — Streuungsaussaat 127, 128.
 — Subacidität 444.
 — Supercidität 619.
 — Syndaktylie 846.
 — Thrombose 738.
 — Thyreotoxikose 734.
 — Todesalter 731, 733, 737.
 — Tonsillen 10.

- Zwillinge, Transplantation 310.
 — Trinkversuch 826.
 — Trommelschlegelfinger 210, 211.
 — Tuberculum CARABELLI 534.
 — Tuberkulinreaktion 147.
 — Tuberkulose 122—129, 143, 151—158, 160 bis 162, 167—173, 179, 181, 184, 731, 732, 876.
 — — Ablauf 164, 165, 166.
 — — Bronchialdrüsen- 146.
 — — Frühformen 149, 150, 159.
 — — Gelenk- 141.
 — — Infiltrat 127.
 — — Hirnhautentzündung 150.
 — — Kaverne 144.
 — — Knochen- 141, 142.
 — — Lokalisation 126, 128, 129.
 — — Lungen- 129, 144, 147, 152—154, 157, 158, 161, 163, 165, 170, 703, 904, 905.
 — — Nieren- 137.
 — — Peritoneal- 142.
 — — Resistenz 164.
 — — Spätformen 123, 125, 126, 149, 159.
 — — Verhalten 168, 169, 170, 181.
 — Turmschädel 444.
 — Typhus 730, 734, 738.
 — Ulcus cruris 730.
 — — ventriculi et duodeni 581, 592, 610, 618, 619, 631, 884.
 — Urämie 254, 731, 884.
 — uratische Diathese 796.
 — Ureter 850.
- Zwillinge, Ureterocele 855.
 — Ureterohydronephrose 855.
 — Urin 826, 876.
 — Urobilinogenurie 650.
 — Urobilinurie 650.
 — Uterus 730, 738.
 — Uteruscarcinom 1159, 1160, 1162, 1163.
 — Uterusmyom 690, 977, 1158.
 — Uvula bifida 42.
 — Variabilität, intrauterine 1021.
 — Varicen 265.
 — vasoneurotische Diathese 275.
 — vegetatives Nervensystem 195, 826, 877.
 — Venen 194.
 — Ventrikel-Septumdefekt 210.
 — Verdauungsapparat 581, 582.
 — Vitalkapazität 97.
 — Vulva 854.
 — Wachstum 954.
 — Wasserausscheidung 826.
 — Wasserstoffionenkonzentration 826.
 — Wehentätigkeit 968.
 — Windpocken 688, 732, 876.
 — Wirbelsäule 210, 624, 845.
 — Xyloketosurie 771.
 — Zahndrehung 557.
 — Zähne 42, 210, 738, 1023.
 — Zahnhypoplasie 536, 537, 556, 557.
 — „Zahnkrämpfe“ 848.
 — Zahnreduktion 572, 573.
 — Zahnstein 548.
 — Zahnzahl 528, 530—532.
 — Zapfenzahn 528—531.
 — Zuckerbelastung 732, 733.
 — Zuckerkrankheit 727, 764.
- Zwillinge, Zwerchfell 96, 194.
 Zwillingbildung 214, 217.
 Zwillingdiagnose 330.
 — Pferd 1010.
 — Rind 1010.
 — Schaf 1010.
 Zwillingsei, echtes 1024.
 Zwillingseten 825, 836, 845, 1020.
 Zwillinggeburt 1012—1017, 1031.
 — Pferd 999.
 — Rind 995, 999.
 Zwillingskälber, Sterilität 933.
 Zwillingsmethode 994.
 Zwillingphysiologie 826.
 Zwillingsschwangerschaft 211, 968, 1020, 1022, 1023, 1029—1036.
 — Vererbung der 1029—1036.
 Zwillingsserien, auslesefreie 1160, 1162—1164.
 Zwillingsträchtigkeit, Säugtiere 997, 999, 1000, 1001, 1010.
 Zwischenhirn, Zwischenhirnstörungen 684, 687, 693, 695, 696, 699, 702, 713, 745, 799—802, 908, 909, 914.
 Zwischenkiefer 561, 564, 576, 577.
 Zwischenstufen, sexuelle (s. a. Intersexualität) 930, 932, 934, 935.
 Zwitter (s. a. Hermaphroditismus) 855, 931, 934, 936, 937.
 — Eierstocks- 938.
 — Halbseiten- 946.
 — Rind 995, 996.
 Zwölffingerdarms. Duodenum. Zytolyse 368.