

**ERGEBNISSE  
DER INNEREN MEDIZIN  
UND KINDERHEILKUNDE**

HERAUSGEGEBEN VON

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

REDIGIERT VON

**M. v. PFAUNDLER  
MÜNCHEN**

**A. SCHITTENHELM  
MÜNCHEN**

**ZWEIUNDFÜNFZIGSTER BAND**

MIT 93 ABBILDUNGEN



**BERLIN  
VERLAG VON JULIUS SPRINGER  
1937**

ISBN-13: 978-3-642-88834-2  
DOI: 10.1007/978-3-642-90689-3

e-ISBN-13: 978-3-642-90689-3

**ALLE RECHTE, INSBESONDERE  
DAS DER ÜBERSETZUNG IN FREMDE SPRACHEN,  
VORBEHALTEN.  
COPYRIGHT 1937 BY JULIUS SPRINGER IN BERLIN.  
Softcover reprint of the hardcover 1st edition 1937**

## Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. MALAMOS, Dozent Dr. B. Beitrag zur Klinik, Therapie und Epidemiologie der Mittelmeer-Kala-Azar. (Nach Beobachtungen in Griechenland, besonders auf der Insel Kreta.) Mit 13 Abbildungen . . . . .	1
II. FRIEDJUNG, Dozent Dr. J. K. Die asthmatische Reaktion. Mit 1 Abbildung . . . . .	76
III. BEHR, Dr. W. Die Diphtherie. Bibliographie und neue Ergebnisse der Klinik und Forschung. Mit 5 Abbildungen . . . . .	160
IV. NOLTE, Dr. F. A. Die Waben- und Sacklunge beim Erwachsenen und ihre Behandlung. Mit 12 Abbildungen . . . . .	236
V. LOTZE, Dr. H. Paroxysmale Kältehämoglobinurie und ihre Beziehung zu Erkältungskrankheiten. Eine theoretische und experimentelle Untersuchung. Mit 3 Abbildungen . . . . .	277
VI. HÖRING, Privatdozent Dr. F. O. Endokrine Krankheiten und Infektionsresistenz . . . . .	336
VII. STRAUSS, Dr. L. H. Nicotinwirkungen und -schädigungen. Mit 1 Abbildung . . . . .	375
VIII. EDSTRÖM, Dozent Dr. G. Die Klinik des rheumatischen Fiebers. Mit 3 Abbildungen . . . . .	439
IX. VAUBEL, Dr. E. Die Sichelzellenanämie. Mit 7 Abbildungen . . . . .	504
X. HECKMANN, Dr. K. Moderne Methoden zur Untersuchung der Herzpulsation mittels Röntgenstrahlen. Mit 46 Abbildungen . . . . .	543
XI. LEHDORFF, Dozent Dr. H. Anaemia neonatorum. Mit 2 Abbildungen . . . . .	611
Namenverzeichnis . . . . .	668
Sachverzeichnis . . . . .	696
Inhalt der Bände 51 und 52 . . . . .	707

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

# I. Beitrag zur Klinik, Therapie und Epidemiologie der Mittelmeer-Kala-Azar<sup>1</sup>.

(Nach Beobachtungen in Griechenland, besonders auf der Insel Kreta.)

Von

**BASILIOS MALAMOS**-Hamburg.

Mit 13 Abbildungen.

Inhalt.		Seite
Literatur . . . . .		2
I. Definition . . . . .		22
II. Bezeichnung der Krankheit . . . . .		22
III. Geschichte der Kala-Azar . . . . .		23
IV. Geographische Verbreitung . . . . .		24
Afrika . . . . .		24
Asien . . . . .		24
Europa . . . . .		25
V. Der Krankheitserreger und seine Züchtung . . . . .		27
VI. Verlauf und Klinik der Erkrankung . . . . .		28
1. Initialstadium . . . . .		30
2. Accestadium . . . . .		31
3. Terminales Stadium . . . . .		39
4. Komplikationen . . . . .		40
5. Kombination mit anderen Krankheiten . . . . .		42
6. Kala-Azar-Nachkrankheiten . . . . .		43
7. Prognose . . . . .		45
8. Differentialdiagnose . . . . .		46
9. Diagnose . . . . .		48
VII. Therapie . . . . .		53
VIII. Pathologische Anatomie . . . . .		58
IX. Epidemiologie . . . . .		61
Leishmaniosis canina . . . . .		61
Übertragungstheorien . . . . .		65
a) Direkte Übertragung . . . . .		66
b) Übertragung durch blutsaugende Insekten . . . . .		66
1. Wanzen S. 66. — 2. Läuse S. 67. — 3. Flöhe S. 67. — 4. Milben		
S. 67. — 5. Stubenfliegen S. 67. — 6. Stechmücken S. 67. — 7. Zecken S. 67.		
8. Phlebotomen S. 68.		
X. Vorbeugende Bekämpfungsmaßnahmen . . . . .		72
Zusammenfassung . . . . .		73

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

## Literatur.

In dem Verzeichnis sind nur die Arbeiten seit dem Jahre 1917 angeführt; auch sind die bei JEMMA: *Erg. inn. Med.* **23**, 595—647 (1923) angeführten weggelassen. Die älteren Arbeiten, die im Text berücksichtigt worden sind, finden sich in folgenden Zusammenstellungen verzeichnet:

1. MAYER, M.: Leishmanien. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, herausgegeben von KOLLE und v. WASSERMANN, 2. Aufl., Bd. 7, S. 419—449. Jena: Gustav Fischer und Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1913.
  2. LAVERAN, A.: Leishmanioses. Paris: Masson & Cie 1917.
  3. JEMMA, R.: Leishmaniosis infantum. *Erg. inn. Med.* **23**, 595—647. Berlin: Julius Springer 1923.
  4. BRAHMACHARI, U. N.: Kala-Azar. Handbuch der Tropenkrankheiten, herausgeg. von C. MENSE, 3. Aufl., Bd. 4, S. 639—752. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1926.
  5. NAPIER, L. E.: Kala-Azar (London). Oxford Univ. Press 1927.
  6. NAPIER, L. E.: Leishmania. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, herausgeg. von KOLLE-KRAUS-UHLENHUTH, 3. Aufl., Bd. 7, II, S. 1497—1560. Jena: Gustav Fischer und Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1930.
- ABRAMI, P. GRÉGOIRE et R. WALLICH: Un cas de Kala-Azar autochtone de l'adulte, splénectomie, guérison. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **1931**, 1783—1787.
- ADAMAPOULOS, CH.: Le Kala-Azar dans le département de Messénie. *Grèce Méd.* **28**, 7, 8 (1926).
- ADELHEIM, R.: Über Leishmaniosis infantum und canina in Riga. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **28**, 367—387 (1924).
- ADLER, S.: An analysis of the Leishmania sandfly problem. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond.* **23**, 289 (1929).
- Mode de transmission des protozoaires sanguicoles et particulièrement des leishmanioses. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **26**, 207—222 (1933).
- Culture of Leishmania and other Trypanosomidae in Haemoglobin — free Media (Jerusalem). *Trans. roy. Soc. trop. Med. (Lond.)* **28**, 201 (1934).
- and O. THEODOR: The behaviour of cultures of *L. tropica*, *L. infantum* and *L. brasiliensis* in the sandfly *Phlebotomus papatasi*. *Nature (Lond.)* **119**, 48 (1927).
- — The distribution of sandflies and Leishmaniasis in Palaestina, Syria and Mesopotamia. *Ann. trop. Med.* **23**, 269—306 (1929).
- — The behaviour of insect flagellates and Leishmaniasis in *Phlebotomus papatasi*. *Ann. trop. Med.* **24**, 193 (1930).
- — The inoculation of canine cutaneous Leishmaniasis into Man and the behaviour of various Strains of Leishmania in mice. *Ann. trop. Med.* **24**, 197 (1930).
- — Infection of *Phlebotomus perniciosus*, Newstead with *Leishmania infantum*. *Nature (Lond.)* **1930**, Nr 3177, 437.
- — On sandflies from Persia and Palaestina. *Bull. entomol. Res.* **21**, 529 (1930).
- — Skin infection in Canine visceral Leishmaniasis. *Brit. med. J.* **1931**, 1179.
- — Investigations on Mediterranean Kala-Azar I—V. *Proc. roy. Soc. B* **108**, 447—502 (1931).
- — Investigations on Mediterranean Kala-Azar VI. Canine visceral Leishmaniasis. *Proc. roy. Soc. B* **110**, 402 (1932).
- — Vectors of mediterranean Kala-Azar. *Nature (Lond.)* **130**, 507 (1932).
- ALEXANDRIDES, K.: Über das Vorkommen von Kala-Azar in Mazedonien. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **33**, 542—544 (1929).
- ANDERSON, CH.: Chronique des Leishmanioses en Afrique du Nord. *Rev. Tunis. Sci. med., Mai* **1926**.
- Nouvelle contribution à l'étude du problème du Kala-Azar. Culture du virus en lait de chèvre. *Arch. Inst. Pasteur Tunis* **21**, 294 (1932).
- Chronique du Kala-Azar en Tunisie. *Arch. Inst. Pasteur Tunis* **23**, 455 (1934).
- ANDREWS, M.: A case of canine Kala-Azar occurring in China. *Trans. far-east. Assoc. trop. Med. Nanking* **1**, 679 (1934).
- ANGOLOTTI, E.: Un caso de Leishmaniosis visceral diagnosticado «post mortem». *Med. Pais. cálid.* **1**, 550—557 (1928).

- ARCHIBALD, R. G.: Kala-Azar in the Sudan with special reference to its treatment by tartar emetic. *Amer. J. trop. Med.* **8**, 307—324 (1923).
- and B. SOSEL: A Sporozoon from the spleen of a case of Splenomegaly in the Sudan. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond.* **17**, 482—484 (1924).
- Archivos del Instituto Nacional de Higiene de Alfonso XIII. Nuevos casos de Kala-Azar infantil en el centro de España (Caceres, Madrid, Toledo). Un caso de muerte por el Stibenyil, Vol. 2, p. 67—84. 1923.
- ARCOLEO, G.: Ein Fall von Kala-Azar bei einem Muselmanen, der mit „Bayer 205“ geheilt wurde. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **28**, 295—298 (1924).
- ARENA, G.: Contributo allo studio della patogenesi della leucopenia nel Kala-Azar infantile. *Pediatria* **35**, 465—475 (1927).
- ASHNER, M.: Observations on the breeding of *Phlebotomus papatasi*. *Trans. roy. Soc. trop. Med.* **20**, 452 (1927).
- D'ASTROS, P. GIRAUD et J. RAYBAUD: Quatre cas autochtones de Kala-Azar infantil, observé à Marseille. *Bull. Acad. Méd. Paris* **90**, 114—118 (1923).
- AUGIER, P. et FAURE-BRAC: La reviviscence transitoire des lésions cutanées au cours du traitement de la leishmaniose canine par l'antimoine. *C. r. Soc. Biol. Paris* **118**, 1432 (1935).
- AURIGHIO, L.: L'azione degli stimoli leucocitogeni nelle anaemie spleniche dell' infanzia. *Pediatria* **31**, 922—937 (1923).
- Recherche sulla glicemia nella leishmaniosi infantile. *Pediatria* **32**, 704—711 (1924).
- Considerazioni e ricerche sulla terapia della leishmaniosi infantile. *Pediatria* **35**, 289 bis 300 (1927).
- Recherche sierodiagnostiche nella leishmaniosi infantile. *Pediatria* **35**, 745—750 (1927).
- AVARI, KH. and F. P. MACKIE: Canine Leishmaniasis in Bombay. *Indian med. Gaz.* **59**, 604—605 (1924).
- AYYAR, T. S. and K. V. KRISHNAN: The value of culture of the peripheral blood in Kala-Azar as a Diagnostic Procedure. *Indian med. Gaz.* **57**, 255—256 (1922).
- BALOZET, L.: Les prélèvements pour la recherche des leishmanias; technique de ponction de la rate chez le chien. *Arch. Inst. Pasteur Tunis* **21**, 341 (1932).
- BANNERJEE, D. N.: An announcement. A preliminary note on the diagnosis of Kala-Azar by Examination of bone Marrow. *Calcutta med. J.* **16**, 1 (1922).
- Some interesting Kala-Azar cases. *Calcutta med. J.* **17**, 265—267 (1923).
- Cultivation of leishmania donovani. *Calcutta med. J.* **18**, 417—420 (1923).
- The latent phase of Kala-Azar. *Calcutta med. J.* **19**, 655—658 (1924).
- and J. C. SHAH: A study of blood sugar in Bengalees in health and in Kala-Azar. *Calcutta med. J.* **17**, 109—114 (1923).
- — On the possible functions of adrenals in Kala-Azar. *Calcutta med. J.* **17**, 144—150 (1923).
- — Field work for control of Kala-Azar in Bengal. *Internat. med. Rec.*, Aug. u. Sept. **1923**.
- — Observations on the occurrence of leishmania in ulcers of stomach in a case of Kala-Azar. *Calcutta med. J.* **18**, 385—388 (1923).
- BARBACCI, P.: Un cas de *L. infantum* observé à Sienna. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **19**, 11—14 (1926).
- Un secondo caso di Leishmaniosi interna osservato in Sienna. *Policlinico, sez. prat.* **34**, 567—671 (1927).
- BARBERI, S.: Restauro dei proteini del plasma nel Kala-Azar. *Pediatria* **32**, 399—407 (1924).
- BASILE, C.: Leishmania, Herpetomonas and Crithidia in Fleas. *Parasitology* **12**, 366—377 (1920).
- BASSETT-SMITH, P.: Naval medical history of the war. Section of tropical and subtropical medicine. Part II. Kala-Azar. *J. roy. nav. Med. Serv.* **9**, 201—203 (1923).
- BASU, U. P.: My experience of Kala-Azar and its treatment by antimony injections. *Indian med. Rec.* **1923**.
- BECKER, E. R.: Studies on the relationship between insect flagellates and leishmania. *Amer. J. Hyg.* **3**, 462—468 (1923).
- BENELLI, C., J. ZUCARELLI et J. SAUTET: A propos d'un cas Corse de Kala-Azar de l'adulte à évolution fatale. *Rev. Méd. trop.* **25**, 261—262 (1933).

- BENHAMOU, ED.: Le diagnostic du Kala-Azar par les frottis dermiques. *Présse méd.* **1935**, 1561.
- BENHAMOU, E. et FOURÈS: A propos d'un nouveau cas de Kala-Azar vérifié par les frottis dermiques; l'ascite leishmanienne. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **28**, 706 (1935).
- BENHAMOU, ED., GILLE R. et A. NOUCHY: Kala-Azar de l'adulte suivi de guérison. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **47**, 884—892 (1931).
- BERRÉBI, L.: La culture des leishmanies. *Arch. Inst. Pasteur Tunis* **25**, 89 (1936).
- BESSEMANS, A.: Influence de la concentration des sérums sur leur formol-gélification et sur leur pouvoir formol-gélifiant. Influence de leur température sur leur formol-gélification. *C. r. Soc. Biol. Paris* **87**, 398—401 (1922).
- Influence de la dilution sur le pouvoir formol-gélifiant des sérums. *C. r. Soc. Biol. Paris* **87**, 401—404 (1922).
- BHADURI, B. N.: Retinal haemorrhage in Kala-Azar. *Calcutta med. J.* **20**, 187—189 (1925).
- BIZARD, R. et W. TERRIEN: Cas de Leishmaniose interne chez un adulte contracté en France. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **16**, 89—91 (1923).
- BLACKLOCK, B.: The Etiology of Kala-Azar and Tropical Sore. *Lancet* **1923 I**, 273—274.
- BLANC, G. et J. CAMINOPETROS: Sensibilité du spermophile de Macédoine (*Citillus citillus*) au Kala-Azar méditerranéen. *C. r. Acad. Sci. Paris* **191**, 800—802 (1930).
- — La transmission du Kala-Azar méditerranéen par une tique. *C. r. Acad. Sci. Paris* **191**, 1162—1164 (1930).
- — Quelques expériences sur la transmission du Kala-Azar par la tique du chien *Rhipicephalus sanguineus*. *C. r. Soc. Biol. Paris* **107**, 1493—1495 (1931).
- et PRIETRI: Nouveau cas de Leishmaniose viscérale infantile au Maroc. *Maroc. méd.* **1934**, 347.
- et J. VALTIS: Le Kala-Azar sensibilise-t-il le spermophile de Macédoine vis-à-vis de l'infection tuberculeuse expérimentale? *C. r. Soc. Biol. Paris* **106**, 154—155 (1931).
- BOGLIOLO, L.: Studi sulle Leishmaniosi. I. Lo stato attuale delle conoscenze sulla trasmissione delle leishmaniosi. *Ann. Med. nav. e colon.* **40 I**, 193—213 (1934).
- Studi sulle leishmaniosi. II. Le così dette «Riserve del Virus» Leishmaniosis. *Ann. Med. nav. e colon.* **14**, 534 (1934).
- Studi sulle leishmaniosi viscerale nell'uomo. *Arch. Sci. med. Colon.* **15**, 588—636 (1934).
- Studi sulle leishmaniosi. Sulla anatomica patologica della leishmaniosi viscerale nell'uomo. *Arch. Sci. med. Colon.* **15**, 588—636, 641—697 (1934).
- Studi sulle Leishmaniosi. VI. Sui rapporti tra sistema reticolo istiocitario e Leishmanie. *Pathologica (Genova)* **26**, 735 (1935).
- e Z. GRECO: Studi sulle leishmaniosi. IV. Sopra la specificità ed il valore pratico di alcune reazioni umorali per la diagnosi della leishmaniosi viscerale. *Ann. Med. nav. e colon.* **15**, 273 (1935).
- BOGOJAWLENSKI, N.: Leishmaniose viscerale humaine et leishmaniose des chiens dans le district de Kazakh en Azerbaïdjan. *Arch. Inst. Microbiol.* **1**, 121—125 (1929).
- BRAHMACHARI, U. N.: A new form of Cutaneous Leishmaniosis. *Dermal Leishmanoid.* *Indian med. Gaz.* **51**, 125—127 (1922).
- Chemotherapy of antimonial compounds in Kala-Azar Infection. Part. I. The toxicity of Antimonyl Tartrates etc. *Indian J. med. Res.* **10**, 492—522 (1922).
- Dermal Leishmanoid. *J. trop. Med.* **26**, 182—184 (1923).
- Part. II. Dermal Leishmanoid. *Indian J. med. Res.* **10**, 943—952 (1923).
- Part. III. Further observations on the toxicity of Antimonyl Compounds. Delayed Antimony Poisoning. *Indian J. med. Res.* **11**, 196—213 (1923).
- Part. IV. Further observations on the therapeutic value of Urea Stibamine. *Indian J. med. Res.* **11**, 393—404 (1923).
- Part. V. Amino-Antimonyl tartrates. *Indian J. med. Res.* **11**, 405—410 (1923).
- Part. VI. Cumulative and tolerance experiments with Tartrat Emetic. *Indian J. med. Res.* **11**, 411—415 (1923).
- Part. VII. The estimation of small quantities of Antimony in the presence of Organic Matter. *Indian J. med. Res.* **11**, 417—419 (1923).
- Part. VIII. The excretion of Antimony by the Kidneys. *Indian J. med. Res.* **11**, 829 bis 838 (1923).
- The globulin opacity test of Kala-Azar. *Indian J. med. Gaz.* **58**, 295—296 (1923).

- BRAHMACHARI, U. N.: Fatty liver in Kala-Azar. *Brit. med. J.* **1923****I**, 867.
- Recent Advances in the antimalarial treatment of Kala-Azar by the use of a urea stibamine. *Calcutta med. J.* **18**, 481—490 (1923).
- Toxicity of some antimonial compounds and their value in the treatment of Kala-Azar. *Calcutta med. J.* **17**, 191—198 (1923).
- Chemotherapy of Antimonial Compounds in Kala-Azar Infection. Part. IX. Treatment of Kala-Azar Resistent to Antimonial Tartrates with Urea Stibamine. The therapeutic value of Stibamine in Kala-Azar. *Indian J. med. Res.* **11**, 1205—1217 (1924).
- Chemotherapy of Antimonial Compounds in Kala-Azar. Part. XI. The Value of Urea Stibamine in the Treatment of Early Kala-Azar. *Indian J. med. Res.* **12**, 397—402 (1924).
- Kala-Azar and its treatment. 2nd Edition (enlarged). Butterworth & Co. 1925.
- and J. DAS: Chemotherapy of Antimonial Compounds in Kala-Azar-Infection. Part. XII. Some observations on the Composition of Urea Stibamine and Stibamine. *Indian J. med. Res.* **12**, 423—426 (1924).
- S. C. CHOUDHURY, J. DAS and P. SEN: Chemotherapy of Antimonial Compounds in Kala-Azar Infection. Part. XIII. Quantitative Studies in the Excretion of Antimony (Tartrar Emetic and Urea Stibamine). *Indian J. med. Res.* **12**, 829—839 (1924).
- A. R. MAJUMDAR and R. B. DE: The intensive antimonial treatment of Kala-Azar. Part. II. Urea-Stibamine. *J. trop. Med.* **36**, 1—5 (1933).
- and P. B. SEN: Chemotherapy of Antimonial Compounds in Kala-Azar. Part. X. Further observations on the quantitative studies in the Excretion of Antimony. The influence of Basic Radicle and of Repeated Injections of an Antimonyl Tartrate upon the Excretion of Antimony. *Indian J. med. Res.* **12**, 113—124 (1924).
- BRANDEN, F. VAN DEN: Sur la réaction au formol-néostibosan et la réaction au sulfarsénol dans le diagnostic des infections leishmaniennes. *Ann. Soc. belge Méd. trop.* **15**, 569 (1935).
- BROQUET, CH.: Questions concernant la leishmaniose viscérale dans le bassin méditerranéen. *Bull. Off. internat. Hyg. publ.* **26**, 893 (1934).
- DE BUEN, S.: Un caso de Kala-Azar en la provincia de Caceres. *Archivos Cardiol.* **3**, 205 (1922).
- Algunas consideraciones sobre el Kala-Azar en España. *Rev. Hig. y Tbc.* **15**, 253—259 (1922).
- Apunte sobre la naturaleza de las células parasitíferas de los bazos leishmaniosicos. *Archivos Cardiol.* **4**, 2 (1923).
- Distribution géographique de quelques maladies parasitaires en Espagne. *Ann. de Parasitol.* **2**, 90—98 (1924).
- Le Kala-Azar infantile et les autres Leishmanioses en Espagne. *Bull. Off. internat. Hyg. publ.* **18**, 268—270 (1926).
- Nota sobre un caso de Kala-Azar en la provincia de Huesca. *Med. Pais. cálid.* **8**, 483 (1935).
- El Kala-Azar infantil. Instrucciones para su diagnostico y tratamiento. Publicaciones de la Dirección general de Sanidad Madrid, 2. Aufl.
- BURNET, ET. et F. MASSELOT: Deuxième cas de Kala-Azar chez l'adulte en Tunisie. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **18**, 397—399 (1925).
- Un cas tunisien de Kala-Azar de l'adulte. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **49**, 899—903 (1925).
- F. CALAMIDA et C. OSTONA: Trois cas de Kala-Azar chez l'adulte en Tunisie. *Arch. Inst. Pasteur Tunis* **14**, 331—339 (1925).
- BUXTON, P. A.: Canine Leishmaniasis not found in Jerusalem. *Trans. roy. Soc. trop. Med.* **17**, 212 (1923).
- CABALLERO, L. R. e P. F. BOTIJA: Un caso de Kala-Azar infantil en la provincia de Huesca. *Med. Pais. cálid.* **3**, 453—455 (1930).
- CAMARA, P. DE LA: Leishmaniosis y phlebotomus. *Med. Pais. cálid.* **5**, 81 (1932).
- CAMINOPETROS, J.: Nouvelles données épidémiologiques et expérimentales sur les leishmanioses en Grèce. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **27**, 443—450 (1934).
- Sur la faune des phlébotomes de la Grèce. Leur Distribution dans les foyers de Kala-Azar. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **27**, 450—455 (1934).

- CAMINOFETROS, J.: Lésions cutanées du chien revêtant les caractères du Bouton d'Orient. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **27**, 527—534 (1934).
- Une séro-floculation spécifique de la leishmaniose interne. Son utilité pour le diagnostic de l'infection et pour le contrôle du traitement. *C. r. Soc. Biol. Paris* **115**, 910—912 (1934).
- Additions à la liste des phlébotomes signalés pour la première fois en Grèce. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **28**, 44 (1935).
- CAMMARATA: Contributo alla cura del Kala-Azar. *Riv. Sanit. Sicil.* **19**, 594—595 (1931).
- CAMPANA y T. CASSI: Le Kala-Azar infantile dans la province de Tarragone. *Rev. Méd. trop.* **14**, 71—72 (1922).
- CANAAN, T.: Ein kasuistisch geographischer Beitrag zur Kala-Azar. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **35**, 706, 707 (1931).
- CANNATA, S.: Contributo alla terapia della leishmaniosi infantile. *Pediatria* **33**, 449—452 (1925).
- Ulteriore Contributo alla terapia della Leishmaniosi infantile. *Pediatria* **33**, 1309—1311 (1925).
- CAPITE, A. DE: Sulla gelatinizzazione del siero di sangue nella leishmaniosi infantile. *Pediatria* **32**, 408—413 (1924).
- CAPUA, F. DE: La diffusione della Leishmaniosi infantile. Osservazioni sulla casistica di un decennio. *Pediatria* **34**, 449—466 (1926).
- Alterazioni del sistema reticoloistocitario nella leishmaniosi infantile. I. Le cellule endoteliali nel sangue periferico dei bambini leishmaniotici. *Pediatria* **37**, 869—880 (1929).
- Alterazioni del sistema reticulo-istocitario nella leishmaniosi infantile. II. I monociti nel sangue periferico dei bambini leishmaniotici. *Pediatria* **37**, 1223—1234 (1929).
- CARDAMATIS, J. P.: Etude préliminaire sur les phlébotomes en Grèce. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **24**, 287—292 (1931).
- CARNOT, P. et E. LIBERT: Un cas de Kala-Azar d'origine macédonienne, survenu chez un adulte et observé à Paris. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **45**, 1039—1046 (1921).
- CARONIA, J.: De la ponction de la rate et de la moelle osseuse. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **15**, 722—729 (1922).
- CARONIA, G.: The therapy of internal Leishmaniosis. *Amer. J. trop. Med.* **10**, 261—281 (1930).
- CARPANO, M.: La leishmaniose canine en Egypte. *Bull. Off. internat. Hyg. publ.* **1935**, 548.
- CARRIEU, RAMBOULT et PHILIPP: La formol-gélification du sérum dans la leishmaniose. *Presse méd.* **1935**, 589.
- CARROSCO, M. C.: Revista sintetica sobre as leishmanioses viscerais. Reprinted from *Med. trop. in Sicilia e Calabria*. Tipografica Labicana, 1922. Fasc. I.
- CARTANA, P.: Leishmaniose canine. Valeur de la réaction de gélification au formol de la réaction au formol-stibosane pour le diagnostic. *C. r. Soc. Biol. Paris* **120**, 63 (1935).
- CARTIA, G.: Due casi di leishmaniosi interna nell'adulte. *Riv. Sanit. Sicil.* **20**, 1371—1376 (1932).
- CASAS, U., S. DE BUEN u. R. RODRIGUEZ: Algunas consideraciones sobre setcuta e tres casos de Leishmaniosis visceral. *Med. Pais. cálid.* **1**, 515—522 (1928).
- CASH, J. R. and C. H. HU: Kala-Azar: demonstration of *L. donovani* in the skin and subcutaneous tissue of patients. Possible relation to the transmission of the disease. *Amer. J. med. Assoc.* **89**, 1576 (1927).
- CASSOUTO, GIRAUD, P. et F. TRABUC: Un nouveau cas autochtone de Kala-Azar chez l'adulte. Guérison par le traitement stibié. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **48**, 1070—1072 (1932).
- CASTORINA, G.: Sul Contenuto in Colesterina del siero di Sangue nella Leishmaniosi Infantile. *Pediatria* **30**, 1076—1080 (1922).
- Cronaca della Leishmaniosi Infantile a Messina e dintorni. *Pediatria* **30**, 1173—1178 (1922).
- Un mode d'inoculation de la Leishmaniose cutanée. *Rev. Méd. trop.* **15**, 135—138 (1922).
- CASTORINA, L.: Reazione di Brahmachari nella Leishmaniosi infantile. *Pediatria* **31**, 1172 bis 1179 (1923).
- Lo schema di ARNETH nella Leishmaniosi infantile prima e durante la terapia anti-moniale. *Pediatria* **31**, 1270—1277 (1923).

- CASIORINA L.: Un Caso di Leishmaniosi infantile e decorso molto protratto. *Pediatria* **32**, 174—176 (1924).
- CERZA, L.: Su di una reazione di precipitazione per la diagnosi del Kala-Azar. *Pediatria* **38**, 394—400 (1930).
- CÉSARI, E.: La leishmaniose canine. *Rev. gén. Méd. vét.* **34**, 613—632 (1925).
- La leishmaniose canine en France. *Rec. Méd. vét.* **101**, 177 (1925).
- A propos des Leishmanioses canines. *Rev. Histiol. nat. appl.* **9**, 105—113 (1928).
- CHADWICK, C. R. and C. McHATTIE: Notes on Cutaneous Leishmaniasis of dogs in Irak. *Trans. roy. Soc. trop. Med.* **20**, 422 (1927).
- CHAHED, L.: Un cas de Kala-Azar chez un enfant musulman. *Tunisie méd.* **25**, 435—436 (1931).
- CHAILLOT, L. et L. SAUNIE: Observation d'un cas de leishmaniose canine cutanée rappelant le bouton d'Orient. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **24**, 535 (1931).
- CHATTERJEE, H.: An usual complication in Kala-Azar. *Indian med. Gaz.* **58**, 313—314 (1923).
- Jaundice in Kala-Azar (VAN DEN BERGH Reaktion in Kala-Azar). *Calcutta med. J.* **27**, 133—144 (1932).
- CHODUKIN, N. J.: On the protozoa of the intestins of canine fleas in Taschkent and their rôle in the epidemiology of canine Leishmaniasis. *Pensée Méd. d'Usbékistane*, Vol. 2, p. 69. Taschkent 1927.
- On the intestinal protozoa of Phlebotomus. *Meditz. Muisl'usbekistana* **2**, 83 (1927).
- Fundamental problems of the Epidemiology of Kala-Azar in relation to the Epidemiology of canine Leishmaniasis in Middle Asia. *Suppl. to Pensée méd. d'Usbékistane*, p. 146. Taschkent 1928—29.
- Kala-Azar in Taschkent in connection with the epidemiology of Leishmaniasis in Dogs. *C. r. Acad. Sci. URSS.* **1928**, 246.
- W. P. PETROFF u. N. P. KEWORKOW: Die Epidemiologie der Kala-Azar in Taschkent auf Grund von Beobachtungen während der letzten 7 Jahre. *Arbeiten Inst. f. Epidemiol., Mikrobiol. u. Hyg. Taschkent (russ.)* **1**, 75 (1934).
- u. F. J. SCHEWTSCHENKO: Einige Worte über die „Haut-Leishmaniose“ der Hunde in Taschkent. *Pensée Méd. d'Usbékistane*, Vol. 1, p. 3—4. Taschkent 1927.
- Die Hauterscheinungen bei der Leishmaniose der Hunde. *Pensée Méd. d'Usbékistane*, Vol. 2, p. 29. Taschkent 1928.
- et M. S. SOFFLEFF: Sur la question d'identité de la *Leishmania donovani* et *L. canis*. *Pensée Méd. d'Usbékistane*, Vol. 2, p. 5. Taschkent 1928.
- F. J. SCHEWTSCHENKO u. G. L. RADSIVLOVSKIJ: Phlebotomus als Überträger von Hunde-Leishmaniosis. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **35**, 424 (1931).
- CHRISTOPHERS, S. R.: Indian Kala-Azar Comission. *Nature (Lond.)* **115**, 421 (1925).
- G. CARONIA, EDM. SERGENT, G. PITTALUGA et S. ADLER: Sur le diagnostic, le traitement, et l'épidémiologie de la leishmaniose viscérale dans le bassin méditerranéen. *Bull. Trimestr. Organ. Hyg.* **4**, 817 (1935).
- H. E. SHORTT and P. J. BARRAUD: *Culicoides* and Kala-Azar in Assam. *Indian J. med. Res.* **13**, 155—176 (1925).
- — and P. BARRAUD: The development of the parasite of Indian Kala-Azar in the sandfly *Ph. argentipes* Annandale and Brunetti. *Indian J. med. Res.* **12**, 605 (1925).
- CHRISTOPHERSON, J. B.: Bilharzia disease: The sterilisation of the ova during the course of cure by Antimony (Tartarate). *J. trop. Med.* **23**, 165—167 (1920).
- The “Blue bodies” in Leishmaniasis. *Proc. roy. Soc. Med., Sec. trop. Diseases* **1922**, No 6, 21—24.
- CHUNG, HUI-LAN: An early case of Kala-Azar, possibly an oral infection in the laboratory. *Nat. med. J. China* **17**, 617—621 (1931).
- The sedimentation rate of the blood of patients with Kala-Azar. *China med. J.* **48**, 1101—1112 (1934).
- and H. A. REIMANN: Antibody formation in Kala-Azar. *Arch. int. Med.* **46**, 782—786 (1930).
- COLARIZI, AR.: Osservazioni clinico-statistiche ed epidemiologiche sulla leishmaniosi in Roma. *Policlinico, sez. prat.* **42**, 413 (1935).
- CONSTANTINO, S.: Contributo alla conoscenza ed alla terapia del Kala-Azar. *Pediatria* **38**, 433—440 (1930).

- COPANARIS, PH.: La leishmaniose viscerale en Grèce. Bull. Off. internat. Hyg. publ. **27**, 1570 (1935).
- CORNWALL, J. W.: Note on the "resistent" forms of *Leishmania donovani* found in N.N.N. culture. Indian J. med. Res. **11**, 587—589 (1923).
- and T. K. MENON: A contribution to the study of Kala-Azar. IV. Indian J. med. Res. **5**, 541—547 (1918).
- CORONA, F.: Nuovo contributo allo studio del Kala-Azar dell'adulto. Riforma med. **47**, 1735—1739 (1931).
- CORREIA, MENDES u. FERREIRA: Zit. nach R. JORGE. 1935.
- CORTES, N. A. F.: Notas preliminares sobre la leishmaniosis visceral en la Provincia de Cadiz. Med. Pais. cálid. **1**, 382 (1928).
- Los nueve primeros casos de leishmaniosis visceral diagnosticados en la provincia de Cadiz. Med. Pais. cálid. **2**, 352—358 (1929).
- Información sobre un caso de Kala-Azar infantil. Med. Pais. cálid. **5**, 510—511 (1932).
- COULOGNER: Les leishmanioses en Perse. Bull. Off. internat. Hyg. Publ. **26**, 1395 (1934).
- COVISA, I. S. y GONZALES MEDINA R.: Leishmaniosis visceral y cutaneomucosa. Med. Pais. cálid. **1**, 551—557 (1918).
- CRAIG, E. and S. CHRISTOPHERS: Infection of a monkey (*macacus rhesus*) with the parasite of Indian Kala-Azar following the introduction of infective material into the lumen of the small intestine. Indian J. med. Res. **13**, 151 (1925).
- CRAIGHEAD, A. C. and DAS SRIBAS: Report on a sandfly survey of Pusa. Estate Bihar. Indian J. med. Res. **15**, 861 (1928).
- CROVERI, P.: La leishmaniosi infantile in Piemonte. Un nuove caso osservato in Torino. Arch. Sci. med. colon. **12**, 326—335 (1931).
- CUNNINGHAM, J. and VARADARANJAN, P. S.: Notes on the results of treatment of cases of Kala-Azar admitted to Madras City Hospitals between 1913—1922. Indian med. Gaz. **58** (1923).
- An epidemiological study of 663 cases of Kala-Azar admitted to the Madras City Hospitals between 1913—1922. Indian med. Gaz. **58**, 301—306 (1923).
- DE, M. N.: An unusual complication in an acute case of Kala-Azar. Indian med. Gaz. **58**, 484—485 (1923).
- A case of Kala-Azar with fatal bleeding. Calcutta med. J. **17**, 120—121 (1923).
- A Simple Method of staining *Leishmania donovani* in Tissues. Indian med. Gaz. **59**, 82—84 (1924).
- A study on the parasites of Kala-Azar and their distribution in the body. Indian J. med. Res. **21**, 627 (1934).
- DELPY: Zit. nach M. GAUD, 1935.
- DODDS-PRICE, J.: Kala-Azar in Europeans in the Nowgong District of Assam. Indian med. Gaz. **55**, 87—89 (1920).
- Thirty years experience of Kala-Azar in Nowgong District of Assam. Indian med. Gaz. **58**, 296—299 (1923).
- DONATIEN, A. et F. LESTOQUARD: La Leishmaniose viscérale du chien. Rev. vét. et J. Méd. vét. **81**, 117 (1929).
- Notes sur la leishmaniose viscérale canine. Bull. Soc. Path. exot. Paris **28**, 426 (1935).
- Observations et réflexions sur la leishmaniose générale du chien. Arch. Inst. Pasteur Algérie **13**, 320 (1935).
- et L. PARROT: Parasitisme anormal dans un cas de Leishmaniose du chien. Bull. Soc. Path. exot. Paris **22**, 252 (1929).
- — — Leishmaniose et fusospirochétose associés chez le chien. Arch. Inst. Pasteur Algérie **10**, 296 (1932).
- DUNBAR, B. H. V.: Notes on a case treated by Intravenous Injections of Tartar emetic. J. Army med. Corps **39**, 298—300 (1922).
- DUTT, A. C.: Treatment of Kala-Azar. Indian med. Gaz. **57**, 279 (1922).
- ELWES, F. F., V. K. N. MENON and P. S. RAMAKRISHNAN: The Formolgel (Aldehyde) Test as a Means of Diagnosis of Kala-Azar. Indian med. Gaz. **59**, 175—177 (1924).
- EMMANUELE, ATT.: Su due casi d'indezione associata leishmaniosi interna-melitense. Pediatra **31**, 603—608 (1923).

- ESCHBACH, H.: Kala-Azar chez un adulte. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **50**, 1568—1570 (1926).
- FABER, H. K. and JR. H. DCHUSSLER: Leishmaniasis in the United States. Rep. third. Am. Case of Kala-Azar. J. amer. med. Assoc. **80**, 93—97 (1923).
- FABRI, G.: Osservazioni sopra un caso di leishmaniosi ribelle alle cure e guerito dopo aver superato una infezione tifica. Policlinico, sez. prat. **40**, 563—566 (1933).
- FABRICANT: Zit. nach THOMAS-STANTON, 1935.
- FABRIS, ST.: Sull'azione dei preparati organici di antimonio sul siero di sangue nelle leishmaniosi infantile. *Pediatria* **36**, 5—14 (1928).
- FALCHETTI, E.: Observations sur la localisation cutanée des Leishmania chez les chiens dans le midi de la France. Bull. Soc. Path. exot. Paris **25**, 1036—1039 (1932).
- et G. FAURE-BRAC: La leishmaniose canine à Nice. Etude épidémiologique. Bull. Soc. Path. exot. Paris **25**, 1091—1099 (1932).
- FANANO, V.: Su di un caso di leishmaniosi interna infantile. Policlinico, sez. prat. **36**, 1069—1072 (1929).
- FAU, P. L. and A. V. SCOTT: A study of Noma complicating Kala-Azar in children. *China med. J.* **48**, 1046—1057 (1934).
- FERNANDEZ MARTINEZ, F.: Sobre la distribución geografica del Kala-Azar en España. *Siglo méd.* **80**, 322—324 (1927).
- FERRADAS, M. G. u. J. M. TOSCANO: Un caso de leishmaniosis cutanea y visceral. *Med. Pais. cálid.* **4**, 327—332 (1931).
- FIORENTINO, A.: Contributi allo studio dell'importanza della stibosan-siero-reaazione nella diagnosi della Leishmaniosi interna infantile. *Pediatria* **38**, 137—146 (1930).
- FLYE-SAINTE-MARIE: Premier cas de leishmaniose viscérale infantile observé dans la région de Fés. *Maroc. méd.* **1934**, 330.
- FONSECA CASTRO: Zit. nach R. JORGE, 1935.
- FONSECA, FL. DA: On specific agglutination with Nogushis Technic as a Method of distinction of Flagellates of the Genus Leishmania Ross. 1903. *Amer. J. trop. Med.* **12**, 453 (1932).
- Differentiation of flagellates of the genus Leishmania Ross. 1903, by the lytic action of specific sera. *Amer. J. trop. Med.* **13**, 113 (1933).
- FONZO, F.: Kala-Azar e malaria in rapporto alla stagione e al clima. *Pediatria* **31**, 1262 bis 1269 (1923).
- FORKNER, C. E. and L. S. ZIA: Viable L. donovani in nasal and oral secretions of patients with Kala-Azar and the bearing of this finding to the transmission of the disease. *J. of exper. Med.* **59** (4), 491 (1934).
- — An outline of the development of the theories for the transmission of leishmaniasis together with further evidence to support a theory of direct transmission of Kala-Azar through the agency of oral and nasal secretions. *Trans. far-east Assoc. trop. Med. Nanking* **9**, Congr. **1**, 633—656 (1934).
- — Further studies on Kala-Azar. Leishmania in nasal and oral secretions of patients and the bearing of this finding on the transmission of the disease. *J. of exper. Med.* **61**, 183 (1935).
- FOSTER, P.: Urea Stibamine in the Treatment of Kala-Azar. Under Tea Garden Conditions. *Indian med. Gaz.* **3**, 391—393 (1924).
- FOURRIER, I., A. GENOVA et M. DUVERGNE: Un cas de leishmoniose viscérale de l'adulte observé dans la région de Boué. *Arch. Inst. Pasteur Algérie* **13**, 492 (1935).
- FOX, E. C. R. and F. P. MACKIE: The Formolgel test in Kala-Azar. *Indian med. Gaz.* **56**, 344—375 (1921).
- FRANCHINI, G.: Leishmaniosi nelle colonie Italiane del Nord-Africa. *Arch. Sci. med. e colon.* **13**, 703—707 (1932).
- e E. PIRAMI: Ricerche sierologiche sulle leishmaniosi, sui flagellati degli insette e sull'Herpetomonas del Gecko (H. tarentolae). *Arch. ital. Sci. med. e colon.* **11**, 666—669 (1930).
- FRANCO, E. E.: Etudes sur les Leishmanioses. Travaux de l'Institut de Pathologie Générale et d'Anatomie Pathologique de l'Université de Lisbonne. *J. Sci. fis. e nat.*, III.s. **1921**, 8.
- Anatomia pathologica della leishmaniosi infantile. *Arch. port. Sci. biol. Lisboa* **1**, 31—95 (1922).

- FRANCO, E. E.: Particularités de Culture de certains Flagellés. De la culture de Leishmania dans le milieu de Yoshida. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **15**, 551—555 (1922).
- Leishmaniosis infantile. *Abdr. J. Sci. mat. fis. e Mat., III.s.* **1923**, No 11, 40.
- Les Leishmanioses en Sardaigne. *Rev. Méd. trop.* **24**, 217—242 (1932).
- Leishmaniosi viscerale e bilharziosi della vescica e del retti in un uomo di 24 anni. *Boll. Soc. med. ed igiene e colon.* **1926**, 20.
- e A. MANAI: Nuova ricerche sulle Leishmaniosi in Sardegna. *Ann. Med. nav. e colon.* **38 I**, 137 (1932).
- — Le leishmaniosi in Sardegna. *Abdr. Boll. Soc. med. ed igiene e colon.* **1925**, 19.
- FUNAILOLO, G.: La leishmaniosi canina in Tripolitania. *Arch. Sci. med. e colon.* **6**, 12—14 (1925).
- GALLO, C.: Ricerche sul contenuto in ferro del sangue nelle anemie spleniche e nella leishmaniosi infantile. *Pediatria* **33**, 251—256 (1925).
- GANGULI, L.: Formolgel test in Kala-Azar. *Indian. med. Gaz.* **57**, 77 (1922).
- GARCIA, MARTINEZ P.: Consideraciones sobre el diagnostico-clinico del Kala-Azar infantile. *Rev. méd. Barcelona* **8**, 172—181 (1927).
- GASPERINIE, C. G.: Sulla coltura dal sangue periferico nel Kala-Azar. *Ann. Igiene* **40**, 910—913 (1930).
- GAUD, M.: La leishmaniose viscérale au Maroc. *Bull. Off. internat. Hyg. publ.* **27**, 533 (1935).
- GEORGEWSKY, A.: Complement fixation in visceral leishmaniasis of man and dog. *Pensée Méd. d'Usbékistane*, p. 80—84. Tashkent 1927.
- GERARD, F., CORTESI SALVO: Nouvelles observations de Kala-Azar en Tunisie. 71.—73. Observations tunisienne de Kala-Azar. *Arch. Inst. Pasteur. Tunis* **14**, 462—464 (1925).
- GERSCHENOWITSCH, R. S.: On the comparative value of Existing Methods of Treatment of Infantile Leishmaniosis. *Russ. J. trop. Med.* **1924**, 11—16.
- GIAFFRÉ, M.: La reazione meiostagminica di Ascoli nella leishmaniosi interna. *Pediatria* **34**, 337—349 (1926).
- GIARDINA, AG.: La cura della leishmaniosi interna col tartrato di sodio e d'antimonio. *Riv. Sanit. Sci.* **20**, 1797, 1798, 1801—1804 (1932).
- GIBSON, P. L. and J. A. O FLYNN: A case of Kala-Azar. *J. roy. Med. Serv.* **20**, 260 (1934).
- GILKS, J. L.: Discovery of a case of Kala-Azar from the El geyo reserve. *East afr. med. J.* **1934**, 111.
- GILLE et NOUCHY: *Zit. nach Bericht Inst. Pasteur Algérie* **1934**.
- GIMENO ONDOVILLA, A.: Contribución a la epidemiologia del Kala-Azar. *Trab.* **2**, 26—27 (1933).
- Contribución al diagnostico del Kala-Azar. *Trab.* **2**, 30, 31 (1933).
- GIORDANO, A.: Le chat dans la transmission de la leishmaniose viscérale de la méditerranée. *Boll. Soc. internat. Microbiol.* **5**, 330—332 (1933).
- GIRAUD, P.: Le Kala-Azar en France. *Presse méd.* **1931 II**, 1213.
- Sur l'origine canine du Kala-Azar méditerranéen. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **25**, 558 (1932).
- Le Kala-Azar infantile. Paris: Gaston Doin & Cie 1933.
- A propos de la transmission de la leishmaniose interne. Fréquence de l'atteinte par les tiques de jeunes enfants dans la région méditerranéenne. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **27**, 731 (1934).
- Sur la lyse possible des leishmanias dans l'organisme après la mort. *C. r. Soc. Biol. Paris* **117**, 1017 (1934).
- et H. CABASSU: La leishmaniose canine dans la région de Marseille. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **25**, 1040—1043 (1932).
- — Sur la valeur des procédés de laboratoire pour le diagnostic de la leishmaniose canine naturelle. *Ann. Inst. Pasteur* **50**, 539—549 (1933).
- et M. CANDIÈRE: Les lésions histologiques du Kala-Azar infantile. *C. r. Soc. Biol. Paris* **94**, 885—887 (1926).
- et CIAUDO: Valeur de la réaction au sulfarsénol (Caminopetros) pour le diagnostic de la leishmaniose interne. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **28**, 379 (1935).
- — A propos de la réaction au sulfarsénol dans la leishmaniose interne. *Bull. Soc. Path. exot. (Paris)* **28**, 706 (1935).

- GIRAUD, P. et HAIM: Le traitement du Kala-Azar par les nouveaux composés stibiés. *Presse méd.* **1935 II**, 2102.
- et M. MASSOT: Le Kala-Azar infantile en France. Nouvelles considérations épidémiologiques et thérapeutiques. *Arch. Méd. Enf.* **30**, 505—514 (1927).
- MONTUS et CIAUDO: Valeur de la réaction de Chopra à l'ureastibamine pour le diagnostic de la leishmaniose interne. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **26**, 1156—1160 (1933).
- et Y. POURSIÈNES: Les altérations histologiques de la rate et du foie dans le Kala-Azar autochtone. *Arch. Méd. gén. et colon.* **3**, 21—40 (1934).
- et P. VIGNE: Lésions cutanées chez un enfant de Kala-Azar. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **27**, 655 (1934).
- et J. ZUCARELLI: Le Kala-Azar infantile autochtone dans la région méditerranéenne. *Paris méd.* **14**, 278—281 (1924).
- GONZALEZ, S. u. J. M. TOSCANA: Contribucion estudio del Kala-Azar en la provincia de Jaén. *Med. Pais. cálid.* **6**, 133—137 (1933).
- GREIG and S. KUNDU: Observations on the Quantity of Urea-Stibamine 471 von HEYDEN and Stibamine Glucoside required for the complete Treatment of a case of Kala-Azar. *Indian. J. med. Res.* **12**, 669—687 (1925).
- GUALDI, A.: Il quinto caso di leishmaniosi viscerale osservato in Sardegna. *Pediatria* **38**, 834—840 (1930).
- GUASCH, J. y A. LLAURADO: Un caso de infección asociada de Kala-Azar y Paludismo en una enferma de dieciocho años. Un caso de Kala-Azar en un enfermo de treinta años. *Med. Pais. cálid.* **5**, 424—428 (1932).
- GUPTA, B. M. D.: A case of Antimony-fast Leishmaniasis. *Indian med. Rec.* **1922**.  
— Antimony-fast Kala-Azar. *Indian med. Gaz.* **58**, 46 (1923).
- HANCE, J. B.: The geographical Distribution of Kala-Azar. *Indian. med. Gaz.* **59**, 82 (1924).
- HARTMANN-KEPPEL, G. L.: L'appendice à Leishmania. *Presse méd.* **1923 I**, 291—292.
- HINDLE: Further observations on Chinese Kala-Azar. *Proc. roy. Soc. B.* **103**, 599 (1928).
- HINDLE, E. and W. S. PATTON: Transmission experiments with chinese Kala-Azar. *Proc. roy. Soc. B.* **102**, 63 (1927).
- HITTI, J. K.: Infantile Kala-Azar in Syria. *J. amer. med. Assoc.* **87**, 1302 (1926).
- HUE, C. H., D. HUIE and C. U. LEE: Slapping as a factor in Transmission of Kala-Azar by sandflies (*Phlebotomus*). *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **26**, 280 (1929).
- HUMPHREY, R. M. and F. S. MAYNE: Oral Leishmaniasis in the Anglo-egyptian Sudan. *Trans. roy. Soc. trop. Med.* **29**, 285 (1935).
- IGLESIAS, DEM.: Leishmaniasis canina natural en Fregeneda (Salamanca). *Med. Pais. cálid.* **7**, 370—374 (1934).
- IGLESIAS GARZA, T. v.: Una endemia grave de leishmaniosis infantil en España. *Siglo méd.*, 24. Nov. **1923**.
- Inst. Pasteur d'Algérie: Sur la répartition géographique des leishmanioses en Algérie. *Bull. Off. internat. Hyg. publ.* **26**, 1382.
- IOANNIDES, G. S.: Quelques notes épidémiologiques sur le département de Messénie. *Grèce méd.* **28**, 33—36 (1926).
- IYANGAR, K. R. K.: Studies on the value of the Wassermann test. No V. Significance and value of a positive Wassermann Reaction in Kala-Azar. *Indian. J. med. Res.* **11**, 237 bis 238 (1923).
- IZAR, G.: Sur le traitement de la leishmaniose interne. *Presse méd.* **33**, 303 (1925).  
— La leishmaniosi viscerale nell'adulto in Italia. *Riforma med.* **46**, 1575—1576 (1930).
- JEAUME, G.: Un cas de leishmaniose naturelle généralisée chez le chien au Maroc. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **25**, 225—227 (1932).
- JEMMA, R.: Cultura dei Parassiti di Leishman dal sangue periferico e coltivabilità do essi in terrino con Sangue umano. *Pathologica* **13**, 71—73 (1922).  
— Considerazioni sulla diagnosi e sulla terapia della leishmaniosi infantile. *Pediatria* **31**, 633—640 (1923).  
— Considerations on the Diagnosis and therapy of Leishmaniasis. *J. of orient. Med.* **2**, 228—232 (1924).  
— Sulla endemia di leishmaniosi infantile in Italia. *Pediatria* **27**, 113—118 (1929).  
— La leishmaniosi dei bambini. *Riforma med.* **46**, 1939—1943 (1930).
- JORGE, R.: La Leishmaniose au Portugal. *Bull. Off. internat. Hyg. publ.* **27**, 536 (1935).

- KASSIRSKY, J. A.: Die Methode der Knochenmarkspunktion bei tropischen Erkrankungen Mittelasiens. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **36**, 492—495 (1932).
- KHALIL, BEY M.: Les leishmanioses en Egypte. Bull. Off. internat. Hyg. publ. **26**, 1386 (1934). — A Discussion on leishmaniasis in Egypt. J. egypt. med. Assoc. **18**, 203 (1935).
- KHAW, O.: Transmission of Kalza-Azar to hamsters by feeding them with infected carcasses. Nat. med. J. China **17**, 599 (1931).
- KLIPPEL et MONIER-VINARD: Premier cas de Kala-Azar d'origine marocaine. Guérison par l'acetyl-aminophenyl stibinate de soude (stibenyl). Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III.s. **38**, 76—85 (1922).
- KNOWLES, R.: The Kala-Azar transmission problem and the factor of resistance. Trans. far-east. Assoc. trop. Med. **3**, 1—11 (1927).
- — L. E. NAPIER and B. M. DAS GUPTA: The Kala-Azar Transmission problem. Indian. med. Gaz. **58**, 321—349 (1923).
- — and R. O. A. SMITH: On a Herpetomonas found in the gut of the sandfly, *Phlebotomus argentipes*, fed on Kala-Azar Patients. A preliminary note. Indian. med. Gaz. **59**, 593 (1924).
- KORKORIS, D.: Further observations on Kala-Azar. Indian med. Gaz. **55**, 53—57 (1920).
- KUNDU, S. S.: A study of Kala-Azar. Indian J. med. Res. **1**, 155—161 (1920).
- KUHN, P. H. u. HANS SCHMIDT: Neuere Erfahrungen mit Antimonpräparaten bei Tropenkrankheiten. Vortr. Tagg dtsch. tropenmed. Ges. Hamburg **1925**.
- LABBÉ, M.: Le Kala-Azar infantile d'origine française. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **39**, 10 (1923).
- LABERNADIE, V. et N. LAFFITE: Une réserve sur la réaction de Chopra et Gupta (Kala-Azar) Bull. Soc. Path. exot. Paris **22**, 77—80 (1929).
- LAMINSICH, A.: Recherche sull' agglutinazione di varie specie di Leishmania. *Pediatrics* **39**, 345—350 (1931).
- LAVERAN, A.: La leishmaniose canine chez la souris. Bull. Soc. Path. exot. Paris **13**, 680 (1920).
- et G. FRANCHINI: Au sujet de l'*Herpetomonas ctenocephali* de la puce du chien et de sa culture. Bull. Soc. Path. exot. Paris **12**, 310 (1919).
- — Contribution à l'étude des flagellés des sulcides, des muscides, des phlébotomes et de la blatte orientale. Bull. Soc. Path. exot. Paris **13**, 138 (1920).
- LEAO, A. E. DE A.: A Reacção de Wassermann na leishmaniose. Mem. Inst. Cruz (port.) **15**, 290—291 (1922).
- LEE, C. U. and C. F. CHU: Relativ value of Urea-stibamine and Neostibosan in the treatment of Kala-Azar. China med. J. **49**, 328 (1935).
- and H. L. CHUNG: A clinical study of early manifestations of Chinese Kala-Azar. China med. J. **49**, 1281 (1935).
- LEE, T. P.: Ocular findings in Kala-Azar in central China. Amer. J. Ophthalm. **7**, 835—837 (1924).
- LEGROUX, RENÉ et J. JIMENEZ: Facteur des croissances dans les cultures de *Leishmania donovani*. C. r. Acad. Sci. Paris **173**, 1423—1425 (1921).
- LEIVA, L.: The cultivation of *Leishmania infantum* and *Leptomonas ctenocephali* on Triple N-Medium. Philippine J. Sci. **20**, 179—183 (1922).
- LEMIERRE, A., M. LEON-KINDBERG et E. BERNARD: Kala-Azar tunisien à évolution mortel chez un adulte. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, **49**, 537—548 (1925).
- LENFELD, J.: Contribution au diagnostic clinique de la leishmaniose canine spontanée. Rév. gén. Méd. vét **42**, 1—11 (1933).
- LÉPINE, P.: Trois cas syriens de Kala-Azar infantile. Bull. Soc. Path. exot. Paris **19**, 429—431 (1926).
- et F. BILFINGER: Recherche de la Leishmaniose viscérale chez les chiens de la fourrière d'Athènes. Bull. Soc. Path. Exot. Paris **29**, 131—135 (1936).
- LEREBoullet, P., J. CHABRUN et P. BAIZE: Un cas de Kala-Azar infantile observé à Paris. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **47**, 932—936 (1931).
- LESLE, PEREY E.: Kala-Azar. Canad. med. Assoc. J. **10**, 724—728 (1920).
- LÉVY, P. P.: Sur l'hématologie du Kala-Azar infantile à propos d'un cas observé à Paris et terminé par guérison. Bull. Soc. Path. exot. Paris **17**, 407—412 (1924).
- LIDDO, S. and L. BOGLIOLO: Tantavi di filtrazione del virus Leishmaniosis. (*Leishmania tropica* e *L. donovani*, nelle fasi flagellate ed aflagellata.) *Pathologica* **27**, 383 (1935).

- LIGNOS, A.: Note sur le traitement du Kala-Azar infantile. *Bull. Soc. Path. Paris* **25**, 1043 bis 1044 (1932).
- LING, W. P.: Ocular changes in Kala-Azar in Peking. *Amer. J. Ophthalm.* **7**, 829—834 (1934).  
— Further observations on the fundus oculi of Kala-Azar Patients. *China med. J.* **39**, 681—683 (1925).
- LISOVA, A. I.: The cycle of development of *phlebotomus chinensis* (Newstead) *Mag. Parasit. Mus. Zool. Acad. Sci. (russ.)* **1931**, 91.
- LO-PRESTI-SEMINERIO, F.: Considerazioni su ventuno casi di leishmaniosi infantile. *Pediatria* **33**, 383—384 (1929).
- LOW, G. C. and W. E. COOKE: A congenital case of Kala-Azar. *Lancet* **1926 I**, 1209.
- LUECA, A.: Il primo caso accurato de leishmaniosi infantile a Torino. *Pediatria* **38**, 1122—1133 (1930).
- LUENGO, P., S. de BUEN u. E. LUENGO: Siete casos de Kala-Azar infantil (Provincias Caceres y Toledo). *Archivos Cardiol.* **3**, 369—383 (1922).
- LUTRARIO, A.: La leishmaniose en Italie. *Bull. Off. internat. Hyg. publ.* **27**, 525 (1935).
- MACCIOTTA, G.: Quelques observations et considérations sur la leishmaniose infantile en Sardaigne. *Clin. pediatr.* **1934**, 57, 103.
- McCLURE, R. B.: Some public health measures applied to Kala-Azar. *China med. J.* **48**, 659—662 (1934).
- MACKIE, F. E.: An unclassified form of long-continued Pyrexia in Mesopotamia. *Indian med. Gaz.* **54**, 35, 36 (1919).  
— Stibenyl. Correspondence. *Indian. med. Gaz.* **56**, 76, 77 (1921).  
— The problem of Kala-Azar. *Indian med. Gaz.* **57**, 326—331 (1922).  
— B. M. DAS GUPTA and C. S. SWAMINATH: Progress Report on Kala-Azar (Work carried out in Shillong between June and Nov. 1921). *Indian J. med. Res.* **11**, 591—599 (1923).  
— and H. P. PATNI: Evidence of the Cure in the treatment of Kala-Azar by Antimony. *Indian med. Gaz.* **58**, 292—293 (1923).
- MAGGIORE, S.: Contributo allo studio etio-patogenetico delle infezioni da Leishmania. *Pediatria* **33**, 169—172 (1925).
- MAKKAS, G. u. L. PAPANOTIRIOU: Archeia Iatrikis, Nr 18. Athen 1917.
- MALLARDI, M.: Contributo statistico-clinico alla terapia specifica della leishmaniosi interna. *Pediatria* **30**, 889—897 (1922).  
— Comportamento del sangue e degli organi emopoietici nella leishmaniosi sotto l'influenza della terapia. *Pediatria* **31**, 230—246 (1923).  
— I primi due casi di leishmaniosi curati a Bari. *Pediatria* **32**, 47—49 (1924).  
— Ancora sulla Leishmaniosi infantile in provincia di Bari. *Pediatria* **33**, 383—384 (1925).
- MANAI, AN.: Contributo alle studio della associazione morbosa. Ia sui rapporti tra malaria e leishmaniosi. *Riv. Malariol.* **11**, 584—609 (1932).
- MANSON: *Zit. nach NAPIER* 1927.
- MANSON-BAHR, PH.: The intravenous use of Acetyl-Aminophenyl. salt of Antimony (Stibenyl) in the treatment of human Trypanosomiasis and Kala-Azar. *Brit. med. J.* **1920**, 235—236.
- MARCHESI, F., F. CRAINZ e SCAPATICCI: Investigations on the seasonal variations of canine leishmaniasis in Rome. *J. trop. Med.* **38**, 226 (1935).  
— — — La leishmaniosi dei cani in Roma nella stagione estiva e autunnale. *Policlinico, sez. prat.* **1935**, 841.  
— u. R. SCAPATICCI: On certain serological tests used in the diagnosis of leishmaniosis in dogs. *J. trop. Med.* **38**, 225 (1935).
- MARCIALIS, I.: Contributo alla conoscenza della leishmaniosi infantile in Sardegna. *Pediatria* **40**, 1292—1299 (1932).
- MARQUÉZY, R. A., MONNIER et BORNIER: Un cas de Kala-Azar infantile observé dans la région parisienne. Guérison depuis 5 ans. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **47**, 1862—1865 (1931).
- MARTIN, R., V. CHORINE et G. ROUSSÉ: Un cas de Kala-Azar de l'adulte, stibio-résistance. Splénectomie, guérison. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **28**, 382 (1935).
- MARZINOWSKY, E. J.: Zur Frage der Parasitologie und pathologischen Anatomie der Hunde-leishmaniose. *Beih. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **29**, 234 (1925).
- MATARANGAS, G.: Le Kala-Azar en Grèce. *Bull. Off. internat. publ.* **19**, 1453—1454 (1927).

- MATHEWOSJAN, SCH. T. u. A. T. ZATURJAN: Experimentelle Infektion des armenischen Hamsters *cricetus migratorius* mit *L. donovani*. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **37**, 190—193 (1933).
- MAYER, M. u. B. MALAMOS: Zur Differentialdiagnose von *Leishmania donovani* und *tropica* durch Plattenkulturen. Zbl. Bakter. I Orig. **136**, 412 (1936).
- — Experimentelle Beiträge zur Leishmanioseforschung. Arch. f. Dermat. **174**, 225 (1936).
- MAYER, M. u. E. G. NAUCK: Von einer medizinischen Studienreise nach Transkaukasien. Dtsch. med. Wschr. **1932 I**, 629.
- — Tropenmedizinische Forschungsreise nach Transkaukasien. Forsch. u. Fortschr. **9**, 131—132 (1933).
- u. J. H. RAY: Züchtung und Differentialdiagnose verschiedener Leishmanien (*Kala-Azar*, Orientbeule und brasilianische Leishmaniose) auf festen Nährböden. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **32**, 277 (1928).
- MENDELSON, R. W.: Tropical disease observed in Siam. J. amer. med. Assoc. **72**, 1199—1205. (1919).
- MENDES, A. B. C. e S. CH. FERREIRA: *Kala-Azar* infantil en Alcacer do Sal. Arq. Inst. bacter. Camara Pestana (port.) **7**, 113—129 (1933).
- MERKLEN, PR. u. L. ISRAEL: Un cas de *kala-azar* chinois; leishmanioses cutanées de formes variées. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III.s. **51**, 352—358 (1935).
- MESLAY-COIRRE et COCHEZ: *Kala-Azar* méditerranéen chez un adulte. Rev. Méd. trop. **20**, 109—113 (1928).
- MESLAY-COIRRE u. COCHEZ: Zit. nach Ber. Inst. Pasteur Afrique **1934**.
- METELKIN, A. J.: Zur Frage der diagnostischen Bedeutung von Keratitis und Konjunktivitis bei der Leishmaniose der Hunde. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **32**, 41—43 (1928).
- MICHELETTI, E.: Sul reperto di *Leishmania* libre nel sangue periferico. Ann. Med. nav. e colon. **38 II**, 564—570 (1932).
- MIHALESCU, M. i D. NICOLOFF: Dona cazuri de leishmaniota spontana in Romania la caine. Archiva vet. **26**, 43—53 (1934).
- MILIO, G.: Su una sero-reazione precipitante nella diagnosi di Leishmaniose. Pediatria **30**, 957—959 (1922).
- Recherche sulla velocita di sedimentazione delle emazie nella leishmaniosi e sul comportamento di esse durante la terapia specifica. Pediatria **38**, 937—942 (1930).
- MOLLOU, W.: Über einen Fall von *Kala-Azar* behandelt mit „Bayer 205“. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **26**, 273—282 (1922).
- MONTENEGRO, J.: Leishmaniose em Caes. Ann. Paulist. Med. e Chir. **14**, 156 (1923).
- MORAGAS y R. GRACIA: Über die Häufigkeit und die Besonderheiten einiger parasitärer Krankheiten in Spanien. Beih. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **29**, 261—268 (1925).
- MORALES GONZALEZ, J. L.: Note epidemiologica sobre el *Kala-Azar* en la provincia de Sevilla. Med. Pais. cálid. **7**, 19—25 (1934).
- MÜHLENS, P.: Ein Fall von *Kala-Azar* an Bord eines deutschen Schiffes. Dtsch. med. Wschr. **1933 II**, 1599.
- MUIR, E.: Some further Hints on the treatment of *Kala-Azar* with Antimony Tartrate. Indian med. Gaz. **52**, 317—319 (1917).
- MUKHERJE, H. N.: Calcium content of Blood in *Kala-Azar*. A preliminary note. Calcutta med. J. **18**, 394—396 (1923).
- NAAB, J. P.: Ein hartnäckiger Fall von *Kala-Azar*. Münch. med. Wschr. **82**, 1756—1758 (1935).
- NAPIER, L. E.: *Kala-Azar*: Note on the diagnosis and treatment. Indian med. Gaz. **56**, 401—404 (1921).
- Annual Rep. work *Kala-Azar* Res. Labor. **1921**, 1—36.
- *Kala-Azar*: A preliminary note on the Treatment by the Intramuscular injection of a special preparation of Soda-Antimonytartrate. Indian med. Gaz. **57**, 10—16 (1922).
- A Report of the treatment of ten cases of *Kala-Azar* by Sodium Acetyl-aminophenylstibiate (Stibenyl). Proc. roy. Soc. Med. (sect. trop. Dis. a. Parasit.) **15**, 44—45 (1922).
- An Analysis of the clinical Picture in *Kala-Azar*. Indian med. Gaz. **57**, 406—412, 446—451 (1922).
- Musings on the problem of the transmission of *Kala-Azar*. Calcutta med. J. **1923**.

- NAPIER, L. E.: Further practical experience with the Aldehyde test. *Indian med. Gaz.* **58**, 103—107 (1923).
- Incidence of Kala-Azar in Bengal. *Indian med. Gaz.* **58**, 299—301 (1923).
- The failure of "Bayer 205" in the treatment of Kala-Azar. *Indian med. Gaz.* **58**, 415 bis 417 (1923).
- The treatment of Kala-Azar by meta-chlor-acetyl-amino-phenyl stibiate of sodium. 11 cases. *Indian med. Gaz.* **58**, 578—582 (1923).
- Treatment of Kala-Azar by "Stibenyli". A Report of ten cases. *Lancet* **1923 I**.
- The problem of Cure in Kala-Azar. *Indian med. Gaz.* **59**, 492—504 (1924).
- The reaction of the Blood in Kala-Azar. *Indian J. med. Res.* **11**, 719—732 (1924).
- The preparation of N. N. N. Media of Different Hydrogen-Ion Concentration. *Indian J. med. Res.* **11**, 733—736 (1924).
- A comparative study of the environment associated with Kala-Azar prevalence in Calcutta. *Indian J. med. Res.* **12**, 755 (1925).
- Traveau de la commission du Kala-Azar dans l'Inde britannique. *Bull. Off. internat. Hyg. publ.* **21**, 778 (1929).
- The artificial feeding of sandflies. *Indian J. med. Res.* **18**, 699 (1930).
- The transmission of Kala-Azar in India. *Trans. far-east. Assoc. trop. Med. Nanking* **1**, 657 (1934); *Indian med. Gaz.* **70**, 629 (1935).
- and B. M. DAS GUPTA: Cultural examination of the urine in Kala-Azar. *Indian med. Gaz.* **58**, 530—531 (1923).
- and P. MURUGESAN: The viability of the Flagellate Stage of *L. donovani* with reference to the Hydrogen-Ion Concentration of its Environment. *Indian J. med. Res.* **11**, 1219 bis 1226 (1924).
- and R. O. A. SMITH: The development of *Leishmania donovani* in the gut of the sandfly *Phlebotomus papatasi*. *Indian J. med. Res.* **14**, 713 (1927).
- — C. R. DAS GUPTA and I. MUKERJEE: The infection of *Phlebotomus argentipes* from dermal Leishmanial lesions. *Indian J. med. Res.* **21**, 173 (1933).
- — and K. KRISHNAN: The transmission of Kala-Azar to hamsters by the bite of the sandfly *Phl. Argentipes*. *Indian J. med. Res.* **21**, 299 (1933).
- — — The relative infectivity of the two forms of *L. donovani* administered by different routes. *Indian J. med. Res.* **21**, 305 (1933).
- NASSO, I.: La reazione di Brahmachari nella diagnosi della leishmaniosi infantile. *Pediatria* **31**, 225—229 (1923).
- e M. MALLARDI: Stibioresistenza e intolleranza nella cura della leishmaniosi infantile. *Pediatria* **31**, 57—67.
- NATTAN-LARRIER, L.: Les leishmanioses autochtones en France et la lutte contre leur extension. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **24**, 477 (1931).
- et Mlle. DUFOUR: Localisation de leishmanias dans les épithéliums des canaux biliaires normaux et cancéreux. *C. r. Soc. Biol. Paris* **121**, 13 (1936).
- et RICHARD L. GRIMARD: Une méthode de diagnostic de la leishmaniose viscérale. *C. r. Soc. Biol. Paris* **113**, 1489—1492 (1933).
- — Sur le séro-diagnostic de la leishmaniose viscérale. *C. r. Soc. Biol. Paris* **115**, 266—269.
- — Culture des *Leishmanias* sur le milieu N. N. N. «mouillé». *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **27**, 656 (1934).
- — Les chiens de luxe contaminés dans le midi de la France peuvent-ils repandre la leishmaniose en dehors des foyers de la maladie? *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **28**, 270 bis 276 (1925).
- — Les leishmania peuvent-elles se multiplier par schizogonie? *C. r. Soc. Biol. Paris* **118**, 969 (1935).
- NEUMANN, CH.-ZAHRA: Infantile Leishmaniasis in Malta. *J. trop. Med.* **33**, 318 (1930).
- A report on the treatment of infantile Kala-Azar. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond.* **26**, 383—388 (1933).
- NEEB, H. M.: A serious case of infantile leishmaniasis cured by intravenous injections of tartras-Kalicostibicus. *Trans. 4. Congr. far-east. Assoc. trop. Med.* **2**, 274—282 (1921).
- NEVEAU-LEMAIRE, M.: Les phlébotomes en pathologie humaine. *Rev. prat. Mal. Pays chauds* **1**, 25.
- NEWMAN, R. E. U.: Note on three Kala-Azar cases. *J. r. Army med. Corps* **38**, 379—381 (1932).

- NICOLLE, CH.: Chronique du Kala-Azar en Tunisie. Arch. Inst. Pasteur Tunis **14**, 136 bis 139 (1925).
- La leishmaniose viscérale humaine en Tunisie. Bull. Off. internat. Hyg. publ. **27**, 544 (1935).
- et CH. ANDERSON: Conservation du virus de la leishmaniose canine sur les chiens dans les laboratoires. Bull. Soc. Path. exot. Paris **16**, 171 (1923).
- — Recherches expérimentales sur le mode de transmission du Kala-Azar. Arch. Inst. Pasteur Tunis **12**, 168—198 (1923).
- — Recherches expérimentales sur le mode de transmission du Kala-Azar. Arch. Inst. Pasteur Tunis **13**, 154 (1924).
- — Recherches expérimentales sur le mode de transmission du Kala-Azar. II. mémoire. Arch. Inst. Pasteur Tunis **13**, 155 (1924).
- — Recherches expérimentales sur le mode de transmission du Kala-Azar. Arch. Inst. Pasteur Tunis **14**, 264—277 (1925).
- — L'immunité dans le Kala-Azar expérimental du chien avec quelques données sur l'évolution de la maladie chez cet animal. Immunité naturelle et immunité par première atteinte naturelle. Arch. Inst. Pasteur Tunis **14**, 278 (1925).
- — Chronique du Kala-Azar en Tunisie. Arch. Inst. Pasteur Tunis **18**, 63—70 (1929).
- NITZULESCU, V.: Sur la présence en Europe du Phlebotomus major s. Str. Ann. de Parasitol. **8**, 376 (1930).
- Contribution à l'étude des phlébotomes du groupe minutus, P. parroti et P. minutus str. sensu. Ann. de Parasitol. **9**, 111 (1931).
- NOCHT, B.: Zit. nach TARTAGLIA, 1934.
- NOGUSHI, H.: Action of certain biological, chemical and physical agents upon Leishmania cultures; some observations on plant and insect Herpetomonads. Proc. Intern. Conf. on Health Problems in Trop. Amer. United Fruit Co., p. 455. Boston 1924.
- D'OELSCHNITZ, M.: Le diagnostic et le traitement du Kala-Azar de l'enfant et de l'adulte. Bull. Soc. méd. Nice, 20. Nov. 1931; Arch. Méd. gén. et colon. **1932**, 3—24.
- Les éléments diagnostiques du Kala-Azar méditerranéen. Presse méd. **1932**, 756.
- Les agents thérapeutiques du Kala-Azar méditerranéen. Presse méd. **1932**, 832.
- La pigmentation et la «masque» du Kala-Azar autochtone de l'adulte. Bull. Acad. Méd. **110**, 35—37 (1933).
- Diagnostic et Traitement du Kala-Azar méditerranéen de l'enfant et de l'adulte. Paris: Masson et Cie. 1933.
- Le Kala-Azar, met-il les sujets atteints en état d'anergie? Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **50**, 409—410 (1934).
- Valeur sémiologique des manifestations ganglionnaires et spécialement des adénites épitrochléennes du Kala-Azar. Bull. Acad. Méd. **111**, 619—620 (1934).
- Le Kala-Azar de l'enfant et de l'adulte. Acquisitions récentes du diagnostic clinique. Presse méd. **1936 II**, 28.
- BALESTRE et DAUMAS: Un nouveau cas de Kala-Azar infantile en France. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1922**, 550.
- et E. CARCOPINO: Un cas de Kala-Azar autochtone de l'adulte avec production d'ascite au cours du traitement stibié. Guérison par l'urée stibamine. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **49**, 1165—1170, 1171—1174 (1933).
- DAUMAS, LIOTARD et PUECH: Quatre cas de Kala-Azar d'origine française. Resultats favorables par les injections intravenieuses d'émétiques de soude. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1925**, 255; Arch. Méd. Enf., Mai **1935**.
- et FAURE-BRAC: Le dépistage du Kala-Azar. Bull. Acad. Méd. **109**, 265—268 (1933).
- et GAUTSCHI: Un nouveau cas autochtone de Kala-Azar de l'adulte rapidement guéri par le traitement stibié. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **49**, 344—348 (1933).
- et LIOTARD: Le diagnostic et le traitement de la leishmaniose viscérale. A propos d'un cas de Kala-Azar méditerranéen suivi de guérison. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1932**, 126—141.
- et A. D. ROUCHÈSE: Valeur et sensibilité de la réaction de Chopra pour le diagnostic du Kala-Azar. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **50**, 548—553 (1934).
- OLMER, D. et J. OLMER: Quelques remarques sur le Kala-Azar autochtone de l'adulte. Marseille méd. **70**, 341—348 (1933).
- OLMER, J.: Kala-Azar de l'adulte. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **47**, 1506—1510 (1931).

- ORIOU, H.: Leishmaniose et Dermatite furfuracée du chien. Thèse de Doct. vét. Lyon **1926**.
- ORTEGA CORROCHANO, D.: Cien casos de leishmaniosis visceral. Estudio clinico y terapeutico. *Med. Pais. cálid.* **1**, 507—514 (1928).
- OSTROWSKI, B.: Über einen Fall von Kala-Azar. *Mschr. Kinderheilk.* **46**, 193—204 (1930).
- PANAYOTATOU, A.: Quelques cas de splénomégalie et de Kala-Azar autochtones chez les indigènes en Egypte. *Bull. Soc. Pat. exot. Paris* **15**, 843—853 (1922).
- Infantile Kala-Azar; a case cured at Alexandria by a new method. *Brit. J. Childr. Dis.* **26**, 304—306 (1929).
- PANGALOS, G. C.: Un cas de leishmaniose infantile avec gangrène de la machoire inférieure. *Grèce méd.* **31**, 17 (1929).
- PAPADAKIS, A. M.: Über Phlebotomen und speziell über das Vorkommen und die Verteilung der in Griechenland vorkommenden Species (griechisch). 2. med. Kongr. Saloniki 1935. S. 326—334.
- Die Übertragungsweise der Leishmaniosen und die Rolle der Phlebotomen (griechisch). 2. med. Kongr. Saloniki 1935, S. 335—351.
- PAPANTONAKIS, EV.: Observations on Leishmaniasis in the district of Canea (Crete). *Ann. trop. Med.* **29**, 191 (1935).
- Die Leishmaniosen in der Provinz Messinia (Peloponnes, Griechenland). *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **40**, 141—146 (1936).
- PARADISO, F.: Due casi di Kala-Azar infantile a sintomatologie ed associazione morbosa non frequenti. *Pediatria* **33**, 1128—1136 (1925).
- Sulla distribuzione altimetrica del Kala-Azar infantile in provincia di Catania e sulla età dei piccoli leishmaniotici. *Pediatria* **34**, 664—668 (1926).
- Sulla possibilità di estendere la prova di d'Amato alla diagnosi di Kala-Azar infantile. *Pediatria* **37**, 596—603 (1929).
- Sulla diagnosi di leishmaniosi interna infantile mediante culture dal sangue periferico e dal midollo osseo. *Policlinico, sez. med.* **37**, 494—500 (1930).
- PARROT, L. Comment recueillent-on les phlébotomes? *Arch. Inst. Pasteur Algérie* **4**, 108 (1926).
- Phlébotomes d'Algérie. *C. r. Assoc. Acad. Sci. Paris* **1927**, 256.
- Observations biologiques sur *Phlébotomus papasatii*. *Arch. Inst. Pasteur Algérie* **9**, 442 (1931).
- Notes sur les Phlébotomes. XIV. Phlébotomes de Grèce. *Arch. Inst. Pasteur Algérie* **13**, 249 (1934).
- DONATIEN, A. et F. LESTOQUARD: Sur le développement du parasite de la leishmaniose canine viscérale chez *Phlebotomus major* var. *pernicius* Newstead. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **23**, 724—726 (1930).
- — — Observations nouvelles sur le développement du parasite de la leishmaniose viscérale du chien chez un phlébotome (*Phl. perniciosus*). *Arch. Inst. Pasteur Algérie* **9**, 438—441 (1931).
- — — Notes et réflexions sur la biologie de *Phlebotomus perniciosus* Newstead en Algérie. *Arch. Inst. Pasteur Algérie* **11**, 183 (1933).
- PATANÉ, C.: Il posto attuale della Cirenaica nell'epidemiologia delle leishmaniosi nel Nord Africa. *Arch. Sci. med. colon* **9**, 69—83 (1928).
- PATARINO, G. B.: La leishmaniosi a Bari. *Pediatria* **34**, 1323—1325 (1926).
- PATON, W. S., H. M. LA FRENNAIS and ROA SUNDARA: Studies on flagellates of the Genera *Herpetomonas*, *Crithidia* and *Rhynchoidomonas*. *Indian J. med. Res.* **9**, 240—254 (1921).
- and E. HINDLE: Reports from Royal Soc. Kala-Azar Commission in China. No. 6. Notes on the species of Sandflies of N. China. *Proc. roy. Soc. B* **1926**, 405.
- — The development of Chinese *Leishmania* in *Ph. major* var. *chinensis* and *Ph. sergenti* var. *mongoliensis*. *Proc. roy. Soc. B* **101** (1927).
- PEDROSO, ALEX M.: Biologia da Leishmania. *Biol. Soc. Med. e Cirurg. de S. Paulo* **4**, 33, 34 (1921).
- PEREPEPEZ, F.: Dos casos interesantes de Kala-Azar infantil en la provincia de Alicante. *Med. Pais. cálid.* **4**, 123—125 (1931).
- PERRY, H.: Some observations on the occurrence of *Leishmania* in the Intestinal Tissues in Indian Kala-Azar on the pathological Changes occasioned by their presence, and on their possible Significance in this situation. *J. Army med. Corps* **39**, 323—329 (1922).
- Ergebnisse d. inn. Med. 52.

- PETRISHEHEVA, P. A.: Contribution to the biology of *Phlebotomus* of the Kala-Azar region of the Turkmen S.S.R. *Trud. Sov. Izuč. Proicivod. Sil.* **2**, 143 (1932).
- PETRITIS: *Zit. nach KHALIL-BEY*, 1934.
- PHINOS, V. G.: Die Behandlung von Kala-Azar mit Neostibosan unter besonderer Berücksichtigung der Diagnosenstellung durch die Serumreaktion. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **36**, 515—521 (1932).
- Beitrag zur Diagnose der allgemeinen Leishmaniose. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **36**, 594—598 (1932).
- PIERI, I. et D. LENA: Leishmaniose infantile. Sur un cas observé en Corse. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **49**, 1402—1404 (1933).
- PINELLI, A.: Il primo caso di leishmaniosi a Cantanzaro. *Pediatria* **40**, 147—150 (1932).
- PITTALUGA, G.: Société de Nations. Org. d'hygiène. Etude épidémiologique sur la Leishmaniose viscérale en Espagne, 1925. *Ann. Igiene* **36**, 259—284 (1926).
- Epidemiological study of Leishmaniosis visceral in Spain. *J. trop. Med.* **29**, 387—398 (1926).
- Die Blockierung des retikulo-endothelialen Systems bei visceraler Leishmaniose. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **31**, 340—345 (1927).
- PLAZY, GERMAIN et NARCANDIER: Un cas de Kala-Azar méditerranéen chez l'adulte observé à Toulon. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **47**, 1332—1337 (1931).
- POPOV, P.: A study of the *Phlebotomus* fauna in Azerbaïzan. *Russ. J. trop. Med.* **1925**, 55.
- La répartition géographique de *Phlebotomus* en l'U.R.S.S. et les Maladies qu'ils propagent. *Russ. J. trop. Med.* **7**, 358 (1929).
- POURSINES, Y., P. SOULE et T. SCANDARINI: Enquête sur la leishmaniose canine à Beyrouth. *J. Egypt. med. Assoc.* **18**, 773 (1935).
- POZARISKI, P. T.: Über Stibenyl und Stibosan bei Splenomegalia infantum. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **31**, 240—244 (1927).
- PRAN KUMAR GUHA: Studies on Kala-Azar. With special reference to the liver function before and after treatment with penta-valent antimony compounds (Urea-Stibamine). *Calcutta med. J.* **30**, 193—209 (1935).
- PREVITERA, A.: La leishmaniose viscérale canine à Catane. *Boll. sez. Soc. internaz. Microbiol.* **5**, 323 (1933).
- PRICE, J. DODDS: Notes on an anomalous Type of Kala-Azar. *Indian med. Gaz.* **52**, 427 bis 429 (1917).
- Cases of Kala-Azar showing little or no improvement with Sodium Antimony Tartrate subsequently cured by Urea Stibamine. *Indian med. Gaz.* **58**, 464—466 (1924).
- PROCTOR, A. H.: Differential Diagnosis in the tropics. *Indian med. Gaz.* **61**, 105—112 (1926).
- QUÉMÉNER, E.: Contribution à l'étude de la formol-gélification dans la syphilis et le Kala-Azar. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **20**, 600, 601 (1927).
- RAMPON, L.: La leishmaniose canine à Bouère (Dept. d'Algier). *Rev. Vét. et J. Méd. vét.* **82**, 502—506 (1930).
- RASPI, M.: Di un Caso di leishmaniosi autoctono dell'isola d'Elba. *Comm. Soc. med. chir. Pisa*, 15. März 1935.
- RAY, CH.: The Globulin Content of the Serum in Kala-Azar. *Indian med. Gaz.* **59**, 387—390 (1924).
- RAYMOND, L.: Leishmaniosis in North-Africa. *Monthly Rep. Health sect. secretar. League of Nations* **4**, 609—615 (1925).
- RAYNAL, J. et P. LE GAC: Sur la présence de *Phlebotomus papatasi* Scopoli (1786) à Marseille. *Ann. Parasitol.* **10**, 497 (1932).
- — Sur un exemplaire de *phlebotomus larroussei* Langeron et Nitzulescu (1931), capturé à la Rose (Banlieue de Marseille). *Ann. Parasitol.* **10**, 504 (1932).
- — Leishmaniose viscérale infantile et phlébotomes à Marseille. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **26**, 249 (1933).
- — Leishmaniose viscérale et phlébotomes à Marseille. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **26**, 249—251 (1933).
- REMLINGER: *Zit. nach M. GAUD*, 1935.
- RÉNAULT, J., MONIER-VINARD et G. GENDRON: Kala-Azar infantile d'origine française. Guérison par «l'acétyl-p. aminophényl» stibinate de soude. (Stibenyl.) *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **38**, 1224—1232 (1922).

- RIVERA, I.: Note sobre la leishmaniasis canina en Madrid. *Trab.* **2**, 30 (1933).
- RIVERA BANDRES, J.: La leishmaniasis canina en Madrid y sus relaciones con la endemia de Kala-Azar infantil. *Med. Pais. cálid.* **6**, 373—398 (1933).
- ROSA, LA: Sulla leishmaniosi interna infantile in Catania dell'anno 1909 al 1926. *Riv. Sanit. sicil.*, 25. Juni 1927.
- ROUBAUD, E. et COLA-BELCOUR: Recherches biologiques sur les Phlébotomes de la Tunisie du Nord. *Arch. Inst. Pasteur Tunis* **16**, 59 (1927).
- ROW, R.: Canine leishmaniasis in Bombay. *Indian med. Gaz.* **60**, 317—318 (1925).
- ROZLER, L.: Notes sur la leishmaniose canine. *Rec. Méd. vét.* **101**, 179 (1925).
- RUBIO, HERRERO, P.: Sobre un caso de Kala-Azar infantil. *Med. Pais. cálid.* **3**, 456—460 (1930).
- Tres casos de gran esplenomegalie infantil relacionados con leishmaniosis; efectos del neostibosan en el tratamiento. *Med. Pais. cálid.* **2**, 154—162 (1932).
- Aportaciones al estudio del Kala-Azar infantil. *Med. Pais. cálid.* **8**, 338 (1935).
- RUIS, P. M.: Un caso de Kala-Azar infantil diagnosticado parasitologicamente en sangre periferico. *Med. Pais. cálid.* **5**, 486—505 (1932).
- A proposito de tres casos de Kala-Azar infantil. *Med. Pais. cálid.* **7**, 429 (1934).
- SABATINI, L.: Caso di leishmaniosi infantile in Liguria. *Pediatria* **32**, 794—797 (1924).
- SAENZ DE SANTA MARIA Y MARRON, R.: Contribución al estudio de la Leishmaniosis infantil. *Siglo méd.* **79**, 542—544 (1927).
- SALA-GINABREDA, J. M.: El valor pronostico de la punción del baso en el Kala-Azar. *Rev. méd. Barcelona* **17**, 205—218 (1932).
- SAMUT, ROBERT: Colloidal Antimony in leishmania infantum. *Lancet* **1922 I**, 995.
- SANCHIS BAYARRI, V. u. C. MONTOLIN VOLAUT: Nueva tecnica para el diagnostico serologico del Kala-Azar. *Med. Pais. cálid.* **7**, 12—18 (1934).
- SAVAGNONE, L.: Sul Kala-Azar viscerale degli adulti. *Policlinico, sez. prat.* **42**, 1527 (1935).
- SCHILLING, CL.: Ärztliche Beobachtungen gelegentlich einer Reise in Süditalien. *Abh. Auslandskde. Hamb. Univ.* **26**, 477—480 (1927).
- SCHMIDT, H.: Die Pharmakosynthese organischer Antimonverbindungen. *Pharm.ztg* **1920**, 872 (1920).
- Das Antimon in der neueren Medizin. *Beih. Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **26**, 7—68 (1922).
- SEMENZA, C.: Sopra un caso di Kala-Azar diagnosticato in Milano. *Riforma med.* **47**, 447 bis 450 (1931).
- SERGE, G.: Leishmaniosi viscerale della secondazia e della giovinezza. *Riforma med.* **46**, 128—130 (1930).
- SERGEANT, EDM., ET. SERGEANT, L. PARROT, A. DONATIEN et F. LESTOQUARD: Revue historique du problème de la transmission leishmanioses. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **26**, 224—248 (1933).
- SERGEANT, ET., A. CATANEI, E. GUEIRIDON, A. BOUGUET et M. DES ISLES: Le Clou de Mila. *Arch. Inst. Pasteur Algérie* **3**, 1—8 (1925).
- GUERIDON, E., A. BOUGUET et A. CATANEI: Existence de la leishmaniose cutanée chez le chien dans une localité du Tell algérien où le bouton d'Orient est endémique chez l'homme. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **17**, 360 (1928).
- SEYFARTH, C.: Eine einfache Methode zur Entnahme von Knochenmark zur Diagnose bei Lebenden. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **26**, 337—341 (1922).
- Die Sternumtrepanation, eine einfache Methode zur diagnostischen Entnahme von Knochenmark bei Lebenden. *Dtsch. med. Wschr.* **1923 I**, 180—181.
- SHAHA, B. B.: Treatment of Kala-Azar by intramuscular and oral administration. *Calcutta med. J.* **1920**, 14.
- SHAHA, K. JUGUL and others: On the possible function of adrenals in Kala-Azar. *Calcutta med. J.* **1923**.
- SHORT, H. E.: Record of Kala-Azar Research work carried out at the King Edward VII Memorial Pasteur Institute Shillong, during 1922. *Indian J. med. Res.* **10**, 1150—1168 (1923).
- The recovery of *Herpetomonas donovani* from the urine of a Kala-Azar Patient. *Indian J. med. Res.* **11**, 319—320 (1923).
- The Relative Value of Diagnostic Methods and Evidence of Cure in Kala-Azar. *Indian med. Gaz.* **60**, 551—552 (1924).

- SHORTT, H. E.: The life history of *L. donovani* in its Insect (*Phl. argentipes*, Ann. u. Brun.) and mammalian hosts. Trans. 7. Congr. far-east Assoc. trop. Med. **3**, 12 (1927).
- H. CRAIGHEAD, R. SMITH and G. SWAMINATH: Infection of Hamster with *L. donovani* by the oral and conjunctival routes. Indian J. med. Res. **16**, 271 (1928).
- — — Phlebotomus argentipes caught in Nature infected with *Leishmania donovani*. Indian J. med. Res. **17**, 913 (1930).
- — — Preliminary transmission experiments in Indian Kala-Azar not involving the use of an intermediate vector. Indian J. med. Res. **17**, 915 (1930).
- — and C. S. SWAMINATH: A brief résumé of recent Kala-Azar Research with special reference to India. Indian J. med. Res. **16**, 221 (1928).
- and R. T. SEN: Clinical Kala-Azar work performed at the special Kala-Azar Hospital, during 1922. Indian med. Gaz. **58**, 289—293 (1922).
- — Urea Stibamine in the Treatment of Kala-Azar. Indian J. med. Res. **11**, 653—659 (1923).
- — A second Report on the recovery of *Herpetomonas donovani* from urine of Kala-Azar Cases. Indian J. med. Res. **11**, 667—668 (1923).
- — Final Report on the use of Urea Stibamine on Kala-Azar. Indian J. med. Res. **12**, 335—338 (1924).
- R. SMITH, H. DE SILVA and C. S. SWAMINATH: *L. donovani* in human faeces in Indian Kala-Azar. Indian J. med. Res. **17**, 644 (1929).
- and C. S. SWAMINATH: Note on the Infection of a Mouse by Means of Bed-Bugs, *Cimex Hemiptera*, fed on the Peripheral blood of a case of Kala-Azar. Indian J. med. Res. **11**, 965—966 (1924).
- — The Behaviour of Cultures of *Herpetomonas donovani* in Bed-Bugs, *Cimex lectularius* and *Cimex hemiptera*. Indian J. med. Res. **12**, 391—396 (1924).
- — The method of feeding of *Phl. argentipes* with relation to its bearing on the transmission of Kala-Azar. Indian J. med. Res. **15**, 827 (1928).
- — The presence of *Leishmania donovani* in the nasal secretions of cases of Indian Kala-Azar. Indian J. med. Res. **23**, 437 (1935).
- — and R. T. SEN: A second Report on the Recovery of *Herpetomonas donovani* from the urine of Kala-Azar. Indian J. med. Res. **11**, 667—668 (1924).
- SIA, R. H. P.: Ray's «Hemolytic» test in Kala-Azar. China med. J. **35**, 397—399 (1921).
- A simple Method of Estimating Quantitative Differences in the Globulin Precipitation Test in Kala-Azar. China med. J. **38**, 35—42 (1924).
- and WU. HYSIEN: Serum globulin in Kala-Azar. China med. J. **35**, 527—532 (1921).
- SMIC, C.: Contribution to the study of the species of phlebotomus in South Serbia. Glasnik. Tzentr. Kling Zavode **3**, 34 (1928).
- SINTON, I. A.: Entomological Notes on Field Service in Wasinitan. Indian J. med. Res. **9**, 575 (1922).
- Notes on some Indian Species of the genus *Phlebotomus*. X. Abnormalities in the appendages of some specimen of *Phlebotomus*. Indian J. med. Res. **12**, 467 (1925).
- Notes on some Indian Species of the genus *Phlebotomus*. XI. The rôle of insects of the genus *Phlebotomus* as carriers of the disease, with special reference to India. Indian J. med. Res. **12**, 701 (1925).
- Notes on some Indian species of the genus *Phlebotomus*. XII. *Phl. argentipes* Annandale and Brunetti 1908. XIII. Methods of collection and preservation. Indian J. med. Res. **12**, 789 (1925).
- SMITH, R. O. A.: A note on simple method of breeding Sandflies. Indian J. med. Res. **12**, 741—742 (1925).
- and LAL, CH.: Perianal ulceration complicating Kala-Azar. Indian med. Gaz. **69**, 509 (1934).
- SMYLY, H. J. and C. W. YOUNG: The experimental Transmission of Leishmaniosis to Animals. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **21**, 354—359 (1923—24).
- SOFFIEW, M. S. u. PH. SCHEWTSCHENKO: La vitalité de la *Leishmania canis* dans l'appareil digéstif du *Phl. Papatasii* (Scop.). Pensée Méd. d'Usbékistane, p. 48—55. Taschkent 1929.

- SOFFIEW, M. S. u. F. I. SCHEWTSCHENKO: Untersuchungen zur Frage der Identität des Haut-Leishmanioseerzeugers und des Erregers der inneren Leishmaniose bei Hunden. Arb. Inst. Mikrobiol. u. Hyg. Taschkent **1**, 150 (1934).
- SORGE, G.: Ancora sul Kala-Azar giovanile nostrano. *Minerva med.* **1**, 12 (1931).
- SOULIÉ, H.: Sixième cas de Kala-Azar en Algérie. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **17**, 778—784 (1924).
- SPRAWSON, C. A.: An unclassified Form of long continued Pyrexia in Mesopotamia (Disseminated Nocardiosis). *Indian med. Gaz.* **53**, 321—328 (1918).
- Kala-Azar in Mesopotamia and its incubation period. *Brit. med. J.* **1919**, 667—668.
- SPYROPOULOS, N. J.: Betrachtungen und Ergebnisse der „Kala-Azar“ Erkrankung des kindlichen Alters (unter Zugrundelegung eines Materials von 96 Fällen). *Med. Klin.* **1928 II**, 1865—1866.
- STRUTHERS, E. B.: Kala-Azar. Criterion of Cure. *China med. J.* **38**, Nr 3 (1924).
- and CH'I CHANG CHUN: The globulin Precipitation and Formol-gel Tests in diagnosis of Kala-Azar. *China med. J.* **38**, 203—206 (1924).
- Sudan*: Bericht über Sudan für 1933. *Trop. Dis. Bull.* **32**, Suppl., 92 (1935).
- SUR, S. N. and S. K. NEOGI: „Novostiburea“ in the treatment of Kala-Azar. *Indian med. Gaz.* **68**, 273—275 (1933).
- TARTAGLIA, P.: Le Kala-Azar en Yougoslavie. *Bull. Off. Internat. Hyg. publ.* **2**, 1371 (1934).
- TCHETAEW, N. A.: Réaction de Napier dans la leishmaniose canine. *Trop. Med. u. vet. Moscov* **9**, 128 (1931).
- TEDESCHI, C.: Un caso di Leishmaniosi interna familiare in territorio di Derna. *Arch. ital. Sci. med. colon.* **11**, 65—75 (1930).
- THEODOR, O.: Observations on the hibernation of phlebotomus papatasi. *Bull. entomol. Res.* **25**, 459 (1934).
- THOMAS-STANTON, A.: La leishmaniose viscérale dans les colonies britanniques du bassin méditerranéen. *Bull. Off. internat. Hyg. publ.* **27**, 519 (1935).
- THOMSON, J. G. and J. A. SINTON: Leishmania donovani in cultures, recovered from spleen puncture during life and from the bone Marrow of the Cadaver. *Proc. roy. Soc. Med.* **14** (1921). *Ref. Trop. Dis. Bull.* **1921**, 21—23.
- TIMPANO, P.: Un caso de Kala-Azar in una donna di 23 anni. *Policlinico, sec. prat.* **32**, 526—527 (1925).
- Un caso di Kala-Azar, complicato da poliomielite anteriore acuta, con esito in guarigione spontanea. *Policlinico, sez. prat.* **36**, 741—742 (1929).
- La leishmaniose interna degli adulti in Italia. Note epidemiologiche e cliniche. *Policlinico, sec. prat.* **37**, 837—838 (1930).
- Un caso di Kala-Azar guerito con la splenectomie. *Policlinico, sez. prat.* **47**, 1710—1711 (1930).
- TORRADEMÉ, JOSÉ: Consideraciones clinicas a proposito de diagnostico y tratamiento del Kala-Azar infantil en la comarca de Tortosa. *Med. iberica* **1925**, No 415.
- TRENSZ, F.: La «seroflocculation palustre» HENRY dans la trypanosomiase camélienne et la leishmaniose canine expérimentale. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **25**, 230 (1932).
- TRIPUTTI, V.: Nota clinica sulla leishmaniosi infantile. *Pediatria* **31**, 1236—1238 (1923).
- UHLENHUTH, P., PH. KUHN u. H. SCHMIDT: Chemotherapeutische Antimonstudien. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **29**, 623—650 (1925).
- — — Über ein neues trypanozides Antimonkomplexsalz (HEIDEN 661). *Dtsch. med. Wschr.* **1924 II**, 1288—1289.
- VASILE, B.: Contributo alla conoscenza dell'infezione associata Kala-Azar-Malaria. *Pediatria* **35**, 376—380 (1927).
- VEGA, DE LA: Un nuevo caso de Leishmaniosis visceral. *Med. Pais. cálid.* **1**, 442—455 (1928).
- VELU, H., E. EYRAUD et PETITDIDIER: Recherches sur la leishmaniose canine dans la région de Casablanca, et sur la valeur de la formol-gélification comme méthode de diagnostic. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **25**, 227 (1932).
- WALKER, J. H. C. and C. C. G. GIBSON: Leishmaniosis (Kala-Azar) in an Adult contracted in Malta. *J. roy. Army med. Corps* **60**, 449—454 (1933).
- WENYON, C. M.: Leishmaniosis: A review of recent literature. *Kala-Azar. Trop. Dis. Bull.* **19**, Nr 1, 1—17 (1922).
- Kala-Azar in the Bed-bug. *Lancet* **1922**, 400—401.

- WENYON, C. M.: Kala-Azar and oriental sore: The problem of transmission. Brit. med. J. 1928, 558.
- The transmission of Leishmania infections. Trans. roy. Soc. trop. Med. 25, 319 (1932).
- WHITTINGHAM, H. E.: Life history of the sandfly *Ph. Papatasii*. Proc. roy. Soc. trop. Med. 16, 45 (1923).
- and A. P. ROOK: Observations on the life-history and Bionomics of *Phlebotomus Papatasii*. Brit. med. J. 1923, 1144—1151.
- YAKIMOFF, W. L.: Studie sul Kala-Azar. *Pediatrics* 31, 811—816 (1923).
- YEN, A. Ch. and H. L. CHUNG: Cultivation of *Leishmania donovani* in media of embryonic chick tissues. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 31, 1258 (1934).
- YORKE, WARRINGTON: The treatment of Kala-Azar by "Bayer 205". Brit. med. J. 1923, 370.
- YOUNG, CH. W.: The diagnosis of Kala-Azar by Blood Culture. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 19, 299—302 (1922).
- and M. HERTIG: The development of flagellates in Chinese sandflies fed on hamsters infected with *L. donovani*. Proc. roy. Soc. exper. Biol. a. Med. 23 (1926).
- — Kala-Azar studies in North-China. Trans. 7. Congr. far-east Assoc. trop. Med. 3, 19 (1927).
- and HELEN M. VAN SANT: The Diagnosis of Kala-Azar by Blood-Culture. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 19, 299—302 (1922).
- — *Leishmania donovani* in the peripheral blood. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 1923, 219—222.
- — *Leishmania donovani* in the peripheral blood. J. of exper. Med. 38, 233—256.
- ZIA, L.: and C. E. FORKNER: Acute Agranulocytosis — a previously unrecognized and important complication — of Kala-Azar. Trans. far. east Assoc. trop. Med. Nanking 1, 667 (1934).
- and C. T. TENG: Survival, growth and flagellation of *Leishmania donovani* in the presence of contamination of bacteria. China med. J. 49, 304 (1935).
- ZOTOW, M. P.: A contribution to the technique of catching Sandflies. *Mediz. Muis l'Usbekist. Turkmenist.* 4, 102 (1930).

## I. Definition.

Unter Kala-Azar verstehen wir eine meistens chronisch, manchmal akut oder subakut verlaufende, durch *Leishmania donovani* bedingte Allgemeinerkrankung, die durch ein hartnäckiges Fieber, einen beträchtlichen Milztumor, ferner einer Leberschwellung, Anämie, Leukopenie, oft Blutungen der Haut und Schleimhäute, gangränösen und dysenterischen Erscheinungen ausgezeichnet ist und ohne Behandlung unter den Zeichen schwerster Kachexie, eventuell durch Hinzutreten einer anderen Krankheit, besonders Noma, fast immer zum Tode führt.

Die Krankheit befällt in *Indien*, wo sie stark verbreitet ist, vor allem Erwachsene, dagegen in *China*, *Kaukasus*, *Transkaukasien*, *Turkestan*, *Samar-kand*, den *afrikanischen* und *europäischen Mittelmeerländern* vor allem Kinder in den ersten Lebensjahren.

## II. Bezeichnungen der Krankheit.

Kaum eine andere Krankheit ist durch so viele verschiedene Namen ausgezeichnet. Diese Tatsache findet in der starken Verbreitung der Kala-Azar in vielen subtropischen und tropischen Ländern einerseits, wo sie fast überall von der einheimischen Bevölkerung mit einem anderen Namen bezeichnet wird, und andererseits in der erst vor relativ kurzer Zeit einheitlichen ätiologischen Erkennung dieser verschiedenen Krankheitsbegriffe ihre Erklärung (s. später).

Neben Kala-Azar wurden und werden folgende Bezeichnungen verwendet: Leishmaniasis interna, viscerales Leishmaniose, schwarzes Fieber, schwarze Krankheit, kachektisches Fieber, Dum-Dum-Fieber, Burdwan-Fieber, Sirkari Disease, Sahibs Disease, Kala Dukh, Kala Jwar, Assam-Fieber (Indien), Simieh, Dobaal, Marad el Saayed, Al Safar, tropische Kachexie, Ponos (Griechenland), Tzanaki (Hydra, Griechenland), Haplopinakon (Kephalonien, Griechenland), Semiesh, tropische Splenomegalie, Anaemia febrilis splenica (FEDE), Anaemia infantum a Leishmania (PIANESE), Leishmania-Anaemia (JEMMA und DI CRISTINA), Marda tal biccia (Malta), Malta da Mense (Sizilien) und Pseudoleukämia infantum febrilis.

### III. Geschichte der Kala-Azar.

Meist wird behauptet, daß die Krankheit zuerst in *Indien* klinisch erkannt wurde. Die genauere Durchsicht der Literatur ergibt aber, daß dieselbe zweifellos in *Griechenland* und *Italien* (zusammengefaßt bei ARAVANTINOS und GABBI) als selbständige Erkrankung beschrieben wurde.

ROESER (1835), dann KLADOS, PHONTANAS (1836), ZYGOMALAS (1842) beschreiben eine Megalosplenie bei Kleinkindern „Ponos“ genannt, die seit 1832 auf der griechischen Insel *Spetzia* vorkommen soll. GIANNACOPOULOS (1879) und TETZIS (1881) geben eine genaue klinische Beschreibung und heben die eintretende Kachexie, die Anämie, das hektische Fieber, den Milztumor hervor, der Verlauf ist meist tödlich; die Krankheit kommt auch auf der benachbarten Insel *Hydra* vor und heißt dort „Tzanaki“.

CARDARELLI (1880) beschreibt die Krankheit bei Kindern aus *Neapel*.

In *Indien* wurde die Krankheit zuerst von McNAUGHT (1882) in *Tura* im Garrobezirk beobachtet. Sie heißt dort, wegen der Schwarzfärbung der Haut, „schwarze Krankheit“ und wird von den Eingeborenen „Kala Jwar“ benannt (Jwar = Krankheit, Fieber; Kala = schwarz, tödlich). Er beobachtete dort 120 Fälle. Nach CLARKE (1882) soll den Behörden *Assams* die Krankheit seit 1869 bekannt sein und auf einer Malaria beruhen. Nach ROGERS (1875) soll das „Bourdwan-Fieber“ (1854—1875), nach ELLIOT das „Iwar Vikar“-Fieber in *Jessore* (1824—1825) Kala-Azar gewesen sein. In den folgenden Jahren beschäftigte man sich in *Indien* viel mit der Kala-Azar und führte dieselbe auf eine Malaria, eine Ankylostomiasis oder Trypanosomiasis zurück.

Am 30. 5. 03 fand LEISHMAN in *England* bei einem englischen Soldaten, der in *Dum Dum* (nahe von *Calcutta*) gedient hatte, bei der Sektion einen großen Milztumor. In den Milzausstrichen sah er eine große Anzahl runder oder ovaler Gebilde von 2—3  $\mu$  im Durchschnitt, die zweikernig waren. Dieselben waren meist intracellulär gelagert. Er hielt dieselben für Degenerationsprodukte von Trypanosomen.

Unabhängig von ihm beschrieb am 11. 7. 03 DONOVAN dieselben Gebilde in Milzausstrichen dreier Verstorbener aus *Madras* und im Milzpunktionssaft eines 12jährigen Mädchens, das an einem unregelmäßigen Fieber litt.

Von LAVERAN und MESNIL (1903) wurden die Gebilde nach Durchsicht der Präparate DONOVANS für Piroplasmen gehalten. ROSS (1903) sah sie zuerst als ein Sporozoon einer neuen Art an und benannte sie den Entdeckern zu Ehren, *Leishmania donovani*.

1904 wurden die Parasiten von MARCHAND und LEDINGHAM bei einem deutschen Soldaten, der in *China* gedient hatte, bei der Sektion, in der Milz gefunden. CASTELLANI (1904) fand sie zuerst bei einem Fall in *Ceylon*. CATHOIRE und LAVERAN (1904) in *Tunis*. 1905 stellte PIANESE Leishmanien in Milz-, Leber- und Nierenpulpa von Kindern in *Italien* fest; 1907 NICOLLE und CASSUTO bei einem 2jährigen Kinde in *Tunis*; 1908 CUMMINS im *Sudan*, GABBI in *Sizilien* und *Calabrien*; 1910 GABBI in *Griechenland* (Insel *Spetzia*), CRITIEN

und BABBINGTON auf *Malta*, TAHSIM IBRAHIM in *Libyen*, ALVAREZ in *Portugal*; 1912 PITTALUGA in *Spanien*, MARZINOWSKY, PETROFF, NIKOFOROFF, GOURKO und YAKIMOFF in *Rußland (Taschkent und Turkestan)*. In *Frankreich* wurde die Krankheit 1918 zuerst in *Marseille* entdeckt.

1904 gelang ROGERS die *Züchtung* der *L. donovani*. In dem benutzten Citrat-Blut-Nährboden wuchsen die Parasiten nach 3—4 Tagen zu *Leptomonas*formen aus. Durch die Züchtung der Leishmanien war die Vermutung, daß es sich bei den Parasiten um Piroplasmen bzw. Trypanosomen handelt, endgültig widerlegt und die von Ross vorgeschlagene Selbständigkeit der *L. donovani* vollkommen anerkannt.

Man ersieht also, daß wenige Jahre nach Entdeckung des Erregers, Krankheitsfälle aus den verschiedensten Ländern *Europas*, *Asiens* und *Afrikas* beschrieben wurden.

#### IV. Geographische Verbreitung.

Die geographische Verbreitung der Kala-Azar in den verschiedenen Mittelmeerstaaten ist ungefähr folgende (s. Abb. 1):

##### Afrika.

Außer in *Tunis* ist die Krankheit selten.

*Tunis*: Zuerst von CATHOIRE und LAVERAN (1904) in *La Goulette* festgestellt. Bis 1935 wurden 123 Fälle (davon 6 bei Erwachsenen) beschrieben. Die Krankheit ist fast ausschließlich auf den Norden, nahe dem Meere, beschränkt, außer einem Fall in *Tozeur* (VILLAIN). 86 der Fälle stammen aus dem Bezirk *Tunis* selbst. Kala-Azar kommt fast ausschließlich bei Italienern (80 Fälle), selten bei Eingeborenen (18) vor. Das 2. und 3. Lebensjahr werden vorwiegend befallen.

*Algier*: Bis 1934 insgesamt 21 Fälle, seitdem weitere 5 (BENHAMOU, FOURRIER, GENOVA und DUVERGNE) bekannt. Die Krankheit findet sich fast ausschließlich sporadisch im Norden des Landes, 4 Fälle aus der Stadt *Algier* und 3 aus der Stadt *Constantine*.

*Marokko*: Krankheit sehr selten. Bisher 6 sichere, 2 fragliche Fälle beschrieben, teils aus dem Norden, teils dem Süden des Landes stammend.

*Libyen*: Krankheit im ganzen selten. Vereinzelte Fälle über das ganze Land verstreut [PATANÉ (1917, 1928), FRANCHINI (1932)].

*Ägypten*: Krankheit sehr selten. Vereinzelte Fälle in *Alexandrien* [PANAYOTATOU (1922), WIGMORE und CAMERON (1931)] beobachtet. Weitere von PETRITIS in *Tanub* und von PHILIPPS (1904) in *Quasr el Aini* beschrieben.

*Englisch-ägyptischer Sudan*: Trotzdem das Land nicht zu den eigentlichen Mittelmeerländern gehört, muß hier erwähnt werden, daß sich größere Herde der Krankheit entlang dem *Blauen Nil* nach der Grenze von *Abessinien* hin finden. *Singa*, *Kasalla*, *Kurmok*, *Fung*, *Mongalla*, *Darfur* scheinen besonders verseucht zu sein.

Aus *Afrika* wurden weiter vereinzelte Fälle aus *Kenya*, *Madagaskar*, dem *Senegal* und dem *Gabbon* mitgeteilt.

##### Asien.

Die Kala-Azar ist in *Asien* am weitesten verbreitet. Vor allem ist sie in *Indien*, *China* und dem *asiatischen Rußland* heimisch. Die Verbreitung in diesen

Ländern soll hier nicht erörtert werden, sondern nur die wenigen Fälle aus den am Mittelmeer gelegenen Ländern *Asiens* (s. Abb. 1).

*Palästina*: Bisher nur 5 Fälle bekannt [FABRICANT (1929) aus *Tel-Aviv*; OSTROWSKY (1930) aus *Hadassa (Haifa)*; CANAAN (1931) aus *Beit-Iksa* (nahe *Jerusalems*); ADLER je einen Fall aus *Afuleh* und *Nahalal*].

*Syrien*: Nur 5 Fälle [LÉPINE (1926) 3, HITTI (1926) 2 Fälle aus *Beyrouth*] bekannt.

*Irak*: Nur wenige Fälle bisher bekannt [KÜLZ und ABDUL-KEDIR (1926) 9 Fälle; LOW (1919), SPRAWSON (1919) 5 weitere in *Bagdad*]. Es ist nicht sicher,



Abb. 1. Verbreitung der menschlichen Kala-Azar in den Mittelmeerländern. Orig. 1 : 5000000.

ob die Fälle sämtlichst autochton entstanden waren bzw. von *Indien* eingeschleppt wurden.

*Kleinasiatische Türkei*: Vorkommen noch nicht bewiesen, wenn auch CHRISTOMANOS (1911) mitteilt, daß er in *Griechenland* Fälle behandelte, die sich in der Kleinasiatischen Türkei infiziert hatten.

*Insel Cypern*: 1933 wurden 2, 1934 weitere 2 Fälle im Krankenhaus *Lewkosia (Nicosia)* (THOMAS-STANTON) behandelt.

Vereinzelte, manchmal fragliche Fälle, wurden aus *Siam*, *Niederländisch-Indien*, *Ceylon* beschrieben.

### Europa.

*Italien*, *Griechenland*, dann *Spanien* und *Portugal* sind als die Mittelmeerländer am betrachten, in denen die Krankheit am weitesten verbreitet ist. Die meisten Herde wurden erst in den letzten Jahren erkannt, und es ist sicher damit zu rechnen, daß noch eine Anzahl neuer entdeckt wird. Im folgenden soll die Verbreitung in den einzelnen Ländern kurz gestreift werden.

*Portugal*: Wenn auch dieses Land nicht zu den eigentlichen Mittelmeerländern gehört, muß es hier kurz erwähnt werden. Kala-Azar wurde zuerst von

ALVAREZ (1910) bei einem Kinde in *Lissabon* festgestellt. Heute finden sich drei größere endemische Herde. Der erste und größte in *Lissabon* und seiner Umgebung, entlang dem *Tage*-Fluß (bis 1934 244 Fälle); der zweite Herd südlicher, entlang dem *Sado*-Fluß, der dritte nördlicher, entlang dem *Douro*-Fluß (bis 1934 16 Fälle).

*Spanien*: Das Land ist stark verseucht. PITTALUGA stellte 1912 den ersten Fall fest. Heute findet sich die Krankheit in folgenden Mittelmeerbezirken: *Barcelona, Tarragona, Castellon, Valencia, Murcia, Almeria, Granada, Malaga, Sevilla*. Weiter wurde die Krankheit in folgenden Bezirken im Inneren des Landes festgestellt: *Madrid, Toledo, Aragonien, Huesca, Logrono, Saenz, Rioja, Cordoba, Caceres, Badajoz, Jaen, Palencia* und der Insel *Mallorca*. Nach PITTALUGA kann man drei größere endemische Herde feststellen: 1. an der Ost-, 2. an der Südküste, 3. von *Madrid* nach der Grenze von *Portugal* hin sich erstreckend. Er schätzte bis 1926 die Erkrankten auf etwa 400.

*Frankreich*: Wenn auch die Krankheit erst 1918 entdeckt wurde, so sind nach GIRAUD, TRABUC und CASSOUTO bis 1932 über 100 Fälle bekannt geworden. Verseucht sind die *Côte d'Azur*, besonders *Marseille, Nizza*, aber auch *Toulon, Cannes, Menton, Cassis*.

*Korsika*: Bisher 2 Fälle bekannt (BENELLI; PIERI und LENA).

*Italien*: Von den Mittelmeerländern ist *Italien* am stärksten verseucht. Die Krankheit ist meldepflichtig. Sie kommt besonders in *Sizilien*, dann in *Süd-* und nur vereinzelt in *Mittel-* und *Norditalien* vor. Die größten Herde finden sich in *Catania, Palermo, Messina, Agrigento, Caltanisseta, Ragusa* und *Syrakus* auf *Sizilien*. Weitere Herde finden sich in *Campanien (Benevento, Salerno, Neapel), Latium* (auch *Rom*), *Apulien, Toscana, Emilien, Ligurien*. Jährlich werden 2—300 Fälle beobachtet.

*Sardinien*: Nach MACCIOTTA bis 1934 insgesamt 42 Fälle beschrieben. Besonders sind die Bezirke *Cagliari* und *Nuoro* verseucht.

*Insel Elba*: Von RASPI (1933) ein Fall mitgeteilt.

*Malta*: Auf der Insel ist die Krankheit außerordentlich verbreitet und sowohl praktischen Ärzten als auch der Bevölkerung gut bekannt. Die Kala-Azar ist über die ganze Insel verstreut und wird besonders in Dörfern, weniger in Städten, festgestellt. Jährlich werden etwa 120 Fälle (THOMAS STANTON) behandelt.

*Jugoslavien*: Wenn auch die Kala-Azar zuerst 1930 durch PRÁSEK festgestellt wurde, so wird ihr Vorkommen schon längere Zeit, auch von NOCHT, vermutet. Bis 1934 sind insgesamt 89 Fälle nachgewiesen. Die Krankheit beschränkt sich auf *Dalmatien*, meist in meeresnahen Dörfern bis zu einer Höhe von 3—400 m. Verseucht sind die Umgebung von *Split* (Klis, Zrnovica, Kucine, Jesenice), die Umgebung von *Makarska* (Tucepi, Podgora, Kotisna), die Umgebung von *Knin, Sibenik, Blato, Cettigné, Bar, Ulcinj*, der Norden von *Ston*, die Halbinsel *Peljesza*.

*Griechenland*: Neben *Italien* ist *Griechenland* das am stärksten verseuchte Land des Mittelmeeres und es werden dauernd neue Herde festgestellt. Die Krankheit findet sich heute in folgenden Orten: der Hauptherd scheint die Provinz *Messinia* im *Peloponnes* darzustellen. Weiter wird sie im *Peloponnes* in *Poros, Patras* und *Nauplia* festgestellt. An der Peripherie von Athen findet sich ein weiterer Herd, ebenso ein kleinerer in der Umgebung von *Piraeus* und der Insel *Salamis* (PANGALOS). Kleinere endemische Herde finden sich in

*Thessalien* (Volos, Trikkalla, Almyros, Lamia), in *Mazedonien* (Saloniki, Cavalla, Serres, Drama). Besonders sind auch die Inseln befallen: so *Kreta* (Canea, Lasithi), *Hydra* (ARAVANTINOS, LIGNOS), *Spetzia* (CAMINOPETROS), *Kephalonien* (besonders Pylaro, Sami, Argostoli; DENDRINOS und DIVARIS, KOPANARIS) und *Korfu* (besonders Episkeppi und Lakki). Die Zahl der in Griechenland festgestellten Fälle hat 1000 längst überschritten.

*Bulgarien*: Von MOLLOW (1922) wurde ein Fall beobachtet, der sich allerdings in *Mazedonien* infiziert hatte. Sonst ist kein weiterer autochthoner Fall beschrieben.

*Europäische Türkei*: In letzter Zeit wurden von AKHIL MOUKHTAR (1936) einige Fälle aus *Stambul* beschrieben.

Kala-Azar kommt also in sämtlichen am Mittelmeer gelegenen Ländern Europas vor. Besonders sind *Italien*, *Griechenland* und *Spanien* heimgesucht (s. Abb. 1).

## V. Der Krankheitserreger und seine Züchtung.

Der Krankheitserreger, die *L. infantum*, ist vollkommen morphologisch dem aus Indien von LEISHMAN und DONOVAN beschriebenen (*L. donovani*) identisch. In vielen Fällen konnte ich mich von der morphologischen Gleichheit beider überzeugen. Die früher erwähnten Größenunterschiede sind auf die verschiedene Technik der Materialsentnahme, weiter, ob das Material in vivo oder post mortem entnommen wurde, zurückzuführen. Der Erreger besteht aus einer cytoplasmatischen Masse verschiedener Größe von runder oder ovaler Form. Die runden Formen messen im Durchmesser 2—3  $\mu$ , die ovalen 3—5  $\mu$  und 1—3  $\mu$ . Der Parasit besteht aus einer Membran (PIANESE, JEMMA), dem Cytoplasma, Kern und Nebenkern (Blepharoplast). Das Cytoplasma, das fein granuliert ist, zeigt manchmal in der Nähe des Kerns Vakuolen, vor allem bei größeren Parasitenformen. Mit GIEMSA-Färbung färbt sich das Cytoplasma lichtblau. Der Kern ist rund, selten länglich, aus einer dichten Chromatinmasse bestehend. Meist liegt er zentral, selten peripher. Die Größe schwankt, er ist aber nicht größer als 2  $\mu$ . Der Nebenkern (Blepharoplast), der die Form eines plumpen Stäbchens hat, liegt tangential oder senkrecht zum Kern. Meist ist er 0,5  $\mu$  groß, selten bis 1 bzw. 1,5  $\mu$ . Gelegentlich ist er punktförmig, oder er kann auch fehlen. Kern und Nebenkern färben sich mit Giemsa rot bis rotviolett.

Die Parasiten vermehren sich durch direkte Teilung. In letzter Zeit (NATTAN-LARRIER und Mitarbeiter) wurde vermutet, daß sie auch durch Schizogonie sich vermehren können. Der Befund der Parasiten in den einzelnen Organen wird bei der pathologischen Anatomie besprochen werden.

Die Kultivierung der Parasiten gelingt leicht. Am geeignetsten zur Kultur ist der durch NICOLLE vereinfachte NOVY-MACNEAL-Nährboden, der abgekürzt N.N.N. benannt wird (Kaninchenblutagar-Nährboden) und in dessen Kondenswasser die Parasiten üppig gedeihen. Auch der von NOGUCHI angegebene halb-feste Kaninchenblut-Serum-Nährboden (zum Leptospirenwachstum) erwies sich mir sehr zuverlässig.  $\frac{1}{2}$  cm unter der Oberfläche vermehren sich die Parasiten sehr schnell. Kulturen können auch auf den NÖLLERSchen Pferdeblutagarplatten erzielt werden (s. später). Auf diesen ist eine Differenzierung der verschiedenen Leishmanien möglich. In den Kulturen wachsen nach kurzer

Zeit, meist schon nach 1—2 Tagen, die Leishmanien zu Leptomonasformen aus, die begeißelt sind.

Näheres über die verschiedenen Züchtungsmöglichkeiten kann hier nicht erörtert werden.

## VI. Verlauf und Klinik der Erkrankung.

Nach der Entdeckung der Kala-Azar *Indiens* und der kurz darauffolgenden Beschreibung der Krankheit aus den verschiedenen *Mittelmeerstaaten* wurde angenommen, daß es sich um zwei voneinander verschiedene Krankheiten handelte (LEISHMAN, PIANESE, CASTELLANI, RHO u. a.) und von NICOLLE, der Erreger der Kinderleishmaniose, *L. infantum*, im Gegensatz zur *L. donovani* benannt.

Die Hauptargumente, die für eine Verschiedenheit der beiden Krankheiten angeführt werden, waren folgende:

1. Daß das Lebensalter der Betroffenen in *Indien* (Erwachsene) und in den *Mittelmeerländern* (Kinder) verschieden ist.
2. Daß die klinischen Krankheitsbilder geringe Unterschiede aufweisen.
3. Daß die epidemiologische Verbreitung in *Indien* mit gewöhnlich größeren Herden, von dem mehr sporadischen Vorkommen in den *Mittelmeerländern* abweicht.

4. Daß anfangs angenommen wurde, daß die beiden Parasitenformen differente biologische Reaktionen erkennen lassen.

Bald aber zeigte sich, daß die angeführten Gründe nicht stichhaltig sind und man die Krankheiten nicht voneinander trennen kann.

In *Indien* befällt die Krankheit Erwachsene, verschont aber keineswegs junge Leute und Kinder, in einzelnen Herden *Chinas* werden sogar ausschließlich Kinder heimgesucht. Im *Mittelmeergebiet* dagegen werden vorwiegend Kinder, aber durchaus nicht so selten Erwachsene befallen. Weitgehendst gleichen sich auch die klinischen Erscheinungsformen und Symptome der beiden Krankheiten und die bei ihnen auftretenden, oft tödlichen Komplikationen (Noma, Erkrankungen des Darmkanals, Nephritis, Cystitis, Bronchitis, Bronchopneumonie usw.).

Die Identität der *indischen* und *Mittelmeer-Kala-Azar* wird heute allgemein anerkannt. JEMMA (1912), NICOLLE und LAVERAN (1913) vertraten die Ansicht, daß die indische Kala-Azar und die infantile Leishmaniose von demselben Krankheitserreger *Leishmania donovani* hervorgerufen werden und die Bezeichnung *Leishmania infantum* zur besonderen Charakterisierung des Erregers der kindlichen *Mittelmeer-Kala-Azar* unnötig ist.

Auch ist inzwischen das gleiche kulturelle Verhalten und die gleiche pathogene Wirkung von *L. donovani* und *infantum* erwiesen.

Ebenso zeigte sich, daß die anfangs vermuteten Größenunterschiede zwischen *L. donovani* und *infantum* tatsächlich nicht vorliegen.

Für die Auffassung der Identität beider Formen sprechen die Agglutinationsversuche. Werden Kaninchen mit Kulturen von *L. donovani*, *infantum*, *tropica*, *brasiliensis* vorbehandelt, so agglutiniert das *Donovani-Kaninchenserum* nach bestimmter Zeit sowohl Kulturaufschwemmungen von *L. donovani* und *infantum*, dagegen nicht die anderen *Leishmaniakulturen*. Das *Infantumserum* agglutiniert nur *L. infantum* und *donovani* [NOGUSHI (1924), LAMINSICH (1931) u. a.].

MAYER und RAY (1931) konnten nachweisen, daß *L. donovani* und *L. tropica* auf Pferdeblut-Agarplatten sich kulturell voneinander verschieden verhalten (bei erster Wachstum wallartig ohne Ausläufer; bei zweiter mit zahlreichen, oft verzweigten Ausläufern). MAYER und MALAMOS stellten fest (1936), daß mehrere *L. donovani* und *infantum*-Stämme auf Pferdeblutagarplatten sich kulturell vollkommen identisch verhalten.

In der folgenden Darstellung werden die Krankheitssymptome und der Verlauf von kindlicher und Erwachsenen Kala-Azar nicht voneinander getrennt, sondern gemeinsam besprochen werden.

### Verlauf, klinische Formen und Stadien.

Der Verlauf der Krankheit ist außerordentlich verschieden. Die meisten Fälle zeichnen sich durch einen chronischen, oft mehrjährigen Verlauf aus, daneben gibt es subakut und selten auch akut verlaufende Fälle.

**I. Akute Form.** Mit kurzer Krankheitsdauer von 22—40 Tagen ohne besondere Charakterisierung von Fieber, Milztumor und auftretender Anämie. Häufiger in *Indien* vorkommend; im *Mittelmeergebiet* nur sehr wenige Fälle beobachtet (z. B. GABBI, LONGO, PULVIRENTI, TRIPUTTI).

**II. Subakute Form.** Häufiger, mit einer Krankheitsdauer von 1½ Monaten bis 1 Jahr. Bei dieser Form nehmen die Symptome der Krankheit progredient zu. Bei Nichtbehandlung tritt der Tod, häufig durch eine interkurrente Krankheit, ein.

**III. Chronische Form.** Sie wird am häufigsten beobachtet und zeichnet sich durch einen manchmal, jahrelangen 2, 3—6½jährigen (CASTORINA) Verlauf aus. Der Krankheitsverlauf wird oft durch ausgesprochene Remissionen unterbrochen. Dabei verschwindet für längere Zeit das Fieber vollkommen, der Milztumor geht zum Teil, aber nie ganz zurück, die Farbe der Haut und sichtbaren Schleimhäute bessert sich. Dann setzt erneut wieder eine Verschlimmerung ein, indem sich sämtliche Symptome entwickeln und zunehmen, bis endlich der Tod eintritt. Durch interkurrente Krankheiten kann es bei der chronischen Form zu einem vorzeitigen Ende kommen (s. später). Gelegentlich heilen Fälle dieser chronischen Verlaufsform spontan aus (BALFOUR, JEMMA, LIGNOS, NICOLLE, SPAGNOLIO u. a.).

Gelegentlich wird eine hämorrhagische Verlaufsform beobachtet<sup>1</sup>, bei welcher das Krankheitsbild durch eine Hämatemesis, hochgradige Hämaturie, Melaena, Epistaxis, Blutungen der Haut und Schleimhäute beherrscht wird und bei stärkerer Intensität derselben der Tod hervorgerufen werden kann (LONGO, PULVIRENTI u. a.).

Der Verlauf der Kala-Azar wird gewöhnlich in folgende, nicht scharf ineinander übergehende Stadien eingeteilt.

1. Initialstadium. — 2. Anämisches oder Accestadium. — 3. Kachektisches oder Terminalstadium.

Die Krankheit befällt beide Geschlechter ungefähr gleichmäßig. Im *Mittelmeergebiet* werden vor allem Kinder, und zwar mit besonderer Bevorzugung die drei ersten Lebensjahre befallen, gelegentlich kommt die Erkrankung auch

<sup>1</sup> Hämorrhagien bei der Krankheit sind nicht selten (s. später). Treten sie mit besonderer Stärke in den verschiedensten Organsystemen auf, dann kann man von hämorrhagischer Verlaufsform sprechen.

bei älteren Kindern und Erwachsenen vor. Im allgemeinen scheint keine besondere Rassenbevorzugung vorzukommen. Nur aus *Tunis* ist bekannt, daß sie hauptsächlich bei *Italienern* und nur vereinzelt bei der eingeborenen Bevölkerung vorkommt. Da relativ noch zu wenig Fälle bekannt sind und die epidemiologischen Verhältnisse noch nicht genügend geklärt sind, läßt sich noch nicht entscheiden, ob die Italiener durch eine Prädisposition für die Krankheit oder wegen geeigneterer Infektionsmöglichkeiten stärker erkranken. Vor allem wird die ganze Bevölkerung, die unter schlechten hygienischen Bedingungen lebt, befallen, der Mittelstand aber keineswegs verschont. In den meisten Mittelmeerländern treten die meisten Erkrankungen am Ende des Winters und im Frühjahr auf, in Indien zu Ende der Regenzeit (April—Juni). Sporadische Fälle kommen aber während des ganzen Jahres vor. Den genaueren Beginn der Erkrankung festzustellen, ist, bei den anfänglich uncharakteristischen und nur leichten Symptomen, so daß der Arzt nicht aufgesucht wird, meist unmöglich.

**Krankheitserscheinungen**<sup>1</sup>. Die Symptome des Initialstadiums sind äußerst uncharakteristisch. — Die Kranken suchen nur selten während dieses Stadiums den Arzt auf, und wenn überhaupt, dann wird an die Krankheit meist nicht gedacht, so daß sehr wenige Fälle in diesem Stadium klinisch beobachtet und schon diagnostiziert werden. Die dabei vorkommenden Krankheitssymptome sind meist retrospektiv durch Befragung der Patienten bekannt geworden.

### 1. Initialstadium.

Die Inkubationsperiode ist bei der Krankheit sehr schwer festzustellen. Nach ROGERS beträgt sie 3 Wochen bis mehrere Monate. Die Norm scheinen mir 3—7 Monate zu sein, zumal nach den heute geltenden Ansichten die Krankheit im *Mittelmeere* meist im Spätsommer bzw. Herbst übertragen wird, die ersten Krankheitserscheinungen dagegen Ende des Winters bzw. im Frühjahr (s. später) auftreten. Sicherlich kommen Fälle mit einer Inkubationszeit von mindestens 1 Jahr und länger vor, wie Fälle beweisen, die 1 Jahr vor Beginn der ersten Krankheitserscheinungen die Gegend, in welcher sie sich infiziert hatten, verlassen haben. NAPIER sah bei einem Fall die Erkrankung erst 18 Monate nach Verlassen der verseuchten Region auftreten. Spärliche Fälle bei Säuglingen von einem Monat zeigen, daß auch eine kurzfristige, über einzelne Wochen sich erstreckende Inkubationszeit vorkommen kann. MANSON (1919) sah einen Fall, der 10 Tage nach Ankunft in endemischer Region erkrankte. Von Low wurde berichtet, daß es sich um 20 Tage handelte. NAPIER und MUIR sahen eine Inkubationszeit von 14 Tagen.

Unter den ersten Krankheitserscheinungen fällt die Abmagerung, der Verlust der Arbeits- bzw. Spiellust auf. Alle Anstrengungen werden verabscheut. Bei Kleinkindern klagen die Eltern, daß sie trotz aller Bemühungen nicht zum Spielen zu bewegen sind. Der Appetit ist im allgemeinen anfangs noch ausgezeichnet, außer bei den schon frühzeitig auftretenden Magen-Darmsymptomen. Diese kennzeichnen sich durch Perioden von Durchfällen (die nur selten schleimig-blutig oder schleimig sind) und nachfolgender Obstipation; daneben besteht

<sup>1</sup> Die besonderen Krankheitserscheinungen, die jedes dieser 3 Stadien charakterisieren, werden bei jedem gesondert besprochen. Die Hauptsymptome, die sich über den ganzen Verlauf hin erstrecken und deren Intensität sich nur während des Verlaufs ändert, werden beim zweiten Stadium, um Wiederholungen zu vermeiden, ausführlich behandelt.

oftmals Erbrechen. Der Leib ist aufgetrieben, nach kurzer Zeit verschwinden diese gastrointestinalen Erscheinungen vollkommen, auch die Leibaufftreibung geht wieder zurück. Weiter klagen die Patienten manchmal über Kopfschmerzen, Husten; ein Katarrh der oberen Luftwege, Epistaxis, eine Leberschwellung werden gelegentlich festgestellt. Ein Milztumor findet sich meist schon zu Beginn der Erkrankung. Anfangs ist er noch geringgradig, manchmal kann er auch fehlen. Das Fieber beginnt selten unter Frösteln bzw. Schüttelfrost. Es ist vollkommen uncharakteristisch, manchmal intermittierend oder remittierend mit Exacerbationen in den Nachmittagsstunden, vereinzelt schon zweigipfelig oder mehr einer Continua ähnelnd, so daß Verwechslungen mit Typhus, Paratyphus und Maltafieber häufig sind. Meist wird die Krankheit mit Malaria verwechselt, zumal der Fieberanfall mit mehr oder weniger profusen Schweißausbrüchen nachläßt. Remissionen und Relapse sind häufig.

Das Blutbild ist oft noch vollkommen normal, gelegentlich findet sich schon eine leichte hypochrome Anämie und Leukopenie mit Lymphocytose und Mononucleose.

Viele der Patienten fühlen sich während dieses Stadiums noch gar nicht krank. Sie gehen ihrer Arbeit weiter nach, so daß häufig der Krankheitsbeginn nicht sicher festgestellt werden kann.

Die Dauer dieses ersten Stadiums, bei seinen unklaren klinischen Beschwerden genau anzugeben, ist unmöglich. Bei den einzelnen Kranken wird die Dauer sicherlich schwanken. Unseres Erachtens kann die Dauer auf Wochen bis zu 2—3 Monaten geschätzt werden.

## 2. Acemestadium.

Im zweiten Stadium kommen die meisten Kranken zur Untersuchung. Inzwischen haben sich die klinischen Symptome vollkommen ausgebildet.

Vollkommen uncharakteristisch ist das *Fieber*. Im Beginne der Erkrankung wird die Fieberkurve oft durch fieberfreie Zwischenräume unterbrochen, die mit wochenlangen, sich wiederholenden Fieberanfällen abwechseln. In späteren Stadien findet sich mehr kontinuierliches, aber immer uncharakteristisches Fieber. Gewöhnlich steigt anfangs die Temperatur auf 38,5—39°, später bis 40° und mehr, gelegentlich werden Temperaturen von 41—41,5° festgestellt. Die Dauer jedes Anfalls ist oft sehr kurz, manchmal 3 Stunden und weniger.

Außerordentlich verschieden ist die Fieberform. Intermittierendes Fieber mit quotidianem Typus, dessen Anfälle selten zu derselben Zeit wiederkehren, wird beobachtet. Auch unregelmäßig intermittierendes Fieber von monatelangem Verlauf mit 1 oder 2 und mehr täglichen Anfällen kann vorkommen. Bei zweigipfeligem Fieber, das für Kala-Azar gewissermaßen charakteristisch ist, treten die Fieberanfälle gewöhnlich morgens und abends auf, die Intermissionen mittags und nachts; gelegentlich kommt eine Intermission (meist nachts) und zwei Fiebergipfel vor. Auch remittierender Fiebertypus, mit 1, 2 oder mehreren Fieberanfällen täglich, kommt vor. Nicht selten ist das Fieber mehr continua-artig, einem Abdominaltyphus ähnlich.

Einen charakteristischen Typus zu statuieren, ist unmöglich. Eine Irregularität und oft die tägliche Zweigipfeligkeit bei einer über viele Monate sich erstreckenden Fieberkurve sprechen für eine Kala-Azar. Kombinationen während des Verlaufes der verschiedenen oben angeführten Typen sind häufig. Manchmal

werden sie, wie im Initialstadium, durch eine fieberfreie Periode unterbrochen. In seltenen Fällen wird ein fast fieberloser Verlauf festgestellt. Manchmal kommen zeitweise subnormale Temperaturen vor.

Bei der Kala-Azar tritt *Schüttelfrost* und *Frösteln* im allgemeinen nur selten auf. Gelegentlich werden bei den mit Intermissionen einhergehenden Fieberanfällen Schüttelfröste beobachtet und können sich 2—3mal täglich wiederholen, bei den anderen Fiebertypen tritt Schüttelfrost nur ganz vereinzelt auf. Öfter als Schüttelfrost wird Frösteln im Beginne der Fieberanfälle festgestellt. Dem Auftreten von beiden fehlt jede Regelmäßigkeit.

Der Fieberanfall geht häufig, wie bei der Malaria, mit einem Schweißausbruch einher.

*Die Hautfarbe*, die im ersten Stadium kaum verändert ist, nimmt im Verlaufe der Erkrankung einen immer blässeren Ton an. Diese für die Krankheit charakteristische Blässe fehlt selten und erstreckt sich auf den ganzen Körper. Sie bildet sich höchstens während der Intermissionen zurück, um erneut mit dem neuen Schüben an Intensität zuzunehmen. Manchmal ist die Hautfarbe leicht gelblich; selten ausgesprochen ikterisch. Die in *Indien* festgestellte schwärzliche Färbung der Haut, die dort der Krankheit den Namen gegeben hat, wird im *Mittelmeergebiet* nur selten beobachtet. LIGNOS (1913) konnte sie bei einem 1jährigen Kinde auf Hydra im späteren Verlaufe der Krankheit beobachten. D'OELSNITZ sah die Pigmentation nie bei Kindern, dagegen fast immer bei Erwachsenen in *Südfrankreich* (von 8 Erwachsenen fehlte sie nur bei einem). Die Hyperpigmentation tritt vor allem an licht- und luftexponierten Stellen auf und nimmt im Gesicht einen schmetterlingsförmigen Charakter an. An den bedeckten Körperpartien werden die physiologischerweise pigmentierten Stellen höchstens in ihrer Pigmentation verstärkt. MALAMOS (1935) konnte in *Kanea* auf Kreta bei einer 30jährigen Frau und einem 8jährigen Mädchen, weiter bei einem 2jährigen Kinde in Athen die grauschwarze Färbung der Haut nachweisen, dagegen fehlte sie bei sämtlichen anderen Fällen. Auch die sichtbaren Schleimhäute, vor allem die Konjunktiven, sind sehr blaß, schlecht durchblutet. Auf der *Haut* finden sich oft kleinere Blutungen, Petechien, die vor allem in späteren Stadien der Krankheit auftreten, flohstichartig oder etwas größer sind und sich über den ganzen Körper hin erstrecken können. Selten finden sich mehr flächenhafte, größere Hautblutungen. In *Griechenland* konnte ich Petechien nie nachweisen, auch die anderen Autoren geben sie nur selten an, dagegen scheinen sie in *Italien*, *Spanien*, *Tunis* öfter vorzukommen.

Nach LAVERAN tritt vor allem in Tunis, in 5 von 30 Fällen, ein bläschenförmiger Ausschlag der *Haut* auf. Die Bläschen sind besonders an den Extremitäten lokalisiert, von verschiedenen Stadien und können Varicellen vortäuschen. Selten wurden pemphigusähnliche Blasen beobachtet. Exantheme sind außer einer papulösen Eruption, die häufig ist und besonders die vorderen, unteren Rumpfpfortien und Unterschenkel befällt, nicht beschrieben worden. Der papulöse Charakter kann durch intensives Kratzen verwischt werden (SMITH). Gelegentlich treten auf der Haut kleinere oder größere Ulcera auf; nach DONOVAN an Knien und Ellenbogen besonders. GIRAUD sah bei einem 2 $\frac{1}{2}$ jährigen Kinde im Gesicht, Stamm und den Extremitäten zahlreiche, runde, leicht blutende Geschwüre. Leishmanien konnte er in ihnen nicht nachweisen; dieselben bildeten sich aber nach Antimonbehandlung zurück, so daß er sie durch die *L. donovani*

bedingt ansieht. Von anderen Autoren (CHRISTOPHERS, YAKIMOFF u. a.) sind wiederholt Leishmanien in Hautgeschwüren gefunden worden. Von den Hautveränderungen, die in *Indien* beobachtet wurden, und als Post-Kala-Azar Hautleishmanoid beschrieben sind, wird später die Rede sein.

Die *Zunge* ist gewöhnlich trocken, leicht belegt. Wiederholt findet sich eine katarrhalische bzw. ulceröse *Stomatitis*. Das *Zahnfleisch* neigt vor allem in späteren Stadien zu Blutungen. Nicht selten tritt, vor allem im Endstadium, Noma auf (s. später).

An den *Augen* kann, wie uns ein Fall auf Kreta bewies, in späteren Stadien der Erkrankung, vor allem bei gestörter Nahrungsaufnahme, eine Keratomalacie auftreten, die als prognostisch sehr ungünstiges Symptom zu werten ist. Cornea, Conjunctiva und Iris zeigen keine pathologischen Veränderungen. Am Augenhintergrund kommen, vor allem in *China*, Blutungen nahe der Macula vor, die sich sämtlichst nach eingeleiteter Therapie zurückgebildet haben.

Außer einer leichten Rhinitis werden an der *Nase* keine pathologischen Erscheinungen festgestellt. In einem Falle konnte eine Kombination von Kala-Azar mit Schleimhautleishmaniose festgestellt werden (COVISA und GONZALEZ, MEDINA). Epistaxis ist im zweiten Stadium häufig, gelegentlich sehr anhaltend.

Parasiten werden gelegentlich im *Nasensekret* nachgewiesen (FORKNER und ZIA, SHORTT und SWAMINATH). An den *Ohren* sind keine Veränderungen festgestellt worden. Gelegentlich kommt Mittelohrentzündung, die aber in keiner direkten Beziehung zur Kala-Azar steht, vor.

Die hintere Pharynxwand ist häufig, ebenso die anderen oberen Luftwege leicht gerötet und entzündet. Oft findet sich eine Bronchitis der größeren und mittleren Bronchien. Husten, meist von trockener Form, ist häufig. Auswurf wird selten beobachtet. Öfter komplizieren Bronchopneumonien das Krankheitsbild (auf Kreta konnte ich einen Fall mit ausgedehnten Bronchopneumonien beider Unterlappen, der trotzdem geheilt wurde, beobachten). Auch treten croupöse Pneumonien und Pleuritiden nicht selten als Komplikationen auf, scheinbar schon relativ frühzeitig. Glottisödem wurde vereinzelt beobachtet.

Am *Herzen* werden nur selten auskultatorisch und perkutorisch pathologische Veränderungen festgestellt. Nur gelegentlich kommt es zu einer Erweiterung desselben und Geräuschen über den Ostien.

Bei Kleinkindern und Säuglingen treten die Geräusche fast nie auf, eher bei größeren Kindern, und zwar meist bei solchen, bei denen eine hochgradigere Anämie vorliegt. Der Blutdruck ist meist erniedrigt. Der *Puls* ist klein, beschleunigt, fast immer regelmäßig. Die bestehende Tachykardie ist nach MACKIE, auch in den fieberfreien Intervallen, noch vorhanden und besonders charakteristisch.

Der Puls kann während der Fieberanfälle 150—160 Pulsschläge in der Minute, manchmal noch mehr betragen, so daß in mehreren Fällen längere Zeit hindurch Digitalis gegeben werden muß. Reiner Herztod wird bei der Krankheit nur selten beobachtet.

*Abdomen*. Im weiteren Verlaufe der Erkrankung bildet sich immer mehr eine Volumzunahme des Abdomens aus, die in absolutem Kontrast zu der sonstigen starken Abmagerung des Patienten steht. Gelegentlich ist die linke Seite besonders vorgewölbt und bei starker Abmagerung zeichnet sich der Milztumor deutlich auf den Bauchdecken ab. In manchen Fällen fällt die Venenzeichnung,

hauptsächlich in den zwei oberen Quadranten, der Bauchhaut auf. Die Schwellung des Bauches wird manchmal allein durch die vergrößerte Milz und Leber hervorgerufen, in anderen Fällen wird daneben die Entwicklung eines Ascites, der nur selten höhere Grade erreicht (D'OELSNITZ 4 $\frac{1}{2}$ —5 l), festgestellt.

Der *Milztumor* nimmt progredient zu, bis fast die ganze linke Seite, manchmal auch ein Teil der rechten von ihm ausgefüllt wird (s. Abb. 2). In einem Falle war die Milz nach rechts verlagert und dort verwachsen (LIGNOS). Kaum bei



Abb. 2. Kala-Azar bei Mutter und Tochter. Frische Fälle seit etwa 2 Monaten. Schon ausgesprochene Milz- und Leberschwellung. Eigene Beobachtung, *Kanea*, Kreta (Orig.-Photo).

einer anderen Krankheit wird eine so hochgradige Schwellung der Milz beobachtet. Oft reicht sie bis ins kleine Becken herunter. Die zunehmende Vergrößerung bildet sich im allgemeinen langsam aus und nur selten kommt es zu einer akuten Vergrößerung des Organs. Anfangs ist die Konsistenz noch weich, aber bald wird diese schon sehr fest und man kann einen oder mehrere Einschnitte am Milzrande durchtasten. Die Oberfläche des Organs ist glatt. Perisplenitis und Spannung der Kapsel rufen oft bei dem Kranken Schmerzen in der Milzgegend hervor. Mit der Atmung ist das Organ verschieblich und läßt sich leicht seitlich nach oben und unten verschieben. Die Palpation ist nicht druckempfindlich. Früher, wo noch keine Therapie der Krankheit bekannt war, wurde im terminalen Stadium, kurz vor dem Tode, ein deutliches Zurückgehen der Milz wiederholt beobachtet. Zwischen der Intensität des Milztumors und der Schwere der

Erkrankung bestehen keine Beziehungen. Nach JEMMA sind Fälle mit sehr rapidem schweren Krankheitsverlauf und einem relativ sehr kleinen Milztumor, und umgekehrt Fälle mit kolossalem Milztumor und nur sehr langsamen Krankheitsverlauf bekannt. Auch auf *Kreta* konnte ich bei einer Mutter und deren Tochter sehr große Milzen bei sehr leichtem Krankheitsverlaufe nachweisen. Gelegentlich, wenn die Krankheit spontan zurückgeht, wird eine Verkleinerung des Milztumors beobachtet. Bei den spontan geheilten Fällen ist die Milz ganz zurückgegangen (NICOLLE, SPAGNOLIO) oder es ist nach erheblicher Abnahme der Schwellung noch ein geringer Milztumor nachzuweisen (JEMMA, LIGNOS). Durch die Therapie geht der Milztumor fast vollkommen zurück. Ich konnte auf *Kreta* 31 Fälle untersuchen, die seit 1—4 $\frac{1}{2}$  Jahren geheilt waren und von denen noch 4 palpable Milzen zeigten.

Milztumoren mit Milzruptur, die deletär verlaufen können, sind manchmal beobachtet worden.

Die *Leber* ist meistens vergrößert. Die Vergrößerung beginnt im allgemeinen im Beginne der Erkrankung, das Organ ist von weicher Konsistenz; mit weiterer Zunahme derselben tritt dann eine Verhärtung ein. In einzelnen Fällen bleibt die Vergrößerung aus. Der Leberrand ist bei der Palpation druckempfindlich, gelegentlich klagen die Kranken über Spontanschmerzen in der Lebergegend, die auf die Spannung der Kapsel zurückgeführt werden müssen.

Durch das starke Befallensein des Organs durch die Parasiten ist seine Funktion oft pathologisch gestört. PRAN-KUMAR GUHA fand bei der Lävuloseprobe (mit Blutzuckerbestimmungen) in 15 Fällen normale, in 11 pathologische Werte. In sämtlichen seiner Fälle war die Urobilinprobe im Urin positiv.

Der *Bilirubingehalt* des Serums ist häufig leicht erhöht, dagegen kommt es nur selten zu stärkerem Ikterus. Die VAN DEN BERGSche Reaktion ist meistens negativ, vereinzelt positiv.

Der *Verdauungstractus* ist häufig befallen. Von seiten des *Magens* wird im zweiten Stadium oft über eine ausgesprochene Anorexie geklagt. BRAHMACHARI, LAVERAN u. a. dagegen schreiben, daß die Eßlust noch lange Zeit erhalten, gelegentlich sogar gesteigert sein soll. Erbrechen wird oft, vor allem in den ersten Stadien der Erkrankung, festgestellt. Manchmal ist es unstillbar, wie mir ein Fall aus *Kanea* bewies, so daß praktisch jede Nahrungsaufnahme unmöglich wird. Gelegentlich kommt es zu Bluterbrechen. Hochgradig ist meist der *Dünn-* und vor allem der *Dickdarm* verändert, indem es häufig zu ausgesprochenen Geschwürsbildungen kommt.

Schon während des ersten Stadiums kommen manchmal Durchfälle vor. Im zweiten Stadium fehlen sie eigentlich nie. Sie sind serös, gelblich oder grüngelblich. Oft übelriechend, unverdaute Speisereste enthaltend, manchmal auch ruhrartig mit Schleim- und Blutbeimengungen. Gelegentlich werden im Stuhl Leishmanien nachgewiesen (s. später). Profusere Darmblutungen, eventuell mit tödlichem Ausgange, kommen vor, sind aber selten. Die Kranken klagen gelegentlich über Tenesmen, Ileocöalgurren. Der Unterleib ist meteoristisch aufgetrieben. Perioden von Diarrhöen und nachfolgender Obstipation bzw. normalem Stuhlgange können auch im zweiten Stadium miteinander abwechseln. Mit fortschreitender Krankheit nehmen die Magen-Darmsymptome zu und trotzen jeder Behandlung. CHRISTOPHERS sah einen Todesfall infolge Peritonitis durch Perforation eines Darmgeschwürs.

**Uropoetisches System.** Die Nierenfunktion ist bei der Krankheit nur selten hochgradiger gestört. Leichte Grade von Albuminurie kommen oft vor. (Nach BRAMACHARI unter 20 Fällen 15mal.) Gelegentlich wird eine Hämaturie, in einem Falle von LONGO Lipurie festgestellt. Nach CANNATA ist die Diazoreaktion im Urin manchmal positiv. Der fast konstante Urobilin- bzw. Urobilinbefund im Urin ist oben bereits erwähnt worden. Leishmanien konnten nur vereinzelt im Urin nachgewiesen werden (s. später).

In seltenen Fällen finden sich hochgradige Eiweißmengen im Urin, die Krankheit ist durch eine Nephrose kompliziert, die, wenn sie bei Antimonbehandlung aufgetreten ist, von verschiedenen Autoren auf das Medikament zurückgeführt wird. Die Antimonbehandlung soll in diesen Fällen sofort unterbrochen werden. Bei einem auf *Kreta* beobachteten 8jährigen Mädchen wurde wegen einer interkurrent aufgetretenen Nephrose mit starker Albuminurie und Ödemen die Neostibosanbehandlung unterbrochen. Danach verschlimmerte sich

das Allgemeinbefinden des Kindes und auch die Nephrose besserte sich in keiner Weise, so daß die Prognose sehr ungünstig erschien. Auf meine Veranlassung hin wurde erneut mit einer intensiven Antimonbehandlung begonnen. Bald trat eine wesentliche Besserung ein, die Nephrose bildete sich zurück und heute ist das Kind geheilt.

Nach JEMMA soll gelegentlich auch eine echte hämorrhagische Glomerulonephritis mit typischem Sedimentbefund, Blutdruckerhöhung usw. das Krankheitsbild komplizieren. Selten findet sich eine Cystitis, ebenso eine Pyelonephritis.

**Genitaltractus.** Bei Kindern sind die äußeren und inneren Genitalorgane nie von der Krankheit verändert. Bei Fällen von Kala-Azar bei erwachsenen Frauen wurde meist schon frühzeitig eine Amenorrhöe beobachtet, in späteren Stadien war sie fast immer vorhanden. Gelegentlich wurden stärkere Genitalblutungen festgestellt. Vereinzelt wurde Gangrän der Cervix und Vulva beobachtet. Die Konzeption ist nach Beobachtungen aus *Indien* in den ersten Stadien der Krankheit nicht verändert und es ist zu einer Austragung der Kinder in einzelnen Fällen gekommen. NAPIER beobachtete einen Fall von placentarer Übertragung der Kala-Azar. Die Frau begab sich nach angefangener Behandlung nach *England*, wo die Geburt erfolgte. Nach der Geburt Rezidiv bei ihr, das geheilt wurde. Als das Kind ein Jahr alt wurde, wurde bei diesem eine Kala-Azar durch Milzpunktion festgestellt. Seit der Geburt hatte es *England* nicht verlassen. Die Genitalorgane männlicher Erwachsener sind bei der Kala-Azar nicht verändert. In fortgeschrittenen Stadien ist die Libido stark zurückgegangen bzw. ganz erloschen.

**Nervensystem.** Im Verlaufe der Erkrankung nehmen die cerebralen und psychischen Symptome zu. Anfangs sind die Kranken leicht reizbar, dann tritt ein gewisser soporöser Zustand mit Apathie ein. Die Kinder stehen ihrer Umgebung teilnahmslos gegenüber, mit ernstem Gesichtsausdruck, einem Blick wie Erwachsene. Sie lachen nicht, sie spielen nicht, haben zu nichts Lust, ermüden sehr schnell. In den letzten Stadien liegen sie vollkommen teilnahmslos im Bett bzw. in den Armen der Mutter.

MORPURGO konnte in *Tunis* bei einem Kinde, das unter meningitischen Erscheinungen starb, Krämpfe beobachten. Von BASILE, LA CAVA und VISENTINI wird ein durch die Obduktion bestätigter Fall von Leptomeningitis beschrieben, bei dem während des Lebens in der Cerebrospinalflüssigkeit Leishmanien nachgewiesen werden konnten. CHRISTOPHERS sah einen Fall von tödlicher Blutung unter der Dura mater, auch JEMMA sah einen Fall von Pachymeningitis haemorrhagica. Kopfschmerzen kommen gelegentlich, meist im Beginne der Erkrankung vor. Delirien, Benommenheit, Coma sind außerordentlich selten; die meisten Kranken sind während des ganzen Verlaufes klar.

**Ödeme.** Ödeme werden sowohl im Beginne als auch im weiteren Verlaufe der Erkrankung beobachtet. Meist sind sie flüchtig, indem sie plötzlich beginnen und sich sehr schnell schon wieder zurückbilden. Erst gegen Ende der Erkrankung nehmen sie einen mehr bleibenden Charakter an. Die abhängigen Partien werden vor allem bevorzugt; ihre Verteilung ist oft unsymmetrisch. Im Gesicht lokalisieren sie sich meist an den Augenlidern, so daß das Vorliegen einer Nierenkrankung vorgetäuscht werden kann. Weiter werden die Hände, manchmal die Unterarme und auch die Vorderarme befallen. Besonders treten sie an den

Füßen, den Knöcheln, gelegentlich den Unter- und Oberschenkeln auf. Selten kommt es zur Schwellung der äußeren Genitalorgane.

Allgemeine Wassersucht ist sehr selten. Vereinzelt wird Ascites beobachtet (s. oben).

Auch *Gelenkschwellungen*, manchmal mit Rötung, Hitzegefühl, Schmerzen und Störung der Funktion, sind gelegentlich beobachtet worden.

**Lymphknotenschwellungen.** Nach JEMMA und DI CRISTINA sollen die Lymphknoten nie nennenswert vergrößert sein. Im Gegensatz dazu schreibt LAVERAN, daß bei mehreren der Fälle aus *Tunis* die cervicalen, axillaren, inguinalen und kruralen Knoten vergrößert, von weicher Konsistenz, indolent befunden wurden. D'OELSnitz sah in fast allen Fällen die Lymphdrüenschwellung und hält sie, zumal sie meist frühzeitig auftritt, für ein wichtiges diagnostisches Symptom. Nach ihm sind besonders die epitrochlearen Knoten befallen. Auch wir sahen bei mehreren Fällen Lymphknotenschwellungen auftreten, bei anderen fehlten sie aber völlig.

Hervorzuheben ist noch die der Krankheit eigentümliche *Kachexie*, die im Verlaufe derselben äußerst hohe Grade erreichen kann. Die Gewichtsabnahme ist sehr stark. Die Wangen sind eingefallen, die Backenknochen stehen hervor, die Gesichtszüge sind verfallen. Arme und Beine sind welk, die Haut trocken, rissig, die Lippen treten hervor. Die Abmagerung von Gesicht, Extremitäten und Thorax steht in einem merkwürdigen Gegensatz zu dem geschwellenen, stark aufgetriebenen Abdomen, das treffenderweise als Froschbauch bezeichnet wird.

Der Grad der Anämie und Kachexie stehen in keinerlei Verhältnis zueinander. Bei vielen Kranken, bei denen starke Anämie festgestellt wurde, bestand nur eine relativ geringe Gewichtsabnahme (ABATE, LONGO).

Die Haare sind glanzlos, brüchig.

**Blut.** Zu den wichtigsten Symptomen gehören auch die Veränderungen der Leukocyten, des Hämoglobins und der roten Blutkörperchen. Durchaus nicht in allen Fällen treten diese Veränderungen auf.

1. *Weißes Blutbild.* Meist wird eine Leukopenie, die erhebliche Grade erreichen kann, festgestellt. Dieselbe wird bei den *Mittelmeerfällen* nicht so konstant, wie bei den *Indischen* beobachtet. M. MAYER und REINHARD sahen eine Leukopenie von 800 im Kubikmillimeter.

ROGERS sah sie zuerst in *Indien*, dann NEAVE im *Sudan*, später NICOLLE und JAEGGY, FELETTI und TOMASELLI. Nach LONGO und ABATE soll eine Leukopenie häufig, dagegen eine Leukocytose selten sein. CANNATA sah in 31,1% der Fälle normale oder leicht herabgesetzte Leukocytenwerte, in 6,7% eine leichte Leukocytose und in den übrigen 62,2% eine, manchmal erhebliche, Leukopenie. Trotzdem die Leukopenie nicht konstant ist, muß sie bei einem Kala-Azar verdächtigen Fall als ein weiterer diagnostischer Hinweis angesehen werden. Leukocytose kann durch Mischinfektion bedingt sein.

Bei akuten Komplikationen, z. B. Bronchopneumonie, Gastroenteritis, nimmt die Leukocytenzahl im allgemeinen zu. Ich selbst sah in sämtlichen Fällen auf *Kreta* eine Leukopenie. Diese schwankte zwischen 1800—5400 im Kubikmillimeter. Nach Einsetzen der Therapie werden die Werte sehr bald wieder normal.

Nach MAGGIORE (1917) und ARENA (1927) wird im Blute das Vorkommen eines Leukotoxins, das Ursache der eintretenden Leukopenie ist, vermutet.

Werden gewaschene rote Blutkörperchen mit Serum eines Kala-Azarkranken vermischt, die Leukocyten vor und nach einer Stunde gezählt, so findet sich eine Verringerung derselben, eine Stunde nach der Vermischung. Wird inaktiviertes Kala-Azarserum oder Normalserum verwendet, so tritt keine Veränderung ein. Vor allem werden die polynucleären Leukocyten zerstört. Die höchste erreichte Abnahme hat 1400 Leukocyten im Kubikmillimeter, bei normalen Anfangszahlen, betragen.

Die Leukopenie ist auf Kosten der Verringerung der polynucleären Elemente zu setzen, so daß meist eine relative Lymphocytose und Mononucleose konstantiert werden kann. Bei absoluter Berechnung sind auch die Lymphocyten und Monocyten meist verringert. Nach NEAVE, FELETTI u. a. erscheinen vor allem die großen Lymphocyten auf Kosten der kleinen vermehrt zu sein und es finden sich reichlich Monocyten. Nach DE CAPUA werden in sämtlichen Fällen monocytoide endotheliale Zellen (4,2—26%) ausgeschwemmt, die häufig Erythrocyten, nie Leukocyten oder Parasiten phagocytiert enthalten. Nach CASTORINA soll eine Rechtsverschiebung vorkommen, die nach eingesetzter Behandlung erst in eine Linksverschiebung übergeht und dann normal wird. Nach MALLARDI und ABATE dagegen werden unreife Elemente, selbst Myelocyten, gelegentlich ausgeschwemmt. Die Eosinophilen sind meist vermindert, manchmal fehlen sie vollkommen. Auch die Basophilen fehlen oder sind verringert.

2. *Rotes Blutbild.* Für die Kala-Azar ist eine Anämie charakteristisch, die selten fehlt, im *Mittelmeergebiet* ausgesprochener als in *Indien* ist, im allgemeinen mittlere Grade erreicht und nur kurz vor dem Tode sehr erheblich wird.

Bei der Anämie handelt es sich meist um eine hypochrome. Der Färbeindex ist meist vermindert und nur selten wird ein solcher über 1 konstatiert.

Der Hämoglobinwert schwankt bei den einzelnen Fällen erheblich. Im allgemeinen wird ein Hämoglobinwert von 40—60% festgestellt. Die Erythrocyten sind weniger stark vermindert, können aber auch Werte von weniger als 1 Million erreichen (CANNATA). Anisocytose wird oft, Poikilocytose und Polychromasie gelegentlich beobachtet. Vereinzelt finden sich eine basophile Punktierung und CABOTSche Reifen. Die Anämie ist mikrocytär, manchmal finden sich vereinzelte polychromatische Makrocyten. Normoblasten sollen sich meist nicht finden, in spärlichen Fällen werden höhere Werte derselben ausgeschwemmt (MALLARDI, TARTAGLIA, YAKIMOFF u. a.).

Nach RAY tritt bei Hämoglobinbestimmung durch den GOWERSchen Hämoglobinometer nach Aqua dest.-Zusatz keine vollkommene Hämolyse ein. Diese Eigenart der Kala-Azar soll in einer Eigentümlichkeit des Kala-Azar-Serums beruhen, da nach Waschung der Erythrocyten mit normalem Menschenserum dieselben wieder normal auflösungsfähig sind.

Nach eingeleiteter Therapie werden sowohl die Zahlen der roten und weißen Blutkörperchen als auch der Hämoglobinwert bald wieder normal.

Die Resistenz der roten Blutkörperchen ist bei der Kala-Azar vermindert (CANNATA).

Nach NICOLLE und LONGO soll das Blut sehr langsam gerinnen. KNOWLES und NAPIER fanden verschiedene Werte zwischen  $2\frac{1}{2}$ — $5\frac{1}{2}$  Minuten (bei WRIGHTscher Technik). Auf *Kreta* sah ich in sämtlichen Fällen, nach einem kleinen Stich ins Ohr, der zur Gewinnung eines Blutausriches und eines dicken Tropfens ausgeführt wurde, eine sehr lange währende Nachblutung, bis es spontan zum

Stillstand derselben kam. Bei Anfertigung von dicken Tropfen trocknet der ausgebreitete Blutstropfen unter Zusammenballung von größeren Erythrocytenmassen ein, so daß er körnig erschien (Autoagglomeration der Erythrocyten).

Es fiel uns weiter auf, daß bei Blutentnahme zur Serumgewinnung die roten Blutkörperchen sich sehr schnell in den Reagensröhrchen absetzen.

Nach BRAHMACHARI, SIA und HUEI-LAN CHUNG wird eine bedeutende Zunahme des Globulingehaltes des Blutes festgestellt. BRAHMACHARI konnte aus dem Serum ein Globulin mit deutlichen antikomplementären Eigenschaften isolieren. Die Globulinveränderungen werden als Ursache der bei der Kala-Azar positiven Serumreaktionen (Aldehydprobe, Globulinprobe usw.; s. unter Diagnose) angesehen. Nach HUEI-LAN CHUNG ist das Plasma-Albumin vermindert; das Euglobulin (nach RAY) und Fibrinogen vermehrt. ARCHIBALD, ROGERS und SHORTEN stellten eine ausgesprochene Verringerung der Blutalkalität fest. BARBERI stellte eine Verringerung des Serum-Protein-Gehaltes fest; LONGO und JEMMA eine Lipämie.

Nach CASTORINA ist der Cholesterinspiegel des Blutes vermindert. Während der Behandlung erreicht er wieder normale Werte. Der Blutzuckerspiegel bei Kala-Azarkindern ist nach AURICHIO meist erhöht. Bei Gesunden lagen die Durchschnittswerte bei 0,101%, bei der Kala-Azar bei 0,142%; nach NAPIER erniedrigt, manchmal sogar unter 0,05%. Der Eisengehalt des Blutes ist nach GALLO vermindert. In seinen Fällen hat er 0,06—0,36 pro Mille betragen (Normalwert 0,35—0,55 p. m.). Der Calciumspiegel ist in sämtlichen Fällen erniedrigt (nach NAPIER 10,2—10,4 mg auf 100 ccm Blut bei Normalwerten, bei Kala-Azar auf 9, manchmal unter 8 mg erniedrigt).

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist deutlich beschleunigt (MILIO, HUEI-LAN CHUNG). Sie soll dem Anämiegrade proportional sein und bei Korrektur derselben normale Werte ergeben.

Die hämatopoetischen Organe scheinen danach durch die Krankheit erheblich verändert zu sein. CHATTERJEE ist der Meinung, daß es sich bei der Anämie weniger um eine hämolytische solche handelt, sondern daß vielmehr dieselbe auf einer Verminderung der Blutregeneration beruht.

Die Hauptsymptome des 2. Stadiums der Kala-Azar sind also folgende:

Uncharakteristisches, anfangs mit fieberfreien Perioden unterbrochenes Fieber, mit 2 bis mehreren Anfällen täglich; hochgradiger Milztumor; meist Leberschwellung; ausgesprochene Kachexie, die in deutlichem Kontrast zum vorgewölbten Abdomen steht; Anämie, meist Leukopenie mit Lymphocytose und Mononucleose; dysenterische Erscheinungen; oft Neigung zu Blutungen.

### 3. Terminales Stadium.

Allmählich geht das 2. Stadium, wenn nicht mit der Therapie begonnen wird, in das dritte, terminale oder kachektische Stadium über. Die Kachexie hat inzwischen extreme Grade angenommen. Der Patient besteht förmlich nur noch aus Haut und Knochen und im Kontrast dazu ist nur der Bauch gewaltig vorgewölbt.

In diesem Stadium ist das Fieber meist höher als in den voraus gegangenen, meist bis 40° und mehr Grad. Im allgemeinen hält es sich konstant und wird durch keine fieberfreien Perioden unterbrochen.

Oft wird terminal, gleichzeitig mit einer Verschlechterung des Allgemeinbefindens ein Zurückgehen des Milztumors festgestellt. Diese Verkleinerung kann außerordentlich hochgradig sein, so daß der Milzrand nur eben noch unter dem Rippenbogen tastbar ist. Die dysenterischen Erscheinungen haben meist zugenommen und in manchen Fällen bestehen unstillbare, für den Patienten sehr quälende Diarrhöen, die jeder Therapie trotzen. Der Stuhl enthält häufig Blut, manchmal in größeren Mengen.

Blutungen der verschiedensten Organe sind in diesem Stadium nichts seltenes. Neben den oben erwähnten Darmblutungen werden vor allem Haut- und Schleimhautblutungen, gelegentlich Epistaxis, Hämaturie, Hämatemesis und genitale Blutungen beobachtet.

Der Kranke ist meist vollkommen apathisch, uninteressiert an seiner Umgebung, aber selten benommen. Er ist appetitlos, siecht langsam dahin, bis unter diesen hochgradigen Erschöpfungserscheinungen allmählich der Tod eintritt, wenn nicht auch in diesem Stadium durch eine interkurrente Komplikation, das tödliche Ende beschleunigt wird.

Seit Einführung der Antimontherapie wird dieses terminale Stadium nur noch selten in voller Ausbildung erreicht. Die trotz der Behandlung tödlich verlaufenden Fälle sterben meist an Komplikationen oder interkurrenten Erkrankungen. Nur gelegentlich kommt es bei Antimonresistenz zur Entwicklung dieses kachektischen Stadiums.

#### 4. Komplikationen.

Wie schon oben wiederholt angeführt wurde, kommen im Verlaufe aller drei Stadien der Erkrankung durchaus nicht selten Komplikationen vor, die von sehr ungünstiger Prognose für den Verlauf der Krankheit sind.

Es scheint als ob die Krankheit die natürlichen Abwehrkräfte gegenüber den meisten anderen Infektionen stark herabsetzt und so der Körper für jede bakterielle Invasion sehr empfänglich wird.

Das *Cancrum oris* oder *Noma* ist eine der gefährlichsten Komplikationen der Krankheit. Seine Entwicklung kann schon im ersten Stadium derselben, meist aber erst im 2. oder 3. Stadium einsetzen. Auch im *Mittelmeergebiet* ist sein Auftreten nicht selten. GABBI, LONGO, FELETTI aus *Italien*, CHRISTOMANOS, LIGNOS aus *Griechenland*, CRITIEN aus *Malta*, NICOLLE aus *Tunis* waren die ersten, die auf sein Vorkommen im *Mittelmeergebiet* hinwiesen. Unter 30 Fällen aus *Tunis* wurde es 5mal beobachtet; unter 25 aus *Catania* 2mal.

Die Gangrän beginnt meist an der, bei der Krankheit fast immer entzündeten, Mundschleimhaut, seltener an Wangen oder Lippen, schreitet konstant fort und zerstört von innen nach außen Lippen, Wangen, das Kinn und manchmal die Nase (LIGNOS). Der Prozeß kann sich auf den Gaumen, die Nase und übrigen Gesichtsknochen erstrecken und diese zerstören. Die kranke Schleimhaut verfärbt sich grünlichschwarz und sondert ein sehr übelriechendes Sekret ab, das von den Mundwinkeln abfließt und in welchem fast nie Leishmanien, dagegen sehr reichlich Spirochäten, fusiforme Stäbchen und die verschiedensten Begleitbakterien gefunden werden.

Der Verlauf kann sich 3—5 Wochen hinziehen, und ist fast immer tödlich. Ähnliche gangränöse Prozesse werden öfter am After und an den äußeren Genitalien beobachtet.

Durch das Noma kommt es häufig zum Eindringen von Bakterien in den Blutkreislauf und Entwicklung einer *Sepsis*. Auch kann es zu einer Mittelohrentzündung, mastoidalem Absceß usw. kommen.

Septische Eiterungen sind überhaupt bei der Kala-Azar nicht selten. Häufig kommt es zu subcutanen Abscessen, zu einem Ischiorectalabsceß. Gelegentlich entwickeln sich Eiterungen an den Injektionsstellen, vor allem wenn diese intramuskulär verabfolgt wurden, wie uns ein Fall bei einem 1 $\frac{1}{2}$ jährigen Kinde auf *Kreta* bewies, bei dem 4 Abscesse in beiden Oberschenkeln nach vier intramuskulären Neostibosaninjektionen sich entwickelten. Der Fall ist tödlich verlaufen.

Als weitere wichtige Komplikation sind die verschiedenen *Hämorrhagien* anzusehen, die wiederholt zur Todesursache werden können.

Neben der kleinfleckigen, über den ganzen Stamm und Extremitäten sich erstreckenden Purpura, die häufig beobachtet wird (s. o.) und der hämorrhagischen Gingivitis kann die nicht selten auftretende Epistaxis deletäre Grade erreichen und so stark sein, daß der Tod eintritt (PIANESE; 2 Todesfälle). Seltener kommt es zu tödlichen Magen-, Darm- bzw. Genitalblutungen. Melaena kommt gelegentlich von dysenterischen Prozessen unabhängig vor.

Bei der Krankheit scheint eine ausgesprochene Blutungsbereitschaft zu bestehen. Nach LAVERAN kam es bei einem Fall aus *Tunis* zu einer sehr schweren, fast tödlichen Blutung, aus einem Geschwür am Lidrand. Unter 25 Fällen ABATES war bei 2 eine hämorrhagische Diathese die Todesursache.

Für den Patienten sehr lästig ist auch die *Enterocolitis*, die vor allem im dritten Stadium fast nie ausbleibt und manchmal hohe Grade erreichen kann. Nach ABATE war von 25 Todesfällen 5mal eine Enterocolitis die Todesursache.

*Milzruptur* und *Milztorsionen*, die sehr gefährlich werden können, sind schon oben als Komplikationen erwähnt worden.

Vom *Respirationstractus* treten häufig Komplikationen auf. Nicht selten ist die Krankheit mit einer *Tuberkulose* vergesellschaftet. *Bronchitis* ist häufig, nach NAPIER in 90% der Fälle. Manchmal geht die Bronchitis in *Bronchopneumonien* über. *Croupöse Pneumonien*, *Lungenabsceß* bzw. *Gangrän*, *Pleuritiden* evtl. mit *Empyem* sind seltener.

Eine vor allem in *Tunis* beobachtete Komplikation scheint das *Glottisödem* zu sein (NICOLLE unter 30 Kranken 5mal). Plötzlich kommt es, vor allem im Terminalstadium, aber auch früher, zu einer akuten Dyspnoe, Angstgefühl, Erregung, kalten Schweißen, einem hochgradigen Opressionsgefühl, Cyanose des Gesichts und der Extremitäten. Wenn der Anfall sich nicht nach sehr kurzer Zeit zurückbildet, dann tritt unter erhaltenem Bewußtsein der Erstickungstod ein. Manchmal geht dem Anfall ein trockener Hustenanfall voraus. Das akute Glottisödem kommt durch ein plötzlich auftretendes, sich an der Glottis, anstatt an anderen Körperteilen lokalisierendes Ödem, zustande.

Vom *Zirkulationsapparat* sind Komplikationen selten. Die *Tachykardie* wurde bereits erwähnt, ebenso die seltene *Herzerweiterung*. Selten wird ein *Leberabsceß* beobachtet. *Nephritis*, *Cystitis*, *Pyelonephritis*, *Hämaturie* und *Lipurie* wurden bereits erwähnt. Ebenso eine gelegentlich beobachtete *Leptomeningitis*, die durch Leishmanien hervorgerufen war (BASILE, LA CAVA und VISENTINI).

In letzter Zeit ist bei der Krankheit, vor allem in *China*, wiederholt das Auftreten einer *Agranulocytose*, manchmal schon in sehr frühen Stadien, beobachtet worden. Aus dem *Mittelmeergebiet* ist uns bisher kein Fall von *Agranulocytose* bekannt.

### 5. Kombination mit anderen Krankheiten.

Die Kala-Azar ist im allgemeinen mit anderen Infektionskrankheiten selten kombiniert.

Aus *Indien* vor allem, *China*, aber auch dem *Mittelmeergebiet* sind Fälle von Kombination mit einer *Ankylostomiasis* bekannt. Dabei wird vor allem eine meist hochgradige Anämie festgestellt. Kombination mit anderen *Darmparasiten* ist selten. Aus *Portugal* ist ein Fall bei einem 24jährigen Erwachsenen mit Kombination von Kala-Azar und *Schistosomum haematobium* mit schwerer Cystitis und Proctitis (E. FRANCO) bekannt. Auch aus dem *Sudan* sind mehrere Fälle von Mischinfektion von Kala-Azar und *Schistosomiasis* beschrieben.

*Typhus* bzw. *Paratyphus* und Kala-Azar sind sehr selten kombiniert. Die Diagnose ist schwierig. FABRI teilt einen Fall mit, in dem nach Behandlung mit 80 cg Brechweinstein im Milzpunktat immer noch Leishmanien nachweisbar waren. Nach einem Typhus abdominalis, der intermittierend eintrat, 4 Wochen dauerte, heilte die Kala-Azar ohne weitere Behandlung aus.

*Maltafieber* und Kala-Azar sind gelegentlich kombiniert. DI CRISTINA und MAGGIORE, weiter EMMANUELE aus *Italien* u. a. teilen Fälle von Maltafieber und Kala-Azar mit. Die Diagnose muß durch den Leishmaniennachweis einerseits und den Melitensis-Agglutinationstiter bzw. den Brucellennachweis durch die bakteriologische Untersuchung geführt werden.

*Poliomyelitis acuta* und Kala-Azar können gelegentlich kombiniert sein. TIMPANO teilt einen Fall bei einem 2 $\frac{1}{2}$ jährigen Kinde mit, wo im Anschluß an eine Poliomyelitis die Kala-Azar spontan ausheilte.

*Tuberkulose* und Kala-Azar scheinen nicht ganz selten kombiniert zu sein. Nach D'OELSCHNITZ soll die Kala-Azar eine Anergie gegen den KOCHSchen Bacillus hervorrufen. Eine vor der Kala-Azar positive Tuberkulinreaktion wurde während der Kala-Azar negativ.

Viel umstritten ist die Kombination von *Malaria* und Kala-Azar. Trotzdem *Malaria* und Kala-Azar in derselben Gegend endemisch sind, werden sie nur selten bei demselben Individuum gemeinsam festgestellt und im Schrifttum sind nur wenig Fälle bekannt geworden, in denen Malariaparasiten und *L. donovani* gemeinsam gefunden werden. PARADISO sah unter 1132 Kala-Azarfällen der Klinik *Catania* nur ein einziges Mal die Kombination der beiden, trotzdem in der Gegend, aus welcher seine Fälle herstammten, beide Krankheiten äußerst stark verbreitet sind. In *Griechenland* konnte ich sowohl in *Athen* als auch auf *Kreta* beide Krankheiten nie gemeinsam beobachten. Die auf der Insel ansässigen Ärzte, vor allem PAPANTONAKIS, bestreiten das gemeinsame Vorkommen und glauben, daß zwischen beiden ein Antagonismus besteht.

Das gemeinsame Vorkommen wurde z. B. von PARADISO (in 2 Fällen aus *Catania*), BASILE (1 Fall aus *Palermo*), ABDUL KEDIR (zitiert nach KÜLZ im *Irak* in 1 Fall), GUASH und LLAURADO (*Barcelona*) u. a. beschrieben. Im *Sudan* ist eine Kombination öfter festgestellt.

Ob der angenommene Antagonismus zwischen beiden Krankheiten tatsächlich besteht, läßt sich bei den wenigen zur Beobachtung gekommenen Fällen nicht entscheiden. FONZO lehnt den Antagonismus ab. Bemerkt sei, daß wegen des Anfangsfiebers der Kala-Azar meist von den Eltern selbst, manchmal auch noch nachträglich von dem Arzt, Chinin in großen Dosen verabfolgt wird, so daß möglicherweise, wenn die Kala-Azarfälle in ärztliche Behandlung kommen, die Malariaparasiten schon verschwunden sind (s. Diff. Diagnose).

## 6. Kala-Azar-Nachkrankheiten.

Seit Einführung der Antimontherapie (s. später) kommt es zur Heilung der meisten Fälle. Sämtliche Symptome einschließlich des großen Milztumors verschwinden vollkommen, und nur in seltenen chronischen Fällen, in denen bereits bei Beginn der Behandlung der Milztumor fibrös umgewandelt ist, bleibt er bestehen.

Nach erfolgreicher Behandlung sind einige Nachkrankheiten bekannt geworden, die mit großer Wahrscheinlichkeit ursächlich auf die durchgemachte Kala-Azarinfektion zurückzuführen sind und an dieser Stelle besprochen werden sollen.

**Chronische splenomegale Anämie.** NAPIER sah in *Indien* sichere Kala-Azarfälle, die nach vollkommener Heilung einen ausgedehnten Milztumor erkennen ließen. Einige Zeit nach dem Überstehen der Infektion wurde neben diesem konstanten Milztumor (trotz wiederholter Punktionen, kein Leishmanienbefund) eine hochgradige Leukopenie (um 2000 in 1 cmm) und eine hochgradige Anämie von perniziösem Typus festgestellt. Fieber besteht nicht. Die serologischen Reaktionen auf Kala-Azar (s. später) sind negativ. Sämtliche Behandlungsarten, einschließlich Antimon, sind ohne Erfolg. Ein Fall konnte 5 Jahre ohne wesentliche Veränderung der Symptome beobachtet werden. Aus dem *Mittelmeer*-Gebiet sind bisher keine solchen Fälle bekannt.

**Ikterus nach Behandlung.** In nicht seltenen Fällen kommt es 2—3 Monate nach Beendigung der Kala-Azarbehandlung zu einem katarrhalischen Ikterus. Meist tritt, nachdem eine Woche lang oder länger Fieber und Schmerzen in der Lebergegend bestanden haben, nach Zurückgehen der Temperatur ein manchmal hochgradiger Ikterus auf. Gelegentlich ist die Leber vergrößert; fast immer die Gallenblase deutlich zu fühlen und druckempfindlich. Der Ikterus kann monatelang bestehen.

Ätiologisch ist dieser Ikterus bisher nicht geklärt worden. Es ist möglich, daß er auf einer Antimonschädigung beruht, vielleicht aber stehen diese Fälle auch gar nicht in direkter Beziehung zu der durchgemachten Kala-Azar.

**Lebercirrhose.** Bei einzelnen der Kranken werden nach NAPIER im Anschluß an die Heilung, längere Zeit hindurch (manchmal sich über Jahre erstreckend) subfebrile, unregelmäßige Temperaturen, ein deutlicher Ascites und eine Milzschwellung beobachtet.

In den meisten Fällen werden trotz wiederholter Punktionen, keine Leishmanien nachgewiesen, in anderen werden vereinzelte, vor allem durch Kultivierung auf N.N.N.-Nährböden festgestellt. Antimonbehandlung hat keinen Erfolg.

Bei der Sektion wird eine ausgedehnte fibröse Umwandlung der Leber gefunden.

Nach NAPIER bestehen zwischen den Fällen, in denen Leishmanien gefunden bzw. nicht festgestellt wurden, keine klinischen Unterschiede. Er glaubt deshalb, daß in letzteren die Parasiten abgestorben sind.

Im *Mittelmeer*-Gebiet ist im Anschluß an die Kala-Azar noch keine Lebercirrhose beobachtet worden, die Frage, wieweit die Cirrhose auf die Kala-Azar bzw. die Antimontherapie oder auf andere Ursachen zurückgeführt werden muß, ist noch nicht geklärt.

**Post-Kala-Azar-Haut-Leishmanoid.** Nachdem BRAMACHARI (1918) zuerst in *Indien* das Post-Kala-Azar-Haut-Leishmanoid entdeckte, sind eine große Anzahl Fälle desselben in *Ostasien* festgestellt worden.

Das klinische Bild dieser eigentümlichen Lokalisation der Parasiten in der Haut ist folgendes:

Im Gesicht treten meist, zuerst im Gesicht, aber auch an anderen Körperstellen, meist 1 Jahr nach erfolgreicher Behandlung der Kala-Azar depigmentierte Stellen auf. Diese vergrößern sich allmählich, nehmen an Intensität zu und verbreiten sich über den ganzen Körper. Dann gehen diese depigmentierte Stellen in papillomatöse Knötchen von brauner Farbe, die nie sehr groß werden, nicht exulcerieren, nicht hyper- oder anästhetisch sind, über. Gleichzeitig findet sich manchmal eine erythematöse Verfärbung der Wangen und Stirn, vereinzelt der Extremitäten, und es treten manchmal noch weitere stark depigmentierte Flecken auf. Im fortgeschrittenen Stadium nehmen die Knoten gelegentlich einen xanthomartigen Charakter an. Bei dem Patienten bestehen keine sonstigen Beschwerden. Die Temperatur ist nicht erhöht, Milz und Leber nicht vergrößert; auch keine Leishmanien enthaltend. Das Blutbild zeigt keine pathologischen Veränderungen. Auch lassen sich im Blute keine Parasiten nachweisen.

In den Knötchen kann man mit Leichtigkeit in Ausstrichen oder Schnitten Leishmanien nachweisen. In den depigmentierten Flecken ist der Nachweis schwieriger, kann aber mit größerer Sicherheit kulturell geführt werden.

Bei Kenntnis der Krankheit ist im allgemeinen die Diagnose auf den ersten Blick, ohne Parasitennachweis, möglich. Das Krankheitsbild wurde anfangs meist mit Lepra verwechselt.

Durch Antimonbehandlung ist das Post-Kala-Azar-Haut-Leishmanoid meist zu bessern, depigmentierte Stellen bleiben aber trotz intensivster Behandlung zurück. Zur erfolgreichen Behandlung muß die Antimonbehandlung sehr lange und in großen Dosen durchgeführt werden.

Die Erklärung der Entstehung des Post-Kala-Azar-Haut-Leishmanoids ist schwierig. Möglicherweise handelt es sich um eine Infektion mit Leishmanien, die durch eine vorübergehende Antimonbehandlung resistent geworden sind, oder aber es ist durch die Behandlung zu einer Veränderung derselben gekommen, so daß sie sich durch einen Dermotropismus charakterisieren.

Aus dem *Mittelmeer*-Gebiet, *Transkaukasien* und *China* ist bisher kein einziger Fall bekannt geworden. 1935 untersuchte ich in *Kanea* auf *Kreta* 31 frühere, geheilte Kala-Azarfälle, um sein Vorliegen eventuell festzustellen.

Nur bei 2 Kindern wurden kleine depigmentierte Hautstellen gefunden, die angeblich nach Heilung der Kala-Azar aufgetreten sind.

Da Biopsien leider nicht vorgenommen werden konnten, ist es unsicher, ob es sich um den Beginn des Post-Kala-Azar-Haut-Leishmanoids handelte.

### 7. Prognose.

Die Prognose der Krankheit wurde nach den ersten in *Indien* beobachteten Fällen immer für ungünstig angesehen, in dem fast alle Fälle tödlich endeten. Nach den heute geltenden Ansichten ist dieselbe bei unbehandelten Fällen als sehr schlecht anzusehen, es kommt aber eine Reihe von Fällen vor, die spontan ausheilen können.

Schon JEMMA hatte 1909 hervorgehoben, daß neben den schweren tödlichen Fällen auch leichte Formen der Krankheit, die spontan heilen können, vorkommen. 1911 teilten NICOLLE und JEMMA je einen Fall von Spontanheilung bei Mittelmeer-Kala-Azar mit. Bald wurden weitere Fälle bekannt. JEMMA sah 1912 unter 63 Kranken 3, SPAGNOLIO 2, LIGNOS 3, CARONIA 8 usw.

Nach CARONIA beträgt die Prozentzahl der Spontanheilungen in *Palermo* 14%, nach LIGNOS auf *Hydra* sogar 24%. Nach LIGNOS können auch schwere Fälle bei guter Pflege und unter guten hygienischen Bedingungen spontan ausheilen. ABATE sah in *Catania*, wo die Krankheit besonders schwer verläuft, nur 4,5% Spontanheilungen. Auch in *Indien* sind inzwischen mehrere Spontanheilungen beschrieben worden (nach BRAMACHARI 5%, nach PRICE sogar 26,4% in *Assam*).

Niedrige Leukocytenziffern, deutliche Abnahme der Polymorphkernigen, schwere Anämie, rapide Gewichtsabnahme werden meist als schlechte Vorzeichen angesehen. Besonders verschlechtert sich die Aussicht auf eine Heilung bei Eintritt von Komplikationen, von denen Noma, Dysenterie, Neigung zu Blutungen, Glottis-Ödem und Agranulocytose als besonders gefährlich angesehen werden müssen.

Nach MACKIE soll es manchmal im Anschluß an schwere Komplikationen septischer Natur, wenn diese überstanden werden, durch Reizung der natürlichen Abwehrkräfte zu einer Heilung kommen. Ähnliche Beobachtungen z. B. nach Typhus, Poliomyelitis usw. sind von uns schon oben angeführt worden.

Eine einsetzende Leukocytose, besonders bei einem Cancrum oris, Pneumonie mit Vermehrung der Polymorphkernigen wird nach ROGERS u. a. als prognostisch günstiges Symptom betrachtet.

Es scheint mir durchaus nicht unwahrscheinlich, daß vielleicht in den endemischen Regionen eine viel größere Durchseuchung als bisher angenommen wird vorkommt, und daß diese Fälle, auf Grund natürlicher Abwehrkräfte, nur ganz leicht verlaufen und spontan ausheilen, ja das vielleicht ebenso wie bei der Hunde-Kala-Azar scheinbar gesunde Parasitenträger vorkommen. Vielleicht lokalisieren sich dabei die Leishmanien vorwiegend oder ausschließlich in der Haut. Durch Hautbiopsien bzw. Hautabstriche, besonders bei Gesunden in endemischen Regionen, die mit erkrankten bzw. kranken Hunden in inniger Gemeinschaft leben, gelingt es vielleicht, das Vorkommen solcher Fälle nachzuweisen.

Die Beantwortung der Frage, wodurch die Spontanausheilung bei der Krankheit eintritt, ist schwierig.

Nach CARONIA und DI CRISTINA kommen im Serum Geheilter spezifische Amboceptoren vor.

Auf *Kreta* konnten MAYER und MALAMOS nachweisen, daß es nach Intrakutanimpfung mit verschiedenen Kala-Azarkultur-Antigenen zu einer positiven Reaktion kommt. Ein Teil war seit 2 Jahren, andere seit 4 Jahren geheilt. Es sind somit nach der Heilung, selbst noch nach 4 Jahren, spezifische Substanzen nachweisbar. Bei frischen Kala-Azarfällen war die Reaktion immer negativ.

Demnach scheint es, daß im Beginne der Erkrankung keine Antikörper bzw. Immunkörper nachweisbar sind und diese erst während der Infektion gebildet werden. In einzelnen Fällen genügen sie, um allein Herr der Infektion zu werden.

Nach CARONIA sind die Befunde von DI CRISTINA, LIGNOS, GIRAUD u. a. wichtig, daß es gelegentlich nach dem Tode unmöglich ist, Leishmanien in den Organen nachzuweisen, trotzdem dieselben noch kurze Zeit davor in großer Anzahl vorhanden waren. CARONIA glaubt, daß es unter dem Einfluß der Immunkörper zu einer Auflösung der Parasiten in diesen Fällen gekommen ist. Ist der Organismus genügend resistent, dann würde er nach Auflösung der Parasiten Herr über die Krankheit. Meines Erachtens kann es sich auch um eine einfache Auflösung der toten Parasiten im Körper handeln, besonders bei Wärme und rasch eintretender Fäulnis (Ähnliches kann man bei Versuchstieren, die mit Leishmanien bzw. den damit verwandten Trypanosomen geimpft wurden, beobachten).

Seit Einführung der Antimontherapie hat sich die Prognose der Krankheit wesentlich gebessert.

Kommen die Kranken in einem nicht zu weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium und ohne Komplikationen zur Behandlung, so ist dieselbe fast ausnahmslos sehr günstig zu stellen. Ist die Krankheit aber weiter fortgeschritten, der Ernährungszustand stark reduziert, bestehen Komplikationen, dann ist dieselbe, trotz der möglichen Therapie, mit einer gewissen Zurückhaltung zu stellen.

### 8. Differentialdiagnose.

Oft, vor allem im Beginne der Erkrankung, ist die Differentialdiagnose der Kala-Azar gegenüber anderen Erkrankungen sehr schwierig, wie ich mich wiederholt auf *Kreta* überzeugen konnte. Die diagnostischen Methoden zur Sicherung der Kala-Azardiagnose werden im nächsten Abschnitte eingehendst beschrieben. Hier sollen kurz die klinischen Unterscheidungsmöglichkeiten mit Krankheitsbildern, mit denen die Krankheit sehr häufig verwechselt wird, kurz erwähnt werden.

Mit *Malaria* wird die Kala-Azar vor allem verwechselt. Die Kardinalsymptome beider Erkrankungen sind sehr ähnlich. Fieber, Milztumor und Anämie sind sich oft analog, weisen aber bei genauerer Betrachtung eine Reihe von Unterschieden auf. Trotzdem werden Fälle monatelang für *Malaria* gehalten. Aus dem Fiebertypus allein kann man die *Malaria* und Kala-Azar nicht voneinander unterscheiden. Bei der *Malaria* sieht man manchmal im Beginne kontinuierliches Fieber, dann kommt es meist zu den ausgesprochenen Anfällen, die mit einem Schüttelfrost eingeleitet werden und die sich genau zu derselben Zeit wiederholen. Gelegentlich kann das Fieber auch vollkommen unregelmäßig sein, bei *Tropica* sogar zweigipfelig. Bei der Kala-Azar ist das Fieber unregelmäßig, meist anfangs nicht so hoch wie bei der *Malaria*, oft zwei- oder

mehrgipfelig und wird nur selten durch einen Schüttelfrost eingeleitet. Eine Tachykardie, die in einem Mißverhältnis zur Temperatur steht, wird beobachtet. Beiden Krankheiten ist eine Leukopenie eigentümlich; bei der Kala-Azar ist sie hochgradiger; bei der Malaria nur geringgradig, meist nur kurz nach dem Anfall vorkommend. Die Anämie bei der Malaria ist gegenüber dem ersten Kala-Azarstadium stärker ausgeprägt. Ödeme, Hautblutungen, Hautgeschwüre sprechen mehr für Kala-Azar. Ebenso eine wachsbleiche Hautfarbe. Bei der Malaria ist das Hautkolorit mehr erdfarben.

Den Hauptausschlag gibt der Parasitennachweis, wobei man sich durch Anwesenheit von Malariaparasiten als Mischinfektion nicht täuschen lassen darf.

Neben dem Parasitennachweis zur Diagnosestellung bei beiden Krankheiten, kann Chinin bzw. Atebrin in therapeutischen Dosen gegeben werden. Besteht 4—5 Tage nach regulärer Behandlung immer noch Fieber, so spricht dieses für das Vorliegen einer Kala-Azar.

Im Beginne der Erkrankung und bei akut verlaufenden Fällen ist eine Verwechslung mit *Abdominaltyphus* möglich. Das Fieber kann bei beiden Krankheiten manchmal atypisch sein, ebenso besteht bei beiden Leukopenie mit relativer Lymphocytose. Nervöse Störungen, die beim Typhus vorkommen, fehlen bei der Kala-Azar fast immer im Beginne. Der Milztumor ist bei der Kala-Azar meist hochgradiger. WIDALSche Reaktion und bakteriologischer Bacillennachweis klären meist die Diagnose.

Auch *Paratyphus* wird wegen der dysenterischen Erscheinungen mit Kala-Azar verwechselt. Auch hier muß die WIDAL-Reaktion und der Bacillennachweis die Diagnose klären.

*Maltafieberfälle* und Kala-Azar werden leicht miteinander verwechselt. Die Temperaturen beider Krankheiten können sehr ähnlich sein, dagegen ist bei Maltafieber der Milztumor meist nicht so ausgesprochen; desgleichen ist die Leberschwellung meist geringgradig. Ödeme und Hautblässe fehlen bei Maltafieber fast immer. Leukopenie und Anämie kommt bei beiden gemeinsam vor. Verstopfung, Gelenkschmerzen sprechen für Maltafieber. Auch hierbei ist durch die Agglutination und dem eventuellen Brucellennachweis die Maltafieberdiagnose zu stellen.

In den wenigen Gegenden, in denen die *Schlafkrankheit* und die Kala-Azar gemeinsam verbreitet sind, kann die Differentialdiagnose Schwierigkeiten bereiten. Das unregelmäßige Fieber, die fieberfreien Zwischenräume, Ödeme, Milztumor, Anämie und Mononukleose kommen bei beiden vor. Auch die für die Trypanosomiasis charakteristische Lymphdrüenschwellungen beweisen nicht immer ihr Bestehen, da auch bei der visceralen Leishmaniose die Lymphknoten geschwollen sein können. Trypanosomen bzw. Leishmaniennachweis klären die Diagnose.

Gelegentlich kann eine *Ankylostomiasis*, wenn sie mit Fieber und Milzschwellung verläuft und keine Leukocytose besteht, mit einer Kala-Azar verwechselt werden. Wurmeierbefund bzw. Eosinophilie sprechen für eine Ankylostomiasis. Beide Krankheiten kommen aber, besonders in *Indien*, gemeinsam vor.

Auch die *Schistosomiasis* (*Schistosomum Mansoni*) führt, da sie mit einer Splenomegalie verläuft, zu differentialdiagnostischen Schwierigkeiten. Wurmeierbefund und Eosinophilie klären auch hier die Diagnose, wobei aber bedacht werden muß, daß eine Mischinfektion beider vorliegen kann.

*Tuberkulose* und Kala-Azar können gelegentlich miteinander verwechselt werden. Bei der akuten Miliartuberkulose kommen Leukopenie, Milztumor und remittierendes Fieber ohne manifesten Lungenbefund vor. Für Tuberkulose sprechen die bei ihr selten fehlenden cerebralen Erscheinungen; ebenso der Nachweis von Chorioidaltuberkeln.

Außer den oben angeführten Infektionskrankheiten sind bei der Differentialdiagnose noch eine Reihe von solchen des hämatopoetischen Systems zu berücksichtigen.

Im *Mittelmeer*-Gebiet wird die Krankheit leicht mit der in vielen Ländern vorkommenden, ätiologisch nicht geklärten „*Anaemia splenica infantum*“, verwechselt. Besonders NICOLLE hat wiederholt auf dieses Krankheitsbild hingewiesen und seine große klinische Ähnlichkeit mit der Kala-Azar hervorgehoben. Temperaturen, Milztumor, Leukopenie, Anämie können sich bei beiden Krankheiten vollkommen gleichen, so daß die Diagnose erst durch den negativen Leishmanienbefund bei der Milzpunktion gestellt werden kann.

PIANESE weist auf die Schwierigkeit der Differentialdiagnose gegenüber der von ihm bei Kindern häufig beobachteten „*Pseudoleucämia infantum*“ hin. Durch das Blutbild ist nach ihm eine Unterscheidung möglich, indem bei der Kinder-Kala-Azar Leukopenie mit Lymphocytämie ohne Normoblastenreaktion und mittelstarker Anämie, bei der „*Anaemia pseudoleucaemica*“ dagegen Hyperleukocytose mit Normoblastenreaktion und starker Anämie beobachtet werden.

In *Griechenland* sind in letzter Zeit mehrere familiär auftretende Anämiefälle bei Kindern mit starker Milzschwellung und subfebrilen Temperaturen beobachtet worden, die als „*Anaemia graeca*“ bezeichnet werden. „*Anaemia graeca*“ und Kala-Azar machen große differentialdiagnostische Schwierigkeiten, wie mir einschlägige Fälle auf *Kreta* bewiesen. Oft entscheidet erst der positive bzw. negative Leishmaniennachweis. Bei der *Anaemia graeca* scheint mir die Anämie meist hochgradiger zu sein, ebenso ist sie durch eine stärkere Hyperchromie, durch viele basophil-punktierte Erythrocyten, einer fehlenden Regeneration und einer sehr ausgedehnten Poikilocytose charakterisiert.

Auch die *familiäre hämolytische Anämie* (hämolytischer Ikterus) und die Kala-Azar werden miteinander verwechselt. Meist klärt das Blutbild die Diagnose. Beim hämolytischen Ikterus ist im Verlaufe eines Anfalls der Ikterus stark ausgeprägt und es wird gelegentlich ein Turmschädel beobachtet. Ich selbst sah auf *Kreta* 2 Fälle familiärer hämolytischer Anämie, die mir unter der Diagnose Kala-Azar zugeführt wurden.

*Kindliche Lebercirrhose*, *HODGKINGSche Krankheit*, *Perniziöse Anämie*, *JAKSCH-HAYEMSche Anämie*, *GAUCHERSche Krankheit*, *BANTISChe Krankheit*, *Leukämien*, *Septische Erkrankungen* müssen weiter differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden.

## 9. Diagnose.

Der Parasitennachweis ist die sicherste Methode um die Kala-Azardiagnose zu sichern.

Die Parasiten können einmal im peripheren Blute mikroskopisch oder kulturell bzw. durch eine Organpunktion (Milz, Leber, Knochenmark, Lymph-

drüsen, in neuester Zeit Haut) nachgewiesen werden. Weniger sicher sind die serologischen Methoden, auf die aber nicht ganz verzichtet werden kann.

**Zirkulierendes Blut.** Nicht immer ist der mikroskopische Nachweis der Leishmanien im peripheren Blute leicht zu erbringen. Die Parasiten finden sich sehr spärlich in vereinzelt Leukocyten, und zwar besonders in Polymorphkernigen und Monocyten, seltener in Lymphocyten eingeschlossen. Gelegentlich liegen sie frei im Ausstrich. Ihr Nachweis wird am besten am Ende von Ausstrichen, die nicht ganz ausgestrichen wurden, in der dicken Leukocytenschicht geführt. Oft müssen mehrere Präparate durchgesehen werden. Ein negatives Ergebnis spricht keineswegs gegen Kala-Azar. DONOVAN fand in 93,2% seiner Fälle Parasiten im zirkulierenden Blute, dagegen PRASHAD unter 213 nur ein einziges Mal. Nach KNOWLES und DAS GUPTA und RUIS u. a. werden sie leichter in dicken Tropfen gefunden, die nach Hämolyse fixiert und gefärbt wurden. Auch ich konnte mich davon überzeugen. GIMENO ONDOVILLA konnte nach provokatorischen kleinen Neostibosandosen eine größere Anzahl von Parasiten mikroskopisch nachweisen. MAZZONI schlägt vor, eine Untersuchung des Blutes  $\frac{1}{2}$  Stunde nach einer Adrenalin-Injektion vorzunehmen. Es soll dabei durch die Suprarenin-Injektion zu einer Leishmanienausschwemmung kommen.

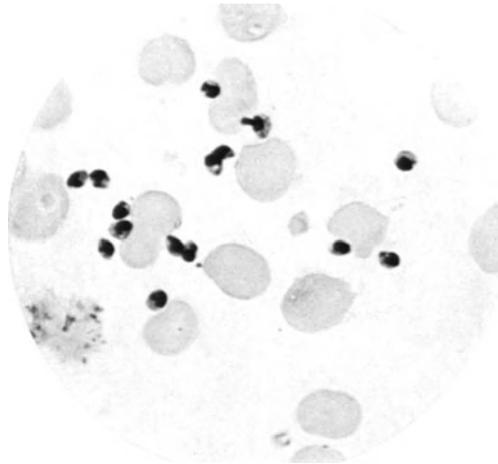


Abb. 3. Milzpunktat bei etwa 3 Monate altem Kala-Azarfall bei 8jährigem Mädchen. Kanea, Kreta. GIEMSA-Färbung (Orig.-Photo).

Sehr erfolgreich ist der kulturelle Parasitennachweis aus dem zirkulierenden Blute, der zuerst M. MAYER und WERNER gelang.

Zur Kultur kommt am vorteilhaftesten in jedes von 2—3 Reagensröhrchen, die mit je 6—8 ccm einer Lösung von 2% Na-Citrat in 0,85% Kochsalzlösung gefüllt wurden, 1 ccm Blut. Nach zweistündigem Sedimentieren der Blutkörperchen im Eisschrank wird abpipettiert und der Bodensatz auf je ein Kulturröhrchen (N.N.N. oder Noguchi) verimpft. Die Röhrchen müssen 3 Wochen lang beobachtet werden, indem sie bei 22° aufbewahrt werden. Man kann manchmal schon nach 3—4 Tagen Leptomonasformen nachweisen.

CORNWALL gelang auch im apyretischen Stadium der Krankheit, durch Blutentnahme aus der Fingerbeere und Verimpfung auf genügende Röhrchen, die Entwicklung der Leishmanien. PARADISO und GASPERINI konnten bei sämtlichen Fällen, die sie untersuchten, positive Kulturen erhalten.

**Milzpunktion.** Zur Diagnose wird die Milzpunktion oft ausgeführt. Durch sie gelingt der Parasitennachweis am sichersten (s. Abb. 3), es muß aber betont werden, daß es sich keineswegs um einen gefahrlosen Eingriff handelt. Durch die Punktion kann es leicht zu Kapselzerreißen und starken, oft tödlichen Blutungen, besonders bei Fällen, die mit einer Blutungsbereitschaft einhergehen, kommen. Man wundert sich oft in endemischen Regionen, mit welcher Leichtigkeit die Milzpunktion ausgeführt wird, selbst bei Nichtbeherrschung der

Technik, bevor durch andere Methoden versucht worden ist, die Diagnose zu erhärten.

Von CARONIA wird folgende Technik empfohlen:

Nach genauer Bestimmung des Punktes, in welchem die Punktion ausgeführt werden soll, sterilisiert man die Haut mit Jodtinktur und Alkohol. Mit der linken Hand immobilisiert man die Milz, indem man sie nach oben schiebt, und mit der rechten wird mit einer sehr dünnen 7—8 cm langen Kanüle, ohne Spritze, durch die Haut durchgestochen. Nach kurzer Pause wird die Nadel senkrecht in das Milzparenchym hineingeschoben und sofort losgelassen, so daß sie kurze Zeit den respiratorischen Verschiebungen des Organs folgen kann. Dann wird sie rasch herausgezogen.

Aus der Spitze der Kanüle wird dann etwas Milzpulpa erhalten, die vollkommen zum mikroskopischen oder kulturellen Parasitennachweise genügt.

Der Vorteil bei der CARONIASchen Methode liegt darin, daß man keine Spritze braucht. In Hunderten von Fällen JEMMAS und CARONIAS ist es bei dieser Methodik zu keiner Blutung gekommen. Sie soll in Fällen, wo die Knochenmarkspunktion kein ausreichendes Ergebnis ergibt, ausgeführt werden.

Andere Autoren geben an, mit einer Spritze und Kanüle zu punktieren, schnell zu aspirieren und sofort wieder zurückzuziehen.

ARAVANTINOSHateinebesondereSpritze, die mit einer Feder armiert ist und nach Auslösung des Kolbens von selbst hochgezogen wird, angegeben. Dieselbe wurde in letzter Zeit von der Firma *Dargatz* (Hamburg) nach Angaben ARAVANTINOS

Abb. 4. Milzpunktionsspritze nach ARAVANTINOS.

vervollkommnet und in den Handel gebracht. Diese Spritze hat sehr viele Vorteile und scheint heute das beste Instrument für die Milzpunktion zu sein (s. Abb. 4).

Nach Durchstechen der Haut wird mit der ARAVANTINOSschen Spritze in die Milz eingegangen, sofort auf den Hebel gedrückt, der die Feder auslöst, und dabei gleichzeitig die Nadel zurückgezogen. Der Kolben ist durch die Feder zurückgeschleudert worden und hat genügend Pulpa aspiriert.

Bei den Milzpunktionen, mit welcher Methodik sie auch ausgeführt werden, ist das wichtigste, daß der Kranke vollkommen bewegungslos daliegt, den Atem anhält und nicht spricht. Bei Kindern läßt sich die Milz leicht dabei fixieren. Es ist vollkommen unnötig, daß Blut aspiriert wird, in der Nadel findet sich genügend Pulpa zum Parasitennachweise.

**Knochenmarkspunktion.** In *Italien* wird die Knochenmarkspunktion, die bei Kindern sehr leicht anzustellen ist, sehr viel zur Diagnose verwendet. Meist wird dieselbe an der Tibia vorgenommen. Folgende Methode von CARONIA ist sehr zu empfehlen:

Nach Immobilisierung des Kniegelenks und Sterilisierung der Haut wird mit einer dicken und kurzen Kanüle (WEINTRAUDSche Kanüle Nr. 1, 3—4 cm lang) oder durch ein kleines festes Troikart an der Medianseite der Tibia, in Höhe der oberen Epiphyse, in der



der Diaphyse näher gelegenen Partie, eingestochen. Nach dem Widerstand der Haut und dem noch größeren der Knochenwand, rutscht die Nadel plötzlich widerstandslos in die Spongiosa hinein; da die Kanüle meist mit kleinen Knochenstückchen verstopft ist, zieht man sie einige Millimeter zurück und schiebt den Mandrin hinein. Dann geht man erneut etwas vor und zieht sofort zurück, ohne abzuwarten, daß sich aus der Kanüle Blut entleert. In den meisten Fällen hat man genügend Knochenmark in der Kanüle. Andere Autoren (PIANESE u. a.) ziehen vor, mit Spritze und Kanüle zu punktieren.

Von vielen Autoren wird die Sternalpunktion diagnostisch empfohlen (DONOVAN und SEYFARTH u. a.).

Die Knochenmarkspunktionen sind ungefährlicher, und man kann meist reichlich Leishmanien im Punktat nachweisen. Sicherer aber zur Diagnose ist die Milzpunktion, da bei ihr konstanter und in größerer Menge die Parasiten gefunden werden.

**Leberpunktion.** Die Leberpunktion wird bei Kindern wenig ausgeführt, trotz ihrer Ungefährlichkeit, da meist bei ihr zu viel Blut aspiriert wird und der Leishmaniennachweis sehr schwierig, oft negativ ist, trotzdem im Organ sich reichlich Parasiten finden. Im Tropeninstitut *Hamburg* wurde sie mehrfach mit gutem Erfolge bei Erwachsenen ausgeführt.

**Lymphdrüsenpunktion.** Sie wurde von COCHRAN und SPAGNOLIO vorgeschlagen. Diese Methode ist nur wenig angewendet worden, da oft die Lymphdrüsen gar nicht geschwollen sind. BRAHMACHARI hatte dabei negative Ergebnisse.

**Hautuntersuchungen.** Von MANSON und LOW wurden durch Crotonöl Blasen auf der Haut verursacht und vergeblich nach Parasiten gesucht. NICOLLE und COMTE sowie CORTES und LEVY konnten in *Tunis* durch Blasenpflaster Hautblasen erzeugen, in denen sich innerhalb von großen Mononukleären Parasiten nachweisen ließen.

In letzter Zeit ist zur Diagnose eine neue Methodik vorgeschlagen worden.

BENHAMOU (1935) konnte in 3 Fällen und gemeinsam mit FOURRÈS in einem weiteren durch Untersuchungen von Hautabstrichen aus den verschiedensten Körperteilen Leishmanien in größerer Anzahl nachweisen.

Die Hautabstriche werden gewonnen, indem man mit einer Impffeder in einem markstückgroßen Bezirk die Epidermis abkratzt — aber nicht bis zu einer Blutung — und dann mit einem zweiten Impffederchen im Zentrum dieses Bezirks etwas Haut abschabt und 4—5 Abstriche anfertigt.

Die Parasiten liegen teils einzeln, teils in Konglomeraten. In zwei der Fälle waren die serologischen Reaktionen auf Kala-Azar und das Ergebnis der Milzpunktion negativ; trotzdem fanden sich in der Haut Parasiten. Die Haut war in sämtlichen 4 Fällen makroskopisch vollkommen unverändert.

Nachdem seit 1929 der Dermotropismus des Hunde-Kala-Azarvirus (CHODUKIN u. a.) bewiesen wurde und nun auch bei der menschlichen Mittelmeer-Kala-Azar Leishmanienbefunde in der normalen Haut beschrieben sind, glauben wir, daß analog der Hunde-Kala-Azar, die Leishmanien oft, wenn nicht immer, in der menschlichen Haut vorkommen und dort nachgewiesen werden können. Die BENHAMOUSche Methode wird wahrscheinlich neben der Milzpunktion die Methode der Zukunft für die Kala-Azardiagnose werden.

**Serologische Reaktionen. Globulin-Präcipitationsprobe** (nach BRAHMACHARI). Wird Kala-Azarkrankenserum mit 2 Teilen Aqua dest. verdünnt, so kommt es zu einer weißen Niederschlagsbildung. Die Reaktion kann auch als Ringprobe ausgeführt werden, indem 10—20fach mit physiologischer Kochsalzlösung

verdünntes Krankenserum mit etwas destilliertem Wasser überschichtet wird. Es bildet sich dabei eine weiße Ringbildung an der Berührungsfläche, ähnlich der Salpetersäure-Eiweißringprobe.

Nach BRAHMACHARI kann die Reaktion auch quantitativ ausgeführt werden, indem in besonders graduierten Zylindern, die am Boden schwarz gefleckt sind, so lange destilliertes Wasser zugefügt wird, bis die Flecken unsichtbar werden.

Nach MILIO, CASTORINA u. a. gibt die Reaktion zufriedenstellende Ergebnisse, nach anderen Autoren (NASSO u. a.) ist sie praktisch unbrauchbar.

Heute wird sie für die Kala-Azardiagnose kaum mehr angewandt, da ihr positiver Ausfall nicht streng spezifisch ist (CHRISTOPHERS).

**Formol-Gelprobe** (*Aldehydprobe nach NAPIER*). Die Formol-Gelprobe, die ursprünglich von GATE und PAPACOSTAS zur Syphilisdiagnose angegeben wurde und in 50% der Fälle positiv ausfällt, wurde von NAPIER für die Kala-Azardiagnose eingeführt.

Die Reaktion wird folgendermaßen ausgeführt:

Zu 1 ccm klarem Serum werden in einem 1,25 cm weiten Proberöhrchen, 1 Tropfen einer 30%igen Formaldehydlösung (Handelsformol), hinzugefügt.

Bei ausgebildeten, seit 6 Monaten bestehenden Kala-Azarfällen wird das Serum sofort opak und nach wenigen Minuten, meist schon nach 1—2, vollkommen fest, so daß das Reagensröhrchen umgekehrt werden kann, ohne daß sein Inhalt ausfließt. Nach 3—20 Minuten ist das Serum vollkommen fest, als wenn es gekocht wäre. Fällt die Reaktion bis nach 20 Minuten positiv aus, indem sowohl eine Opazität und Gelbildung eingetreten sind, dann wird sie als +++ bezeichnet und ist für das Vorliegen einer Kala-Azar beweisend. Bei Kala-Azarfällen, die kürzer als 6 Monate bestehen, kommt es sofort nach Formalinzusatz zu einer milchigen Trübung, die Gelbildung tritt aber erst im späteren Verlaufe bis nach 2 Stunden ein. Dieser Reaktionsausfall wird als ++ bezeichnet und spricht sehr im Sinne einer Kala-Azar, ist aber nicht absolut beweisend, da er gelegentlich auch bei Malaria, fortgeschrittener Tuberkulose (vor allem Darmtuberkulose), Schistosomiasis vorkommen kann.

Als + wird die Reaktion bezeichnet, wenn Opazität und Gelbildung erst nach 2 bis 24 Stunden auftreten. Gelegentlich kommt dieser Reaktionsausfall bei ganz frischen Kala-Azarfällen und den schon oben angeführten Krankheiten zustande.

Wie schon oben angeführt, wird die Reaktion als beweisend für eine Kala-Azar angesehen, wenn sowohl Opazität und Gelbildung bis nach 20 Minuten eingetreten sind. Sehr verdächtig ist die Reaktion, wenn beides bis nach 2 Stunden erfolgt ist, und nur in seltenen frischen Fällen kann gelegentlich die Reaktion erst nach 24 Stunden positiv sein. Einseitige Opazität bzw. Gelbildung beweisen nichts.

Eine Reihe von Modifikationen der Reaktion sind angegeben worden, können aber hier nicht angeführt werden.

FOX und MACKIE begnügen sich mit einer Mikromethode, indem sie einen Tropfen Serum auf einem Objektträger verwenden, der kurze Zeit über Formalindämpfe gehalten wird. PAPANTONAKIS, nach Veranlassung von ADLER, verwendet anstatt Serum defibriniertes Blut zur Aldehydprobe.

Die verschiedenen Modifikationen geben sicher keine besseren, vielleicht weniger zuverlässige Ergebnisse als die Originalmethode NAPIERS.

**Antimonreaktion** (nach CHOPRA). Diese von CHOPRA angegebene Probe scheint nach den meisten Autoren die empfindlichste Reaktion auf Kala-Azar zu sein, allerdings ist sie nach CHRISTOPHERS nicht so empfindlich wie die Formol-Gelprobe.

Die Reaktion kann in 2 Modifikationen, mit unverdünntem bzw. 8—10fach verdünntem Serum ausgeführt werden. Letztere Methodik gibt bessere Ergebnisse. Nach der Originalvorschrift soll eine 1/4% -Ureastibaminlösung verwandt werden; heute benutzt man meist

eine 4%ige Lösung eines 5wertigen organischen Antimonpräparates. Ureastibaminlösungen sollen bessere Ergebnisse als Neostibosan geben (D'OELSNTZ u. a.). Bei positivem Ausfall der Reaktion kommt es zu einer deutlichen flockigen Niederschlagsbildung, die sich in 15 Minuten abgesetzt hat. Ganz feine Trübungen, die sich nach 15 Minuten nicht absetzen, werden nicht als positiv bezeichnet.

Chininmedikation kurz vor Anstellung der Reaktion gibt zu Fehlern Anlaß (LABERNADIE und LAFFITE, D'OELSNTZ und ROUCÈSE).

**Sulfarsenolreaktion** (nach CAMINOPETROS). Von CAMINOPETROS wurde angegeben, daß, wenn man eine 1—4%ige Sulfarsenollösung tropfenweise Kala-Azarkrankenserum hinzufügt, nach Zusatz des ersten Tropfens eine milchige Trübung eintritt, die bis zum 7.—20. zunimmt und dann wieder abnimmt. Bei Seren anderer Krankheiten bzw. Normalpersonen verschwindet die Trübung schon nach 3—5 Tropfen.

Die bisherigen Nachuntersucher (GIRAUD und CIAUDO) halten die Reaktion für praktisch wertlos, da sie wohl spezifisch, aber nur wenig empfindlich ist.

Auf *Kreta* konnte ich in mehreren Fällen verschiedene der serologischen Reaktionen anstellen.

Die BRAHMACHARISCHE Globulinpräcipitationsmethode erwies sich als unzuverlässig, dagegen konnten wir mit der CHOBRASCHEN Antimonreaktion (Neostibosan 4%ige Lösung) und dem NAPIERSCHEN Formolgeltest zufriedenstellende, gleich gute Ergebnisse erzielen. Bei einem sehr schweren Kala-Azarfall eines Erwachsenen wurde das Serum sofort nach Zusatz eines Formalintropfens opak und wie gekochtes Eiweiß fest.

Mehrere weitere Reaktionen, die angegeben sind, praktisch aber kaum ausgeführt werden, können hier nicht besprochen werden.

## VII. Therapie.

Vor Einführung der Antimontherapie wurden erfolglos verschiedene Mittel versucht, die hier nicht näher angeführt werden können (Chinin, Atoxyl, Jod, Sublimat, Salvarsan, Arsenphenylglyzin, Anilinpräparate, Arsazetin u. a.).

Antimon hat sich als einzig wirksames Mittel erwiesen.

In die Therapie der Kala-Azar wurde es 1915 von DI CRISTINA und CARONIA eingeführt, nachdem VIANNA und MACHADA bei der südamerikanischen Schleimhautleishmaniose seine Wirksamkeit bereits erkannt hatten (1913).

Die Wirkung bei der Krankheit ist eine spezifische, und bei richtiger und rechtzeitiger Anwendung, nicht erst im letzten Stadium der Krankheit, können die meisten Fälle, fast ohne jeden Versager, geheilt werden.

Das Antimon wird in Form von

1. Antimonyltartraten (Kalium-Antimonyltartrat [Brechweinstein], Natrium-Antimonyltartrat, Natrium-Kalium-Antimonyltartrat, saurem Antimonyltartrat und Ammonium-Antimonyltartrat);

2. aromatischen Antimonverbindungen (Stibazetin, Stibamin, Ureastibamin-Glucosid, Stibenyl, Antimosan, Stibosan, Neostibosan, Anthiomaline u. a.) verabfolgt.

3. Kolloidale Antimonsulfide, kolloidales metallisches Antimon in feinsten Verteilung, Antimonoxyd in Glycerin gelöst, werden kaum mehr angewandt.

Die Mittel werden intravenös, intramuskulär, per os, per rectum und cutan verabfolgt.

**Antimonyltartrate.** Vor allem wird das Kalium-Antimonyltartrat (Brechweinstein), am besten in 1%-Lösung, verabfolgt (auch 2- und mehrprozentige

Lösungen werden empfohlen; man soll aber gewöhnlich 2%-Lösungen nicht überschreiten). Bei der Brechweinsteinbehandlung müssen frische Lösungen verwandt werden, die, gut verschlossen und dunkel aufbewahrt, höchstens 2 Wochen haltbar sind. Ist eine Lösung gelblich verfärbt, so darf sie nicht mehr angewandt werden. Kurzes Aufkochen ist zum Sterilisieren erlaubt, dagegen nicht Erwärmung im Autoklaven.

Die Dosierung ist am besten folgende: Erwachsene erhalten am 1. Tage 0,05 g, am 2. 0,06—0,08 g, am 3. und den folgenden Tagen 0,1 g. Selbst von schwächlichen Kranken kann meist diese Volldosis vertragen werden; wenn nicht, werden 0,06—0,08 g weitergegeben. Die ersten 3 Tage wird täglich gespritzt, dann mit 1—2tägigen Pausen, so daß in 3 Wochen 12 Injektionen gegeben werden. Mit Einschalten von 8—14tägigen Pausen nach jeder Kur werden neue Serien bis zur Heilung, die erst nach monatelanger Behandlung (nach SPAGNOLIO im Durchschnitt 2 Monate, nach JEMMA 2—3 Monate) eintreten kann, gegeben. Kinder erhalten je nach dem Alter 0,01—0,02 g und unter allmählicher Steigerung mehr, je nach ihrem Kräftezustand und dem Infektionsverlauf. Kinder von 15 Jahren vertragen meist die ganze Dosis. Kleine Dosen zu geben, ist nicht ratsam, da leicht antimonresistente Stämme entstehen. Die benötigte Dosis wechselt von Fall zu Fall. Gewöhnlich werden für die ganze Kur 0,3—0,4 g, für gewisse Fälle 0,89 g (CHRISTOPHERSON) und mehr, 1,8 g (CONSTANTINO) benötigt; manche heilen schon nach 0,1 g. Wiederholt wurden Fälle beobachtet, die gegen Brechweinstein resistent sind. CANNATA sah Fälle mit Resistenz gegen das Kalium-Antimonyltartrat, die nach Anwendung von Natrium-Antimonyltartrat heilten. Nach BRAHMACHARI ist Ammonium-Antimonyltartrat das am wenigsten giftige von sämtlichen Antimontartraten, dann folgen die gleich giftigen Natrium- und Kalium-Antimonyltartrate.

Sämtliche Tartrate müssen intravenös injiziert werden. Wenn die Armvenen nicht geeignet erscheinen, dann punktiert man zweckmäßigerweise die Jugular-, Kopf- oder Beinvenen. Die intramuskulären und vor allem subcutanen Injektionen sind sehr schmerzhaft, und neben ausgedehnter Infiltratbildung kann es leicht zu Abszedierungen und Nekrosen kommen. PANAYOTATOU gab 0,05 g im ganzen rectal in  $\frac{1}{4}$ %iger Lösung bei  $2\frac{1}{2}$ jährigem Kinde und konnte dieses heilen.

Schon einige Tage nach der Behandlung schwindet meist das Fieber, die Kranken fühlen sich wohler, das Gewicht fängt an zuzunehmen. JEMMA und andere italienische Autoren sind der Meinung, daß die neuen, gleich zu besprechenden synthetischen Antimonpräparate keinerlei Vorzüge gegenüber dem Brechweinstein zeigen, außer daß sie eventuell subcutan bzw. intramuskulär angewendet werden können, was bei den Fällen, in denen die intravenöse Injektion unmöglich ist, einen Vorteil darstellt.

Stibenyl (Acetyl-amino-phenyl, stibinsaures Natrium, dargestellt von H. SCHMIDT) hat den großen Vorteil, daß es ebensogut intravenös wie intramuskulär verabfolgt werden kann und in sterilen Ampullen haltbar ist. Es wird daher vor allem zur Behandlung der Kinder-Kala-Azar empfohlen, und italienische Autoren (CARONIA, SPAGNOLIO u. a.) haben damit ausgezeichnete Erfolge erzielt. Auf Kreta und anderen Orten wurden weniger gute Erfolge gesehen; MACKIE teilt alarmierende Symptome (hoher Temperaturanstieg, Erbrechen, Kollaps)

bei 3 Fällen mit einem Exitus mit. Brechweinsteinrefraktäre Fälle heilen manchmal nach Stibenyl (MANSON-BAHR u. a.). Die Dosis für Erwachsene ist folgende: Anfangsdosis i. v. 0,05—0,1 g; allmählich steigend auf etwa 0,4 g. Kindern unter 2 Jahren gab CARONIA 0,03 g, steigend bis 0,1 g, jeden 2.—3. Tag; Kindern über 2 Jahren 0,05—0,012 g steigend, am besten intraglutäal.

**Antimosan.** Ein Komplexsalz des dreiwertigen Antimonoxyds mit einem Brenzkatechinderivat hat den Vorteil, in 5% wässriger Lösung haltbar zu sein. Heute wird es nur noch wenig verwendet, da sich inzwischen gezeigt hat, daß die fünfwertigen Antimonverbindungen ihm deutlich überlegen sind. Es ist bekanntlich das Specificum gegen *Billharzia* unter dem Namen Fuadin geworden. Die Dosierung ist ähnlich dem Brechweinstein i. v. 2 ccm (0,1 g Antimosan) im Beginn, auf 6—8 ccm (0,3—0,4 g Antimosan) steigend. Anfangs täglich, dann jeden 2.—3. Tag etwa 3 Wochen lang, dann Pause und erneute Behandlungsserien.

**Stibosan** (m-chlory-p-acetylamino-phenyl-stibinsaures Natrium; 5wertige Antimonverbindung) kommt heute, seitdem es vom Neostibosan ersetzt worden ist, nicht mehr in den Handel, da es sich in manchen Fällen als toxisch erwiesen hat. Auf *Kreta* und auch anderen Orten ließ die Wirksamkeit sehr zu wünschen übrig.

**Neostibosan** (p-amino-phenyl-Stibinat des Diäthylamins in einer stark entgifteten Form nach H. SCHMIDT) ist heute neben dem gleich zu besprechenden Ureastibamin *das wirksamste Präparat*.

Das Mittel kann sowohl intravenös als auch intramuskulär verabfolgt werden. Bei letzterer Anwendungsweise kommt es gelegentlich zu Abszedierungen, besonders bei stark abgemagerten Patienten, wie ich mich in einem einschlägigen Fall auf *Kreta* überzeugen konnte. Unangenehme Nebenwirkungen sind nur selten beobachtet worden. Das Mittel wird in 25%-Lösung, neuerdings in 5% iger, kurz vor Gebrauch anzufertigender Lösung, verabfolgt.

In *Kreta* konnte ich beobachten, daß man zu erfolgreicher Behandlung zweckmäßigerweise mit höheren Dosen beginnt, als allgemein angegeben wird. Folgende Dosierung erwies sich mir sehr zweckmäßig:

Erwachsene erhalten zuerst 0,3 g, dann bis auf 0,6 g steigend, täglich bzw. besser jeden 2. Tag verabfolgt; im ganzen 8 Injektionen. Nach kurzer Pause Wiederholung der Behandlung, die sich zur vollkommenen Heilung auf 2—3 Monate meist hinzieht. Kinder unter 6 Jahren erhalten 0,05—0,3 g steigend; ältere Kinder von 0,1—0,4 g steigend. Sonst ist die Behandlungsweise bei Kindern die gleiche wie bei Erwachsenen. Manche Fälle sind außerordentlich hartnäckig und erfordern sehr hohe Gesamtdosen bis zur Heilung (NAAB); andere dagegen sind mit einer Injektionsserie schon zu heilen (MENDES und FERREIRA, ZAHRA NEUMANN). Gelegentlich kommen neostibosanresistente Fälle vor, die manchmal auf Ureastibamin reagieren (PAPANTONAKIS u. a.).

Ascites, Nephritis, Pneumonien, Gelbsucht werden als Kontraindikationen angegeben. Ebenso Herzschwäche. Bei einem Fall, der mit einer schweren Nephrose und Bronchopneumonien kompliziert war, konnte ich anstandslos Neostibosan geben; die Kala-Azar heilte, auch die Nephrose und Bronchopneumonien verschwanden sehr bald.

**Ureastibamin** (nach BRAHMACHARI) ist das wirksamste Präparat gegen die Kala-Azar (GIRAUD u. a.), da es aber in seiner Zusammensetzung schwankt

(es stellt keine originelle neue Antimonverbindung dar, sondern ist nur eine komplexe Harnstoffverbindung des Stibenyls), ist seine Anwendungsweise oft gefährlich. Als Dosierung empfiehlt BRAHMACHARI, Erwachsenen 2—3mal wöchentlich 0,05—0,2 g einer 5% wässrigen Lösung zu geben. Die Kur soll fortgesetzt werden, bis der Kranke mindestens 1 Monat fieberfrei ist.

Nach GIRAUD empfiehlt sich, Kindern bis 2 Jahren bei den ersten Injektionen 1 cg, bei den nächsten 3—5 cg, Kindern von 2—12 Jahren 2,5 cg, steigend auf 5—10 cg, 2mal wöchentlich zu geben; im ganzen 15—20 Injektionen pro Kur. Nach 3 Kuren tritt im allgemeinen eine Heilung ein.

Eine genaue Besprechung der anderen Antimonpräparate, die kaum mehr zur Therapie benutzt werden, kann hier nicht gegeben werden. Ganz abgekommen ist man von der oralen Medikation (CASTELLANI; Antimonyltartrat 0,325 g, Natrium bicarbonicum 2 g, Glycerin 31 g, Chloroformwasser 31 g, Aqua dest. 93 g) und der percutanen Gabe (5—10% Salbe in Lanolin).

Die *Prognose* der Kala-Azar ist seit Einführung der Antimontherapie bei den verschiedenen Präparaten ausgezeichnet. Bei richtiger Behandlung, die hauptsächlich nicht zu früh abgesetzt werden darf, kommen Rezidive nur selten vor.

Ein solches konnte ich auf *Kreta* beobachten. (Es handelte sich bereits um das 3. oder 4. Rezidiv bei einem 28jährigen Chauffeur, der trotz Anweisung der Ärzte, jedesmal nach 2, manchmal sogar schon nach einer Neostibosankur die Behandlung unterbrach und auch längere Zeit mit Ureastibamin behandelt war.) Nach PITTALUGA sollen für die *Mittelmeer*-Kala-Azar im allgemeinen relativ viel höhere Antimondosen als für die *Indische* zur Heilung notwendig sein. Auf *Kreta* konnte ich mich davon überzeugen.

Der Heilungsverlauf wird am besten durch die Milz- oder Knochenmarkspunktion kontrolliert, und wenn Leishmanien gefunden werden, muß die Behandlung weiter fortgesetzt werden. Da man sich nicht immer zu den oben angegebenen Punktionen entschließen kann, hat man in der Blutuntersuchung (Verschwinden von Leukopenie, Lymphocytose, Mononukleose und Anämie), in der Gewichtszunahme, dem Verschwinden des Fiebers und Milztumors wichtige Fingerzeige, um den Heilungsverlauf zu kontrollieren. Dieselben genügen aber oft nicht, um mit Sicherheit eine Heilung annehmen zu können. Es ist deshalb ratsam, die Kranken lange Zeit nach der abgeschlossenen Behandlung zu kontrollieren und bei den geringsten Anzeichen erneut die Behandlung fortzusetzen.

Kommen antimonresistente Fälle vor, so muß man einen Wechsel der Medikamente der Antimonreihe versuchen, da meist die Wirkungslosigkeit nur gegen eines der Antimonpräparate besteht und andere Antimonverbindungen voll wirksam sind. NASSO und MALLARDI unterscheiden zwischen einer primär und sekundär bedingten Resistenz. Die sekundär resistenten Fälle kommen durch Behandlung mit ungenügender Dosis oder durch schlecht assimilierbare Antimonpräparate zustande und sind vermeidbar. Bei den primär bedingten besteht diese schon natürlicherweise.

Durch die Antimontherapie kann es gelegentlich zu der Auslösung von toxischen Symptomen kommen. In vereinzelt Fällen besteht eine Intoleranz, die nach NASSO und MALLARDI auch primär oder sekundär bedingt sein kann. Die Behandlung muß dabei kurze Zeit unterbrochen werden und dann eine andere Antimonverbindung, die oft vertragen wird, gegeben werden. Auch ist es wichtig, beim Wiederbeginne nur ganz kleine Dosen anfangs zu geben.

Die toxischen Symptome befallen vor allem folgende Organe: *Magen-, Darmtractus*. Übelkeitsgefühl, manchmal Erbrechen kurz nach der Injektion bzw. mehr anhaltend, nach 4—5 Stunden akute Diarrhöen.

*Herz und Kreislauf*. Cyanose, Tachykardie, Arrhythmie. Sehr selten wird plötzlicher Herztod beobachtet.

*Nervensystem*. Manchmal tritt eine Bewußtseinstäubung auf; selten kommt es zur Stuhl- und Urininkontinenz.

*Gelenkbeschwerden*. Ein bis zwei Stunden nach der Injektion starke Schmerzen in einer oder beiden Schultern; weiter starke arthritische Schmerzen in den Gelenken der langen Röhrenknochen. Kreuz- und Lendenschmerzen, die 48 Stunden anhalten können. Manchmal kommen einen halben Tag oder länger dauernde plötzliche *Temperaturerhöhungen* nach jeder Injektion vor, die 40° und mehr erreichen können.

Kontraindikationen für die Antimontherapie sind Nephritis [geringe Eiweißmengen sind bedeutungslos, nehmen sie aber bei der Behandlung zu, dann muß dieselbe unterbrochen werden (CHRISTOPHERSON)], Cardiopathien, sehr starke Anämie, hochgradiger Ikterus, Pneumonie, Ascites.

Die Prozentzahl der durch Antimon erzielten Heilwirkungen wird verschieden angegeben. Meist muß man sich aus äußeren Gründen mit einer poliklinischen Behandlung begnügen, die an und für sich auch vollkommen ausreicht, nur die Gefahr mit sich bringt, daß die Eltern, wenn es den Kindern besser geht, diese unregelmäßig oder zuletzt gar nicht mehr, zur Behandlung bringen.

CARONIA (1935) erwähnt, daß man jetzt mit Neostibosan 100%, PITTALUGA 70% Heilungen erzielen kann. ZAHRAH NEUMANN gibt eine Mortalität von 10,17% mit Neostibosan an, dagegen anfangs von 26,5, später von 17,7% mit Brechweinstein. Mit letzterem verzeichnet MALLARDI eine solche von 14,3%. Nach JEMMA wurden mit Brechweinstein anfangs 78%, 1928 sogar 90% Heilungen erzielt. Ähnliche Ergebnisse werden von vielen anderen Autoren mitgeteilt.

Nach meinen Beobachtungen hängt die Prognose hauptsächlich davon ab, in welchem Stadium der Erkrankung und welchem Ernährungszustande die Fälle zur Behandlung kommen.

Auch nach der Einführung des Antimons sind gelegentlich andere Mittel zur Therapie versucht worden. Keines dieser Präparate hat sich aber als wirksam erwiesen. Germanin (Bayer 205) wurde mit gutem Erfolge von YORKE und ARCOLEO in je einem Falle verwandt. MOLLOW verzeichnet dagegen einen Todesfall kurz nach der Injektion. Die Wirksamkeit hat sich, wie andere Autoren (BRAHMACHARI u. a.) mitteilen, nicht bestätigt.

Neben der Antimonbehandlung ist es zweckmäßig, Kranke, die an einer erheblichen Tachykardie leiden, längere Zeit hindurch zu digitalisieren.

Bei hohen Anämiegraden empfiehlt sich Eisen (z. B. Ferrum reductum, Ferrostabyl), evtl. Arsen. Leberpräparate sind gegen die Kala-Azaranämie wirkungslos. In sehr schweren Fällen kann eine Bluttransfusion erwogen werden.

Von besonderer Wichtigkeit ist es, während des Heilungsverlaufes auf die allgemein hygienischen Verhältnisse zu achten. Neben reiner, frischer Luft, Sonne, ist die Ernährungsweise von großer Wichtigkeit. Bestehen dysenterische Erscheinungen, so ist eine gewisse Diät am Platze. Bestimmte Diätschemen können hier nicht gegeben werden, dieselbe ist vielmehr in jedem einzelnen

Fälle entsprechend der Schwere des Krankheitsbildes, den vorliegenden Symptomen, dem Orte der Erkrankungen und Rassenzugehörigkeit des Patienten zu regeln. Bei Kranken mit einer starken Anorexie und mit längerer Zeit währenden dysenterischen Erscheinungen halten wir es für sehr wichtig, daß auf eine genügende Vitaminzufuhr geachtet wird. Frische Früchte, Fruchtsäfte, evtl. die entsprechenden Vitaminpräparate sind hier am Platze. In *Kreta* sah ich ein junges Kind, bei dem die Ernährung bei der Schwere des Krankheitsbildes fast unmöglich wurde, unter den Erscheinungen der Keratomalacie zugrunde gehen.

Meines Erachtens ist die bei vielen Fällen vorkommende Blutungsbereitschaft als Nährschaden aufzufassen. Wie schon oben angeführt, ist ihre Verteilung auf bestimmte Gegenden beschränkt und dort örtlich begrenzt. In *Griechenland* sieht man sie fast gar nicht. M. MAYER und NAUCK sahen sie auf einer Expedition nach dem Kaukasus fast in jedem Falle eines Bezirks in *Aserbeidshan*, dagegen nie unter den Fällen, die in *Tiflis* beobachtet wurden, wo die Bevölkerung besser ernährt schien.

Bei hohem Fieber sind Bäder empfehlenswert, evtl. die bekannten Antipyretica, meist ist aber keine Medikation notwendig, da die Anfälle gewöhnlich nur von kurzer Dauer sind.

Gegen die *verschiedenen Komplikationen* müssen die dabei in Frage kommenden therapeutischen Mittel verabfolgt werden, und bei ursächlicher Beziehung der Komplikationen zur Kala-Azar muß die Antimonbehandlung fortgesetzt werden. Beim *Cancrum oris* oder *Noma* ist neben der Antimonbehandlung eine örtliche Behandlung mit einer Mischung von Trichloressigsäure und Glycerin (1 : 8) zu empfehlen, indem ein mit dem Mittel getränkter Wattebausch auf die Wunde gelegt und jede 12. Stunde erneuert wird. Auch lokale Betupfung mit kolloidalem Silber soll gute Erfolge geben, ebenso kommt Salvarsan dabei in Frage. Wichtig sind Mundspülungen mit antiseptischen Lösungen (Chinosol, Trypaflavin usw.), evtl. können damit auch Berieselungen des Hautbrandes vorgenommen werden. Wenn auch die meisten Nomafälle tödlich verlaufen, so kommt es doch gelegentlich zu einer Heilung. Eine Leukocytose, die evtl. eintritt, ist als prognostisch günstig zu werten.

Bei *Blutungen* sind die bekannten Hämostyptika, z. B. Clauden, Sangostop, Serum, Calcium lacticum, Gelatine und Vitamin C-Präparate (Cebion), evtl. Bluttransfusionen anzuwenden.

### VIII. Pathologische Anatomie.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Kala-Azar sollen hier nur kurz besprochen werden. Wie bei den Parasiten selbst und den klinischen Krankheitsbildern bestehen zwischen der pathologischen Anatomie von *Indischer* und *Mittelmeer-Kala-Azar* keine Unterschiede.

Die pathologischen Veränderungen betreffen vor allem das reticuloendotheliale System, das bei der Krankheit sich in einem starken Aktivitäts- und Hyperplasiezustande befindet. Die eintretenden Veränderungen sind im allgemeinen auf die örtliche Einwirkung der Parasiten zurückzuführen. In geringerem Grade scheint es sich um Fernwirkung derselben zu handeln, indem die Veränderungen durch die eintretende Anämie entstehen.

Folgende Veränderungen werden an den einzelnen Organen festgestellt:

Die *Milz* ist in sämtlichen Durchmesser stark vergrößert. Ihre Ränder sind abgerundet; ihre äußere Form meist nicht besonders verändert. An der Kapsel werden gelegentlich perisplenitische Veränderungen, selten Verwachsungen mit Nachbarorganen beobachtet. Durch äußere Gewalteinwirkungen und schwere körperliche Anstrengungen kommen Kapselrisse vor. In chronischen Fällen erscheint die Kapsel verdickt. Die Konsistenz ist verschieden; bei akuten Fällen und im Beginne sehr weich, in chronischen dagegen fester. Die Pulpa hat rotblaue bis rotviolette Farbe, die sich deutlich von der mehr schiefergrauen der Malaria milzen unterscheidet. Die Follikel sind manchmal sichtbar, in anderen Fällen undeutlich, verwaschen. Anämische Infarkte, die auf arterieller Thrombose beruhen, können vorkommen. Mikroskopisch ist sowohl das retikuläre Gewebe als auch die Pulpa verändert. Die Reticulumbalken sind oft verdickt, besonders im Verlaufe der Follikelarterien. Die Follikelarterien selbst erscheinen verdickt mit geschwollenen Endothel, das reichlich Parasiten enthält. Die Follikel sind anfangs hypertrophisch, dann beginnen die Follikelzellen zu atrophieren und degenerieren und werden später durch Bindegewebe ersetzt, so daß es zur Follikelsklerose kommt. Die Endothelien der Pulpalacunen, die Elemente von Pulpa und Reticulum erscheinen vermehrt, sind mit Parasiten beladen. Im weiteren Verlauf verfallen auch sie der Degeneration und Nekrose und werden durch ein fibrotisches Bindegewebe langsam ersetzt. Gelegentlich findet sich in den gleichen Zellen, die die Parasiten beherbergen, braunes oder schwarzes, meist eisenhaltiges Pigment.

Die *Leber* ist gleichfalls geschwollen, doch nicht in demselben Maße wie die Milz. Ihr Gewicht kann 3 kg erreichen (STANTON). Gelegentlich findet sich eine Perihepatitis, selten Verwachsungen. Meist ist die Konsistenz vermehrt. Die Schnittfläche ist rötlich gelb, oft von geflecktem Aussehen mit abwechselnden gelblichen und intensiv roten Herden. Die Acinuszeichnung ist undeutlich. Die Leberzellen lassen manchmal einen Schwund und Zerfall der Kerne erkennen. Fettige Degeneration ist häufig. Massenhaft werden Leishmanien, vor allem in den KUPFFERSchen Sternzellen und dem Capillarendothel des Stützgewebes, angetroffen. Gelegentlich findet man Veränderungen des interlobulären Bindegewebes. Nach NICOLLE kommen knotige Ansammlungen von Leukocyten um die Gefäße vor, nach ROGERS, GABBI und ABATE gelegentlich beginnende cirrhotische Veränderungen. Manchmal wird gelbes oder schwarzes Pigment, meist in zugleich Parasiten enthaltenden Zellen angetroffen (BRAHMACHARI).

Die *Lymphdrüsen* erscheinen meist vergrößert. Ihre Konsistenz ist erhöht. Die Schnittfläche ist grauweiß oder rosarot. Mikroskopisch finden sich fast die gleichen Veränderungen wie in der Milz. Parasiten finden sich in den Reticulumzellen, die meist hyperplasiert sind, und den Endothelien der Lymphcapillaren. Letztere können in Nekrose verfallen. Die Follikelemente atrophieren und nekrotisieren im weiteren Verlaufe.

Das *Knochenmark* der langen und kurzen Röhrenknochen findet sich in funktionierendem Zustand und ist rosa verfärbt. Manchmal ist die Tunica media der mittleren Gefäße fettig degeneriert (VISENTINI). Das Endothel der Blut- und Lymphgefäße ist gewuchert (JEMMA und DI CRISTINA). Auch hier werden die gleichen Zellen wie in der Milz, vor allem die Reticulumzellen, von Parasiten befallen. Die Parasiten werden nicht in den kleinen Markvenen (MARCHAND

und LEDIGHAM) angetroffen, so daß vermutet wird, daß die Parasiten vom Knochenmark festgehalten werden.

Der *Darm* ist vor allem im unteren Ileum, manchmal im Coecum verändert. Neben katarrhalischen Veränderungen und Hyperämie finden sich oft verschieden große, graurötliche, unscharf begrenzte Geschwüre. Mikroskopisch erstrecken sich dieselben von der Oberfläche bis zur Muscularis; selten wird diese durchbrochen. Auch Geschwürsperforation mit tödlicher Peritonitis ist beschrieben. Parasiten werden im Endothel der Capillaren in Makrophagen und gelegentlich dem Schleimhautepithel gefunden. Nach PERRY finden sie sich vor allem im Zottenzentrum in Endothelzellen, seltener in der Submucosa. Auch in den Darmfollikeln entwickeln sich die Leishmanien (DIONISI).

Im *Magen-* und oberen *Digestionstractus* findet man nur anämische Veränderungen.

In den *Lungen* kommen oft terminale und hypostatische Bronchopneumonien vor; die Krankheitserreger werden in großen einkernigen und polymorphkernigen Leukocyten gefunden. In den Endothelien der Capillaren sind sie spärlich.

*Herz und Blutgefäße* beherbergen selten die Parasiten. In den größeren Venen finden sie sich manchmal in den Endothelzellen; im Herzen in polymorphkernigen Leukocyten. Das Myokard ist oft fettig degeneriert, ebenso manchmal die Intima mittlerer und kleinerer Gefäße.

Auch die *Nieren* können verändert sein. Makroskopisch findet sich Kongestion, Hämorrhagien, selten nephritische Veränderungen. In der Nierenkapsel kommen punktförmige Hämorrhagien vor (SCORDA). Parasiten werden in den Capillarendothelien der Tubuli contorti, weiter in Epithelien der Tubuli (hauptsächlich der HENLESchen Schleifen), seltener in den Auskleidungsepithelien der Tubuli angetroffen. Das Epithel der Tubuli ist oft nekrotisiert. Wahrscheinlich gelangen die Parasiten durch die Glomeruli in die Nierenkanälchen und gelangen dadurch in das Epithel der Tubuliwandung. Aus dem Urin wurden sie zuerst von SHORTT gezüchtet.

Die *Nebennieren* beherbergen oft Parasiten, selbst in größerer Anzahl, in Gefäßendothelien von Rinde und Marksubstanz.

Auch im *Pankreas*, *Schilddrüse*, *Brustdrüsen*, *Hoden* und *Muskeln* werden die Parasiten gelegentlich gefunden.

Endlich sind die *Meningen* zu erwähnen. In manchen Fällen werden Zeichen einer fibrinös-hämorrhagischen Entzündung, die auf die Pia oder die Dura beschränkt sein kann, gefunden. CHRISTOPHERS konnte in den Petechien der Arachnoidea, LA CAVA im Liquor die Parasiten nachweisen.

Die Ausbreitung der Leishmanien im Körper scheint hämatogen zu erfolgen. Nach ihrer Vermehrung in den verschiedenen Endothelzellen platzen diese, und durch den Blutstrom werden die Parasiten mitgerissen, von anderen phagocytären Elementen aufgenommen, wo sie sich dann erneut vermehren.

Neben den Fällen, in denen bei der Sektion die Leishmanien in den oben angeführten Organen in großer Anzahl angetroffen werden, kommen nach JEMMA Fälle vor, die pathologisch-anatomisch nur als schwere Anämien erscheinen, keine ansehnliche Splenomegalie zeigen und wo bei der Obduktion nur

spärliche Parasiten festgestellt werden, selbst wenn intra vitam diese in großer Anzahl noch vorhanden waren (DI CRISTINA u. a.). Auch werden gelegentlich Fälle mit weniger charakteristischen Befunden und weniger Parasiten festgestellt.

## IX. Epidemiologie.

In den letzten Jahren sind große Fortschritte auf diesem Gebiet erzielt worden. Die Übertragung ist jedoch noch nicht endgültig geklärt worden, wenn es auch scheint, daß Phlebotomen (Sandfliegen) die vermeintlichen Überträger darstellen. Im *asiatischen Rußland*, *Arabien* und den *Mittelmeergebieten* ist die Epidemiologie der Kala-Azar insofern von derjenigen *Indiens* und *Chinas* verschieden, als in ersteren dort, wo menschliche Kala-Azar vorkommt, fast immer auch bei Hunden eine durch Leishmanien bedingte Krankheit festgestellt wird, die in *Indien* und *China* fehlt.

Meist wird heute angenommen, daß die Erkrankung der Hunde und Menschen in inniger Beziehung zueinander stehen. Die *L. donovani* befällt nicht nur den Menschen, sondern auch den Hund, und letzterer stellt das Parasitenreservoir für den Menschen dar. Nur von wenigen Forschern wird der Zusammenhang von menschlicher und Hundeerkrankung geleugnet und angenommen, daß es sich um verschiedene Erreger und nur um ein Nebeneinandervorkommen der beiden Krankheiten handelt. Persönlich konnte ich mich auf *Kreta* von der Richtigkeit der ersten Auffassung überzeugen. Die Hunde, die häufig in einem hohen Prozentsatz infiziert sind, stellen das Virusreservoir für den Menschen dar und sind epidemiologisch von größter Bedeutung.

### Leishmaniosis canina.

Hundeleishmaniose ist bisher aus folgenden Ländern beschrieben (s. Abb. 5).

1. *Afrika*: Marokko, Alger, Tunis, Libyen, Senegal (Dakar) und dem Sudan.

2. *Asien*: Aus den Mittelmeerländern Asiens und in *Arabien* wurden kranke Hunde in *Syrien* und dem *Irak*, dagegen keine in *Palästina*<sup>1</sup> und der Insel *Cypern*<sup>2</sup> gefunden. Im *asiatischen Rußland* (Kaukasus, Transkaukasien, Turkestan, Samarkand) finden sich reichlich, in *China* und *Indien* trotz ausgedehnter Untersuchungen an Tausenden von Tieren praktisch keine<sup>3</sup>.

3. *Europa*: Die Krankheit ist stark verbreitet; bisher in *Portugal*, *Spanien*, *Frankreich*, *Italien*, den Inseln *Sardinien*, *Korsika*, *Sizilien*, *Malta*, *Elba*, *Kreta*, weiter in *Jugoslawien*, *Griechenland*, *Rumänien* nachgewiesen.

Hundeleishmaniose kommt also in sämtlichen *Mittelmeerländern* vor, in denen menschliche Kala-Azar beschrieben ist, mit Ausnahme von *Ägypten*, *Palästina*, *Insel Cypern* und der *Türkei*, Ländern mit nur wenig menschlichen Fällen.

Die erste Infektion bei einem Hunde aus *Tunis* wurde von NICOLLE und COMTE (1908) festgestellt. Die Leishmanien fanden sich in den Hautgeschwüren, Milz, Knochenmark, weniger in der Leber.

Die Prozentzahl der infizierten Hunde ist in den einzelnen Ländern außerordentlich verschieden.

<sup>1</sup> Bisher nur 5 menschliche Kala-Azarfälle festgestellt.

<sup>2</sup> Bisher nur 4 menschliche Kala-Azarfälle festgestellt.

<sup>3</sup> Nur AVARI und MACKIE sahen bei je einem aus dem *Punjab* und *Bombay* stammenden Hunde Leishmanien in Geschwüren; vielleicht handelte es sich allerdings um Orientbeule. ANDREWS fand weiter in *Shanghai* bei einem aus *Mukden* stammenden Hunde die Parasiten in Milz- und Lymphknotenschnitten.

In *Tunis* fanden N. und W. L. YAKIMOFF 1,65% ; in *Algier* die Gebrüder SERGENT 7,2% ; in *Italien* BASILE (*Bordonaro*) 71%, PULVIRENTI (*Catania*) 1,1%, PANTO (*Catania*) 4%, JEMMA (*Palermo*) 0,1%, BASILE (*Rom*) 27%, MARCHESI, CRAINZ und SCAPATICCI (*Rom*) 2,1% ; in *Griechenland* CARDAMATIS (*Athen*) 8,15%, (*Piräus*) 7,5%, LÉPINE (*Athen*) 11 bis 12% ; LIGNOS (*Hydra*) 16,6%, MAYER und MALAMOS (*Canea, Kreta*) 5,1% und dem mit Kala-Azar verseuchten Vorort *Chaleppa* 6% ; in *Lissabon* ALVAREZ und PEREIRA 3%. Besonders hochgradig scheint die Infektion in *Taschkent* und *Samarkand* zu sein. W. YAKIMOFF fand unter 647 Untersuchten 157 Hunde infiziert.

Die großen Unterschiede erklären sich einmal wegen der verschiedenen Jahreszeit, in denen die Untersuchungen ausgeführt wurden. Nach MARCHESI, CRAINZ und SCAPATICCI in *Rom* kommt es zu einem Anstieg während des Frühjahrs und Sommers, mit einem Maximum



Abb. 5. Verbreitung der Hundeleishmaniose in den Mittelmeerländern. Orig. 1 : 5000000.

im Beginn des Herbstes und Minimum im Winter. LIGNOS sah auf *Hydra* im Sommer doppelt so viel wie im Winter. N. und W. YAKIMOFF in *Tunis* von Januar bis Mai 1,66%, SENÉVET im Frühjahr in *Tunis* 1,6%, im Sommer 8,8%.

Demnach scheint die Krankheit im Frühjahr und Sommer zuzunehmen, im Beginn des Herbstes ihren Gipfel zu erreichen und zum Winter abzunehmen. Die verschiedenen hohen Infektionsziffern erklären sich weiter durch Anwendung verschiedener diagnostischer Methoden und Berücksichtigung eines differenten Materials. Unser Material auf *Kreta* war nicht ausgesucht, andere benutzten solches von Abdeckereien, andere nur Tiere, die mit menschlichen Fällen in Beziehung standen.

Die äußerst charakteristischen *klinischen Erscheinungen* der Hundeleishmaniose sind folgende: Abmagerung, Kachexie, Haarausfall, Eczema furfuraceum, Hautgeschwüre, Läsionen der Augenlider (nach CHODUKIN in 98%), gelegentlich eine Keratitis und blutig-schleimige Durchfälle. Besonders oft sah ich Veränderungen der Ohren, die teils als Geschwüre, proximal an der Dorsalseite lokalisiert, teils in einer völligen Kahlheit der entzündlich verdickten Haut, ohne Ulceration (s. Abb. 7) erschienen.

Eine große Anzahl selbst stark infizierter Tiere zeigt keine makroskopisch sichtbaren Krankheitserscheinungen und ist nur durch die mikroskopische

Untersuchung als infiziert festzustellen. Diese Tiere sind für die Verbreitung der Kala-Azar besonders gefährlich. Die Anzahl der klinisch gesund erscheinenden wird verschieden hoch angegeben. Auf *Kreta* beobachteten MAYER und MALAMOS 50% (außerhalb der Saison), in *Taschkent* CHODUKIN sogar bis 90%.



Abb. 6. Hundeleishmaniose. Eigene Beobachtung, *Kanea*, Kreta. Abmagerung, Haarausfall, Eczema furfuraceum, Hautgeschwüre (Orig.-Photo). (Nach MAYER und MALAMOS.)

Die *Diagnose* der Hundeleishmaniose ist nicht immer ganz leicht, da oft in den verschiedenen Organen der Parasitenbefund nur äußerst spärlich ist.



Abb. 7. Hundeleishmaniose. Eigene Beobachtung, *Kanea*, Kreta. Verdickung und Kahlheit des Ohres; Haarausfall (Orig.-Photo). (Nach MAYER und MALAMOS.)

Mir hat sich die von MAYER und MALAMOS auf *Kreta* geübte Technik sehr bewährt<sup>1</sup>.

Neben der Infektion der inneren, reticuloendothelialen Organe (Milz, Leber, Knochenmark, Lymphknoten) wird bei der Hundeleishmaniose vor allem *die Haut, selbst bei makroskopisch vollkommen normalem Aussehen, massenhaft von Parasiten befallen.*

<sup>1</sup> Arch. f. Dermat. 174, 225—250 (1936).

1928 hatten bereits CHODUKIN und SCHEWTSCHENKO in *Turkestan* darauf hingewiesen. Im *Mittelmeergebiet* stellten 1929 zuerst DONATIEN, LESTOQUARD und PARROT die ausgesprochene Hautinfektion, bei nur spärlicher der inneren Organe fest. ADLER und THEODOR zeigten, daß die gesamte Haut, selbst wenn sie makroskopisch normal ist, infiziert sein kann. FALCHETTI (1932) fand, daß in Hautgeschwüren oft keine oder nur wenige, entfernt vom Geschwürsrande massenhaft Leishmanien nachzuweisen sind, GIRAUD und CABASSU empfehlen daraufhin die Diagnose durch Untersuchung der Haut zu führen, ebenso LESTOQUARD und DONATIEN, die der Meinung sind, daß die Haut das primäre Ansiedlungsorgan der Parasiten darstellt und von dort eine Allgemeininfektion des Körpers erfolgt.

Persönlich fand ich oft diesen ausgesprochenen Parasitenreichtum, selbst bei makroskopisch vollkommen gesund erscheinender Haut. Besonders zahlreich finden sich die Leishmanien in der Ohrhaut. Das Corium ist stark aufgelockert, ödematös

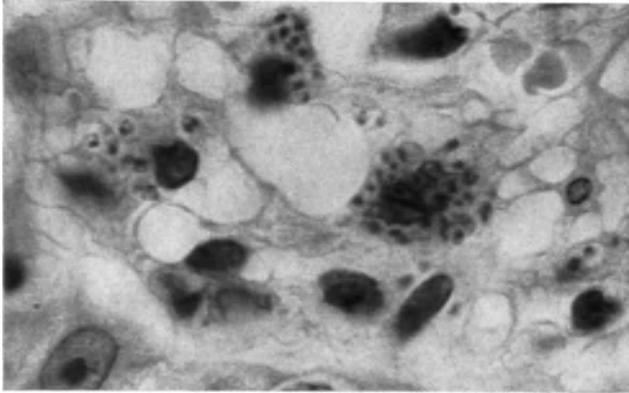


Abb. 8. Hundeleishmaniose. *Kanea*, Kreta, Ohrhaut (makroskopisch normal). In Histiocyten, bis unmittelbar unter der Epidermis reichlich Leishmanien. Öl-Imm. Vergr. 1200fach (Orig.-Photo). (Nach MAYER und MALAMOS.)

mit einem vorwiegend Histiocyten, zahlreiche Plasmazellen, wenig Granulocyten enthaltenden Granulationsgewebe durchsetzt. Die Gefäße sind meist stark erweitert, blutüberfüllt. Die Parasiten finden sich vor allem in den Histiocyten. Oft fällt in ein und demselben Hautschnitt die herdweise Anhäufung der Parasiten in Nestern, in Histiocytengelegen, auf.

Morphologisch ist der Parasit der Hundeleishmaniose, *L. canis* genannt, der *L. donovani* und *L. infantum* gleich. Da meist angenommen wird, daß der Hund das Reservoir der menschlichen Kala-Azar darstellt, wären *L. donovani* *L. infantum* und *L. canis* identisch. Experimentell kann man Hunde mit *L. donovani* infizieren, und die dabei auftretende Infektion gleicht vollkommen der natürlichen Hundeleishmaniose (NICOLLE und Mitarbeiter, LAVERAN).

Die erkrankten Hunde stehen oft in unmittelbarer Beziehung zu kranken Menschen und werden nicht selten in demselben Hause angetroffen.

BASILE fand in BORDONARO (*Italien*) fast in jedem Hause, in dem kranke Menschen vorkamen, infizierte Hunde. Von NICOLE, ED. und ET. SERGENT, LOMBARD und QUILICHINI, JEMMA, YAKIMOFF, KATSAS u. a. werden Beispiele angegeben, in denen Kinder mit infizierten Hunden gespielt hatten oder aus demselben Haus stammten und bald danach erkrankten. Nach NATTAN LARRIER erkrankte eine Dame in *Paris* kurze Zeit, nachdem ihr Hund von der *Riviera* zurückgekehrt war, wo er sich infiziert hatte.

Auch in *Griechenland* wurde oft ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen erkrankten Menschen und Hunden festgestellt. PAPANTONAKIS, MAYER und MALAMOS beobachteten dieses wiederholt in *Canea*. Bei den später anzuführenden Lebensgewohnheiten der Phlebotomen ist es unseres Erachtens nicht unbedingt notwendig, daß sich infizierte Menschen und Hunde in demselben Hause vorfinden, sondern es genügt vollkommen, daß in der Nachbarschaft von infizierten Menschen auch kranke Hunde vorkommen.

MAYER und MALAMOS wiesen in *Canea* nach, daß die Hundeleishmaniose (666 Hunde wurden untersucht) nur in den Stadtteilen vorkommt, in denen

auch menschliche Kala-Azar beobachtet wird, nie dagegen in den mit Orientbeule stark verseuchten Vierteln der Altstadt, die von Kala-Azar frei sind, vorkommt (s. Abb. 9).

Der Verlauf der Hundeleishmaniose scheint nicht so deletär wie beim Menschen zu sein, sondern es kommt bei vielen Hunden zu einer Spontanausheilung der Krankheit.

Therapeutische Versuche, die ausgeführt wurden, auch von mir — trotzdem sie praktisch dringend erwünscht wären — haben bisher im allgemeinen, da zu spät mit der Behandlung begonnen wurde, wenig befriedigende Resultate ergeben.



Abb. 9. Verbreitung von menschlicher und Hunde-Kala-Azar in Kaneo, Kreta (August, September 1935). (Nach MAYER und MALAMOS.)

In vielen Gebieten scheint die Hunde-Kala-Azar der menschlichen vorauszugehen. In verschiedenen Gegenden, z. B. *Südfrankreich (Marseille, PRINGAULT)*, wurde zuerst die Hundeleishmaniose und erst einige Jahre später die menschliche festgestellt.

Im *Mittelmeergebiet* ist demnach unseres Erachtens nicht mehr daran zu zweifeln, daß die Leishmaniose von Mensch und Hund in engster Beziehung zueinander stehen und der Hund das Parasitenreservoir für den Menschen darstellt. Es scheint auch, als ob die Hundeleishmaniose weitgehender als die menschliche verbreitet ist.

Ob auch andere Tiere, besonders Haustiere, eine Rolle als Parasitenreservoir spielen, ist selbstverständlich wiederholt, mit negativem Ergebnis, untersucht worden.

Nur von ED. und ET. SERGENT, LOMBARD und QUILICHINI (1912) wurden Leishmanien bei einer *Katze* aus dem Hause eines Kala-Azarkranken in *Algier* gefunden, ebenso bei einer weiteren aus *Spanien* unter 495 untersuchten.

### Übertragungstheorien.

Die verschiedenen Übertragungstheorien sollen im folgenden hier kurz erörtert werden und erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Neben der

(es stellt keine originelle neue Antimonverbindung dar, sondern ist nur eine komplexe Harnstoffverbindung des Stibenylyls), ist seine Anwendungsweise oft gefährlich. Als Dosierung empfiehlt BRAHMACHARI, Erwachsenen 2—3mal wöchentlich 0,05—0,2 g einer 5% wässrigen Lösung zu geben. Die Kur soll fortgesetzt werden, bis der Kranke mindestens 1 Monat fieberfrei ist.

Nach GIRAUD empfiehlt sich, Kindern bis 2 Jahren bei den ersten Injektionen 1 cg, bei den nächsten 3—5 cg, Kindern von 2—12 Jahren 2,5 cg, steigend auf 5—10 cg, 2mal wöchentlich zu geben; im ganzen 15—20 Injektionen pro Kur. Nach 3 Kuren tritt im allgemeinen eine Heilung ein.

Eine genaue Besprechung der anderen Antimonpräparate, die kaum mehr zur Therapie benutzt werden, kann hier nicht gegeben werden. Ganz abgekommen ist man von der oralen Medikation (CASTELLANI; Antimonyltartrat 0,325 g, Natrium bicarbonicum 2 g, Glycerin 31 g, Chloroformwasser 31 g, Aqua dest. 93 g) und der percutanen Gabe (5—10% Salbe in Lanolin).

Die *Prognose* der Kala-Azar ist seit Einführung der Antimontherapie bei den verschiedenen Präparaten ausgezeichnet. Bei richtiger Behandlung, die hauptsächlich nicht zu früh abgesetzt werden darf, kommen Rezidive nur selten vor.

Ein solches konnte ich auf *Kreta* beobachten. (Es handelte sich bereits um das 3. oder 4. Rezidiv bei einem 28jährigen Chauffeur, der trotz Anweisung der Ärzte, jedesmal nach 2, manchmal sogar schon nach einer Neostibosankur die Behandlung unterbrach und auch längere Zeit mit Ureastibamin behandelt war.) Nach PITTALUGA sollen für die *Mittelmeer-Kala-Azar* im allgemeinen relativ viel höhere Antimondosen als für die *Indische* zur Heilung notwendig sein. Auf *Kreta* konnte ich mich davon überzeugen.

Der Heilungsverlauf wird am besten durch die Milz- oder Knochenmarkspunktion kontrolliert, und wenn Leishmanien gefunden werden, muß die Behandlung weiter fortgesetzt werden. Da man sich nicht immer zu den oben angegebenen Punktionen entschließen kann, hat man in der Blutuntersuchung (Verschwinden von Leukopenie, Lymphocytose, Mononukleose und Anämie), in der Gewichtszunahme, dem Verschwinden des Fiebers und Milztumors wichtige Fingerzeige, um den Heilungsverlauf zu kontrollieren. Dieselben genügen aber oft nicht, um mit Sicherheit eine Heilung annehmen zu können. Es ist deshalb ratsam, die Kranken lange Zeit nach der abgeschlossenen Behandlung zu kontrollieren und bei den geringsten Anzeichen erneut die Behandlung fortzusetzen.

Kommen antimonresistente Fälle vor, so muß man einen Wechsel der Medikamente der Antimonreihe versuchen, da meist die Wirkungslosigkeit nur gegen eines der Antimonpräparate besteht und andere Antimonverbindungen voll wirksam sind. NASSO und MALLARDI unterscheiden zwischen einer primär und sekundär bedingten Resistenz. Die sekundär resistenten Fälle kommen durch Behandlung mit ungenügender Dosis oder durch schlecht assimilierbare Antimonpräparate zustande und sind vermeidbar. Bei den primär bedingten besteht diese schon natürlicherweise.

Durch die Antimontherapie kann es gelegentlich zu der Auslösung von toxischen Symptomen kommen. In vereinzelt Fällen besteht eine Intoleranz, die nach NASSO und MALLARDI auch primär oder sekundär bedingt sein kann. Die Behandlung muß dabei kurze Zeit unterbrochen werden und dann eine andere Antimonverbindung, die oft vertragen wird, gegeben werden. Auch ist es wichtig, beim Wiederbeginne nur ganz kleine Dosen anfangs zu geben.

Die toxischen Symptome befallen vor allem folgende Organe: *Magen-, Darmtractus*. Übelkeitsgefühl, manchmal Erbrechen kurz nach der Injektion bzw. mehr anhaltend, nach 4—5 Stunden akute Diarrhöen.

*Herz und Kreislauf*. Cyanose, Tachykardie, Arrhythmie. Sehr selten wird plötzlicher Herztod beobachtet.

*Nervensystem*. Manchmal tritt eine Bewußtseinstrübung auf; selten kommt es zur Stuhl- und Urininkontinenz.

*Gelenkbeschwerden*. Ein bis zwei Stunden nach der Injektion starke Schmerzen in einer oder beiden Schultern; weiter starke arthritische Schmerzen in den Gelenken der langen Röhrenknochen. Kreuz- und Lendenschmerzen, die 48 Stunden anhalten können. Manchmal kommen einen halben Tag oder länger dauernde plötzliche *Temperaturerhöhungen* nach jeder Injektion vor, die 40° und mehr erreichen können.

Kontraindikationen für die Antimontherapie sind Nephritis [geringe Eiweißmengen sind bedeutungslos, nehmen sie aber bei der Behandlung zu, dann muß dieselbe unterbrochen werden (CHRISTOPHERSON)], Cardiopathien, sehr starke Anämie, hochgradiger Ikterus, Pneumonie, Ascites.

Die Prozentzahl der durch Antimon erzielten Heilwirkungen wird verschieden angegeben. Meist muß man sich aus äußeren Gründen mit einer poliklinischen Behandlung begnügen, die an und für sich auch vollkommen ausreicht, nur die Gefahr mit sich bringt, daß die Eltern, wenn es den Kindern besser geht, diese unregelmäßig oder zuletzt gar nicht mehr, zur Behandlung bringen.

CARONIA (1935) erwähnt, daß man jetzt mit Neostibosan 100%, PITTALUGA 70% Heilungen erzielen kann. ZAHRAH NEUMANN gibt eine Mortalität von 10,17% mit Neostibosan an, dagegen anfangs von 26,5, später von 17,7% mit Brechweinstein. Mit letzterem verzeichnet MALLARDI eine solche von 14,3%. Nach JEMMA wurden mit Brechweinstein anfangs 78%, 1928 sogar 90% Heilungen erzielt. Ähnliche Ergebnisse werden von vielen anderen Autoren mitgeteilt.

Nach meinen Beobachtungen hängt die Prognose hauptsächlich davon ab, in welchem Stadium der Erkrankung und welchem Ernährungszustande die Fälle zur Behandlung kommen.

Auch nach der Einführung des Antimons sind gelegentlich andere Mittel zur Therapie versucht worden. Keines dieser Präparate hat sich aber als wirksam erwiesen. Germanin (Bayer 205) wurde mit gutem Erfolge von YORKE und ARCOLEO in je einem Falle verwandt. MOLLOW verzeichnet dagegen einen Todesfall kurz nach der Injektion. Die Wirksamkeit hat sich, wie andere Autoren (BRAHMACHARI u. a.) mitteilen, nicht bestätigt.

Neben der Antimonbehandlung ist es zweckmäßig, Kranke, die an einer erheblichen Tachykardie leiden, längere Zeit hindurch zu digitalisieren.

Bei hohen Anämiegraden empfiehlt sich Eisen (z. B. Ferrum reductum, Ferrostabil), evtl. Arsen. Leberpräparate sind gegen die Kala-Azaranämie wirkungslos. In sehr schweren Fällen kann eine Bluttransfusion erwogen werden.

Von besonderer Wichtigkeit ist es, während des Heilungsverlaufes auf die allgemein hygienischen Verhältnisse zu achten. Neben reiner, frischer Luft, Sonne, ist die Ernährungsweise von großer Wichtigkeit. Bestehen dysenterische Erscheinungen, so ist eine gewisse Diät am Platze. Bestimmte Diätschemen können hier nicht gegeben werden, dieselbe ist vielmehr in jedem einzelnen

Fälle entsprechend der Schwere des Krankheitsbildes, den vorliegenden Symptomen, dem Orte der Erkrankungen und Rassenzugehörigkeit des Patienten zu regeln. Bei Kranken mit einer starken Anorexie und mit längerer Zeit währenden dysenterischen Erscheinungen halten wir es für sehr wichtig, daß auf eine genügende Vitaminzufuhr geachtet wird. Frische Früchte, Fruchtsäfte, evtl. die entsprechenden Vitaminpräparate sind hier am Platze. In *Kreta* sah ich ein junges Kind, bei dem die Ernährung bei der Schwere des Krankheitsbildes fast unmöglich wurde, unter den Erscheinungen der Keratomalacie zugrunde gehen.

Meines Erachtens ist die bei vielen Fällen vorkommende Blutungsbereitschaft als Nährschaden aufzufassen. Wie schon oben angeführt, ist ihre Verteilung auf bestimmte Gegenden beschränkt und dort örtlich begrenzt. In *Griechenland* sieht man sie fast gar nicht. M. MAYER und NAUCK sahen sie auf einer Expedition nach dem Kaukasus fast in jedem Falle eines Bezirkes in *Aserbeidshan*, dagegen nie unter den Fällen, die in *Tiflis* beobachtet wurden, wo die Bevölkerung besser ernährt schien.

Bei hohem Fieber sind Bäder empfehlenswert, evtl. die bekannten Antipyretica, meist ist aber keine Medikation notwendig, da die Anfälle gewöhnlich nur von kurzer Dauer sind.

Gegen die *verschiedenen Komplikationen* müssen die dabei in Frage kommenden therapeutischen Mittel verabfolgt werden, und bei ursächlicher Beziehung der Komplikationen zur Kala-Azar muß die Antimonbehandlung fortgesetzt werden. Beim *Cancrum oris* oder *Noma* ist neben der Antimonbehandlung eine örtliche Behandlung mit einer Mischung von Trichloressigsäure und Glycerin (1 : 8) zu empfehlen, indem ein mit dem Mittel getränkter Wattebausch auf die Wunde gelegt und jede 12. Stunde erneuert wird. Auch lokale Betupfung mit kolloidalem Silber soll gute Erfolge geben, ebenso kommt Salvarsan dabei in Frage. Wichtig sind Mundspülungen mit antiseptischen Lösungen (Chinosol, Trypaflavin usw.), evtl. können damit auch Berieselungen des Hautbrandes vorgenommen werden. Wenn auch die meisten Nomafälle tödlich verlaufen, so kommt es doch gelegentlich zu einer Heilung. Eine Leukocytose, die evtl. eintritt, ist als prognostisch günstig zu werten.

Bei *Blutungen* sind die bekannten Hämostyptika, z. B. Clauden, Sangostop, Serum, Calcium lacticum, Gelatine und Vitamin C-Präparate (Cebion), evtl. Bluttransfusionen anzuwenden.

### VIII. Pathologische Anatomie.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Kala-Azar sollen hier nur kurz besprochen werden. Wie bei den Parasiten selbst und den klinischen Krankheitsbildern bestehen zwischen der pathologischen Anatomie von *Indischer* und *Mittelmeer-Kala-Azar* keine Unterschiede.

Die pathologischen Veränderungen betreffen vor allem das reticuloendotheliale System, das bei der Krankheit sich in einem starken Aktivitäts- und Hyperplasiezustande befindet. Die eintretenden Veränderungen sind im allgemeinen auf die örtliche Einwirkung der Parasiten zurückzuführen. In geringerem Grade scheint es sich um Fernwirkung derselben zu handeln, indem die Veränderungen durch die eintretende Anämie entstehen.

bar. Im Laboratorium kann auch im Winter — unter geeigneten Temperatur- und Feuchtigkeitsbedingungen — eine Entwicklung erzielt werden.

Die Entwicklung der Leishmanien im *Phlebotomus* geht folgendermaßen vor sich, wie die Untersuchungen von SHORTT, BARRAUD und CHRISTOPHERS u. a. gezeigt haben.

Mit dem aufgesogenen Blut gelangen die Leishmanien in den Magen. Sie stammen wahrscheinlich aus der Haut von Hunden und, nach den Befunden von BENHAMOU, des Menschen, wo sie sich in größerer Anzahl als im Blute finden. Im Magen kommt es bald zur Vermehrung, die Leishmanioformen vergrößern sich, vom 2. Tage kommt es zu einer beginnenden Geißelbildung, am 3. finden sich typische, begeißelte Leptomonasformen. Der Magenwand sitzen mehr eiförmige, ovale, begeißelte Formen an, die die Vermehrungsformen darstellen, dagegen werden im Lumen mehr langgestreckte, schlanke Formen gefunden. Am 4. Tage kommt es zu einer Überfüllung der vorderen Magenpartien durch Wanderung nach dem Oesophagus, am 5. Tage kommt es zu einer geringen Durchwanderung des Oesophagus nach dem Pharynx und durch die Mundhöhlenarmatur nach dem Stechrüssel hin, wo sie am 7.—8. Tage nachweisbar sind.

Nach einer zweiten Blutmahlzeit, im allgemeinen nach 4—5 Tagen, sterben die Parasiten nicht ab, sondern es kommt im Gegenteil zu einer verstärkten Vermehrung und Wanderung nach vorn in Richtung des Stechrüssels, so daß eigentlich erst, wenn die Sandfliege zum dritten Male sticht, reichlich Leptomonaden mit dem Speichel in die Haut des Warmblüters entleert werden, um diesen zu infizieren. Die Eigentümlichkeit der Nichtabtötung der Kala-Azar- und Orientbeule-Leptomonaden durch eine zweite Blutmahlzeit stellt das Charakteristicum gegenüber anderen, gewöhnlichen Leptomonaden — die gelegentlich natürliche Phletomenparasiten sind — dar. Letztere wandern nach der zweiten Blutmahlzeit in Richtung des Afters und werden mit dem Kote ausgeschieden, ihre Vermehrung wird unterbrochen, dagegen teilen sich erstere bis zum Lebensende der Mücke fort.

Trotz dieser genau studierten Entwicklung der *L. donovani* im *Phlebotomus* ist es, trotz einer Reihe von Versuchen, bisher nie gelungen, menschliche Freiwillige zu infizieren. Auch ist es trotz Verwendung von Tausenden von Laboratoriumstieren nur 4mal gelungen, Hamster durch den Stich von infizierten *Ph. argentipes* zu infizieren.

SHORTT, SMITH, SWAMINATH und KRISHNAN (1931) gelang die Infektion eines Hamsters, nachdem derselbe dem Stich von infizierten *P. argentipes* vor 17 Monaten ausgesetzt wurde. NAPIER, SMITH und KRISHNAN (1933) fanden 2 weitere Hamster, 400 Tage nach dem Stich, infiziert, bei einem dritten wurden 435 Tage nach dem Stich der Sandfliegen Leishmanien festgestellt.

Trotz dieser geringen, im Tierexperiment gelungenen, Übertragungen müssen die Phlebotomen als die wahrscheinlichen Überträger der Kala-Azar angesehen werden, denn die Leishmanien entwickeln sich in keinem anderen Insekt in so charakteristischer Weise. Auch sprechen die Lebensgewohnheiten der Sandfliegen, die später in Kürze erörtert werden, und die geographische Verbreitung der für die *L. donovani* besonders empfänglicher Arten, im Vergleich zu der menschlichen und Hunde-Kala-Azar, sehr für diese Annahme.

Wodurch erklären sich nun die Mißerfolge der experimentellen Übertragungsversuche?

Sicher ist die natürliche Resistenz der gestochenen Personen gegen die Krankheit von Bedeutung. Nach KNOWLES besitzen die meisten Menschen eine natürliche Immunität gegen Kala-Azar und es erkranken durchaus nicht alle Infizierten manifest. Die Parasiten verbleiben nach der Infektion im Körper und erst nach Herabsetzung der Widerstandskraft des Organismus, z. B. durch eine schwere Malaria, Typhus usw. kommt es zu einer Vermehrung derselben und Krankheitserscheinungen.

Weiter sind die Mißerfolge, wie auch WITTINGHAM betont, dadurch zu erklären, daß mindestens 7 Tage, bis zur vollkommenen Entwicklung und Infektiosität der Parasiten im Phlebotomus, notwendig sind. Erst nach dieser Zeit, nachdem eine 2. Blutmahlzeit aufgenommen wurde, finden sich genügend Parasiten im Stechrüssel. Die mittlere Lebensdauer der Sandfliegen beträgt 14—16 Tage und es werden höchstens 3—4 Blutmahlzeiten bis zum Tode aufgenommen. Damit eine Übertragung erfolgen kann, muß sich die Mücke meist schon bei der ersten Blutmahlzeit infizieren. Der Phlebotomus kann also unter günstigsten Bedingungen 6—7 Tage infektiös sein. Infiziert er sich nicht gleich bei der ersten,



Abb. 10. Phlebotomus sp. Weibchen.  
Photographie nach Zeichnung.  
(Nach NEUMANN-MAYER.)

spätestens bei der 2. Blutmahlzeit, dann besteht kaum die Möglichkeit, das er noch übertragen kann. NAPIER beobachtete, daß nur während einer sehr kurzen Zeit im Jahr, meist gegen Ende des Sommers, für 2—3 Monate, die Phlebotomen lange genug leben, um 3 oder mehrere Blutmahlzeiten aufzunehmen. Während der übrigen Monate des Jahres begnügen sie sich, wenn überhaupt Generationen vorkommen, mit 2 oder sogar nur einer. Diese Beobachtung stimmt auch zeitlich mit dem Auftreten der meisten Kala-Azarfälle überein, denn, wenn angenommen wird, daß im Beginne des Herbstes die Krankheit durch die Phlebotomen übertragen wird, dann erklärt sich, daß bei einer mehrmonatigen Inkubation Ende des Winters bzw. Anfang des Frühjahrs die meisten Fälle zuerst beobachtet werden.

Kurz muß noch die Biologie der Phlebotomen gestreift werden.

Wie bei den Anophelen stechen nur die *Weibchen* (s. Abb. 10), die Männchen ernähren sich von Pflanzensäften und anderer vegetabilischer Nahrung. Die verschiedenen Spezies bevorzugen zur Blutmahlzeit verschiedene Tiere.

Die Spezies *Minutus* sticht fast ausschließlich Kaltblüter (Geckos, Eidechsen usw.); die Spezies *Argentipes* Rinder, Menschen, weniger Hunde, Katzen, Schafe, Ziegen; die Spezies *Major* und *Perniciosus* scheinbar Menschen und Hunde, wenn auch bisher noch ungenügende Untersuchungen vorliegen.

Etwa 24 Stunden nach der Blutmahlzeit — nach erfolgter Kopulation — werden die Eier abgelegt. Die Eiablage schwankt zwischen 6—50. Als Brutplätze werden Schutt- und Abfallhaufen, mit Schmutz gefüllte Ritzen und Ecken usw. benutzt, so daß sich hieraus die äußerst schwierige Bekämpfung der Sandfliegen ergibt. Aus den Eiern entwickeln sich nach meist 9 Tagen die Larven, die 4 Stadien, von denen jedes etwa 6 Tage dauert, durchmachen und sich dann verpuppen. Aus den Puppen schlüpft nach ungefähr 9 Tagen die Imago. Die Larven ernähren sich von dem organischen Material der Schutthaufen. Nach WITTINGHAM beträgt der ganze Zyklus etwa 6 Wochen. Etwa 24 Stunden nach dem Schlüpfen sticht das Weibchen.

Die Flugweite der Phlebotomen ist äußerst begrenzt. Dadurch erklärt sich auch die begrenzte Verbreitung der Kala-Azar. Es handelt sich weniger um

Fliegen, sondern vielmehr um ein seitliches Hüpfen. In oberen Stockwerken, in trockenen und lichtreichen Räumen werden wenig Mücken angetroffen, dagegen vielmehr in dunkeln, feuchten Zimmern.

Die Frage, wo sich die Phlebotomen während des Tages aufhalten, ist bisher noch nicht endgültig geklärt. Bei den verschiedenen Arten scheinen Unterschiede vorzukommen.

Auf *Kreta* schien mir *Ph. major* sich nicht in den Räumen, in denen er sticht, aufzuhalten, sondern während des Tages vielmehr feuchte, ziemlich dunkle, unbewohnte Keller aufzusuchen. In solchen fanden sich zahlreiche Weibchen, teils mit frisch aufgenommenem Blut. An den Wänden der Häuser und der Höfe des stark mit Kala-Azar durchseuchten Viertels *Haggios Ioannis* wurden während und kurz nach der Dämmerung reichlich *Ph. major* nachgewiesen, dagegen fanden sich zu dieser Zeit noch sehr wenige in den Häusern. Gegen Mitternacht fanden sich zahlreiche in den Häusern. Ähnliche Beobachtungen machten ADLER und THEODOR. Dagegen werden nach CAMINOPETROS auch während des Tages zahlreiche Individuen in den Schlafräumen gefunden. PAPADAKIS fand verschiedene Zahlen und glaubt, daß die Verteilung von den Licht- und Feuchtigkeitsverhältnissen abhängt.

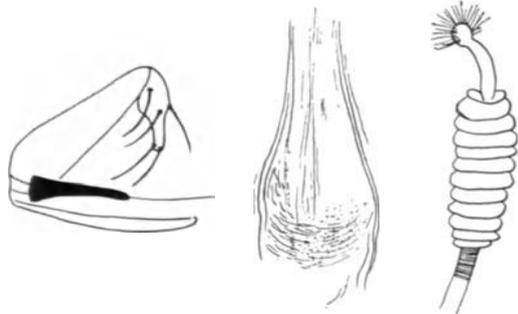


Abb. 11. Charakteristica von *Phlebotomus major*. schematisch. Linke Abbildung männliches Genitale. Mittlere Abbildung Pharynx (Weibchen). Rechte Abbildung Spermatheke (Weibchen). (Orig.)

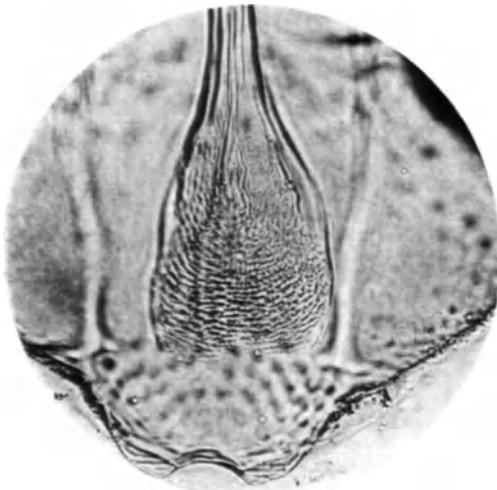


Abb. 12. *Phlebotomus major*. Pharynx. Weibchen. Eigene Photographie.



Abb. 13. *Phlebotomus major*. Männliche Genitalorgane. Eigene Photographie.

Die für die Übertragung der Kala-Azar verdächtigen Phlebotomen werden in den Endemiegebieten nur immer in den Bezirken und Stadtteilen nachgewiesen, in denen auch die Krankheit verbreitet ist.

Nach SINTON deckt sich in *Indien* die Verbreitung von Kala-Azar und *Ph. argentipes*. Nach NAPLIER und den anderen Autoren der Kala-Azar-Kommission Indiens findet sich in *Calcutta* *Ph. argentipes* und *Ph. minutus* in den Kala-Azar-verseuchten Stadtteilen, dagegen in den Kala-Azar-freien nur *Ph. minutus*, nicht *Ph. argentipes*. MAYER und MALAMOS,

ebenso ADLER und THEODOR fanden in *Canea* auf *Kreta*, das Ph. major sich auf die Stadtteile beschränkt, in denen menschliche und Hunde-Kala-Azar vorkommen, nicht dagegen in den Kala-Azar-freien, teils mit Orientbeule stark verseuchten Gebieten vorkommt. PAPANTONAKIS wies in einer Reihe von Dörfern der Provinz *Messinia* (*Griechenland*), in denen Kala-Azar vorkommt, eine große Anzahl von Ph. major nach, dagegen keine oder nur ganz geringe Zahlen in Kala-Azar-freien Dörfern.

Die oben beschriebenen Beobachtungen und Untersuchungen zeigen, daß die Phlebotomen mit großer Wahrscheinlichkeit als Kala-Azar-Überträger zu verdächtigen sind.

In den Endemiegebieten muß nicht nur der Hygieniker, sondern auch der Kliniker über die Unterscheidung der verschiedenen Spezies wenigstens etwas orientiert sein, damit er der Bevölkerung Richtlinien zur Bekämpfung geben kann. Die Unterscheidung der verschiedenen Spezies, die hier nicht näher ausgeführt werden kann, ist nicht schwierig und kann, wie ich aus praktischer Erfahrung sagen kann, leicht erlernt werden. Vor allem sind die Genitalorgane (s. Abb. 11 u. 13), der Pharynx (s. Abb. 11 u. 12), die Mundhöhlenarmatur für die Differenzierung der verschiedenen Spezies zu untersuchen.

Es ist zu hoffen, daß durch weitere Untersuchungen die Übertragungsweise der Krankheit in kurzer Zeit vollkommen geklärt wird.

## X. Vorbeugende Bekämpfungsmaßnahmen.

Wie schon von anderen Autoren angenommen, glaube auch ich, daß die Bedeutung der Kala-Azar, wegen der scheinbar relativ kleinen Zahl der Fälle, meist stark unterschätzt wird. Wie wiederholt oben bemerkt wurde, werden in vielen Ländern immer wieder neue Herde der Krankheit beschrieben, und es erscheint durchaus möglich, daß durch infizierte Hunde, eventuell auch Menschen, die Krankheit in den nächsten Jahren in bisher unverseuchten Gebieten auftritt.

Zur Eindämmung der Krankheit müssen natürlich sämtliche erkrankten Menschen behandelt werden. Daneben glaube ich, daß man nach gesunden menschlichen Parasitenträgern, ohne manifeste klinische Erscheinungen, suchen muß.

Gegen die vermutlichen Überträger, die *Phlebotomen*, vorzugehen, ist außerordentlich schwierig. Die vollkommene Vernichtung ihrer Brut wird wohl unmöglich sein. Man kann aber durch entwickelte hygienische Maßnahmen, Anlegung der Schutt- und Abfallhaufen weit außerhalb der Städte und Dörfer, Vermeidung jeglicher Schutt-, Abfall- und Schmutzansammlungen in den Endemiegebieten, deren Straßen, Gärten und Feldern, sicherlich einiges erzielen. Große Reinlichkeit in den Häusern selbst, ist von großer Bedeutung. Durch tägliche abendliche Verstäubungen von Flit und ähnlichen Mitteln, bei der ärmlichen Bevölkerung durch Formalinverstäubungen, können die Phlebotomen in den Schlafräumen stark vermindert werden. Diese Mittel sind aber nur kurze Zeit wirksam, da die Sandfliegen während des Nachts erneut in die Räume einschwärmen, was leicht durch die offenen Fenster der Schlafräume dieser Gegenden erfolgen kann. Moskitonetze sind sehr zu empfehlen, müssen aber wegen der Kleinheit der Phlebotomen sehr engmaschig sein, was natürlich in heißen Klimaten sehr störend empfunden wird.

### Kampf gegen die Kala-Azar, bedeutet Kampf gegen die Hunde.

In den Endemiegebieten wäre es am zweckmäßigsten, vollkommen auf *Hunde* zu verzichten. Bei strengen Regierungsmaßnahmen wäre dieses durchaus

möglich, zumal die Hunde meines Erachtens, wie ich z. B. auf *Kreta* beobachten konnte, für das Leben der Bevölkerung nicht unbedingt notwendig sind. Kann zu dieser Maßnahme nicht geschritten werden, dann ist der Besitz von Hunden mit einer hohen Steuer zu belegen, so daß zumindest ihre Zahl eingeschränkt wird und dadurch auch eine genaue Registrierung der Hunde ermöglicht wird. Hunde, die aus anderen Gegenden kommen, müssen von Tierärzten auf ihren Gesundheitszustand untersucht werden.

In größeren Endemiegebieten scheint es mir sehr zweckmäßig zu sein, wenn mindestens jährlich, am besten Ende des Frühjahres bzw. Beginne des Sommers, sämtliche Hunde, ungefähr nach der Technik mit der ich auf *Kreta* arbeitete, untersucht werden. Sämtliche erkrankten Tiere müssen getötet werden. Die Untersuchung, die natürlich zeitraubend ist, darf sich nicht auf krank aussehende Tiere beschränken, sondern muß alle Hunde umfassen.

Die *Kala-Azar* muß weiter, wie bereits in *Italien*, *meldepflichtig* sein, und sofort nach Bekanntwerden eines neuen Falles die Hunde des Hauses des Erkrankten und seiner Umgebung untersucht, eventuell für längere Zeit in Quarantäne genommen werden. Sämtliche erkrankten und verdächtigen Hunde sind zu töten, da bis heute die Behandlung mit Antimon noch keine eindeutigen Resultate ergeben hat.

Weiter ist die Bevölkerung aufzuklären und besonders darauf hinzuweisen, daß bei spontaner Erkrankung ihrer Hunde, dieselben sofort zur Untersuchung vorgeführt werden müssen.

Nur durch *radikale Maßnahmen* kann der Kampf gegen die *Kala-Azar* erfolgreich durchgeführt werden. Es ist zu hoffen, daß von vielen Regierungen strenge und wirksame Maßnahmen zu ihrer Bekämpfung ergriffen werden.

### Zusammenfassung.

Die *Kala-Azar*, eine in *Indien* besonders Erwachsene, in *China*, im *asiatischen Rußland* und in den *Mittelmeerländern* vorwiegend Kinder befallende Krankheit, kommt in vielen endemischen Regionen vor, und da immer wieder Fälle auch in Gegenden erkranken, wo die Krankheit nicht heimisch ist, nachdem sie sich in einem Endemiegebiet infiziert haben, meist nicht diagnostiziert werden und sterben, muß die Krankheit nicht nur dem Tropenarzt, sondern auch jedem Kliniker bekannt sein.

Bisher ist die Krankheit aus jedem der am *Mittelmeer* liegenden Ländern *Europas*, *Asiens* und *Afrikas* mit Ausnahme der *Türkei*, beschrieben. *Italien*, *Griechenland* und *Spanien* sind die am stärksten verseuchten Länder. In den letzten Jahren werden immer wieder neue endemische Herde festgestellt.

Die anfänglich angenommene Verschiedenheit zwischen *indischer* und *Mittelmeer-Kala-Azar* besteht nicht zu Recht, sondern es handelt sich bei beiden um dieselbe Krankheit. Der Krankheitserreger der *Mittelmeer-Kala-Azar*, *L. infantum* benannt, ist mit der *L. donovani* identisch, so daß die erste Bezeichnung überflüssig ist.

Der Krankheitsverlauf wird in 3 Stadien, Initial-, Akme- und terminales Stadium, eingeteilt. Der Verlauf ist meist außerordentlich chronisch und nur selten subakut bzw. akut. Ohne Therapie ist die Prognose meist sehr schlecht. Die Möglichkeit des Vorkommens ganz leichter Erkrankungen bei natürlich

widerstandsfähigen Personen wird erwogen und vorgeschlagen, besonders in der Umgebung erkrankter auf solche zu fahnden.

Die Krankheitssymptome des Initialstadiums sind äußerst uncharakteristisch. Fieber, beginnende Milz-, manchmal Leberschwellung, gastrointestinale Symptome, beginnende Abmagerung, manchmal schon Blutveränderungen werden am häufigsten festgestellt.

Im Acemestadium sind die Symptome voll ausgeprägt, die Krankheit besonders durch ein uncharakteristisches, manchmal täglich 2- oder mehrgipfeliges Fieber, einem meist sehr ausgedehnten Milztumor, eine Leberschwellung, blasse, manchmal schwärzliche Hautfarbe, starke Kachexie, gewisse Apathie, Anämie, Leukopenie mit Lympho- und Mononukleose charakterisiert. Diarrhöen, die manchmal blutig sind, wie überhaupt eine hämorrhagische Diathese, Hautgeschwüre, Ödeme, Lymphknotenschwellungen kommen vor.

Im terminalen Stadium nehmen die Symptome des Vorangegangenen weiter zu. Die Kachexie hat extreme Grade erreicht. Das Fieber ist meist höher und kontinuierlicher. Manchmal verkleinert sich kurz vor dem Tode der große Milztumor.

Als Komplikationen kommen besonders Cancrum oris (Noma), septische Eiterungen, Hämorrhagien der verschiedensten Organe, Bronchitis, auch Bronchopneumonien, krupöse Pneumonie, Pleuritis, Glottisödem, Leberabsceß, Nephritis, Cystitis, Leptomeningitis und Agranulocytose vor.

Die Krankheit kann mit Ankylostomiasis, Schistosomiasis, Maltafieber, Typhus und Paratyphus, Poliomyelitis acuta, Tuberkulose, Malaria u. a. kombiniert sein.

Als Nachkrankheiten kommen chronische splenomegale Anämien, Ikterus, Lebercirrhose und in *Indien* das Post-Kala-Azar-Hautleishmanoid vor. Im *Mittelmeer*-Gebiet ist letzteres noch nicht beschrieben, auf *Kreta* sah ich 2mal bei Geheilten depigmentierte Hautstellen, die angeblich nach der Heilung aufgetreten waren und möglicherweise ein beginnendes Hautleishmanoid darstellten.

Die Differentialdiagnose ist oft schwierig. Malaria, Typhus, Paratyphus, Maltafieber, Anaemia splenica, Anaemia graeca, familiäre hämolytische Anämie werden besonders mit der Krankheit verwechselt.

Die Diagnose ist durch den Parasitennachweis zu sichern. Derselbe kann mikroskopisch oder kulturell im zirkulierenden Blute oder am sichersten durch Untersuchung des Milzsaftes nach Milzpunktion, einem nicht ungefährlichen Eingriff, auch durch Untersuchung von Leber- und Knochenmarkspunktat (nur bei Kindern), in neuester Zeit durch Untersuchung von Abstrichen der Haut, wo auch beim Menschen Leishmanien in großer Anzahl vorkommen können, erbracht werden. Von den serologischen Proben ist die Antimon- und Formol-Gelreaktion am zuverlässigsten, die anderen Proben werden heute kaum mehr angewandt.

Therapeutisch sind Verbindungen des Antimons das Spezificum. Neben dem ursprünglich verwandten *Brechweinstein* ist heute *Neostibosan* am wirksamsten und ungefährlichsten, *Ureastibamin* vielleicht noch wirksamer aber toxischer. Auf eine Allgemeinpflege ist besonders Wert zu legen. Frische Luft, gute Ernährung, reichliche Vitaminzufuhr, sind neben dem Antimon nicht zu vergessen. Durch die Therapie heilen heute fast ausnahmslos sämtliche Fälle, die nicht erst

im terminalen Stadium und weit reduzierten Ernährungszustande zur Behandlung kommen. Große Dosen sind notwendig, damit nicht antimonresistente Stämme entstehen. Die *Mittelmeer*-Kala-Azar scheint resistenter als die *indische* gegen die Behandlung zu sein.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen sind besonders am retikulo-endothelialen System ausgeprägt. Das R. E. S. hyperplasiert und dessen Zellen werden förmlich von Parasiten überschwemmt.

Die *Epidemiologie* der Kala-Azar ist noch nicht endgültig geklärt.

Im *Mittelmeer*-Gebiet sind *Hunde*, die an der Leishmaniose, oft in einem sehr hohen Prozentsatze, erkranken, als Virusreservoir zu betrachten. Abmagerung, Haarausfall, Eczema furfuraceum und Hautgeschwüre, Keratitis sind die wichtigsten Erscheinungen. Dieselben können aber auch vollkommen fehlen, da völlig gesund erscheinende Hunde oft infiziert sind. Neben den inneren Organen lokalisiert sich die Leishmaniose vor allem in der Haut, selbst wenn dieselbe makroskopisch vollkommen normal aussieht. Das Verbreitungsgebiet von menschlicher und Hunde-Kala-Azar deckt sich im *Mittelmeer*-Gebiet fast überall. In *Kanea* auf *Kreta* kommt die Erkrankung, wie ich beweisen konnte, fast nur in den Stadtteilen vor, in denen menschliche Fälle beobachtet werden. Oft werden erkrankte Menschen und Hunde in demselben Hause festgestellt.

Die Übertragung erfolgt sehr wahrscheinlich durch bestimmte Phlebotomenpezies. In *Indien* wird *Ph. argentipes*, in *China* *Ph. major* var. *chinensis*, im *Mittelmeer*-Gebiet *Ph. major* und *Ph. perniciosus* beschuldigt. In mehreren Endemiegebieten, z. B. in *Kanea*, wie ich bestätigen konnte, findet sich *Ph. major* nur in den verseuchten Stadtteilen, nicht dagegen in den Kala-Azar-freien. Auch Wanzen, Flöhe, Milben, Stubenfliegen, Stechmücken, Zecken sind beschuldigt, es scheint aber höchstens durch einige unter ihnen gelegentlich eine mechanische Übertragung der Krankheit zu erfolgen.

Die Möglichkeit der direkten Übertragung von Mensch zu Mensch wird von einigen Autoren angenommen; meines Erachtens stellt sie aber nicht die Regel dar.

Neben der Behandlung erkrankter Menschen, dem Fahnden auf Parasitenträger, muß, da die Vernichtung der Phlebotomen unmöglich ist, der *Kampf gegen die Kala-Azar ein Kampf gegen die Hunde sein*.

Abtöten der erkrankten und verdächtigen Hunde, langdauernde Quarantänemaßnahmen der Tiere aus der Umgebung eines erkrankten, Behandlung der Tiere, jährliche Kontrolle sämtlicher Hunde, hohe Hundesteuer, um die Zahl der Hunde einzuschränken, eventuell völliges Verbot derselben können meines Erachtens zum Ziele führen.

## II. Die asthmatische Reaktion.

Von

JOSEF K. FRIEDJUNG-Wien.

Mit 1 Abbildung.

Inhalt.		Seite
Literatur . . . . .		77
I. Einleitung. Die Bedeutung der asthmatischen Reaktion für Individuum, Familie, Volk, Rasse, Wirtschaft. Wissenschaftlicher Stand und historischer Rückblick		89
II. Pathologische Anatomie des Asthmas . . . . .		92
III. Wesen und Pathogenese der asthmatischen Reaktion . . . . .		93
1. Das Wesen der Krankheit . . . . .		93
2. Pathogenese und Systematik . . . . .		96
a) Vererbungsfragen . . . . .		99
b) Konstitution. Diathesen . . . . .		101
c) Rolle der Allergie. Arzneien, Chemikalien, Gifte . . . . .		103
d) Andere Krankheiten . . . . .		107
Hauterkrankungen S. 107. — Nase, Rachen, Nebenhöhlen S. 108. — Lunge und Bronchialdrüsen S. 109. — Darm S. 109. — Beziehungen zu Tuberkulose und Syphilis S. 110. — Infektionskrankheiten und fokale Infektionen S. 111. — Stoffwechsel. Befunde und Deutung S. 112. — Das endokrine System und das vegetative Nervensystem S. 114. — Wetter, Klima, Boden, Wasserverhältnisse S. 116. — Psyche und Asthma S. 118. Mehrfache Bedingtheit der Anfälle S. 120.		
IV. Klinik der asthmatischen Reaktion . . . . .		121
1. Vorfragen. Systematik . . . . .		121
2. Wann und wie setzt die asthmatische Reaktion ein? . . . . .		123
3. Symptomatologie . . . . .		128
a) Habitus, Allgemeinerscheinungen S. 128. — b) Obere Luftwege S. 128.		
c) Lunge S. 129. — d) Herz S. 130. — e) Blut S. 131. — f) Thoraxdeformitäten S. 133. — g) Verhalten der Nerven S. 133. — h) Die Haut S. 133. — i) Besondere Einzelheiten S. 134.		
V. Die Diagnose. Ursachenerforschung. Differentialdiagnose . . . . .		134
VI. Prognose . . . . .		138
VII. Prophylaxe und Therapie . . . . .		140
1. Therapie des Anfalls . . . . .		141
2. Ätiologische Behandlung des Asthmas . . . . .		144
3. Spezifische Behandlung . . . . .		147
4. Unspezifische Behandlung . . . . .		150
5. Metaspezifische Behandlung mit Tuberkulin und Pepton . . . . .		152
6. Fiebertherapie . . . . .		153
7. Röntgen- und andere Strahlentherapie . . . . .		154
8. Operative Therapie . . . . .		155
9. Übungstherapie . . . . .		157
10. Unerwünschte Therapiefolgen . . . . .		157
11. Psychotherapie . . . . .		157

## Literatur.

- ACHARD et FLANDIN: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1914/20**. Zit. bei URBACH.
- ACUÑA y GARRAHAN: Die Beziehungen des Asthmas zu Tuberkulose und Lues. Arch. lat.-amer. Pediatr. **17**, 2. Zit. Zbl. Kinderheilk. **15**, 248.
- ADELSBERGER: Zur Praxis der allergischen Erkrankungen im Kindesalter. Kinderärztl. Prax. **3**, 97 (1932).
- Überempfindlichkeitskrankheiten. Theoretischer Teil. Beih. Med. Klin. **1927 I**.
- ALEXANDER: J. Allergy **4** (1932). Zit. bei KÄMMERER.
- ALLAN: Some recollections on asthma, with a few suggestions as to its treatment in childhood. Glasgow med. J. **1935**, 124, 235. Zit. Zbl. Kinderheilk. **31**, 541.
- AMELUNG: Die Bedingungen der klimatischen Beeinflussung des Asthma bronchiale. Med. Welt **1936**, Nr 11.
- ANCONA: Policlinico, sez. med. **1923**, No 2. Zit. bei KÄMMERER.
- ASCOLI e FUGINOLI: Effeti della irradiazione dell'ipofisi nell'asma bronchiale. Riv. med. **36**, 28. Ref. Zbl. Kinderheilk. **10**, 57.
- AULD: Brit. med. J. **1921**, 696. Zit. bei KÄMMERER.
- Results of the pepton treatment of asthma. With a note on the treatment in certain pathologically allied conditions. Brit. med. J. **1920**, 3095.
- Lancet **1931 I**, 804. Zit. bei KÄMMERER.
- BAAGØE: Beiträge zur Kenntnis des Asthmas, besonders bei Kindern. Bibl. Laeg. (dän.) **118**, Dez. Ref. Zbl. Kinderheilk. **20**, 601.
- Untersuchungen über Asthma, besonders bei Kindern. Klin. Wschr. **1928 I**, 507.
- Eosinophil cells in the blood of normal and of asthmatic child. Amer. J. Dis. Childr. **35**, 2.
- Cutane Proteinreaktion bei Asthma bronchiale. Ugeskr. Laeg. (dän.) **85**, 13. Ref. Zbl. Kinderheilk. **20**, 348.
- The pathogenesis of anaphylactic asthma. Acta paediatr. (Stockh.) **3**, 3—4.
- Pathogenese des anaphylaktischen Asthmas. Ugeskr. Laeg. (dän.) **86**, 31. Ref. Zbl. Kinderheilk. **17**, 463.
- Prurigo-Besnier bei Asthma. Ugeskr. Laeg. (dän.) **86**, 33. Ref. Zbl. Kinderheilk. **17**, 468.
- Investigation on the Pirquet and Wassermann reaction in asthmatic children. Brit. J. Childr. Dis. **25**, 292.
- BAAR: Allergische Eosinophilie. Mschr. Kinderheilk. **37**, 444 (1927).
- BACMEISTER: Lehrbuch der Lungenkrankheiten, 2. Aufl. Leipzig: Georg Thieme 1921.
- BAKER: Incidence of protein sensitization in the normal child. Amer. J. Dis. Childr. **19**, 2 (1920).
- BANDELIER u. RÖPKE: Klinik der Tuberkulose, 4. Aufl. Zit. bei KÄMMERER.
- BAUER, J.: Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten, 3. Aufl. Berlin: Julius Springer 1924.
- BAUER-ALBRECHTSON: Some observations on bronchial asthma in children. Acta paediatr. (Stockh.) **17**, Suppl., Nr 1, 307.
- BEAUJARD et LE GOFF: Asthmes infantiles traités par la radiothérapie. Bull. Soc. Radiol. méd. France **14**, 129. Ref. Zbl. Kinderheilk. **20**, 208.
- BENSCH: Asthmafürsorge und Nordsee. Beitr. Klin. Tbk. **75**, 498 (1930).
- BERGAMINI: Su di una sindrome asmatica a carattere familiare. Boll. Soc. ital. Pediatr. **1**, 207. Zit. Zbl. Kinderheilk. **27**, 667.
- BERGER u. HANSEN: Klinische Studien über allergische Krankheiten. Asthma bronchiale infolge von Empfindlichkeit gegen Pilzsporen. Dtsch. Arch. klin. Med. **173**, 469 (1932).
- BERNTON: J. amer. med. Assoc. **95**, 189 (1930). Zit. bei KÄMMERER.
- BESANÇON et JACQUELIN: Asthme et fièvre. Presse méd. **1931 II**, 1685.
- BESSAU: Ref. Dtsch. med. Wschr. **1934 II**, 1819.
- BICHLER, DE: Le traitement de l'asthme par l'entero-antigène du prof. DANYCZ. Arch. Méd. Enf. **26**, 11. Zit. Zbl. Kinderheilk. **16**, 270.
- Einige Worte über die Asthmaperbehandlung bei Kindern mit dem Entero-Antigen DANYCZ. Pediatr. polska **4**, 1. Ref. Zbl. Kinderheilk. **18**, 102.
- BICKEL: Das Asthma und seine Behandlung. München: Otto Gmelin 1925.
- BIVINGS: Fatal bronchial asthma in a ten months infant. Arch. of Pediatr. **45**, 369 (1928).

- BLACKFAN: A consideration of certain aspects of protein hypersensitiveness in children. Amer. J. med. Sci. **1920**, 341. Ref. Zbl. Kinderheilk. **10**, 164.
- BLECHMANA et DELTHIL: Opium en thérapeutique infantile. Rev. Méd. **45**, 1061 (1928).
- BLUM: Asthma bronchiale als allergische Erkrankung. KRAUS-BRUGSCH, 4 Erg.-Bed.
- BONNAMOUR et DUQUAISE: Presse méd. **1922**, 19, 386. Zit. bei KÄMMERER.
- BORCHARDT: Kongr. inn. Med. 1928. Zit. bei HANSEN.
- BOUVEYRON: C. r. Soc. Biol. Paris **1922**, 19. Zit. bei KÄMMERER.
- BRAY: The asthmatic child. Arch. Dis. Childh. **5**, 287.
- The hypochloridria of asthma in childhood. Quart. J. Med. **24**, 181. Ref. Zbl. Kinderheilk. **25**, 394.
- The allergie child. Brit. J. Childr. Dis. **29**, 1 (1932).
- BROWN: Ref. von LEO-WOLFF. Zbl. Kinderheilk. **10**, 476.
- BUCHANAN: Amer. J. med. Soc. **1923**, 165. Zit. bei KÄMMERER.
- BUENGNER, v.: Einige statistische Angaben über das Asthma bronchiale. Med. Woche **1931 II**, 1776.
- BÜRGER: Kongr. inn. Med. 1926, Disk. zum Vortrag KLEWITZ.
- BURCKHARDT: Dauerresultate klimatischer Kuren bei kindlichem Asthma. Schweiz. med. Wschr. **1930 I**, 149.
- BURFESS: Brit. J. Dermat. **45**, 333 (1933). Zit. bei URBACH.
- CAHN: Die Tuberkulinbehandlung bei Asthma. Jb. Kinderheilk. **103**, 143 (1923).
- CASOTTO: Die Behandlung von Asthma, Bronchorrhöe, Drüsenaffektionen und schwächender Krankheitszustände mit FERRANScher Lymphe. Med. Niñ. **31**, 293. Ref. Zbl. Kinderheilk. **25**, 504.
- CHIKAGO: Bericht der Ortsgruppe. Z. psychoanal. Pädag. **1936**, 203.
- CHOBOT: The incidence of sinusitis in asthmatic children. Amer. J. Dis. Childr. **39**, 257. Ref. Zbl. Kinderheilk. **24**, 395.
- Asthma in children. Ananalysis of eighty-four cases. Amer. J. Dis. Childr. **45**, 25.
- CLARK and BURT: Bronchial asthma in children. Arch. of Pediatr. **47**, 387.
- CLARKE: J. amer. med. Assoc. **89** (1927). Zit. bei KÄMMERER.
- COBE: J. Allergy **1930**, 1. Zit. bei KÄMMERER.
- COCA: Anaphylaxis and Allergy. J. of Immun. **5**, 363 (1922).
- COMBY: Diskussion. Ref. Zbl. Kinderheilk. **12**, 202.
- L'asthme chez les enfants. Progrès méd. **51**, 19.
- Note sur l'asthme infantile. Bull. Soc. Pédiatr. Paris **23**, 5—6; Arch. Méd. Enf. **28**, 12.
- CONYBEARE: Guy's Hosp. Rep. **81**, 453. Zit. bei KÄMMERER.
- COOKE: Asthma in children, its causes and treatment. J. amer. med. Assoc. **102**, 356.
- Studies in specific hypersensitiveness IV. New etiologic factors in bronchial asthma. J. of Immun. **7**, 119 (1922).
- III. On constitutionell reactions: the dangers of the diagnostic cutaneous test and therapeutic injection of allergens. J. of Immun. **7**, 2; Amer. J. med. Sci. **183**, 300 (1932). Zit. bei KÄMMERER.
- and VAN DER VEER: Human sensibilization. J. of Immun. **1**, 201. Zit. bei STORM VAN LEEUWEN.
- CORDIER: Zit. von ZIPPERLEN.
- COSTA: Zur Lehre vom Asthma bronchiale. Dtsch. med. Wschr. **1922 II**, 1373.
- COVE-SMITH: An unusual case of asthma. Proc. roy. Soc. Med. **21**, 4. Ref. Zbl. Kinderheilk. **22**, 244.
- CUNNINGHAM, A. R.: Treatment of asthma and associated diseases in children. Boston med. J. **186**, 26. Ref. Zbl. Kinderheilk. **16**, 270.
- CUNNINGHAM, T. D.: A source of asthma in children. Radiology **9**, 4. Ref. Zbl. Kinderheilk. **21**, 599.
- CURSCHMANN: Klinisches und Experimentelles über das anaphylaktische Bronchialasthma. Münch. med. Wschr. **1921 I**, 195.
- Über die endokrinen Grundlagen des Bronchialasthmas. Dtsch. Arch. klin. Med. **132**, 362 (1920).
- CZERNY: Über Asthma. Mschr. Kinderheilk. **42**, 117 (1929).
- DANIÉLOPULO: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **41**, 6 (1925). Zit. bei KÄMMERER.
- DANYSZ: Maladies chroniques. Zit. bei KÄMMERER.

- DE BENEDETTI: La cura dell'asma bronchiale con le iniezioni intradermiche di peptone. Clin. ed Igiene infant. **5**, 543.
- DE BESCHE: Amer. J. med. Sci. **1923**, 166. Zit. bei KÄMMERER.
- DEBRÉ et BROCA: Dosage du Calcium sanguin et réflex oculo-cardiaque chez l'enfant asthmatique. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **23**, 5—6. Ref. Zbl. Kinderheilk. **19**, 124.
- DEKKER: Aphorismen zur Asthmafrage. Münch. med. Wschr. **1928 II**, 1123.
- DE MURTAS: Asma e adenopatia tracheo-bronchiale tubercolare. Riv. Pat. e Clin. Tbc. **5**, 286. Ref. Zbl. Kinderheilk. **25**, 614.
- DIEHL u. SCHENK: Allergie und Säure-Basenhaushalt. Naunyn-Schmiedebergs Arch. **159**, 372 (1931).
- DOERR: Die Idiosynkrasien. Handbuch int. Medizin, 2. Aufl., Bd. 4, S. 448. Berlin: Julius Springer 1926.
- Handbuch KOLLE-WASSERMANN, 3. Aufl., Bd. 1, 2, S. 759. 1929.
- DOLAINSKI: Über Sympathikektomie bei Asthma bronchiale. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **42**, 295 (1931).
- DORLÉNCOURT et SPANIEN: Sur quelques faits se rapportant au mode d'action des rayons u.-viol. dans le traitement de l'asthme infantile. Bull. Soc. Pédiatr. Paris **23**, 5—6. Ref. Zbl. Kinderheilk. **26**, 125.
- DREYFUSS-SÉE: L'élément spasmodique dans l'asthme infantile. Acta paediatr. (Stockh.) **16**, 688.
- DRUMMOND: Brit. med. J. **1923**, 320. Zit. bei KÄMMERER.
- DUDAN: Vingt cas d'asthme bronchique traités par la sanocrysine. Schweiz. med. Wschr. **1934 I**, 4.
- DUKE: Allergy. St. Louis 1925.
- DUNDAS-GRANT: Asthma in children relieved by intranasal operation. Lancet **1931 I**, 468.
- DUPREZ et FONTEYNE: Resultat élvigné d'un traitement par rayons u.-viol. dans un cas d'asthme infantile. Ref. Zbl. Kinderheilk. **21**, 361.
- EDEL: Bronchialasthma bei Kindern und Nordseeklima. Z. Bäderkde **2**, 5.
- EHLE: Die Blähungsbronchitis des Säuglings- und Kleinkindesalters. Mschr. Kinderheilk. **30**, 17.
- ELLINGER: Pathologische Physiologie und Pharmakotherapie des Asthma bronchiale. Klin. Wschr. **1931 II**, 1105.
- EMSLIE: Tetany after exercise in an asthmatic relieved by adrenaline. Brit. med. J. **1931**, Nr 3681, 146. Ref. Zbl. Kinderheilk. **26**, 83.
- ENGEL: Asthma und asthmatische Bronchitis. Handbuch der Kinderheilkunde von PFAUNDLER-SCHLOSSMANN, 4. Aufl., Bd. 3, S. 676.
- EPSTEIN: Arch. of Pediatr. **50**, 38. Zit. bei KÄMMERER.
- Tuberculosis (Berl.) **1931**, 186. Zit. bei KÄMMERER.
- ESKUCHEN: Die Pathologie des Asthma bronchiale, insbesondere seine Beziehungen zur Anaphylaxie. Klin. Wschr. **1926 I**, 686.
- FÄRBER: Der Verlauf des Asthmas beim Kinde. Arch. Kinderheilk. **89**, 165 (1930).
- FARAGO: Untersuchungen über die Bakterienempfindlichkeit bei Asthma bronchiale und Rhinitis vasomotoria. Z. exper. Med. **85**, 289 (1932).
- FASCHINGBAUER: Beitrag zur Pathogenese und Anatomie des Asthma bronchiale. Wien. Arch. inn. Med. **1922**, 4.
- FEDERN: Beispiel von Libidoverschiebung während der Kur. Internat. Z. Psychoanal. **1**, 303.
- FEIGIN: Zur Frage der Behandlung des Bronchialasthmas bei Kindern mit der Quecksilber-Quarzlampe. Pediatr. (russ.) **13**, 499 (1929). Ref. Zbl. Kinderheilk. **25**, 141.
- FEILCHENFELD: Asthma bronchiale. Wien. med. Wschr. **1936 I**, 417.
- FEINBERG and OSBORNE: J. amer. med. Assoc. **1932**, 99. Zit. bei KÄMMERER.
- FENICHEL: Über respiratorische Introjektion. Internat. Z. Psychoanal. **17**, 234 (1931).
- Hysterien und Zwangsneurosen, S. 162—168. Wien: Internationaler Psychoanalytischer Verlag 1931.
- FINKELSTEIN: Lehrbuch der Säuglingskrankheiten. Berlin 1934.
- FORDYCE: Observations on asthma in childhood. Lancet **204**, 4.
- FRÄNKEL, E.: Begutachtung bei Fällen von Asthma bronchiale. Med. Klin. **1931**, 1175.
- Allergie und Organerkrankungen beim Asthma bronchiale. Med. Klin. **1933**, 355.

- FRÄNKEL u. LEVY: Versuche zur Verhütung allergischer Krankheiten durch Maskenfilter. *Klin. Wschr.* **1927 I**, 231.
- FREUD, P.: Zur Frage der Diphtheriebehandlung beim Asthmatiker. *Wien. klin. Wschr.* **1935 I**, 54.
- FRIEDJUNG: Die Fehlerziehung in der Pathologie des Kindes. Wien: Julius Springer 1931.
- FRUGONI: Über den gegenwärtigen Stand der Frage des anaphylaktischen Asthma bronchiale. *Beitr. Klin. Tbk.* **61**, 203 (1925).
- FUNK: Die diätetische Behandlung der Allergie. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1934.
- GALUP: Asthme et hémoclasie digestive. *Presse méd.* **9**, 193 (1922).
- GARRAHAN: Über die vermutete Wechselbeziehung zwischen Asthma und Tuberkulose. *Semana méd.* **29**, 1. Ref. *Zbl. Kinderheilk.* **13**, 475.
- GAWBURG: Das Bronchialasthma im frühen Kindesalter. *Sovet. Pediatr.* **1**.
- GIAUME: Adenopatie tracheo-bronchiale ed asma ganglionare. *Pediatr. riv.* **34**, 3.
- GORDON: Über Wesen und Pathogenese des Bronchialasthmas und seine Beziehungen zum Heufieber und anderen Affektionen. *Schweiz. med. Wschr.* **1928 II**, 1110.
- GOTTLIEB: The treatment of bronchial asthma. *J. amer. med. Assoc.* **74**, 14.
- GOULD: *J. amer. med. Assoc.* **1923**, 80. Zit. bei KÄMMERER.
- GRÄVINGHOFF: Die Röntgenbehandlung des kindlichen Asthmas. *Strahlenther.* **42**, 492 (1931).
- GRAFE: Zur Fieberbehandlung des Asthma bronchiale. *Ther. Gegenw.* **74**, 7 (1933).
- GRAFTON TYLER BROWN: *Amer. int. Med.* **6**, 5. Zit. bei KÄMMERER.
- GRAM: *Nord. med. Tidskr.* **2**, 616 (1931). Zit. bei KÄMMERER.
- GRIMM: Welche Klimafaktoren sind für den Asthmatiker von Wichtigkeit? Berlin: Richard Schoetz 1928.
- *Das Asthma.* Jena: Gustav Fischer 1925.
- HABETIN: Über unspezifische Asthmabehandlung mit Paspal. *Ars med.* **1932**, 582.
- HÄBERLIN: Ergebnisse der Thalassotherapie. *Ther. Halbmonatsh.* **35**, 1. Ref. *Zbl. Kinderheilk.* **10**, 317.
- HAIBE: *Rev. belge Sci. méd.* **3**, 564 (1931). Zit. bei KÄMMERER.
- HAJÓS: Die Rolle der Konstitution und Kondition. Faktoren in der Pathogenese des Asthma bronchiale. *Wien. Arch. inn. Med.* **13**, 2.
- Beiträge zur Ätiologie der anaphylaktischen Erkrankungen. *Wien. klin. Wschr.* **1924 I**, 595.
- Über den Einfluß der Röntgenbestrahlung auf den anaphylaktischen Shock, zugleich eine Erklärung der Röntgenbehandlung des Asthma bronchiale. *Z. exper. Med.* **38**, 229 (1923).
- Beiträge zur Pathologie des Asthma bronchiale. 2. Mitt. Die Urobilinogenurie und die hämoklasische Krise. *Z. exper. Med.* **45**, 503 (1925).
- Die Bedeutung der Purinderivate in der Therapie des Asthma bronchiale. *Ther. Gegenw.* **71**, 46 (1930).
- Das kleine Herz der Asthmatiker. *Klin. Wschr.* **1931 II**, 2397.
- u. ENYEDY: Beiträge zur Pathologie des Asthma bronchiale. 1. Mitt. Die Eosinophilie und der Vagustonus. *Z. exper. Med.* **45**, 497 (1925).
- u. KÜRTI: Beiträge zur Pathologie des Asthma bronchiale. 3. Mitt. Untersuchungen über den Harnsäurestoffwechsel. *Z. exper. Med.* **46**, 625 (1925).
- HAMBURGER, FR.: Asthma im Kindesalter. *Wien. med. Wschr.* **1931 II**, 1345.
- HAMBURGER, R.: Erfahrungen mit der Quecksilber-Quarzlampe bei Kindern. *Dtsch. med. Wschr.* **1920 I**, 6.
- HANHART: Erbkrankheit der Idiosynkrasie. *Dtsch. med. Wschr.* **1934 II**, 1110.
- HANSE: Beiträge zum psycho-physischen Asthmaproblem. *Nervenarzt* **1934**, 17.
- Allergie und psycho-physische Konstitution. *Münch. med. Wschr.* **1935 II**, 1985, 2030.
- HANSEN: Analyse, Indikation und Grenzen der Psychotherapie beim Bronchialasthma. *Dtsch. med. Wschr.* **1927 I**, 35.
- Allergie, Anaphylaxie, Idiosynkrasie. *Neue Deutsche Klinik*, Bd. 1, S. 271. 1928.
- Reiz und Erregbarkeit. *Nervenarzt* **1929**, 633.
- Zur Frage der Psychogenese und Organogenese beim allergischen Bronchialasthma und verwandten Krankheiten. *Nervenarzt* **1930**, 513.
- Asthma bronchiale. Sonderband von Immunität, Allergie und Infektionskrankheiten, 1933
- Nahrungsmittel-Allergie (nutritive und alimentäre Allergie). *Ther. Gegenw.* **1933**, 289

- HÁRKANY and MAISEL: J. amer. med. Assoc. **96**, 1843 (1931). Zit. bei KÄMMERER.
- HARKEY: J. amer. med. Assoc. **1922**, 79. Zit. bei KÄMMERER.
- HARNIK: Über eine Komponente der frühkindlichen Todesangst. Internat. Z. Psychoanal. **1930**, 16.
- HECHT: Die Haut als Testobjekt. Berlin: Julius Springer 1925.
- HECKMANN: Nederl. Tijdskr. Geneesk. **1922**, 22; **1923**, 24. Zit. bei KÄMMERER.
- HEISSEN: Zur Frage der Erbllichkeit vagotonisch bedingter Krankheiten (Bronchialasthma, Ulcus pepticum). Münch. med. Wschr. **1920 II**, 1406.
- HERBST: Asthma bronchiale. Sonderband aus Immunität, Allergie und Infektionskrankheiten. München: Otto Gmelin 1933.
- HERLITZ: Some remarks on the treatment with coffein derivatives of asthmatic bronchitis in children. Acta paediatr. (Stockh.) **13**, 203 (1932).
- HERMS: Rohbaumwolle als Ursache von Asthma. Klin. Wschr. **1932 I**, 777.
- HERZ: Über Eigenharnbehandlung. Münch. med. Wschr. **1931 I**, 398.
- HEUBNER: Lehrbuch der Kinderheilkunde. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1903.
- HEYER: Der Organismus der Seele. München 1932.
- HIRSCHSOHN: Zur Therapie des Asthma bronchiale mit „Paspat“. Med. Klin. **1930 II**, 1259.
- HITZENBERGER: Die Behandlung des Asthma bronchiale mit „Paspat“. Med. Klin. **1934 II**, 1335.
- HÖSSLIN, v.: Über das Asthma bronchiale. Dtsch. med. Wschr. **1934 II**, 1801.
- Das kleine Herz der Asthmatiker. Klin. Wschr. **1931 II**, 1893.
- HOFBAUER: Alimentäres Asthma. Wien. klin. Wschr. **1923 I**, 13.
- Asthma. Wien: Julius Springer 1928.
- Klima und Asthma. Wien. klin. Wschr. **1932 I**, 298.
- HOFF: Unspezifische Therapie und natürliche Heilungsvorgänge. Berlin 1930.
- HOFSTÄDT: Über Blutbefunde bei funktionellen Störungen. Med. Klin. **1931 I**, 52.
- HOLUB: Das Bronchialasthma als neurotisches Symptom. Z. Individ.-Psych. **1933**, 3.
- HOUBLER: Ref. bei LEO-WOLFF in Zbl. Kinderheilk. **10**, 476.
- HORWITZ-LAUTERBACH: Zur Diagnose und Differentialdiagnose des Asthma bronchiale im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. **40**, 216.
- HOXIE and MORRIS: Adrenalin in asthma. A case of chronic adrenalism. Endocrinology **1**, 4 (1920).
- HUBER and KÖSSLER: The pathology of bronchial asthma. Arch. int. Med. **30**, 689 (1922).
- HURST: An adress on asthma. Lancet **1921**, Nr 5100, 1113.
- HURWITZ: Bacterial asthma in children. The rôle of infection and the value of vaccine treatment. Med. Clin. N. Amer. **6**, 2. Ref. Zbl. Kinderheilk. **14**, 335.
- HUTINEL, NOBÉCOURT et BABONNAIX: Traité de maladies des enfants. Paris 1934.
- JAENSCH: Grundzüge einer Physiologie und Klinik der psycho-physischen Persönlichkeit. Berlin 1926.
- JANSION: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1929**, 45, 1378, 1417. Zit. bei URBACH.
- JANUSCHKE: Asthma bronchiale. Erg. inn. Med. **14**, 231 (1915).
- JIMENEZ-DIAZ: Madrid: Edicional españa 1932. Zit. bei KÄMMERER.
- JØRGENSEN: Ugeskr. Laeg. (dän.) **1922**, 30. Zit. bei KÄMMERER.
- JOLTRAIN: Rev. Méd. **48**, 267 (1931). Zit. bei URBACH.
- JOUNG: A study of asthmatic and rheumatic children with special reference to physical type. J. of Hyg. **33**, 435. Ref. Zbl. Kinderheilk. **29**, 69.
- JULES: Ketogene Kost bei Asthma bronchiale. Wien. klin. Wschr. **1932 I**, 9.
- JUMON: Asthme et dyspnée paroxystique chez l'enfant. J-a-t-il un asthme ganglionaire? J. méd. Paris **40**, 4. Ref. Zbl. Kinderheilk. **11**, 493.
- L'asthme infantile et les réactions, qui lui sont associées. Presse méd. **1930 I**, 1138. Ref. Zbl. Kinderheilk. **25**, 107.
- L'asthme infantile et les réactions associées (Asthme, dermatoses prurigineuses, insuffisance hépatique). Paris: A. Maloine 1931.
- KÄMMERER: Beziehungen des Bronchialasthmas zu anderen Erkrankungen und neuere Anschauungen über seine Pathogenese und Therapie. Münch. med. Wschr. **1922 I**, 542.
- Neuere Ergebnisse und Forschungen über allergische Erkrankungen. Erg. inn. Med. **32**, 374 (1927).
- Allergische Diathese und allergische Erkrankungen. München: J. F. Bergmann 1934.

- KAHN: Pollen toxemia in children. *J. amer. med. Assoc.* 88, 3. Ref. Zbl. Kinderheilk. 20, 728.
- and GROTHAUS: Incidence and significance of negative skin tests in pollen-asthma in infants and young children. *J. Labor. a. clin. Med.* 13, 940. Ref. Zbl. Kinderheilk. 23, 197.
- KAPPIS: Die Frage der operativen Behandlung des Asthma bronchiale. *Med. Klin.* 1924 I, 39.
- KASSOWITZ: Praktische Kinderheilkunde. Berlin: Julius Springer 1910.
- KELLER: Beiträge zu den Beziehungen zwischen Asthma und Ekzem. *Arch. f. Dermat.* 148, 82 (1924).
- KERLEY: Bei LEO-WOLFF in *Zbl. Kinderheilk.* 10, 446.
- KERN: *Amer. Clin. med.* 1923, 2. Zit. bei KÄMMERER.
- KITCHIN: Brief aus London. *Asthmaforschung. Dtsch. med. Wschr.* 1932 I, 144.
- KLEWITZ: Kurzer Bericht über 85 bestrahlte Asthmafälle. *Klin. Wschr.* 1924 I, 218.
- Kongr. inn. Med. Zbl. inn. Med. 1926, 673.
- Das Bronchialasthma. Dresden: Theodor Steinkopf 1928.
- Unspezifische Behandlung des Asthma bronchiale. *Klin. Wschr.* 1931 I, 910.
- u. WIEGAND: Die Hautimpfungen beim Asthma bronchiale. *Klin. Wschr.* 1927 I, 784.
- KÖHLER: Die Behandlung der Allergosen mit Hautextrakt. *Dtsch. med. Wschr.* 1934 I, 136.
- KÖNIG: Asthma und die Stormschen Kammern. *Münch. med. Wschr.* 1927 I, 960.
- KÖSSLER u. LEWIS: Determination of bronchospasm in the Guinea-Pig. *Arch. int. Med.* 29, 163 (1927).
- KOHL: Über die Wirkung von Taumagen und Taumasthma bei Asthma bronchiale. *Fortschr. Ther.* 1934, 589.
- KOPACZEWSKI: *Paris méd.* 1933, 313. Zit. bei KÄMMERER.
- KOPPMANN: *Nederl. Tijdskr. Geneesk.* 1924, 12. Zit. bei KÄMMERER.
- KREBS: Eigenharnbehandlung. *Mschr. Kinderheilk.* 60, 442 (1934).
- KREITMAIR: Über die Bestandteile des Antiasthmatikums Epokan. *Dtsch. med. Wschr.* 1936 I, 139.
- KREMER: *Nederl. Tijdskr. Geneesk.* 1932, 1699. Zit. bei KÄMMERER.
- KÜMMEL: Die operative Heilung des Asthma bronchiale. *Klin. Wschr.* 1923 II, 1825.
- KÜSTNER: Studien über die Überempfindlichkeit. *Zbl. Bakter. I* 1924, 428.
- KUHNS: Recent studies in Bronchial asthma and chronic bronchitis in children. *Arch. of Pediatr.* 42, 2. Ref. Zbl. Kinderheilk. 31, 563.
- Treatment of bronchial asthma. *Arch. of Pediatr.* 46, 30; *Zbl. Kinderheilk.* 23, 226.
- Recent studies in bronchial asthma in infants and children. *Amer. Med.* 31, 6. Ref. *Zbl. Kinderheilk.* 19, 462.
- KWASKOWSKI: Einige Worte über Bronchialasthma im Kindesalter. *Pedjatr. polska* 8, 288. Ref. *Zbl. Kinderheilk.* 23, 309.
- LAECHELE: Neue Wege der Asthmabehandlung (Epokan). *Dtsch. med. Wschr.* 1936 I, 141.
- LARSEN and BELL: Classification and management of asthma in childhood. The importance of rabbit hair as a cause in New-York City. *Amer. J. Dis. Childr.* 24, 5. Ref. *Zbl. Kinderheilk.* 14, 251.
- PADOCK and ALEXANDER: *J. of Immun.* 7, 2 (1922). Zit. bei KÄMMERER.
- LASCH: Über die Schwefelbehandlung des Altersasthmas. *Med. Klin.* 1930 I, 804.
- LATTES: Sull'asma bronchiale nell'infanzia. (La frequenza ed i fattori etiopatogenetici.) *Pediatr. riv.* 40, 999.
- LAUDENHEIMER: Hypnotische Übungstherapie des Bronchialasthmas. *Ther. Gegenw.* 1926, 339.
- LAVERGNE: Dans quelles proportions observe-t-on des crises d'asthme essentiel chez les nourissons? *Bull. Soc. Pédiatr. Paris* 24, 8—10. Ref. *Zbl. Kinderheilk.* 21, 19.
- Des vomissements habituels traités par l'acuponcture chinoise. *Nourrisson* 1934, 95.
- LEDERER: Chronische Bronchitis, Bronchialasthma und Bronchotetanie. *Erg. inn. Med.* 19, 564 (1920).
- LENTH: Über Blähungsbronchitis beim Säugling und jungen Kleinkind. *Diss. Gießen* 1934. Ref. *Zbl. Kinderheilk.* 31, 200.
- LENZ: Zur Frage der Erblichkeit vagotonisch bedingter Krankheiten. *Münch. med. Wschr.* 1920 I, 51.

- LEOPOLD u. MÜLLER: Ephedrintherapie des Asthma bronchiale und Heufiebers. Ref. Mschr. Kinderheilk. **40**, 282.
- and STEWART: J. Allergy **1931**, 2. Zit. bei KÄMMERER.
- LESNÉ: L'asthme d'origine anaphylactique. Bull. Soc. Pédiatr. Paris **23**, 5—6. Ref. Zbl. Kinderheilk. **19**, 124.
- LEVINE and COCA: J. of Immun. **11**, 411 (1926). Zit. bei KÄMMERER.
- LICEAGA: Zur Asthmabehandlung mit Sulfarsenol. Semana méd. **1931**, 636.
- LICHTENSTEIN: Ars medici, Antworten 1936, 416: Hartnäckiges Asthma bronchiale.
- LIEBERMEISTER: Tuberkulose. Berlin: Julius Springer 1921.
- LING: Note on the treatment of asthma in children with tuberculin. Lancet **1928**, Nr 5489, 972.
- LOEB: Die Peptonbehandlung bei allergischen Krankheiten. Fortschr. Ther. **1930**, 167.
- LÖWENSTEIN: Asthma und Psychotherapie. Med. Klin. **1926 I**, 988.
- LUZZATTI: Stati acidosi ed alcalosi nell'asma bronchiale dei bambini. Boll. Soc. ital. Pediatr. **3**, 199. Ref. Zbl. Kinderheilk. **29**, 583; Clin. pediatr. **16**, 705. Ref. Zbl. Kinderheilk. **30**, 31.
- MCBROWN: Blood transfusion in the treatment of bronchial asthma. Canad. med. Assoc. J. **17**, 4. Ref. Zbl. Kinderheilk. **21**, 682.
- MCLANGHLIN: J. amer. med. Assoc. **89**, 11. Zit. bei KÄMMERER.
- MADDOX, KEMPSON and BACK: An enquiry into the value of autohaemotherapy in juvenile asthma. Arch. Dis. Childr. **10**, 381. Ref. Zbl. Kinderheilk. **31**, 388.
- MARCINOWSKI: Die Heilung eines schweren Falles von Asthma bronchiale durch Psychoanalyse. Jb. psychoanal. u. psychopath. Forsch. **1913**, 529.
- MARFAN: L'asthme des nourissons. Presse méd. **1920**, 481.
- MARKOWITS: Röntgentherapie. Leipzig: Georg Thieme 1934.
- MARX: Die Psychogenität und Psychotherapie des Asthma bronchiale. Dtsch. med. Wschr. **1923 I**, 477.
- MASCAREL, DE: Traitement de l'asthme chez les enfants par les eaux minerales. Pédiatr. prat. **23**, 17 (1928). Ref. Zbl. Kinderheilk. **20**, 85; **21**, 445.
- MAUREL: Du diagnostic de l'asthme infantile. Bull. méd. **1931**, 299. Ref. Zbl. Kinderheilk. **29**, 423.
- MAYER-LIST u. KAUFFMANN: Asthma bronchiale und vasoneurotische Diathese. Med. Klin. **1931 II**, 1734.
- MAYR u. MONCORPS: Die Milz in ihren Beziehungen zur Eosinophilie. Münch. med. Wschr. **1925 I**, 683.
- MILLBRADT: Über die physiologische und therapeutische Wirkung der Hautextrakte. Klin. Wschr. **1933 II**, 1335.
- MILLER and PINESS: J. Allergy **2** (1931). Zit. bei KÄMMERER.
- MINET et POREZ: La vaccinothérapie dans l'asthme infantile. Arch. Méd. Enf. **1927**, 399.
- MISKE: Verh. Ges. inn. Med. **1930**, 70; Zbl. inn. Med. **1930**, 456.
- MITCHELL and COOPER: Vaccine treatment of asthma in children. Arch. of Pediatr. **48**, 751. Ref. Zbl. Kinderheilk. **26**, 555.
- MOHR: Psycho-physische Behandlungsmethoden. Leipzig: S. Hirzel 1923.
- MOLL: Lancet **1933 I**, 1340. Zit. bei KÄMMERER.
- MOOS: Kausale Psychotherapie beim Asthma bronchiale. Münch. med. Wschr. **1923 I**, 805. — Die Behandlung des Asthma bronchiale. Münch. med. Wschr. **1928 II**, 1841.
- MORAWITZ: Das Asthma bronchiale. KRAUS-BRUGSCH' Spezielle Pathologie und Therapie, **1921**, 3.
- Über die Behandlung des Asthmas. Fortschr. Ther. **1925**, 100, 130.
- MORUZZI: La autoseroterapia intramucosa dell'asthma bronchiale. Policlinico, sez. prat. **1935**, 905. Ref. Zbl. Kinderheilk. **30**, 673.
- MUCK: Über einen biologischen Nachweis der Radioaktivität der Gesteinsarten. Strahlenther. **1933**, 378.
- MÜLLER, FR. v.: Zur Schilddrüsentherapie. Ther. Gegenw. **1925**, 1, 49, 97.
- MÜLLER, O.: Über Asthma. Med. Klin. **1929 I**, 40.
- MUNNS and ALDRICH: Ephedrine in the treatment of bronchial asthma in children. J. amer. med. Assoc. **88**, 16. Ref. Zbl. Kinderheilk. **21**, 20.
- NADOLECZNI: Beitrag zur Kenntnis der allergischen Reizschnupfen. Dtsch. med. Wschr. **1928**, 819.

- NÉMEC-HYNEK: Hartnäckiges Asthma bronchiale. *Ars med.* **1936**, 416.
- NETER: Phosphorlebertran bei Asthma bronchiale. *Dtsch. med. Wschr.* **1924 I**, 181.
- NEUSTADT: Ephetonin und Asthma bronchiale. *Med. Klin.* **1928 I**, 256.
- NICHOLSON: *Canad. med. Assoc. J.* **1927**, 17. Zit. bei KÄMMERER.
- NOBÉCOURT: Étiologie et traitement de l'asthme des enfants. *Progrès méd.* **50**, 8. Ref. *Zbl. Kinderheilk.* **14**, 158; *Progrès méd.* **50**, 13. Ref. *Zbl. Kinderheilk.* **14**, 248.
- NOEGGERATH u. REICHLÉ: Über nichtbakterielle und nichtarztneiliche Überempfindlichkeit. *M Schr. Kinderheilk.* **24**, 530 (1923).
- NOWICKA-KOPACZOWA: Beobachtungen über den Verlauf von Bronchialasthma und der Hauterscheinungen der exsudativen Diathese bei in Rabka behandelten Kindern. *Polska Gaz. lek.* **1935**, 374. Ref. *Zbl. Kinderheilk.* **31**, 25.
- OLIVER: Saturnin-Asthma. *Lancet* **1922**, Nr 5174, 907. Zit. bei KÄMMERER.
- OPITZ: Die asthmatische Bronchitis und das Asthma. *Kinderärztl. Prax.* **1935**, 12.
- OSMAN: Asthma in children. The value of sugar in its prevention and treatment. With a note on the treatment of infantile eczema. *Lancet* **1929 II**, 1187. Ref. *Zbl. Kinderheilk.* **24**, 188.
- OTTO: Überempfindlichkeitskrankheiten. *Z. ärztl. Fortbildg* **1932**, 37.
- PAOLUZZI: I raggi ultravioletti nella cura dell'asma bronchiale infantile. *Pediatr. prat.* **8**, 13. Ref. *Zbl. Kinderheilk.* **25**, 394.
- PARLATO: *J. Allergy* **1930**, 1. Zit. bei KÄMMERER.
- PASTEUR, VALLÉRY et HAGUÉNAU: *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris* **1921**, 27. Zit. bei KÄMMERER.
- PEARSON: Pollen sensitiveness in children with asthma. *Arch. Dis. Childr.* **9**, 353. Ref. *Zbl. Kinderheilk.* **30**, 374.
- PÉHU: Symptomes, evolution et diagnostic de l'asthme bronchique infantile. *Congr. internat. de l'asthme* **1932**. Paris: A. Masson **1932**.
- et GRIVET: Quelques considerations sur l'étiologie et la pathogénie de l'asthme infantile. *Bull. Soc. Pédiatr. Paris* **23**, 5—6. Zit. bei KÄMMERER.
- et WORINGER: Etude clinique des allergies non infectieuses dans l'Enfance. *Acta paediatr. (Stockh.)* **16**, 36 (1933).
- PEIFERS: Über die Frage der Identität des Hausstauballergens. *Z. Immun.forsch.* **71**, 359 (1931).
- Über die Verbreitung der Pollenallergie unter den Asthmatikern. *Z. physik. Ther.* **41**, 215 (1931).
- PEISER: Zur Charakteristik der asthmatischen Persönlichkeit und über die nosologische Stellung des Asthma bronchiale. *Med. Klin.* **1925 I**, 748.
- PESHKIN: Asthma in children I. Étiology. *Amer. J. Dis. Childr.* **31**, 6 (1926).
- Asthma in children II. The incidence and significance of eczema, urticaria and angio-neurotic edema. *Amer. J. Dis. Childr.* **32**, 6 (1926).
- Asthma in children. The incidence and significance of various diseases and infections, and of tonsillectomy and adenotomy. *Amer. J. Dis. Childr.* **33**, 6 (1927).
- Asthma in children. Hypersensitiveness and the family history. *Amer. J. Dis. Childr.* **36**, 89 (1928).
- Asthma in children IX. Rôle of environment in the treatment of a selected groupe of cases: A plea for a „house“ as a restaurative measure. *Amer. J. Dis. Childr.* **39**, 774 (1930).
- and FINEMAN: A comparative study of the scratch and intradermal methods of skin testing. *Amer. J. Dis. Childr.* **34**, 5 (1927).
- — A comparative study of the direct and indirect (local passive transfer) methods of skin testing with the scratch and intradermal technics. *Amer. J. Dis. Childr.* **37**, 39 (1929).
- — The rôle of ketogenic and low carbohydrate diets in the treatment of a selected group of patients. *Amer. J. Dis. Childr.* **39**, 1240 (1930).
- — Acute massive atelectasis and asthma. *Amer. J. Dis. Childr.* **42**, 590 (1931).
- and MESSER: Influence of specific and non specific treatment on the differential leucocyte count, with special reference to the eosinophils. *Amer. J. Dis. Childr.* **50**, 6 (1935).
- PETOW: *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1927**, 392.
- Die konstitutionelle Bedingtheit der Allergie. *Dtsch. med. Wschr.* **1934 II**, 1867.
- u. WITTKOWER: Zur Desensibilisierungstherapie des Asthma bronchiale. *Klin. Wschr.* **1930 II**, 1712.

- PFALZ: Asthma und Tuberkulin. Münch. med. Wschr. **1925 I**, 25.
- PÖHLMANN: Milzbestrahlung bei Bronchialasthma. Münch. med. Wschr. **1925 I**, 57.
- Allergisch-asthmoide Bronchitis als Frühsymptom infiltrativer Lungentuberkulose. Münch. med. Wschr. **1932 II**, 1916.
- POHL: Die Röntgentherapie des Asthma bronchiale. Med. Klin. **1936 II**, 1217.
- POLOUEKTOFF: Contribution à l'étude du traitement de l'asthme infantile par les rayons ultra-violets. Diss. Paris 1934. Ref. Zbl. Kinderheilk. **1936**, 31.
- PONNDORF: Die Heilung der Tuberkulose und ihrer Mischinfektionen, 1928. Zit. bei STORM VAN LEEUWEN.
- PRITZEL: Zur Frage der Asthmabehandlung. Dtsch. med. Wschr. **1923 I**, 478.
- PROXMIRE: Asthma in childhood. With a report of a typical case. Amer. Med. **31**, 6. Ref. Zbl. Kinderheilk. **19**, 462.
- RACKEMANN: J. Allergy **2**, 113. Zit. bei KÄMMERER.
- J. Labor. a. clin. Med. **1927**, 12.
- Asthma XVI. 213 „cured“ patients followed up four years later. Zbl. inn. Med. **1933**, 905.
- RAIHÄ: Die Blutzuckerkurven und das Herz bei Kindern mit Asthma bronchiale. Duodecim (Helsingfors) **49**, 123. Ref. Zbl. Kinderheilk. **28**, 123.
- RAMIREZ: Med. J. a. Rec. **1924**, 119. Zit. bei KÄMMERER.
- RATNER: Rabbit hair asthma in children. Amer. J. Dis. Childr. **24**, 4 (1922). Ref. Zbl. Kinderheilk. **14**, 251.
- Certain aspects of eczema and asthma in infancy and childhood from the standpoint of allergy. Med. Clin. N. Amer. **6**, 2. Ref. Zbl. Kinderheilk. **14**, 529.
- Pulmonary tuberculosis in early infancy simulating bronchial asthma. Med. Clin. N. Amer. **9**, 3. Ref. Zbl. Kinderheilk. **19**, 360.
- and GRUEHL: Amer. J. Dis. Childr. **34**, 23 (1927). Zit. bei KÄMMERER.
- RATZER: Amer. J. Dis. Childr. **1921**, 24. Zit. bei KÄMMERER.
- REICHMANN: Zur Psychopathologie des Asthma bronchiale. Med. Klin. **1922 II**, 1066.
- REISMANN and MASON: Tuberculosis and asthma in children. The incidence of positive tuberculin tests in children with asthma and their relationship. N. Y. State J. Med. **29**, 919. Ref. Zbl. Kinderheilk. **23**, 771.
- RIETSCHEL: FEERS Lehrbuch der Kinderkrankheiten, 10. Aufl. 1930.
- ROCH et SCHIFF: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1921**, 27. Zit. bei KÄMMERER.
- RÖMER u. KLEEMANN: Das Asthma und seine Behandlung. Dtsch. Arch. klin. Med. **1927**, 307.
- RÖSSLE: Die geweblichen Äußerungen der Allergie. Wien. klin. Wschr. **1932 I**, 609, 648.
- Allergie und Pathergie. Klin. Wschr. **1933 I**, 574.
- ROGERS: Brit. med. J. **1921**, 71. Zit. bei KÄMMERER.
- ROLLESTON: Discussion on asthma and allied disorders. Opening paper. Brit. med. J. **1921**, 3163.
- ROST u. MARCHIONINI: Asthmaeckzem, Asthmaprurigo und Neurodermitis als allergische Hautkrankheiten. Würzburg. Abh. **27**, 337 (1932).
- RÓTH: Die neueren Richtungen in der Pathogenese und Therapie des Asthma bronchiale und sein ätiologischer Zusammenhang mit anderen Krankheiten. Klin. Wschr. **1922 II**, 1500.
- ROWE: Bronchial asthma in children and in young adults. Amer. J. Dis. Childr. **31**, 1 (1926). Ref. Zbl. Kinderheilk. **19**, 652.
- Arch. int. Med. **39**, 498 (1927). Zit. bei KÄMMERER.
- J. Allergy **2**, 92 (1931). Zit. bei KÄMMERER.
- RÜSCHER: Asthma bronchiale und Bronchialdrüsentuberkulose der Kinder. Münch. med. Wschr. **1921 I**, 36.
- SACK: Röntgenprax. **2**, 890 (1930). Zit. bei KÄMMERER.
- SADGER: Ist das Asthma bronchiale eine Sexualneurose? Zbl. Psychoanal. **1**, 200 (1911).
- SAINZ DE LOS TORREROS: Azetonkörper als Faktoren beim asthmatischen Symptomenkomplex des Kindes. Arch. españ. Pediatr. **19**, 569. Ref. Zbl. Kinderheilk. **31**, 589.
- SALÈS: Un cas d'asthme essentiel chez un enfant non tuberculeux. Bull. Soc. Pédiatr. Paris **19**, 2. Ref. Zbl. Kinderheilk. **12**, 202.
- SALOMON: Bronchialasthma im Kindesalter und der Nachweis mittels cutaner Reaktion. Seuchenbekämpfung **1928**, H. 3, 154.
- SAMSON: Die Beziehungen der Allergie zum Asthma bronchiale. Beitr. Klin. Tbk. **63**, 920 (1926).

- SARTORIUS: Zur Kenntnis des kindlichen Asthmas. I. Mitt. Klinische Beobachtungen. Mschr. Kinderheilk. **58**, 266 (1933).
- SAUERBRUCH: Diskussion zum Vortrag STORM VAN LEEUWEN. Münch. med. Wschr. **1926 I**, 305.
- SAXL: Asthma bronchiale durch nutritive Allergene. Kinderärztl. Prax. **6**, 393 (1935).
- SCHIFF, E.: Diagnostik und Therapie der Asthmaerkrankung im Säuglings- und Kindesalter. Fortschr. Med. **1929**, 471.
- SCHIFF, N. S.: Non-specific versus specific-therapy in bronchial asthma. Amer. J. med. Sci. **166**, 5. Ref. Zbl. Kinderheilk. **16**, 298.
- SCHILF: Humoralpathologische Gesichtspunkte zum Asthmaproblem. Ther. Gegenw. **1931**, 441.
- SCHITTENHELM: Anaphylaxie. Jber. Immun.forsch. **1910**.  
— Handbuch von BERGMANN u. STÄHELIN, Bd. 1, 1, S. 1. 1926.
- SCHLICHTHORST: Wie beeinflusst man das Bronchialasthma der Kinder. Z. ärztl. Fortbildg **1932**, 292.
- SCHLOSS: Allergy in infants and children. Amer. J. Dis. Childr. **19**, 433 (1920).
- SCHMIDT: Über Leberbehandlung des Heufiebers und Asthmas. Med. Klin. **1935 II**, 1616.
- SCHÖPPNER: Asthmabehandlung mit Paspal. Wien. med. Wschr. **1931 I**, 962.
- SCHOPICK: Zur Prognose und Ätiologie des Asthma bronchiale im Kindesalter. Diss. Zürich 1934. Ref. Zbl. Kinderheilk. **31**, 56.
- SCHOTT: Pharmako-Therapie des Asthma bronchiale. Dtsch. med. Wschr. **1928 I**, 963.
- SCHOTTMÜLLER: Zur Behandlung des Asthmas im Anfall. Dtsch. med. Wschr. **1922 I**, 44.
- SCHREIBER: Traitement de l'asthme infantile par les rayons ultra-violetes. Bull. Soc. Pédiatr. Paris **23**, 7. Ref. Zbl. Kinderheilk. **19**, 508.
- SCHREUS u. WILLMS: Über die Röntgenbehandlung allergischer Krankheiten. Fortschr. Ther. **7**, 266 (1931).
- SCHRÖDER: Über die Beziehungen der Bronchitis fibrinosa oder mucinosa plastica und des Asthma zur chronischen Lungentuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **46**, 125 (1921).
- SCHULHOF: J. amer. med. Assoc. **100**, 318. Zit. bei KÄMMERER.
- SCHULTZ, J. H.: Asthma bronchiale. Sonderband Immunität usw. **1933**.  
— Die Psychotherapie des Asthma bronchiale. Dtsch. med. Wschr. **1928 I**, 964.  
— Zur Psychopathologie des Asthma bronchiale. Dtsch. med. Wschr. **1923**, 1081.  
— u. REICHMANN: Zur Psychopathologie des Asthma bronchiale. Med. Klin. **1922 II**, 1066.
- SCHULZE, M.: Ergebnisse von Tierversuchen zum langdauernden Gebrauch von Ephedrin und Ephetonin. Münch. med. Wschr. **1931 II**, 1826.
- SCHWENKENBECHER: Die allergischen Krankheiten. Z. physik. Ther. **1928**, 276.  
— Z. Kurorte-Wiss. **1931**, 9. Zit. bei KÄMMERER.
- SEIDMANN: Notes sur le traitement de l'asthme par les rayons ultra-violetes. Bull. Soc. Pédiatr. Paris **25**, 1—2. Ref. Zbl. Kinderheilk. **21**, 129.
- SIMPSON and STONE: Asthma in children. Brit. med. J. **1929**, Nr 3554. Ref. Zbl. Kinderheilk. **23**, 424.
- SÖDERLING: Some less common lung complications in asthmatic conditions in children. Acta paediatr. (Stockh.) **17**, 528 (1935).
- SPAIN and COOKE: The familial occurrence of hay fever and bronchial asthma. J. of Immun. **9**, 6. Ref. Zbl. Kinderheilk. **18**, 809.
- STÄHELIN: Das Asthma bronchiale. Handbuch von MOHR u. STÄHELIN, 2. Aufl., Bd. 2, 2, S. 1226. 1930.
- STARCK, v.: Primäre spezifische Allergie und idiosynkrasischer Shock. Mschr. Kinderheilk. **32**, 119 (1927).
- STEGMANN: Ergebnisse der psychischen Behandlung einiger Fälle von Asthma. Zbl. Psychoanal. **1**, 377 (1911).
- STEKEL: Nervöse Angstzustände und ihre Behandlung, 2. Aufl. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1912.
- STERLING: N. Y. med. J. a. med. Rec. **1921**, 114. Zit. bei KÄMMERER.
- STERNBERG, W.: Stottern und Asthma. Zbl. inn. Med. **42**, 946 (1921).
- STEWART: The use of ephedrine in asthma and whooping-cough. Brit. med. J. **1929**, Nr 3554. Ref. Zbl. Kinderheilk. **23**, 196.  
— J. Labor. a. clin. Med. **12**, 1972. Zit. bei KÄMMERER.
- STOLTE: Asthma bronchiale im frühen Kindesalter. Jb. Kinderheilk. **122**, 1 (1928).

- STONE: Asthma in children. Brit. med. J. **1929**, Nr 3554. Ref. Zbl. Kinderheilk. **23**, 424.
- STORM VAN LEEUWEN: Allergische Krankheiten. Asthma bronchiale, Heufieber, Urticaria und andere, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1928.
- STORM, W. u. A. J.: Bakteriologie des Asthmasputums. Z. Immun.forsch. **76**, 109 (1932).
- STORM u. VAREKAMP: Über die Tuberkulinbehandlung des Asthma bronchiale. Münch. med. Wschr. **1922 I**, 849.
- BIEN u. VAREKAMP: Zit. bei KÄMMERER.
- STRASSER: Über Kombinationstherapie. Wien. klin. Wschr. **1936 I**, 422.
- STUART and FARNHAM: Amer. J. Dis. Childr. **1926**, 32. Zit. bei HANHART.
- STUHL: Asthma und Tuberkulintherapie. Z. Tbk. **1923**, 96.
- STURTEVANT: Zit. bei LEO-WOLFF. Zbl. Kinderheilk. **10**, 446.
- SUNDELL: Asthma in childhood. Clin. J. **50**, 21. Ref. Zbl. Kinderheilk. **11**, 284.
- SZEGÖ: Echtes Bronchialasthma im Säuglingsalter. Z. Kinderheilk. **48**, 581 (1929).
- SZOUR: Considérations sur le traitement acidifique de l'asthme bronchique. Presse méd. **1933 II**, 1984.
- TALBOT: Ref. von LEO-WOLFF. Zbl. Kinderheilk. **10**, 476.
- TAYLOR: Bronchialasthma in children. South. med. J. **19**, 5. Ref. Zbl. Kinderheilk. **20**, 602.
- TEDESCHI: Riforma med. **1921**, 48. Zit. bei KÄMMERER.
- TEZNER: Überempfindlichkeit. Klinischer Teil. Beih. Med. Klin. **1929 I**.
- THOMAS: Rapports entre l'asthme infantile et la tuberculose. Schweiz. Rdsch. Med. **21**, 37. Ref. Zbl. Kinderheilk. **12**, 132.
- and TONART: Treatment of asthma with antigenous vaccines. Arch. int. Med. **34**, 79 (1924).
- TIEFENSEE: Pharmakologische Studien an der Bronchialmuskulatur. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. **139**, 139 (1929).
- Untersuchungen über das Säure-Basengleichgewicht bei Asthma bronchiale. Dtsch. Arch. klin. Med. **165**, 265 (1929).
- Die Verwendung einer sauern Kostform in der Behandlung des Asthma bronchiale. Klin. Wschr. **1930 II**, 1675.
- Zur Therapie des Asthma bronchiale mit Adrenalin und den adrenalinverwandten Körpern Ephedrin und Sympatol. Münch. med. Wschr. **1931 II**, 1824.
- TIXIER et MATHIEN: Le traitement de l'asthme infantile par les rayons ultra-violets. Bull. Soc. Pédiatr. Paris **23**, 3—4. Ref. Zbl. Kinderheilk. **18**, 926.
- TOPPER and MULLER: Basal metabolism in asthma and in epilepsy. Amer. J. Dis. Childr. **46**, 963. Ref. Zbl. Kinderheilk. **29**, 70.
- TRABAND et CHARPENTIER: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1923**, 1. Zit. bei KÄMMERER.
- TRAMBUSTI: Il sistema nervoso-autonome nell'eta infantile. Atti 15. Congr. ital. Pediatr., p. 287. Ref. Zbl. Kinderheilk. **31**, 93.
- TUNGER: Über Morphinumvergiftung im Säuglings- und Kindesalter. Kinderärztl. Prax. **1936**, 9.
- TUSCHERER: Beiträge zum Asthma (asthmatische Reaktion) im Kindesalter. Jb. Kinderheilk. **127**, 20 (1930).
- UFFENHEIMER: Zur klinischen Anaphylaxie. Mschr. Kinderheilk. **1926**, 232.
- Anfallbereitschaft und Eosinophilie. Ein Beitrag zu dem Kapitel „allergische“ Erkrankungen und Konstitutionskrankheiten. Münch. med. Wschr. **1928 I**, 639, 697.
- Die Bedeutung der allergischen Forschung für den Kinderarzt. Kinderärztl. Prax. **2**, 545 (1931).
- UJLAKI: Ein Fall von Askaridenasthma mit Colitis mucosa. Geneesk. Tijdskr. Nederl. Indië **73**, 758. Ref. Zbl. Kinderheilk. **28**, 477.
- ULRICH: Allergische Erkrankungen, insbesondere im Kindesalter (Asthma, Ekzem). Holländ. Ref. Zbl. Kinderheilk. **28**, 257.
- UMBER: Zur Desensibilisierung allergischer Krankheiten durch Peptonspritzen. Klin. Wschr. **1930 II**, 2039.
- UNSHHELM: Der Gehalt des Serums an Kalium bei Asthma und Spasmophilie. Jb. Kinderheilk. **75**, 190 (1929).
- URBACH: Hautkrankheiten und Ernährung. Wien: Wilhelm Maudrich 1932.
- Klinik und Therapie der allergischen Erkrankungen. Wien: Wilhelm Maudrich 1935.

- URBACH: Die allergischen Erkrankungen des Kindesalters. Arch. Kinderheilk. **109**, 90 (1936).
- VALLÉRY-RADOT, PASTEUR et HAGUENAU: Alternances d'asthme et d'eczéma. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **40**, 22. Ref. Zbl. Kinderheilk. **17**, 285.
- et BLAMOUTIER: Rev. d'Actinol. **8**, 255. Zit. bei KÄMMERER.
- VEER, VAN DER: Amer. J. med. Sci. **1922**, 164. Zit. bei KÄMMERER.
- VEIL: Diskussion zum Vortrag KLEWITZ Kongr. inn. Med. **1926**, 38, 43.
- VEITSCH: Brit. med. J. **1924**, 13. Zit. bei KÄMMERER.
- VELDEN, VON DEN: Klinische Konstitutionslehre. Handbuch int. Medizin, 2. Aufl., Bd. 4, 1. Teil, S. 419. Berlin: Julius Springer 1926.
- VEYRIÈRES et JUMON: L'asthme infantile intrigué de dermatoses prurigineuses. Paris méd. **12**, 30. Ref. Zbl. Kinderheilk. **13**, 475.
- VIOLA: Studi sull'asma bronchiale anafilattico del bambino. Riv. Clin. pediatri. **29**, 773. Ref. Zbl. Kinderheilk. **26**, 300.
- VOGT: Zur Lehre vom Asthma des Kindes. Kinderärztl. Prax. **5**, 304 (1934).
- WALDBOTT: Ann. int. Med. **7**, 508 (1933). Zit. bei HANHART.
- Pathologic changes in asthmatic infants. Amer. J. Dis. Childr. **49**, 1531 (1935).
- Diphtheria prophylaxis among asthmatic patients. J. amer. med. Assoc. **90**, 4. Ref. Zbl. Kinderheilk. **21**, 803.
- WALKER: Asthma. Oxford Univ. Press 1920.
- J. Labor. a. clin. Med. **16**, 539 (1931). Zit. bei KÄMMERER.
- WALLGREN: Asthma und Tuberkulose bei Kindern. Acta paediatr. (Stockh.) **4**, 286 (1925).
- Asthma und Tuberkulose des Kindes. Riv. med. Hambourgo **6**, 7. Ref. Zbl. Kinderheilk. **19**, 215.
- WARD: Protein sensitization the commun factor in whooping cough, asthma, hay fever, and influenza. Arch. of Pediatr. **39**, 11. Ref. Zbl. Kinderheilk. **14**, 432.
- WEIDINGER: Paspal, ein neues Mittel zur Behandlung des Asthma bronchiale. Wien. med. Wschr. **1931 I**, 963.
- WEISS, E.: Psychoanalyse eines Falls von nervösem Asthma. Internat. Z. Psychoanal. **8**, 440.
- WEISSMANN: Über einige neuere spezifische und unspezifische Behandlungsarten des Asthma bronchiale. Wien. klin. Wschr. **1932 I**, 490.
- WELLISCH: Eine physikalische Methode zur Behandlung des Asthma bronchiale. Med. Klin. **1931 I**, 238.
- WERNECK: Zur Kenntnis des sog. Asthma thymicum an der Hand eines operativ geheilten Falles. Dtsch. Z. Chir. **1924**, 187.
- WERNSCHEID: Die Beziehungen zwischen den chronisch adhäsiven und tuberkulösen Lungenprozessen, Asthma bronchiale und Emphysem auf Grund des Röntgenbildes und autoptischer Befunde. Fortschr. Röntgenstr. **31**, 438 (1923—24).
- WESTON: J. Allergy **1930**, 2. Zit. bei KÄMMERER.
- WICKET and CONNELL: J. Michigan State med. Soc. **1921**, 20. Zit. bei KÄMMERER.
- WIDAL et ABRAMI: Asthme et hyperthyreoidisme. Presse méd. **44**, 473 (1924).
- — et BRISSAUD: Signification de l'hémoclasie. Presse méd. **28**, 181 (1920).
- WIECHMANN u. PAAL: Zur Genese des Asthma bronchiale. Klin. Wschr. **1925 I**, 17; Münch. med. Wschr. **1926 II**, 1827.
- WIEDEBURG: Psycho-somatische Betrachtungen über Asthma. Nervenarzt **1928**, 226.
- WIESE: Asthma bronchiale im Kindesalter. Immunität usw. **4**, 13. Ref. Zbl. Kinderheilk. **29**, 423.
- WILLIS: Zit. bei URBACH.
- WILLMOTH: Dangers of ultraviolet. Physic. Ther. **46**, 423. Ref. Zbl. Kinderheilk. **23**, 197.
- WITTGENSTEIN: Exsudative Diathese und vegetatives Nervensystem. Ein Beitrag zur Kasuistik des Kindereczems, Asthma bronchiale und paroxysmaler Tachykardie. Wien. Arch. inn. Med. **11**, 417 (1925).
- WITTKOWER u. PETOW: Zur Psychogenese des Asthma bronchiale. Dtsch. Z. klin. Med. **119**, 306 (1932).
- WITZEL: Die Sympathicusoperation im Ringe der Heilmaßnahmen bei Asthma bronchiale. Klin. Wschr. **1925 I**, 448.

- WOLDRICH: Zur Therapie des Asthma bronchiale. Med. Klin. 1930 II, 1173.
- WOLFER: Acta Davosiana 1935, 11. Zit. bei AMELUNG.
- WULFF: Zur Psychogenität des Asthma bronchiale. Internat. Z. Psychoanal. 1913, 3.
- YLPÖ: Über die Erweichung des rigiden Thorax und die Behandlung des Asthma bronchiale. Duodecim (Helsingfors) 45, 778. Ref. Zbl. Kinderheilk. 24, 188.
- ZDANSKY: Lungen-Röntgenbefunde bei Asthma bronchiale. Fortschr. Röntgenstr. 43, 576 (1931).
- ZERBINO: Les lésions broncho-pulmonaires chez l'enfant asthmatique; l'épine respiratoire. Nourrisson 15, 193 (1927).
- Der vegetative Dysneurotonismus beim asthmatischen Kinde. Ann. fac. méd. Montevideo 16, 7. Ref. Zbl. Kinderheilk. 20, 207.
- Asthma und Tuberkulose, Asthma und Lues. Arch. lat.-amer. Pediatr. 20, 5. Ref. Zbl. Kinderheilk. 20, 85.
- ZIPPERLEN: Über das örtliche Vorkommen von Asthma bronchiale in Württemberg und Hohenzollern. Arch. f. Hyg. 113, 1 (1934).

## I. Einleitung.

Fast unübersehbar ist das wissenschaftliche Ergebnis des Forscherfleißes, der seit der letzten in diesem Rahmen versuchten Darstellung des Asthma bronchiale im Kindesalter durch R. LEDERER im Jahre 1920 an die Klärung dieser offensichtlich schwierigen Frage gewendet wurde. Aber nicht der Eindruck, als stünden wir hier vor einem gewissen Abschluß, bestimmte den Verfasser zu einer neuen übersichtlichen Verarbeitung, sondern vor allem der, daß es sich da um eine Erkrankungsform handle, die in die Lebensgestaltung des einzelnen, seiner Sippe und näheren Umgebung, aber auch des Volkes und in die Gestaltung seiner Wirtschaft tief eingreife, viel Leid schaffe, an Häufigkeit zuzunehmen scheine und für uns Ärzte wahrhaftig ein lautes: *Hic Rhodus, hic salta!* bedeute. Bekannt ist das alte Wort TROUSSEAU'S, das Asthma sei keine ernste Krankheit, aber ein schweres Leiden. Diese geistreiche und doch zu optimistische Fassung rührt wohl daher, daß TROUSSEAU selbst Asthmatiker war, wie es überhaupt medizinisch-psychologisch bemerkenswert ist, daß um den Ausbau der Lehre und der Therapie des Leidens vielfach insbesondere asthmatische Ärzte bemüht sind. Fast scheint es, als sei es irgendeine seelische Hemmung, die uns andere von ihrer Bearbeitung abhalte. Aber da meldet sich unser großer Lehrer CZERNY mit der ernststen Mahnung, er habe den Eindruck, daß sich die Pädiatrie mit dem Gegenstande nicht so befasse, wie es nötig wäre, und ENGEL erinnert eindringlich, daß die asthmatische Erkrankung eines Kindes sein ganzes zukünftiges Leben beschatten und sein Menschenschicksal formen könne. Das klingt fast, wie die Aufrufung unseres Gewissens. Es ist nicht beschämend, auf sie zu hören.

Das Leben eines von Asthma befallenen Kindes ist in der Tat aufs schwerste belastet. Die Anfälle sind jedesmal ein peinvolles Erlebnis, und je schwerer sie sich gestalten, und je häufiger sie auftreten, desto mehr fühlt sich das Kind einem angst erfüllten Geschehen ausgeliefert, dessen besondere Art noch von dem angstvollen und hilflosen Gebaren seiner Umgebung, der sonst so verlässlichen Mutter zumal, unterstrichen wird. Daran schließen sich dann allerlei zur Vermeidung der Attacken geübte, oft leider auch von Ärzten veranlaßte Vorsichten und Einengungen in gesunden Tagen, die dem Kind seine Lebensfreude trüben und ein Krankheitsbewußtsein einhämmern, das sich mit den

zunehmenden Jahren im Vergleich mit den glücklicheren Kameraden vertiefen muß. Aber auch das Leben der Familie ist damit schwer belastet. Man hat ein dauernd krankes, ein sieches Kind. Dies drückende Bewußtsein ist meist noch von einer aus der begrenzten Erfahrung, gelegentlich auch vom Arzte genährten Hoffnungslosigkeit beschwert. Die Erziehung und der schulmäßige Unterricht sind unbeherrschbar gestört, und eine auf schmale Mittel gestellte Wirtschaft kann von den unerwarteten Aufwendungen für die Wartung des Kranken schwer gefährdet sein. Wo eine somatische Belastung von den Aszendenten klar vorliegt, gesellen sich Selbstvorwürfe und kränkende Äußerungen des anderen Teiles leicht hinzu. Aber diese bedauerlichen Folgen greifen über die Sippe hinaus auf die größere Gemeinschaft über. Solche Kinder werden schon in frühen Jahren zu „Spitalsbrüdern“ mit ihren mancherlei abwegigen Merkmalen, der häufigen sich daraus ergebenden Anstaltsinfektionen gar nicht zu gedenken. Dazu kommt aber eine Belastung der öffentlichen oder privaten Mittel, deren Wirtschaftlichkeit ernstlich erwogen werden muß. Ich möchte nur zwei Beispiele anführen:

TUNGER berichtet aus der Leipziger Klinik von dem Tode eines 11monatigen Säuglings an den Folgen einer vom Arzte im Anfall verabfolgten Morphininjektion. Dieses Kind war in seinem kurzen Leben schon 3mal mit „Bronchitis capillaris“ bzw. schwerem Asthma im Kinderkrankenhaus gelegen. — Der 10 $\frac{1}{4}$ jährige Alois D. (Klinik KERL, Nr. 17) war nach meiner Berechnung bisher 261 Tage in verschiedenen Anstalten in Spitalsbehandlung.

Und zum Schluß tauchen in der Asthmafrage auch Bedenken des *Erbbiologen* auf. Die Betrachtung der Stammbäume, wie sie seit E. v. MÜLLER und KÄMMERER des öfteren bekannt gemacht wurden, die Tatsache, daß das Asthma nicht selten ein Ehehindernis darstellt, pocht auch in dieser Hinsicht an des Arztes Verantwortlichkeit, macht eine unvoreingenommene Prüfung der Tatbestände notwendig. Alle diese Überlegungen lockten zu einer Sichtung der großen Menge neuerer Arbeiten zum Asthmaproblem. Dazu kam aber, daß die Anschauungen der Autoren einander noch immer unvermittelt gegenüberstehen. Die neuen Lehren der Allergieforschung, die älteren von der Psychogenese des Asthmas, Befunde der Endokrinologie, der experimentellen Pharmakologie und Stoffwechsellhre, der Klimatologie und Diathesenlehre werden gegeneinander gestellt; aber die Lehre von der Therapie des Asthmas läßt uns mit ihren zahlreichen Vorschlägen mit Recht annehmen, daß uns mit unserem vielen Wissen noch nicht sehr wohl zu Mute ist, daß unseren Kranken mehr Sicherheit unserer Maßnahmen anstatt ihrer Fülle willkommener wäre.

Ein kurzer geschichtlicher Rückblick wird das noch klarer erkennen lassen. Schon einer der ersten Beschreiber, THOMAS WILLIS, hat im Jahre 1681 als Ursache des Asthmas einen Krampf der Bronchialmuskulatur, des Zwerchfells und der Brustmuskeln angegeben. Aus der Wirrnis klinisch mehr oder weniger ähnlicher Zustandsbilder hat LAËNÉC das Asthma herausgeschält und es als Folge eines Bronchospasmus angesehen; BIERMER und TROUSSEAU schlossen sich dieser Auffassung an. Ihnen gegenüber sahen BRÉTTONEAU, dann WEBER, STRÜMPELL die Hauptursache des Anfalls in einer Schwellung der Bronchialschleimhaut mit der reichlichen charakteristischen Sekretion, deren Rolle auch TRAUBE hoch veranschlagte. WINTRICHs Annahme eines Zwerchfellkrampfes, der RIEGEL beitrug, konnte später in der Röntgendurchleuchtung leicht als Irrtum erkannt werden. Dachte schon TROUSSEAU auch an die Möglichkeit

einer plötzlichen Urticaria der Bronchialschleimhaut, so wurde diese Auffassung neuerdings von CZERNY, O. MÜLLER und ihren Schülern aufgegriffen. LEYDENs Einschätzung der von ihm entdeckten Krystalle als Quelle der schweren Atemstörung konnte sich nicht durchsetzen. Daneben fand aber die Deutung des Asthmaanfalles als psychogenes Syndrom in SÄNGER, STAEHELIN, MORAWITZ, um nur einige anzuführen, überzeugte Vertreter. Stand auch der Bronchialmuskelkrampftheorie das überaus häufige therapeutische Versagen des Atropins gegenüber, so wußte JANUSCHKE sie neuerlich zu stützen, und die bewährte Wirkung des von KAPLAN und JAGIĆ in die Therapie des Asthmaanfalles eingeführten Adrenalins schien den an EPPINGER und HESS anknüpfenden Auffassungen von der Bedeutsamkeit des autonomen Nervensystems bei der Gestaltung dieses Syndroms Recht zu geben. Da tauchte ein neuer fruchtbarer Gedanke auf: MELTZER verglich im Jahre 1910 zum erstenmal das Asthma dem Zustand im anaphylaktischen Shock, und seine Formulierung der allergischen Genese des Asthmas wurde im englisch-amerikanischen Arbeitskreise unter der Führung COCAS, COOKES, WALKERS mit größtem Eifer aufgegriffen, aber auch in Deutschland von SCHITTENHELM, später von KÄMMERER und vom Holländer STORM VAN LEEUWEN mit großem Nachdruck vertreten, in den letzten Jahren insbesondere auch von Dermatologen, von JADASSOHN, BLOCH zu ROST und URBACH erfolgreich entwickelt. Von Kinderärzten dürfte wohl zuerst der Amerikaner SCHLOSS diese Auffassung der Asthmaerkrankung verteidigt haben. Die deutsche Pädiatrie, eine Zeitlang mit der von LEDERER beschriebenen Bronchotetanie beschäftigt, beobachtete unter CZERNYs Führung den neuen Lehren gegenüber die größte Zurückhaltung und rückte die von ihm formulierte *exsudative Diathese* als Boden der „asthmatischen Reaktion“ in den Vordergrund und traf sich darin mit der französischen Schule, die der *neuroarthritischen Diathese* die gleiche Rolle zumaß. Nur wenige der Forscher halten an Zusammenhängen des Asthmas mit Tuberkulose oder Lues fest, die der Nachprüfung jedoch nicht standhalten können. Fast alle unvoreingenommenen Beobachter aber müssen immer wieder bekennen, daß seelische Einflüsse unverkennbar in das organische Geschehen bedeutsam hineinspielen, und nicht nur Anhänger der Psychoanalyse und Individualpsychologie setzen hier ein, sondern auch Internisten von unbestrittenem Ansehen. Aber die Wissenschaft mußte in den letzten Jahren auch die Fragen der Konstitution, der rassenmäßigen Anlagen neuerlich unter neuen Gesichtspunkten der Prüfung unterziehen, die Typenlehre schloß hier an, und auch in der Asthmaforschung mußte dies Beachtung finden. Und die für die psycho-physischen Beziehungen so bedeutsame Ganzheitslehre, die Bestrebungen der Schaffung einer synthetischen Medizin, führen den Arzt bis an die Grenzen philosophischer Betrachtungsweise, und manche Hilfshypothese aus ihrem Rüstzeug scheint schon die Gefahr der Wiederauferstehung einer spekulativen Medizin in die Nähe zu rücken. So stehen wir nach vielen Jahren emsigster Bemühungen um das Asthmaproblem an zahlreichen Stellen immer noch vor einer Fülle von Unklarheiten. Immerhin scheint die Zeit für die Umschau gekommen zu sein, und dies war die entscheidende Triebfeder für diesen bescheidenen Versuch. Wenn hier im weiteren Verlaufe der Darstellung von Asthma gesprochen wird, so ist ausschließlich das Asthma bronchiale gemeint. Andere ähnliche Zustandsbilder werden nur noch bei der Besprechung der Diagnose Erwähnung finden.

## II. Pathologische Anatomie des Asthmas.

Eine der seltsamsten Tatsachen in der Lehre vom Asthma des Kindesalters ist unser armseliges Wissen um die ihm zugeordneten pathologisch-anatomischen Befunde. Schon in LEDERERS Darstellung wird darauf verwiesen, daß nur jene Fälle von Asthma für diese Frage maßgeblich wären, die im Anfall gestorben sind. Obduktionsbefunde solcher Art für das Kindesalter gab es aber nicht. Selbst zur Klärung der Verhältnisse bei Erwachsenen gab es in der Literatur nur etwa ein Dutzend verwertbarer Mitteilungen. Und ihr Ergebnis faßt der erfahrene MARCHAND so zusammen: „Ein pathologisch-anatomisches Krankheitsbild ‚Asthma‘ gibt es nicht“. War so die Unterlage für die anatomische Abgrenzung des Krankheitsbildes überaus dürftig, so war der Spekulation ein um so willkommener Tummelplatz gegeben. Man hat davon keinen dauernden Gewinn buchen können: Theorie stand gegen Theorie.

Leider ist seither die Kasuistik des Asthmas im Kindesalter mit tödlichem Ausgang nicht mehr so armselig. BAAGØE verliert ein Kind im anaphylaktischen Shock nach einer intracutanen Injektion von 0,1 Hühnereiweiß, COOKE nach einer von 0,02 Fischextrakt, SAMSON nach einer von 0,03 Pferdeserum, BOUGHTON nach 0,06 dieses Stoffes. „Einige französische Autoren“ führt v. STARK als Leidensgenossen an, die nach Verfütterung von asthmogenen Substanzen in kleiner Dosis Kinder verloren. Er selbst hatte das Unglück bei einem Ekzemkind nach einem Teelöffel Erbsenbrei. Eine Autopsie wurde nicht gemacht. Reichlich unklar sind die drei Todesfälle in der Klinik STOLTE. (Nur eine Obduktion: Bronchitis, Bronchiolitis. Kein vermehrtes Sekret.) Der Fall BIVINGS blieb ohne Autopsie. Was die nach diagnostischen und therapeutischen Injektionen erfolgten und mitgeteilten Todesfälle anlangt, so handelt es sich hier sicher um eine Minimalzahl<sup>1</sup>. Jedenfalls sind sie die Anforderung zu größter Vorsicht. Man muß vor allem mit URBACH jede intravenöse Beibringung artfremder Proteinsubstanz abraten, aber auch bei anderen Formen der Injektion zu größter Vorsicht mahnen und immer Adrenalin oder ein verwandtes Mittel dabei bereitstellen.

Immerhin können wir nunmehr einige Befunde aus dem Kindesalter zur Asthmafrage zur Kenntnis nehmen. WALDBOTT berichtet über einen Säugling von 6 Monaten, der seit 3 Wochen, und einen von 3 Monaten, der seit 6 Wochen an asthmatischer Bronchitis litt. Er findet ödematöse, hämorrhagische Bezirke in den Lungen, die mit mehr Lympho- als Leukocyten infiltriert sind; Bronchospasmus und Schleimansammlung sind nicht nachweisbar. Der Befund sei dem an Meerschweinchen im anaphylaktischen Versuch sehr ähnlich [Erweiterung der Alveolen mit stellenweiser Ruptur der Septen, kontrahierte mit verdickter Muskulatur ausgestattete Bronchiolen (DOERR)]. Das spreche für die Wesensgleichheit des Prozesses. Er ist geneigt, auch dem Tode an *Status thymico-lymphaticus* dieselbe Deutung zu geben. Dem muß widersprochen werden. Diese Diagnose zum Verständnis eines exitus ist auf den negativen Befund an den „lebenswichtigen“ Organen, also auch an der Lunge aufzubauen. FASCHINGBAUER berichtet über eine Beobachtung an der Leiche eines 47jährigen Mannes: Wandverdickung der kleinen und kleinsten Bronchien. Auch in den

<sup>1</sup> Siehe SCHITTENHELM: Handbuch der inneren Medizin, Bd. 1, S. 19, Anatomischer Befund.

Interalveolarsepten findet er einzelne kleine Muskelfasern, die wohl der Norm entsprechen dürften, hier aber hypertrophisch sind. Die Schlüsse aus FASCHINGBAUERS Befund sind wie die von ihm besprochene Literatur wegen der komplizierten Pathologie des Erwachsenen durchaus nicht zwingend. Er glaubt, die Krampftheorie stützen zu können. HUBER und KÖSSLER berichten über sechs eigene Beobachtungen und verarbeiten noch 15 aus der Literatur zusammengelesene. Sie erheben recht verschiedene Befunde, die zu den klinischen Erscheinungen zu stimmen scheinen. Da die Eosinophilie als Hauptsymptom der Allergie gilt, so glauben sie, gewisse Asthmaformen, denen dieses Symptom dauernd fehlt, als nichtallergisch, sondern bakteriell-toxisch (Histamin?) absondern zu sollen. HERBST findet die Wand der kleinen Bronchien im allgemeinen verdickt, die Muskulatur sowohl, wie die Schleimhäute. Doch ist die Beteiligung verschieden. Bei Fällen mit starker Sekretbildung finden sich geringe Muskelveränderungen bei starker Verdickung der Schleimhaut; in anderen Fällen hingegen, bei denen trockener Husten bestanden hatte, findet sich die Muskulatur vor allem hypertrophisch, die Schleimhaut kann gelegentlich sogar atrophisch erscheinen. An einer der Asthmatikerleichen finden HUBER und KÖSSLER die im Tierversuch beim anaphylaktischen Shock bekannten klassischen Zeichen. KÄMMERER beschreibt an einer solchen Leiche die Verdickung der Wände an Bronchien und Bronchiolen, eosinophile Zellen im Blute, Sputum, Gewebe und in den infiltrierten Bronchialwandungen. MORAWITZ unterstreicht die Seltenheit der Gelegenheiten, Befunde an im Asthmaanfalle Verstorbenen zu sammeln, und beruft sich auf ältere Angaben von A. FRÄNKEL und A. SCHMIDT: Desquamativer Katarrh mit Bildung von Spiralen und reichlicher Auswanderung eosinophiler Zellen durch die Wände der kleinsten Bronchien. Er zitiert ausführlich eine Beobachtung FRÄNTZLS an einem im Asthmaanfalle verstorbenen jungen Manne: rechtsseitiger Pneumothorax. MORAWITZ verzeichnete einmal Hautemphysem im Anfall, doch sei das offenbar äußerst selten. — Wir sehen, die Ausbeute ist dürftig und gibt uns wenig zum Verständnis des klinischen Bildes.

### III. Wesen und Pathogenese der asthmatischen Reaktion.

#### 1. Das Wesen der Krankheit.

Wollen wir uns über das Wesen des Asthma bei den Autoren Bescheid holen, so werden wir wenig erbaut sein. Zielen die einen bei ihrer Begriffsbestimmung allein auf den asthmatischen Anfall, so wollen andere mannigfache Zustandsbilder unter seinem Namen zu einer höheren Einheit binden. Je nach dem Gewicht, das dem einen oder anderen ursächlichen Faktor beigemessen wird, formen sich die definierenden Äußerungen. Eine Reihe von ihnen, z. B. PEISER, knüpft noch an die Auffassung von F. A. HOFFMANN an, der im Asthma eine Neurose im Gebiete der Respirationsnerven sieht, welche mit Anfällen von Atemnot mit eigentümlicher Sekretion und Lungenblähung einhergeht. Dieser beschreibenden Äußerung fügt MORAWITZ an, zu dieser Neurose gehöre eine abnorme Disposition gewisser Teile des Zentralnervensystems, die in einer vererbten Anlage begründet ist, und führt so den Konstitutionsbegriff in die Definition ein. ST. ENGEL spricht von einer Reflexneurose, etwa in dem Sinne, als würde der auf gewisse Reize de norma erwartete Spasmus der Bronchialmuskulatur mit Sekretionssteigerung abnormal leicht ausgelöst.

Auch COMBY äußert sich in TROUSSEAU's Gefolgschaft ähnlich, ebenso HURST. BARTH spricht in diesem Sinne von ausgefahrenen Bahnen, die für alle Reize verfügbar seien. Während JANUSCHKE, der für die Theorie vom Bronchospasmus experimentelle Unterlagen geliefert hat, sich eine rein toxische Auslösung dieses Vorganges vorstellt, spricht die große Mehrzahl der Autoren, wie auch MORAWITZ, von besonderen Voraussetzungen der Konstitution, so vor allem CZERNY und seine Schule, etwa LEDERER, TUSCHERER, NOEGGERATH und REICHLE, aber auch HÖSSLIN, SCHWENKENBECHER, BLUM, FRUGONI, KÄMMERER. Bei manchen dieser Autoren, wie z. B. bei CZERNY, findet die alte Vermutung TROUSSEAU's, dem Anfalle könne eine Urticaria der Bronchialschleimhaut zugrunde liegen, ihre Neuaufgabe, und dies auch bei manchen jener Forscher, etwa TALBOT, die das Asthma als eine im wesentlichen allergische und anaphylaktische Erkrankung angesehen wissen wollen. Ich nenne weiter MASON, der aber daneben auch der Psyche und dem Klima eine Bedeutung zumißt, COOKE, BAAGØE, JÖRGENSEN, STORM VAN LEEUWEN. — Unter den Autoren, die, wie JUMON, SUNDELL die Vorgänge ohne Theoriebildung bloß schildern, sei TUSCHERER hervorgehoben, der im Anschluß an F. A. HOFFMANN auf die dem Bronchialmuskelkrampf gleichsinnig verbundene Dauerspannung der gesamten Atemmuskulatur im Anfalle aufmerksam macht. BAAGØE glaubt, daß die primäre Störung beim Asthmaanfalle die ödematöse und hyperämische Schleimhautschwellung sei, der sich vielleicht gleichzeitig, aber sekundär, der Bronchospasmus zugesellt. Läßt er auch Asthmaerkrankungen ohne Idiosynkrasie gelten, so nimmt er doch für die große Mehrzahl im Kindesalter die idiosynkrasische Natur in Anspruch. Manche der Autoren weisen in ihrer Deutung dem gestörten „Gleichgewicht“ im vegetativen Nervensystem die führende Rolle zu. So meint ESKUCHEN, dem Bronchospasmus mit Hypersekretion liege nicht nur erhöhter Vagustonus, sondern auch Sympathicohypotonus zugrunde; eben diese Störung sei konstitutionell gegeben und schaffe die Neigung zur asthmatischen Reaktion. Diesen Standpunkt wählt auch O. MÜLLER und seine Schüler MAYER-LIST und KAUFFMANN: Die im Asthma sich äußernde „reizbare Schwäche im Bereiche der Schleimhaut der Luftwege von der Nase bis in die Bronchiolen“ ist in einem angeborenen Zustande des vegetativ-endokrinen Regulationsapparates bedingt. Und so ist denn auch PEISER und andere mit ihm geneigt, in der Störung endokriner Regulationen den springenden Punkt zu sehen. PESHKIN, der mit seinen Mitarbeitern zu den eifrigsten Erforschern der allergischen Erscheinungen an kindlichen Asthmatikern gehört, vermißt sie nur selten. Aber diese idiosynkrasische Krankheitsbereitschaft allein genügt nicht. Zu ihr muß noch eine konstitutionelle „Krampfbereitschaft“ hinzutreten. Sie kann, wie jene Überempfindlichkeit, dominant vererbt sein und hat Beziehungen zu einer Übererregbarkeit des vegetativen und des Zentralnervensystems. Sie ist sozusagen das funktionelle Stigma der konstitutionellen Minderwertigkeit. STORM VAN LEEUWEN sieht die konstitutionell-ererbten oder erworbenen wesentlichen Voraussetzungen zum Asthma in zwei Faktoren: in der gesteigerten Verletzlichkeit der Haut- und Schleimhautzellen, also der Oberfläche, und in dem Fehlen der Immunisierungsfähigkeit des allergischen Körpers. Wie die Asthmaepidemie ANCONA's infolgedessen infizierten Getreides zeigt, können diese zwei Faktoren einander bis zu einem gewissen Grade vikariierend vertreten. L. HOFBAUER rückt von allen diesen

neuen Befunden ab. Die Nasenatmung als physiologische Form des Schutzes der tieferen Luftwege steht im Mittelpunkt seiner pathogenetischen Auffassungen. Er erzeugt im Tierversuch mit künstlichem Nasenverschluß Asthma; die Freigabe der Nase befreit auch den Atem. Klinische Beobachtungen bestimmen ihn, das Asthma als die Folge der angiotonen Reaktion der tieferen Luftwege auf Reize anzusehen, die beim Fehlen der Angiotonie als unterschwellig keine nachweisbare Folge nach sich ziehen. Die insbesondere nachts behinderte Nasenatmung führt zur anfallsweisen Schwellung der Bronchialschleimhaut. Diese originelle Deutung bleibt die Erklärung jener Anfälle schuldig, die tags ohne Nasenprodrome einsetzen. Insbesondere aber ist uns Kinderärzten nichts bekannt von Asthma im Anschluß an eine Tracheotomie, die doch die klarste Ausschaltung der physiologischen Nasenatmung bedeutet.

Im ganzen sind die Meinungen noch so wenig einig, daß MORAWITZ auf der einen Seite das Asthma bronchiale für eine Krankheit sui generis halten kann, während I. H. SCHULTZ z. B. es für ein Syndrom erklärt, das auf verschiedener Basis zustande kommen könne. Die Mehrzahl der einschlägigen Arbeiten enthält sich indes scharfer Formulierungen, wenn ihre Stellung zur Frage der Pathogenese auch nicht unklar bleibt. HANSE muß der Versuch einer synthetischen Zusammenfassung der Asthmapathogenese nachgerühmt werden. Er geht, gestützt auf HEYER von der Tatsache aus, daß die Atmung nicht nur dem Gaswechsel dient, sondern auch dem Ausdruck vielfältiger Verstimmungen, Ängstlichkeiten, verborgener seelischer Komplexe. Diese „Ichnähe des Organ-systems pneumatischer Lebenskreis“ (HEYER) ist der beobachtenden Psychologie seit langem bekannt. Schon STEKEL macht auf die typische Atemveränderung der Menschen beim Geschlechtsakte in diesem Zusammenhang aufmerksam, FENICHEL und neuerdings HEYER wissen dazu Wesentliches zu sagen. Der Zusammenhang des Stotterns, also auch einer Störung des normalen Atemablaufes, mit Erregungen ist schon lange bekannt und kann an neurotischen Kindern oft beobachtet werden, Angst löst bei ihnen das öfteren eine spastisch-stenotische Atmung aus; ich selbst konnte erst kürzlich diese Erscheinung mit Zittern gekoppelt an einem neurotischen Vortragenden aus der Nähe beobachten, der den entfernteren Beobachtern den Eindruck sicherster Beherrschung des Gegenstandes und Wortes machte. Hier also knüpft HANSE an und trennt strenge das allergische Asthma von der pseudoasthmatischen, psychogenen Atmungsneurose. Und so ist ihm das Asthma bronchiale eine paratypisch, d. h. allergisch ausgelöste, durch vorausgegangene Schädigungen der Luftwege manifest gewordene krankhafte Erscheinungsform einer genotypisch verankerten konstitutionellen Eigentümlichkeit, innig verkoppelt mit dem leptosom-athletischen Körperbau und vermehrter Krampfbereitschaft infolge von parasympathisch-tetanoider Übererregbarkeit. In den allergischen Formen sollte der seelische Vorgang des unbedingten Reflexes wirksam sein, bei den anderen, reichlich psychisch überbauten aber der des bedingten Reflexes. Vielleicht ist diese inhaltsreiche Fassung HANSES der Wahrheit näher als die vielen engeren. Sicher aber ist die strenge Scheidung des allergischen Asthmas von der Neurose praktisch nicht haltbar. Nicht nur die Feststellungen vieler Autoren, etwa des erfahrenen KÄMMERER, auch meine eigenen widersprechen diesem Schema. Ja SCHULTZ und REICHMANN bezeichnen das Asthma neuerdings geradezu als eine Neurose des Respirationstractus, bedingt durch konstitutionelle Psychopathie

und stets begleitet von anderen psycho-pathologischen Störungen, insbesondere von manisch-depressiven Schwankungen.

Wir werden später im einzelnen erfahren, daß eine Anzahl von Bearbeitern der Asthmafrage sein Wesen in Eigentümlichkeiten des Stoffwechsels, etwa seiner Verschiebung nach der alkalotischen Seite, einer Insuffizienz der Leberfunktion, Gleichgewichtsstörungen der Ionenkonzentration des Blutserums, andere in Anomalien des endokrinen Systems und der Balance des vegetativen Nervensystems sehen. Nicht wenige suchen diese Auffassungen auch miteinander zu vermählen. Gerade diese zahlreichen Abwandlungen und Wandlungen der Anschauungen besagen die Unsicherheit unseres exakten Wissens um das Rätsel des Asthma bronchiale. ✕

## 2. Pathogenese und Systematik.

CZERNYS früher angeführter Vorwurf gegen die kinderärztliche Forschung angesichts des Asthmaproblems kann somit, wenn man sich erst einmal der kaum entwirrbaren Fülle von widerspruchsvollen Beobachtungen und Anschauungen bewußt geworden ist, mit leichterem Gewissen getragen werden. Ich habe das Glück, von URBACHS unermüdlicher Arbeit angeregt, seit langer Zeit seine Bemühungen aus nächster Nähe verfolgen zu können, und bin dafür seinem Vorstande Prof. W. KERL und URBACH selbst zu großem Danke verpflichtet. Dazu kommen eigene Erfahrungen und zum Teil sehr gewissenhaft geführte Krankengeschichten, so daß ich zu meiner Legitimation auf 48 Beobachtungen an Kindern, 32 Knaben, 16 Mädchen verweisen kann. Bei meinen Studien war es ein eindrucksvolles Erleben, das unanzweifelbare Wirken der Allergene in URBACHS Ambulatorium an den Heufieberkranken zu beobachten. URBACH stützt sich nicht vor allem auf die oft recht widerspruchsvollen Hautteste, sondern bringt das Allergen, wo dies angeht, an das Erfolgsorgan heran. Es ist ein Eindruck von großer Stärke, wenn man von Heufieberkranken in den freien Zeiten vor der Blüte ungestraft Talcum und dann mehrere für sie nicht pathogene Pollenarten aufschnupfen sieht, bis plötzlich eine bestimmte Art einen schweren Nasenfluß mit Husten und Niesen hervorruft, und die Reaktion sich als zuverlässig individuell-spezifisch erweist. URBACHS stomachale spezifische Peptontherapie des Heufiebers baut sich auf diesen Befunden auf, und es ist hochofentlich, welche schöne Erfolge ich bei den meisten der Behandelten, auch bei recht viel Kindern beobachten konnte. Soweit leichtere Asthmaerscheinungen in diesem Zusammenhange auftraten, gingen sie mit in die Heilung ein. Schwerere Formen bleiben noch Gegenstand des Studiums. Dies wurde vorausgeschickt, um meine Vorurteilslosigkeit bei meinen weiteren Auseinandersetzungen außer Zweifel zu stellen.

Wir werden der Diskussion der Asthmafrage, die vielfach in autistischer (BLEULER) Weise behandelt wird, einige eigene und fremde Beobachtungen voranstellen:

1. Ein etwa 35jähriger Bäcker tritt wegen zunehmender asthmatischer Beschwerden in URBACHS Behandlung: „Bäckerasthma oder Asthma an einem Bäcker?“ ist die Vorfrage. Am 11. 11. wird die lokale Empfindlichkeit der oberen Luftwege mit einer Prise Weizenmehl geprüft. Keine Reaktion. Am 12. 11. Probe mit Mischmehl von Weizen und Roggen, wie es in des Patienten Betrieb in Verwendung steht. Sofort wiederholter Hustenreiz. Nach etwa 10 Minuten leichte Cyanose, Hustenreiz, typischer Astmahusten. Giemen, trockenes Rasseln. Adrenalin. Nach 10 Minuten volle Beruhigung. — 2. Aus der Kranken-

geschichte 19. Klinik KERL: A. H., 8; 4 Jahre. Mädchen. Einziges Kind, seit 6 Monaten Asthmaanfälle. Gegenwärtig im Intervall. 23. 4. Intracutan Epithel.-Subst. 0,05 ( $\frac{1}{10}$  %). Nach 20 Minuten Quaddel 17:12 mm. In den folgenden Stunden zu diffuser Rötung und Schwellung gediehen, noch nach 24 Stunden sicht- und tastbar. 5. 5. 0,02 Epithel.-Subst. 1:1 Milliarde. Nach 20 Minuten  $\pm$ . 6. 5. In weiterer Fortsetzung der Desensibilisierung: 0,02 intracutan von Epithel.-Subst. 1:10 Millionen. Nach 5 Minuten Quaddel 7:11 mm. Nach 20 Minuten Herdreaktion in Form eines typischen Asthmaanfalles mit Giemen und Pfeifen. Adrenalin.

Wir sahen also zwei Beobachtungen des Asthmaanfalls im Entstehen. Bei der größten Skepsis muß man sich hier zur Anerkennung seiner allergischen Genese entschließen, wie sie auch im Leben oft genug zutage liegt, allerdings nicht immer so unkompliziert greifbar, wie etwa bei einem Baumwollmakler, der nur gegen peruanische Rohbaumwolle überempfindlich war (HERMS). Also ein reines Asthma allergicum! — Gemach!

Das 8jahrige Mädchen A. H. verträgt am 8. 5. 0,02 subcutan Epithel.-Subst. 1:100 Millionen ohne Beschwerde. Am 12. 5. kommt sie auf Bestellung in meine Erziehungsberatung. Seit gestern, da ihr mitgeteilt wurde, sie habe am 19. 5. in der Schule zur ersten Beichte zu erscheinen, im Status asthmaticus mit Anfällen von gesteigerten Beschwerden. Ephetonintabletten, Astminhal-Vernebler nützen nur vorübergehend. Nach dem 19. 5. rasche Besserung, Asthma weggeblieben. Am 26. 5. frei und munter. — Dieses Kind war aber auch gegen Ei und Milch überempfindlich, so daß wir bei ihr die Asthmaanfälle 3fach determiniert finden: a) Durch tierische Kleidungsstoffe, wie Wolle, Seide. b) Von gewissen tierischen Nahrungsmitteln. c) In psychischer Belastung.

In den berühmt gewordenen Mitteilungen von ANCONA erfahren wir, daß eine Gruppe von 21 Arbeitern zuerst der Reihe nach an einer Dermatoe erkrankt. Wer die Arbeit nicht abbricht, leidet nach einiger Zeit ohne Ausnahme an typischem Asthma und Urticaria. Sie schaufeln Mehl um, das mit Mehlwrmern verunreinigt ist, die eine Milbe, *Pediculoides ventricosus*, als Parasiten tragen. Alle Erkrankten sind für cutane und intracutane Impfung mit einem Extrakt aus diesem Parasiten positiv, ihre Entfernung aus dieser Arbeitsstätte führt zur Heilung. STORM VAN LEEUWEN konnte diesen Befund in einem Falle experimentell bestätigen. Hier sehen wir also eine größere Menschengruppe, vorher nicht auffällig, in der Arbeit mit dieser Milbe, nach längerer Zeit plötzlich und ausnahmslos erkranken; nicht toxisch also, sondern nach der vorbereitenden Sensibilisierung allergisch, ohne besondere konstitutionelle Bedingungen, ein Beweis also einer erworbenen Allergie, gegen die es hier keinen individuellen Schutz gab.

Sehen wir so die Reihe der Asthmaursachen auf der einen Seite von diesem besonderen Falle exogener Schädigung, auf der anderen Seite von einer bloßen seelischen Erschütterung abgeschlossen, so darf man wohl mit Sicherheit sagen, daß Asthma eine klinische, aber keine pathogenetische Einheit sei. Die seit MELTZER eingeschlagene relativ exakte Forschungsrichtung hat die früher als bedeutsam betrachtete seelische Bedingtheit des Asthmas eine Zeitlang vergessen lassen. Mit Unrecht: Kenner von der Erfahrung KÄMMERERS vermeiden solche Einseitigkeit. Schon HIPPOKRATES empfahl, den Asthmatiker vor Zorn zu bewahren, und in der Tat zieht sich der Gedanke der seelischen Bedingtheit des Asthmas durch das gesamte Schrifttum. Aber vorzügliche Beobachter, wie CZERNY, legen Wert darauf, daß der erste Anfall niemals von einem psychischen Trauma allein hervorgerufen wurde, wenn auch späterhin die „Psychifizierung“ des Asthmas eine große Rolle spiele. Für das Kindesalter trifft das

vielleicht zu, wenngleich TUSCHERER bei einem Kinde, das in der Klinik CZERNYS beobachtet wurde, geneigt scheint, die primäre psychische Genese gelten zu lassen. Aber der Klinik der Erwachsenen ist diese Möglichkeit nicht fremd. WITTKOWER und PETOW verzeichnen allein fünf Beobachtungen dieser Art. Zwei seien hier angeführt:

Eine junge Frau, Tochter einer Asthmatikerin, erfährt auf der Straße vom plötzlichen Tode ihres Vaters; darauf der erste Anfall! — Ein 19jähriges Mädchen verweigert sich ihrem Liebhaber aus Angst vor dem Kinde. Als sie eines Tages doch erliegt, folgt der Defloration der erste Asthmaanfall.

Von neueren Mitteilungen scheinen mir in diesem Zusammenhange zwei bemerkenswert: KITCHIN berichtet aus London über 1000 asthmatische Kinder; der größte Teil von ihnen waren einzige Kinder des kleinen und wohlhabenden Mittelstandes. Ich kann das dahin ergänzen, daß unter den kindlichen Asthmatikern meiner privaten Beobachtung schon zu einer Zeit die Einzigen überwogen, da es noch mehr Kinder gab, als jetzt. In meinem überaus stark besuchten Ambulatorium für Kinder der Armen war Asthma eine außerordentliche Seltenheit. Das wird uns vielleicht später einen Fingerzeig geben können für das auffallende Überwiegen des männlichen Geschlechts unter den Asthmakranken. Ferner berichtet PESHKIN, einer der angesehensten Forscher auf dem Gebiete der allergischen Ätiologie der Erkrankung, daß 450 asthmatische Kinder, an denen die moderne Therapie versagt hatte, aus dem Elternhause entfernt wurden. 92% von ihnen konnten so genesen. STORM VAN LEEUWEN gibt wohl zu, ein psychischer Faktor sei beim Asthmatiker oft nicht zu leugnen, aber sie seien nicht immer Neurotiker. „Heilungen“ mit psychotherapeutischen Mitteln beweisen ihm so wenig, wie die schmerzstillende Wirkung des zahnärztlichen Wartezimmers. Das lenke die Aufmerksamkeit für die wahren Ursachen nur ab. Da seine vier Argumente gegen die seelische Bedingtheit des Asthmas im Schrifttum oft genannt werden, seien sie an dieser Stelle kurz besprochen! — Daß in so vielen Fällen die Anfälle in der Klinik aufhören, könne nicht seelisch bedingt sein, denn erstens verschwinde der Anfall in der Klinik nicht sofort, sondern klinge, wie im Gebirge, allmählich in 1—2 Tagen ab. — Darauf lautet die Antwort: Der Anfall setzt, welcher Herkunft er immer sei, anatomische Veränderungen. Die können so wenig sofort verschwinden, wie die eines Furunkels, den ich eben kunstgerecht eröffnet habe. — Zweitens: „Die Besserung bleibt auch bei solchen Kindern nicht aus, die sich gegen die klinische Aufnahme gesträubt haben.“ — Derartige Heilerfolge hängen auch bei anderen neurotischen Symptomen, wie Anorexie, Enuresis, Pavor nocturnus usw. von der primären Bereitwilligkeit des Kindes nicht ab. Die neue Umwelt ist es, die, wenn sie nicht ungeeignet ist, alsbald heilend wirkt. — Drittens: „Es verschwinden in der Klinik auch Hauterscheinungen, wie Ekzem, Urticaria überraschend.“ — Wenn hierbei auch die Ausschaltung von Hausallergenen sicher die größere Rolle spielt, so ist die Annahme, daß auch hier eine psychische Komponente mitspielt, nicht ganz abwegig. So ist es z. B. wichtig, dem Scheuern an solchen Hautveränderungen zu begegnen. In der Klinik bietet es keinen „Krankheitsgewinn“, wie Tröstung, Liebkosung, Bestechung usw., wie das daheim üblich ist. Damit schwindet ein seelischer Anteil seiner Quellen. — Viertens: „Wie wäre es zu verstehen, daß die Aufnahme in die Klinik immer nur eine Besserung, nie eine Verschlechterung des Asthmas zur Folge hat, wenn sie wirklich seelisch

bedingt ist?“ — Bei neurotischen Kindern wirkt eine zweckmäßige Umweltänderung etwa so sicher günstig, wie ein zweckmäßig vorbereitetes Bad auf hohes Fieber. Wem die Seele des Kindes vertraut ist, der fände also nur einen Fehlschlag auffällig, nicht sein verlässliches Ausbleiben.

Und zwischen diesen zwei Polen sicherer Abhängigkeit von Allergenen einerseits, seelischen Motiven andererseits schwankt die Pathogenese des Asthmas. Es sollen aber auch alle anderen bisher bekannten Möglichkeiten erörtert werden.

Noch ein Gesichtspunkt sei vorher herausgehoben: Viele Beobachter teilen mit, daß Hauterkrankung und Asthma abwechseln, förmlich vikariieren. Daraus wird gelegentlich auch der therapeutische Schluß gezogen, die Dermatoze nicht zu heilen, um kein Asthma zu provozieren. Hier hat überraschenderweise der alte Volksglaube seinen Platz, man dürfe chronische Ekzeme und ähnliche Affektionen nicht „vertreiben“, sonst „schlügen sie sich nach innen“. Wir dürfen derartige Meinungen, wie man an diesem Beispiele lernt, nie überheblich abtun. — Eine scheinbar äußerliche Einrichtung muß hier noch Platz finden, der *Fragebogen*, wie ihn etwa BERGER, DEKKER, KÄMMERER, KLEWITZ, URBACH für allergische Krankheiten, also auch Asthma, eingeführt haben. Ich habe schon in meiner Arbeit zur Prodromenlehre beklagt, daß die Anamnese in unseren Kinderkliniken zu wenig gepflegt werde. Die gleiche Sorgfalt, die der lückenlosen Aufnahme des Status praesens zugewendet wird, müßte auch der Vorgeschichte gelten. Fragebögen jener Art schützen vor Oberflächlichkeit und sind in ihren Ergebnissen überaus wertvoll. Freilich wünschte ich, daß sie nach der psychologischen Seite noch ergänzt werden möchten.

#### a) Vererbungsfragen.

Schon HEUBNER weist darauf hin, daß die Eltern der Asthmatiker oder ein Teil wenigstens öfters an Asthma und nervösen Störungen leiden. Experimentell konnten RATNER und GRUEHL an Meerschweinchen die Vererbung der durch Inhalation von Pferdeschuppen erzielten Allergie von der Mutter auf die Nachkommen nachweisen. Selbstverständlich betonen fast alle Autoren, denen die Konstitution in der Pathogenese wichtig erscheint, auch die Erblichkeit, so LEDERER, ENGEL, SUNDELL. TALBOT findet unter 45 Asthmatikern 19mal in der Familie Asthma, Heufieber, Idiosynkrasie gegen Nahrungsmittel, HEISSEN unter 91 nur 8mal familiäre Belastung; LENZ tritt aber HEISSEN mit der Begründung entgegen, bei recessivem Erbgang könne die Erblichkeit verdeckt werden. KÄMMERER übernimmt eine Ahnentafel von FR. v. MÜLLER und räumt der Vererbung eine wesentliche Rolle ein. COMBY ermittelt unter 75 Kindern mit Asthma 21mal neuro-arthritische Diathese, zu der bei den Franzosen das Asthma gehört, bei einem der Eltern, 16mal bei einem der Großeltern, außerdem bei anderen Vorfahren, ferner bei 3 Geschwistern. NOBÉCOURT äußert sich in dem gleichen Sinne. BAAGØE weist unter 124 Asthmatikern 118mal verwandte Erkrankungen in der nächsten Familie nach: 34mal Asthma, 7mal Rhinitis vasomotor., 23mal Urticaria, 26mal chronisches Ekzem., 29mal Migräne, 3mal Epilepsie, 15mal Gicht, 8mal Diabetes, 6mal chronische Bronchitis, 25mal Tuberculosis pulmonum. TAYLOR stellt bei 64,8% seiner Asthmatiker in der Familie allergische Erkrankungen fest. TUSCHERER lehnt mit FINKELSTEIN und GÖPPERT die Erblichkeit des Asthmas ab. Wenn man aber seine Zahlen liest,

versteht man diese These nicht: 62 von 152 seiner Patienten geben eine familiäre gleichsinnige Belastung an, Nervenkrankheiten finden sich dagegen nur 17mal. SARTORIUS stellt bei etwa 50% seiner Asthmatiker hereditäre Belastung fest, bei anderen Formen der Bronchitis nur bei 2,5%. STORM VAN LEEUWEN gibt unter 500 Asthmatikern gleichfalls 50% erblich Belastete an, COOKE und VAN DER VEER zählen unter 504 Allergikern 48,8% allergische Vorfahren. Da BUCHANAN aber die Erblichkeit vermißt, wird er von LENZ an der Hand des eigenen Materials widerlegt. VEYRIÈRES und JUMON dagegen finden Asthma und Prurigo immer erblich. FÄRBER begegnet bei 20 asthmatischen Säuglingen 10mal familiärer Belastung. VOGT ist von der Erblichkeit des Asthmas überzeugt, SCHIFF scheint sie dagegen keine Rolle zu spielen. HÖSSLIN denkt, allerdings mit Vorbehalt, an geschlechtsgebundene recessive Erblichkeit: die gesunde Tochter übertrüge also, ähnlich wie bei der Hämophilie, das Asthma auf den Enkel. Da es aber doch auch nicht wenig weibliche Asthmatiker gibt, finde ich jenen Vorbehalt allzu gerechtfertigt. Sehr wertvolles Material bringt HANHART bei: 80% der Idiosynkrasiker sind familiär belastet. Die Durchforschung von 70 Stammbäumen ergibt ihm einen regelmäßig dominanten Erbgang. 172 Geschwisterschaften sind von einem Elternteil belastet: die Hälfte verrät sein krankhaftes Erbe, 22 Geschwisterschaften sind von beiden Eltern her bedroht: zwei Drittel stellen die erwarteten Idiosynkrasiker. Aber nur die Idiosynkrasie an sich wird vererbt, nicht ihre Spezifität. Im Mittelpunkt eines Stammbaums steht z. B. ein eineiiges Zwillingpaar: der eine reagiert auf Sublimat mit Ekzem, der andere erkrankt an schwerem Scharlach. (Wir sehen, daß HANHART den Begriff der Idiosynkrasie gleich MAYERHOFER recht weit spannt.) Asthma ist nicht selten in zwei, ja selbst in vier Generationen als erblich nachweisbar. Von 1200 in 34 Stammbäumen erfaßten erblich bedrohten Menschen waren 311 Allergiker, darunter 100 Asthmatiker. Diese konstitutionelle Krampfbereitschaft kann sich dominant vererben, und HANHART rät zur Vorsicht bei der Heirat derart Belasteter. KAHN findet bei der von ihm als toxisch angesehenen Asthmaform in der Familie oft gleichartige Erkrankungen, auch KITCHIN stellt unter den 1000 Londoner asthmatischen Kindern öfters gleichsinnige Vererbung fest. BUENGER zählt unter 576 erwachsenen Asthmatikern 25% mit derselben Erkrankung in der Familie, dazu 2,8% Heufieberkranke und 3,8% mit unbestimmten Atembeschwerden. HANSE sieht die Erblichkeit gleich HANHART als unspezifisch an, KLEWITZ gibt sie bei Asthmatikern mit 35%, KÄMMERER mit 36,3%, BLUM mit 50% an; SPAIN und COOKE untersuchen 462 Patienten mit Heufieber und Asthma. Davon haben 58,4% eine positive familiäre Anamnese. Von ihnen sind 236 einseitig, 34 zweiseitig belastet. Bei 115 beliebigen anderen Familien fand sich dagegen nur 8mal Asthma vor. Von 32 bilateral belastenden Eltern stammten 83 Kinder, von 201 unilateral belastenden 666. Nach MENDEL'S Gesetzen waren im ersten Falle 75%, im zweiten 50% Kranke zu erwarten. In Wahrheit ergaben sich entsprechend 71,6% und 56,1%, also eine weitgehende Deckung der Zahlen. Die Autoren halten den Erbfaktor für möglicherweise multipel. E. FRÄNKEL findet unter 120 Asthmatikern 50mal in der Aszendenz Asthma oder andere allergische Erkrankungen. Meine eigenen Beobachtungen decken sich mit diesem erdrückenden Beweismaterial: *Die asthmatische Reaktion ist eine konstitutionell bedingte, vererbare Krankheitsform.*

## b) Konstitution, Diathesen.

Fast alle Autoren schätzen die Wichtigkeit der konstitutionellen Anlagen zur Erwerbung des Asthmas hoch ein. ESKUCHEN vertritt eine vielgebrauchte Formulierung, wenn er etwa sagt: vererbt wird die allgemeine Neigung zur Überempfindlichkeit. Zuerst latent, wird sie in der Umwelt durch Sensibilisierung entwickelt, manifest. Seltener ist die Überempfindlichkeit spezifisch und wird dann beim ersten Zusammentreffen mit dem spezifischen Allergen offensichtlich. Die von COKA in diesem Zusammenhange versuchte scharfe Trennung von Anaphylaxie (erworben) und Allergie (angeboren) wird von DÖRR, FRUGONI, DE BEESCHE mit guten Gründen bekämpft; wir wollen in Hinkunft der Einheitlichkeit wegen von Allergie sprechen.

Wir müssen bekennen, daß Formulierungen wie etwa die ESKUCHENs — nur einer von vielen — doch nur mit Worten unser mangelhaftes Wissen verdecken. Was also ist das Wesen dieser rätselhaften Überempfindlichkeit? Da wird von dem vorwiegend von Deutschland her beeinflussten Schrifttum vornehmlich die *exsudative*, von dem Frankreichs Forschern näherstehenden die *neuro-arthritische Diathese* genannt. Bekanntlich werden damit Körpertypen zusammengefaßt, die hauptsächlich an ihrem pathologischen Erleben und seinen Folgen erkannt werden, wobei sich die beiden genannten Diathesen weitgehend decken. Es wäre ungerecht und undankbar, den Fortschritt, den ihre Formulierung bedeutet, zu unterschätzen: er liegt hauptsächlich darin, scheinbar weit auseinanderliegende Krankheitsbilder mit gutem Recht als zusammengehörig erkannt zu haben. Daß etwa Asthma, Neurodermitis und Hemikranie kausal verknüpft sind, ist eine wertvolle, auch praktisch fruchtbare Einsicht. Aber darum sind jene Diathesenbezeichnungen doch nur Worte, die uns über das Wesen jener Besonderheit nichts aussagen. Und auch die sehr wertvollen Untersuchungen der Schule O. MÜLLER etwa tragen doch nur, um in einem verständlichen Bilde zu sprechen, in eine Landkarte neue Einzelheiten ein, ohne uns über das geologische und klimatische Sowerden und Sosein des Landes Auskunft zu geben. — So berufen sich also unter vielen JANUSCHKE, LEDERER, ENGEL, RIETSCHEL, RÜSCHER, KÄMMERER, TUSCHERER, FÄRBER, URBACH auf die exsudative Diathese, COMBY, NOBÉCOURT u. a. auf die neuro-arthritische. Manche der deutschen Autoren, wie etwa LEDERER, fügen in der Deutung des Asthmas der exsudativen Diathese die neuropathische Konstitution hinzu. NOBÉCOURT stellt neben die mageren Neuroarthritiker die fetten Lymphatiker. JUMON nennt zurückhaltender die Verknüpfung des Asthmas mit Hauterscheinungen das *Syndrôme arthritique de l'enfance*. SARTORIUS weist bei 44% der Asthmatiker exsudative Diathese nach, bei den zum Vergleiche herangezogenen Nichtasthmatikern sind aber doch auch 34% so charakterisiert. Ein so geringer Unterschied ließe nur bei sehr großen Zahlen Schlüsse zu. DE VRIES ROBLES sucht der Aufhellung der Behauptung von engeren Zusammenhänge von Asthma und exsudativer Diathese mit Hilfe der von STORM VAN LEEUWEN gemachten Erfahrung, Asthmatiker seien fast immer beim Hauttest mit Menschenschuppen positiv, näher zu kommen. Von ihren 17 asthmatischen Kindern waren 10 positiv, nebenbei alle tuberkulinnegativ. Von 27 Kindern mit exsudativer Diathese allein, ohne Asthma, waren nur wenige positiv, von 67 ohne exsudative Diathese nur 3, 2 waren fraglich. Dieser Befund gestattet aber noch nicht, jenen Zusammenhang abzulehnen. Es könnte ja diese Haut-

probe, ähnlich wie etwa die Eosinophilie erst mit dem Einsetzen des Anfalles sich einstellen. Zur Orientierung über den vermeinten Umfang der Zuordnung verschiedenartiger Prozesse zu der Diathese sei etwa BAAGØE zitiert; neben Asthma noch Rhinopathia vasomotoria, Urticaria, chronisches Ekzem, Migräne, Epilepsie, Gicht, Diabetes, chronische Bronchitis. Bei COMBY lautet die Reihe: Migräne, Oboesitas, Diabetes, Rheumatismus, Gicht, Neuralgien, Ekzeme, Urticaria, Laryngospasmus, Krämpfe.

JOUNG versuchte mit Hilfe der wichtigsten Körpermaße die Konstitutionstypen und besonderen Körperproportionen, getrennt nach Knaben und Mädchen, an Asthmatikern, Rheumatikern und Gesunden zu ermitteln. Es zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede, höchstens der antero-posteriore Thoraxdurchmesser war bei den Asthmatikern etwas größer. Gesicht und Schädel, Pigmentierung ergaben keine Unterschiede. Vielleicht überwiegen in beiden pathologischen Gruppen die hellen Haare und blauen Augen; das führt auch URBACH für das Asthma an. — Mit der Absicht, die moderne Typenlehre anzuwenden, stellt HAJÓS fest, daß von 164 Asthmatikern 40,9% dem asthenischen, 38% dem cerebral-muskulären, 16,4% dem digestiven Typus angehören. Er und HÖSSLIN finden unter den Asthmatikern häufig Hypoplastiker mit kleinen Herzen. HANSE teilt im Sinne KRETSCHMERS unter 200 Asthmatikern (124 M., 76 W.) 69 M., 34 W. den Leptosomen zu, je 41 und 3 den Athletikern, je 7 und 27 den Pyknikern, je 3 und 8 den Dysplastikern zu. Je 4 und 4 sind nicht sicher zuteilbar. Es sind also 103, d. h. 51,5% Leptosome.

Als ein äußerlich leicht ablesbares Zeichen konstitutionellen (?) Verhaltens erfreuen sich die Hautreaktionen, insbesondere von der amerikanischen Forschung gefördert, aber auch von STORM VAN LEEUWEN sehr geschätzt, großen Ansehens. Es ist schon sehr mißlich, wenn nach ROTHSCILD (zit. nach HANSE) 10% aller praktisch Gesunden positiv reagieren. Es ist andererseits ein schwerer Fehler dieser Methode, an unanzweifelbaren Asthmatikern oft genug zu versagen, wie etwa bei BERGAMINI, der zwei asthmatische Brüder von 4 und 6 Jahren hautnegativ findet. Ich verweise auf DE VRIES ROBLES mit nur 10 positiven Menschenhautschuppenproben unter 17 Asthmatikern. Ein ungeheures Erfahrungsmaterial beweist die Unberechenbarkeit, Unbeständigkeit und sehr bedingte Verwertbarkeit der Hautproben an Asthmatikern. Darum schlägt ja URBACH vor, die Proben doch lieber am Erfolgsorgan mit Aufschnupfen und Inhalationen anzustellen. Überdies sind insbesondere intracutane Hautproben nicht unbedenklich, weil sie manchmal reaktiv an entfernten Organen recht schwere Erscheinungen hervorrufen. — O. MÜLLER beschreibt an den Asthmatikern als kennzeichnend die vaso-neurothische Diathese: Blässe, kalte, feuchte Hände, Cutis marmorata, Neigung zu Schweißausbruch, Farbenwechsel, endlich Capillarveränderungen, die man aber, um Irrtümern auszuweichen, an vier Stellen prüfen müsse. Seine Schüler MAYER-LIST und KAUFFMANN haben 50 Asthmatiker, 28 M., 22 W., auf diese Symptome der Vasoneurose geprüft. Nur 7 waren negativ, 30 positiv, 13 stark positiv. Dieser Hundertsatz geht über den bei der gesunden Bevölkerung von Württemberg erhobenen hinaus. Die Zahlen scheinen mir aber zu einem abschließenden Urteile zu klein. Die von HOFBAUER angeschuldigte Angiotonie steht wohl dieser von O. MÜLLER beschriebenen Diathese nahe.

## c) Rolle der Allergie. Arzneien, Chemikalien, Gifte.

PIRQUET versteht unter Allergie eine veränderte Reaktionsfähigkeit, die der Organismus durch Überstehen einer Krankheit oder durch Vorbehandlung mit einer körperfremden Proteinsubstanz erworben hat. Dieser so erfolgreich in die Pathologie eingeführte Begriff wurde seither wesentlich erweitert. DOERR versteht unter Allergie den Zustand einer veränderten Reaktionsfähigkeit des Organismus nicht nur gegen eiweißartige Substanzen, sondern auch gegen gewisse Arzneien, Chemikalien und rechnet auch die angeborenen Idiosynkrasien dazu. Und ROESSLE begreift unter Allergie eine besondere Art der Reaktion auf spezifische Reize, also eine verstärkte oder verminderte, und stellt somit neben die Normergie eine Hyperergie und Anergie. STORM VAN LEEUWEN formuliert die Allergie mehr aus der ärztlichen Praxis heraus als Überempfindlichkeit gegen Eiweiß- und andere Substanzen, die sonst für gesunde Menschen unschädlich sind. In der Pathologie wurde die Allergie in diesem Sinne, freilich ohne die Bezeichnung, schon im Jahre 1830 von ELHÖTSEN eingeführt, als er das Heufieber mit dem Pollenstaub in Zusammenhang brachte, und von DUNBAR und WOLFF-EISNER später weiter verfolgt. Da das Heufieber nicht selten auch zu Asthma führt, lag der Gedanke allerdings nahe, auch Asthmaerkrankungen anderen Ursprungs könnten allergischer Natur sein und mit ihnen mannigfache Erkrankungsformen, so gewisse Dermatosen, die dem Asthma klinisch verbunden sind. MAYERHOFER tat als Pädiater dann einen neuen Schritt, indem er eine Reihe weiterer klinischer Bilder, wie Pylorospasmus, Scarlatina usw. den *allergischen Erkrankungen* zuordnete. Diese haben in der neueren Zeit mehrfach übersichtliche Darstellungen gefunden bei STORM VAN LEEUWEN, KÄMMERER, ADELSBERGER und TEZNER u. a., zuletzt in einer besonders schönen, reichbebilderten, breiten Darstellung bei E. URBACH.

Als der Gedanke der allergischen Genese des Asthmas einmal gefaßt war, konnte es nicht ausbleiben, daß eine Flut von Beobachtungen und Mitteilungen ernster, aber auch weniger kritischer Art sich über die Ärztwelt ergoß. Es ist schon aus Raumangel unmöglich, davon eine auch nur einigermaßen vollständige Übersicht zu geben, wäre aber auch für die Absicht dieser kritisch orientierten Arbeit wertlos. Für diesen Zweck scheint eine orientierende Auslese vorteilhafter. Und da muß, da dies im Anschluß an PIRQUET die nächstliegende und am meisten angewendete Untersuchungsmethode war, zum Teile noch ist, auf die bereits kurz besprochene Hautreaktion zurückgegriffen werden. Zu ihrer theoretischen Begründung scheint mir die folgende Überlegung angebracht. Als PIRQUET seine Allergieprobe auf Tuberkulose entwickelte, war es vielleicht ein glücklicher Umstand, daß die Affinität des KOCHSchen Bacillus zu den äußeren Decken nicht groß ist. Tuberkulose ist vor allem eine Krankheit der Lunge. Vielleicht war deshalb die Haut ein für seinen Zweck besonders geeignetes Testorgan. Anders bei der Asthmadermatosegruppe. Hier spielt sich die Krankheit vorwiegend an der Haut ab, wie wir wissen, mit wechselnder Intensität auch unter sonst unveränderten äußeren Umständen. Die Zusammenhänge können nicht einfach sein, wenn eine Neurodermitis flexurarum an einem 4jährigen Mädchen z. B., monatelang fast unsichtbar, plötzlich aufflackert, wenige Tage, nachdem die gewohnte Pflegerin in Urlaub gegangen war, ohne eine andere sonst greifbare Veränderung (etwa der Nahrung). Bei solchen Menschen scheint die Haut das vor allen anderen ansprechbare Organ und *für diagnostische Zwecke vielleicht zu empfindlich zu sein.*

Und nun zur Sache! BAKER hat Proben nach PIRQUETS Methode mit allerlei Nahrungsstoffen gemacht: Zwiebel, Spinat, Kartoffeln, Kürbis, Erbsen, Casein, Eiereiweiß, Stock- und Schellfisch, Roggen, Weizen, Erdbeeren, Kalbfleisch. Unter 25 normalen Kindern waren 1—2 positiv oder fraglich. Kinder mit Ekzem, Asthma, Urticaria sind viel häufiger positiv, z. B. unter 34 gegen Kartoffel 7 positiv, 2 fraglich, unter 74 gegen Eiereiweiß 6 positiv, 6 fraglich, gegen Casein 4 positiv, gegen Spinat unter 15 Kindern 1 positiv, 3 fraglich, unter 30 gegen Erbsen 3 positiv, von 26 gegen Kürbis 2 positiv, 2 fraglich. Fisch wirkte bei Gesunden und Kranken gleich, dagegen Ochsen-, Lamm- und Kalbfleisch, Reis bei „Anaphylaktikern“ öfter positiv. Von 21 solchen sind gegen Erdbeeren 2 positiv, 3 fraglich. Ähnliches berichtet TALBOT, besonders Hühnereiweiß gibt viel positive Hautproben. Das alles ist sicher interessant, aber hat es darum auch *diagnostisch-therapeutischen Wert*? Schnell fertig ist da WARD mit dem Worte: Auch Pertussis und Influenza sind Ausdruck von Eiweißüberempfindlichkeit, die Bedeutung der von BORDET-GENGOU, von PFEIFFER beschriebenen Bacillen aber ist zweifelhaft. — Über die zweckmäßigste Methode der Hautprobe macht PESHKIN an 100 Kindern (91 mit Asthma, 9 mit Urticaria) von 8 Monaten bis 14 Jahren mehrere Tausend Ermittlungen. Er entscheidet sich für die cutane, gegen die intracutane Methode im Interesse der Sicherheit und ätiologischen Verwertbarkeit. Trotzdem hat die intracutane Methode sich offensichtlich behauptet, wahrscheinlich wegen der exakteren Dosierbarkeit. Doch darf nicht verschwiegen werden, daß COOKE von einem Todesfall, BAGØE von schweren Erscheinungen nach intracutaner Testung zu berichten weiß. Freilich sind, wie wir sehen werden, auch andere Methoden nicht völlig gefahrlos. Immerhin scheint die intracutane die gefahrenreichere zu sein. — Was die Häufigkeit der positiven Ergebnisse der Hautproben und ihre diagnostische Verwendung anlangt, so lauten die Mitteilungen darüber sehr verschieden. RATNER meint, neben dem Pferdeasthma sei das Kaninchenasthma am häufigsten. LARSEN und BELL treten ihm bei: von 100 Kindern mit Asthma und chronischer Bronchitis sind 44 gegen artfremdes Eiweiß, 32 insbesondere gegen Kaninchenhaar positiv. Seine Ausschaltung wirke heilend. Interessant ist gewiß, daß Menschenhautschuppenextrakt, von STORM VAN LEEUWEN bei 95% der Asthmatiker positiv befunden, von KELLER an 21 Kindern mit Neurodermitis flexurar. immer als positiv ermittelt wird, allerdings seltsamerweise erst vom 13.—15. Jahre an. PEARSON hat 210 allergische Kinder mit Pollen von 6 verschiedenen Gräsern, 141 auch mit Extrakt ihres Wohnungsstaubes getestet. Auf Pollen antworteten 42%, im Sommer sogar 61% positiv, soweit sie Asthma aufwiesen. Wohnungsstaub war bei Ekzemkindern zu 68% positiv. Auch PEIPERS findet, daß Pollen nicht nur bei 13,5% von 547 Asthmatikern eine Rolle spielt, sondern unter 205 mit Pollen geprüften waren in der Tat 13,8% positiv. Hausstauballergen wirkt nach seiner Erfahrung bei Asthmatikern intracutan sehr verschieden, am stärksten aus einer Asthmatikerwohnung in einer notorischen Asthmagegend. COOKE hat wohl zuerst darauf aufmerksam gemacht, daß der Staub beim Asthmatiker nicht mechanisch oder reflektorisch den Anfall auslöse, sondern immer mit spezifischen in ihm enthaltenen Allergenen. 70% der Asthmafälle werden auf sie zurückgeführt. ROWE stellte unter 162 Asthmatikern 42% Hausstaubüberempfindlichkeit fest, PESHKIN 58%, aber auch alle Heufieberkranken waren bei ROWE hausstaubpositiv. Er schließt also, daß im Hausstaub wahrscheinlich

Pollen enthalten sei. — Hier muß die Kritik einwerfen, daß diese Vermutung doch nicht allzu schwer zu verifizieren wäre. Sollte sie sich nicht bestätigen, dann müßte die Deutung des positiven Befundes völlig anders lauten. — Nach ANCONAS oben dargestellter Feststellung von Milben in dem Asthma erzeugenden Mehle, wurden Milben in der Asthmalehre der Hautreaktionsgläubigen sozusagen — man verzeihe das triviale Wort! — zur großen Mode. Denn man verhehle sich nicht: Derlei gibt es in der wissenschaftlichen Heilkunde! — Nach der ersten Bestätigung STORM VAN LEEUWENS an einem Patienten kann DEKKER bald von 100 Asthmatikern berichten, unter denen bei 60 gleichfalls Milben die Ursache oder Mitursache waren. Die Hautreaktion mit Milbenextrakt war positiv. — Wir erinnern uns, daß eine Zeitlang die Kaninchen und der Hausstaub eine ähnliche Geltung hatten, und der Bewertung der Milben folgt bald die des Schimmels etwa bei GRAFTON TYLER BROWN. FLOOD findet noch unter 55 Asthmatikern nur 8mal eine positive Hautreaktion mit verschiedenen Schimmelpilzen, erhält 1mal sogar einen bestätigenden Inhalationsversuch. Aber KREMER ist schon bereit, das unklare „Miasma“ STORM VAN LEEUWENS als Hausschimmel anzusprechen, und auch GRAM hält Hausmilben und Schimmelpilze für besonders wichtige Allergene. BERNTON findet zwar unter 125 Asthmatikern nur einen schimmelpilzpositiv, meint aber, daß dieser Befund möglicherweise nach Gegenden wechsele. HANHART (nach dem jede Allergie auf einer Antigen-Antikörperreaktion beruht) weist auf BLOCHs Versuche hin, mit Primelextrakt fast jeden Menschen hochgradig, ja wahrscheinlich auch dauernd zu sensibilisieren. Der Unterschied zwischen Idiosynkrasiker und Nichtidiosynkrasiker sei also nur ein quantitativer, nicht qualitativer. Die Idiosynkrasie könne aus vorläufig unbekanntem Gründen schwinden (Inkonstanz der Sensibilisierbarkeit nach DOERR). Es gäbe zahllose Allergene; ihnen allen sei die Gewebefremdheit gemeinsam. Sehr rätselhaft sei manchmal die Spezifität mancher Allergene. Wahrscheinlich sei jedes echte Asthma wenigstens anfangs allergisch bedingt. Sonderbar bleibe jedoch, daß manchmal trotz der Gegebenheit aller Voraussetzungen kein Asthma auftrete. Nach WALDBOTTs Erfahrungen an 121 Kranken ist das Pollenasthma am häufigsten, und nach HANSEN gehört es oft zu den schwersten Formen. Während aber PEIPERS von 205 Asthmatikern auf Grund der Hautreaktion 28 = 13,8% dem Pollen ansetzt, sah HANHART unter 2000 Heufieberkranken nur 8% asthmatisch werden. Von den mit Ursol gefährdeten Pelzarbeitern erkrankten auch nur 10%. — COOKE stellt konsequenterweise neben das gemeinhin allergisch „atopische“ Asthma mit positiver Hautreaktion das bakterielle mit negativem Test. Von 688 Asthmatikern sind 349 der atopischen, 235 der bakteriellen, 104 einer Mischgruppe zuzurechnen. Aber auch das bakterielle Asthma ist allergisch bedingt: bei den Atoptikern haben 52%, bei den Bakteriellen 49% eine allergische Anamnese. Mit VAN DER VEER fand er an 530 Heufieberkranken in 57,7% Überempfindlichkeit gegen eine Pollenart, in anderen Fällen aber gegen mehrere Arten. Hier findet sich eine gute Übereinstimmung mit URBACHs Erfahrungen mit der Aufschnupfmethode am Erfolgsorgan.

Nach dieser kurzen Umschau unter den vielfach widerspruchsvollen Lehrmeinungen der orthoxen Allergielehre sollen einige kritische Autoren zu Worte kommen! STORM VAN LEEUWEN gelangt nach der Sammlung reicher Erfahrungen zu dem Schlusse, die Hautreaktion lasse einen allergischen Zustand erkennen,

gestatte aber keine spezifische Diagnose. Pferdeasthma z. B. sei sehr selten, aber 67% seiner Asthmatiker reagierten auf Pferdeschuppenextrakt positiv, ja auf menschliche Kopfschuppen fast alle. Nur 5—6 von 300 Asthmatikern jedoch zeigten eine kausal verwertbare Hautreaktion. SAMSON verschließt sich den mit der Hautreaktion möglichen neuen Einsichten nicht, nur sollen sie kritisch gehandhabt werden. Zunächst scheint ihm die intracutane Probe zu empfindlich, er zieht ihr die cutane vor. Auch der Ausfall der Cutanprobe ist nicht immer spezifisch. Und es gibt auch eine multiple Sensibilität gegenüber Gruppen ähnlicher Allergene. Nicht die spezifische Allergie wird vererbt, sondern die Bereitschaft zur Überempfindlichkeit. Und so sind denn auch beim Asthma, in dessen Auftreten Allergie eine Rolle spielt, doch noch andere Faktoren am Werke. Jede, auch die cutane Probe, vermag einen Anfall hervorzurufen. Und daß nicht die spezifische Überempfindlichkeit vererbt wird, sondern nur die Bereitschaft, beweise etwa folgendes Beispiel:

Ein 14jähriges asthmatisches Mädchen zeigt eine multiple Allergie gegen Fleisch; ihre Mutter, gleichfalls asthmatisch, ist dagegen multipel überempfindlich gegen Pflanzeneiweiß.

Auch das Erfolgsorgan der Überempfindlichkeit muß nicht das gleiche sein. Für die schwer verständliche Überempfindlichkeit gegen Aspirin, Jod usw. zieht SAMSON die Erklärung WOLFF-EISNERS heran: sie wirkten wohl nicht unmittelbar, sondern auf dem Umweg einer Verbindung mit Körpereweiß. SALOMON wendet sich gegen die Skepsis, der die amerikanischen Befunde begegnen, und berichtet über seine Inhalationsversuche mit Proteinextrakten von Nahrung, Pollen, Bakterien, Tierseren, endlich mit Drogen. Unter 100 asthmatischen Kindern meist ostjüdischer Abstammung bei PESHKIN waren 79 proteinüberempfindlich; Kaninchenhaar spielt dabei eine große Rolle, Drogen hingegen keine, Milch nur im ersten oder am Anfang des zweiten Jahres. Aber PESHKIN und FINEMAN haben an 18 Kindern nochmals in 2352 cutanen und intracutanen Impfungen auf Inhalations- und Nahrungsproteine geprüft. Das Resultat ist, daß sie zur Eruierung der Asthmaursachen wertlos seien. KAHN und GROTHAUS fanden bei Pollenasthma, der durchsichtigsten Form also, die Hautreaktion negativ. Ihre Deutung, das könne ein „tiefer Grad von Hypersensibilität“ sein, wird man schwer annehmen wollen. AULD, der mit Ei, Weizen, Hafer, Kartoffel, grünen Gemüsen prüfte, stellte auch Multisensibilität fest. PAGUIEZ fand an überempfindlichen Kindern bei der Prüfung mit rohem oder leicht gekochtem Eiweiß vom Ei anaphylaktische Symptome, mit Eigelb und stark gekochtem Eiweiß fehlten sie. OTTO untersuchte 342 Asthmatiker. Von ihnen war die Hautreaktion 271mal auf mancherlei Substanzen gleichzeitig positiv, nur 136mal bloß auf eine bestimmte. Dennoch findet er die spezifische Desensibilisierung etwas erfolgreicher als die unspezifische. ADELSBERGER liefert einen Beitrag zur Beurteilung der Heilerfolge. Ein durch Reaktion sichergestelltes „Staub“-asthma an einem Knaben wird mit Desensibilisierung und einem Aufenthalt in der Schweiz beseitigt. Nach 1½ Jahren besucht er einen Freund mit einem Kaninchen und bekommt einen Asthmaanfall, der sich bei jedem solchen Besuch wiederholt, beim Meiden des Freundes ausbleibt. BILLQUIST stellt fest, daß Haut und Lunge in ihrer Überempfindlichkeit oft nicht übereinstimmen. SAXL stellt bei einem fischempfindlichen asthmatischen Kinde nach 4 Monaten der Anfallsfreiheit die positive Hautreaktion neuerlich fest; aber nach CHANDLER soll sie auch sonst bei Heilung nicht schwinden.

Einige Autoren beobachteten Überempfindlichkeit gegen recht ungewöhnliche Allergene: WESTON für *Os sepiae*, GRIMM für Lohestaub, NICHOLSON findet unter 158 Asthmatikern 7mal die Hautreaktion gegen Flachs und Leinwand positiv, STORM VAN LEEUWEN, BIEN und VARENKAMP, aber auch BLUM berichten über Asthma nach ganz bestimmten Alkoholsorten, ROCH und SCHIFF beobachten Kartoffelasthma mit positiver Hautreaktion auf Kartoffelsaft, GOULD beobachtete Buchweizenallergie, HANSEN Überempfindlichkeit gegen Camembertkäse, HANHART gegen Haselnuß und Rotwein.

Daß die allergische Reaktion gegen gewisse Stoffe am geeigneten Organismus aber spezifischer Natur ist, kann mit ihrer passiven Übertragbarkeit nach URBACH-KÖNIGSTEIN oder KÜSTNER-PRAUSSNITZ im Versuche am gesunden, normalen Menschen leicht dargetan werden. HAJÓS konnte zeigen, daß Asthmatiker auf Nahrungsallergene leichter reagieren, wenn man die Magenschleimhaut mit Wein, Kognak oder den Enddarm mit Galle oder einer hypertonen NaCl-Lösung beschickt und damit vor der Leberpassage des Allergens schädigt. Aber auch Arzneistoffe wie Aspirin, Ipecacuanha (STORM VAN LEEUWEN, WIDAL), Chemikalien, wie das Pelzfärbemittel Ursol (CURSCHMANN), selbst Blei (TEDESCHI, OLIVER) können Asthma auslösen; die Eiweißnatur des Allergens wäre also danach mindestens primär nicht nötig. Um aber den Begriff nicht allzu sehr erweitern zu müssen, zimmert man dann mancherlei Hilfsypothesen.

Wir haben nun Überempfindlichkeit gegen tierische und pflanzliche Allergie, gegen Arzneien, Nahrungsmittel, Chemikalien, die von STORM VAN LEEUWEN gemeinten Inhalationsallergene als auslösende Faktoren des Asthmas kennen gelernt. URBACH führt nach DUKE noch physikalische Bedingungen an: Wärme und Kälte, z. B. ein kaltes Bad, ein kalter Trunk, ferner Licht, endlich die mechanische Überempfindlichkeit der Bronchialschleimhaut gegen gewisse Staubarten.

#### d) Andere Krankheiten.

Schon bei der Erörterung der konstitutionellen Voraussetzungen des Asthmas wurde klar, in welchem unlöslichem Zusammenhang es mit einer Reihe von anderen, scheinbar fernliegenden Krankheiten begriffen werden muß. Hierin gewann ja das Wort Diathese Leben. Dies soll nun unter dem Gesichtspunkte der Pathogenese besprochen werden.

α) **Hauterkrankungen.** Das Zusammentreffen von eigenartigen Ekzemformen und urtikariellen Erkrankungen mit Asthma an demselben Kind gleichzeitig, nacheinander oder abwechselnd, hat sich der Beobachtung seit langem so aufgedrängt, daß wir gerade Vertretern der Dermatologie überaus wertvolle Beiträge zum Asthmaproblem verdanken. Es ist so, wie PESHKIN sagt, daß bei sehr vielen Asthmatikern im ersten Lebensjahre ekzematöse Erkrankungen der Gesichts- und Kopfhaut behandelt werden mußten. Es sind die dem Kinderarzt so überaus geläufigen zuerst trockenen, später oft nässenden Ekzeme der Wangen, Stirne, allmählich bisweilen des ganzen Gesichtes, am Kopfe zunächst der sog. Milchschorf an der großen Fontanelle, dann gelegentlich bis an das Hinterhaupt ausgedehntes Ekzem, außerordentlich hartnäckig, der lokalen Therapie nur schwer zugänglich, lange zu Rückfällen geneigt. Vom zweiten Jahre an finden wir weit häufiger die sog. Neurodermitis flexurarum oder Prurigo Besnier an Knie- und Ellbogengelenken, am Nacken, an den Handgelenken,

im Gesicht, um die Lippen, besonders an den Mundwinkeln, trocken, wenig schuppig, stark juckend, an den Gelenken oft lichenifiziert. Noch häufiger sind die oft schon im Säuglingsalter einsetzenden Urticariaformen des Lichen urticatus, der Prurigo, der schubweise auftretenden Urticaria im engeren Sinne. VALLÉRY-RADEAU und seine Mitarbeiter sehen bei einem 19jährigen Asthmatiker schon zum zehnten Male Asthma und Ekzem abwechseln. BAAGØE stellt bei 60% seiner 124 Asthmatiker Hautleiden fest, meist Ekzem und Prurigo Besnier, in 29% Urticaria und Strophulus. Von 67 unter dem 20. Jahre hatten 13 Prurigo Besnier, meist schon vor dem 5. Jahre, gewöhnlich sogar mit 3—4 Monaten schon als hartnäckiges Kopf- und Gesichtsekzem, 6mal war gleichzeitig Keratosis pilaris und Ichthyosis feststellbar.

Diese Dermatosen sind nicht etwa als Ursache des später auftretenden Asthmas anzusehen, sondern als ein ihm koordinierter Ausdruck einer besonderen Reagibilität der äußeren Decken. Hier schien die Hautreaktion zur ätiologischen Ermittlung besonders geeignet; aber auch da finden die Autoren, etwa BAAGØE, oft eine multiple Überempfindlichkeit, die uns die therapeutische Entscheidung recht schwer macht. In den ersten Jahren scheinen nach dem Urteil der Mehrzahl der Beobachter gewisse Nährsubstanzen die Causa peccans zu sein. Oft ist eine sorgfältige empirische Beobachtung der beste Weg zur Ermittlung, manchmal, wenn man berechnete Vermutungen hat, kann auch der Propeptanversuch nach LUTHLEN-URBACH Licht in die Zusammenhänge bringen. Die verifizierende diagnostische Verwertung eines therapeutischen Erfolges bedarf allerdings bei spontan so überaus veränderlichen Syndromen großer Vorsicht.

β) **Nase, Rachen, Nebenhöhlen.** Schon die Erfahrung, daß sehr viele Asthmaanfänge des Kindes, in den frühen Kinderjahren wohl die meisten, mit einer Erkrankung der obersten Luftwege beginnen — wir werden darüber später zu sprechen haben —, legte die Vermutung nahe, daß die Nase, der Nasen-Rachenraum die Quelle der peinigenen Zufälle sei. Mannigfache therapeutische Versuche setzten hier ein. Meiner Überzeugung nach wurden auch in diesem Zusammenhange mehr Rachentonsillen geopfert, als sachlich notwendig war. Die Literatur enthält auch zu dieser Frage zahlreiche Beiträge. CZERNY sieht in Nasen-Racheninfekten immer die Quelle des Asthmaanfalls. Sein Schüler TUSCHERER gibt unter seinen 152 Kindern mit asthmatischer Reaktion 10mal adenoide Vegetationen, 29mal große Tonsillen, 9mal Pharyngit. granul., 14mal Mundatmung an. Bei einem Kinde mit einem Nasenpolypen soll die Entfernung einen schlagartigen Erfolg gehabt haben. HÁRKANY und MAISEL beobachteten 409 Asthmatiker, von denen 200 auf allergische Testung nicht ansprachen. Von diesen konnten 132 auf Lunge und Nebenhöhlen näher untersucht werden: 87 hatten Sinuserkrankungen, 22 eine noch ungelöste Pneumonie, 4 Bronchiektasien, 21 kranke Nebenhöhlen und zugleich eine ungelöste Pneumonie. Daß die Gesamtsumme hier 134, also eine kleine Unstimmigkeit ergibt, soll den Wert der Angaben nicht herabsetzen, und gewiß hat ЧОВОТ recht, wenn er bei Asthmakranken die Zusammenarbeit mit dem Laryngologen fordert. Natürlich muß dieser kritisch und erfahren sein. Nicht jede große Tonsille ist krank und nicht jede kleine gesund. Die richtige Indikationsstellung scheint in der Tat bei manchen Asthmaformen den Weg zur Genesung zu eröffnen, wie etwa auch CUNNINGHAM zu bestätigen weiß.

7) **Lunge und Bronchialdrüsen.** KÄMMERER hebt mit besonderem Nachdruck den Zusammenhang zwischen Lungenerkrankungen und Asthma hervor. In 59% seiner Beobachtung ging der Asthmaerkrankung eine Pneumonie voraus, 56,5% seiner Asthmatiker hatten unmittelbar vorher einen Infekt der oberen Luftwege durchgemacht. GRAM bestätigt dies an 625 Asthmatikern, von denen nicht weniger als 69% im Anschluß an Influenza und andere Lungeninfekte erkrankt waren. HÖSSLIN meint, durch Infekte des Bronchialsystems werde die Schleimhaut zur allergischen Reaktion bereit gemacht, und CHOBOT, URBACH, HAJÓS, STORM VAN LEEUWEN, HECKMANN, HARKEY (diese zwei Autoren heben den Befund von Streptokokken hervor), FORDYCE, um nur einige zu nennen, machen die gleiche Erfahrung. MARX beruft sich bei dieser Auffassung auch auf VON DEN VELDEN, der nach Gasvergiftung im Kriege Asthma entstehen sah. — Der Kinderarzt wird mit seinen Erfahrungen hier nur beipflichten können: sorgfältige Anamnese, wie Einzelbeobachtung stützen diese Auffassung, so etwa bei ECKSTEIN, FRICK.

Eine nicht geringe Rolle spielte auch, namentlich in der französischen Literatur, die Meinung, vergrößerte Bronchialdrüsen hingen mit Asthma kausal zusammen. Die äußerliche Ähnlichkeit seiner Erscheinungen mit dem expiratorischen Stridor bei Bronchialdrüsentuberkulose jüngster Kinder und die Befunde bei der Röntgenuntersuchung konnten diese Vermutung verständlich machen. Aber diese radiologischen Bilder geben nur einen Folgezustand der häufigen Infektionen des Bronchialbaumes wieder, nicht die Ursache des Asthmas. Diese Drüsenbilder sind immer noch da, wenn der Anfall schon überwunden ist, sind aber auch sonst so häufig, ohne daß Asthma eine Rolle spielte, daß dieser Zusammenhang abgelehnt werden muß. JUMON tut dies denn auch ausdrücklich.

d) **Darm.** Im amerikanischen Schrifttum finden wir immer wieder die Auffassung vertreten, in der ersten Kindheit seien es intestinale, später immer häufiger respiratorische Schädigungen, die zu allergischen Erkrankungen führen, und auch das Asthma findet oft genug diese Deutung. KÄMMERER, der einen Zusammenhang der Abbauprodukte der Proteine, wie Histamin, Erepton — KÖSSLER und LEWIS haben im Meerschweinchenversuch die bronchospastische Wirkung des Histamins erwiesen — als Shockgifte mit der Entstehung des Asthmaanfalles für wahrscheinlich hält, kann sich darin auch auf HOFBAUER berufen. DANYSZ hat mehr die Bakterienflora des Darmes verantwortlich gemacht als jene Stoffe des Abbaues; es wäre aber möglich, daß ihre Stoffwechselprodukte selbst den von KÄMMERER angeschuldigten nahestehen. KÄMMERER schätzt die Zahl der von Nahrungsmitteln verschuldeten Asthmaerkrankungen auf 10%. Ich verweise hier auch auf HAJÓS' früher erwähnte Beobachtungen. Die ehemals einseitige Betonung von Milch und Ei als Causa peccans mußte der Einsicht Platz machen, daß fast jedes Nahrungsmittel allergische Wirkungen haben könne, ja, STORM VAN LEEUWEN gibt sogar an, daß 10% aller Asthmatiker für fast alle Nahrungsmittel überempfindlich seien. Nur bei völligem Hunger seien sie völlig frei von Beschwerden. Äßen sie nach der 8. Abendstunde was immer, dann litten sie unter Asthma. Ich konnte z. B. mit URBACH einen Knaben beobachten, der nach Schokolade Asthma bekam. Unter den Fleischarten scheint das Schweinefleisch am häufigsten als Allergen zu wirken, aber auch Rind-, Kalb-, Fischfleisch, Schalentiere, Früchte,

Gemüse können diese Rolle spielen. Ich erinnere an den Shocktod eines Knaben bei v. STARCK nach dem Genuß eines Teelöffels Erbsenbrei. JUMON schuldigt Verdauungsstörungen als Anlaß zu Asthma an.

ε) **Beziehungen des Asthmas zur Tuberkulose und Syphilis.** So schwierig ist es, biologische Vorgänge in feste Formeln zu fassen, daß eine scheinbar so einfache Frage, wie die der Beziehung des Asthma bronchiale zur Tuberkulose noch nicht völlig geklärt ist. Da gibt es Autoren, die von Unvereinbarkeit der beiden Krankheiten an einem Menschen sprechen, wie BRÜGELMANN, WEST. KÄMMERER denkt daran, das Tuberkelbacilleneiweiß könnte etwa als Sensibilisin wirken und die Asthmatiker so für Tuberkulin besonders empfindlich machen. Darauf weist ja namentlich STORM VAN LEEUWEN hin, und darauf gründet er auch seine therapeutischen Vorschläge. Auch KÄMMERER kann dies bestätigen; er beobachtete einmal im Gefolge der dritten Tuberkulinspritze einen Asthmaanfall und hält dies für keine Ausnahme. Sicher gebe es viele Asthmatiker, die keine tuberkulösen Veränderungen zeigen; mindestens gelte dies für München. ENGEL hat den Eindruck, eine tuberkulöse Infektion begünstige gelegentlich das Entstehen des Asthma's, und berührt sich darin mit I. BAUER, der diesen Zusammenhang als sicher ansieht und bei FR. v. MÜLLER Zustimmung findet, der seinerseits diese Kombination prognostisch ungünstig beurteilt. E. THOMAS sieht in den zwei Erkrankungen beim Kinde so weitgehende Ähnlichkeiten, daß er geneigt ist, das Asthma für eine abgeschwächte Form der Tuberkulose im Sinne PONCETS zu halten. REISMANN und MASON fanden unter 118 asthmatischen Kindern 38,6% positiv nach Mantoux, bei nichtasthmatischen Kindern von gleichfalls 8 Monaten bis 14 Jahren waren nur 16% positiv. Sie meinen wie KÄMMERER, die Sensibilisierung mit den verschiedenen toxischen Produkten der KOCHSchen Bacillen bereite dem Asthma den Boden. Ähnlich äußert sich JIMENEZ-DIAZ, der bei 60% seiner Asthmatiker auf allergischer Grundlage eine vorausgegangene Tuberkulose fand; deshalb scheint ihm die Tuberkulinkur jeder anderen Therapie überlegen. Ja, STUHL geht so weit, zu meinen, für die weitaus meisten Fälle von Asthma sei Tuberkulose die Grundkrankheit. WALLGREN wird durch drei Beobachtungen an Kindern zur neuerlichen Überprüfung der Frage veranlaßt: Die Erscheinungen von Hilusdrüsenkompressionsstenose und Asthma seien manchmal nicht zu unterscheiden. Tuberkulose erhöhe die Neigung zu Asthma, aber Bronchialdrüsentuberkulose und Asthma seien selten kombiniert. Keineswegs könne man von einem Antagonismus der zwei Erkrankungen sprechen. PÖHLMANN kennt Kranke, bei denen ein tuberkulöses Frühinfiltrat oder eine Exacerbation um einen alten Herd Asthma hervorgerufen habe. E. FRÄNKEL sieht die Tuberkulose bei Asthmatikern sehr häufig. WERNSCHEID folgert aus 38 Röntgenbeobachtungen an Asthmatikern, daß sie ausnahmslos tuberkulöse Veränderungen der Lungen zeigen. Dagegen hat DE MURTAS in 20 Jahren nur 8mal Asthma mit tracheo-bronchialen Lymphknoten vergesellschaftet gefunden. Zwischen Tuberkulose und Asthma bestehe kein Zusammenhang, höchstens sei sie vielleicht eine begünstigende Vorbereitung für den Ausbruch des Asthmas.

Dagegen berichtet SCHRÖDER, unter 4716 Tuberkulösen habe sich nur 30mal typisches Asthma gefunden. Das Zusammentreffen habe auf den Verlauf eher günstig gewirkt. — GARRAHAN gibt uns für das Kindesalter besonders wertvolle Erhebungen:

57 asthmatische Kinder werden nach Mantoux geprüft. Von 33, 2—7jährig, sind 26 negativ, 7 positiv; 24 aber, 8—14jährig, sind 14mal negativ, 10mal positiv. Von 57 asthmatischen Kindern sind also 40 bei wiederholter Prüfung tuberkulinnegativ. Sogar an gesunden Kindern der Kontrolle sind die positiven zahlreicher.

Mit ACUÑA prüft er die Frage noch einmal:

Von 59 Asthmatikern im Kindesalter sind nur 17 Pirquet-positiv, dagegen von 31 Asthmatikern 21 Wassermann-positiv.

Die Verfasser teilen der Lues also bei der Entstehung des Asthmas eine wesentliche Rolle zu. — SALÈS tritt der in Frankreich vielfach bestehenden Auffassung entgegen, Asthma sei meist die Folge einer sklerosierenden Veränderung der Lunge auf tuberkulöser Basis, und auch COMBY hält das Zusammenreffen von Asthma und Tuberkulose nur für einen Zufall. LIEBERMEISTER hat nie eine Heilung des Asthma mit Tuberkulin beobachtet und schließt auch daraus, da gebe es keinen Zusammenhang. BANDELIER und RÖPKE sind geneigt, dem Asthma eine für Tuberkulose immunisierende Wirkung zuzusprechen, und EPSTEIN sieht im Asthma geradezu einen Antagonisten der Tuberkulose: so selten sehe man sie gleichzeitig. Wo sie aber zusammenfallen, schwinden beim Fortschreiten der Tuberkulose die Asthmaanfalle. Die „eosinophil-lymphatische Konstitution“ wie die „vegetative Dystonie“ machten den Kranken resistent gegen Tuberkulose. MORAWITZ sieht ein Zusammenfallen der beiden Erkrankungen selten, doch komme es vor. HAJÓS billigt der Tuberkulose keine größere Bedeutung für das Entstehen des Asthmas zu (3%) als anderen Infekten. ZERBINO, PÉHU und GRIVET und ebenso BAAGØE stellen jeden Zusammenhang von Tuberkulose oder Lues mit Asthma in Abrede. BAAGØE hat an 83 asthmatischen Kindern von 12—15 Jahren ebensooft eine positive Tuberkulinreaktion gefunden wie bei anderen Kindern dieses Alters. Bei 34 Asthmatikern war die Wa.-R. negativ. CZERNY leugnet eine Beziehung, seine Schüler CAHN und TUSCHERER ebenso. Natürlich findet man hin und wieder einen tuberkulösen Primärkomplex auch bei einem Asthmatiker. CAHN fand bei 29 von 30 Asthmatikern weder eine Heredität noch klinische Zeichen von Tuberkulose, VOGT, WOLDRICH sagen das gleiche aus. Auch meine Erfahrungen decken sich damit. RÜSCHER fand an 30 asthmatischen Kindern 16mal einen negativen Pirquet. Die Röntgenbefunde waren stets eine verstärkte Hilus- und Lungenzeichnung. Der Hilus-Drüsenschatten ist nur während des Anfalles sichtbar, schwindet aber innerhalb 8 Wochen, während die Lungenzeichnung sich zwar aufhellt, aber stärker bleibt als in der Norm. Die Drüsen sind also nicht tuberkulös und nicht Ursache des Anfalls. Auch ZDANSKY lehnt auf Grund von 70 Beobachtungen an Asthmatikern diese Zusammenhänge ab. URBACH sieht das Zusammenreffen nicht häufig. Die Blutkörperchensenkung trägt zur Klärung der Frage nichts bei.

§) Infektionskrankheiten und fokale Infektionen. Daß man in der Vorgeschichte asthmatischkranker Kinder nicht selten auch Infektionskrankheiten begegnet, ist selbstverständlich und gestattet noch nicht, ursächliche Zusammenhänge anzunehmen, zumal wenn die Infektion und das Asthmasyndrom zeitlich weit auseinanderliegen. Immerhin glaubt FÄRBER Morbillen, Scarlatina, die Vaccination als auslösende Faktoren nennen zu können. Mit großer Bestimmtheit aber kann er dies von der Pertussis sagen. Es kommt vor, daß sie die asthmatische Reaktion erst manifest macht, oder daß eine schon früher verdächtige Anfälligkeit

im Verlaufe der Pertussis oder im Anschluß an sie zum ersten asthmatischen Anfall führt. FÄRBER gibt der Vermutung Ausdruck, daß es sich bei beiden Krankheitsbildern um die gleichen Reflexbahnen handeln könnte. Zu dieser Deutung möchte ich in Erinnerung bringen, daß ich auf die eigenartige Veränderung der Pertussis aufmerksam gemacht habe, die sie bei neuropathischen Kindern erfahren kann: kein freies Intervall zwischen den Attacken, sondern ein gedrückter, ängstlicher, mehr oder weniger von Husteln begleiteter Erwartungszustand, ein Analogon zum Status asthmaticus zwischen den Asthmaanfällen. Daß Influenza, grippeartige Infekte dem Asthma oft vorausgehen, wurde schon früher erwähnt. Des weiteren wird aber von vielen Autoren auf die Bedeutung jedweden Infektionsherdes, wie latenter Zahninfektionen, chronischer Entzündungen der Gallenblase, der Knochen, der Harnwege usw. für die Auslösung der Asthmaanfalle hingewiesen. URBACH stellt über die Art des Zusammenhanges folgende Vermutungen auf:

1. Die Bakterienproteine selbst wirken sensibilisierend. 2. Die Bakterieninfektion schafft die Vorbedingung für die Allergisierung der Schleimhaut des Erfolgsorganes gegen exogene Allergene. 3. Die giftigen Stoffwechselprodukte der Bakterien lösen den Asthmaanfall aus.

STORM VAN LEEUWEN zweifelt mit manchen anderen Autoren die Bakteriogenese des Asthmas an, schon wegen der außerordentlichen Vielfältigkeit der in Betracht kommenden Bakterienflora, wie auch wegen des Versagens der Hautreaktion mit Bakterienvaccinen. URBACH aber meint, daß gerade dieses Versagen ein Zeichen von Anergie sein könnte. WICKET und CONNEL besprechen gleichfalls die hier erörterten Zusammenhänge. X

7) **Stoffwechsel. Befunde und Deutung.** Bei der Suche nach der Deutung der Asthmaanfalle haben viele Untersucher dem Stoffwechsel nachgeforscht. Nach LINDEMANN beobachteten STORM VAN LEEUWEN und DE KLEYN den Purinstoffwechsel der Asthmatiker. Die Harnsäureausscheidung sei bei ihnen vermindert; so erkläre sich die nachteilige Wirkung von Fleisch-, Fisch-, Bohnen- und Erbsengenuß. Die Harnsäurekonzentration im Blute soll stark vermindert sein: Während der Normale im Liter Blut 20—30 mg enthält, sinkt dieser Gehalt bei Asthmatikern manchmal bis auf 2,5 mg herab. Der höchste Gehalt stand bei 12,5 mg, also immer noch unter dem niedrigsten am Normalen mit 13 mg bestimmten. So seien die Anfälle nach Bries- und Lebergenuß verständlich. Auffallend sei aber, daß dieselben Speisen in der Schweiz vertragen wurden, die in Holland Anfälle auslösten. Vielleicht hätten sie doch nicht primär geschadet, sondern nur die Überempfindlichkeit gegen andere Allergene erhöht.

Etwa gleichzeitig haben BECKMANN, ELLINGER, TIEFENSEE, WIECHMANN und PAAL festgestellt, daß die Säureausscheidungsverhältnisse der Asthmatiker bei gleicher Diät im Vergleiche mit Normalen eine Verschiebung der Stoffwechsellage nach der alkalotischen Seite erkennen lassen. Da STRAUB und seine Mitarbeiter die Reaktion des Blutes im biologischen Frühjahr die gleiche Verschiebung erfahren sahen, so schien die Häufung der Asthmaerkrankungen in dieser Jahreszeit verständlich. WIECHMANN und PAAL bewirken mit intravenöser Cholininjektion bei Gesunden und Asthmatikern gleichermaßen eine alkalische Verschiebung in der Urinreaktion, während  $\text{CaCl}_2$  injiziert (ebenso, wie bei oraler Zufuhr) die Säureausscheidung erhöhte. Asthmatiker reagieren oft auf die Cholininjektion mit einem Anfall, der sich mit  $\text{CaCl}_2$  sofort coupieren läßt. Aus diesen Versuchen ergäbe sich, daß die Alkalose bei der asthmatischen

Übererregbarkeit eine gewisse Rolle spielt. So würde auch die öfters angenommene Beziehung Asthma-Epilepsie verständlich. Auch VEIL sieht in der Alkalose die Vorbedingung des Asthmas, und nicht Histamin, sondern Cholin oder Acetylcholin seien vielleicht seine Ursachen. Nach dem Anfall finde man Oligurie, Hypochlorurie, Hypoalkaliurie, Hyperacidurie mit Zunahme der Ammoniakausscheidung und Abnahme der aktuellen Harnacidität. Später erfolge wieder die Umkehrung in Polyurie und Alkaliurie. Freilich wenden DIEHL und SCHENK ein, die Alkalose sei nicht die Vorbedingung allergischer Erscheinungen, sondern ihre Folge. HANSE weist darauf hin, daß neben Hypocalcämie und Alkalose nicht selten Hypoglykämie nachweisbar sei. Das rühre aber nicht von einer Störung des Inselapparates, sondern entspreche einer Nebenniereninsuffizienz: Sympathicohypotonus durch geschwächte Adrenalinausschüttung, daher auch arterielle Hypotonie. Wir begegnen hier schon der Rolle endokrinen Versagens, von der später die Rede sein wird. PETOW stellt fest, daß das Asthmatikerblut eine verminderte Fähigkeit besitze, CO<sub>2</sub> zu binden, und ein geringer Zusatz von Histamin zu Blut im Versuche die gleiche Folge habe. Bei der Bestimmung des Ionenspiegels erhielt UNSHELM unter 8 Kindern mit Asthma nur einmal eine Erhöhung des K im Serum, der Ca-Spiegel gab ihm normale Werte. BAUER und ALBRECHTSON bestimmten an 20 Kranken den Ca-Spiegel um 12,65 mg-%, den P-Spiegel um 4,78 mg-%. Auch KITCHIN berichtet von der alkalischen Stoffwechsellage und einer Störung des K-Ca-CO<sub>2</sub>-Gleichgewichtes bei Asthma. Fragt man hingegen bei LUZZATTI an, so erfährt man, daß er bei 2 Asthmakranken konstitutionelle Acidose vorfand und mit alkalisierender Therapie Erfolg hatte. PESHKIN und FINEMAN wieder haben an 15 Kranken ketogene Kost vorteilhaft gefunden. JUMON aber erhebt bei Asthmatikern Acetonämie verschiedener Grade und führt sie auf eine Leberstörung zurück, die die Beseitigung der Ketone verhindere. So sehen wir in diesen Fragen leider noch mannigfache Unklarheiten und Widersprüche. — BRAY fand bei einer Durchprüfung der Magensekretion an 120 Kindern mit Asthma meist eine Hypochlorhydrie. Auch andere allergische Erkrankungen zeigten häufig diese Störung. Zufuhr von HCl setzte die Überempfindlichkeit der Haut herab (auf diesem Gedankengang beruht ja die Säuretherapie SCHEERS gegen konstitutionelles Ekzem). Auch KITCHIN entwickelt die gleiche Überlegung. Diese Hypacidität haben auch FINKELSTEIN und ROST feststellen können. — Schon oben begegneten wir bei HANSE dem Befunde der Hypoglykämie beim Asthmatiker. Dieser findet sich auch bei KITCHIN erwähnt, die sie aber auf ein Versagen der Leber zurückführt. So argumentiert auch SAINZ DE LOS TORREROS:

Bei einem großen Teile der asthmatischen Kinder gestatte ein Zustand der Leberinsuffizienz die Ergießung von Ketonkörpern und anderen Abbauprodukten ins Blut; sie seien es, die den Anfall hervorrufen.

Zur Frage der Hypoglykämie bringen BAUER und ALBRECHTSON die an 28 Kranken erhobenen Befunde: 58—59 mg-%. In 2 Fällen stieg der Blutzuckerspiegel im Anfall auf 114 und 117 mg-%. Sie widersprechen ausdrücklich RÄIHÄ. Dieser fand nämlich den Nüchternwert des Blutzuckers bei Asthmatikern in der anfallsfreien Zeit niedriger als bei Gesunden. Eine durch Belastung hervorgerufene Hyperglykämie fällt geringer aus, sinkt rascher und tiefer ab als in der Norm. Im Anfall ist der Nüchternwert bedeutend erhöht, die

Belastungshyperglykämie dauert länger als in der Norm. Die niedrigen Zuckernüchternwerte scheinen auf Hyperinsulinämie zu beruhen, die Erhöhung dagegen auf gesteigertem Sympathicotonus und auf vermehrter Ausscheidung sympathicotroper Inkrete (endogene „Asthmolysintherapie“). Im Fieber ist der Kohlehydratstoffwechsel gesteigert, es kommt damit leichter zum Asthmaanfall (dennoch gibt es eine Fiebertherapie des Asthmas). Nebenbei soll die Hyperinsulinämie der Asthmatiker die angeborene Kleinheit des Herzens aufrecht erhalten. Auch ROST vermerkt bei Kindern mit exsudativer Diathese eine relative Hypoglykämie infolge rascheren Abbaues des Zuckers. Dazu trete noch eine Hypoproteinämie neben einer Verschiebung der Eiweißfraktionen.

TOPPER und MULIER bestimmten an je 25 Asthmatikern und Epileptikern den Grundumsatz. Bei beiden Gruppen ist er im Bereiche der Norm, bei der Mehrzahl etwas erniedrigt. Sie ziehen daraus den Schluß, daß eine Hormontherapie mit Thyreoidea hier nicht in Betracht komme.

Aus der großen Menge interessanter Einzelheiten ergibt sich wenig Klarheit, manche ungelöste Widersprüche harren neuer Untersuchungen. Wertvoll für die Therapie aber scheint doch der Gedanke der Säuretherapie, der purin- und kohlehydratarmen Nahrung der Asthmatiker zu sein.

♫) **Das endokrine System und das vegetative Nervensystem.** Wegen der innigen Zusammenarbeit der beiden Systeme empfiehlt es sich, ihre Funktionen in der asthmatischen Reaktion zusammenfassend zu besprechen. Vielleicht ist es gut, eine kritische Stimme an die Spitze der Betrachtung zu setzen. TRAMBUSTI meint, die pharmakodynamischen Proben auf das autonome Nervensystem hätten bei Kindern als Forschungsmethode allen Kredit eingebüßt; therapeutisch ließen sie sich noch nicht umgehen.

Schon die klinische Erfahrung, daß die kindlichen Asthmaerkrankungen meist mit der Pubertät schwinden, läßt PÉHU und GRIVET, TUSCHERER vermuten, daß die endokrinen Drüsen dabei von Bedeutung sein dürften. TUSCHERER macht übrigens auch darauf aufmerksam, daß die Asthmaanfälle nicht nur mit der Menarche aufhören, sondern umgekehrt auch mit jeder Menstruation eine Verschlimmerung erfahren können. PEISER sieht ebenso wie ALLAN die Voraussetzung zum Asthma in einer Störung des Zusammenspiels der endokrinen Organe. Es bestehe zweifellos eine Beziehung zur Tetanie in dem Sinne, daß beim Asthma die Pankreas-Parathyreoideagruppe das Übergewicht über die Nebennieren-Schilddrüsengruppe erlange. Hand in Hand damit gehe eine Störung des Gleichgewichts im Vagosympathicus und Stoffwechsel. Ich verweise auf die ähnlich gemeinte Formel der vasoneurotischen Diathese O. MÜLLERs und seiner Schule. PEISERs Deutung findet bei DREYFUSS-SÉE eine Bestätigung: von 10 Asthmakranken hatten 7 spasmophile Symptome, wie Chvostek, Konvulsionen, Pavor noct., Apnoeanfälle bei Rachitis. ALLAN sieht bei Kindern die therapeutische Prognose als besser an, weil man hier nicht nur substituieren, sondern die Drüsen auch stimulieren kann. EMSLIE beobachtete bei einem Asthmatiker nach körperlicher Anstrengung und ausgiebiger Bewegung tetanische Erscheinungen, die auf 0,25 Adrenalin in 1 Minute schwanden. — FRUGONI nimmt ein Versagen der Thyreoidea und Überfunktion der Hypophyse an und wählt danach seine Therapie, CURSCHMANN sieht bei zwei Asthmatikern im Anfall Basedow auftreten. Dasselbe wissen WIDAL und ABRAMI anzugeben, einmal sahen sie Myxödem mit Asthma verbunden. Im Rahmen des offenbar

bestehenden Zusammenhanges von Asthma und innerer Sekretion spiele der Hyperthyreoidismus eine bedeutsame Rolle. Auch FR. v. MÜLLER und DANÍELO-PULO sehen Asthma und Basedow gelegentlich gekoppelt. — HURST denkt an eine Herabsetzung der Nebennierenfunktion, KÄMMERER stellt sich zu dieser Annahme skeptisch, während DRUMMOND sich ihr anschließt. HURST findet seine Meinung bestätigt in dem so häufigen nächtlichen Auftreten der Asthmaanfalle. Die Übermüdung am Abend setzt die Nebennierentätigkeit herab; dadurch gewinnt das broncho-mechanische Vaguszentrum das Übergewicht. Auch Proteine vermögen die Nebennierenfunktion herabzusetzen. Wir denken da an FR. KRAUS' „Nachtmenschen“. — Mit der Annahme eines thymogenen Asthmas steht WERNECK allein da.

Im Gefolge der bedeutsamen Arbeiten von EPPINGER und HESS war zunächst das Asthma als *vagotonisches* Syndrom betrachtet worden. Bald mußte indes erkannt werden, daß auch das System des Sympathicus an dem krankhaften Geschehen am Asthmatiker beteiligt sei, und URBACH akzeptiert daher die umfassendere Formel BERGMANNs von der *vegetativen Stigmatisation*. Der früheren Aufstellung nahe stehen noch die Untersuchungen von HAJÓS und ENYÉDY. An 100 Kranken, davon 30 Asthmatikern, wurde der okulo-kardiale Reflex (ASCHNER) geprüft und als positiv verzeichnet, wenn die Pulsverlangsamung bei einer Beobachtung von 10—15 Sekunden mehr als 10—15 Schläge in der Minute betrug. Die Befunde an demselben Kranken schwankten: Die Verlangsamung war nicht immer, und nicht immer in dem gleichen Ausmaße da. Mit der Schwere des klinischen Bildes nimmt sie zu. Bei Besserung nimmt die Reizbarkeit des Vagus ab, der Erfolg des Bulbusversuches wird wieder schwächer oder verschwindet. In der symptomfreien Zeit ist der Kranke gegen Pilocarpin weniger empfindlich. Auch DEBRÉ und BROCA fanden den Bulbusversuch im Asthmaanfall in der Regel stark positiv. BERGAMINI berichtet von zwei Brüdern, 4 und 6 Jahre alt, die an Asthma litten. Während sich verschiedene Hautreaktionen negativ zeigten, erwiesen sich beide Knaben als Hypervagotoniker. — NOBÉCOURT findet bei asthmatischen Kindern sowohl Vagus, als auch Sympathicus übererregbar. ZERBINO ließ solche Kinder nach dem Frühstück 2—3 Stunden ruhen. Die Pulsfrequenz war normal oder sogar verlangsamt. Bei der geringsten Aufregung stieg sie mit wenigen Ausnahmen um 20—30 Schläge. Häufig fand sich respiratorische Arrhythmie. In einigen Fällen traten beim Augen-Herzreflex sinusale Extrasystolen auf. In solchen Fällen war der Arteriendruck bei starken Schwankungen im ganzen niedrig. Oft fand sich Myosis, nur selten normal weite Pupillen. Bei Anfällen folgte der Myosis Mydriasis. Der Haarreflex war normal sowohl auf Kälte, als auch nach Reiben der Hals- und Schulterblattgegend, ebenso der Scrotalreflex. Die Haut ist trocken, bei Erregung werden Hände und Achselhöhlen feucht. Die Erscheinungen am vegetativen Nervensystem sind also weder systematisch, noch unveränderlich typisch. Sie schwanken sowohl bei der klinischen als auch bei der pharmakodynamischen Beobachtung. PESHKIN stellt fest, daß den asthmatischen Kindern neben den fast obligaten allergischen Erscheinungen die „Krampfbereitschaft“ als funktionelles Stigma der Übererregbarkeit des vegetativen und zentralen Nervensystems eigen ist. Zu ähnlichen Schlüssen kommen HANHART, HANSE, PEISER: Es gibt zwei Typen von Asthmatikern. Die einen haben enge Beziehungen zum tetanoid-parasympathischen Symptomenkomplex;

die anderen mit psychogenen Anfällen dagegen sind affektlabil mit basedowoiden Merkmalen. Die „Krampfbereitschaft“ wird auch von diesen Autoren als funktionelles Stigma der Minderwertigkeit des Nervensystems gedeutet. Ich erinnere hier an die Auffassungen RÄIHÄS auf Grund des Zuckerstoffwechsels, an O. MÜLLERS Darlegungen und nenne noch BAAGØE, der die Wirkungen des Antigens im wesentlichen als peripher-vasomotorische Störungen auffaßt. SAMSON kann sich in seiner kritischen Arbeit nicht entschließen, einer der mannigfach angeschuldigten Tatsachengruppen die primär-kausale Bedeutung zuzusprechen: Weder den von WIDAL gemeinten Kolloiden des Plasmas, noch der Vagotonie und ihren Einflüssen auf den Ca- und Purinstoffwechsel, aber auch nicht der endokrinen Deutung von der Prävalenz der Pankreas-Parathyreoideagruppe über die Thyreoideanebenniere. Dennoch sei die Formulierung HANSEs aus seiner neuesten Arbeit zum Abschluß hierhergesetzt! Er hat 200 Asthmatiker mit physikalischen Heilverfahren auf ihre vegetative Reagibilität geprüft und scheidet so zwei Gruppen: a) Die vegetativ schlaffen Hyperergiker mit träger Hautreaktion. b) Hyperergiker mit gesteigerter Hautreaktion. Von diesen sind die Sympathicotonen die eigentlichen Hyperergiker, die Parasympathicotonen bezeichnet HANSE als die Allergiker. Wir haben schon früher erfahren, daß unter den Asthmatikern die Leptosomen und Athletiker bei weitem überwiegen, und HANSE sieht in der Koppelung dieser Körperbautypen mit parasymphaticoton-tetanoider Reizbarkeit die somatische Unterlage für die asthmatische Reaktion. Und nun muß zu ihr noch der auslösende Faktor hinzutreten, der das Shockorgan in Betrieb setzt, z. B. eine Infektion der Luftwege. Bei jenen Hyperergikern im engeren Sinn überwiegen Bronchiektasien und Emphyseme, bei den Allergikern die eosinophilen Katarrhe, die asthmatische Reaktion. Wir werden aber weiter erfahren, daß diesen Voraussetzungen des Asthmaanfalles überdies noch psychische verbunden zu sein pflegen.

c) **Wetter, Klima, Boden, Wasserverhältnisse.** Die Anfälligkeit der Asthmatiker, auch der im kindlichen Alter stehenden, die Schwere ihrer Leiden wechselt. Seit alters ist es bekannt, daß die Monate November, Dezember, Januar besonders viel Anfälle bringen. Aber auch die Witterung ist von großem Einfluß. Im allgemeinen ist regnerisches, kühles, windiges Wetter, insbesondere der Umschlag vom guten zum schlechten Asthmatikern unzutraglich. Als wichtige Ausnahme wären die Heufieberkranken zu nennen: sie sind bei feuchtem Wetter freier, natürlich auch die Heufieberasthmatiker. BURCKHARDT stellt fest, daß Tage mit Niederschlägen und plötzlichen Kälteeinbrüchen den Asthmatikern gefährlich seien. Er denkt an Störungen der Luftelektrizität, KOPACZEWSKI schließt sich ihm darin an. TUSCHERER findet kaltes, nebligtes Wetter besonders ungünstig, manchmal aber auch heiße, schöne Tage. Einmal brach der Anfall beim Betreten eines Treibhauses aus. Von seinen 152 Patienten klagten 29 Wetterumschläge an. KÄMMERER bemerkt, die Zunahme der Asthmabeschwerden in den Wintermonaten möchte er nicht so sehr der Winteralkalose, wie einer Änderung der Allergie durch die Witterungseinflüsse zuschreiben.

Die klimatischen Abhängigkeiten der Asthmatiker gehören so sehr zum eisernen Bestande der älteren Literatur, daß es fast Wunder nimmt, diesen Gesichtspunkt von STORM VAN LEEUWEN von neuem finden zu sehen. Er macht mit drei seiner Kranken die Reise aus Holland in die Schweiz. In St. Moritz,

1800 m hoch, sind sie vollkommen beschwerdefrei, in Davos, 1500 m hoch, geht es ihnen etwas schlechter, in Holland haben sie innerhalb 24 Stunden schon schwere Anfälle. Das stimmt mit TURBANs Angaben überein. STORM VAN LEEUWEN macht aber in St. Moritz eine interessante Probe. Sein Patient, der sich ganz wohl fühlt, schüttelt eine offene Schachtel milbeninfizierten Hafers. Nach 3 Minuten muß er niesen, nach 8 Minuten hat er Erscheinungen des Bronchospasmus und Urticaria an den Schultern. Nach 2 Tagen ist er wieder ganz frei. In Davos gelingt dasselbe Experiment. STORM VAN LEEUWEN ermittelt weiter, daß im flachen Holland Verschiedenheiten in der Häufigkeit der Asthmaerkrankung bestehen. Das ist nicht mit Luftdruck, Luftfeuchtigkeit, Strahlungsstärke, Lufttemperatur zu deuten, denn in diesen Erscheinungen gibt es dort keine wesentlichen Unterschiede. Verschieden aber ist der Boden: hier Dünen- und Sandboden, arm an Asthma, dort Lehm und Moor, wo das Asthma häufig angetroffen wird. Es sind dies die von großen Flüssen durchströmten Niederungen, wo die Klimafaktoren nach STORM VAN LEEUWEN ungünstig wirken, während sie im Hochgebirge fehlen. Aber er selbst muß hinzufügen, daß vielleicht doch die Lufttemperatur von Bedeutung sei: im nördlichen Schweden sind die Flußniederungen kein Asthmaboden, in Dänemark dagegen wohl. Auffallend ist, daß einer der Kranken STORM VAN LEEUWENs schon auf der Heimreise erkrankt. Und HOFBAUER erwähnt gar eine Asthmatikerin aus Wien, die den Sommer in Gouda, nahe von Rotterdam, der von STORM VAN LEEUWEN verurufenen Asthmalandschaft zubringt; sie fühlt sich dort ungestört wohl. In Wien erkrankt sie alsbald nach ihrer Rückkehr. — TIEFENSEE aber berichtet in einer Studie über das Asthma in Ostpreußen. Er zählt 1137 Asthmatiker, die im Lande recht ungleich verteilt sind:

In den Urstromtälern, Grundmoränengebieten und Staubeckenzonen begegnen ihm viel Asthmatiker; das Gebiet der Randmoränen und Sandurflächen findet er praktisch asthmafrei. Jene haben einen hohen Grundwasserspiegel mit schwer durchlässigem Geschiebemergel, mit schwerem Lehmboden, mit Flußtälern und Niederungen; diese aber bestehen aus Sand und Kies.

Auch GRIMM beobachtet, daß sich manche Asthmatiker in Tälern nicht wohl fühlen. ZIPPERLEN stellt für Württemberg fest, daß die Gebiete mit schwerem Boden junger Schwemmschichten mehr Asthma aufweisen, als solche mit älteren Bodenschichten. HOFBAUER konnte in Wien beobachten, daß der Asthmatiker sich wohl fühlt, wenn er an der Peripherie Flyschboden betritt, CORDIER findet in Frankreich in den Gegenden vulkanischer Gesteine Asthma nur selten. MUCK ist geneigt, dieses Verhalten der erhöhten Radioaktivität der Luft über vulkanischem Gestein zuzuschreiben. Sie wirke auf das autonome Nervensystem im Sinne einer Erhöhung des Sympathicotonus und damit günstig auf das Asthma. — Bei solchen Feststellungen an Asthmatikern ist es immer mißlich, daß man von gewissen Wirkungen der veränderten Umwelt, insbesondere denen auf die Seele, schwer absehen kann, der Versuch also kaum rein durchgeführt werden kann. — Zum Schlusse mag noch die Beobachtung von KLEWITZ an zwei Asthmatikern Erwähnung finden, deren Zustand an einer Behausung zu hängen schien, unterhalb deren ein Wasserlauf bestand. BLUM zitiert sie. Bekanntlich wird ähnliches auch von bösartigen Neubildungen behauptet. Es steckt übrigens im Worte AVELLIS' (zitiert nach PEISER) eine große Weisheit, jeder Asthmatiker habe sein eigenes Klima.

\*) **Psyche und Asthma.** Unter den Asthmaproblemen ist das der Abhängigkeit des so auffälligen krankhaften Geschehens von der Psyche besonders umstritten. Sind die einen geneigt, wie einzelne Vertreter moderner seelenkundlicher Richtungen das ganze Asthmasyndrom als seelisch bedingt darzustellen, so gehen andere, wie z. B. der erfahrene STORM VAN LEEUWEN, so weit, diese Abhängigkeit als wenig bedeutsam anzusehen. SCHULTZ und seine Schülerin REICHMANN dagegen bezeichnen das Asthma als eine Neurose des Respirationstraktes, bedingt durch konstitutionelle Psychopathie und stets begleitet von anderen psychopathologischen Störungen, besonders manisch-depressiven Schwankungen. Wir haben schon bei der Besprechung der Konstitution einige der Bedenken STORM VAN LEEUWENS auf das berechtigte Maß zurückgeführt. Wenn er sagt, Asthmatiker seien oft, aber nicht immer Neurotiker, so möchte ich das für die Kinderjahre dahin einschränken, daß ich mich nicht erinnere, ein seelisch völlig normales Kind mit Asthma gesehen zu haben. Es ist heute natürlich kein eindrucksvolles Argument mehr, wenn unter den Asthmatikern viel Einzige sind. Aber zu einer Zeit, da die bewußte Geburtenregelung noch nicht den heutigen Umfang angenommen hatte (ich spreche da von Mittel- und Westeuropa), war die starke Beteiligung der Einzigen recht auffällig. Wenn eingewendet wird, daß ein klinisch-organisch so wohl umrissenes Krankheitsbild doch nicht als psychogen denkbar sei, so muß doch beachtet werden, daß wir an neurotischen Kindern nicht nur recht schwere Störungen z. B. des Ernährungsablaufes bis zu beträchtlicher Inanition sicher seelischen Ursprungs beobachten, sondern auch typische Krankheitsabläufe im Sinne der Erschwerung verändert sehen. CZERNY und seine Schule, aber auch MARX heben immer wieder nachdrücklich hervor, daß der erste Asthmaanfall nie psychogen allein sei. TUSCHERER möchte einen Fall seiner Beobachtung vielleicht zugeben, 17mal erfährt er von Aufregung. Ich habe oben Beispiele aus dem Schrifttum zitiert, die die Richtigkeit dieser Aufstellung widerlegen können — aber doch nur an Erwachsenen. Wenn wir die verschiedenen Formen der asthmatischen Reaktion zu einer Einheit zusammenfassen, also auch die Formen, die schon das frühe Säuglingsalter befallen, so kann doch nicht gezweifelt werden, daß es sich hier um eine eigenartige konstitutionell-organisch bedingte Reizverarbeitung handeln müsse. Ihre weitere psychische „Verarbeitung“ kann allerdings sehr früh erfolgen, und sie erfolgt mit solcher Regelmäßigkeit, daß die nur oder auch nur vorwiegend organische Deutung des pathologischen Geschehens ein Irrtum, man kann fast sagen, ein folgenschwerer Irrtum ist. Beim 10<sup>1</sup>/<sub>4</sub>jährigen Knaben A. D. der Klinik KERL gelingt es, suggestiv, ja sogar auf dem Wege der Bestechung mit 1 Schilling Asthmaanfälle zu erzeugen. Überaus häufig besagt die Anamnese, daß der Anfall, der das Kind in eine Heilanstalt brachte, sich an eine Aufregung schloß.

Das Schrifttum behandelt unsere Frage meist recht unexakt. KÄMMERER sagt immerhin deutlich, das Asthma sei eine allergische Krankheit und Neurose. In 43% der Fälle liege eine ausgesprochene Neurose vor. ENGEL gibt an, daß auch eine psychische Erregung genügen könne, einen Anfall hervorzurufen. Schon HEUBNER meinte, es spiele vielleicht ein nervöses Element in den Asthmaanfall hinein, es bestünden auch andere Zeichen nervöser Erregbarkeit. HURST spricht von „Erwartungsangst“, LÖWENSTEIN nennt die Asthmatiker affekt-labil, mit Neigung zu zyklischen Erkrankungen, COSTA findet bei jeder Asthma-

erkrankung psychogene und psychosexuelle Ursachen, HÖSSLIN nennt diese Kranken psychisch stark beeinflussbar; dies seien einige Beispiele für die nicht immer exakten Formulierungen der Autoren.

In der individual-psychologischen Literatur findet sich eine Arbeit von HOLUB. Er lehnt die neuen Lehren, die hier diskutiert wurden, ab und gibt nur zu, der Asthmaanfall habe oft, aber nicht immer, eine Organminderwertigkeit zur Unterlage, deutet ihn aber nach dem von A. ADLER gegebenen Schema: „Welche Rolle spielt das Asthma im Lebensplan des Kranken?“ Es wird also der „Krankheitsgewinn“ in den Mittelpunkt gestellt. Was bei anderen Neurotikern durch Angst und Zwang erzielt werde, leiste hier der Asthmaanfall. Der Kranke rücke sich in den Mittelpunkt oder schaffe sich durch seine Märtyrerrolle wenigstens eine fiktive Überlegenheit. HOLUB vertritt diesen Standpunkt so eifervoll, daß er jede medikamentöse und physikalische Behandlung als Belastung der Psychotherapie empfindet und ablehnt. — Man fragt zunächst, wie man dem asthmatischen Säuglinge psychotherapeutisch helfen, wie man ihn psychisch verstehen könne. Dann aber, warum ein doch nur recht kleiner Bruchteil der Neurotiker gerade diesen Weg zur Durchsetzung seines Lebensplanes benutze, namentlich wenn er auch andere ebenso gut beherrscht: Ein 6jähriges Mädchen, Töchterchen nervöser Eltern, erzieherisch als einziges Kind mit zwei Großmüttern im Haus schlecht situiert. Vor 2 Jahren im Anschluß an eine Nasen-Racheninfektion der erste Asthmaanfall, der sich seither an Nasen-Racheninfekte regelmäßig, etwa alle 2—3 Monate, anzuschließen pflegt. Beginn des Schulbesuchs im Herbst. Es stellen sich die so bekannten Neurosenerscheinungen ein: allzu frühes, unruhvolles Erwachen, Weigerung, ein Frühstück zu nehmen, Angst vor Erbrechen. 3 Wochen später Rhino-Pharyngitis mit subfebrilen Temperaturen. Am nächsten Tage Asthmaanfall.

Dieser Wechsel der Erscheinungen der Neurose fügt sich HOLUBs einfachem Schema nicht; hier sind tiefere Deutungen zur Aufhellung nötig. Um diese bemüht sich die Psychoanalyse, und es ziemt ernster Wissenschaft, sich mit jedem Bemühen um tiefere Erkenntnis im Dienste des Menschen auseinanderzusetzen. Das Kind wird als Triebwesen mit allerlei vererbten körperlichen und seelischen Anlagen geboren. Im Zusammentreffen mit seiner Umwelt formt sich jene seelische Organisation, die wir als Ichbewußtsein bezeichnen, immer wieder gespeist, aber auch gestört von jenem vererbten Bestand an sozialen, aber auch gesellschaftsfeindlichen Anlagen. Vorbild und Erziehung bauen in unserem Ich dann jene höhere Instanz der Ideale, der Forderungen des Wahren, Guten und Schönen, jener höchsten Maße des Lebens, die wir als Überich, als Ichideal, wohl auch als Gewissen bezeichnen und immer wieder verteidigen müssen gegen das begehrende Andringen jenes triebhaften, eigensüchtigen Untermenschlichen in uns, das wir als Erbe, als Stück unserer Wesenheit in uns tragen. Dieses Inferno in uns kennen, um es besser bändigen zu lernen, ist Aufgabe und Absicht der Psychoanalyse, und der Arzt, dem nichts Menschliches fremd sein soll, darf auch vor diesen Abgründen der menschlichen Seele die Augen nicht verschließen. Freilich darf ihm eine Voraussetzung nicht fehlen: *höchstes sittliches Verantwortungsbewußtsein*. Vom Standpunkte dieser von FREUD geschaffenen tiefenpsychologischen Behandlung hat zuerst der Italiener E. WEISS das Asthma als eine Angstreaktion auf die Trennung

von der Mutter erklärt. Nach ihm haben COSTA, HARNIK, MARCINOWSKI, SADGER, STEKEL, STEGMANN, WULFF, am tiefsten wohl FEDERN und FENICHEL das schwierige Thema behandelt. Den Auffassungen der beiden zuletzt Genannten stehen die neueren von HEYER in manchem Stück nahe. Alle diese Autoren verweisen auf den konstitutionell besonders betonten Geruchssinn der Asthmakranken, ihre Empfindlichkeit der Luftwege bis in die Bronchien hinab. Diese vererbte Anlage ist das, was das *organische Entgegenkommen* genannt wurde. Und so wie jedes Organ vom Neurotiker unbewußt „sexualisiert“ werden kann, so beim Asthmatiker die Mund-, Riech- und Atemorgane. FEDERN spinnt den Gedanken von WEISS damit fort, daß der Asthmatiker der infantilen Sehnsucht nach der Mutter so Ausdruck gebe, wie ein Kind, das bis zur Atemlosigkeit nach ihr schreie. Zu der konstitutionellen Vordringlichkeit des Geruchssinns und der Mundzone trete eine überraschende Intensität der Sexualität in den Kinderjahren, und diese Erbanlagen, sowie Fehleinflüsse der Umwelt verhindern die normale Verdrängung und erzieherische Überwindung der frühkindlichen Triebhaftigkeit. Und ist erst einmal ein Anfall in dieses Geleise geraten, dann gesellt sich zu jeder Erkrankung der Luftwege leicht die Angststimmung des sich unglücklich und verlassen fühlenden Kindes. FENICHEL bespricht in fesselnder Weise die normale, automatische, im allgemeinen seichte Atmung. Wo die konstitutionellen Voraussetzungen gegeben sind, erfährt die sonst nur in der Wollustacme veränderte Atmung in viel weiterem Ausmaß eine Erotisierung. Die Formel des Asthmas lautet nach dieser Deutung: Eine besondere Sexualisierung der Atemfunktion und ein Durchbruch ihrer nicht völlig gelungenen Verdrängung. Dieser Vorgang ähnelt dem beim Stottern, dem auch eine Sexualisierung der Sprache zugrunde liegen soll. Es kann hier in Einzelheiten nicht eingegangen werden; es sei nur darauf hingewiesen, daß MOOS diese Auffassungen mit Erfolg seiner Therapie zugrunde legt, daß HANSEN, HÖSSLIN, LAUDENHEIMER, SCHULTZ und viele andere Autoren der seelischen Verankerung des Leidens sehr wertvolle Betrachtungen widmen. Es wird wohl in jedem Falle erst individuell festgestellt werden müssen, in welchem Zeitpunkt seelische Bedingungen in das Leiden eingeflossen sind, wieweit es einer Neurose eingebaut ist. Zweifellos wird sich bei einer Anzahl von Kranken erweisen, daß die Anfälle im Anschluß an Aufregungen dem Schema der bedingten Reflexe weitgehend folgen. Am seltsamsten sind ja wohl Fälle von der Art, daß der Anblick von Papierrosen (MACKENZIE) den Anfall auslösen sollte. Es geht nicht an, ihre Glaubwürdigkeit zu bezweifeln. Ich selbst habe bei URBACH einen durchaus ernstesten Mann gesehen, der an Heufieber litt und in der Oper bei „Parsifal“ angesichts der blühenden Wiese einen Asthmaanfall bekam. ✕

2) **Mehrfache Bedingtheit der Anfälle.** Schon aus dem bisher Gewonnenen ergibt sich, daß die Erscheinungen der Asthmareaktion kaum jemals nur von einem Faktor bedingt sind. Es müssen wohl immer mehrere Voraussetzungen erfüllt sein, um diesen so sonderbar schillernden Symptomkomplex zur Entwicklung zu bringen. Diese Anschauung wird im Schrifttum von zahlreichen Bearbeitern vertreten; es kann sich hier, um Wiederholungen zu vermeiden, nur um eine Auswahl handeln. Schon CZERNY und ebenso sein Schüler FÄRBER kommen zu dem Schlusse, es wirkten bei der Auslösung des Asthmaanfalles immer mehrere Ursachen zugleich. CZERNY führt Beispiele von psychischen Quellen an. Wir finden dasselbe bei HURST, FORDYCE, bei COMBY, NOBÉCOURT,

bei URBACH, HÖSSLIN, KÄMMERER, HAJÓS. Man könnte fast sagen, bei allen Autoren mit großer Erfahrung, die in der Weltliteratur zu Worte kommen. Es seien etwa als Typen noch zwei Forscher, LATTES und HANSE, besonders erwähnt. LATTES nennt zuerst die Vererbung, die neuro-arthritische Konstitution, die Hypervagotonie und eine Störung des endokrinen Gleichgewichts als die wichtigsten Faktoren; zu ihnen träten dann begünstigend Erkrankungen der Atmungs- und Intestinalorgane, von denen er dem Verdauungstrakt die größere Bedeutung beimißt, und anaphylaktische Ursachen. Vieles sei an diesem Zusammenspiel noch unklar. Gegenüber diesem deskriptiven Typ kann A. HANSE als konstruktiver bezeichnet werden. Er hat den Mut zu neuen Konzeptionen. Auf Grund der genauen Analyse von 40 Beobachtungen teilt er die Asthmatiker in zwei Gruppen: 1. Die vagotonisch-tetanoide Form ohne wesentliche psychoneurotische Begleiterscheinungen. Das sind die Kranken mit dem Tetaniegesicht, positivem Chvostek, gesteigerter elektrischer Erregbarkeit der peripheren Nerven (wenn sich diese Auffassung bewährt, wird sie vielleicht auch eine Brücke zu den bekannten Anschauungen LEDERERS über die von ihm zuerst beschriebene Bronchotetanie, von angesehenen Autoren bestätigt, von anderen angezweifelt). 2. Die Gruppe mit mehr basedowoid-vegetativen Symptomen und stark hervortretenden psychischen Erscheinungen. Die manchmal bemerkenswerte Wirkung der Fiebertherapie möchte er ihrem sympathicotonischen und gleichzeitig acidotischen Einfluß im Sinne TIEFENSEES u. a. zuschreiben. Jedenfalls bestehe eine Affinität zwischen Asthma, dem von den Brüdern JAENSCH aufgestellten psycho-physischen T.-Komplex und der Steigerung der parasympathischen Erregbarkeit. Diese Form spiele sich sozusagen subcortical, ohne primäre neurotische Beteiligung ab, während bei der anderen, kortiformen, der psychische Überbau eine große Rolle spiele. Unter dem psychischen Einfluß komme es gelegentlich zu den von I. H. SCHULTZE so genannten „vegetativen Katastrophen“. Hier ist das Asthma seelisch verarbeitet, fixiert und zeigt den neurotischen Überbau. Es handle sich also beim Asthma um einen verwickelten „psychoaffektiv-somatischen Komplex“ mit charakteristischer paroxysmaler Endreaktion in den Bronchiolen. Die rein allergischen Formen folgen dem Schema der unbedingten, die psychisch überbauten dem des bedingten Reflexes. Allergie und Vagotonie gehören zusammen; bei der basedowoiden Form ist diese Koppelung lockerer. HANSE hält den ersten Typus für häufiger. — Ob solch eine Trennung auch bei kindlichen Asthmatikern durchführbar ist, müßte erst an einer großen Zahl von Beobachtungen nachgeprüft werden. Die bisher gewonnenen Eindrücke sprechen nicht im Sinne einer so scharfen Scheidung; eher möchte ich meinen, daß die zwei Gruppen, sollten sie zu Recht bestehen, fließende Übergänge zeigen müßten. Kinder, die eine unanfechtbare allergische Überempfindlichkeit boten, erwiesen sich dann oft genug als affektlabil, psychisch bis zum Ausbruch eines Asthmaanfalles erschütterbar.

#### IV. Klinik der asthmatischen Reaktion.

##### 1. Vorfagen. Systematik.

Vor der Besprechung der klinischen Erscheinungen sei ein Wort über die Häufigkeit der asthmatischen Reaktion gesagt! LEDERER hat sie überaus niedrig eingeschätzt: den Asthmaanfall mit 0,022%, die asthmatische Bronchitis

mit 0,044% aller kranken Kinder. Es wird sich zeigen, daß der Kreis der asthmatischen Erkrankungen vermutlich zu eng gezogen war. (Im ambulatorischen Betrieb berechnet LEDERER 0,88%.) — TUSCHERER ermittelt in der Klinik CZERNY von 1918—1927 auf 100—200 Kranke einen Asthmatiker, LAVERGNE unter 580 Kindern von 15 Tagen bis 15 Monaten 18, also 3,1%, MORAWITZ 0,4% Asthmatiker. Ich selbst habe den Eindruck, daß diese Erkrankungen nicht allzu selten sind. Ich kann auf 26 eigene, davon 14 genau verfolgte, und 23 auf der Klinik KERL mitbeobachtete, also 49 asthmatische Kranke in meiner Darstellung verweisen. Verfehlt wäre es, in einer großen Stadt die Asthmatiker der einzelnen Heilanstalten zu summieren; sie wandern meist von Anstalt zu Anstalt und verschleiern so das statistische Bild.

Da die asthmatische Reaktion in verschiedenen Syndromen in Erscheinung tritt, haben die Autoren das Bedürfnis nach ihrer beschreibenden Sonderung empfunden. ENGEL meint, dort, wo die Erscheinungen plötzlich einsetzen, liege ein asthmatischer Anfall, dort, wo sie sich im Verlaufe einer Bronchitis zugesellen, ein Asthma bronchiale vor. MASON unterscheidet vier Formen: 1. Häufige Hustenanfälle, verschieden nach Häufigkeit und Dauer. 2. Häufige Bronchitisattacken ohne Fieber. 3. Der typische Asthmaanfall. 4. Der chronisch-asthmatische Zustand. Die ersten zwei Formen werden selten als Asthma erkannt. NOBÉCOURT verweist darauf, daß junge Kinder ein katarrhalisches, ältere ein trockenes Asthma zu haben pflegen. Der Genese nach teilt er sie in solche, die an chronischen Erkrankungen des lymphatischen Gewebes, besonders an Hypertrophie des Rachenrings und Neigung zu Infekten der oberen Luftwege leiden, und solche, die Störungen der Verdauung und Leberfunktion mit Obstipation, fötide Colitis, herabgesetzte Gallenmenge aufweisen, daneben oft Dermatosen. PESHKIN versucht die Einteilung genetisch etwa in drei Gruppen zu treffen: 1. 79% der kindlichen Asthmatiker sind proteinempfindlich, also Allergiker im engeren Sinn gegenüber tierischem und pflanzlichem Eiweiß. 2. 18% folgen auf eine Infektion der Luftwege, wie Pneumonie, Pertussis usw. 3. Der Rest wird als „Paraasthma“ zusammengefaßt (Thymus, Drüsenkompression), Krankheitsbilder also, die sonst vom Asthma getrennt zu werden pflegen. BAAGØE spricht von pertussisähnlichen nächtlichen Anfällen und pneumonieähnlichen Bildern, die in wenigen Tagen ablaufen. TUSCHERER folgt der schlichten Einteilung ENGELS: 1. Asthmapneumonitis, die meist in der Nacht auftritt und das schwerere Bild darstellt. Gehäuft im Frühjahr und Herbst. 2. Der Asthmaanfall, auch meist nachts, manchmal auch schon an Säuglingen beobachtet, bei diesen auch in Tagesstunden. Meist tritt der Anfall vor Mitternacht auf, oft, wenn sich das Kind im Bett erwärmt hat; auch an Herbst und Frühjahr gebunden. Er beobachtete Übergänge von der Form 2 zur Form 1. JUMON hebt hervor, daß jene katarrhalische Form besonders gerne um das 3. Jahr auftritt, häufig mit Fieber einhergeht und mit 10 Jahren schon überwunden zu sein pflegt. SARTORIUS spricht der Vereinfachung der Nomenklatur das Wort: Bronchialasthma, spastische Bronchitis, Blähungsbronchitis sind identisch. Alle beruhen auf derselben zentral-nervösen Störung, zeigen die gleiche Heredität und Beziehung zur exsudativen Diathese. Man fasse sie als asthmatische Reaktion zusammen! CLARK und BURT vergleichen das Asthma des Kindes und Erwachsenen: Die Kinder haben einen höheren Hundertsatz positiver Hautreaktionen, einen geringeren Prozentsatz von Kranken mit dauernder Atemnot, ihre Prognose

ist besser. FÄRBER nähert sich in seiner Einteilung MASON und begnügt sich dabei mit drei Gruppen. Die asthmatische Bronchitis und der akute asthmatische Anfall sind ja nicht strittig. Aber als erste Form vor sie, weil sie oft unerkannt und unter fehlerhaften Diagnosen behandelt wird, stellt er den asthmatischen Husten: Er tritt nächtlich auf, ist grob, hohl, bellend und überlaut, dauert Monate und noch länger und ist gegen Sedativa refraktär. Der Untersucher findet keine Erklärung, aber die Anamnese ergibt eine Familienbelastung mit Asthma, stellt Ekzeme und das Abwechseln mit asthmatischer Bronchitis und Anfällen fest. Manchmal erhebt sich der Verdacht einer Pertussis, aber immer fehlt die bezeichnende ziehende Inspiration, fehlt die Lymphocytose. Dagegen habe sich diese sonderbare Hustenform öfters an eine richtige Pertussis angeschlossen, wie das ja auch sonst oft vom Asthma berichtet wird. Er stellt diese Form unter seinen 152 Kranken 6mal fest. (Auch ich kenne sie.) Die asthmatische Bronchitis führt diesen Namen zu Unrecht, sie ist nicht entzündlicher Natur, sondern verdankt wahrscheinlich einem Bronchialmuskelkrampf und einer Urticaria der Schleimhaut ihr Entstehen. Sie zeigt alle Grade der Schwere. FÄRBER lehnt gleich SARTORIUS die Neigung FINKELSTEINs, EPPSTEINs, SAXELs ab, diese Erkrankung, oft schon in den ersten Lebensmonaten Gegenstand unserer Behandlung, vom Asthma abzugrenzen, weil sich niemals echte Asthmaanfalle an sie angeschlossen. Er wendet mit CZERNY ein, die Intervalle betrügen bei Asthma ebenso wie bei der Epilepsie, oft Jahre, in seinem Materiale 12mal 1—6 Jahre. Dieser Umstand mache ja auch die Beurteilung therapeutischer Erfolge so schwer, ja es könne vorkommen, daß es bei einem einzigen Anfall im Leben bleibt. Er beobachtete z. B. ein Mädchen, das nur mit 5 Jahren einen Anfall bekam und dann durch 20 Jahre frei blieb. Aber der 45jährige Vater leidet seit seiner Kindheit an Asthma. Solche einmalige asthmatische Reaktion finden sich öfters; Ekzem geht häufig mit Asthma einher, wechselt anderemale mit ihm ab oder betrifft andere Familienangehörige. Jener eigenartige bellende Husten führt später gewöhnlich zu asthmatischer Bronchitis, nicht zu akuten Anfällen. Aber FÄRBER findet bei 70% der Kranken seiner Beobachtung den Anfall als Krankheitsform von Beginn an und vermutet, daß für diese schwere Reaktion ein besonderes Nervensystem entscheidend sei. — URBACH folgt in seiner Systematik G. BRAY mit 5 Formen der Erkrankung im Kindesalter: 1. Die akute Bronchitis mit starker Atemnot. 2. Das hereditäre Asthma in Form des akuten Anfalls, besonders nachts und in der kalten Jahreszeit. Ihm schließt sich oft eine länger dauernde Bronchitis an. Diesen Typus sieht er am häufigsten an blonden, zarten Knaben, meist schon vor dem 3. Jahre. 3. Das Asthma-Prurigosyndrom. Meist Knaben, die nach dem 2. Jahre im Gesicht, am Hals, Nacken, an den Gelenkbeugen Knötchen zeigen, teils lichenifiziert, teils ekzematös mit starkem Juckreiz (Neurodermitis, Prurigo Besnier, frühexsudatives Ekzematoid sind Synonima für dieses Bild). Die übrige Haut pflegt auffallend trocken zu sein. Der erste Asthmaanfall stellt sich meist zwischen dem 2. und 4. Jahr bei Wind oder Staub ein. 4. Das Bronchitisasthma, ein meist im Winter im späteren Kindesalter jenseits des 5. Jahres zuerst als häufiger Husten von wechselnder Stärke auftretendes, später in einen Dauerzustand übergehendes Krankheitsbild. Die Dyspnoe ist nicht rein expiratorisch, das reichliche Sekret führt zu einem mehr weniger konstanten Keuchen und ist oft von schleimig-eitriger Beschaffenheit. Diese Form der Bronchitis hat oft starke Cyanose,

Orthopnoe, Ruhelosigkeit zur Folge, kann kurz, aber auch Wochen dauern und schließlich zu einer kennzeichnenden Thoraxveränderung führen. 5. Das Schnupfenasthma, das mit einer Überempfindlichkeitsreaktion der Nasenschleimhaut einsetzt. — KÄMMERER stellt wieder vom genetischen Gesichtspunkt gleichfalls 5 Asthmaformen auf: 1. Das allergische Asthma mit angeborener oder erworbener Disposition. 2. Das direkt toxische Asthma (Shockgifte, wie Histamin, urämische Gifte usw.). 3. Unspezifisches Reflexasthma auf Grund einer besonders hochgradigen Disposition des peripheren und zentralen broncho-muskulären Apparates. Es kann angeboren oder erworben sein. 4. Das konstitutionell-psychopathische Asthma, ausgelöst durch meist unbewußte Vorstellungen. 5. Mischformen. — Wir sehen, daß in der Frage der Systematik keine Einigkeit besteht, ja, daß URBACH z. B. auch zu der Vereinfachung greift, vom allergischen und nichtallergischen Asthma zu sprechen, während GRÄVINGHOFF, AULD andere Vereinfachungen wählen. Das kindliche Asthma ist eben nur eine klinische, aber nicht eine pathogenetische Einheit. Für klinische Zwecke scheint der Vorschlag von FÄRBER angemessen, ebenso seine zusammenfassende Bezeichnung asthmatische Reaktion.

Noch eine sonderbare Seite des Asthmaproblems muß vor der Symptomenlehre besprochen werden: die ungleiche Geschlechtsverteilung. Alle Autoren stimmen darin überein, daß das männliche Geschlecht stark überwiegt. So schon HEUBNER. Einige Zahlen sollen das belegen: TUSCHERER findet in der Poliklinik CZERNYS 294 Knaben zu 197 Mädchen, in der Klinik 93 Knaben zu 59 Mädchen, COMBY auf 43 Knaben 32 Mädchen, HANHART in Zürich 76 männlich zu 32 weiblich, MORAWITZ ebenso 81 : 35. Das gleiche sagt BAAGØE für alle Altersklassen vom 5. bis zum 40. Jahre, GRAM für 625 Sozialversicherte aus. Auch ich zähle auf 32 Knaben 17 Mädchen. Der Erbgang ist so unklar, wie vieles am Asthma; die Autoren sind sich darin nicht einig. HANHART mahnt Asthmatiker zur Vorsicht bei der Heirat. LENZ nennt das Asthma eine erbliche Krankheit der Atmungsorgane, zweifelt aber daran, daß es eine idiotypische Einheit darstelle. Bei dem Überwiegen der Knaben und der häufigen Übertragung von gesunden Töchtern auf männliche Enkel bestehe vielleicht ein geschlechtsgebundener rezessiver Erbgang. HANHART sieht für diese Annahme keinen Anhaltspunkt. Angesichts der immerhin großen Zahl der weiblichen Kranken, etwa 30—40% (bei EHLE 15 Knaben zu 10 Mädchen, je jünger, desto relativ mehr also), kann von einer Geschlechtsgebundenheit keine Rede sein. Es scheint mir, daß hier ähnliche psychische Gründe vorliegen könnten, wie bei der von mir vor langem festgestellten stärkeren Beteiligung der Knaben an den krankhaften Erscheinungen der neurotischen Einzigen, der Überzahl der männlichen Patienten mit respiratorischen Affektkrämpfen, der männlichen Enuretiker. Nicht die Allergie ist geschlechtsgebunden, wohl aber einigermaßen jene erzieherischen Umweltschäden, die von der Mutter ausgehen, weil sie aus verständlichen psychologischen Gründen öfter und stärker die Knaben zu treffen pflegen als die Mädchen. Freilich, in einer Zeit, in der auch die Mädchen unter den Einzigen so häufig geworden sind, wie nie zuvor, sind auch sie jenen Wirkungen der Fehlerziehung reichlich ausgesetzt, die der psychoneurotischen Fixierung der asthmatischen Reaktion Vorschub leisten. Immerhin bleiben die Knaben auch weiter die schwerer Gefährdeten.

## 2. Wann und wie setzt die asthmatische Reaktion ein?

Über die Zeit des Einsetzens der ersten Erscheinungen ist es zu einer Einigung gekommen. Noch RIETSCHEL bezweifelt, daß Säuglinge an Asthma erkranken, und glaubt erst im 4.—5. Jahr dem Krankheitsbilde öfter zu begegnen, trotzdem schon HEUBNER über Beobachtungen von Lungenblähung und Inspirationsstellung bei Säuglingen berichtet, FEER sich ähnlich äußert. *Ich* habe ein Kind mit dem Beginn im Alter von 6 Wochen, eines von 2 Monaten verzeichnet, ja bei einem wurde ein Alter von 3 Wochen als Zeit des Beginnes wahrscheinlich gemacht. MARFAN berichtet von einem Asthmaanfall mit 8 Monaten. Von 222 erwachsenen Asthmatikern lag der erste Anfall 25mal im 1., 118mal im 2.—10., 79mal im 11.—20. Jahr. COMBY hat unter 75 Kindern den ersten Anfall 9mal zwischen dem 2. und 6. Monat gesehen, 15mal zwischen dem 7. und 12., 32mal im 2. und 3. Jahre, 9mal zwischen 4 und 10 Jahren, 10mal nach dem 10. Jahre. Ebenso trifft NOBÉCOURT Asthmatiker schon im frühesten Säuglingsalter. BAAGØE beobachtet unter 92 kindlichen Asthmatikern 82mal das erste Auftreten vor dem 5. Jahre, TAYLOR dasselbe bei 44% seiner Kranken. TUSCHERER berichtet von 3 Patienten in den ersten 4 Monaten, von einem Mädchen mit 9 Wochen. SCHOPICK, PESHKIN verlegen den Beginn der Mehrzahl ins 1. Lebensjahr, SARTORIUS begegnet dem ersten respiratorischen Infekt nicht selten schon im 1. Monat. FÄRBER sah unter seinen Patienten 20 im Säuglingsalter, CHOBOT den ersten Anfall seiner 84 Fälle bei 41% in den ersten 3 Jahren. Eine große Statistik bringt VOGT nach BRAY: Von 4317 Asthmatikern sind 33,7% im 1. Jahrzehnt erkrankt, von diesen, es waren 1390, der vierte Teil im 1. Jahr, ähnlich SCHIFF, MILIO. LAVERGNE beobachtete Kinder von 15 Tagen bis 15 Monaten mit typischen Asthmaanfällen. GRÄVINGHOFF sieht die Höchstzahlen des Einsetzens im 6.—8. Jahre.

Dort, wo der Beginn in die frühe Säuglingszeit verlegt wird, handelt es sich um eine eigenartige Bronchitis, die mit einer sonst nicht leicht beobachteten Dyspnoe, Cyanose einhergeht, ohne daß eine Bronchiolitis oder Pneumonie nachweisbar wäre; die Lunge ist gebläht, gelegentlich findet man eine umschriebene Dämpfung, vermutlich Atelektasen entsprechend, oft schon vor der Untersuchung hörbares Schnurren („Röcheln“, „Kochen“), bei der Auskultation trockenes Rasseln, Pfeifen, Giemen. Die Temperatur ist dabei nur wenig erhöht. Öfters wird an solchen Kindern die Diagnose Pneumonie oder Bronchiolitis zu Unrecht gestellt, dem Erfahrenen ist der asthmatische Charakter der Erkrankung rasch klar. Die Tuberkulinprobe ist fast immer negativ. Diese eigenartige Erkrankung der Atemwege nimmt oft einen zögernden Verlauf, und es kann leicht geschehen, daß es zu einem Neuaufflackern der Erscheinungen kommt, ehe sie noch ganz geschwunden waren. Hauterscheinungen der exsudativen Diathese verraten dem noch von Zweifeln gehemmten Beobachter fast immer alsbald das konstitutionelle, asthmatische Wesen der Lungenbeschwerden. Dieser Charakter kann sich erhalten, das Bild der Bronchitis asthmatica, kombiniert oder abwechselnd mit den eigenartigen Ekzemformen und Urticaria, kann das Feld beherrschen. In anderen Fällen geschieht dies erst im Anschluß an eine Pertussis, an Morbillen, eine Grippe, Pneumonie, wobei es dahingestellt bleiben mag, ob eine der zuletzt genannten zwei Krankheiten nicht schon am Beginn zu dem Erscheinungskreis des Asthmas gehörte. Bei KÄMMERER begannen 56 von 108 Asthmaerkrankungen mit respiratorischen

Infekten, 52 berichteten in der Anamnese von Pneumonie; PESHKIN schildert den Verlauf der Dinge so: Im Säuglingsalter Ekzem, zwischen dem 1. und 7. Jahr Asthmbeginn, Urticaria. — Nicht immer finden wir diese Reihenfolge eingehalten.

TUSCHERER berichtet, das Asthma sei an seinen Kranken 22mal auf Pertussis, 11mal auf Morbillen, 22mal auf Pneumonie, 2mal auf Grippe, 2mal auf Pleuritis gefolgt. Außerdem berichten 73 Patienten von sehr häufigen Schnupfen-attacken, 27 hatten unklare Fieberzustände, 31 „Erkältungen“ vor den Anfällen. KITCHIN äußert, in den Fällen, für die keine Vererbung maßgebend ist, gehe gewöhnlich eine schwere Lungenerkrankung dem Asthma voraus.

In anderen Fällen kommt es bei Kindern der geschilderten Art eines Tages oder Nachts zu einem typischen akuten Asthmaanfall, der dann den weiteren Verlauf der Krankheit beherrscht. Oder es kommt im Anschluß an eine Nasenracheninfektion unter rascher Steigerung der katarrhalischen Erscheinungen zum ersten Anfall, der dann in kürzeren oder längeren Intervallen des Kindes Leben immer von neuem beschwert. Solche Anfälle sind es, die in die Krankenhäuser führen; die weniger dramatischen Formen finden keine Aufnahme. Das sind jene Kranken, die immer wieder Haus, Arzt, Heilanstalten alarmieren, zu „Spitalsbrüdern“ werden, sich der Schule entfremden, sich oft zu einer Minusvariante entwickeln. Nach FÄRBER setzen diese Anfälle immer mit Nasen-Rachenerkrankungen, nach KAHN, der offenbar schon den zweiten Akt beobachtet, immer mit einer Bronchitis ein. FÄRBER sah daneben 2mal auch psychische Zwischenfälle als Ursache. Ich sah dies einmal so: Ein 3jähriger Knabe, der schon zwei typische Anfälle hinter sich hat, hat seit einer Woche einen starken Husten, seit einigen Tagen Schnupfen. Sturz aus beträchtlicher Höhe, 3mal Erbrechen, dann schweres Atmen, 39,5°. Kein Zeichen von Commotio cerebri. — LÖWENSTEIN will beobachtet haben, daß der Asthmaanfall aus dem Pavor noct. der Kinder hervorgegangen sei. Dies wird sonst nirgends berichtet. Jedenfalls muß man sich vor der Verwechslung der beiden Syndrome hüten.

Dem Anfall gehen nach URBACH als Prodrome öfters voraus: Husten- und Niesreiz, heftiges Jucken in Nase und Augen, Tränenfluß, aber auch Hautjucken, Erbrechen, Durchfall, vago-abdominale Erscheinungen, das Gefühl des Drucks, des Brennens in der Brust. Schon da solle man prophylaktisch eingreifen. TUSCHERER verzeichnet bei Kindern gleichfalls eine Wesensveränderung schon am Tage vor dem Anfall, Stunden vorher schon eine erhöhte Erregbarkeit, Kopfschmerz, Druck und das Gefühl der Beengtheit, ja sogar nach der Art einer Aura eigentümliche Geschmacksempfindungen. Auch mir wurden solche unklare Prodrome berichtet. — Der Anfall kann von der kurzen Dauer einiger Minuten sein, sich in der Nacht auch nochmals wiederholen; oft dauert er Stunden, ja Tage. MARFAN spricht von 24—48 Stunden, Fieber von 38—39°, brüskem Ende, wie mit einer Krise, ähnlich MAUREL. PEISER dagegen meint, Fieber geselle sich zum Anfall nur bei Komplikationen. Wir sahen den Anfall sehr oft, auch bei allerlei therapeutischen Bemühungen, nur allmählich abklingen, nach einem Nachlassen wieder schwerer einsetzen, auch ohne Komplikationen mit hoher Temperatur, aber auch ohne solche oder mit subfebrilen Temperaturen einhergehen. Im allgemeinen läßt sich sagen, daß die Spitalsbeobachtung allein uns vieles schuldig bleibt, weil sich hier in der veränderten Umgebung und bei der therapeutischen Bemühung vieles verwischt, was nur der

sorgfältig ausgefüllte Fragebogen an Daten liefert. Wir wollen das an den 17 Knaben und 6 Mädchen aus der Klinik KERL nachweisen.

Der Beginn der Erkrankung eines mit 7 Monaten aufgenommenen Knaben liegt 5 Monate zurück: eine Woche nach einem Wohnungswechsel. Die Belastung gleicher oder ähnlicher Art finden wir bei 5 Kindern, bei einem Knaben gleich an 4 Familienangehörigen. Verwandte Hautkrankheiten finden wir in 5 Familien, Migräne, Rheumatismus bei 7. Die Zeit des Anfalls ist meist die Nacht im Frühjahr und Herbst; aber ein 8jähriges Mädchen (19.) leidet im Sommer am meisten und der Anfall kommt eher am Tage. Das Mädchen war gegen Ei überempfindlich, reagierte auf mannigfache Antigene und stellte sich endlich auch als Heuasthmatikerin heraus. Die Anfälle sind bei dem schon erwähnten 7monatigen Knaben so kurz, etwa 1 Stunde, daß sich in 24 Stunden drei abspielen können. Ein Junge im 11. Jahre erlebt mehrere Anfälle täglich, muß fast alle Tage aus der Schule heimgeschickt werden. Die Intervalle betragen aber auch Monate und selbst Jahre. Manchmal verkürzen sie sich immer mehr, bis die Anfälle fast täglich auftreten. — Die Prodrome bestehen meist in Husten, dem alsbald eine Bronchitis zugrunde zu liegen scheint, recht oft auch in einem plötzlichen Nasenfluß von der Art der Rhinopath. vasomot. Ein Knabe von 9 Jahren z. B. braucht in einer Nacht sechs Taschentücher. Bei dem Mädchen 19 geht dem Niesen und Husten Übelkeit und Erbrechen voraus.

Wo stellen sich die Anfälle ein? — Sehr häufig sind sie streng an eine bestimmte Wohnung gebunden. So bleiben die Kinder in der Klinik oft dauernd frei. Aber voreilige Schlüsse seien nachdrücklich widerraten!

Ein 6 $\frac{1}{2}$ -jähriger Knabe hat 1933 in der elterlichen Wohnung allein Anfälle. Während zweier Monate auf dem Lande völlig frei. Nach der Rückkehr in die Stadtwohnung wieder Anfälle. 1934 geht es ihm aber auch auf dem Lande schlecht, und erst in 1200 m Höhe findet er Besserung.

Trotzdem sind natürlich die von URBACH auf der Klinik eingeführten *Tag- und Nachtversuche* zur Orientierung äußerst wertvoll.

Ein 8jähriger Junge erkrankt bei den Großeltern in einer ländlichen Holz- und Getreidemühle. In zwei schönen Gebirgsgegenden nur Besserung; erst in der Klinik in der Großstadt Heilung. Beide Sommerfrischen liegen auf vulkanischem Boden. — Ein 10jähriger Knabe, der übrigens schon 261 Tage in Heilanstalten zugebracht hat, leidet nur in der elterlichen Wohnung an Anfällen, ist in der Klinik frei. In drei Kinderheimen bleibt er unauffällig, kehrt für 2 Tage zu den Eltern zurück und ist munter. Dann fährt er zu Verwandten in die Steiermark: am 3. Tage ein Anfall. Als er aber mit der Mutter 500 m hoch übersiedelt, bleibt er anfallsfrei.

Daß von den 23 Kindern 14 die uns schon geläufigen Hauterscheinungen vorher, gleichzeitig oder alternierend mit den Anfällen zeigen, ist nicht auffällig. Bei einem 10jährigen Knaben, der seit 3 Jahren an Ekzemen leidet, tritt mit ihrem Verschwinden sofort ein Anfall ein. Nach dem letzten Anfall Urticaria. — Von Infekten finden wir in der Vorgeschichte 5mal Pneumonie, aber 5mal auch eine Otitis media, natürlich unter anderen Infektionskrankheiten besonders auch Pertussis und Morbillen. Die fände man aber ebenso unter Nichtasthmatikern. Bei vielen der Kinder wurde die Tonsillektomie gemacht.

Im Falle 20 eines 10jährigen Knaben schloß sich Schnupfen, Bronchitis angeblich an diesen Eingriff unmittelbar an. — Von 9 Kindern, 8 Knaben, 1 Mädchen, wird erzählt, daß sie nervös, leicht erregbar, jähzornig seien, von einem 6jährigen Knaben, daß er bei heiterer und trauriger Erregung Asthmaanfalle bekomme.

Von Anlässen wird uns Mannigfaches berichtet.

Das Wetter spielt dabei eine große Rolle, doch sind die Angaben durchaus nicht einheitlich. Am häufigsten wird feuchtes, nebeliges Wetter, Witterungswechsel, Wettersturz angegeben, aber auch Föhn, trockene Winde, Staub, Sonnenbestrahlung. Körperliche Anstrengung, Umhertollen wird 7mal als Anlaß genannt; 6mal davon bei Knaben. Dagegen wird Aufregung bei 4 Mädchen und nur 2 Knaben als Anlaß genannt, 3mal besondere

Gerüche. Ein Säugling von 7 Monaten bekommt den Anfall mit hohem Fieber von 39° angeblich nach der ersten Vollmilchmahlzeit. Manche der asthmatischen Kinder zeigen besondere Überempfindlichkeiten der Verdauungsorgane: Ein 10<sup>1</sup>/<sub>2</sub>jähriger Knabe empfindet gegenüber Fett Ekelgefühl und bekommt von seinem Genuß, manchmal auch nach Fleisch, Magenkrämpfe, nach Obst und Süßigkeiten Durchfall, ein 4<sup>1</sup>/<sub>4</sub>jähriger Ekel vor Ei, ein 4jähriges Mädchen erbricht nach Lebertran, ein 4<sup>1</sup>/<sub>2</sub>jähriger Knabe nach Spinat. Mancherlei Speisen werden abgelehnt. Aber wir erinnern uns, daß dies auch bei nichtasthmatischen Kindern, besonders den einzigen, oft vorkommt.

### 3. Symptomatologie.

a) **Habitus, Allgemeinerscheinungen.** Was den Habitus kindlicher Asthmatiker anbelangt, haben wir die Beobachtung URBACHs von den schlanken, blassen, blonden Knaben erwähnt. HÖSSLIN sieht die Haut besonders bei jungen Kindern sehr weich, fast samtartig, die Muskulatur insbesondere am Thorax sehr dürrftig; Asthmatiker sind meist schlechte Turner. BAAGØE findet die meisten Asthmatiker sehr abgemagert, ihre Schultern nach vorn gezogen, kyphotisch, mit deformiertem Thorax; für die Kinder gilt das nur in höheren Altersklassen. Die Aufstellungen HANSEs von den Körperbautypen seines Standes erwachsener Asthmatiker können auf kindliche Verhältnisse kaum übertragen werden. Unter den Kindern der Armen findet sich bei Asthma häufig der asthenische Habitus, wie oben bei URBACH; z. B.: 7<sup>1</sup>/<sub>2</sub>jähriger Knabe, Länge 119 cm, also 4 cm über dem Durchschnitt, aber Gewicht 17,9 kg, also 3,9 kg unter dem Durchschnitt. — 5<sup>1</sup>/<sub>2</sub>jähriges Mädchen, Länge 113 cm (+ 12 cm), Gewicht 17,60 kg (— 3,40). Aber wir begegnen auch allgemein körperlich unterdurchschnittlichen Kindern, wie dem 5jährigen Mädchen mit der Länge von 102 cm (— 5 cm) und dem Gewicht von 14,30 kg (— 2,40). Ich möchte vor Verallgemeinerungen warnen. Ich habe in wohlhabenden Kreisen asthmatische Knaben und Mädchen von einer sonst recht befriedigenden Entwicklung gesehen. Man kann ebensowenig sagen, Asthma finde sich am häufigsten in dürrftigen Wohnungen, und diese Umstände kausal verknüpfen. Ich sah asthmatische Kinder auch in prachtvollen Quartieren. — Daß die Kranken im Anfall cyanotisch, manchmal angstvoll, ja schwerkrank erscheinen, ist verständlich. Aber einmal konnte ich Uhrglasnägel vermerken, ohne eine der sonst beobachteten Ursachen zu finden.

b) **Obere Luftwege.** BAAGØE, der sorgfältige Beobachter seiner 311 Asthmatiker, stellt fest: 90 von ihnen leiden oft an Schnupfen, von 52 klinischen Patienten haben 44 vom Facharzt festgestellte Veränderungen des Rhinopharynx, 43 haben Coryza im Anschluß an den Asthmaanfall, 15 in den freien Zeiten Anfälle von Rhinitis vasomotoria. TUSCHERER verzeichnet unter den 152 revidierten Patienten 10mal Adenoide, 29mal große Tonsillen, 9mal Pharyngitis granulosa, 14mal Mundatmung. Die Entfernung von Nasenpolypen hatte einmal schlagartigen Erfolg. VOGT, KAHN, CHOBOT liefern ähnliches Beobachtungsmaterial. Der zuletzt Genannte konnte mit Röntgenuntersuchung an 100 asthmatischen Kindern 41mal Nebenhöhlenerweiterungen sicherstellen. Ich fand an meinen Kranken häufig große, zerklüftete Tonsillen (oft waren sie als vermutete Krankheitsquellen schon beseitigt), den Rachen beim Anfall gerötet, als Eintrittspforte verdächtig, Neigung zu Otitis media im Intervall und in der Abwicklung des Anfalls, ebenso Anginen, wiederholt entzündliche, selbst vereiternde Halslymphdrüsen.

e) **Lunge.** An die bekannten Symptome der vorwiegend expiratorischen, von Geräuschen begleiteten Dyspnoe, der geblähten, oft bis an den 12. Brustwirbel reichenden und das Herz überlagernden Lunge mit dem hypersonoren Klopfeschall, den eigenartigen trockenen als Giemen, Pfeifen, Schnurren bezeichneten Geräuschen sei nur kurz erinnert! Das Sputum mit dem geläufigen Asthmabefund kommt am Kind kaum in Betracht (VOGT). Die Respiration ist oft oberflächlich, sehr frequent, bis zu 90 in der Minute (SCHIFF). Die sog. inspiratorische Dauerstellung wird aus der folgenden schematischen Zeichnung nach STÄUBLI, von TUSCHERER vereinfacht, verständlich.

Wir sehen, wie durch die Erschwerung der Ausatmung im Asthmaanfälle die unbewegliche Residualluft in der Lunge zunimmt auf Kosten der Komplementärluft (STÄUBLI), wie die Atmung mehr und mehr verflachen muß, die Atmungsluft reduziert wird. Aber der Bronchialkrampf allein macht die Lungenblähung nicht verständlich. Warum ist das Inspirum frei, das Expirum gehindert? Die Weite der Bronchien kann doch bei einem solchen Krampf nicht mit der Atmungsphase wechseln. TUSCHERER erinnert zur Erklärung dieses Verhaltens an HOFFMANN'S Auffassung, daß zu der im Anfälle bestehenden Dauerspannung des gesamten der Atmung dienenden Nerven-Muskelapparates auch die *Dauerspannung der Inspirationsmuskulatur* gehöre. Diese inspiratorische Dauerstellung ist kombiniert mit einer Überfüllung der Lungengefäße, Steigerung der Sekretion und Kontraktion der glatten Muskeln der Bronchien. Die individuellen Unterschiede der Anfälle hingen von dem Anteil dieser Faktoren, die Schwere insbesondere von dem Maß der Beteiligung der Inspirationsmuskulatur ab. TUSCHERER beruft sich schließlich auf HOFBAUER und DURIG:

„Bei jeder Atemvertiefung rückt die Thoraxwand und das Zwerchfell vom Thoraxzentrum weiter. Selbst am Ende des Expiriums bleibt sie von demselben weiter entfernt als in der Norm. Diese Vorgänge verbinden sich leichtbegrifflicherweise mit Lungenblähung, Vermehrung der Residualluft.“

Die weiche Lunge könne, auch wenn sie gebläht sei, die starre Thoraxwand nicht auseinandertreiben, sondern die inspiratorisch erweiterte Wand ziehe die weiche Lunge nach. Dieser Deutung entspreche auch das Röntgenbild, in dem die nicht sehr ausgiebige, aber doch sichere Beweglichkeit des Zwerchfelles zu beobachten sei. Nur in einem Falle eines 3monatigen Säuglings sei das Zwerchfell ganz starr gewesen. — HAJÓS fand bei 23,9% seiner Asthmatiker vorher bestandene tuberkulöse Lungenveränderungen. Für Kinder trifft das bei weitem nicht in diesem Ausmaße zu. SÖDERLING konnte mit Röntgenaufnahmen 11mal folgende Komplikationen an der Lunge feststellen: 5mal Atelektase aus unbekannter Ursache, 2mal Bronchiektasie bei asthmatischer Bronchitis und bei Pertussis, schließlich 4mal Verwachsungen und fibröse

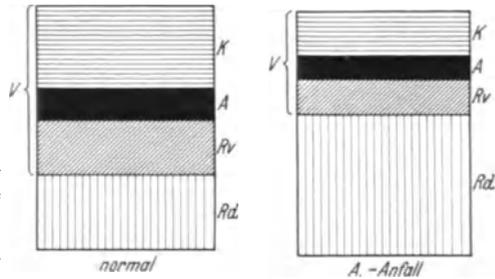


Abb. 1. *Rd* Residualluft, dasjenige Luftvolumen, das auch bei extremer Expiration noch in der Lunge verbleibt. *Rv* Reserveluft, die nach Beendigung der gewöhnlichen Ausatmung bei maximalem Expirium noch aus den Lungen ausgetrieben werden. *A* Atmungsluft, das bei der unwillkürlichen Atmung noch aus dem Atemzug geatmete Luftvolumen. *K* Komplementärluft, dasjenige Luftvolumen, das bei angestrengter Inspiration noch über die gewöhnliche Atmungsluft *A* hinaus eingatmet werden kann.  $V = (Rv + A + K)$  Vitalkapazität der Lunge, das ist die maximale, dem Willen unterworfenen Lungenlüftung.

Stränge an der Pleura. Tuberkulose fehlte bei allen 11 Fällen. CZERNY weist darauf hin, wie leicht man die Atelektasen mit Pneumonie verwechsle; aber sie schwänden rasch. Die Lungenblähung gehe beim Kind immer zurück. BAAGØE aber spricht doch von, wenn auch seltenem, Emphysem.

Nun noch einige Worte zum Röntgenbilde! URBACH führt als Charakteristika an: Zwerchfelltiefstand, überhelle Lungenfelder, stark vermehrte Hiluszeichnung. Im späteren Verlauf können dicke fibröse und auch bronchiektatische Veränderungen der Lunge hinzukommen. Dieser Befund wurde irrigerweise, wenn er tuberkulinpositive Kinder betraf, für tuberkulös gehalten und dann auch als die Ursache der Asthmaanfalle erklärt. So meinen BESANÇON und DE JONG, Asthma werde von broncho-pulmonaler Sklerose infolge des tuberkulösen Traumas und der folgenden Erkrankung der Atmungsorgane hervorgerufen. Unter vielen anderen lehnt ZERBINO das ab. Auch er fand an 100 asthmatischen Kindern im Röntgenbilde beiderseits vom Hilus ausstrahlende Schattenstränge einer bronchialen Infiltration, hält sie aber nicht für die Ursache, sondern die Folge der Asthmaanfalle. Von 13 asthmatischen Säuglingen waren 10 Pirquet- und Wassermann-negativ. Bei 32 Kindern konnte keine adäquate Anamnese ermittelt werden. — Aus meinen Aufzeichnungen:

Ein 3 $\frac{1}{4}$ -jähriger Knabe, sicher tuberkulinnegativ, kommt zum zweiten Male in einem Anfall zur Beobachtung. Die Röntgenuntersuchung ergibt: *Der Hilus in seiner ganzen Ausdehnung wolkig-fleckig verdichtet und deutlich breiter. Die Dichte der Flecken ziemlich gleich, nur ganz spärlich in einzelnen Flecken an Kalkdichte reichend. Perihilär dichtere Zeichnung.* — Ein 2 $\frac{1}{4}$ -jähriges Mädchen kommt im ersten Asthmaanfall zur Beobachtung. Tuberkulin- und Wassermannprobe negativ. Röntgenbefund: *Beide Hiluszeichnungen vergrößert. Größere dichte Drüsengruppen.*

Wir kennen ähnliche Befunde an tuberkulinnegativen Pertussiskranken und wundern uns nicht, sie bei den von Bronchialkatarrhen so oft befallenen Asthmatikern zu sehen. Mit Tuberkulose hat dies nichts zu tun.

d) Herz. Die von der Lungenblähung im Anfall überdeckte Herzdämpfung wird bei Kindern, wenn die Erscheinungen zurückgehen, normal, die Töne sind rein. Die Berichte nicht weniger Autoren, die Erwachsene beobachtet haben, stellen häufig eine auffallende Kleinheit des Herzens fest, so DEKKER, HÖSSLIN, dann HAJÓS; der Befund soll eine Teilerscheinung einer allgemeinen Hypoplasie sein, wie HAJÓS meint, vielleicht ein Teilsymptom einer allergischen Konstitution. РАІНÄ bringt dieses Symptom auch in Zusammenhang mit der von ihm gefundenen Hyperinsulinämie bei Asthma. Das Herz, schon angeboren klein, wird von ihr klein erhalten, ohne in der Funktion gestört zu sein. Im Elektrokardiogramm soll die Größe des  $\alpha$ -Winkels bei Asthmatikern zwischen 80 und 100° schwanken. Das soll mit der Erhöhung des Blutdruckes in der Arteria pulmonalis zusammenhängen. Das Insulin bewirke eine Kontraktion der Gefäße im kleinen Kreislauf. LESNÉ macht auf eine Blutdrucksenkung im Asthmaanfall aufmerksam. Unsere gelegentlichen Messungen konnten dies ebensowenig bestätigen, wie die Beobachtungen ROSENTHALS von einer Blutdruckerhöhung bei Kindern mit exsudativer Diathese. WITTGENSTEIN berichtet eine ganz ungewöhnliche Beobachtung:

Ein 46jähriger Arzt, früher Ekzematiker, dann Asthmatiker, leidet auch an paroxysmaler Tachykardie mit 220—250 Schlägen, Schweißausbruch, Oppressionsgefühl. 3 Söhne leiden an Ekzem, einer davon an Heuschnupfen und den gleichen tachykardischen Anfällen, ein zweiter ein Asthma.

e) **Blut.** Im Vordergrund des Interesses stehen beim Asthmaanfall zwei Erscheinungen: die Eosinophilie und der von WIDAL angegebene Leukocytensturz nach Milchgenuß. Fast alle Autoren messen der Eosinophilie besondere diagnostische und prognostische Bedeutung bei. LANGSTEIN hat als erster auf die Eosinophilie im Rahmen der exsudativen Diathese hingewiesen. UFFENHEIMER hat der Frage seine besondere Aufmerksamkeit zugewendet, gerade weil die Hautreaktionen so schwer verwendbar sind. Die Eosinophilie des Blutes zeigt bei den asthmatischen Kindern große Schwankungen. Sie kann auf der Höhe des Anfalls niedrig sein, mit der Besserung aber ansteigen. Hunger und Fieber vermögen sie zu beeinflussen. Hypereosinophilie ist keine Konstitutionskrankheit, sondern nur die Folge des Eindringens von Allergenen in den Organismus. Es handelt sich um eine Anfallsbereitschaft im Sinne v. PFAUNDLERS. Der vorher gesunde Körper hat durch besondere Vorgänge die Fähigkeit zu schneller Reaktion auf exogene Schädlichkeiten erworben, er ist sensibilisiert. Die Sensibilisierung betrifft entweder den ganzen Körper oder nur gewisse Erfolgsorgane. Normales Verhalten der Eosinophilen bei wiederholten Untersuchungen schließt allergische Zustände fast sicher aus. *Aneosinophilie* dagegen kann eine negative Phase bedeuten. Die Allergie entsteht meist postnatal infolge von anatomischer und funktioneller Läsion der äußeren Decken oder Schleimhäute. Wir sind imstande, einen solchen Organismus wieder zu desensibilisieren. Die Desensibilisierung ist erst gelungen, wenn die Eosinophilen dauernd normale Werte zeigen. Sie sind also zur Beurteilung wertvoll; aber man achte auf Störungen der Beobachtung durch Würmer und Überempfindlichkeit gegen gewisse Arzneistoffe! Eine Eosinophilie von 4% ist schon ein zweifelhafter Grenzwert. Wiederholte Werte von 4—4½% können unbeachtet bleiben. — ENGEL sah Steigerungen bis zu 20%, BAAGØE vermißt die Eosinophilie bei asthmatischen Kindern nur selten, im Durchschnitt zählt sie 6,6%; bei manchen ist sie nach Perioden gehäufte Anfälle hochgradig, aber bei einem solchen Kind fehlte sie auch. HAJÓS und ENYÉDY haben 30 Asthmatiker durch Monate kontrolliert: sie beobachteten Perioden des Ansteigens und Sinkens. Dem Anstieg folgte eine Verschlimmerung des klinischen Bildes. Die Eosinophilie ist also ein genauer Indicator des Reizzustandes und der Reizbarkeit des autonomen Nervensystems. BAAR vermißt bei asthmatischen Kindern anfangs oft die Hypereosinophilie; sie erscheint erst nach dem Anfall. ROST fand unter 84 allergischen Kindern 68% mit Eosinophilie. BAAGØE findet in der Literatur bei *normalen* Kindern von 3—14 Jahren große Schwankungen von 0—12%, meist 3%. Mit dem zunehmenden Alter geht eine leichte Abnahme einher. Unter seinen 124 Patienten waren 92 Kinder. Gehäufte Anfälle steigern oft die Eosinophilie, können aber diese Folge ebenso vermissen lassen, oder es kann auch ohne Anfall zu einem plötzlichen Anstieg kommen. SARTORIUS kommt zu dem Schluß, daß weder Eosinophilie, noch Lymphocytose eindeutige Befunde geben. Bei der von FÄRBER, SCHIFF bezugten Unverläßlichkeit des Symptoms der Eosinophilie — an einem Tage sieht man gelegentlich beträchtliche Schwankungen — hat FINKELSTEINs Bedenken, bei der asthmatischen Bronchitis der Säuglinge fehle sie, weniger Gewicht. PEISER sieht in der erhöhten Eosinophilie eine Teilerscheinung des erhöhten Vagustonus. KAHN beobachtet bei der von ihm als toxisch bezeichneten Asthmaform der Kinder mit körperlich und psychisch schlechtem Gedeihen geringe Anämie, gewöhnlich mit Lymphocytose; Eosinophilie sei unsicher.

PESHKIN und MESSER konnten bei 38 Kindern mit Asthma und Heufieber experimentell mit Injektionen von verschiedenen Antigenen (Krötengift, Milch, Pollenextrakt) eine mehr weniger starke Erhöhung der eosinophilen Zellen erzielen, der anderen weißen Zellen nicht. Bei Pertussis und Grippe blieb dieses Phänomen aus. CHOBOT beobachtete 84 kindliche Asthmatiker: 90% von ihnen haben positive Hautreaktionen auf respiratorische Allergene, 68% auf Nahrungsallergene, 57% zeigen Eosinophilie und von diesen haben 78% Nebenhöhleninfekte. Von 120 Asthmatikern haben bei E. FRÄNKEL 55 eine Eosinophilie über 4%. SÖDERLING findet dieses Symptom zur Asthmadiagnose nicht nötig. — Auch nach meinen Erfahrungen ist die Zählung der Eosinophilen, *als Stichprobe geübt*, ohne wesentlichen Wert. Manche der Kinder haben, ohne daß hier Geschlecht, Alter, Schwere der Erscheinungen sichtlich ins Gewicht fielen, im Anfall Werte von 0—3% und auch später nicht mehr gehabt, andere stiegen später in Tagen des Wohlbefindens auf Werte von 9—15%, einmal sah ich 2—3 Tage nach dem Anfall 17%. Dagegen scheint es, daß die fortlaufende Verfolgung dieses Symptoms doch wertvolle Einblicke in das krankhafte Geschehen zuläßt. KÄMMERER schätzt die Arbeiten PEIPERS und die MAYRS und MONCORPS' zu dieser Frage hoch ein. Den eosinophilen Zellen soll bei der Abwehr und Verarbeitung der Allergene zunächst im Shockgewebe, in dem sie, chemotaktisch angelockt, im Anfall in großer Menge erscheinen, eine besondere Aufgabe zufallen. In diesem Stadium findet man im Blut Eosinopenie. Dieser Zustand löse als Knochenmarkreiz die sekundäre Bluteosinophilie der folgenden Tage aus. Doch geht auch aus KÄMMERERS Darlegungen ein praktisch-klinisches Ergebnis dieser Studien noch nicht hervor.

Eine zweite Blutprobe für allergische Störungen wurde von WIDAL und seiner Schule ausgearbeitet und erfreut sich im französischen Schrifttum großer Schätzung. Sie geht von der Auffassung des anaphylaktischen Shocks als einer Störung des kolloidalen Gleichgewichts im Blut und erkrankten Gewebe aus. Auf die orale Zufuhr von 200 g Milch kommt es zur Leukopenie, relativen Lymphocytose, Änderung des Refraktometerwertes des Serums, Änderung seines Elektrolyt-Gleichgewichtes, der Gerinnbarkeit und Senkungsgeschwindigkeit des Blutes und Senkung des Blutdrucks. Auch ein anderes Allergen wirkt auf den allergisierten Körper in diesem Sinne. Die französische Schule nennt diesen Vorgang die „*hämoklasische Krise*“. Die Untersuchung erfolgt am besten nach 20—30 Minuten; nach 60 Minuten kehren die Verhältnisse wieder zur Norm zurück. — GALUP fand diese Probe nach WIDAL unter 114 Patienten 80mal positiv, also in 77%, LESNÉ bestätigt die Blutdrucksenkung und das Sinken des refraktometrischen Index im Serum, TRABAUD und CHARPENTIER beobachten bei einem Wollasthmatiker einen Leukocytensturz von 7200 auf 3400. IØRGENSEN kann feststellen, daß sich die hämoklasische Krise beim allergischen Asthma lange vor dem Anfall entwickelt und vorbei ist, wenn der Anfall seine Höhe erreicht. BAUER-ALBRECHTSON hat die Blutsenkung während des Asthmaanfalles 8mal erprobt; 5mal war die Geschwindigkeit herabgesetzt, 1mal erhöht, 2mal normal, SAXL fand sie 2mal erhöht und weist auf ROSTS Angaben hin, daß die Lymphocytose mit mehr als 30% Häufigkeit anzutreffen, daß die verminderte Salicylsäurebindungsfähigkeit und verlängerte Gerinnungszeit des Blutes öfters nachzuweisen sei. Recht kritisch äußert sich KÄMMERER über die WIDALSche Probe. Ein deutlicher positiver Ausfall besage nur, daß ein intensiver Reiz

das vegetative Nervensystem getroffen habe, und daß dieses eine hohe Reizbarkeit verrate, sei sie nun allgemein oder spezifisch. Auch der Blutsenkungsprobe komme nur eine geringe Bedeutung zu. STORM VAN LEEUWEN dagegen sieht in der auch von SCHULHOF festgestellten Verlangsamung der Blutsenkung ein gutes Kriterium zur Beurteilung seines spezifischen oder unspezifischen therapeutischen Vorgehens. Bei gutem Erfolg soll die Senkungsgeschwindigkeit ansteigen.

**f) Thoraxdeformitäten.** Wir haben bei BAAGØE gelesen, den Asthmatikern eigne eine charakteristische Haltung. Im besonderen ist von den Thoraxdeformitäten zu sprechen, die nach HAJÓS erst nach längerer Krankheitsdauer zur Entwicklung kommen. Dennoch findet sich der eigenartig faßförmige Brustkorb nach SCHOPICK auch schon bei Kindern. Auch FÄRBER sieht schon bei Kindern, noch mehr bei Pubeszenten jene Veränderung des Thorax und der Zwerchfell-tätigkeit. Dagegen kann VOGT diese Beobachtungen nicht bestätigen, ja BRAY sieht den Thoraxumfang sogar häufig kleiner als sonst, wie er meint, infolge der Abmagerung. KAHN gibt an, daß zu seinen toxischen Asthmaformen der tonnenförmige Thorax gehöre. — An der Existenz dieser Deformitäten kann wohl kein Zweifel sein. Sehen wir sie doch zuweilen förmlich unter unseren Augen entstehen. Meine Aufzeichnungen halten das an 3 Kindern fest:

1. 19 Monate alter Knabe, 1. Anfall, Thorax nicht auffällig. Mit 2½ Jahren neuerlich in Behandlung. Thorax faßförmig. — 2. 5jähriger Knabe. Pertussis im Winter 1930. Am 16. 4. 31 1. Anfall. Thorax flach. Im Winter 1932 zum viertenmal in Behandlung. Thorax rechts vorn stark gewölbt. 19. 3. 33 Thorax in inspiratorischer Dauerstellung. — 3. 3,10 Jahre altes Mädchen, Thorax unauffällig. 1 Jahr später Thorax gebläht.

Die Entwicklung solcher Veränderungen dürfte von der Plastizität der Thoraxwand abhängen. Hier mag die von HOFFMANN und TUSCHERER angenommene tonische Kontraktur der Inspirationsmuskulatur im Spiele sein.

**g) Verhalten der Nerven.** Bei einem Syndrom, wie dem des Asthmas, von dem die erfahrensten Kenner sagen, es sei mit neurotischen Zügen verquickt, wird es an den gewohnten Zeichen nervöser Übererregbarkeit wohl nicht fehlen. So berichtet TUSCHERER, daß von seinen 152 Nachuntersuchten 26 positives Facialisphänomen, 2 Dermographismus, 1 Strabismus, 1 Pavor nocturnus, 2 Enuresis zeigten; 42 waren leicht erregbar, weinerlich, schreckhaft. PEISER findet bei seinen Asthmatikern gesteigerte Muskel- und Sehnenreflexe, positiven Chvostek. SCHIFF sieht die auch sonst bekannte Ängstlichkeit und Erregung im Asthmaanfall sich bis zur Trübung des Bewußtseins steigern. — Von den asthmatischen Kindern meiner Privatklientel waren alle neurotisch, stimmungs-labil, viele ängstlich, die meisten intellektuell über dem Durchschnitt; öfters zeigten sie positives Facialisphänomen. Von den 14 Kindern ärmlicher Familien mit genauen Aufzeichnungen finde ich 4mal lebhaftere Sehnenreflexe, 2mal Stottern vermerkt; von vielen wurde Stimmungs-labilität, Erregbarkeit berichtet. Dasselbe gilt für die asthmatischen Kinder, die auf der Klinik KERL zur Beobachtung kamen.

**h) Die Haut.** Es wurde bereits in mannigfachen Abschnitten der Beteiligung der äußeren Decken an dem krankhaften Geschehen bei den Asthmatikern gedacht. Schon die Beschaffenheit der Haut in völlig gesunden Tagen bot einerseits mit ihrer besonderen Weichheit, samtartigen Beschaffenheit oder ihrer Trockenheit, Blässe, lebhaften Reaktionsbereitschaft auf jeden Reiz bemerkenswerte, dem Kenner vielsagende Besonderheiten. Dazu kommen dann die

eigenartigen Dermatosen, die sich auf diesem Boden entwickeln, und schon vor der Entdeckung der allergischen Vorgänge dem Erfahrenen konstitutionell verankert erscheinen mußten. So kam es ja zur Aufstellung des Begriffes der exsudativen Diathese CZERNYS, der Verarbeitung dieser klinischen Erfahrungen bei seinen Schülern, bei v. PFAUNDLER und der Heidelberger Schule MOROS. Von französischen Autoren seien etwa VEYRIÈRES und JUMON genannt, für die Asthma und Prurigo Symptome derselben Disposition sind. Bei aller Verschiedenheit der äußeren Bilder sei ihnen der pruriginöse Charakter und heftiger Juckreiz immer eigen. Diese Dermatosen begannen früh, schon in den ersten Lebensmonaten, ließen gewöhnlich mit 4—5 Jahren nach und schwänden meist mit 8—10 Jahren. Manche der Kinder seien auffallend blaß. LESNÉ findet dem Asthma nahe verwandt Urticaria, Ekzeme, verschiedene Ödeme; sie können mit Asthma abwechseln, ähnlich COMBY. BAAGØE zählte unter 67 Asthmatikern unter 20 Jahren 13 mit Prurigo Besnier mit dem Beginn meist unter 5 Jahren, gewöhnlich schon mit 3—4 Monaten; selten besteht gleichzeitig Lichen urticatus. Exacerbationen des chronischen Übels treten manchmal gleichzeitig mit einem Asthmaanfall auf, in anderen Fällen auf den Genuß von gewissen Speisen, z. B. Ei. In 6 von 15 Fällen sah er gleichzeitig Keratosis pilaris und Ichthyosis. Die Prurigo Besnier beginnt beim Säugling mit einem hartnäckigen Kopf- und Gesichtsekzem, findet sich im 2.—7. Jahre meist an den Ellbogen- und Kniegelenkbeugen und ist dort häufig lichenifiziert, ferner an den Lippen, namentlich an den Mundwinkeln. — Von den 23 an der Klinik KERL beobachteten asthmatischen Kindern litten 13 außerdem an Dermatosen, wie sie oben von anderen Autoren aufgezählt wurden, von den 14 anderen meiner ärmlichen Asthmatiker 5 an Ekzem, einer an Urticaria, einer an beiden Übeln.

i) **Besondere Einzelheiten.** COVE und SMITH berichten von einem 11jährigen Kind, das an Asthmaanfällen litt und mantouxpositiv war. Im Anfall bildeten sich jedesmal Ödeme, im Harn war Albumen, außerdem 79 mg-% Harnstoff. In der anfallsfreien Zeit war der Harnbefund negativ die Ödeme geschwunden.

In meinen Krankengeschichten finde ich zweimal die Notiz: *Tägliches Erbrechen*. Das eine Mal ein 5jähriges Mädchen, das zum viertenmal mit einem schweren Asthmaanfall in Behandlung kam. Interkurrent Angina lacunaris und Erbrechen. Von da an durch 1 Woche täglich Erbrechen. Pirquet ++. Keine meningealen Erscheinungen. Schwinden aller krankhaften Symptome. — Das andere, ein 6<sup>3</sup>/<sub>4</sub>jähriges Mädchen, zum fünftenmal mit schwerem Asthma in Behandlung. Bronchitis asthmatica. Ohne sichtbaren Anlaß tägliches Erbrechen. Nach 1 Woche sistiert. — Bei diesem Kind und einem 5<sup>1</sup>/<sub>2</sub>jährigen Mädchen, das mit dem ersten Anfall in Behandlung kam, ist verzeichnet: *Leber überragt den Rippenbogen um 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub> cm*. Irgendwelche Zeichen, die auf eine Lebererkrankung hindeuteten, waren sonst nicht nachweisbar. Doch sei in diesem Zusammenhange daran erinnert, daß manche Autoren, wie HAJÓS, dem Asthma Funktionsstörungen der Leber zugrunde legen möchten.

## V. Diagnose. Ursachenerforschung. Differentialdiagnose.

Die asthmatische Reaktion ist eine klinische Krankheitseinheit verschiedener Genese, die Formen ihres Auftretens sind, wie wir gesehen haben, recht wechselvoll. Auch sonst zeigen selbst ätiologisch unzweifelhaft einheitliche Prozesse, wie die Pertussis, der Abdominaltyphus klinisch eine große Variabilität, ohne daß man für ihre verschiedenen Verlaufsformen verschiedene Namen benützte. Und das gilt auch für klinische Einheiten verschiedenartiger Ätiologie, wie etwa für das appendikuläre Syndrom. Es wird gut sein, aus dem Berichte

TUSCHERERs zu lernen. Er stellt zunächst fest, daß sich von 152 in der Klinik CZERNYs gestellten Asthmadiagnosen in der epikritischen Nachuntersuchung nur 4 als falsch herausstellten. Ein Mädchen wird mit 4 Monaten aufgenommen, die Diagnose lautet: Asthmatische Bronchitis, 6 Wochen später neuerlich: Spastische Bronchitis, mit 15 Monaten zum drittenmal: Asthma bronchiale. Mit  $3\frac{1}{2}$  Jahren Kontrolle: Seit der Entlassung frei geblieben. Hat das Kind innerhalb der 11 Monate wirklich drei verschiedene Krankheiten durchgemacht? Nein, wir werden wohl nicht fehlgehen, wenn wir von drei Anfällen der einen Krankheit sprechen, und werden uns nicht wundern, wenn der gleiche Prozeß im Säuglingsalter eine andere Verlaufsform zeigt, als etwa beim Kleinkinde. Ich erinnere an die gleiche Beobachtung bei der banalen Grippe, Diphtherie, Pertussis. So scheint der Ruf nach der Vereinheitlichung der Bezeichnung, wie ihn CZERNYs Schüler vertreten, durchaus berechtigt. HORWITZ-LAUTERBACH, TUSCHERER, FÄRBER, SZEGÖ, neben ihnen ENGEL, ROLLESTON, BRAY, VOGT, HUTNEL, stimmen gegen LENTH darin überein, daß die von GÖPPERT abgegrenzte „Blähungsbronchitis“ des Säuglings, die „spastische Bronchitis“ FINKELSTEINs ebenso wie der „eosinophile Katarrh“ TEICHMÜLLERs und HOFFMANNs die „plastische Bronchitis“, der „Cat. sec. Laënnec“ der älteren Autoren fallen gelassen und mit der asthmatischen Bronchitis, dem echten Asthmaanfall zu der asthmatischen Reaktion zusammengefaßt werden sollen. Diesen Standpunkt hat auch LEDERER schon angebahnt, aber mit seiner Formulierung der „Bronchotetanie“ selbst eine neue Abgrenzung vollzogen. Seine wertvollen Beobachtungen entstammen freilich einer Zeit, in der schwere Rachitis, schwere Spasmophilie ebenso an der Tagesordnung waren, wie sie jetzt dank der gehobenen Säuglingsfürsorge zur Seltenheit geworden sind. Es konnten sich also asthmatische Reaktion und Spasmophilie leicht zu schweren, auffälligen Krankheitsbildern kombinieren. Überdies hat in unseren Tagen A. HANSE, wie wir früher gesehen haben, unter den Asthmakranken eine parasymphisch-tetanoide Gruppe mit guten Gründen abgegrenzt, und so von einer anderen Seite her LEDERERs Beschreibung gerechtfertigt. Heute scheint aber die große Mehrzahl der Pädiater der Meinung zu sein, daß auch die Verselbständigung der Bronchotetanie ungerechtfertigt sei. Es wird sich empfehlen, künftig einheitlich von der asthmatischen Reaktion und ihren drei Erscheinungsformen, wie sie FÄRBER erfaßt hat, zu sprechen. Mit welchen diagnostischen Mitteln können wir aber das Asthma von ähnlichen Bildern abgrenzen? Wir lesen bei STOLTE, wie selbst ein so erfahrener Kliniker dabei in die größten Schwierigkeiten geraten kann. Seitdem SCHLOSS die allergische Genese des kindlichen Asthmas formuliert hat, war es zuerst die Hautreaktion auf Proteine, die unsere Entscheidung bestimmen sollte. In zahlreichen Arbeiten wurde dieser Standpunkt verfochten. So führt etwa noch MASON zur Differentialdiagnose des Asthmas dieses Hilfsmittel ins Treffen, CHOBOT sieht 90% der asthmatischen Kinder mit positiven Hautreaktionen auf respiratorische Allergene, 68% auf Nahrungsallergene — IMENEZ-DIAZ findet 46% positiv auf Pollen, 15% auf Wohnungsstaub, 5% auf Tierprodukte, 5% auf Nahrungsstoffe —, E. FRÄNKEL unter 78 Männern 37, unter 42 Frauen 38 positiv. Schon diese wenigen Befunde ergeben mehr Verwirrung als Klärung. Bald hört man kritische Stimmen und laute Warnungen. COOKE macht auf die Möglichkeit unerwünschter, ja gefährlicher Allgemeinerscheinungen aufmerksam: Schnupfen, Asthma, Urticaria.

Erythem, Pruritus, Ödem, Husten. Sie können sofort oder verzögert auftreten und sind um so schwerer, je früher sie erscheinen. Darauf weist auch HANHART hin, und UFFENHEIMER wie URBACH fordern, bei der Probe müsse auch immer Adrenalin zur Hand sein. UFFENHEIMER wünscht keine Hautprobe, bevor seit dem letzten Anfall nicht 2 Wochen verstrichen sind. Dagegen kann man auch mehrere Proben gleichzeitig anstellen. Unter den Zweiflern finden wir DE VRIES ROBLES, BRAY, bei dem 10% der gesunden Kinder positiv sind, NOEGGERATH und RÖSSLE, denen die Hautreaktion ein unsicherer Boden zu sein scheint, HANHART, der vor ihrer Überschätzung warnt, ROWE mit 95 positiven Proben an 110 Kranken, die ihm nicht zwingend erscheinen, GRAM, der wieder neben 91 positiven 97 negative Ergebnisse hat, endlich neuerdings HANSE, der unter vegetativ-labilen Gesunden 19%, unter vorwiegend parasympathisch übererregbaren Gesunden gar 33% auf Hautreaktion positiv findet. STORM VAN LEEUWEN suchte angesichts der vielen Widersprüche nach einem Allergen, das für alle Allergiker als Diagnostikum brauchbar wäre, und glaubte es in menschlichen Hautschuppen gefunden zu haben. Aber auch diese Hoffnung troy, und URBACH steht auf dem Standpunkte, daß die Hautteste nur im Zusammenhalt mit der sorgfältigen Anamnese und Beobachtung verwertbare Ergebnisse liefern. Und so muß man denn um so mehr zur klinischen Diagnose heimfinden, als auch auf die Diagnose ex iuvantibus (etwa Adrenalin und seine Ersatzmittel) bei Kindern, insbesondere der niedersten Altersstufen, kein Verlaß ist. Auch der von MARFAN und von MAUREL als Kriterium post festum empfohlene krisenhaft rasche Abschluß des Asthmaanfalls trifft nach vielen und auch unseren Erfahrungen nicht häufig zu. CZERNY mißt dem Giemen und Pfeifen bei der Auskultation entscheidende Bedeutung bei. FÄRBER, URBACH, viele andere und auch ich möchten die gleichzeitige oder frühere Erkrankung der Hautdecken an den beschriebenen Dermatosen, auch in der Familie, als zuverlässige Stütze der Asthmadignose ansehen. Wo die Möglichkeit einer Röntgenuntersuchung gegeben ist, wird auch sie eine wertvolle Hilfe sein.

Differentialdiagnostisch bereitet das Asthma, wie wir sahen, manchmal selbst dem Erfahrenen Schwierigkeiten. Die protrahiert, ohne stürmische Erscheinungen einhergehende Form der asthmatischen Bronchitis wird leicht mit chronischer Bronchitis verwechselt. Die Anamnese, in der von gelegentlichen Verschlimmerungen unter bestimmten Umständen (Allergie) die Rede ist, der Auskultationsbefund, die Lungenblähung, Dermatosen charakteristischer Art, Eosinophilie, rasche Besserung bei zweckmäßiger Umweltänderung werden die richtige Deutung wohl meist ermöglichen. — Der akute Anfall des Asthma bronchiale ist schon wegen seiner zuweilen sehr bedrohlich erscheinenden Symptome für den wenig Erfahrenen, manchmal aber auch für den Erfahrensten ein weit schwierigeres Objekt therapeutischer Entscheidungen. Bei der gelegentlich hohen Temperatur bis 40° liegt die irriqe Annahme einer lobären Pneumonie, bei Säuglingen der Lobulärpneumonie und Bronchitis capillaris nahe. Für Asthma spricht fast immer die rasche, ja stürmische Entwicklung der Erscheinungen, das Volumen pulmonum auctum, der charakteristische Auskultationsbefund, ekzematöse Begleiterscheinungen, Daten der Belastung. Bei niedriger Temperatur rückt eine diphtherische Stenose, Fremdkörperaspiration in den Kreis der Erwägungen. Bei Diphtherie fehlt fast niemals die Aphonie, die Entwicklung der Stenose geschieht allmählich, sie ist in- und expiratorisch:

Beläge und blutig-seröser Ausfluß aus der Nase, anamnestische Mitteilungen verdächtiger Art, eine bakterielle Schnellidiagnose können nachhelfen. Beim Fremdkörper wird die Anamnese (Ausbruch des Zustandes beim Essen, während des Spieles mit Münzen, Perlen usw.), eine Röntgenaufnahme die Klärung erleichtern. Allerdings kann, wie SCHIFF hervorhebt, der Röntgenschild bei lichtdurchlässigen Fremdkörpern, wie Getreidekörnern, Obstteilen usw. versagen. Der von B. SCHICK beschriebene Stridor expiratorius der mit Hilustuberkulose behafteten Jüngsten kann kaum Anlaß zu Zweifeln geben: niemals treten diese expiratorischen Geräusche plötzlich auf, sie machen keine angstvolle Dyspnoe mit Cyanose, wenn nicht etwa ein Durchbruch der käsigen Drüse die Symptome des Fremdkörpers schafft. Der Lungenbefund ist *toto coelo* vom Asthma verschieden, ebenso der Röntgenbefund, — viele dieser tuberkulösen Kinder weisen den von mir beschriebenen Habitus auf: Blässe mit durchscheinenden großen Venen im Gesicht und an der oberen Brustapertur, lange dunkle Wimpern bei hellem Kopfhaar, etwas Exophthalmus (Mediastinaltumorsymptom), blaue, dunkel umrandete Iris, starke Lanugo, dazu den metallischen Husten (FRIEDJUNG). Der sog. Stridor congenitus kommt differentialdiagnostisch schon darum nicht in Betracht, weil er eben angeboren ist und einen normalen Lungenbefund zeigt. Dagegen können ähnlich den Hilusdrüsen Thymusvergrößerungen und mediastinale Tumoren jeder Art, leukämische ebensowohl, wie HODGKINSche Krankheit, Sarkom des Mediastinums einen Augenblick an Asthma erinnern, aber nicht länger: Thymusvergrößerungen machen ein trockenes, röhrendes Geräusch im Expirium, nicht das rauschende, feuchte des Asthmas, alle diese Prozesse entstehen langsam, nicht plötzlich, der Lungenbefund ist dabei normal. Daß der Retropharyngealabsceß, allmählich entstanden, von starken nuchalen und submakillaren Drüsenschwellungen begleitet, an der kläglich-näselnden, unterdrückten Stimme und beim ersten Blick in den Rachen kenntlich, Anlaß zur Verwechslung mit Asthma geben könnte, ist kaum denkbar. Dagegen ist der von FÄRBER beschriebene, auch von MASON und *mir* beobachtete trockene, laute, auf die Nachtzeit konzentrierte Husten asthmatischen Ursprungs doch der Pertussis einigermaßen ähnlich, gleich ihr auch refraktär gegen Sedativa. Aber hier gibt es kein inspiratorisches Ziehen, keine Expektoration mit Würgeiz. Wenn sich diese Form aber, wie die asthmatische Reaktion ja öfters an eine Pertussis anschließt, dann könnten auch diese Kriterien da sein; und die Unterscheidung könnte erst nach einiger Beobachtung getroffen werden. — Schwere Herzdekompensationszeichen werden wohl meist leicht als solche zu erkennen sein.

Umgekehrt wird man sich hüten müssen, Hustenanfälle bei Bronchiektasien, wirkliche Fremdkörperaspiration für Asthma zu halten, wie FÄRBER und SCHIFF mahnen. Hier wird der Radiologe zuweilen die Zweifel lösen müssen.

Wenn die Diagnose einer asthmatischen Reaktion gesichert ist, so gilt es nun, den auslösenden Faktor zu ermitteln, um nach Möglichkeit kausale Therapie treiben zu können. Oft wird schon die sorgfältige Anamnese keine Zweifel lassen, z. B. beim Pollenasthma. Leider sind aber die meisten der Kranken für mehrere Schädlichkeiten empfindlich, so daß diese Ermittlungen oft recht viel Schwierigkeiten bereiten. URBACH meint, daß jeder Asthmatiker ähnlich dem Diabetiker wenigstens einmal klinisch beobachtet werden sollte, um alle Unsicherheiten zu beheben. Grundsätzlich können wir den Kranken den vermeintlichen

Schädlichkeiten entweder entziehen — Entziehungsversuch — oder aussetzen — Expositionsversuch. Wenn der Kranke durch die klinische Aufnahme aus seiner häuslichen Umgebung gelöst wird, schwinden oft genug die asthmatischen Erscheinungen für die Dauer des Spitalsaufenthaltes auch bei uneingeschränkter Kost. Dieser massive Entziehungsversuch wird nun nach HALLAM-URBACH verfeinert durch den Tagversuch — der Patient wird für den Tag in seine Wohnung entlassen, ohne dabei in sein gewohntes Bett kommen zu dürfen. Kommt es dabei zu einer asthmatischen Reaktion, dann kann das am Hausstaub, Schimmel, Haustieren usw., aber auch an psychischen, ans Haus gebundenen Ursachen liegen, die nun im Einzelversuche mit Hautreaktionen oder Beatmung als Expositionsversuch, in einer Aussprache sicherzustellen sind. Verläuft der Tagversuch wiederholt negativ, so wird der Nachtversuch — Schlafen auf dem gewohnten Lager — vorgenommen. Ist dieser positiv ausgefallen, so werden die Bettbestandteile wie Federn, Roßhaar usw. in gleicher Weise durchgeprüft. Sind bronchitische Infekte, Tonsillen usw. verdächtig, so kommen Hautproben mit Bakterien, die fachmännische Untersuchung von Nase, Rachen und Nebenhöhlen, Zähnen usw. in Betracht. Liegen Nahrungsmittel als Ursache nahe, so werden nach zwei Zuckertagen allmählich verschiedene als Ursache verdächtige Gerichte im Expositionsversuch verabreicht oder mit Propeptanvorlagen nach LUTHELEN-URBACH unschädlich gemacht. In schwer auflösbaren Fällen bedient sich URBACH auch des passiven Übertragungsversuches der Überempfindlichkeit auf den Gesunden nach PRAUSNITZ-KÜSTNER oder KÖNIGSTEIN-URBACH. Ein ansehnlicher Teil der Ermittlungsversuche kann ambulatorisch durchgeführt werden. So gelingt es nicht selten, die Klärung der Ätiologie von der Therapie bestätigen zu lassen, wie URBACH an eindrucksvollen Beispielen dartun konnte. Freilich kann man bei der Beurteilung kaum streng und vorsichtig genug sein, weil das Asthma, wie CZERNY sagt, gleich der Epilepsie unberechenbar ist, die Anfälle nicht selten nach längerer oder kürzerer Dauer wieder aufleben können. Dieser Vorbehalt führt uns naturgemäß zu der Erörterung der Prognose des Asthmas.

## VI. Prognose.

Wir werden in der Prognose klinische Veränderungen im Ablaufe und die rein zeitliche Begrenzung der krankhaften Erscheinungen zu unterscheiden haben. Seltsamerweise begegnen wir auch da unvereinbaren Widersprüchen erfahrener und zuverlässiger Beobachter. So sagt ENGEL, das Leiden des Kindes könne ihm durchs ganze Leben treu bleiben, Lungenblähung und dilatatorische Thoraxstarre mit ihren Folgen zur Entwicklung kommen. KASSOWITZ dagegen versichert, die Neigung zu Asthma verliere sich mit der Vollendung der Pubertät: er kenne keinen Fall, wo es sich bis ins spätere Alter erhalten hätte. Was die Leistungsfähigkeit des erwachsenen vormaligen Asthmikers anlangt, so berichtet HEUBNER von einem jungen Mann, der bis zum 16. Jahre seine Anfälle hatte, mit 18 Jahren aber als Offiziersaspirant zur Marine zugelassen wurde. *Ich* behandelte einen Jungen bis zum 12. Jahre wiederholt wegen seiner schweren Asthmaanfalle, der heute als Mann Solotänzer einer Großstadtbühne ist. Der Vater starb vor einigen Jahren an Bronchocarcinom (Vererbung der Organminderwertigkeit). Zu einem Resultat, das wohl nicht mißverstanden werden darf, kommt BAAGØE: In der Regel hören die Anfälle in der Klinik auf, nur bei 5 Kindern sei dieser Erfolg ausgeblieben. Wir wissen, daß die Anfälle nach

der Entlassung fast immer von neuem anheben, nicht selten schon nach wenigen Tagen, ja in der folgenden Nacht. TUSCHERER beobachtete 4 Kinder mit noch schwer deutbaren Erscheinungen im Säuglingsalter, die in den nächsten Jahren typische Anfälle bekamen. Von seinen 152 Patienten waren 18 Knaben, 17 Mädchen vor der Pubertät, 27 Knaben, 12 Mädchen nach ihr geheilt, 25 Knaben, 13 Mädchen waren ungeheilt. Der Rest von 40 war noch in kindlichem Alter, ließ also kein abschließendes Urteil zu. SCHOPICK unterscheidet prognostisch drei Gruppen: 1. Solche, die nur einen oder ganz wenige Anfälle erleiden. 2. Das Asthma verliert sich zwischen dem 6. und dem 16. Jahr. 3. Es reicht bis in die Jahre des Erwachsenen. In allen drei Gruppen beobachtet man die gleichen Erkrankungsformen. Die Prognose ist also schwierig. Immerhin neigen mit Ekzem Behaftete und psychisch Labile zu langdauernden Formen. Ähnlich urteilen auch TUSCHERER und FÄRBER. Dieser bespricht zunächst die von STOLTE, EHLE, ENGEL verzeichneten Todesfälle im Anfall und meint, hier müßten wohl pneumonische Herde vorgelegen haben. Ihm sei kein Fall des Todes ohne Komplikation bekannt. Ebenso äußern sich KASSOWITZ und SCHIFF. *Ich* sah ein 8 Monate altes Mädchen einer komplizierenden Pneumonie erliegen. Es könnte aber immerhin auch einmal ein Herztod im Shock vorkommen. FÄRBER unterscheidet die gleichen Gruppen wie SCHOPICK und sagt zu der 2. und 3. Gruppe: Die in den ersten 8 Jahren beginnenden Asthmaerkrankungen schwinden meist in den nächsten 8, am häufigsten zwischen dem 12. und 16. Jahre. Auch schon vorher sind die Kinder meist im Sommer frei, leiden vornehmlich im Herbst und Frühjahr. Von den 38 Patienten, die er in dem 17.—28. Jahre noch ungeheilt weiß, haben 2 Suicid begangen, einer wegen seines Leidens, einer aus unglücklicher Liebe. In einer großen Statistik von RACKEMANN finden wir von 1074 Kranken 213 geheilt (nach 4 Jahren nur noch 131 = 12%), 544 gebessert, 216 unverändert, — in einer solchen von CLARKE über 1191 Kranke 882 mit genügendem Heilerfolg. Die Zeit des Beginnes ist für die Prognose ausschlaggebender, als die Dauer des Leidens. Die besten Aussichten biete der Beginn in der Kindheit bis zum 15. Jahr. Die allergischen Formen mit positiver Hautreaktion haben bessere, als die infektiösen. Bei COOKE bezeichnen sich von 223 bei einer Befragung 65 als praktisch frei, 17 als viel besser, 32 als besser, 44 als nicht gebessert. Er hat mit 180 Substanzen der Ätiologie nachgespürt. Wir müssen dieses Ergebnis der großen Mühe recht bescheiden finden. — Die französische Schule äußert sich in COMBY dahin, das Asthma dauere Jahre, schwäche sich dann ab und verschwinde mit der Pubertät. PÉHU und GRIVET sahen darin endokrine Beziehungen des Asthmas. NOBÉCOURT findet das Gesetz von BRISSAUD und HUTINEL richtig, daß jene Kinder, die vor dem 6. Jahre an Asthma erkranken, es spätestens bis zur Pubertät verlieren, daß die später erworbenen Asthmaformen dagegen hartnäckiger seien. Immerhin heilten die meisten bis zum 25. Jahr. — CLARK und BURT sprechen nur im allgemeinen von der besseren Prognose im Kindesalter, SARTORIUS bringt die Dauer des Asthmas über die Pubertät hinaus mit der Stärke der Belastung in Zusammenhang, auch GRÄVINGHOFF verzeichnet als Heilungstermin bei Kindern meist das 12.—16. Jahr.

Eine Bemerkung sei noch zur Prognose über das Asthma hinaus gestattet!

Ein Knabe, einziges Kind von Intellektuellen in günstigen Verhältnissen, litt seit dem 3. Jahre an recht schweren Anfällen, die immer mit Nasen-Rachenerscheinungen einsetzten. Vom 10. Jahre an werden die Anfälle seltener und seltener, seit dem 14. Jahre haben sie

aufgehört. Heute ist der Patient 19 Jahre alt. Aber mit 12 Jahren erkrankte er im Anschluß an eine leichte Grippe an einer Siebbeinerkrankung, die zu schweren septischen Komplikationen, insbesondere zu einer metastatischen Coxitis führte und nach langem Krankenlager doch noch in Genesung mit Versteifung des Gelenkes endete.

Das Asthma ist eine Manifestation an einem minderwertigen Organsystem. Wir müssen uns von dieser Seite — siehe die häufigen Otitiserkrankungen! — mancher Fährlichkeiten versehen.

## VII. Prophylaxe und Therapie.

So unübersehbar beinahe das Schrifttum zur Asthmafrage geworden ist, so finden sich darin doch nur wenige Anregungen zur Verhütung. Die nächstliegenden Ratschläge bestehen natürlich in der Entfernung oder in der Vermeidung etwa ermittelter Ursachen. Hat sich z. B. das Bettfüllmaterial, die Wollkleidung und ähnliches als die *causa peccans* erwiesen, dann wird sich eine Assanierung der Wohnung, des Nachtlagers, eine Vermeidung der schädlichen Kleidung empfehlen. Ist das Asthma an die Heimat gebunden, dann wird eine Verschiebung ins Hochgebirge, an die See die Krankheit beenden. Die Zeit in der Fremde mag dann zur Deallergisierung oder Desensibilisierung benutzt werden (s. S. 148!). Manchmal wird sich ein Wohnungswechsel als nötig erweisen.

Kinder jenseits des 1. Jahres sollen einen von den Eltern abgesonderten Schlafraum, ein eigenes Bett erhalten. Alle Staubfänger, wie Teppiche, Vorhänge entferne man! URBACH empfiehlt gestrichene, nicht mit Tapeten bespannte Wände, Reinigung der Wohnung mit dem Staubsauger in Abwesenheit des Kindes, zum Schlaf ein Deckenlager ohne Tiermaterial, Vermeidung von Wolle und Pelz zur Kleidung, sogar Ablegen der Schuhe vor dem Betreten der Wohnräume. Staubige Werkstätten muß das Kind meiden.

STORM VAN LEEUWEN empfiehlt purinfreie Kost, andere Autoren eine ketogene, wieder andere eiweiß- und fettarme Kost mit Bevorzugung der Kohlehydrate, URBACH eine im ganzen sparsame Ernährung, insbesondere am Abend kleine Mahlzeiten. Ihren theoretischen Anschauungen gemäß empfehlen TIEFENSEE, WIECHMANN und PAAL, ELLINGER eine Kost, die den alkalotischen Zustand günstiger gestaltet. HANHART stellt mit Bedauern fest, daß die allergischen Krankheiten oft gerade Sippen treffen, die, reich an Lebenstüchtigkeit und Begabungen, vor Verfall geschützt zu werden verdienten. Da Asthma zweifellos vererbt wird und in engen Beziehungen zu anderen Formen krankhafter Erscheinungen steht, so werden in solchen Familien eheliche Verbindungen unter nahen Verwandten, aber auch mit ähnlich Belasteten widerraten werden müssen. PESHKIN macht eine praktisch wertvolle Bemerkung: Bei Infektionskrankheiten, wie Pertussis, Morbillen, Scarlatina, bei Pneumonie und vor operativen Eingriffen am Rachenring vermeide man in Familien, die allergisch belastet sind, solche Substanzen in der Nahrung und Umgebung des Kindes, die seine Überempfindlichkeit wecken könnten. Man könne damit wohl einer asthmatischen Reaktion entgehen. SCHIFF empfiehlt, an Kindern, die bereits eine asthmatische Reaktion zeigten, prophylaktisch Calciumbromid oder Bromural zu verabreichen.

Um so zahlreicher sind die Vorschläge zur Behandlung des kindlichen Asthmas. Es ist kaum möglich, in dem hier gesteckten Rahmen vollständig zu sein. Weitauß die meisten therapeutischen Bemühungen stützen sich auf theoretische Voraussetzungen zur Pathogenese des Asthmas, doch gibt es auch

solche, die rein empirisch empfohlen werden. Da die Theorie indes durchaus noch strittig ist, sich zum guten Teil auf Tierversuche stützt, die nicht immer eine unmittelbare Anwendung auf den Menschen zulassen, so ist der Unterschied zwischen jenen zwei Wegen nicht immer groß. Wenn z. B. SCHILF beim Histaminasthma des Meerschweinchens Adrenalin sehr wirksam, Hypophysenextrakt unwirksam, bei einem Zusatz dieses Extraktes aber das Adrenalin noch wirksamer findet, so scheint das die Anwendung des Kombinationspräparates Asthmolysin zu rechtfertigen. Wir werden sehen, ob dies zutrifft. Dazu ist in der Therapie des Asthmas die größte Skepsis Gebot der Gewissenhaftigkeit. So meint MORAWITZ, man dürfe beim Asthma niemals von Heilung, sondern immer nur von Latenz sprechen, ähnlich äußert sich LÖWENSTEIN, und CZERNY vergleicht ja darin das Asthma der Epilepsie. Sein Schüler FÄRBER meint, die Therapie des kindlichen Asthmas sei in der Zeit am erfolgreichsten, da es von selbst verschwinde. JANUSCHKE z. B. kommt von einer Reihe theoretischer Voraussetzungen zu einer Fülle therapeutischer Vorschläge, von denen die meisten sich nicht bewährt haben, PEISER wieder meint, daß angesichts der verwickelten Pathologie des Asthmas auch die Therapie nicht einfach sein könne, und der erfahrene STRASSER macht aus der Not eine Tugend, wenn er sich zur „simultanen“ Behandlung bekennt, die natürlich auch von vielen anderen geübt wird. Die Schwierigkeit des Kritikers liegt in dem Optimismus, der die meisten Berichte über die Erfolge erfüllt, und die Tragik der kleinen Patienten mag mit nichts faßlicher dargetan werden, als daß die Krankenblätter eines und desselben Kindes zu verschiedenen Zeiten, oft in demselben Jahre, mit dem Vermerk „geheilt entlassen“ abgeschlossen sind. Der schwerste Fehler vieler therapeutischer Versuche scheint mir der zu sein, daß die Autoren bei ihrem Eingreifen einerseits, in der Bewertung der Erfolge andererseits der Psyche der Kranken ganz vergessen. — In der Therapie der asthmatischen Reaktion haben wir zwei Aufgaben zu erfüllen: 1. den Asthmaanfall symptomatisch zu mildern und möglichst rasch zu beenden, 2. die Neigung zu asthmatischer Reaktion zu beseitigen.

### 1. Therapie des Anfalls.

Es gibt Anfälle von verschiedener Schwere. Die leichten, von der Dauer weniger Minuten, die auch ohne therapeutisches Eingreifen vorübergehen können, dem Arzte meist kaum zu Gesicht kommen, werden oft mit vorbereiteten kalten Inhalationen von Asthminhal (Raupenstrauch), Bronchovydrin (nach GOSSLICH soll es Hypophysenextrakt, Nebennieren, Nitrate und Papavydrin enthalten), mit kleinen Dosen von Ephetonin und verwandten Mitteln, die der Mutter in die Hand gegeben werden können, bekämpft. Steigert sich der Anfall zu der bekannten schweren Form, dann gilt das Nebennierenpräparat, zuerst von KAPLAN und JAGICZ an Erwachsenen erprobt und von JANUSCHKE theoretisch unterbaut, in der Form des Adrenalin oder anderer gleichwertiger Erzeugnisse, neben ihm das oben charakterisierte Asthmolysin als das Heilmittel der Wahl auch bei Kindern. Erst kürzlich glaubte F. HAMBURGER diese Medikation gegen eine therapeutische Bemerkung LEDERERS verteidigen zu müssen. Das kann man für ältere Kinder, etwa vom vollendeten 6. Jahre an, gelten lassen, bei jüngeren Kranken versagt es leider recht oft. Zwei Beispiele mögen das belegen:

1. 4jähriger Knabe, der schon mehrere Anfälle durchgemacht hat. 30. 8. nachts schwerer Anfall, am 31. 8. in eine Heilanstalt verlegt. Unter 2mal täglich  $\frac{1}{4}$  Tablette Ephetonol klingt der Anfall langsam ab. — 6. 9. unter Ephetonolwirkung neuer Anfall. Sofort  $\frac{1}{2}$  Amp. Asthmolysin, kein Erfolg. Nachmittags: 0,2 Ephedralin. 7. 9. Zustand unverändert, neue Exacerbation.  $\frac{1}{2}$  Amp. Asthmolysin. 8. 9. Langsames Abklingen. Ephetonol fortgesetzt. 12. 9. Trotzdem neuer Anfall.  $\frac{1}{2}$  Amp. Asthmolysin. 13. 9. Besser, aber nicht frei. Erst am 20. 9. soweit gebessert, daß Ephetonol ausgesetzt wird. 22. 9. Neuer Anfall. Na jod. 0,3 pro die. Am 25. 9. vollkommen frei. Tuberkulin negativ. 2 Jahre später, also 6 Jahre alt, am 16. 8. mäßiger Anfall. Sofort  $\frac{1}{2}$  Amp. Asthmolysin. 22. 8. Status idem. Neuerlich  $\frac{1}{2}$  Amp. Asthmolysin. 3mal täglich  $\frac{1}{4}$  Tablette Ephetonol. Langsames Abklingen der Erscheinungen bis 28. 8. — 2. 5jähriges Mädchen. Pirquet positiv, am 22. 6. nachts schwerer Asthmaanfall. 2mal  $\frac{1}{4}$  Tablette Ephetonol ohne Wirkung. Mittags  $\frac{1}{2}$  Amp. Asthmolysin und  $\frac{1}{4}$  Tablette Ephetonol. Kein Erfolg.  $\frac{1}{2}$  22 Uhr: 0,05 Coffein,  $\frac{3}{4}$  22 Uhr wegen schwerster Dyspnoe 0,005 Morph. mur. subcutan. Nach einer halben Stunde ruhiges Atmen, Einschlafen. 23. 6. Wesentlich besser. Langsames Abklingen bis zum 28. 6. unter Ephetonoltherapie.

Hier wurde nach dem vollen Versagen des Asthmolysin der Verdacht eines Fremdkörpers so rege, daß eine Röntgenuntersuchung notwendig war. Dieses refraktäre Verhalten jüngerer Kinder möchte CURSCHMANN dahin deuten, daß ihr Asthma mehr auf eine tetanoide Grundlage aufgepfropft sei, und unter diesen Umständen Adrenalin nach FALTA, RIETSCHEL, CURSCHMANN einen Asthmaanfall geradezu auslösen können, da es die Symptome der Erregbarkeit bei Tetanie noch steigere. — In vielen anderen Fällen tut das Adrenalin auch beim Kinde gute Dienste und wird von vielen Autoren empfohlen. URBACH verwendet die von BRAY angegebene, von HURST modifizierte Anwendung in dosi refracta und umgeht so auch die bei vielen Kranken der Adrenalininjektion folgenden Erscheinungen des Schwächegefühls und Zitterns, das 10—15 Minuten, aber auch etwas länger währen kann. Die eingestochene Nadel bleibt liegen, und es wird anfangs alle 5 Minuten, später alle 10 Minuten 0,1 einer 1 $\frac{0}{00}$ igen Adrenalinlösung bis zur Beruhigung injiziert. Aber auch diese Applikation muß gelegentlich wiederholt werden. Nach STORM VAN LEEUWEN leiden Asthmatiker selten an jenen Folgen der Adrenalinmedikation. Manchmal sei es ein Zeichen der Besserung, wenn einer früher gut vertragenen Dosis von Adrenalin nunmehr unangenehme Symptome folgen. Bei Säuglingen und Kleinkindern scheint das von der Schule CZERNYS empfohlene Vorgehen zweckmäßiger zu sein. Mit Chloralhydrat 0,5 im Klysma, wohl auch mit Urethan, etwa 1,0, wird die gewünschte Beruhigung gewonnen, am nächsten Tage kann dies nötigenfalls wiederholt werden. OPITZ empfiehlt auch Lubrokal. Die Anwendung von Morphinum ist ernstlich zu überlegen. URBACH hat wohl recht, daß die Gefahr, an dem eigenen Sekrete zu ersticken, damit gesteigert werde. — ENGEL gibt 3—4jährigen Kindern schon 0,005 Morph. mur. subcutan, für kleinere empfiehlt er Chloralhydrat, COMBY reicht Pulv. Dover. 0,05 pro Jahr im Tag, CURSCHMANN bei größeren Kindern die Dosis ENGELS und Adrenalin, und auch BLECHMANN und DELTHIL geben von Opium 0,001 pro Jahr mit gutem Erfolg. Die zwei Todesfälle von Kindern jedoch, über die TUNGER neuerdings nach Morphin im Asthmaanfälle berichtet, lassen es doch geraten erscheinen, es als zweischneidiges Ultimum refugium anzusehen und nach Möglichkeit zu vermeiden.

Einen neuen Gedanken bringt HERZ und nach ihm KREBS in die Behandlung des Asthmaanfalles. HERZ folgt dabei einer Überlegung WINDBOLZ', die später von den Franzosen JANSION und PALÉOLOGUE aufgenommen wurde, mit dem sterilen Eigenharn dem Kranken spezifische Reizkörper einzuverleiben. Nach

KREBS kommt diese Wirkung nur dem eigenen Harn zu, nicht in der Eigenschaft eines Antigens; Fraktionen des Harns sind wirkungslos. Auf 5 ccm Harn wird 1 Tropfen Phenol zugesetzt. Mit dieser Flüssigkeit werden intramuskuläre Injektionen vorgenommen. Die erste Dosis ist beim Säugling 0,2, beim größeren Kind 0,5 ccm. Bei einem Knaben von 4 Jahren, dem früher Asthmolysin nur eine Erleichterung gebracht hatte, genügten 0,4 Eigenharn, um die Atmung in 6 Minuten frei zu machen. Die Wirkung hält 24 Stunden an, die Anfallsneutrophilie bildet sich rascher zurück als sonst. HERZ, der 22 Asthmatiker so behandelt hat, rühmt diese spasmolytische Wirkung des Eigenharns. Die Methode ist sicher der Nachprüfung wert.

MASON bemerkt, daß man bei häufiger Anwendung des Adrenalins Versager erlebe. Bei häufigen Anfällen empfiehlt er eine 4% Lösung von Benzylum benzoic., 4mal täglich  $\frac{1}{2}$  Teelöffel bei einem 6jährigen Kinde. Atropin bewähre sich nicht (das ist wohl das stärkste Argument gegen die Annahme eines reinen Bronchospasmus. Der Verfasser), doch empfehlen es unter anderen STORM VAN LEEUWEN, OPITZ, RIETSCHEL, NOBÉCOURT (steigend durch 10 Tage), ENGEL, dieser besonders das Extr. Bellad. 0,002—0,015 mehreremal im Tage. Nach STORM VAN LEEUWEN kann Atropin den Zustand auch verschlechtern. Schon HEUBNER hat JK warm empfohlen; nach ENGEL wirkt es manchmal wie ein Specificum, allerdings in Dosen von 0,5—1,5 pro die. Nur bei Kindern, zumal Mädchen mit Strumen, möchte ich vor dieser Medikation, die auch ich schätze, Bedenken äußern. URBACH macht auf die J-Überempfindlichkeit mancher Asthmatiker aufmerksam. Unter dem neuen Namen Taumagen wird dieses altbewährte Mittel Jod mit Arsen kombiniert, aber getrennt nach der Weisung von KOHL verabreicht und von ENGEL, HANSE, FEILCHENFELD, STORM VAN LEEUWEN empfohlen. J ist in Tabletten, As in 0,75% Lösung in Tet. arom. vinos. untergebracht. Die Verabreichung ist streng geregelt: morgens, mittags und abends werden 2 Tabletten Taumagen gegeben, vormittags und nachmittags 3 Stunden nach den Tabletten 3—4 Tropfen der As-Lösung in Wasser. Das gilt 4 Wochen lang. Nach 2 Wochen Pause wird der Turnus wiederholt. Nur bei einem Drittel der 49 Patienten FEILCHENFELDS mußten neben Taumagen auch noch Taumasthmantabletten verabreicht werden. Taumasthman besteht aus Coffein, Theophyllin, Agaricin, Ephedrin, Belladonna, Pyrazolon. Bei den 28 Knaben, 21 Mädchen, alle unter 10 Jahren, konnte FEILCHENFELD damit jedesmal den Anfall in 10—20 Minuten beenden. Die Dosis ist leider nicht angegeben. Er hat die Kinder 3 Monate bis 5 Jahre beobachtet. Durchschnittlich waren nach 3 Wochen alle Erscheinungen geschwunden. Unerwünschte Nebenwirkungen waren nur gering. Auch KOHL, der diese Behandlungsmethode zuerst an 10 Kranken erprobt hatte, konnte keine Schäden wahrnehmen, aber die Vitalkapazität oft auffallend gebessert, die Atemfrequenz, das Atem- und Minutenvolumen mit exakten Apparaten günstig beeinflusst sehen. Iminol, ein dem Taumasthman ähnliches Gemisch, empfiehlt STORM VAN LEEUWEN gleich diesem für leichtere Erkrankungen, ferner mit CURSCHMANN und FRUGONI das Afenil (Ca-Chlorid), weiter sei Felsol genannt. — TIEFENSEE zieht das Sympathol dem Adrenalin vor, allerdings intravenös. — NEUSTADT hat an 22 Kranken das synthetische Ephetonin in Tabletten von 0,05, 1—3mal täglich  $\frac{1}{4}$ —1 Tablette, 16mal mit gutem Erfolg gegeben. 5mal beobachtete er danach Herzklopfen und Zittern. Ephedrin loben MUMMS und ALDRICH, LEOPOLD und

MÜLLER, STEWART für leichte Fälle, von Ephedrin und Ephetonal, ähnlichen Ersatzpräparaten, kann Gleiches gesagt werden. In jüngster Zeit hat LAECHELE von Epokan, intravenös und subcutan angewendet, so rasches Nachlassen der Erscheinungen gesehen, daß er alsbald zur oralen Verabreichung übergehen konnte. Er rühmt ihm gegenüber Ephedrin die gute Verträglichkeit und das Fehlen einer zentral blutdrucksteigernden Wirkung nach. Nur einmal war ein Kranker nach oraler Einnahme etwas müde und benommen. LAVERGNE, der im übrigen gerade bei kleinen Kindern Adrenalin in wiederholten kleinen Gaben lobt, empfiehlt auch die *chinesische Akupunktur*. Man sticht eine Nadel in der Mitte der Brust in der Gegend des Proc. xyphoid. in die Haut und läßt sie einige Minuten dort liegen. In den meisten Fällen hört der Anfall alsbald auf, nur die Bronchitis hält noch eine Zeitlang an. Gewöhnlich genügt ein solcher Stich. — Moos, der neben der sonst gepflegten Behandlung eine psychoanalytische Hilfe für wesentlich hält, fängt damit gerne im Anfalle an. URBACH sieht symptomatischen Nutzen von Coffein, am besten in den Morgenstunden, auch von Sauerstoff. Seit altersher werden auch Emetica angewendet; URBACH empfiehlt zu diesem Behufe eine mechanische Reizung des Rachens oder größere Mengen warmen Salzwassers.

## 2. Ätiologische Behandlung des Asthmas.

HANSE stellt als das Ziel der Asthmabehandlung die Dämpfung der parasympathischen Erregung und Reizung des Sympathicus bis zum Übergewicht hin. Dies kann, wie wir sehen werden, auf mancherlei Wegen angestrebt werden. Das leiste, meint er, z. B. ebenso, wie die Fiebertherapie (HOFF), auch die seelische Beruhigung, auch durch die Analyse. Die Atmung sei psychisch besonders stark beeindruckbar (so argumentiert auch FENICHEL). Die entgegengesetzt gerichteten Gefühlsextreme der Spannung und Lösung fänden in der Atmung besonders auffällig ihren entsprechenden Ausdruck. Oft sei das Zwerchfell der Lokalisationspunkt physischer Beschwerden in psychischen Spannungen und Konflikten („Organdialekt“, „Phrenokardie“). L. BRAUN und neuerdings HEYER haben das Wissen darum psychotherapeutisch verwertet. Doch lehnt HANSE Monopolansprüche der Psychotherapie dem Asthma gegenüber ab. Nur den reinen Atmungsneurosen gegenüber seien sie berechtigt. Und DUKE weist in der Tat fünf therapeutische Wege: 1. Vermeidung und Entfernung der spezifischen Krankheitsursachen. 2. Vermeidung und Entfernung der unterstützenden Ursachen, wie Infektionen der Nase und ihrer Nebenhöhlen, des Rachens, der Bronchien. 3. Die Desensibilisierung. 4. Unspezifische Protein- und Reizkörpertherapie. 5. Symptomatische Behandlung. KÄMMERER setzt als 6. noch medikamentöse und physikalische Behandlung hinzu. — Es ist nicht immer leicht zu entscheiden, wie der Weg der Therapie zu deuten sei. Wenn z. B. ein asthmatisches Kind, dessen Anfälle jedesmal von Infektionen der oberen Luftwege eingeleitet wurden, mit Bakterienmischungen, die hier in Betracht kamen oder kommen konnten (Autovaccine oder fertige Mischungen), geheilt wurde, so kann das Desensibilisierung gegen Bakterienprodukte, aber ebenso Immunisierung gegen ihre Einbrüche geschaffen haben (STORM VAN LEEUWEN und seine Mitarbeiter, MINET und POREZ, FARAGO u. a.). Wenn, um ein anderes Beispiel zu nennen, Serien von Röntgenbestrahlungen zum Erfolg führen, so erklären das die meisten Autoren mit KÄMMERER,

URBACH mit den Zellzerfallsprodukten, die in den Kreislauf gelangen. HAJÓS aber meint, die Bestrahlung setze auch eine Leberschädigung, und so könnten auch desensibilisierende Substanzen in den Kreislauf gelangen, denen es sonst nicht gelungen wäre. Ja selbst den großen operativen Eingriffen, denen wir in der Therapie des Asthmas begegnen werden, die doch wahrhaftig kühnen Schlüssen aus der Theorie entspringen, mißt z. B. BÜRGER nur die Wirkung einer unspezifischen Reizkörpertherapie bei, ähnlich der der Röntgenstrahlen. Ähnlich mag es mit der z. B. von ALLAN empfohlenen Therapie mit ausgewählten Hormonen liegen, die sich auf die Erfahrung insbesondere an erwachsenen Asthmatikern gründet, daß ihr endokrines Gleichgewicht öfters gestört sei. — In allen diesen Fragen täte uns Ärzten öfters etwas Bescheidenheit an Stelle der Selbstsicherheit not. Mit diesem Stückchen Selbstbesinnung soll unsere systematische Übersicht über die mancherlei therapeutischen Bemühungen geschehen.

Die zur Frage der Pathogenese gewürdigten Studien von ZIPPERLEN, TIEFENSEE, CORDIER, HOFBAUER über Zusammenhänge von Bodenbeschaffenheit und Asthma werden ebenso, wie die Hygiene der Häuslichkeit, Ratschläge nahelegen. Aber es ist begreiflich, daß hier dem Arzte von den wirtschaftlichen Möglichkeiten Grenzen gezogen sind. Nur selten wird eine Übersiedlung aus einer asthmareichen Jungschwemmschichtengegend etwa auf vulkanischen Boden oder ins Hochgebirge möglich sein, ebenso selten eine Änderung des Berufes der Erhalter des kranken Kindes. Auch die Flucht vor der nebeligen feuchten Witterung, vor den Herbst- und Frühlingsmonaten, kann als ärztlicher Plan nur selten in Betracht kommen. Wir wollen ja wohl die Kinder dem Leben vielmehr gewachsen machen. Nicht einmal die Berufswahl wird, wie die zwei früher angeführten Beispiele zeigen, von Angst und Mutlosigkeit bestimmt sein dürfen. Viel mehr Berechtigung schon wird wohlbegründeten Diätvorschriften zugesprochen werden müssen, um so mehr, als wir ja hierin später jede vorsichtige Lockerung gestatten können. Die zuerst von CZERNY geforderte Einschränkung des Milchgenusses zur Bekämpfung der exsudativen Diathese wurde von FINKELSTEIN, BESSAU, ROST und MARCHIONINI, um nur wenige zu nennen, immer wieder auch im Zusammenhange mit Asthma erneuert. PESHKIN und FINEMAN empfehlen Sparsamkeit im Eiweiß- und Kohlehydratgenuß, dagegen reichliche Fettzufuhr, MORO rät dasselbe, LEVÉSQUE möchte diese Kost noch mit mäßigen Insulingaben unterstützen. OSMAN wieder hat gute Erfolge von zuckerreicher Nahrung gesehen. SCHEER empfiehlt mit Rücksicht auf die von den Autoren erhobene Verschiebung des Säure-Basengleichgewichts der Asthmatiker mit Zusatz von HCl angesäuerte Milch: NITSCHKE, BRUCK, ROHRBACH billigen diese Überlegung, v. PFAUNDLER und URBACH sind von ihrer Schlüssigkeit nicht überzeugt. Dasselbe bezweckt die Empfehlung des Acidolpepsins durch EHRMANN mit Rücksicht auf die bei erwachsenen Asthmatikern öfters festgestellte Hyp- und Anacidität. Bei größeren Kindern, bei denen, wenn auch seltener, doch noch Überempfindlichkeit gegen mancherlei Nahrung vorliegen kann, mag nach SCHEER das Verbot von Ei, Fleisch und Fett gewisser Sorten nötig, Verwendung von Olivenöl, Zufuhr von Pankreon nützlich sein. Dabei ist es nach KÄMMERER, STORM VAN LEEUWEN, URBACH bemerkenswert, daß die Verträglichkeit mancher Nahrungsmittel je nach der Jahreszeit, dem Orte und der Zubereitung wechseln kann.

Mit Rücksicht auf die Beziehungen des Asthmas zum Harnsäurestoffwechsel schreibt STORM VAN LEEUWEN purinfreie Kost vor, also Verbot von Fisch, Fleisch, Hülsenfrüchten. Bewährt sich diese Verordnung, dann bleibt er mindestens 1 Jahr dabei. Sind Patienten empfindlich gegen Milchprodukte oder Ei, dann gestattet er Fleisch und Fisch. TIEFENSEE stellt der Alkalose ketogene Kost entgegen, FUNK spricht empiristisch von „Suchkosten“, ROWE ähnlich von „Ausschaltungskosten“. JULESZ empfiehlt gleichfalls saure Kost, findet aber bei ALEXANDER Widerspruch. SZOUR warnt vor Übertreibungen der Einschränkungen, die ihrerseits Schaden bringen können. TUSCHERER gibt lange Zeit hindurch 10% Ac. lactic. LUZZATTI wieder fand an 2 Asthmakranken eine azidotische Stoffwechsellage und empfiehlt daher eine alkalisierende Behandlung, wenn bei Asthma der  $p_H$  erniedrigt ist. FORDYCE, auch HURST, rät auf Störungen der Stuhlentleerungen zu achten und schließt sich PESHKIN'S Vorschriften an, COMBY empfiehlt mit NOBÉCOURT vegetabile Kost, dazu Kräftigung der Kranken mit frischer Luft, morgendlichen und abendlichen Übergießungen mit Wasser von 36—38° C und anschließender Selbstfrottierung und medikamentösen Tonicis. Hierin hat er viele Vorgänger und Nachfolger. Hierbei kommt eine grundsätzliche Frage in Betracht. Von vielen Kindern heißt es, daß sie bei körperlicher Anstrengung, beim Tollen, Turnen Anfälle bekämen. URBACH hat diese Angaben auf der Klinik wiederholt überprüft und nicht bestätigt gefunden. FÄRBER, TUSCHERER sprechen nicht der ängstlichen Schonung solcher Kinder das Wort, sondern verständiger Stählung. Das Krankheitsbewußtsein wach erhalten heißt, es fixieren. Auch mir hat sich dieses Verhalten bewährt. So liegt eine verwirrende Fülle von Beobachtungen und Ratschlägen vor, die einander oft genug widersprechen. Klarheit kann hier nur eine vorurteilslose Nachprüfung in langen Versuchsreihen bringen.

In diesem Zusammenhange soll auch von klimatischen Kuren und Mineralwässern, Bädern gesprochen werden, denen manche Autoren sichere Heilungen zuschreiben. Wir wissen, wie sorgfältige Katamnesen Heilungsstatistiken zu korrigieren vermögen. RÜSCHER berichtet von der guten Wirkung des Aufenthaltes an der See; aber die Heimkehr bringt Rezidive. Auch HÄBERLIN sah keine auffallenden Erfolge. EDEL rühmt nach 25jähriger Erfahrung die Wirkung mehrmonatiger Nordseeaufenthalte. Die psychische Beeinflussung hält er dabei für sehr wesentlich; BENSCH berichtet über 1200 Asthmatiker, die auf Borkum waren. Als die wirksamen Faktoren zählt er die Reinheit der Luft, ihren 3—3½% igen Kochsalzgehalt, den Reichtum an ultravioletten Strahlen, die Lösung von der gewohnten Umwelt auf; sie sollen die allergischen Faktoren beseitigen und die Konstitution umstimmen. Auch SCHLICHTHORST meint, daß die Verbringung von Kindern aus dem Binnenland an die Nordsee, besonders bei exsudativer Diathese, im Herbst und Winter nützlich sei. — COMBY zieht das Gebirge der See vor, empfiehlt insbesondere milde Winterkurorte. AMELUNG, ZIPPERLEN sind für Mittelgebirgsaufenthalte, MUCK macht darauf aufmerksam, daß die Radioaktivität der Luft über vulkanischem Boden erhöht sei, und solche Bodenbeschaffenheit auf das autonome Nervensystem sympathicotonisierend wirke. Das sei aber bei Asthma erwünscht. MASCAREL rühmt besonders die bei Asthma seit dem 11. Jahrhundert bewährten Kuren in Mont-D'ore-les-Bains. Die Quelle wird zur Spülung der Nase und als Spray benützt, zum Trinken, zu Fuß- und Vollbädern, zum Inhalieren und als Brause. In 3 Wochen soll die

Heilung erfolgen, nur selten eine Wiederholung der Kur nötig sein. Es ist gewiß auffallend, daß die französische Literatur davon so wenig Kenntnis nimmt. Mineralwässer empfehlen aber auch COMBY und TUSCHERER. NOWICKA-KOPACZOWA hält Sollbäder und Freiluftbehandlung in günstigem Klima für nützlich. Endlich kommt der von STORM VAN LEEUWEN wissenschaftlich so wohlbegründete Hochgebirgsaufenthalt. WOLFER rühmt ihm mindestens 90% Erfolge nach, empfiehlt insbesondere Orte mit niedrigem Grundwasserstand. BURCKHARDT berichtet über seine Erfahrungen in Davos: Von 89 Asthmatikern sind dort am ersten Tage schon 71 völlig frei, 14 wesentlich wohler, nur 4 ungebessert. Die Erfolge von 1922—1930 betragen nach einer Beobachtungszeit von 16 Monaten bis 10 Jahren: 30% geheilt, 40% gebessert, 30% unverändert. Als Ursache der Mißerfolge nennt er: seelische Faktoren, lange Krankheitsdauer, erbliche Belastung, Klima und Fleischkost. Wo das Klima nichts nütze, da versage auch die vegetarische Kost. — Dazu gibt aber HANSEN eine lehrreiche Illustration: Ein Asthmiker begibt sich in eine Sennhütte in 1200 m Höhe. Kein Erfolg. Es stellt sich heraus, daß er milchüberempfindlich ist. PEISER, selbst mit Asthma behaftet, stellt fest, jeder Asthmiker habe sein „Privatklima“.

Bei vielen der zuletzt besprochenen oder gemeinten Arbeiten wird die Bedeutung des Umweltwechsels für das asthmatische Kind gewürdigt, so etwa bei WIESE. Dazu gehört ja auch die fast überall gemachte Beobachtung, daß die Asthmaanfalle in Kliniken und anderen Heilanstalten lange ausbleiben, oft aber schon in der ersten Nacht nach der Heimkehr wieder einsetzen. Wenn schon JANUSCHKE, dann mit gereifter Erfahrung PESHKIN, mit vielen anderen einen Umweltwechsel empfehlen, so möchte ich hinzufügen, daß die Zeit dieses geänderten Aufenthaltes zielbewußt zur Therapie benutzt werden muß, sonst ist sie vertan. Wir werden bei der Besprechung der psychischen Therapie darauf noch einmal zurückkommen.

### 3. Spezifische Behandlung.

Wir haben früher von einer Reihe von Maßnahmen gehört, die zur Absicht haben, Faktoren zu beseitigen, die erfahrungsgemäß Asthmaanfalle auslösen oder den asthmatischen Zustand aufrecht erhalten können. Dazu gehört insbesondere auch das Gebiet bakteriell-entzündlicher Erkrankungen, die als Herde immer neuer Ausschwemmungen ihrer Produkte in die Blutbahn mit dem Erfolge der asthmatischen Reaktion angesehen werden. Das ist der Grund, warum so viele der Autoren, wie KUHN, CHOBOT, HOFBAUER, URBACH die Zusammenarbeit mit einem Fachmann der Rhino-Othologie verlangen. Es scheint, daß auf diesem Gebiet bisher nicht zu wenig geschehen ist. Dagegen macht URBACH mit Nachdruck auf Herde an den Zähnen und anderen selteneren Sitzen, wie Knochen, Gallenblase usw., aufmerksam.

Ist diese Vorarbeit besorgt, dann kann den vermeintlichen oder sichergestellten Allergenen oder Stoffen, die als *causa peccans* in Betracht kommen, ausgewichen oder die Stirn geboten werden. Jenen Weg ist am konsequentesten STORM VAN LEEUWEN mit seiner Schule gegangen, der mit der Einrichtung der allergenfreien Kammern dem Asthma begegnet. Sie sollen grundsätzlich dasselbe leisten, was man von einem Aufenthalte im Hochgebirge, an der See erwartet. STORM VAN LEEUWEN und TISSOT berichten zunächst über 50 Patienten in der

allergenfreien Kammer: 32 Erfolge, 5 volle Mißerfolge; nach einer weiteren technischen Verbesserung über 25 Kranke: 23 Erfolge, 1 Mißerfolg, 1 nicht ganz zufriedenstellend. KÖNIG sieht in Reichenhall von dieser Einrichtung 30% volle Erfolge, 10—15% Versager. STORM VAN LEEUWEN räumt ein, daß die Einrichtung eines solchen Raumes nur einer kleinen Zahl von Asthmatikern möglich sein wird, und verlangt für die anderen dann wenigstens eine alljährlich mehreremal durchgeführte Desinfektion des Nachtlagers. FRÄNKEL und LÖWY haben mit einer Gesichtsmaske mit Filter den Gedanken von STORM VAN LEEUWEN wohlfeiler und mit Erfolg durchgeführt. COOKE tritt bei dem im Kindesalter häufigen alimentären Asthma nur dort für die Desensibilisierung ein, wo es sich um wichtige Nahrungsmittel handelt, wie Milch, Ei; sonst sei die Vermeidung zu empfehlen, ähnlich JUMON, SAXL. Die Desensibilisierung gegen nicht vertragene Speisen geschieht nach KÄMMERER mit der skeptophylaktischen Methode der Vorlage kleinster Mengen in Pillen von 0,01, selbst 0,005 der schädlichen Nährsubstanz. Schrittweise kann dann diese Dosis gesteigert werden. Will man den parenteralen Weg einschlagen, dann empfiehlt sich eine Testung der Empfindlichkeit cutan oder mit Scarifikation (PASTEUR, VALLÉRY-RADOT und HAGUÉNAU). Diese Autoren vermeiden auch die Heilung des Ekzems, um den Asthmaausbruch zu verhindern.

Wo es sich um alltägliche wichtige Nahrungsmittel handelt, empfiehlt URBACH statt der Desensibilisierung die Deallergisierung mit Hilfe der von LUTHLEN und ihm erprobten Propeptanvorlage. Bei der Ermittlung des schädlichen Nahrungsmittels kann man bei kräftigen Kindern so vorgehen, daß man nach zwei Zuckertagen mit je 300—400 g Zucker in Tee schrittweise neue Nahrungsmittel zulegt. Bei schwächlichen Kindern kann man schonender bei einfachen Kostformen mit der Vorlage der gebrauchsfertigen käuflichen Propeptane die damit unschädlich gemachten Kostanteile ertasten. Die Chemosan Union Wien III. stellt folgende Propeptane her: für Rind-, Kalb-, Schweinefleisch; Roggen- und Weizenmehl; Bohnen, Erbsen, Linsen, Kartoffel, Reis, Karotten, Sauerkohl, Spargel, Spinat, Tomaten; Apfel, Banane, Erdbeeren, Apfelsine; Milch, Ei, Kakao, Krebs. URBACH läßt 4 Mahlzeiten des Tages nehmen mit 4stündigen Pausen.  $\frac{3}{4}$  Stunden vor der Mahlzeit werden die gewählten oder als notwendig erkannten Propeptane verabreicht. Bei Hunger in den Intervallen ist Zucker gestattet. Mit dieser Methode gelingt nicht nur die Ausschaltung des Asthmas nach gewissen Nahrungsmitteln, wie Ei, Milch, sondern mit Samenpeptonen auch die des Heufiebers und Heuasthmas, wie ich im Sommer des Jahres 1936 an einer großen Krankenzahl mitbeobachten konnte. Auf Grund ihrer Testung an der Nasenschleimhaut mit ihren spezifischen Samen- und Blütenpeptonen versehen, können die Kranken ungestraft Spaziergänge und Ausflüge in Parkanlagen, blühende Wiesen und Wälder wagen. Der Gebrauch der Propeptane durch einige Zeit scheint die Allergie für die weitere Zukunft zu sichern. Um diese Behandlung wohlfeiler zu gestalten, hat URBACH kombinierte Polypropeptane anfertigen lassen. — In anderen Fällen wird die sog. skeptophylaktische Methode beobachtet, das ist die Vorlage einer kleinen Gabe des Allergens vor der beabsichtigten großen, z. B. von Arzneien.

Die Desensibilisierung geschieht mit intracutanen, subcutanen, selten intramuskulären Injektionen des Allergens in steigender Dosis. Zur Lösung wird meist die von COCA angegebene Mischung verwendet, PESHKIN zieht eine physio-

logische NaCl-Lösung vor. URBACH und die meisten erfahrenen Autoren, wie ROWE, weisen auf die Wichtigkeit der Dosierung, insbesondere der ersten therapeutischen Injektion hin und auf die schrittweise vorgenommene Erhöhung, stets bereit zu einem Schritte zurück. Zum Beginn wird 0,1 ccm der 10fach verdünnten Allergenlösung gewählt, die eben noch eine Hautreaktion bei intracutaner Probe gab. Zuerst wird alle 2—3, später alle 4—5 Tage behandelt, dann 1mal in der Woche. Nach der vorsichtigen Steigerung bis 0,9 ccm geht man das nächstmal auf 0,1 ccm der 10fach stärkeren Lösung über. Die Behandlung wird am wirksamsten, wenn eine kräftige Lokalreaktion oder leichte asthmatische Herderscheinungen auftreten. Die Behandlungsdauer wird auf etwa 3 Monate veranschlagt.

Das Injektionsmaterial kann nativ sein, so, wenn TALBOT Hühnereiweiß verwendet oder ein nach COCAS Vorschrift bereitetes Extrakt, wie es von HURST, ROWE, URBACH und vielen anderen verabreicht wird. ULRICH, PEARSON, GOTTLIEB behandeln so auch Heufieberkranke. Wo bakterielle Infektionen angenommen werden, benutzt man Aufschwemmungen von an den Kranken gewonnenen Bakterien (Autovaccinen), oder aus theoretischen Überlegungen dargestellte, in Vorrat gehaltene, einheitliche oder gemischte Vaccinen. Außerordentlich groß ist die Zahl der Arbeiten zu diesem Gegenstand, es ist kaum möglich, sie hier alle zu nennen, wegen ihrer Gleichförmigkeit wohl auch unnötig. Nur einige Repräsentanten mögen herausgehoben werden. Einfache Autovaccinen von Streptokokken aus dem Sputum verwenden HECKMANN, ROGERS, der sie an 52 Asthmatikern mit Erfolg versuchte, WALKER, THOMAS und TONERT, die autogene Streptococcus viridans-Stämme in ausgedehnten Versuchen mit Erfolg heranzogen, Mischvaccinen loben HAJÓS, WOLDRICH (Strepto-, Staphylo-, Pneumokokken), SCHWENKENBECHER, HAIBE, FARAGO, LARSEN, PADOCK, ALEXANDER. THOMAS verwendet an einer großen Zahl von Kranken Vaccinen verschiedenen Ursprungs aus Sputum, Nase, Rachen, Tonsillen, Nebenhöhlen. Er bezweckt lokale Reaktionen zuerst alle 2—3 Tage, dann in immer längeren Abständen. Von 62 Kranken zeigen 87% weitgehende oder geringere Besserung, 13% bleiben ohne Erfolg, MORAWITZ weist an 50 Kranken bei der Hälfte einen guten, bei einem Drittel einen unvollständigen Erfolg aus. DANYSZ geht mit COOKE von dem Gedanken aus, daß beim Kind der Darmflora die größere Bedeutung zukomme. Sie bereiten eine Mischkultur aller im Darm gewachsenen Bakterien (hauptsächlich Coligruppen) und verwenden sie nicht nur als Vaccinen, sondern auch stomachal, besonders bei Kleinkindern. Die Dosierung ist schwierig. Sie applizieren bei 60° C getrocknete Bakterien, und zwar 50—500 mg Trockensubstanz. 18 asthmatische Kinder wurden so durch 2 Monate behandelt. Sie, die früher häufige Anfälle hatten, blieben bis zur Veröffentlichung, 18 Monate, anfallsfrei. Auch BICHLER hatte nach dieser Methode bei 6 Kindern Erfolg. — STORM VAN LEEUWEN und seine Mitarbeiter betrachten jene Erfolge mit Mischvaccinen aus den Luftwegen mit Skepsis, STEWART, der sie an 202 Kranken versuchte, vermißt oft dauernde Erfolge, KOPPMANN blieb überhaupt jeder Erfolg versagt. — Andere Autoren wenden sich von den Autovaccinen ab und empfehlen künstliche Mischvaccinen, z. B. MINET und POREZ: 20 Mill. Pneumokokken, je 40 Mill. Tetragenese, Micrococc. eat. und Staphylokokken, 100 Mill. Pyocyaneus. Sie geben 2—3 Reihen von 10 Injektionen, beginnend mit  $\frac{1}{3}$  ccm, steigend bis zu 1 ccm, anfangs in 2, später in 5—6tägigen Abständen und sind

mit den Ergebnissen sehr zufrieden; sie halten den Vorgang jedoch nicht für eine Desensibilisierung, sondern für Immunisierung. CASOTTO empfiehlt eine „Anti-alfa“-Vaccine nach FERRAN. KAHN führt einige Mißerfolge auf mangelhafte Antikörperbildung zurück. VEITSCH sucht seine Resultate zu verbessern, indem er die Vaccinen mit der Peptonmedikation kombiniert. Das Ergebnis ist immer noch bescheiden: Nach 12—24 Injektionen an 24 Kranken stellt er 15 Heilungen, 5 erhebliche, 4 geringe Besserungen, 1 Mißerfolg fest. Den künstlichen Bakterienvaccinen kann man auch das von HIRSCHSOHN angegebene, von SCHÖPNER, WEIDINGER, WEISSMANN, neuerdings von HITZENBERGER und HABETIN empfohlene „Paspat“ zurechnen. Es ist eine aus Strepto-, Staphylo- und Pneumokokken gewonnene Antigenmischung, kombiniert mit Hypophysenhinterlappenssubstanz. Die mitgeteilten Erfolge legen eine ausgedehnte Nachprüfung an Kindern nahe.

Bei Asthmakranken, deren Beobachtung exogene Noxen unwahrscheinlich gemacht hat, wurden intramuskuläre Eigenseruminjektionen versucht, jeden Tag oder jeden zweiten Tag 1 ccm etwa 15mal (ACHARD und FLANDIN, BURGESS, JOLTRAIN). JACQUELIN und BONNET machen diese Injektion in die Nasenschleimhaut. MADDOX, KEMPSON und BACH empfehlen wöchentlich eine Eigenblutinjektion intragluteal, 10 ccm unmittelbar nach der Entnahme aus der Vene ohne Citratzusatz. Im ganzen werden 5 Injektionen verabfolgt. Von 24 asthmatischen Kindern wurde bei 18 Zahl und Schwere der Anfälle geringer. Bei Kindern unter 10 Jahren war die Wirkung besser als bei älteren. — Ähnliche Überlegungen führten ORIEL und BARBER zu der Behandlung des Asthmas mit Eigenharnproteosen (s. oben HERZ, KREBS). Auch sie beginnen mit 0,1 ccm der 10fach verdünnten in der Hautreaktion eben noch wirksamen Harnkonzentration. Jede Woche geschieht eine Injektion mit einer Erhöhung um 0,1 ccm.

Den Versuch einer spezifischen Behandlung stellt wohl auch die von RAMIREZ empfohlene Histamintherapie dar; es ist jenes Eiweißabbauprodukt, das als Shockgift wirkt, und dem nach KÄMMERER in der Ätiologie des Asthmas eine große Bedeutung zukommen soll. — Endlich soll hier auch noch der Ca-Therapie als eines spezifischen Stimulans des Sympathicus (SCHOTT) gedacht werden. Es werden 5—10 ccm einer 5%igen sterilen Lösung von Calc. chlorat. oder 10 ccm der in sterilen Ampullen käuflichen 10%igen Lösung des Afenils (Calciumchloridharnstoff) intravenös verabreicht. Eine ähnliche Strontiumverbindung, Strontiumuran, wird in gleicher Weise verwendet. Beide Präparate rufen nach der Injektion für wenige Minuten ein Hitzegefühl hervor, das sich über den ganzen Körper ausbreitet. Die innere Ca-Zufuhr, vielfach empfohlen (ENGEL, TUSCHERER, KUHN u. a.), wirkt weniger sicher.

#### 4. Unspezifische Behandlung.

SCHOTT hat in einer guten Übersicht die Pharmakotherapie der „unberechenbaren“ Asthmatiker und ihrer unberechenbaren Krankheit dargestellt. Die schon bei der Behandlung des Anfalls erwähnte Belladonna, das Jod, für das es kein modernes Ersatzmittel gebe, das von STORM VAN LEEUWEN empfohlene Benzylbenzoat (10—30 Tropfen einer 20%igen Lösung, mit heißem Wasser inhaliert) werden dort neben vielen anderen Versuchen der Therapie besprochen. — Das schon von JANUSCHKE empfohlene Coffein findet bei HURST neben Phenazon, ebenso bei STORM VAN LEEUWEN einen Fürsprecher, ebenfalls von JANUSCHKE genannt, feiert das Theobromin als schwedisches Präparat unter dem Namen

„Infobrone“ (theobrominsalicylsaures Ca mit Theophyllin), oral in Tabletten gegeben und von HERLITZ empfohlen, fröhliche Urständ. Die moderne pharmazeutische Industrie wirft gerne mancherlei Kombinationen unter wunderlichen Namen (Impletol, Felsol) auf den Markt. NETER läßt asthmatischen Kindern durch Monate abends 1 Teelöffel Lebertran geben und hat bei 8 Patienten Erfolg. P. SCHMIDT sah von Leberpräparaten (Campolon, Hepatrat) eine Milderung des Leidens, DUDAN und EPSTEIN von Goldanwendung. DUDAN wendete das Sanocrysin bei 20 Kranken an und äußert sich sehr zufrieden. In einer Verdünnung von 0,01 auf 1 ccm doppelt destilliertes Wasser wurden zuerst alle 4—7 Tage 0,01—0,05 intravenös gegeben, dann alle 8—14 Tage, 3 Wochen, endlich jeden Monat. Nebenerscheinungen, wie Fieber, Kopfschmerz, Übelkeit, Urticaria bekämpft er mit Ephetonin 0,01—0,02, 1—6mal täglich. Bei Kindern möchte ich doch zu größter Vorsicht raten. LUMIÈRE empfiehlt mit MALÉSPINE das Mg-Thiosulfat gegen allergische Zustände (4—6mal täglich 0,5 oder intravenös 1—2 Injektionen von 10 ccm einer 10%igen Lösung); es soll die „Niederschlagsbildung“ in den Geweben verhindern und die Leberfunktion anregen. SCHOTTMÜLLERS Versuch mit der unspezifischen, an einem Sepsiskranken gewonnenen Vaccine 10 Asthmatiker zu behandeln, endete mit der Rezidive der 9 „Geheilten“. — Hier mag auch noch einmal an die von KOHL angegebene Taumagen-Taumasthmanbehandlung erinnert werden. Ein neuer Versuch mit einem als Epokan bezeichneten Präparate wird von KREITMAIR pharmakologisch und von LAECHELE auf Grund seiner klinischen Wahrnehmungen recht günstig beurteilt. Er gibt im Intervall der Krankheit 3mal täglich 1—2 Tabletten. Bei asthmoider Bronchitis bewährt es sich weniger. Das auch in der Vorschrift KOHLS vorkommende As findet bei COMBY und NOBÉCOURT Fürsprecher. LICEAGA hatte mit öfteren Injektionen von Sulfarsenol in zahlreichen Fällen günstige Erfolge. KÄMMERER enthüllt die Zusammensetzung eines alten holländischen Geheimmittels mit J und As, das in mehrwöchigen Kuren oft einen guten Erfolg hat:

I. Rp. Liqu. Kal. arsenici	9,0	II. Rp. Natr. jodat.	9,0
Tet. Gentian.	1,0	Ammon. jodat.	3,0
S. 2mal tgl. 3 gtt.		f. pilul. Nr. 60	
		S. 2mal tgl. 2 Pillen.	

Bei den gelegentlich vordringlichen Gleichgewichtsstörungen der inneren Sekretionen an Asthmatikern [etwa gesteigerter Grundumsatz bei Frauen (URBACH)] wurden auch mannigfache therapeutische Versuche mit Hormonpräparaten gemacht. ALLAN macht bei weiblichen Patienten Injektionen von Ovarialhormon mit Adrenalin und gibt Tabletten gemischt aus Hypophysenvorderlappen, Nebenniere, Ovarium, Schilddrüse; bei männlichen Patienten analoge Behandlung mit Testikelhormon. Der Bedeutung des Adrenalins wurde schon früher gedacht. HAJÓS sucht Parathyreoidea (subcutan 1—2 ccm) mit peroraler Kalktherapie zu vereinen. — Einen neuen Weg hat WEGISKO-Warschau angegeben, von dem LICHTENSTEIN als Asthmatiker rühmend berichtet. Nachdem man mindestens 5 Stunden kein Adrenalin und mindestens 4—5 Stunden keine Nahrung verabreicht hat, erzeugt man mit 20—40 Einheiten Insulin einen hypoglykämischen Shock. In diesem Zustand wird die Atmung des Asthmaticers frei. Nach 20—30 Minuten unterbricht man die Reaktion mit 3—4 Würfeln Zucker. Sie wird alle 3—4 Tage wiederholt. Ist die Insulindosis zu klein, so

werden nach 2 Stunden noch 10 Einheiten nachgeschickt. LICHTENSTEIN fühlt sich durch Wochen und Monate frei. — Manche Autoren tragen der verwickelten Pathogenese des Asthmas mit einer kombinierten oder, wie STRASSER es nennt, „simultanen“ Behandlung Rechnung. Er macht 1. eine systematische Schwitzkur, am besten mit Glühlichtbädern von 12—18 Minuten Dauer, jeden zweiten Tag, bis zum reichlichen Schweißausbruch mit nachfolgender Abkühlung unter einer Regenbrause. 2. Gibt er 0,5—1,0 Kal. jod. am Abend in roher Milch. 3. Eine intravenöse Injektion mit einer 10%igen Lösung von Ca chlorat. cryst. jeden zweiten Tag, Beginn mit 5 ccm, bei jeder folgenden Behandlung 1 ccm mehr bis zu 10 ccm hinauf, im ganzen 15 Injektionen. An mehreren 100 Kranken habe dieses Verfahren niemals vollständig im Stich gelassen. — Auch HAJÓS kombiniert Coffein, Diuretin, Theophilin mit Papaverin, Belladonna, Luminal, um die Wirkung zu erhöhen.

### 5. Metaspezifische Behandlung mit Tuberkulin und Pepton.

Die Enttäuschung STORM VAN LEEUWENS an der erhofften Verlässlichkeit der Hautproben und Beobachtungen an den Tuberkulinproben der Asthmatiker brachten ihm den Gedanken nahe, daß zwischen Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin und Allergie anderer Art irgendwelche noch unklare Zusammenhänge bestünden: Auch anderen Autoren wie PONDORFF, RANKE, PIETROFORTE, BOUYEYRON u. a. war dies aufgefallen. URBACH nannte diese Wirkungen gewisser unspezifischer Körper, wie des Tuberkulins, des Peptons auf Steigerung spezifischer Antikörperbildung metaspezifisch.

Für STORM VAN LEEUWEN war jene Beobachtung der Anlaß, zu versuchen, ob nicht mit einer Desensibilisierung des Kranken gegen Alttuberkulin gleichzeitig auch die gegen die Asthmanoxe gewonnen werden könnte. Seine Beobachtungen ermutigten ihn, die Methode auszubauen und zu empfehlen. Wenn der Kranke der aktiven Tuberkulose verdächtig ist oder auf Pirquet stark reagiert, dann sei man vorsichtig! Es wird sich dann empfehlen, mit hohen Verdünnungen von 1:10 Millionen Alttuberkulin zu beginnen. Sonst wird man 1:1 Million, ja bei Pirquet-Negativen 1:100000 als Anfangsdosis wählen dürfen. Beginn mit 0,1 ccm, 2mal in der Woche, jedesmal um 0,1 ccm steigen, bis alle Symptome der Allergie verschwunden oder eine starke Lokalreaktion oder gar Allgemeinreaktion die Folge ist. Man wird dann seltener, einmal in der Woche, behandeln, später noch seltener etwa 1 Jahr lang die Behandlung fortsetzen. Manchmal treten 3 Wochen nach der Beendigung der Kur die asthmatischen Erscheinungen neuerlich auf. Dann beginne man die Kur noch einmal. Die Injektionen geschehen subcutan. Die Methode ist harmlos, wenn jene Kautelen beobachtet werden. Das Präparat der Wahl ist KOCHS Alttuberkulin. STORM VAN LEEUWENS Resultate lauten: Von 300 Asthmakranken sind 50% ganz oder fast ganz geheilt, 28—30% mehr oder weniger gebessert, 15—20% unbeeinflusst. Die Behandlung wird ambulatorisch durchgeführt. Auch an Kindern hat sie sich bewährt. STORM VAN LEEUWEN zieht zur Unterstützung gerne Inhalationen (Benzylbenzoat 10,0, Gummi arabicum 8,0, Aqu. ad 100,0, Fiat emulsio pro inhalat. 5 ccm 4—5mal täglich inhalieren; wenn damit zum Husten gereizt wird, empfiehlt sich eine starke Verdünnung), manchmal auch medikamentöse Nachhilfe heran: öfters kann er auf alle diese Hilfen verzichten. ROST und MARCHIONINI, URBACH, SIMPSON und STONE, mehrere von STORM VAN LEEUWEN genannte französische

Autoren finden seine Methode wertvoll, andere wie LIEBERMEISTER, LING lehnen sie ab. Zweifellos ist sie wegen ihrer Langwierigkeit und relativen Schmerzhaftigkeit für Kinder nur bedingt verwertbar. CAHNs Erfolge sind nicht sehr ermunternd. KLEWITZ, URBACH kombinieren sie mit Röntgenbestrahlungen. — Von AULD kam die Anregung, Pepton zur Bekämpfung des Asthmas zu versuchen. Er benutzte zuerst Pepton II von Armour wegen seiner geringeren Giftigkeit, später das Witte-Pepton-Spezial Nr. XXX in 5%igen Lösung, setzt auch gelegentlich etwas Agar zu. Bei alimentärem Asthma kann es per os,  $\frac{3}{4}$  Stunden vor jeder Mahlzeit 0,5, gegeben werden. MASON, SAMSON haben es so mit Vorteil verwendet. Im übrigen empfiehlt es AULD zur subcutanen, intramuskulären und intravenösen Applikation. URBACH, der gleichfalls das Präparat Witte-Pepton-Spezial Nr. XXX subcutan zu verwenden pflegt, warnt ausdrücklich vor der intravenösen Applikation. Bei Kindern zieht AULD übrigens die intramuskuläre Injektion in die Spinalmuskel vor, wählt auch lieber statt des Witte-Peptons eine Albuminfraktion zu den alle 4 Tage angesetzten Behandlungen. Er nimmt an, daß damit eine Immunisierung gegen Eiweißabbauprodukte erzielt wird. Auch NOBÉCOURT, ROST und MARCHIONINI, UMBER, LOEB haben sich der Methode AULDs mit Erfolg bedient. URBACH beginnt mit 0,05 und steigt nach dem oben für das Tuberkulin angegebenen Schema bis höchstens zu 1 ccm. STORM VAN LEEUWEN verwendet Pepton nur am Beginne der Tuberkulinkur zur Unterstützung, oder wenn diese Kur erfolglos war. Seine Dosierung reicht von 0,1—5 ccm; die großen Dosen werden intramuskulär gegeben. Nehmen die allergischen Erscheinungen zu, so wird das Pepton ausgesetzt. DE BENEDETTI berichtet über seine Erfolge an 8 Patienten: 2 wurden geheilt, 4 wesentlich gebessert, 2 blieben ungeheilt. VEITSCH kombiniert den Desensibilisierungsversuch mit Vaccinen mit der Peptonanwendung.

## 6. Fiebertherapie.

Die Erfahrung lehrt, daß fieberhafte Infektionen manchmal den asthmatischen Zustand günstig beeinflussen. Um diese Möglichkeit der Therapie nutzbar zu machen, hat man mit Milch und anderen Substanzen einen fieberhaften Zustand künstlich erregt. STORM VAN LEEUWEN führt eine solche Milchbehandlung folgendermaßen durch: Der ersten subcutanen Einspritzung werden 6 Stunden vorher 0,1 vorausgeschickt, um einer Überempfindlichkeit zu begegnen. Und nun folgt:

am 1. Tag: 1 ccm subcutan	am 5., 6. Tag: 2 ccm subcutan
„ 2. „ 2 ccm „	„ 7. „ 0,2 ccm „
„ 3. „ 5 ccm intramuskulär	„ 8.—11. „ 0,1 ccm „
„ 4. „ 10 ccm „	

Auf die großen Dosen folgen Allgemeinerscheinungen mit Fieber bis 40° und Kopfschmerz. Darauf tritt häufig Besserung der asthmatischen Symptome ein. Wenn die Kur wiederholt wird, muß mit Rücksicht auf die vielleicht eingetretene Sensibilisierung wieder eine Dosis von 0,1 im 6stündigen Abstand der ersten Heildosis vorgelegt werden. Statt der Milch wurde auch Caseosan empfohlen, ferner Hypertherman (Milcheiweiß + 1 saprophytischer Colistamm). URBACH lehnt diese Kuren ab, STORM VAN LEEUWEN zieht die sterile Milch den künstlichen Präparaten vor. SALOMON empfiehlt für Proteinnegative reizlose Kost, Autovaccine, Milchinjektion und Ultraviolettstrahlen. N. S. SCHIFF, der

auch die durch Desensibilisierung erzielten Erfolge zum großen Teil unspezifischen Faktoren zuschreibt, spricht sich um so lieber für die einfache Milchtherapie aus. Er läßt die Milch 1 Stunde im Wasserbade kochen und beginnt mit 0,5—1 ccm. Dabei bleibt er 3 Wochen und steigt dann um 0,5—1 ccm schrittweise bis auf 3 ccm. Er ist mit den Erfolgen zufriedener, als mit denen der spezifischen Therapie. HANSE meint, die Fieberbehandlung sei manchmal so erfolgreich, weil sie sympathicotonisch wirke und zugleich die Blutreaktion nach der azidotischen Seite verschiebe. — STORM VAN LEEUWEN zieht wegen der Gefahren der Überempfindlichkeit die Verwendung des Schwefels anstatt der Milch vor. Die Reaktionen auf S seien auch regelmäßiger. Seine Standarddosis ist 1 ccm einer 1%igen Suspension von S in Olivenöl. Die Injektion geschieht intramuskulär. Nach 12 Stunden erfolgt eine schmerzhafte Lokalreaktion mit Fieber und Kopfschmerz, die 24 Stunden anhält. Wenn die Asthmaerscheinungen in dieser Zeit gebessert sind, dann wird die Behandlung fortgesetzt, aber man tastet kleinere Dosen, etwa 0,2—0,5 ccm, aus, die kein oder nur geringes Fieber machen. In einigen Fällen erlebte STORM VAN LEEUWEN erstaunliche Besserungen. Früher versuchte er auch Natr. nucleinatum, aber S verdiene den Vorzug. HOFBAUER verwendet lieber das S-Diasporal (Klopper) oder Sulfolein (Egger); er macht alle 2—3 Tage eine Injektion von 1 ccm, körperwarm. Das wird 6—10mal wiederholt. Auch NOBÉCOURT bedient sich der S-Therapie bei nichtdigestiven Asthmaerkrankungen. LASCH hat bei Altersasthma von einer  $\frac{1}{4}$ %igen öligen Schwefelsuspension Gutes gesehen. — Für Milch- wie Schwefelbehandlung dieser Art gelten wohl dem Kinderarzte dieselben Bedenken wie der Tuberkulinkur gegenüber. — Auch mit anderen Mitteln suchte man die Temperatur Asthmakranker künstlich in die Höhe zu treiben. LEOPOLD und STEWART, MILLER und PINESS bedienen sich dazu des Hochfrequenzstromes, der die Temperatur bis auf 40° steigern kann. Die Erfolge gingen über vorübergehende Besserungen mancher der Kranken nicht hinaus. BESANÇON und JACQUELIN setzten zu dem gleichen Zweck Höhensonne, Vaccinen und Terpentinsabszesse ein. FEINBERG und OSBORNE erzielen mit der Diathermie 40°. Sie lassen zwei Sitzungen zu  $1\frac{1}{2}$  Stunden durchmachen. Von 28 Kranken waren 14 vollständig, 10 teilweise, 4 gar nicht gebessert. GRAFE, HANSE haben sich des „Pyrifer“ mit gutem Erfolg bedient. WELLISCH kombiniert zu seiner Zufriedenheit Diathermie der Lunge und Quarzlichtbestrahlung des Thorax.

### 7. Röntgen- und andere Strahlentherapie.

Die mit den Röntgenstrahlen gesetzte Schädigung der Zellen kann auch Eiweißzerfallsprodukte in den Kreislauf schicken, die ähnlich wirken können, wie die von außen dem Organismus einverleibten (HAJÓS). So wurde die systematische therapeutische Bestrahlung schon früh in die Asthmathherapie eingeführt. KLEWITZ sah von ihrer Anwendung in 30% Heilung, in 32% wesentliche Besserung. Er teilt die Lungen in 7 Felder, seine Dosis ist  $\frac{1}{3}$  HED mit Zinkfilter. Zwei Serien werden hintereinander, bei genügendem Erfolg eine dritte nach 6 Wochen durchgeführt. Später kombiniert KLEWITZ diese Therapie mit Tuberkulin. HAJÓS sieht in der durch eine Leberbestrahlung gesetzten Leberschädigung einen wichtigen Gewinn für die Desensibilisierung und bestrahlt die Lebergegend mit gutem Erfolg. PÖHLMANN dagegen empfiehlt die Milzbestrahlung. SACK konnte von 45 bestrahlten Patienten 25 als geheilt, 7 als

beträchtlich gebessert, 4 als ungeheilt bezeichnen; 10 entzogen sich der Beobachtung. PASTEUR VALLÉRY-RADOT und BLAMOUTIER berichten gleich MARKOVITS über die Technik, mit der sie gute Erfolge sahen. PRITZEL bezeichnet die rein nervösen Asthmafälle als für die Röntgentherapie besonders geeignet. SCHREUS und WILLMS sehen gute Erfolge und bemerken, in vielen Fällen zeige die bestrahlte Haut mit der Lappchenprobe eine herabgesetzte Empfindlichkeit. Auch URBACH ist mit der Röntgentherapie zufrieden. Er legt ihr 2 Rücken-, 2 Brustfelder zugrunde und beschickt sie mit je 200 r gefiltert durch 0,3 Cu + 1 Al. Nach 1 Monat wird die erste, nach 3 Monaten die zweite Wiederholung durchgeführt. Er pflegt sie mit anderen Mitteln zu kombinieren. WIDAL und ABRAMI finden die Bestrahlungen bei solchen Kranken erfolgreich, bei denen das Asthma von Störungen der inneren Sekretionen begleitet ist. BEAUJARD und LE GOFF sahen von der Bestrahlung der Lunge und Milz bei 6 Patienten einen guten Erfolg. Die Milzbestrahlung erfordere Vorsicht; sie rufe leicht Übelkeit und Erbrechen hervor. Einige Diskussionsredner bestätigen den Bestahlungserfolg, führen ihn jedoch, im alten Irrtum befangen, die Schwellung der Bronchialdrüsen sei oft die Ursache des Asthmas, auf die Beeinflussung dieser Drüsen zurück. DANÍLOPULO sieht gleichfalls Erfolge. ASCOLI und FAGINOLI haben an 6 Kranken die Hypophyse mit gutem Ergebnisse bestrahlt, FRUGONI kombiniert diese Methode mit Injektionen von Thyreoidea. Kürzlich endlich berichtete POHL über Lungen- und Milzbestrahlungen an 45 Patienten. Das Alter ist nicht bezeichnet; Ergebnis: 15% ohne Erfolg, 60% gut, 25% ausgezeichnet. Welche Zeit bis zur Mitteilung verstrichen ist, wird nicht gesagt. Das aber wäre wichtig.

Eine Zeitlang erfreute sich die Bestrahlung asthmatischer Kinder mit ultravioletten Strahlen, insbesondere in Frankreich, großer Beliebtheit. TIXIER und MATHIEU berichteten über 14 Kleinkinder, DORLENCOURT, SCHREIBER, BINET und FONTEYNE schließen sich ihrer Empfehlung an. DORLENCOURT und SPANIEN können aber nicht zugeben, daß diese Bestrahlung auf dem Wege der Erhöhung des Blutkalkspiegels wirke, denn in 7 untersuchten Fällen war er nicht erniedrigt. FEIGIN lobt das Bestahlungsschema DUHANS: 2—4—6 Minuten mit Abstand von 60, 55, 50, 45, 40 cm. Wenn nach der 4. Sitzung keine Besserung statthat, breche man ab! Eine Erhöhung des P-Spiegels soll die Besserung herbeiführen. SEIDMANN findet, daß schwache Dosen schaden, starke hingegen unschädlich und wirksam sind. Er zieht FINSÉN der Höhensonne vor. An 36 Kindern hatte er gute Erfolge. Man sollte vor dem 3. Jahre nicht bestrahlen. R. HAMBURGER führt seine Erfolge mit der Quecksilber-Quarzlampe bei Asthma vornehmlich auf Suggestion zurück. PAOLUCCI behandelte 18 Kinder mit ultravioletten Strahlen: 6 blieben bis zur Veröffentlichung durch 12—18 Monate frei, 2 wurden gebessert, 10 blieben ungeheilt. Auch SALOMON verwendet diese Therapie, ebenso KUHN, allerdings beide in Kombination mit anderen Mitteln. WILLMOTH warnt vor den ultravioletten Strahlen und mahnt zur Vorsicht.

### 8. Operative Therapie.

Da die asthmatische Reaktion sehr oft mit Erscheinungen des Nasen-Rachenraumes beginnt, so ist die Therapie seit langem bestrebt gewesen, hier einzusetzen. Es wurden in dieser Absicht Adenotomien sonder Zahl vorgenommen,

oft genug ohne das erwünschte Ergebnis (COMBY). Das gilt auch von den Tonsillen, wenn auch in jenen Fällen, die hier entzündliche Herde bergen, der Eingriff oft mit Erfolg vorgenommen wird (BROWN, URBACH). Auch da muß man natürlich bei einer so eigenartigen Erkrankung wie dem Asthma den Fehler des post hoc propter hoc vermeiden. Wenn z. B. PROXMIRE einen Knaben im 4. Jahre schildert, der 6 Monate nach Morbillen auf den Genuß von rohen Eiern einen Asthmaanfall bekam, der sich einigemal wiederholte, mit 6 Jahren aber nach einer Tonsillotomie für immer ausblieb, auch nach rohem Ei, so scheint mir dies solch ein Beispiel zu sein. Trotzdem sind alle Bemühungen um die Heilung chronischer Erkrankungen der Nase und ihrer Nebenhöhlen, wie sie CHOBOT, KUHS u. a. zur Heilung der asthmatischen Reaktion fordern, wichtig. DUNDAS-GRANT berichtet von 18 asthmatischen Kindern im Alter von  $3\frac{1}{2}$ —14 Jahren, bei denen hypertrophische Teile der mittleren Muschel entfernt wurden: 14mal erzielte er Heilung, 1mal blieb er erfolglos, 3mal wenig befriedigt. Als leicht zugängliches Shockorgan wird die Nase seit langem als Ort therapeutischer Versuche ausersehen. Da KUHS z. B. annimmt, es komme zum asthmatischen Bronchospasmus nur, wenn die Nasenschleimhaut gereizt sei, versucht er die Submucosa der Nase mit einer kolloiden Silberlösung nach DOWLING zu infiltrieren und verordnet zugleich Ca innerlich, ultraviolette Strahlen und Vaccine aus Rachen- und Nasenkulturen. MORUZZI versuchte in 11 jeder Therapie trotzensen Fällen chronischen Asthmas Serien von Eigenseruminjektionen in die Nasenschleimhaut (Dosis 0,2—1,0): 3 wurden geheilt, 4 gebessert, 4 blieben ungeheilt. NEUMEIER schlägt vor, den N. ethmoidal. ant. zu reseziieren. — Aber auch die große Chirurgie versuchte es, solchen verzweifelten Kranken Hilfe zu bringen. KÜMMEL unternahm es, an Menschen, die, ohne nervös zu sein, seit vielen Jahren an Asthma litten, alle Bronchokonstriktorenfasern, das Ganglion sup., med. und stellat. zu entfernen, und rühmte sich bei manchen glänzender Erfolge. KÄSS folgte ihm auf diesem Wege, aber SAUERBRUCH warnte vor diesem Eingriff, ebenso JUNGSMANN und BRÜNING; HAJÓS lehnte ihn aus theoretischen Gründen ab. WITZEL führte einige Jahre später aus der gleichen Indikation die Grenzstrangexstirpation aus. KAPPIS versuchte es mit der Ausschaltung der Vagusbahnen. DOLAINSKI berichtet aus dem Schrifttum über 382 operierte Kranke: 31,6% kamen zur Heilung, 17,1% zeigten eine erhebliche, 2,1% geringe Besserung, 42,4% blieben ungeheilt, 2,7% starben an den Folgen des Eingriffes. Sein Urteil ist recht skeptisch. BÜRGER übt an diesen Eingriffen schärfste Kritik, KÄMMERER ist mit ihm darin einig. — WERNECK entfernt bei einem Asthmatiker einen Teil des an sich kleinen Thymus. Allmählich kommt es zur Heilung, und nun vermutet er endokrine Zusammenhänge. NĚMEC berichtet, daß HÝNEK 2 schwere Asthmafälle mit Splenektomie geheilt habe. MCBROWN versucht bei asthmatischen Kindern die Bluttransfusion ohne Zusatz. Bei 2 jüngeren Kindern erfolgt Heilung, bei 2 älteren ist der Erfolg nicht so eindeutig. Jedenfalls müssen gesunde Spender gewählt werden; Asthmatiker kommen wegen der Gefahr der Übertragung als Spender nicht in Betracht. Hier sei noch an LAVERGNES harmlose chinesische Akupunktur erinnert. TUSCHERER hat aus theoretischen Überlegungen vorgeschlagen, im Anfall einen Mantelpneumothorax anzulegen. — Man kann mit Befriedigung feststellen, daß die Kinderärzte sich bisher nicht dazu bereit gefunden haben, die genannten großen blutigen Eingriffe an Kindern zu versuchen.

### 9. Übungstherapie.

Natürlich wurde auch schon früh der Vorschlag ausgewählter Übungstherapie der Atmung gemacht. So meint STERNBERG, beim Stottern wie beim Asthma finde sich eine beim Exspirium einsetzende Koordinationsstörung. Er empfiehlt also Übungen mit Erzielung des Entspannungsgefühls, TUSCHERER Gymnastik im allgemeinen. HOFBAUER hat systematische Atemübungen erdacht und legt ihnen große Bedeutung bei; URBACH folgt ihm darin. HANSE billigt solche Übungen, nur sollen sie nicht forciert sein (was auch HOFBAUER immer fordert), sondern lösend wirken. YLPÖ bemüht sich besonders um den infolge von Rachitis und chronischem Asthma oft rigid gewordenen Thorax. Er wendet eine möglichst intensive heilgymnastische Massage und kräftiges rhythmisches Zusammendrücken des starren Brustkorbes an. Überdies gewöhnt er die Kinder mit einem Zweiflaschensystem an ausgiebige Atmung: Zwei Flaschen, etwa 2 Liter groß, werden mit einem Gummischlauch miteinander verbunden. Eine der Flaschen wird mit Wasser gefüllt. Durch einen mit einem Mundstück versehenen Gummischlauch, der an ein Glasrohr gefügt ist, bläst das Kind Luft in die gefüllte Flasche. Durch ein zweites Glasrohr mit Schlauch fließt das verdrängte Wasser in die andere Flasche. Diese zweite Flasche kann man auch hochstellen. Dann muß das Exspirium noch angestrongter geschehen. In ein paar Monaten wird der Thorax weich, die chronische Bronchitis verschwindet, und die Anfälle werden bei der Mehrzahl der Kinder leichter.

### 10. Unerwünschte Therapiefolgen.

Vor allem muß angemerkt werden, daß die operative Therapie mehrere Todesopfer forderte, daß aber auch manche der „Genesenen“ peinliche Folgen, wie Neuralgien, zu tragen hatten. — Es wurde auch schon oben von den Gefahren der nicht genug vorsichtigen Desensibilisierungsversuche mit intracutaner, subcutaner und intravenöser Injektion berichtet. COOKE macht auf diese Zwischenfälle aufmerksam, und URBACH lehnt intravenöse Allergenapplikationen grundsätzlich ab. — HOXIE und MORRIS, GOTTLIEB warnen vor der Dauerverwendung von Adrenalin wegen der schädlichen Wirkung auf Herz und Gefäße, auch HOFBAUER macht auf sie aufmerksam. MISSKE sah vom Abusus des Asthmolysins gleichfalls solche schwere Folgen. TIEFENSEE warnt vor Ephetonin und Ephedrin wegen der fast regelmäßigen unangenehmen Nebenerscheinungen; zuweilen sollen ihnen auch Dauerschädigungen folgen. Vorsichtig sei man besonders bei Herzinsuffizienz! M. SCHULZE und HESS widersprechen diesen Äußerungen auf Grund von Tierversuchen und klinischer Beobachtung; auch die längere Verwendung der Präparate sei zulässig. PEISER macht darauf aufmerksam, daß das in der Asthmatherapie viel verordnete As oft schlecht vertragen wird und Intoxikationen mit Durchfällen herbeiführt. — WILLMOTH hat Schäden von Ultraviolettbestrahlungen beobachtet.

### 11. Psychotherapie.

Vielen erfahrenen Beobachtern, die von der organischen Seite her an das Asthmaproblem herantreten, drängt sich die Einsicht auf, daß hier auch der Psyche eine große Rolle zufalle. Ich nenne nur HURST, FORDYCE, PESHKIN, COSTA, KÄMMERER, URBACH, selbst STORM VAN LEEUWEN. Am stärksten ist

diese Einsicht im deutschen Schrifttum zum Ausdruck gekommen. TUSCHERER verlangt die Erfüllung des Kranken mit Optimismus, seine Ablenkung mit Sport, FÄRBER rät den asthmatischen Kindern gegenüber zweckbewußte Nichtbeachtung; man dürfe sie nicht verwöhnen oder entmutigen, müsse sie aktiv und nicht passiv machen. Das gelte insbesondere für die nicht schon in den Kinderjahren Genesenen. LAECHELE lobt das Epokan als Mittel der Unterstützung der bei den meisten Asthmakranken nötigen psychischen Therapie, ähnlich äußert sich HÖSSLIN, ja SCHULTZ und REICHMANN stellen die seelische Beeinflussung der Asthmatiker in den Vordergrund, schließen aus ihren Erfahrungen sogar auf die geringe Bedeutung der Allergene. LAUDENHEIMER widmet dieser Seite der Therapie eine ernste Betrachtung, und WIEDENBURG schließt sich ihm an. Sie raten aber, einen bewußt empfundenen Eingriff in sonst unbewußt ablaufende organische Funktionen möglichst zu vermeiden. Die Umstellung der fehlerhaften Atmung des Asthmatikers hätte daher in der Hypnose zu erfolgen. Darum sprechen sie sich auch gegen HOFBAUERS bekannte Summübungen aus und folgen im übrigen den von I. H. SCHULTZ ausgearbeiteten Gedankengängen, der da meint, das Asthma sei niemals ausschließlich seelisch bedingt, aber immer sei die Psychotherapie eine notwendige Ergänzung anderer Bemühungen. Er unterscheidet 4 Wege: a) Die nach HOFBAUER benannten Summübungen oder die im musikalischen Gesangsunterricht betonte Erziehung des Exspiriums. — b) Die autogenen Organübungen oder den Einsatz der Fremdsuggestion. — c) Innere Ruhigstellung. — d) Die Psychotherapie im engeren Sinn, also auch die Psychoanalyse. — Viele Asthmatiker tobten ja in ihrem Leiden bewußte, halb- oder unbewußte Konflikte aus. Auch der erfahrene HANSE, der die organische Seite des Leidens so gründlich behandelt, meint, die Psychoanalyse decke bei Asthmatikern oft Schuldgefühle und frei flottierende Angstzustände auf. Auch COSTA empfiehlt diese Methode und MARX setzt sich mit ihm verständnisvoll auseinander. Und Moos erkennt auf der Klinik, die asthmatische Reaktion bedeute oft eine Flucht in die Krankheit. Jeder dieser Kranken bedürfe einer Psychoanalyse, und der Arzt dürfe sich die dazu erforderliche Zeit nicht versagen. In einem Falle brauchte MOOS für einen Patienten 100 Stunden. Am besten gelinge diese Aufgabe im Anfall und um so leichter, je jünger der Kranke sei. Ein neuer Schub von Anfällen stelle sich dann leicht ein, wenn eine schwierige Lebenslage besondere seelische und körperliche Leistungen verlange und alte Erinnerungen und Assoziationen auslöse. Auch in der psychoanalytischen Behandlung stelle sich manchmal eine asthmatische Reaktion ein, wenn die Widerstände gegen dieses Vorgehen gelöst würden. — Die wiederholt empfohlene Psychoanalyse ist schon mit Rücksicht auf die Kürze wahrscheinlich nicht immer die *lege artis* durchgeführte, von FREUD angegebene Methode; aber dennoch darf man sie als beachtenswerten Fortschritt der Asthmatherapie ansehen. Was das Kindesalter anlangt, so muß hier noch einmal auf die Prophylaxe zurückgegriffen werden. Schon die Fragebögen, auch der von URBACH sehr sorgfältig ausgearbeitete, zeigen eine Lücke. Die Anamnese hätte die Familiensituation (einziges Kind, Stiefkind usw., Großmutter im Familienverband, Vater gestorben und ähnliche Einzelheiten) zu erheben, weil sie sowohl für die Pathogenese wie Prophylaxe und Therapie von Belang sind. Bei der Erhebung über das Nachtlager ist nicht nur das Füllungsmaterial wichtig, sondern auch, ob das Kind allein schläft oder sein

Bett teilen muß und mit wem. Und nicht nur die Ernährung, sondern auch die Erziehung muß erforscht werden: Wird das Kind geschlagen? Ist es ängstlich? Hat es Schwierigkeiten in der Schule? Hat es ein erschütterndes Erlebnis mitgemacht? u. a. m. Schon in Familien mit allergischen Belastungsmomenten, besonders aber an Kindern mit allergischen Ekzemen wird die vorbeugende erzieherische Beratung ein Hauptstück des ärztlichen Eingreifens sein müssen. Stehen wir vollends einem an asthmatischer Reaktion erkrankten Kinde gegenüber, dann wird neben den schon dargestellten Heilmaßnahmen niemals der erzieherischen Sanierung vergessen werden dürfen: etwa ein von den Erwachsenen, besonders den Eltern absonderter Schlafraum, Vermeiden der so beliebten Besuche im Bett der Eltern, allzu harte und allzu verweichlichende Behandlung, eine fehlerhafte Geschwisterbeziehung u. v. a. Wenn der Anfall abgelaufen ist, kann eine wiederholte Erziehungshilfe nötig werden, eine Verbringung in eine zuträgliche andere Umwelt in Frage kommen. Der Vorschlag PESHKINS, für asthmatische Kinder eigene Heime zu gründen, scheint mir aber nicht zweckmäßig. Neurotiker gleicher Art zusammenzuführen, könnte sich gelegentlich peinlich auswirken. Wenn schwere neurotische Erscheinungen, insbesondere an größeren Kindern die Entwicklung bedrohen, muß eine Psychoanalyse von kundiger Seite unternommen werden. Und weil von Zweiflern immer wieder nach der sodann notwendigen Psychosynthese gerufen wird, so sei festgestellt, daß ein charaktvoller, sittlich hochstehender Analytiker mit seinem Vorbild in längerem Verkehr schon aufbauend wirkt. Es sei hier nochmals, um einige Repräsentanten zu nennen, der Arbeiten von E. WEISS, FEDERN, FENICHEL, STEGMANN, WULFF gedacht! Die psychoanalytische Vereinigung von Chicago spricht in ihrem Bericht aus dem Jahre 1935 zum Schluß von Studien über ätiologische Faktoren des Asthmas:

„... In vielen Fällen liegt der Beginn der Anfälle in der frühen Kindheit. Die Gefühlskonflikte zeigen sich in diesen frühen Jahren in einer so einfachen und offenen Form, daß es für unsere Forschung von unschätzbarem Werte wäre, diejenigen Konfliktsituationen direkt zu beobachten, die wir später in der Erwachsenenanalyse nur rekonstruieren können.“

Natürlich hat auch die Individualpsychologie A. ADLERS zu den seelischen Hintergründen der Asthmaerkrankung auf ihre Art Stellung genommen. HOLUB schildert, welche Rolle der Asthmaanfall im Lebensplane des Kranken spielt. Dies ihn verstehen machen heiße, ihn heilen. Darum vermeidet er medikamentöse und physikalische Mittel nach Möglichkeit.

# III. Die Diphtherie.

## Bibliographie und neue Ergebnisse der Klinik und Forschung.

Von

WALTER BEHR-Plauen i. V.<sup>1</sup>

Mit 5 Abbildungen.

### Inhalt.

	Seite
Literatur . . . . .	160
1. Einleitung . . . . .	183
2. Zur Pathomorphose der Diphtherie . . . . .	184
3. Stoffwechselstörungen bei Diphtherie . . . . .	190
4. Zur Klinik der schweren Diphtherie . . . . .	193
5. Der diphtherische Kreislaufschaden . . . . .	196
Einleitung S. 196. — Zur Frage des peripheren Kreislaufschadens S. 196. — Der diphtherische Herzschaden S. 199. — Klinische Bemerkungen S. 210. — Die Behandlung des diphtherischen Kreislaufschadens S. 212.	
6. Die postdiphtherischen nervösen Störungen . . . . .	215
7. Die diphtherischen Nierenschädigungen . . . . .	219
8. Zur Serumfrage . . . . .	222
a) Serumgegner . . . . .	222
b) Entgegnungen . . . . .	224
c) Eiweißwirkung und gereinigte Sera . . . . .	227
d) Mischinfektion und gemischte Sera . . . . .	228
e) Versuche zur Verbesserung des Serums . . . . .	229
f) Die Serumdosierung . . . . .	231
g) Ergebnisse . . . . .	232
9. Ergänzung der spezifischen Antitoxintherapie durch unspezifische Umstimmung	233
10. Schluß . . . . .	235

### Literatur.

#### *Zusammenfassende Arbeiten.*

- BEHRING-WERKE: Neuere Ergebnisse der Diphtherieforschung. Mitteilungen 1934, H. 6.  
BOKAY, V.: Die Diphtherie seit BRETONNEAU. Erg. inn. Med. 42 u. 43, 461, 428 (1932).  
BORMANN, V.: Zur Frage der Ätiologie der sogenannten „malignen“ („invasiven“) Diphtherie.  
Erg. inn. Med. 45, 433 (1933).  
BÜRGERS: Epidemiologie der Diphtherie und aktive Schutzimpfung. Erg. Hyg. 17, 231  
(1935).  
FRIEDEMANN: Diphtherie. BERGMANN-STAEHELIN: Handbuch der inneren Medizin, Bd. 1  
Berlin: Julius Springer 1934.

<sup>1</sup> Aus der medizinischen Abteilung des Stadtkrankenhauses Plauen i. V. Direktor:  
Prof. Dr. ED. STADLER.

- GRENET: Diphthérie. Traité de med. des enfants. Paris: Nobécourt et Baboneix 1934.
- GUNDEL: Die ansteckenden Krankheiten, ihre Epidemiologie, Bekämpfung und spezifische Therapie. Leipzig: Georg Thieme 1935.
- HOTTINGER: Über die maligne sogenannte toxische Diphtherie. Berlin: S. Karger 1932.
- JÜRGENS: Grundlagen der Epidemiologie. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1936.
- RUDDER, DE: Die akuten Zivilisationsseuchen. Leipzig: Georg Thieme 1934.
- SCHMIDT, H.: Die aktive Schutzimpfung gegen Diphtherie. Neue Deutsche Klinik, Bd. 12, S. 104. 1934.
- STADLER u. BEHR: Die maligne Diphtherie. Neue Deutsche Klinik, Bd. 14, S. 70. 1936.
- ZISCHINSKY: Die Wiener Diphtherieendemie der letzten Jahre. Berlin: S. Karger 1934.

*Einzelarbeiten.*

- AICHAM u. BOCK: Zur Beeinflussung der experimentellen Diphtherie durch Vitamin C und Nebennierenrindenextrakt. Mschr. Kinderheilk. **65**, 289 (1936).
- ALANTAR: Au sujet du traitement de la diphthérie. Arch. Méd. Enf. **38**, 676 (1935).
- ALKER: Omnadinbehandlung der Diphtherie. Ther. Gegenw. **75**, 187 (1934).
- ALSTEAD (1): The electrocardiogram in diphtheria. Quart. J. Med., N. s. **1**, 277 (1932).
- (2): The heart after diphtheria. Lancet **1933 I**, 413.
- ALTENBURGER: Über die Beziehungen der Ascorbinsäure zum Glykogenhaushalt der Leber. Klin. Wschr. **1936 II**, 1129.
- ANDERSEN: Electrocardiographic studies on diphtheric myocarditis. I. Myocarditis in fatal diphtheria. II. Electrocardiographic signs of myocarditis in moderate and severe non-fatal diphtheria. III. Comparison between the results of the clinical and the electrocardiographical diagnoses of myocarditis. IV. Subsequent course of diphtheric myocarditis. Acta med. scand. (Stockh.) **84**, 253, 268, 297, 308 (1934).
- ANDERSON and BIGELOW: Diphtheria immunization in private practice. Amer. J. publ. Health **23**, 655 (1933).
- HAPPOLD, LEONARD, HOLM: Non specific flocculation of diphtheria antitoxin and toxoid and its bearing on the Lf. titer. Amer. J. publ. Health **23**, 681 (1933).
- HAPPOLD, COOPER, McLEOD (1): Incidence and correlation with clinical severity of gravis, mitis and intermediate types of diphtheria bacillus in a series of 500 cases at Leeds. J. of Path. **36**, 169 (1933).
- — — — (2): Starch fermentation by the gravis type of Diphtheria. Lancet **1933 I**, 293.
- ANGERER, v.: Berechnungen über die Ausbreitung der Diphtherie in Schule und Haus. Arch. f. Hyg. **111**, 38 (1933).
- ANNOK u. BUCHGRABER: Der Einfluß der Vitamine auf die Vermehrung und Toxinerzeugung der Diphtherie-Bazillen. Magy. orv. Arch. **34**, 220 (1933).
- D'ANTONA (1): Ricerche sperimentali sul valore terapeutico del siero antidifterico. Pathologica (Genova) **25**, 11 (1933).
- (2): Il siero antidifterico ed i suoi accusatori. Pediatria Riv. **41**, 1171 (1933).
- ASAKAWA: A contribution to studies of preventive inoculation against diphtheria. Antigenic value of high and low units anatoxins and comparison of effects of various intervals. Kitasato Arch. of exper. Med. **11**, 291 (1934).
- ASBELEW u. MARGO: Die SCHICK- und die DICK-Reaktion und die Nasen-Rachenflora bei den Njenzen (Samojeden) auf der Insel Kolgudjew. Zbl. Bakter. I Orig. **126**, 212 (1932).
- ASSMUS: Erfolgstatistiken der aktiven Immunisierung gegen Diphtherie bis zum Jahre 1932. Inaug.-Diss. Greifswald 1934.
- AUFFENBERG: Zur Behandlung der schweren Rachendiphtherie. Kinderärztl. Prax. **5**, 97 (1934).
- AUGSTEIN: Über die Diphtherie und die aktive Diphtherieschutzimpfung im Kreise Angerburg. Veröff. Med. verw. **44**, H. 2 (1934).
- BAAR: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung homologer und heterologer Sera bei der Diphtherie. Wien. Wschr. **1932 II**, 1545.
- BACH: Zur Epidemiologie einiger wichtiger Infektionskrankheiten in Oberschlesien. Münch. med. Wschr. **1935 II**, 1745.
- BACHMANN: Sur l'affinité de la toxine diphthérique pour le cerveau. C. r. Soc. Biol. Paris **115**, 345 (1934).
- BAHL: Zur Serumbehandlung der Diphtherie. Münch. med. Wschr. **1935 I**, 658.

- BAKER and GILL: Precipitated toxoid as an immunising agent against diphtheria. Amer. J. publ. Health **1934**, Nr 22—24.
- BAMBERGER u. WENDT: Über Beeinflussung diphtherischer Kreislaufschwäche durch Nebennierenrindenhormon und Vitamin C. Klin. Wschr. **1935 I**, 846.
- BARBER (1): Embolie nach Diphtherie. Med. Klin. **1933 I**, 811.
- (2): Beitrag zur Frage der Diphtherietherapie. Mschr. Kinderheilk. **60**, 224 (1934).
- BARTELHEIMER (1): Zur Behandlung postdiphtherischer Atemlähmungen und Paresen, insbesondere mit Tetrophan. Kinderärztl. Praxis **6**, 537 (1935).
- (2): Bemerkenswerte Beobachtungen während der letzten Diphtherieepidemie. Dtsch. med. Wschr. **1935 II**, 1716.
- BARTELT: Die prognostische Bedeutung der Nierenbeteiligung bei der Rachendiphtherie. Kinderärztl. Prax. **6**, 503 (1935).
- BAU: Unsere Erfahrungen mit der diphtherischen Larynxstenose der Jahre 1926—34. Klin. Wschr. **1935 II**, 1781.
- BAUKE: Elektrokardiographische Fehldiagnosen und differentialdiagnostische Schwierigkeiten. Dtsch. med. Wschr. **1936 I**, 383.
- BAYER: Referat über die spezifische Prophylaxe und Therapie der Diphtherie. Zbl. Hals- usw. Heilk. **21**, 1 (1933).
- BECK: Über die Veränderungen des Kohlehydratstoffwechsels bei toxischer Diphtherie und deren Behandlung mit Traubenzucker und Insulin. Mschr. Kinderheilk. **62**, 74 (1934).
- BECKMANN: Review of toxin-antitoxin and toxoid in diphtheria immunisation. Arch. of Pediatr. **50**, 216 (1933).
- BEGG and HARRIES: Toxic diphtheria; the significance of sugartolerance-curves and the value of insulin. Lancet **1935 I**, 480.
- BEHR (1): Über Herzschädigungen bei maligner Diphtherie. Z. Kreislaufforsch. **26**, 89 (1934).
- (2): Zur Epidemiologie und Klinik der malignen Diphtherie. Med. Welt **1934 II**, 1321.
- (3): Über maligne Diphtherie. Z. ärztl. Fortbildg **32**, 282 (1935).
- (4): Über zeitlichen Beginn und Dauer des diphtherischen Herzschadens. Z. Kreislaufforsch. **27**, 793 (1935).
- (5): Über postdiphtherische Lähmungen. Dtsch. med. Wschr. **1936 I**, 771.
- BENEDIKT: Die Behandlung maligner Diphtherie mit Bluttransfusionen. Klin. Wschr. **1932 II**, 1549.
- BENN, HUGHES, ALTSTEAD: Toxic diphtheria: Combined antitoxin and dextrose-insulin therapy. Lancet **1932 I**, 281.
- BENSON: The control of diphtheria a plea for active immunisation of the pre-school child. Edinburgh med. J., N. s. **41**, 293 (1934).
- BENVENUTO: Comportamento della curva glicemica nell'infezione difterica. Riv. Clin. pediatr. **34**, 134 (1936).
- BERGER u. OLLOZ: Elektrokardiographische Untersuchungen bei Scharlach und Diphtherie. Schweiz. med. Wschr. **1934 II**, 992.
- BERGH: Über Otitis media acuta purulenta bei Diphtherie. Mschr. Ohrenheilk. **68**, 1 (1934).
- BERNECKER: Über die Einwirkung von Pyoktannin auf Diphtheriebacillen. Kinderärztl. Prax. **6**, 437 (1935).
- BERNHARDT: Über die Beeinflussung diphtherischer Kreislaufschwäche durch Nebennierenrindenhormon und Vitamin C. Dtsch. med. Wschr. **1936 II**, 1123.
- BERTA et GARCIA: Préparation de la toxine diphtérique par la méthode de POPE et SMITH modifié. C. r. Soc. Biol. Paris **113**, 1290 (1933).
- BESREDKA (1): De la vaccination antidiphthérique par la voie cutanée. I. mém. Ann. Inst. Pasteur **46**, 542 (1931).
- (2): Etude sur l'immunité locale dans la diphtérie. II. mém. Ann. Inst. Pasteur **48**, 438 (1932).
- BESSAU: Verhütung der wichtigsten Infektionskrankheiten. Med. Klin. **1934 II**, 1645.
- BESTA u. KUHN: Untersuchungen über Antagonismus zwischen Diphtheriebacillen und anderen Bakterien. Z. Hyg. **116**, 520 (1934).
- BEELING u. OELRICHS (1): Untersuchungen über die Entstehung der Diphtherieinfektion. Z. Hyg. **117**, 792 (1936).
- (2): Diphtheriebacilleninfektion mit verschiedenen Diphtheriebacillensstämmen. Zbl. Bakter. I Orig. **137**, 226 (1936).

- BIGLER: Effect of tonsillectomy and adenoidectomy on the reaction to the SCHIOK test (diphtheria immunity). *Amer. J. Dis. Childr.* **44**, 728 (1932).
- BLACK: A comparativ study of susceptibility to diphtheria in the white and negro races. *Amer. J. Hyg.* **19**, 734 (1934).
- BLUMBERGER: Die Gangrän beim Scharlach und der Diphtherie. *Arch. Kinderheilk.* **107**, 154 (1936).
- BOGAERT et VAN BUSSCHER: Hémithétose postdiphtérique. *J. belge Neur.* **34**, 612 (1934).
- BÖHMIG: Morphologische Untersuchungen zur Herzmuskelfunktion. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1816.
- BORMANN, v.: (1): Der gegenwärtige Stand der Serotherapie bei Diphtherie. *Med. Klin.* **1933 I**, 44, 87, 118.
- (2): Vergleich der therapeutischen Wirksamkeit des gereinigten und konzentrierten Diphtherie-Heilserums an Hand der conjunctivalen Diphtherie der Tiere. *Mshr. Kinderheilk.* **62**, 68 (1934).
- (3): Die sogenannte maligne Diphtherie. *Med. Welt* **1934 I**, 109.
- (4): Über Frühsymptome der Infektionskrankheiten im Kindesalter. *Münch. med. Wschr.* **1934 II**, 1236.
- (5): Die Wirksamkeit des Diphtherieserums im Tierexperiment. *Münch. med. Wschr.* **1934 II**, 1455.
- (6): Über Früh- und Fehldiagnose bei Infektionskrankheiten. *Dtsch. med. Wschr.* **1935 I**, 245.
- (7): Einige Fragen aus der Serotherapie der Diphtherie. *Med. Klin.* **1935 II**, 1032, 1065.
- (8): Die Praxis der Diphtherie-Schutzimpfung. *Med. Welt* **1935 II**, 1354.
- (9): Zur Frage der therapeutischen Wirksamkeit des LEER-Serums bei bacillärer Diphtherie-Tierinfektion. *Zbl. Bakter.* **135**, 84 (1935).
- (10): Experimentelle Untersuchungen an der Schleimhautdiphtherie der Tiere. II. Mitteilung: Zur Frage der therapeutischen Wirksamkeit des LEER-Serums bei bacillärer Tierinfektion. *Z. Kinderheilk.* **57**, 228 (1936).
- (11): Ist die Furcht vor Impfschäden nach aktiver Diphtherie-Schutzimpfung berechtigt? *Med. Welt* **1936 I**, 15.
- u. SCHEURER: Experimentelle Untersuchungen an der Schleimhautdiphtherie der Tiere. I. Mitt.: Die spezifische Wirksamkeit des Diphtherieserum bei bacillärer Tierinfektion. *Z. Kinderheilk.* **55**, 73 (1933).
- BÖRNGEN: Behandlung der Bacillenträger mit Citronensaft. *Med. Klin.* **1935 I**, 347.
- BÖTTNER: Klinische, insbesondere therapeutische Erfahrungen während der Königsberger Diphtherieepidemie bei Jugendlichen und Erwachsenen. *Dtsch. med. Wschr.* **1935 I**, 839.
- BOURNE and GEOFFREY: Septicaemia, the adrenal gland and low grade diphtheria antitoxin. *Austral. J. exper. Biol. a. med. Sci.* **13**, 133 (1935).
- BOVERI u. LOOK: Läßt sich die Diphtherieserumbehandlung durch eine unspezifische Antigen-therapie ergänzen? *Arch. Kinderheilk.* **104**, 1 (1934).
- BRÄKLING: Über die Bedeutung der Silargetten für die Behandlung der Diphtherie. *Med. Welt* **1936 I**.
- BRANDWYK u. TASMAN: Reinigung und Konzentrierung von Diphtherietoxin und Anatoxin V. *Zbl. Immun.forsch.* **78**, 540 (1933).
- BREMS: Blutzuckeruntersuchungen bei Diphtheriepatienten. *Acta med. scand. (Stockh.)* **79**, 1 (1932).
- BRENMANN, DE JONG, NEURDENBURG, PEETERS, HOESEN: Diphtherie und aktive Immunisierung mit T.A.U. in Amsterdam und Rotterdam. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1934**, 5691 und deutsche Zusammenfassung 5713.
- BROCA: Les nouveaux progrès de la vaccination antidiphtérique. *Bull. méd.* **1933**, 391.
- BROKMAN u. PRZESMYCKI: Die Reaktion der menschlichen Haut auf Diphtheriebacillen. *Med. doswiadcz. i spol. (poln.)* **16**, 382 (1933).
- BROOKS and BRUCE: Importance of the cat in the transmission of diphtheria. *Amer. J. Dis. Childr.* **46**, 1338 (1933).
- BRUGSCH: Die Behandlung der malignen Diphtherie. *Med. Klin.* **1935 I**, 243.
- u. FÜLLING: Die Bedeutung der Reststickstoffbestimmung und der Nierenschädigung bei der malignen Diphtherie. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 366.
- BRÜCKNER: Beitrag zur bakteriologischen Diphtheriediagnose. *Z. Hyg.* **116**, 361 (1934).

- BUNDESEN: Diphtheria prevention in Chicago. The health officer's problem. *Amer. J. publ. Health.* **24**, 519 (1934).
- FISHBEIN, NIBLACK: Diphtheria control in Chicago. *J. amer. med. Assoc.* **100**, 1093 (1933).
- BUNKEFLOD: Erfahrungen mit Diphtherie-Anatoxin-Impfung bei Leuten zwischen 14 bis 20 Jahren. *Ugeskr. Laeg. (dän.)* **1933**, 791.
- BÜRGER (1): Drohen Gefahren von der Diphtherie? *Dtsch. med. Wschr.* **1931 I**, 6.
- (2): Percutane Immunisierungsversuche gegen Diphtherie. *Klin. Wschr.* **1933 I**, 775.
- (3): Die Epidemiologie der Diphtherie in Ostpreußen und die gegenwärtige Diphtherie-epidemie. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1053.
- BYCHOWSKY, FRAENKEL, EISENBERG: Röntgenstrahlen als Mittel für die Bekämpfung des Diphtheriebacillenträgertums. *Fortschr. Röntgenstr.* **50**, 586 (1934).
- CALCINAI: Azioni leucocitarie e produzione di immuncorpi. I. *Anatossina difterica.* *Boll. Ist. sieroter. milan.* **13**, 865 (1934).
- CARDOSO: Toxine diphtérique et Vitamin C. *C. r. Soc. Biol. Paris* **119**, 749 (1935).
- CARTER: An analysis of 510 strains of corynebacterium diphtherie. *J. of Hyg.* **33**, 542 (1933).
- CASASSA u. DE MATTIA (1): Über die Wirkung der perkutanen Impfung, kombiniert mit Serumtherapie als Präventivverfahren bei den diphtherischen Lähmungen. *Wien. med. Wschr.* **1933 II**, 1313.
- (2): Sulla possibilità di evitare le paralisi postdifteriche mediante l'immunizzazione attiva e passiva contemporanea. *Giorn. Accad. Med. Torino* **48 Pte 2**, 39 (1935).
- CATEL (1): Über die Zunahme der Erkrankungen an Diphtherie und die zutreffenden therapeutischen Maßnahmen. *Münch. med. Wschr.* **1934 I**, 343. (*Med. Ges. Leipzig*, 19. Dez. 1933.)
- (2) Diphtherie und Blutdrucksteigerung. *Mtschr. Kinderheilk.* **64**, 372 (1936).
- CHALIER: L'azotémie des diphtéries malignes. *Paris méd.* **1935 II**, 303.
- JOSEPH, LÉVRAT, FROMENT, ROMAN-MONNIER: Considerations sur les diphtéries malignes mortelles. Valeur des lésions renales et de l'azotémie. *Ann. méd.* **32**, 304 (1932).
- et SAMARI: Sur les modifications du sang dans la diphtérie maligne. *Sang* **8**, 269 (1934).
- CHIARI (1): Zur Frage der Diphtherieendocarditis. *Zbl. Path.* **58**, 193 (1933).
- (2): Zur Frage des Übertretens der Diphtheriebacillen in die Blutbahn und ihre Ansiedlung in inneren Organen. *Wien. klin. Wschr.* **1935 I**, 685.
- u. SIEGL: Über das Verhalten der Allergie bei der Diphtherie. *Arch. Kinderheilk.* **105**, 65 (1935).
- CHIN KUK CHOUN: Die Beeinflussung der Diphtherieimmunität bei Meerschweinchen durch Vitaminfütterung und Höhensonnenbestrahlung. *Z. Immunforsch.* **81**, 432 (1934).
- CHRISTISON: Untersuchungen über das Vorkommen der 3 Typen (Typ gravis, intermedius, mitis) des Diphtheriebacillus in Berlin und deren Bedeutung. *Zbl. Bakter. I Orig.* **133**, 59 (1934).
- MAY, WRIGHT, SHEARER: A note on diphtheria carriers with reference of types of *C. diphtheriae*. *J. of Path.* **42**, 345 (1936).
- CIANTINI (1): Ricerche sul potere battericida del sangue verso il bacillo della difterite. I. *Boll. Ist. sieroter. milan.* **13**, 427 (1934).
- (2): Ricerche su la diffusione del bacillo di LÖFFLER nel sangue e negli organi degli ommalati di difterite. *Boll. Ist. sieroter. milan.* **15**, 1 (1936).
- CIUCĂ: Die Epidemiologie der Diphtherie. *Rev. Științ. med. (rum.)* **23**, 612 (1934).
- CLAUBERG (1): Einige Probleme der Diphtherieimmunität. *Med. Klin.* **1932 I**, 814.
- (2): Kann die bakteriologische Typenlehre zur Erklärung der Wandlung im Erscheinungsbild der Diphtherie herangezogen werden? *Klin. Wschr.* **1933 I**, 969.
- (3): Ergänzende Ausführungen über Brauchbarkeit, Herstellung und Verwendung der neuen Blutwasser-Glycerolat-Tellur-Nährplatte zur bakteriologischen Diphtheriediagnostik. *Zbl. Bakter. I Orig.* **128**, 153 (1933).
- (4): Die Verwendbarkeit des CLAUBERGSchen Nährbodens. Eine Erwiderung auf die gleichbetiteltete Arbeit von POLÓNY. *Zbl. Bakter. I Orig.* **132**, 470 (1934).
- (5): Diphtherieschutzimpfung. *Zbl. Hyg.* **31**, 145 (1934).
- (6): Die epidemiologische Bewertung der Diphtheriebacillenträger vom Standpunkt der Typenlehre aus. *Münch. med. Wschr.* **1935 I**, 944.
- (7): Ein Beitrag zur Baktericidie menschlichen Speichels unter besonderer Berücksichtigung der Diphtheriebacillen. *Zbl. Bakter. I Orig.* **134**, 96 (1935).

- CLAUBERG (8): Ist die Diphtherie eine septicämische Erkrankung mit sekundärer Ansiedlung der Erreg r auf den Tonsillen? *Klin. Wschr.* **1936 I**, 18.
- u. HELMREICH und VIERTHALER: Zur Frage der Typenkonstanz bei den Diphtheriebacillen. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 231.
- CLÉRET (1): Sur la vaccination antidiphthérique par l'anatoxin de Ramon. *Bull. Acad. Med.* **111**, 4 (1934).
- (2): La vaccination antidiphthérique par l'anatoxine de RAMON dans un secteur départemental d'hygiène. *Rev. d'Immun.* **1**, 570 (1935).
- COLARIZI: Die Wirkung der HERZSCHEN Kurzwellen auf Wachstum und Virulenz von Diphtheriebacillen. *Wien. med. Wschr.* **1935 II**.
- COMBA (1): Profilassi antidifterica con speciale riguardo alla vaccinazione. *Riv. Clin. pediatr.* **31**, 769 (1933).
- (2): La sieroterapia antidifterica nella Clinica Pediatrica di Firenze negli anni 1894—1932. *Riv. Clin. pediatr.* **31**, 1025 (1933).
- COMBESCO: Sur les lésions du pancréas dans la diphtérie. *C. r. Soc. Biol. Paris* **115**, 670 (1934).
- COMBY: Le traitement de la diphtérie. *Arch. Méd. Enf.* **37**, 65 (1934).
- CORKILL: The influence of toxæmia on carbohydrate metabolism. *J. of Physiol.* **75**, 381 (1932).
- CRONHEIM: Reticuloendotheliales System (RES) und Immunkörperbildung. *Zbl. Bakter. I Orig.* **132**, 204 (1934).
- CSAPO: Der organische Säuregehalt des Harnes bei Diphtherie. *Arch. Kinderheilk.* **97**, 53 (1932).
- CURTH u. LORENZ: Der Einfluß kleiner Diphtherietoxinmengen auf SCHICK-Reaktion und Antitoxingehalt des Blutserums. Ein Beitrag zur Kritik der SCHICK-Probe. *Z. Kinderheilk.* **54**, 38 (1932).
- DAHR (1): Diphtherie der Glans, der Kopfhaut und des Rachens bei drei Kindern einer Familie. *Münch. med. Wschr.* **1933 I**, 921.
- (2): Zusammentreffen von 3 Infektionskrankheiten: Scharlach, Varicellen, Diphtherie. *Med. Welt* **1934 I**, 660.
- DARMSTÄDTER: Anfänge und Entwicklung der modernen Diphtherie-Forschung. *Münch. med. Wschr.* **1934 II**, 1473.
- DARROW, YANNET, CARY: Physiological disturbances during experimental diphtheritic intoxication. IV. Blood-electrolyte and haemoglobin concentrations. *J. clin. Invest.* **13**, 553 (1934).
- DEBRÉ et GILBRIN: Etude des propriétés biologiques des bacilles diphtériques conservés in vitro. *C. r. Soc. Biol. Paris* **116**, 909 (1934).
- LHERMITTE, UHRY: Les lésions anatomiques des paralysies diphtériques. *Revue neur.* **41 I**, 206 (1934).
- RAMON, BERNARD: Le sort de l'antitoxine diphtérique chez les sujets traités par le sérum antidiphthérique. *Ann. Méd.* **36**, 5 (1934).
- — NORMAND, SÉE (1): Sur les réactions des tissus des cobayes vaccinés par l'anatoxine diphtérique vis-à-vis de l'inoculation de bacilles diphtériques et de bacilles diphtériques non pathogènes. *C. r. Soc. Biol. Paris* **116**, 110 (1934).
- — — (2): Sur les réactions histologiques des tissus des cobayes vaccinés per l'anatoxine diphtérique vis-à-vis de l'injection de toxine diphtérique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **116**, 113 (1934).
- — SÉE: Le traitement de la diphtérie par l'injection unique de sérum antidiphthérique. *Rev. d'Immun.* **1**, 336 (1935).
- DIETERICH: Die naturgemäße Behandlung von Diphtherie als Ergänzung der Serumbehandlung. *Med. Welt* **1935 I**, 126.
- DIMMEL: Bluttransfusionen bei maligner Diphtherie. *Med. Klin.* **1933 II**, 1578.
- DOLD (1): Über das Verhalten der Diphtherie- und Pseudodiphtheriebacillen gegenüber meiner Differentialfärbung und über neuartige bisher unbekannte Granula. *Zbl. Bakter. I Orig.* **128**, 265 (1933).
- (2): Bedeutung des Speichels für Entstehung und Verbreitung der Diphtherie. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 143.
- (3): Zum färberischen Verhalten der Diphtheriebacillen. *Zbl. Bakter.* **135**, 55 (1935).

- DOLD (4): Beiträge zur Epidemiologie der Diphtherie. Zbl. Bakter. **135**, 69 (1935).  
 — u. WEIGMANN (1): Über Rachen- und Nasenimmunität gegen Diphtherie bei Meer-  
 schweinchen und Affen. Z. Hyg. **116**, 146 (1934).  
 — — (2): Affen als Bacillenträger. Z. Hyg. **116**, 154 (1934).  
 — — (3): Über die Wirkung des menschlichen Speichels auf Diphtheriebacillen. Z. Hyg.  
**116**, 158 (1934).
- DONNERSTAG: Herzveränderungen nach Diphtherie. Virchows Arch. **287**, 421 (1932).
- DOSKOČIL: Anaerobe Bacillen bei Diphtheria maligna. Čas. lék. česk. **1933**, 1730.
- DUBOWYI, GRINBERG, PRODAN, GEFTER: Anwendung der Röntgenstrahlen bei Diphtherie-  
 bacillenträgern und bei Diphtheriebacillenausscheidern. Fortschr. Röntgenstr. **50**, 294  
 (1934).
- DUNGAL and SIGURJONSSON: SCHICK tests in Iceland. Brit. J. exper. Path. **16**, 503 (1935).
- EAGLE: On the failure of concentrated diphtheria antitoxin to give the RAMON flocculation  
 reaction with toxin. J. of Immun. **29**, 41 (1935).
- EBEL u. MAUTNER: Experimentelle Beiträge zur Therapie der Diphtherie. Wien. klin.  
 Wschr. **1936 I**, 464.
- EHRISMANN: Über die reduzierenden Wirkungen der Diphtheriebacillen. Zbl. Bakter.  
**135**, 56 (1935).
- EISNER: Ein Fall von Wunddiphtherie als kasuist. Beitrag zur Spezifität des Heilserums.  
 Schweiz. med. Wschr. **1935 II**, 765.
- EMERSON, FREEMANN, CHAPIN: Recommended procedures for diphtheria immunization.  
 Amer. J. publ. Health **25**, 712 (1935).
- ENGEL: Über Myelocytose bei Diphtherie und Linksverschiebung des neutrophilen Blut-  
 bildes. Med. Klin. **1933 I**, 158.
- ENGLERT: Aus der Geschichte der Diphtherie. Med. Welt **1934 II**, 1676.
- ERZIN: Untersuchungen über die Variabilität der Typen des Diphtheriebacillus. Zbl.  
 Bakter. I Orig. **173**, 97 (1936).
- FARAGÓ (1): Über das Verhältnis zwischen der Diphtherieepidemiekurve und der Zahl  
 der Schutzgeimpften mit Berücksichtigung der Beobachtung von DUDLEY. Z. Hyg.  
**117**, 341 (1935).  
 — (2): Immunization against diphtheria. Experiments in Hungary with a single dose  
 of precipitated toxoid. Amer. J. Hyg. **22**, 495 (1935).  
 — (3): Die antidiphtherielle Immunisierung mittels einer Impfung. Über den heutigen  
 Stand der Diphtheriefrage in Ungarn. Med. Welt **1936 I**, 13.
- FARJOT: Réaction de SCHICK et groupes sanguins. C. r. Soc. Biol. Paris **113**, 773 (1933).
- FAYOT: La Diphtérie des Vaccinés. Bull. méd. **1934**, 209.
- FEER: Haben wir bis jetzt die Leistungen des Diphtherieheilserums überschätzt? Schweiz.  
 med. Wschr. **1935 I**, 373.
- FEUILLE, THIRY, BEAUCARDI: Positivation de réactions de SCHICK negatives sous l'influence  
 de facteurs biologiques. C. r. Soc. Biol. Paris **115**, 367 (1934).
- FISCHER u. PÖCKELS: Über den Diphtherieantitoxingehalt im Blut nach aktiver und passiver  
 Immunisierung. Med. Klin. **1933 I**, 666.
- FLAUM: Kritik der Cardiazolwirkung. Klin. Wschr. **1935 II**, 1543.
- FOA: Ricerche statistiche sulla difterite all'ospedale Amedeo di Savoia. Pediatr. Riv.  
**41**, 28 (1933).
- FOLEY: Diphtheria immunisation in Quebec. Canad. publ. Health **24**, 162 (1933).
- FORBES and GRAHAM: A survey of diphtheria in England and Wales. J. State Med. **41**,  
**131**, 202 (1933).
- FRANK: Schwere elektrokardiographische Störungen bei Diphtherie und ihre Prognose.  
 Dtsch. med. Wschr. **1935 I**, 1025.  
 — u. HARTMANN: Über hämorrhagische Diathese bei maligner Diphtherie. Z. klin. Med.  
**119**, 460 (1932).
- FRASER and HALPERN: Studies in diphtheria immunity in man. Trans. roy. Soc. Canada. V.  
 Biol. Sci. III **28**, 65 (1934).
- FREUND: Hemorrhages in skin lesions of guinea pigs following intravascular injection of  
 toxins (SCHWARTZMAN phenomenon). J. of exper. Med. **60**, 661 (1934).
- FREY, M.: Erfahrungen mit der RAMONschen Diphtherieschutzimpfung. Schweiz. med.  
 Wschr. **1935 II**, 662.

- FREY, R.: Über eigenartige Beziehungen zwischen „alternierendem Schenkelblock“ und Extrasystolen bei maligner Diphtherie. *Z. Kreislaufforsch.* **28**, 73 (1936).
- FRICKER: La réaction de SCHICK. Ses rapports avec l'endémie diphtérique en France. *Arch. Méd. mil.* **102**, 47 (1935).
- FRIEDEMANN (1): Pathogenese der diphtherischen Kreislaufschwäche. *Dtsch. med. Wschr.* **1932 II**, 1644, 1683.
- (2): Zur Frage der Diphtherieschutzimpfung. *Ther. Gegenw.* **74**, 289 (1933).
- (3): Moderne Diphtherie- und Scharlachbehandlung. *Z. ärztl. Fortbild.* **30**, 376 (1933).
- FRIEDMANN: Ein Beitrag zur Frage der Reizleitungsstörung des Herzens bei Diphtherie. *Wien. med. Wschr.* **1932 II**, 1231.
- GAGYI, V. (1): Störungen der Corpus luteum-Bildung bei C-Avitaminose und Diphtherie-intoxikation. *Virchows Arch.* **293**, 674 (1934).
- (2): Über die bakterizide und antitoxische Wirkung des Vitamin C. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 190.
- GARIBBO: Sieroterapia antidifterica per via endovenosa. *Riv. Clin. pediatr.* **33**, 842 (1935).
- GAUTVELET: Le conditionnement physiologique de la réaction de SCHICK. *Etude expérimentale.* *Presse méd.* **1935 I**, 961.
- GAURLA et ERNSTER: Les acides organiques urinaires dans la scarlatin, l'érysipèle et la diphtérie. *C. r. Soc. Biol. Paris* **113**, 324 (1933).
- GEDDA e CASASSA: Il sangue nella ditterite. *Arch. Sci. med.* **61**, 1 (1936).
- GEGENBAUER: Zur Frage der Bacillenausscheider. *Wien. klin. Wschr.* **1933 I**, 551.
- GILDEMEISTER u. WATANABE: Läßt sich im Blute von Diphtheriekranken Diphtherietoxin nachweisen? *Dtsch. med. Wschr.* **1932 I**, 657.
- GINNES, MC and STEBBINS: Immunity to diphtheria and response to artificial immunization of children in rural Virginia. *Amer. J. publ. Health* **24 I**, 319 (1934).
- — HART: Experience with alum precipitated toxoid in Virginia and observations on the reaction following its use. *Amer. J. publ. Health* **24**, 1141 (1934).
- GINS (1): Die Entdeckung des Diphtherie- und Starrkrampfbacillus. *Med. Klin.* **1934 I**, 537.
- (2): Rassenbedingte Unterschiede in der Empfänglichkeit für Infektionskrankheiten. *Med. Welt* **1935 II**, 1228.
- (3): Untersuchungen über die Diphtherieinfektion beim Meerschweinchen. *Zbl. Bakter.* **135**, 60 (1935).
- (4): Immunbiologische Heilvorgänge und Behandlung der Infektionskrankheiten. *Z. ärztl. Fortbild.* **33**, 61 (1936).
- GIROUD, P. et A. GIROUD: Pouvoir protecteur de l'acide ascorbique sur les accidents mortels de la séro-anaphylaxie du lapin. *C. r. Soc. Biol. Paris* **121**, 1588 (1936).
- GLANZMANN: Seltener postdiphtherische Lähmungen. *Schweiz. med. Wschr.* **1935 I**, 2.
- GLAS: Diphtherie mit besonderer Berücksichtigung der Prophylaxe und der Therapie. *Wien. med. Wschr.* **1933 II**.
- GLATZER: Über den Einfluß der kombinierten Serum- und Neosalvarsan-Therapie auf den Ablauf der malignen Diphtherie. *Mshr. Kinderheilk.* **55**, 154 (1932).
- GOLD, KLUMPP, SLAGLE: On the allerged antagonism between digitalis and diphtheria toxin. *Amer. J. med. Sci.* **185**, 509 (1933).
- GOLDBLOOM and KLEIN: Diphtheria immunisation with concentrated toxoid intradermally. *J. Pediatr.* **3**, 112, (1933).
- GOLDIE (1): Caractères hémolytiques des cultures de Bacilles diphtériques. *C. r. Soc. Biol. Paris* **112**, 1210 (1933).
- (2): Action de la toxine diphtérique sur le plasma sanguin. Du pouvoir anticoagulant de la toxine. *C. r. Soc. Biol. Paris* **115**, 287 (1934).
- GRAHAM, MURPHEE, GILL: Diphtheria immunization with a single injection of precipitated toxoid. *J. amer. med. Assoc.* **100**, 1096 (1933).
- GRASSET et PERRET-GENTIL (1): 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 (1933).
- — (2): Sur la nature de l'immunité antidiphtérique chez les races noires. Détermination du taux de l'antitoxine dans le sang et ses rapports avec la réaction de SCHICK. *C. r. Soc. Biol. Paris* **113**, 1460 (1933).
- GREENGARD: The effectiveness of commercial diphtheria toxoid in active immunization of infants. *J. amer. med. Assoc.* **100**, 793 (1933).

- GREENWALD and HARDE: Vitamin C and diphtheria toxin. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **32**, 1157 (1935).
- GRENET et MÉZARD: Diphtérie maligne tardive: le syndrome du cinquantième. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris III **49**, 818 (1933).
- GRODZKI, GRZEGORZEWSKI, JAKÓBKIEWICZ, MAZUREK, SZEYNMAN: Antidiphtherieimpfung in Warschau. Med. doświadc. i społ. (poln.) **20**, 46 (1935).
- GROOTEN and BEZSSONOFF: Action de la vitamin C sur la toxine diphtérique et sensibilité du bacille de la coqueluche vis-à-vis de l'hydroquinol et de la vitamin. C. Ann. Inst. Pasteur **56**, 413 (1936).
- GRÜNEBERG: Das Problem der toxischen Diphtherie. III. Mitteilung. Untersuchungen zur Frage der konstitutionellen Einflüsse auf den Charakter der Diphtheriebacillen. Z. Kinderheilk. **52**, 423 (1932).
- u. WEYRAUCH: Über die epidemiologische Bedeutung der „atypischen“ Diphtherie der Haut. Münch. med. Wschr. **1934 II**, 1527.
- GRÜNINGER: Zur Wirksamkeit des Diphtherieheilserums. Dtsch. med. Wschr. **1935 I**, 125, 879.
- GRUNKE u. KAMPF: Der Glykogengehalt des Meerschweinchenherzens nach Einwirkung von Diphtherietoxin. Z. exper. Med. **91**, 471 (1933).
- GUILLAIN et LAROCHE: La réaction du benjoin colloidal avec le liquide cephalo-rachidien de sujets atteints de paralysies diphtériques. C. r. Soc. Biol. Paris **113**, 279 (1933).
- GUKELBERGER: Neue experimentelle Arbeiten über Beginn und Ausbreitung der diphtherischen Schädigung des Herzmuskels. Z. exper. Med. **97**, 749 (1936).
- GUNDEL (1): Die Bedeutung der Diphtherieschutzimpfung im Rahmen der Diphtheriebekämpfung. Z. Gsdh.verw. **5**, 385 (1934).
- (2): Die Bekämpfung der Diphtherie unter besonderer Berücksichtigung der aktiven Diphtherieschutzimpfung. Ther. Gegenw. **76**, 347 (1935).
- (3): Die Bekämpfung der Diphtherie. Med. Klin. **1935 I**, 308.
- (4): Die aktive Diphtherieschutzimpfung. Münch. med. Wschr. **1935 I**, 1053.
- (5): Ein vorläufiger Bericht über die bisherigen Diphtherieschutzimpfungen im Westen des Reiches. Dtsch. med. Wschr. **1935 II**, 1145.
- (6): Epidemiologie der Diphtherie. Zbl. Bakter. I Orig. **135**, 18 (1935).
- u. ERZIN (1): Studien zur Pathogenese der Diphtherie. Klin. Wschr. **1935 II**, 1164.
- — (2): Die spezifische Therapie der Diphtherie und die Typendifferenzierung der Diphtheriebacillen. Dtsch. med. Wschr. **1936 II**, 1292.
- — (3): Untersuchungen zur Pathogenese der Diphtherie unter besonderer Berücksichtigung der „Virulenz“ der Diphtheriebacillentypen. Zbl. Bakter. I Orig. **136**, 24 (1936).
- u. HOELPER: Diphtherie und Witterungseinflüsse. Balneologie **2**, 533 (1935).
- u. LIEBETRUTH: Die Diphtheriebacillen. II. Diagnose und Typendifferenzierung. Z. Hyg. **117**, 66 (1935).
- u. MÜLLER-VOIGT: Die Organisation der Diphtherieschutzimpfung in einer Großstadt. Dtsch. med. Wschr. **1934 II**, 1663.
- u. NIERMANN: Die planmäßige Diphtheriebekämpfung. Dtsch. med. Wschr. **1934 I**, 775.
- u. TIEZ: Die Diphtheriebacillen. I. Züchtungs- und Erscheinungsformen. Z. Hyg. **116**, 439 (1934).
- u. WÜSTENBERG: Unsere Erfahrungen mit der SCHICK-Reaktion nach aktiver Diphtherieschutzimpfung. Dtsch. med. Wschr. **1935 II**, 1871.
- HABEL: Polyneuritis bei maligner Diphtherie. Med. Klin. **1932 II**, 1351.
- HACHENBURG: Zur Behandlung der Diphtheriebacillenträger. Dtsch. med. Wschr. **1934 I**, 56.
- HATNE: The use of alum-precipitated toxoid in diphtheria immunization. Brit. med. J. **1935**, Nr 3905, 896.
- HAMBURGER: Die Wiener Diphtherieendemie der letzten Jahre. Med. Klin. **1934 I**, 740.
- HAMMERSCHMIDT: Gruppenbildung der Diphtheriebacillen. Klin. Wschr. **1935 II**, 964.
- HANZLIK and TERADA: Protective measures in diphtheria intoxication. J. of Pharmacol. **56**, 269 (1936).
- HAPPE: Vergleichende Untersuchungen zur aktiven Immunisierung gegen Diphtherie mit Formoltoxoid-(Anatoxin-)Impfstoffen. Arch. Kinderheilk. **98**, 154 (1933).
- HARANGHY: Deutung der Veränderungen der Milz bei Diphtherie auf Grund der Milzveränderungen nach Ricinvergiftung. Zbl. Path. **60**, 161 (1934).

- HARDE et PHILIPPE: Observations sur le pouvoir antigène du mélange toxine diphthérique et vitamine C. C. r. Acad. Sci. Paris **199**, 738 (1934).
- HARTL u. RICHTER: Erkennung und Vorhersage des diphtherischen Kreislaufschadens durch die Herzstromkurve. Dtsch. Arch. klin. Med. **175**, 320 (1933).
- HECHST: Über pathologisch-anatomische Veränderungen im Nervensystem bei postdiphtherischen Nervenerkrankungen. Arch. f. Psychiatr. **101**, 1 (1933).
- HEGLER (1): Krankheitswandlungen. Dtsch. med. Wschr. **1932 I**, 589.  
— (2): Praktikum der wichtigsten Infektionskrankheiten. Dtsch. med. Wschr. **1934 I**, 248.
- HERBRAND: Die funktionelle und therapeutische Bedeutung des Nebennierenrindenhormons. Dtsch. med. Wschr. **1936 II**, 1130.
- HERCUS and WILSON: Diphtheria in the Dunedin Hospital 1921—1931. A statistical and clinical study. Brit. med. J. **1932**, Nr 3749, 872.
- HERDER: Untersuchungen über das Verhalten des Antitoxinspiegels im Blute bei unspezifischer Behandlung der Diphtherie mit Pferdeleerserum. Z. Kinderheilk. **56**, 294 (1934).
- HERTEL: Epidemiologische Daten über die Diphtherie in Düsseldorf. Veröff. Med. verw. **40**, H. 7 (1933).
- HERZBUSCH: Ungewöhnlicher Verlauf einer Diphtherie. Med. Welt. **1935 I**, 714.
- HETTICHE (1): Erfahrungen mit dem CLAUBERG-Nährboden und Typendifferenzierung der Diphtheriebacillen. Klin. Wschr. **1935 I**, 88.  
— (2): Die Typen der Diphtheriebacillen. Z. Hyg. **117**, 33 (1935).  
— (3): Der Einfluß der Umwelt auf die Form der Diphtheriebacillen. Zbl. Bakter. I Orig. **134**, 433 (1935).
- HEYMER: Kritisches zur Serumbehandlung der Diphtherie. Fortschr. Ther. **10**, 711 (1934).
- HERZUM: Beobachtungen bei den letztjährigen Aussiger Diphtherieepidemien. Med. Klin. **1932 II**, 1670.
- HILDEBRANDT: Über die Verwendung von gereinigten eiweißarmen Heilseren bei Diphtheriekranken. Klin. Wschr. **1935 II**, 1563.
- HILGERS u. THOENES: Die Bedeutung der Diphtheriebacillentypen für die Klinik der Diphtherie. Klin. Wschr. **1936 II**, 1567.
- HINRICHS: Welche therapeutischen Möglichkeiten gibt uns das Elektrokardiogramm? Dtsch. med. Wschr. **1934 II**, 1235.
- HIRZFELD u. LACKI: Über Immunisierung gegen Diphtherie in Warschau. Klin. Wschr. **1936 I**, 79.
- HOCHWALD: Anaphylaktischer Shock und Vitamin C. II. Mitteilung. Z. exper. Med. **98**, 578 (1936).
- HOF: Erfahrungen aus der Diphtheriewelle der letzten Monate. Kinderärztl. Praxis **6**, 293 (1935).
- HOFFMANN: A propos de la diphthérie chez les vaccinés. Bull. Méd. **1933**, 78.
- HOLL: Untersuchungen über Diphtherieerkrankungen in der Familie. Mschr. Kinderheilk. **60**, 264 (1934).
- HOLZAPFEL: Zur Wertbemessung des Diphtherieantitoxins im Serum und über Impfversuche mit konzentriertem und gereinigtem Formoltoxoid. Mschr. Kinderheilk. **61** (1935).
- HOPMANN: Voraussage und Abwendung diphtherischer Herzstörungen. Rhein.-westfäl. Ges. inn. Med. 60. Sitzgg. Ref. Münch. med. Wschr. **1936 I**, 624.
- HORNUNG: Eine Diphtherieepidemie in Südbaden und ihre Lehren. Arch. f. Hyg. **115**, 187 (1936).
- HOSOYO, OZAWA, TANAKA, KAWASHIMA: Sur la valeur prophylactique de l'anatoxine diphthérique purifiée. C. r. Soc. Biol. Paris **114**, 239 (1933).  
— — Über die experimentelle Diphtherielähmung und ihre Ursache. Jap. J. of exper. Med. **12**, 1 (1934).  
— TANAKA, KAGABE: Über die Reinigung des Diphtherietoxoides. Jap. J. of exper. Med. **12**, 277 (1934).
- HOTTINGER: Über die Bedeutung der Antitoxine für die Heilung der Diphtherie. Schweiz. med. Wschr. **1935 II**, 772.  
— A. u. GR. HOTTINGER: Untersuchungen über den Stoffwechsel der Diphtheriebacillen in synthetischen Nährböden. I. Mitteilung. Z. Kinderheilk. **54**, 440 (1933).  
— u. LORENZ (1): Über den Einfluß normalen antitoxinfreien Pferdeserums auf die Diphtherietoxinreaktion von SCHICK. Z. exper. Med. **82**, 719 (1932).

- HOTTINGER, A. u. LORENZ (2): Zur Frage der Altersbeteiligung bei Diphtherie. *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1335.
- — (3): Kritischer Beitrag zur Bewertung des Immunisierungserfolges gegen Diphtherie. *Z. Kinderheilk.* **54**, 530 (1933).
- u. QUACK: Beitrag zur Kenntnis der negativen Phase nach Diphtherieimmunisierung mit Anatoxin. *Z. Kinderheilk.* **54**, 495 (1933).
- u. TÖPFER: Über den Wert der Serumbehandlung bei Diphtherie, insbesondere bei der malignen, toxischen Form. *Z. Kinderheilk.* **54**, 505 (1933).
- u. WIELAND: Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung des Antitoxins für die Heilung der Diphtherie. *Schweiz. med. Wschr.* **1934 II**, 1164.
- HOVEN VAN GENDEREN: Diphtherieantitoxin im Blute der Bevölkerung in Bandoeng. Der Übergang dieses Antikörpers von Mutter zum Kinde. *Meded. Dienst Volksgezdh. Nederl.-Indië* **22**, 19 (1933).
- HOYNE: Causes of death in diphtheria and their prevention. *Amer. J. med. Sci.* **191**, 271 (1936).
- u. WELFORD: Diphtheritic myocarditis. A review of 496 cases. *J. Pediatr.* **5**, 642 (1934).
- HÜNERMANN: Bedeuten Diphtheriebacillen in der Nase und den Gehörgängen eine Infektionsgefahr für die Umgebung der Bacillenträger? *Münch. med. Wschr.* **1934 II**, 1661.
- HUSLER (1): Über die „schwere“ Diphtherie. *Münch. med. Wschr.* **1931 II**, 1247.
- (2): Bacillenträger und Landverschickung. *Münch. med. Wschr.* **1934 II**, 1249.
- INGLESSI: Colesterinemia e potere complementare nell'infezione difterica e scarlattinosa. *Pediatr. Riv.* **40**, 1045 (1932).
- ISABOLINSKI u. KARPATSCHEWSKAJA: Zur Frage der Bakteriämie bei der Diphtherie. *Z. Immun.forsch.* **76**, 475 (1932).
- JAKUBOWICZ: Über Veränderungen des Zentralnervensystems bei Scharlach und Diphtherie. *Arb. neur. Inst. Wien* **34**, 136 (1932).
- JANUSCHKE: Über Arzneidosierung im Kindesalter und medikamentöser Verbesserung motorischer Lähmungen nach Diphtherie und Poliomyelitis. *Wien. klin. Wschr.* **1933 II**, 467.
- JAREMA and SMITH: Relationship of the morphology of the diphtheria bacillus to its virulence. *J. inf. Dis.* **55**, 306 (1934).
- JAROTZKY: Über die Anwendung des antitoxischen Serums bei Diphtherie. *Acta med. scand.* (Stockh.) **80**, 51 (1933).
- JECKELN: Experimentelle Untersuchungen über Umwandlungen und Bedeutung der Lymphknötchen. *Beitr. path. Anat.* **90**, 244 (1932).
- JENEY, VON, v. GAGYI, BARANYAI: Die mildernde Wirkung der Ascorbinsäure auf die Diphtherieintoxikation bei Meerschweinchen. *Dtsch. med. Wschr.* **1936 I**, 54.
- JENSEN (1): Über die Bedeutung der positiven und negativen SCHICKSchen Reaktion bei Nichtimmunisierten und mit Anatoxin immunisierten Kindern. *Msehr. Kinderheilk.* **52**, 346 (1932).
- (2) Antitoxincurve in children after active immunisation with diphtheria anatoxin with special reference to the duration of the antitoxin immunity. *Acta path. scand.* (Københ.) **10**, 137 (1933).
- SCHMIDT, FJORD-NIELSEN: Immunisierung von Kaninchen gegen Diphtherie. *Z. Hyg.* **117**, H. 2 (1934).
- JOANNIDES, PAFAGHERGHION, ANGELO: Le developpement comparé des streptocoques et des enterocoques streptococciformes sur des cultures de bacille diphtérique toxigène. *C. r. Soc. Biol. Paris* **109**, 1175 (1932).
- JOHANNSSON: Diphtherieschutzimpfung. *Hygiea* (Stockh.) **95**, 81 (1933).
- JONES and KERSHAW: The duration of passive immunity of diphtheria. *Brit. med. J.* **3803**, 969 (1933).
- JOSEPHAL: Geheiltes Kammerflattern nach Diphtherie. *Wien. Arch. inn. Med.* **26**, 15 (1937).
- JUNGBLUT and ZWEMER: Inactivation of diphtheria toxin in vivo and in vitro by crystalline Vitamin C (ascorbic acid). *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **32**, 1229 (1935).
- JÜRGENS (1): Über die Grundlagen der Diphtherieepidemiologie. *Med. Welt* **1934 I**, 249.
- (2): Die Immunitätsbildung als Wesen der Infektionskrankheiten. *Med. Welt* **1935 I**, 258, 330, 442.

- KAIRIES: Über das Ansteigen der Diphtherieuntersuchungen und die Bewältigung dieser Aufgabe durch die Tellurplatte von CLAUBERG. *Med. Klin.* **1933 I**, 709.
- KAISER, MARIUS, LODE, NIEDERWIESER, REINHARDT, SINNESBERGER: Über Diphtheriebacillenträger. Ergebnisse 2jähriger Schuluntersuchungen. *Arch. Kinderheilk.* **107**, 40 (1935).
- KÄMMERER: Diphtherieherzbehandlung. *Münch. med. Wschr.* **1935 II**, 1967.
- KATE u. STEUER: Die Diphtherie in Schlesien. *Zbl. Bakter.* **135**, 79 (1935).
- KAUERT: Beitrag zur Diphtheriebekämpfung durch kombinierte Immunisierung. *Münch. med. Wschr.* **1934 II**, 1723.
- KAYSER: Wie man in Amerika die Diphtherie bekämpft. *Z. ärztl. Fortbildg* **30**, 24 (1933).
- KELLER u. LEATHERS: Alum precipitated diphtheria-toxoid. The rapidity of immunization following one dose. *J. amer. med. Assoc.* **103**, 478 (1934).
- und HARRIS: Immunisierung von Studenten und Pflegerinnen mit Diphtherietoxoid. *J. amer. med. Assoc.* **102**, 26 (1934). *Ref. Dtsch. med. Wschr.* **1935 I**, 318.
- KEMKES: LÖFFLERScher oder CLAUBERGScher Nährboden für die bakterielle Diagnose der Diphtheriebacillen. *Dtsch. med. Wschr.* **1934 II**, 1631.
- KERN: Diphtheria immunization of allergic and nonallergic individuals by intracutaneous injection of alum-precipitated toxoid. *J. Allergy* **6**, 525 (1935).
- KHRENINGER u. GUGGENBERGER: Die Scheidenflora des Menschen und der Säugetiere und ihre Bedeutung für die Pathogenese, Epidemiologie und Loimologie der Diphtherie. *Z. Geburtsh.* **109**, 82 (1934).
- KIELHORN: Die Behandlung postinfektiöser Myokardschäden im Kindesalter. *Med. Welt* **1935 II**, 1699.
- KING and MENTEN: The influence of vitamin C level upon resistance to diphtheria toxin. I. Changes in body weight and duration of life. *J. Nutrit.* **10**, 129 (1935).
- KINNEARD: Diphtheria in the tropics. A subclinical disease in negroes. *Brit. med. J.* **1935**, Nr 3865, 201.
- KINNON, MC and ROSS: The reduction of diphtheria following three doses of toxoid. Further observations. *J. amer. med. Assoc.* **105**, 1325 (1935).
- KISS, VON: (1) Über Herzstörungen während und nach der Diphtherie. *Acta paediatr.* (Stockh.) **16**, 414 (1933).
- (2): Über die Blutungen im Verlaufe der Diphtherie. *Arch. Kinderheilk.* **98**, 193 (1933).
- (3): Ist von der Bluttransfusion im Falle von diphtherischer Herzfunktionsstörung eine günstige Wirkung zu erwarten? *Arch. Kinderheilk.* **101**, 84 (1934).
- (4): Wann soll bei Diphtherie Digitalis gegeben werden? *Klin. Wschr.* **1934 I**, 411.
- (5): Elektrokardiogramm des während Diphtherie auftretenden ADAMS-STOKESSchen Anfalles. *Z. exper. Med.* **93**, 619 (1934).
- (6): Ein geheilter Fall von an Diphtherie anschließendem Herzblock. *Z. Kinderheilk.* **56**, 136 (1934).
- (7): Wielange bedürfen Diphtheriekranke der Bettruhe? *Mschr. Kinderheilk.* **60**, H. 6 (1934).
- (8): Dauerschädigungen des Herzens nach Diphtherie. *Z. Kinderheilk.* **57**, 284 (1935).
- (9): Über diphtheritische Herzstörungen. *Z. Kreislaufforsch.* **28**, 753 (1936).
- u. HORANYI-HECHST: Über das histologische Verhalten der Vasomotorenzentren bei Diphtherietod. *Jb. Kinderheilk.* **143**, 363 (1934).
- u. KULCSÁR: Die Veränderungen des Gesamtkohlehydratgehaltes des Herzmuskels auf Wirkung des Diphtherietoxins. *Z. Kinderheilk.* **56**, 465 (1934).
- KISSKALT, KHRENINGER-GUGGENBERGER, SEISER: Zur Pathogenese und Epidemiologie der Diphtherie. *Münch. med. Wschr.* **1933 I**, 801.
- KLEINSCHMIDT (1): Sepsis im Kindesalter. *Jkurse ärztl. Fortbildg* **1933**, H. 6, 2.
- (2): Zur Epidemiologie und Therapie der Diphtherie. *Münch. med. Wschr.* **1934 I**, 383.
- (3): Die Rolle des Antitoxins bei der Entstehung, dem Verlauf und der Heilung der Diphtherieerkrankten. *Dtsch. med. Wschr.* **1934 I**, 779.
- (4): Die Serumtherapie der Diphtherie. *Münch. med. Wschr.* **1935 II**, 1143.
- (5): Die Serumtherapie der Diphtherie. *Zbl. Bakter. I Orig.* **135**, 38 (1935).
- (6): Achtung! Diphtherie! Gefahr in Verzug. *Med. Welt* **1936 I**, 262, 337, 443, 642, 673, 711, 743.

- KNOPP: Über die Behandlung der Diphtherie mit Targesinlösung. *Med. Welt.* **1935 I**, 19.
- KÖBNER: Die Lymphocytenkurve als Mittel zur Beurteilung des Diphtherie-Krankheitsverlaufes. *Med. Welt* **1932 II**, Nr 30.
- KOCHMANN u. STEINBACH: Die Diphtherie in Chemnitz 1924—1932. *Jb. Kinderheilk.* **144**, 334 (1935).
- KOLLATH: Gibt es bei „maligner Diphtherie“ anaerobe Diphtheriebacillenstämmе? *Münch. med. Wschr.* **1934 II**, 1577.
- KOLLE (1): Über Forschung auf dem Gebiete der experimentellen Therapie. *Dtsch. med. Wschr.* **1934 I**, 3.
- (2): Über Diphtherieschutzimpfung. *Schweiz. med. Wschr.* **1935 I**, 532.
- u. PRIGGE (1): Über Diphtherieschutzimpfung und die Wertbestimmung der Impfstoffe. *Dtsch. med. Wschr.* **1934 II**, 1227.
- — (2): Sind die Neutralisations- und Flockungsgeschwindigkeiten der Diphtheriesera von Einfluß auf die Heilwirkung? *Arb. Staatsinst. exper. Ther. Frankf.* **1934**, H. 29, 1.
- — (3): Über die Beziehung von Flockungs- und Bindungsavidität zur Heilkraft der Diphtheriesera und über das Versagen der Serumtherapie. *Münch. med. Welt* **1934 I**, 884.
- — (4): Wertbestimmung der Diphtherieimpfstoffe im Tierversuch. *Verh. wiss. Woche Frankfurt a. M.* **1935 III**.
- KORSTZA: Diphtheria immunization. *J. of Pediatr.* **7**, 662 (1935).
- KOSTYAL, VON u. PEUKERT: Untersuchungen über den Wasserhaushalt bei akuten Erkrankungen der Tonsillen. *Z. Kinderheilk.* **52**, 647 (1932).
- KRAMAR u. BLASZÓ: Die Strychninbehandlung der postdiphtherischen Lähmungen. *Arch. Kinderheilk.* **103**, 142 (1934).
- KRAUS: Zur postdiphtherischen Oesophagusstenose. *Med. Klin.* **1933 I**, 351.
- KRÖNIG: Zur Kenntnis der diphtherischen Polyneuritis. *Jb. Kinderheilk.* **135**, 113 (1932).
- KURZINSKY: Silargetten bei Diphtherie und Anginen. *Dtsch. med. Wschr.* **1934 I**, 795.
- KYLIN: Über die Bindung der Tetanus- und Diphtherietoxine an die Bluteiweißkörper. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **177**, 93 (1934).
- LAHR: Zur Frage zeitlich verschiedener Anfälligkeit gegenüber unspezifischen Infekten nach Diphtherie. *Z. Kinderheilk.* **58**, 232 (1936).
- LANE: Trends in diphtheria mortality. *Publ. Health Rep.* **1933**, 473.
- LANGER (1): 50 Jahre Diphtherieproblem im Prager Deutschen Kinderhospital. *Med. Klin.* **1934 II**, 1153.
- (2): Geschwistererkrankungen und Heimkehrfälle bei der Diphtherie. *Med. Klin.* **1935 I**, 382.
- LASCH u. TRIEGER: Experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung des Kohlenhydratgehaltes im Herzmuskel. II. *Cardiaca. Z. exper. Med.* **88**, 588 (1933).
- LAUB: Über das Vorkommen von Pseudodiphtheriebacillen im Speichel von Menschen und die Frage der Umwandlung solcher Pseudodiphtheriebacillen in echte Diphtheriebacillen. *Arch. f. Hyg.* **112**, 222 (1934).
- LAUBER: Die Beeinflussung aktiver Infektion durch Vitamine. *Bruns' Beitr.* **158**, 633 (1933).
- LAUSECKER: Autoinfektion bei Diphtheriebacillenträgern. *Münch. med. Wschr.* **1934 I**, 213.
- LEACH, JENSEN, PÖCH: Aktive Schutzimpfung gegen Diphtherie mittels einer einzigen Injektion von hochgereinigtem Formoltoxoid + Al(OH)<sub>3</sub>. *Dtsch. med. Wschr.* **1935 I**, 793.
- u. PÖCH: SCHICK-Test, Antitoxintiter und Diphtherieempfindlichkeit. *Wien. klin. Wschr.* **1935 I**, 271.
- LEETE, MASON, MACLEOD, MORRISON: Diphtheria in Hull and its relation to bacteriological type. *Lancet* **1933 II**, 1141.
- LEMÉTAYER: Recherches comparatives sur l'augmentation de la production de l'antitoxine tétanique où diphtérique et l'hyperleucocytose provoquée par addition à l'antigène de substances non spécifiques. *C. r. Soc. Biol. Paris* **112**, 1677 (1933).
- LENTZ u. JANZON: Die Tätigkeit der preußischen Medizinalbeamten in der Seuchenbekämpfung. *Z. Med. beamte* **46**, 394 (1933).
- LEREBoullet, GOURNAY, DONATO: La fonction rénale dans la diphtérie. *Ann. Med.* **29**, 547 (1931).
- LESNÉ et ZADOC-KAHN: Valeur pratique de l'électrocardiographie au cours de la diphtérie. *Rev. franç. Pédiatr.* **9**, 454 (1933).
- CISINE, BRISKAS: Contribution à l'étude du métabolisme du phosphore au cours des angines diphtériques. *C. r. Soc. Biol. Paris* **109**, 430 (1932).

- LEVADITI, LOISEAU, PAÏC, PHILIPPE, HABER: Etude de la toxine diphtérique par le spectre d'absorption. C. r. Soc. Biol. Paris **116**, 609 (1934).
- LEVESQUE: A propos de la diphtérie chez les vaccinés. Bull. méd. **1933**, 21.
- LICHTENSTEIN: Zur Frage der Serumdosierung bei der Behandlung von maligner Rachen-diphtherie. Z. Kinderheilk. **51**, 755 (1931).
- LIMPER: Über Lokalbehandlung der Diphtherie zur Verhütung von Bacillendauerausscheidern. Dtsch. med. Wschr. **1936 II**, 1303.
- LÖHR: Über Kreislaufanaleptica. Med. Welt **1936 II**, 1319.
- LOOK (1): Klinischer Beitrag zur Theorie der Diphtherieserumwirkung. Inaug.-Diss. Berlin 1934.
- (2): Das Verhalten von Kranken nach lymphoidzelliger Angina gegenüber Diphtherie und sonstigen Infektionen. Med. Klin. **1935 II**, 915.
- LORENTZ: Eine Erklärung zur Diphtherieimmunität. Münch. med. Wschr. **1933 II**, 1388.
- LORENZ (1): Die Bedeutung des Diphtherieantitoxins für die Immunität gegen Diphtherie. Z. Kinderheilk. **55**, 282 (1933).
- (2): Zur Behandlung der malignen Diphtherie. Münch. med. Wschr. **1934 I**, 735.
- (3): Beiträge zur Epidemiologie und Klinik der malignen Diphtherie. Klin. Wschr. **1934 I**, 212.
- u. HASSMANN: Unspezifische Begleiterkrankungen in der Rekonvaleszenz serumbehandelter Diphtheriepatienten. Klin. Wschr. **1936 I**, 235.
- LYMAN and KING: The effect of diphtheria toxin on the vitamin C content of guinea pig tissues. J. of Pharmacol. **56**, 209 (1936).
- MACLEAN: Sodium chloride in diphtheria. Lancet **1936 II**, 129.
- MADSEN: The course of the passive immunity after treatment with antidiphtheria horse serum in rabbits and in man. (Preliminary report.) Acta path. scand. (Københ.) **13**, 103 (1936).
- MAGRASSI: Contributo sperimentale allo studio dell'immunita locale antitossica. I. Immunita antidifterica. Boll. Ist. sieroter. milan. **13**, 600 (1934).
- MAKI (1): Experimental studies of postdiphtheric paralysis. I. Electrical excitability of rabbits when injected with diphtheriebacilli and its toxin as well as with diphtheroid bacilli. J. of orient. Med. **18**, 1 (1933).
- (2): II. Observation of the galvanic electrical excitability of peripheral nerves and cerebro-spinal fluid. J. of orient. Med. **18**, 13 (1933).
- (3): III. Patholo-histological examination of the influence of diphtheric bacilli, its toxin and diphtheroid bacilli upon central nervus system. J. of orient. Med. **18**, 16 (1933).
- MARCIALIS (1): La profilassi antidifterica con dose unica di anatossina. Studi sassar. II **10**, 539 (1932).
- (2): Il problema della vaccinoprofilassi antidifterica. Ricerche sul comportamento della reazione di SCHICK e della prova di RÖMER. Studi sassar. **11**, 517 (1933).
- MAROTTI: La enzimoreazione nella difterite. Ann. Ist. Maragliano **2**, 187 (1932).
- MARTINI: Ein Nachwort zur Alsterdorfer Diphtherieepidemie. Med. Klin. **1934 I**, 128.
- MASCHHAUPT: Erfahrungen in der Gemeinde Haarlem mit der Immunisierung gegen Diphtherie und Scharlach während des Zeitraumes 1929—33. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1934**, 1123.
- MAUTNER: Bleibende Herzschädigung und Reizleitungsstörung nach Diphtherie. Med. Klin. **1934 I**, 669.
- MAYER: Eine Verbesserung der NEISSERSchen Diphtheriebacillenfärbung. Med. Welt **1934 I**, 259.
- MAYFIELD: Interference in the SCHICK test by diphtheria antitoxin injection in the human subject. Brit. med. J. **1934**, Nr 3855, 938.
- MAYR-WEBER: Über unsere Erfahrungen der Diphtheriebekämpfung mit der LÖWENSTEIN-schen Diphtherieschutzsalbe. Med. Klin. **1933 II**, 1715.
- MEERSEMAN, FRIESS, RENARD: La diphtérie chez les sujets à réaction de SCHICK négative. Réaction de SCHICK et taux antitoxique des humeurs. C. r. Soc. Biol. Paris **112**, 185 (1933).
- et RENARD: La diphtérie chez les sujets à réaction de SCHICK négative. Réaction de SCHICK et maladies infectieuses intercurrentes. C. r. Soc. Biol. Paris **117**, 936 (1934).
- MELNIK, PALANT, MITELMAN: Einmalige Schutzimpfung gegen Diphtherie mit precipitiertem Anatoxin. Vrač. Delo (russ.) **1934**, Nr 1. Ref. Dtsch. med. Wschr. **1935 I**, 200.

- MENTON: Some immunological aspects of the cure and prevention of diphtheria. *Brit. med. J.* **1935**, Nr 3892, 246.
- MESSELOFF and KARSH: Antitoxin content of the blood-serum of children with negative reactions to the SCHICK test. *Amer. J. Dis. Childr.* **44**, 999 (1932).
- MESSER: Beitrag zur Nebennierenrindentherapie bei Diphtherie. *Dtsch. med. Wschr.* **1936 II** 1131.
- MEYER, A.: Zur Entkeimung der Diphtheriebacillenträger mit Pyoktannin. *Med. Klin.* **1935 I**, 87.
- MEYER, FR.: Neue Wege der Diphtherieserumtherapie. *Zbl. inn. Med.* **1933**, Nr 40, 882.
- MEYER, HANS: Bemerkungen eines Theoretikers zur Diphtheriebehandlung. *Schweiz. med. Wschr.* **1936 I**, 10.
- MEZEY: Coramin und Calciocoramin als Herzmittel. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1176.
- MODRY: Diphtheriebekämpfung mit der LÖWENSTEINSCHEN Schutzsalbe in der Landpraxis. *Med. Klin.* **1933 II**, 1177.
- MOGGI (1): Bacilli difterici e pseudodifterici nel naso del lattante. *Riv. Clin. pediatr.* **31**, 413 (1933).
- (2): Morbilità e mortalità per difterite e fattori individuali. *Riv. Clin. pediatr.* **31**, 1055 (1933).
- MOLINARI: Ricerca dei portatori difterici sani. *Giorn. Batter.* **13**, 365 (1934).
- MÖLLERS: Die Erfahrungen mit der Diphtherieschutzimpfung in Belgien. *Reichsgesdh.bl.* **1934**.
- MOMMSEN (1): Hämatologischer Beitrag zum Problem der malignen Diphtherie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **175**, 345 (1933).
- (2): Zum Problem der malignen Diphtherie. Hämatologische Untersuchungen. *Dtsch. med. Wschr.* **1933 I**, 960.
- MÖRCH: Über gereinigtes und konzentriertes Serum gegen Diphtherie. *Zbl. Bakter. I Orig.* **123**, 297 (1932).
- MOURIQUAND, SÉDALLIAN, COEUR: (1) Intoxication diphtérique et acide ascorbique des surrenales. (Recherches expérimentales et indications thérapeutiques. *Presse méd.* **1935 II**, 2113.
- — — (2): Immunité antidiphtérique et dystrophies irréversibles par carence. *Rev. d'Immun.* **2**, 145 (1936).
- MUCHA u. HOCK: Zur Epidemiologie der Diphtherie. *Čas. lék. česk.* **1934**, 484.
- MÜHLENKAMP: Über die nervösen Komplikationen bei Diphtherie. *Klin. Wschr.* **1934 II**, 1424.
- MÜLLER, E. A.: Die Herz- und Kreislaufwirkung des Cardiazols. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 233.
- MÜLLER, O.: Die Diphtheriewelle in den Ruhrmündungsstädten. *Zbl. Bakter. I Orig.* **135**, 75 (1935).
- MÜLLER, W.: Harnstoffablagerung im Gehirn bei Diphtherie. *Virchows Arch.* **297**, 141 (1936).
- u. JACOBI: Der Zusammenhang zwischen Hirnschwellung und cerebralen Erscheinungen bei der toxischen Diphtherie. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 819.
- MURRAY: A note on the stability of the gravis, hitis and intermediate types of C diphtheriae. *Brit. J. exper. Path.* **16**, 532 (1935).
- MURTAS, DE: La funzionalità renale nella difterite. *Riv. Clin. pediatr.* **33**, 327 (1935).
- NASH: The present position of diphtheria immunization. *J. State Med.* **42**, 522 (1934).
- NEILL, SUGG, RICHARDSON, MOSLEY, GASPARI: The individual as a factor in diphtheria immunity. IV. Adult persons with high "natural levels" of antitoxin. *Amer. J. Hyg.* **21**, 571 (1935).
- NELIS (1): La vaccination antidiphtérique par la voie cutanée. *Rev. d'Hyg.* **54**, 729 (1932).
- (2): Nouvelle contribution à l'examen de la durée de l'immunisation antidiphtérique par la vaccination à l'anatoxine. *Rev. d'Hyg.* **56**, 206 (1934).
- (3): Nouvelles recherches sur les variations saisonnières de la réaction de SCHICK. *C. r. Soc. Biol. Paris* **115**, 1178 (1934).
- et VAN DEN BRANDEN: La vaccination antidiphtérique par l'anatoxine exerce-t-elle une influence quelconque sur la santé du sujet vacciné? *Rev. d'Immun.* **2**, 190 (1936).
- et PICARD: Contribution à l'étude de l'anatoxine diphtérique; son influence sur le rein normal et sur le rein pathologique. *Rev. belge Sci. méd.* **4**, 333 (1932).
- e REPETTO: La vaccinazione antidifterica per la via cutanea. *Ann. Igiene* **43**, 32 (1933).

- NEUMANN: Erfahrungen mit Betaxin (Vitamin B<sub>1</sub>) in der Neurologie. Münch. med. Wschr. **1935 II**, 1959.
- NICOLLE: Vaccinations antidiphthériques pratiquées à Tunis aus moyen de deux injections d'anatoxine titrant 20 unités antigènes. C. r. Soc. Biol. Paris **113**, 1467 (1933).
- NISSEN: Ein Fall von Magendiphtherie. Med. Rev. **49**, 303 (1932).
- u. VOGELSANG: Chronische vaginale Diphtheriebacillenhafung als Ursache mehrerer kleinerer Epidemien. Med. Rev. **50**, 256 (1933).
- NITSCH: Beitrag zum Studium des Verwendungsstoffwechsels der Diphtheriebacillen in synthetischen Nährböden (nach BRAUN). Z. Kinderheilk. **54**, 470 (1933).
- NOETEL: Über Diphtheriebekämpfung. Med. Klin. **1935 I**, 607, 642.
- NORDENSKJÖLD, v.: Akuter Kehlkopfkrupp und Luftkörperwechsel. Arch. Kinderheilk. **98**, 211 (1933).
- NORDWALL: Scarlet fever and diphtheria in tonsillectomized children. Acta paediatr. (Stockh.) **15**, 339 (1934).
- NOWAK: Über Blutgruppen und die Empfänglichkeit für Diphtherie und Scharlach. Z. Rassenphysiol. **6**, 136 (1933).
- NYFELDT u. VIMTRUP: Gastritis acuta bei Diphtheria faucium. Acta med. scand. (Stockh.) **78**, 447 (1932).
- OFTEDAL: Entwicklung einer Diphtherieepidemie. Norsk Mag. Laegevidensk. **94**, 1337 (1933).
- OTTO, E.: Über elektrographische Untersuchungen bei Diphtheriekranken und über Behandlungsergebnisse. Hippocrates **6**, 668 (1935).
- OTTO, H.: Die Behandlung der Diphtherie mit Ascorbinsäure. Klin. Wschr. **1936 II**, 1510.
- OTTO, R.: Zufälle bei der Diphtherieschutzimpfung. Dtsch. med. Wschr. **1933 I**, 815.
- OTTO u. BLUMENTHAL: Untersuchungen über die Wirkung und Wertbestimmung von Diphtherieformoltoxoiden. Med. Klin. **1932 II**, 962.
- OXENIUS (1): Über Vulvitis diphtherica und andere Diphtheriefragen. Kinderärztl. Prax. **5**, 251 (1934).
- (2): Über die extratonsilläre Lokalisation des diphtherischen Primäraffektes. Dtsch. med. Wschr. **1935 II**, 1803.
- PARADE: Herzkomplikationen bei Diphtherie. Med. Klin. **1936 I**, 441.
- u. PETERSEN: Elektrokardiographische Beobachtungen bei Diphtherie. Jb. Kinderheilk. **145**, 22 (1935).
- PARISH (1): Immunisation of tuberculous children against diphtheria with formol toxoid. Lancet **1933 I**, 1063.
- (2): Immunization against diphtheria with alum-precipitated toxoid (A.P.T.). Brit. med. J. **1936**, Nr 3917, 209.
- ELSIE, WHATLEY, O'BRIEN: Bacillus diphtheriae, gravis and mitis. Brit. med. J. **1932**, Nr 3750, 915.
- and WRIGHT: The SCHICK test and active immunisation in relation to epidemic diphtheria, Lancet **1935 I**, 600.
- PARISOT, MELNOTTE, ENGEL: Huit années de prophylaxie antidiphthérique au préventorium de Flavigny (Meurthe-et-Moselle) (1927—1935). Ses étapes — ses résultats. Rev. d'Immun. **1**, 501 (1935).
- PASCHLAU: Ein neuer Weg zur Behandlung der Diphtheriebacillenträger. Dtsch. med. Wschr. **1935 I**, 791.
- u. SUDHUES: Möglichkeiten und Grenzen der Diphtherieserumwirkung. Klin. Wschr. **1936 I**, 145.
- PATTERSON: Diphtheria immunization in a school. Brit. med. J. **1934**, Nr 3853, 855.
- PERELLI e MARIANI: Studio morfologica culturale e biologico di vari stipti di bacilli differici. Boll. Ist. sieroter. milan. **13**, 591 (1934).
- PERNICE: Experimentelle Studien zur Frage nach der Art der im Diphtherieheilserum wirksamen Antikörper mit besonderer Berücksichtigung der Rolle des Komplements bei der experimentellen Diphtherieerkrankung. Inaug.-Diss. Marburg 1933.
- PESCH: Vorkommen, Unterscheidung und experimentelle Umwandlung der drei Diphtheriebakterientypen. Klin. Wschr. **1936 II**, 1202.
- u. DAHR: Diphtheriebakteriennachweis durch Anreicherung (PESCH und KRÄMER) oder durch direkte kulturelle Methode (CLAUBERG III)? Zbl. Bakter. I Orig. **135**, 50 (1935).

- PETERS: The diagnosis and treatment of malignant diphtheria. *Brit. med. J.* **1935** Nr 3872, 585.
- PETERSEN: Ein Fall von maligner Diphtherie mit marantischer Herzthrombose. *Klin. Wschr.* **1934 II**, 1069.
- PINTOZZI: Vaccinazioni antidifteriche. Risultati e deduzioni sulle reazioni di SCHICK in alcuni istituti di Firenze. *Riv. Clin. pediatr.* **30**, 1318 (1932).
- POHLEN (1): Die Bewegung der Erkrankungs- und Sterbefälle an Diphtherie in den Jahren 1923—1933 im Deutschen Reich. *Reichsgesetzbl.* **1933**, H. 4, 63.
- (2): Die Bewegungen der Erkrankungen an Diphtherie, Scharlach und Kinderlähmung im Deutschen Reich in den Jahren 1933 und 1934. *Gesd. u. Erziehg* **47**, 305 (1934).
- (3): Der Stand und die territoriale Gliederung der Diphtheriemorbidität im Deutschen Reich 1933/34. *Dtsch. med. Wschr.* **1935 I**, 58.
- (4): Die Vollständigkeit in der Erfüllung der sanitätspolizeilichen Anzeigepflicht von Diphtherieerkrankungen im Deutschen Reich. *Dtsch. med. Wschr.* **1936 II**, 1297.
- POINSO: Le sang dans la diphtérie maligne. *Sang* **9**, 26 (1935).
- POLONYI (1): Einfluß des C-Vitamins auf den Krankheitserreger der Diphtherie. *Wien. med. Wschr.* **1935 I**, 685.
- (2) Fälle von seltener Lokalisation des Diphtherieerregers. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 647.
- PONTANO: Dati sperimentali e clinici sul valore profilattico e curativo del siero antidifterico. *Policlinico sez. med.* **38**, 477 (1931).
- PONTIERI: Dati epidemiologici sulla difterite all'ospedale dei contagiosi di Milano 1905—1932. *Pediatr. Riv.* **43**, 275 (1935).
- POULAIN (1): Vaccination antidiphtérique dans la population scolaire d'une grande ville. *Bull. Acad. Méd. Paris*, III. s. **107**, 914 (1932).
- (2): La vaccination antidiphtérique par l'anatoxine de RAMON et la prophylaxie de la diphtérie dans une grande ville. *Rev. d'Hyg.* **56**, 401 (1934).
- (3): Resultats de six années de vaccination antidiphtérique par l'anatoxin de RAMON dans la population scolaire d'une grande ville. *Rev. d'Immun.* **1935**, 2.
- (4): Epidémiologie de la diphtérie dans une grande ville dont la population enfantine a été en partie vaccinée. Vers la vaccination antidiphtérique obligatoire. *Bull. Acad. Méd. Paris*, III. s. **115**, 396 (1936).
- PÖSCH u. LEACH (1): Über Diphtherieprophylaxe durch aktive Immunisierung. *Wien. klin. Wschr.* **1934 II**, 998.
- (2): Über Beziehungen zwischen SCHICK-Test, Antitoxintiter und Diphtherieempfänglichkeit. *Wien. klin. Wschr.* **1935 I**, 271.
- POVITZKY, EISNER, JACKSON: Effectiveness of standard diphtheria antitoxin against all types of diphtheria infection. *J. inf. Dis.* **1933 II**, 246.
- Preußisches Ministerium des Inneren: Richtlinien zur aktiven Diphtherieschutzimpfung. *Rd.Erl.d.R.u.Pr.M.d.I.* 15. Juni 1935.
- PRIGGE (1): Über den Toxongehalt des Diphtheriegiftes. II. Mitt. (Zugleich ein Beitrag zur Theorie der Toxinmessung.) *Z. Immunforsch.* **81**, 185 (1934).
- (2): Zur Diphtheriefrage. I. Die Schutzimpfung gegen Diphtherie. *Med. Welt* **1935 II**, 1352.
- (3): Aktive Immunisierung. *Zbl. Bakter. I Orig.* **135**, 26 (1935).
- PRŮŠEK: Prager Immunisierung gegen Diphtherie und ihre Ergebnisse. *Věstn. Min. veř zdrav.* **1934**, 148.
- PÜSCHEL: Harnstoffzersetzung als Unterscheidungsmerkmal zwischen Diphtherie- und Pseudodiphtheriebakterien. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 375.
- RAMON (1): Sur l'irréversibilité du processus de transformation des toxines diphtérique et tétanique en anatoxines. *C. r. Soc. Biol. Paris* **113**, 373 (1933).
- (2): De l'immunisation expérimentale au moyen de bacilles diphtériques vivants. Etude comparative du pouvoir pathogène et du pouvoir immunisant du bacille diphtérique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **117**, 952 (1934).
- (3): Sur l'immunisation antidiphtérique expérimentale au moyen de bacilles diphtériques vivants. *C. r. Acad. Sci. Paris* **199**, 985 (1934).
- (4): Les progrès récents dans la vaccination par l'anatoxine diphtérique. Vaccination au moyen de deux injections d'anatoxine diphtérique titrant au moins XX unités antigènes. *Presse méd.* **1934 I**, 513.

- RAMON (5): Les anatoxines et leurs applications. Roma reale Accad. Ital. **12** (1934).
- (6): Dix années d'application de l'anatoxine diphtérique à la vaccination antidiphtérique. Résultats, progrès, conditions de la prophylaxie générale de la diphtérie. Bull. Acad. Méd., III. s. **111**, 304 (1934).
- (7): La vaccination antidiphtérique et la vaccination antitétanique au moyen des anatoxines spécifiques et les vaccinations associées dans la pratique. Rev. d'Immun. **1**, 37 (1935).
- et DEBRÉ: La vaccination antidiphtérique par l'anatoxine. Résultats tentatives de modification de la méthode. Presse méd. **1932 I**, 545.
- — GILBRIN: Etude des propriétés biologiques des bacilles diphtériques prélevés chez des sujets malades, au cours de la maladie et pendant la convalescence, ainsi que chez les porteurs de germes sains. C. r. Soc. Biol. Paris **116**, 905 (1934).
- — UHRV (1): Paralyse diphtérique expérimentale et immunité antitoxique active. C. r. Soc. Biol. Paris **110**, 42 (1932).
- — — (2): Recherches sur la fixation de la toxine diphtérique sur les centres nerveux dans la paralysie diphtérique expérimentale. C. r. Soc. Biol. Paris **112**, 1188 (1933).
- — — (3): La paralysie diphtérique expérimentale. Ann. Inst. Pasteur **1934 I**, 5.
- — — (4): Sur les paralysies diphtériques. Presse méd. **1934 II**, 2037.
- — BERNARD: Le sort de l'antitoxine diphtérique chez les sujets traités par le sérum antidiphtérique. C. r. Soc. Biol. Paris **114**, 1089 (1933).
- et DJOURICHTCH (1): Sur le pouvoir immunisant de l'anatoxine diphtérique apprécié par la résistance à l'infection des animaux vaccinés et par le dosage de l'antitoxine dans le serum de ces animaux. C. r. Soc. Biol. Paris **113**, 996 (1933).
- — (2): L'infection mixte streptodiphtérique. Recherches expérimentales. Ann. Inst. Pasteur **53**, 325 (1934).
- et EREER (1): De la présence de l'antitoxine diphtérique d'origine naturelle, chez le singe. C. r. Acad. Sci. Paris **197**, 1701 (1933).
- — (2): Sur l'immunité antidiphtérique naturellement acquise et sur l'infection diphtérique occulte chez le singe. C. r. Soc. Biol. Paris **116**, 726 (1934)
- et NÉLIS: Recherches sur l'immunité antidiphtérique naturelle chez différentes peuplades du Congo Belge. Rev. d'Immun. **1**, 431 (1935).
- TIMBAL, NÉLIS (1): De la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine. (Résultats obtenus en Belgique.) Office internat. Hyg. publ. Paris **1933**.
- — — (2): Résultats obtenus dans la vaccination antidiphtérique au moyen de deux injections d'une anatoxine naturellement riche en unités antigènes. C. r. Soc. Biol. Paris **112**, 543 (1933).
- RANDERATH: Beitrag zur Frage der Pathogenese von Nierenblutungen bei der Diphtherie. Zbl. Path. **59**, 193 (1934).
- RASCHDORFF: Lichtwirkung und Diphtherie. Dtsch. med. Wschr. **1935 II**, 1441.
- RAU: Klinische Erfahrungen bei der Königsberger Diphtherieepidemie bei Kindern. Klin. Wschr. **1935 II**, 1558.
- RAUSCHER: Die Wirkung des Nebennierenrindenhormons auf die Arbeit des Herzens. Z. exper. Med. **98**, 1 (1936).
- RAVASINI: Immunizzazione antidifterica con trattamento associato di anatoxina e antitossina. Pediatr. Riv. **42**, 1052 (1934).
- RECKZEH: Angina bei einem Diphtheriebacillenträger. Berufskrankheit im Sinne des Gesetzes? Med. Welt **1934 I**, 53.
- REGNIERS et DE VLEESCHOUWER: Influence de la toxine diphtérique sur la régulation réflexe vasosensible de la pression artérielle. C. r. Soc. Biol. Paris **114**, 1394 (1933).
- REH (1): La cutireaction à la toxine diphtérique. Evolution, technique et interprétation. Rev. méd. Suisse rom. **54**, 544 (1934).
- (2): Die Kutisreaktion mit Diphtherietoxin. Versuch einer Vereinfachung der SCHICK-Reaktion. Schweiz. med. Wschr. **1934 I**, 513.
- (3): La cuti-réaction à la toxine diphtérique. Sa valeur et ses indications. Ann. Inst. Pasteur **55**, 380 (1935).
- REICHE (1): Die Altersdisposition zur Diphtherie. Med. Klin. **1932 I**, 73.
- (2): Zur Epidemiologie, Klinik und Therapie der Diphtherie. Z. klin. Med. **123**, 211 (1933).

- REICHE (3): Betrachtungen zur Epidemiologie der Diphtherie und des Scharlachs. *Z. klin. Med.* **125**, 584 (1933).
- Reichsgesundheitsamt: Stellungnahme des Reichsgesundheitsamtes zur Frage der Diphtherieschutzimpfung. *Reichsgesdh.bl.* **1935**, Nr 30, 645.
- REIMANN: Zur pathologischen Anatomie der malignen, toxischen Diphtherie. Inaug.-Diss. Halle 1933.
- REINECK: Bedeutung und Behandlung der Diphtheriebacillenträger. *Münch. med. Wschr.* **1934 I**, 587.
- RIETSCHEL (1): Über Diphtherietherapie. *Med. Welt* **1933 I**, Nr 11.
- (2): Die Diphtherieheils Serumbehandlung in der Praxis. *Münch. med. Wschr.* **1933 II**, 1927.
- (3): Ist das Diphtherieserum wirklich bei der Diphtherie nutzlos? (Sammelreferat.) *Med. Klin.* **1934 I**, 518.
- (4): Zur Prophylaxe und Therapie der Diphtherie. *Gesdh. u. Erziehg* **47**, 324 (1934).
- RISHOU: Régimes alimentaires croissance et immunité antidiphthérique chez le cobaye. *C. r. Soc. Biol. Paris* **115**, 1595 (1934).
- RITROSSA: Sulla immunizzazione combinata attiva e passiva nelle infezioni tetanica e difterica. *Pediatr. Riv.* **42**, 1411 (1934).
- e HIRSCH: Modificano i leucociti umani la tossina difterica. *Ann. Igiene* **45**, 221 (1935).
- RIITERSKAMP: Experimentelle Untersuchungen zum Problem der Störungen des Kohlehydratstoffwechsels bei Diphtherie. *Z. exper. Med.* **91**, 565 (1933).
- ROBINS: Diphtheria prevention in Charleston, West Virginia. *Amer. J. publ. Health* **1934 I**, 588.
- ROBINSON and MARSHALL: Investigations on the gravis, mitis and intermediate types of bacilli diphtheriae and their clinical significance. *J. of Path.* **38**, 73 (1934).
- ROSSI: Controlli sulla efficacia e sulla durata della immunizzazione da vari metodi di vaccino-profilassi antidifterica. *Clin. pediatr.* **14**, 601 (1932).
- RUELLE (1): Etude expérimentale des sérums antidiphthériques parisiens et bruxellois. *Presse méd.* **1933 II**, 1383.
- (2): Recherches sur la paralysie diphtérique expérimentale. *Ann. Inst. Pasteur* **54**, 185 (1935).
- RUMBAUER: Über die Behandlung der Diphtheriebacillenträger mit lokaler Anwendung von Neosalvarsan. *Fortschr. Ther.* **9**, 737 (1933).
- SAGGESE: Contributo allo studio della reazione di SCHICK e della vaccinazione profilattica antidifterica. *Riv. Clin. pediatr.* **30**, 865 (1932).
- SÀLAT: Zur kombinierten Serum-Silargettenbehandlung der Diphtherie. *Münch. med. Wschr.* **1934 II**, 1768.
- SALUS: Zur Epidemiologie und Prophylaxe der malignen Diphtherie. *Med. Klin.* **1932 I**, 509.
- SANDRAS, LE MER, CHANZY: Deux années de vaccination associé T.A.F. — Anatoxine diphtérique en milieu militaire. *Rev. d'Hyg.* **56**, 510 (1934).
- SAUNDERS (1): Observations on the use of alum-toxoid as an immunising agent against diphtheria. *Lancet* **1932 II**, 1047.
- (2): The reactions with alum-toxoid in diphtheria prophylaxis. *Lancet* **1933 I**, 791.
- SCARPA: Vaccinazione antidifterica mediante una sola iniezione di anatossina RAMON. *Riv. Clin. pediatr.* **31**, 282 (1933).
- SCHAFERSTEIN, TUREZKAJA, KOPOROWSKAJA, ROGOWA, SONBERG, GALPERIN: Zur einmaligen Antidiphtherieimmunisierung. *Kinderärztl. Prax.* **6**, 248 (1935).
- SCHARLAU: Zur bakteriologischen Diphtheriediagnostik. *Zbl. Bakter. I Orig.* **123**, 302 (1932).
- SCHIEFF, G. u. I. P. SCHEFF: Vorl. Mitt.: Beitrag zur Frage der Diphtherietoxinproduktion. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 146.
- SCHIAPARELLI (1): Sul potere battericida del sangue verso il bacillo difterico I. *Boll. Ist. sieroter. milan.* **11**, 749 (1932).
- (2): Sul potere battericida del sangue verso il bacillo difterico II. *Pediatr. Riv.* **41**, 455 (1933).
- e CAVALLERO: Sul potere battericida del sangue in toto verso il bacillo difterico III. *Riv. Clin. pediatr.* **32**, 803 (1934).
- SCHIEFF u. WERBER: Über die 3 Typen des Diphtheriebacillus. *Dtsch. med. Wschr.* **1935 I**, 259.

- SCHILLING: Antagonismus bei Bakterien. Zbl. Bakter. I Orig. **127**, 276 (1933).
- SCHIRWINDT: Über toxische Diphtherie. Jb. Kinderheilk. **141**, 318 (1934).
- SCHLEISSNER: Der gegenwärtige Stand der Diphtherieschutzimpfung. Med. Klin. **1935 II**, 1528.
- SCHLOSSBERGER: Die Typen des Diphtheriebacillus. Zbl. Bakter. I Orig. **135**, 6 (1935).
- SCHLOSSMANN: Über primäre und sekundäre Infektion der unteren Luftwege mit Diphtheriebacillen. Z. Hyg. **115**, 259 (1933).
- SCHMIDT, H.: Die heutigen Methoden der Diphtheriebekämpfung. Sonderabdruck aus Med. u. Chem. I. G. Farben **1933**.
- SCHMIDT, S.: Studien über den Einfluß verschiedener aliphatischer und aromatischer Verbindungen auf das Diphtherietoxin. Biochem. Z. **256**, 158 (1932).
- u. FJORD-NIELSEN: (1): Sur l'importance de la nourriture pour le développement de l'immunité antidiphthérique chez le cobaye. Acta path. scand. (Københ.) **11**, 127 (1934).
- — (2) Différence entre les pouvoirs immunisants des anatoxines diphtériques purifiées. Acta path. scand. (Københ.) **11**, 371 (1934).
- — (3): Über die Relation zwischen Antitoxingehalt und Toxinresistenz der Meerschweinchen nach aktiver Immunisierung gegen Diphtherietoxin. Z. Immun.forsch. **81**, 473 (1934).
- u. JENSEN: Immunisierung von Kaninchen gegen Diphtherie. Zbl. Bakter. I Orig. **134**, 401 (1935).
- SCHNEIDER: Zur Prophylaxe der Erkrankungen an Diphtherie in Niederösterreich. Wien. klin. Wschr. **1935 I**, 746.
- SCHOLZ u. H. SCHMIDT: Über Versuche die therapeutische Wirkung antitoxischer Heilsera zu verbessern. Klin. Wschr. **1934 II**, 1084.
- SCHÖNE: Die vorübergehenden Reizleitungsstörungen und ihre Behandlung. Dtsch. med. Wschr. **1935 II**, 1309.
- SCHUBERT: Die Impfung gegen Diphtherie in der Tschechoslowakei. Dtsch. med. Wschr. **1933 I**, 967.
- SCHULTZ: (1): Zur Fortentwicklung der Therapie der Diphtherie. Münch. med. Wschr. **1934 I**, 567.
- (2): Praktische Winke zur Früherkennung, Verhütung und Frühbehandlung häufiger akuter Infektionskrankheiten. Med. Welt **1934 I**, 81, 120.
- SCHUPPLER: Zur Frage der dauernden Herzschädigung nach Diphtherie. Jb. Kinderheilk. **145**, 135 (1935).
- SCHUTOWA: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Diphtherietoxins auf die Erythropoese. Z. exper. Med. **93**, 26 (1934).
- SCHWARZ: Recenti redute sul valore dei fattori climatico-meteorologici nell'epidemiologia della difterite. Scritti med. in onore JEMMA **2**, 1171 (1934).
- u. FACHINI (1): Die BRÜCKNERSchen Klimaperioden und die Epidemiologie der Diphtherie in Europa. Z. Kinderheilk. **57**, 29 (1936).
- — (2): Zur Frage der Bedeutung der Brücknerschen Klimaperioden für die Epidemiologie der Diphtherie in Europa. Z. Kinderheilk. **57**, 182 (1936).
- SDRODOWSKI: Das moderne Problem der spezifischen Prophylaxe der Diphtherie und das Massenexperiment antidiphtherischer Impfungen in Leningrad. Arch. biol. Nauk (russ.) **35 A**, 123 (1934).
- SECKEL (1): Postdiphtherische Facialisparesie mit Facialisphänomen. Dtsch. med. Wschr. **1933 II**, 1918.
- (2): Frühdiagnostik und Frühbehandlung der Diphtherie. Med. Welt **1934 I**, 254.
- (3): Herz- und Kreislaufreflexe bei kindlicher Diphtherie. Jb. Kinderheilk. **143**, 269 (1934).
- (4): Über konstitutionelle Disposition zu schwerer Diphtherie. Jb. Kinderheilk. **145**, 117 (1935).
- (5): Erfolge mit Bluttransfusionen bei maligner Diphtherie. Med. Klin. **1935 II**, 1603.
- SÉE: Vaccination antidiphthérique au moyen de deux injections d'anatoxine à valeur antigène élevée. Rev. d'Hyg. **56**, 645 (1934).
- SIEGL (1): Zur Frage der Entstehung der Pseudoreaktion bei der Diphtherietoxinreaktion nach SCHICK. Arch. Kinderheilk. **98**, 1 (1932).
- (2): Über parallergische Erscheinungen bei Diphtherieallergie. Wien. klin. Wschr. **1932 II**, 851.

- SIEGL (3): Über spezifische Therapie und Prophylaxe bei Diphtherie und Scharlach. Wien. med. Welt **1933 II**, 1175.
- (4): Über Herdreaktionen bei der Diphtherieallergie. Arch. Kinderheilk. **103**, 223 (1934).
- (5): Bemerkungen zu der Arbeit „Intravenöse Alkoholinjektionen bei Infektionskrankheiten“ von Dr. LEO BRÜER und Dr. FRANZ DROU, Wien. med. Wschr. **1935 II**, 1225.
- (6): Über Allergie bei der Diphtherie. Wien. klin. Wschr. **1935 II**, 1127.
- u. DRACH: Weitere Erfahrungen mit der Diphtherieschutzsalbe von LÖWENSTEIN. Wien. klin. Wschr. **1934 I**, 965.
- SIGURJONSSON: Bericht über die erstmaligen Schutzimpfungen gegen Diphtherie in Island. Dtsch. med. Wschr. **1936 II**, 1301.
- SILBERSCHMIDT (1): Essais d'immunisation par inhalation. I. Diphtérie et tetanos. Ann. Inst. Pasteur **52**, 690 (1934).
- (2): Immunisierung durch Inhalation. Schweiz. med. Wschr. **1934 II**, 1089.
- SIMON: Das Problem der toxischen Diphtherie. IV. Mitt.: Weitere Untersuchungen über die Beeinflussbarkeit des Toxinbildungsvermögens von Diphtheriebacillen durch Passagen auf verschiedenen Serumnährböden. Z. Kinderheilk. **54**, 487 (1933).
- SITT: Altersdisposition bei Diphtherie und SCHICKSche Diphtherietoxinreaktion. Inaug.-Diss. Köln 1933.
- SOLÉ (1): Schnellkultur von Diphtheriebacillen. Wien. klin. Wschr. **1934 I**, 713.
- (2): Über den Schlapfals bei Diphtherie. Mschr. Kinderheilk. **63**, H. 5 (1935).
- SOLBRIG: Über den Stand der Infektionskrankheiten in Preußen in den letzten 30 Jahren. Dtsch. med. Wschr. **1934 I**, 106.
- SPARROW u. MAYZNER: Impfungen gegen Diphtherie mit durch Ultrafiltration gereinigtem und konzentriertem Anatoxin. Med. doswiadcz. i społ. (poln.) **17**, 356 (1933).
- SPASSKY et ODRINA: Recherches sur l'anatoxine diphtérique récupérée. Ann. Inst. Pasteur **52**, 308 (1934).
- SPOVERINI: Contributo allo studio dell'infezione ditterica nei vaccinati. Policlinico, sez. prat. **1932**, 1849.
- SPÖRL: Die Diphtherie der letzten Jahre in Nürnberg. Jb. Kinderheilk. **147**, 129 (1936).
- SRNETZ: Diphtherie und Scharlach. Med. Klin. **1934 I**, 331.
- STARKE: Zur Frage der Diphtherie-Immunisierung. Kinderärztl. Prax. **7**, 351 (1936).
- STEIGLER: Eine einfache Methode zur Typendifferenzierung des Diphtheriebacillus auf einer Leberextraktplatte. Münch. med. Wschr. **1936 II**, 1682.
- STOELTZNER: Immer höhere Heilserumdosen. Med. Klin. **1936 I**, 241.
- STOLTE: Die Erkrankungen des Herzens, der Blut- und Lymphgefäße. Handbuch Kinderheilk. von PFAUNDLER-SCHLOSSMANN, Bd. 3.
- STONE and HOBBY: A coccoid form of *C. diphtheriae* susceptible to bacteriophage. J. Bacter. **27**, 403 (1934).
- STRAUSS: Active immunization against diphtheria. A rapid method with a single injection. J. amer. med. Assoc. **101**, 192 (1933).
- STROÉ (1): Behandlung von Fällen mit maligner Diphtherie mittels Diphtherie- und Gasbrandserum. Dtsch. med. Wschr. **1933 II**, 1209.
- (2): Einige Beobachtungen über die maligne Diphtherie. Arch. Kinderheilk. **100**, 86 (1933).
- DRAGANESCO, CHISER: Contribution à l'étude des paralysies diphtériques (avec un cas anatomo-clinique) aggravation de ces paralysies par la maladie sérique. Arch. roum. Path. expér. **5**, 543 (1932).
- STRØM: The duration of passive immunity. Acta path. scand. (Københ.) **12**, 275 (1935).
- STUDENY: Zur Epidemiologie und Bekämpfung der Diphtherie in Steiermark. Wien. klin. Wschr. **1936 I**, 353, 390.
- SUGG, RICHARDSON and NEILL: The individual as a factor in antidiphtheria immunity. III. Amounts of natural antitoxin possessed by adult people. Amer. J. Hyg. **21**, 562 (1935).
- SÜSSMANN: Zur Bekämpfung der Diphtherie. Z. Med.beamte **46**, 113 (1933).
- MACSWEENEY: An evaluation of modern diphtheria prophylactics. Brit. med. J. **1935**, Nr 3863, 103.
- TAMAKI: Results of SCHICK tests and anatoxin immunisation in a province of Japan. Kitasato Arch. of exper. Med. **10**, 165 (1933).

- TERAO: Is flocculation (RAMON) a specific reaction between diphtheria toxin and antitoxin? Jap. J. of exper. Med. **11**, 43 (1933).
- TERNI: I primi risultati della vaccinazione antidifterica in dose unica. Ann. Igiene **42**, 589 (1932).
- THADDEA (1): Infekt und Nebennierenrinde. Klin. Wschr. **1935 II**, 1275.  
— (2): Nebennierenrindenfunktion unter klinischen und therapeutischen Gesichtspunkten. Dtsch. med. Wschr. **1936 II**, 1117, 1171.
- THELANDER: Neutralization of the SCHICK reaction by human blood. J. of Pediatr. **4**, 75 (1934).
- THOENES (1): Die Prognose der diphtherotoxischen Herz- und Kreislaufstörungen im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. **53**, 381 (1932).  
— (2): Zur Frage der aktiven Immunisierung gegen Diphtherie nach der Methode von LOEWENSTEIN. Mschr. Kinderheilk. **54**, 337 (1932).  
— (3): Das Diphtherieproblem. Jkurse ärztl. Fortbildg **1935**, H. 6, 49.
- THOMAS (1): Zur Diphtheriebehandlung. Fortschr. Ther. **10**, 653 (1934).  
— (2): Diphtherie in Duisburg. Dtsch. med. Wschr. **1934 I**, 837.  
— (3): Diphtherische Lähmungen. Münch. med. Wschr. **1934 II**, 1871.
- TIETZ: Makroskopische Diphtheriediagnose auf Blut-Tellur-SH-Agar. Dtsch. med. Wschr. **1935 I**, 834.
- TIMMERMANN, BRANDWIJK und PÉL: Die verschiedenen Typen von Diphtheriebacillen und die Klinik der Diphtherie in Holland. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1936**, 3546.
- TOMCZIK: Über die Diphtherieerkrankungen der mittels Diphtherieanatoxin immunisierten Kinder. Dtsch. med. Wschr. **1932 II**, 1884.
- TOPPER and LEADER: Effect of tonsillectomy and of adenoidectomy on immunity to diphtheria. Amer. J. Dis. Childr. **45**, 735 (1933).
- TORRANCE: The relation between vitamin A metabolism and susceptibility to diphtheria toxin. Amer. J. Hyg. **18**, 375 (1933).
- TROCH: Zur Bekämpfung der Diphtherie. Dtsch. med. Wschr. **1935 I**, 265.
- TRON: Sulla sieroterapia della difterite maligna. Riv. Clin. pediatr. **33**, 301 (1935).
- TSEN: Immunization against diphtheria and scarlet fever with combined toxoid. China med. J. **48**, 445 (1934).
- TUFT: Serum sensitiveness after toxin-antitoxin. A clinical and laboratory study. J. Allergy **3**, 235 (1932).
- UHLENHUT: Bedeutung der Heil- und Schutzserumbehandlung für die Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Med. Welt **1934 II**, 1681, 1719.
- UHLIRZ (1): Diphtherie-Scharlacherkrankungen. Bacillenträgeri. Wien. med. Wschr. **1933 I**, 701, 726.  
— (2): Zur Biologie der Diphtherieepidemien. Wien. klin. Wschr. **1934 I**, 615.
- UNDERWOOD (1): Potent formol toxoid as a diphtheria prophylactic and the interpretation of the MOLONEY test. Lancet **1934 I**, 678.  
— (2): Immunisation against diphtheria by means of a single dose of alum-precipitated toxoid. Lancet **1935 I**, 137.  
— (3): SCHICK immunity and diphtheria infection. Lancet **1935 I**, 364.
- URBAIN: De la vaccination antidiphthérique locale de la peau et des muqueuses. C. r. Soc. Biol. Paris **115**, 486 (1934).
- VEDDER: Beiträge zur Kenntnis der Züchtung und der Verbreitung des Diphtheriebacillus. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1933**, 2209.
- VLK: Massenschutzimpfungen nach RAMON. Čas. lék. česk. **1933**, 520.
- VOIGT: Familiäre Häufung von Infektionskrankheiten, Serumexanthenen und post-diphtherischen Lähmungen. Klin. Wschr. **1936 I**, 665.
- Völkerbund: Importance relative des principes maladies infectieuses de l'enfance (diphthérie, scarlatine, coqueluche, rougeole). Rapport epidemiol. de la sect. d'hyg. du secrétariat de la Soc. des Nations, Tome 13, Nr. 5/6. 1934.  
— Evolution récente de la diphthérie (Rapport epidemiol. de la sect. d'hyg. du secrétariat de la Soc. des Nations), Tome 13, p. 314. 1934.
- WADSWORTH and QUIGLEY: Studies on the purification of diphtheria toxin by ultrafiltration. Amer. J. Hyg. **20**, 225 (1934).  
— and WHEELER: The attenuation and toxin production of the diphtheria bacillus. IV. In infusion-freepepton mediums. V. In synthetic mediums. J. inf. Dis. **55**, 123 (1934).

- WAGNER: Epidemiologische und bakteriologische Untersuchungen zur Diphtheriefrage. Vortr. ärztl. Ver. Danzig, 27. Febr. 1936. Ref. Zbl. inn. Med. **57**, 299 (1936).
- WAHL: Was leistet die Röntgenbestrahlung bei der Entkeimung von Diphtheriebacillenträgern? Dtsch. med. Wschr. **1931 I**, 276.
- WALDHECKER: CLAUBERGScher Diphtherienährboden. Z. Hyg. **116** (1934).
- WALKER: One dose alum toxoid in diphtheria immunization. J. amer. med. Assoc. **103**, 227 (1934).
- WEDEKIND: Die Behandlung der malignen Diphtherie. Ther. Gegenw. **75**, 397 (1934).
- WEICHSEL: Experimentelle Studien zur Diphtherieimmunität. I. Mitteilung: Antitoxingehalt, SCHICKsche Reaktion und lokale Immunität beim Meerschweinchen. Zbl. Bakter. I Orig. **126**, 187 (1932).
- WEIGMANN u. KOEHN: Weitere Untersuchungen über die Wirkung des menschlichen Speichels auf Diphtheriebacillen. I. Mitt. Die entwicklungshemmende bis keimtötende Wirkung des Speichels auf die Diphtheriebacillentypen. Z. Hyg. **118**, 507 (1936).
- — Weitere Untersuchungen über die Wirkung des menschlichen Speichels auf Diphtheriebacillen. II. Mitt. Die Umwandlung der Diphtheriebacillentypen unter der Einwirkung des menschlichen Speichels. Z. Hyg. **118**, 516 (1936).
- WEITZ: Über die Bedeutung der Erbllichkeit bei der Entstehung des Scharlachs, der Diphtherie und der Appendicitis. Erbarzt (Sonderbeil. Dtsch. Ärztebl. **1936**, Nr 3) **3**, 8 (1936).
- WELLS (1): The origine of immunity to diphtheria in central and polar eskimos. I. A study of the throat flora. Amer. J. Hyg. **18**, 629 (1933).
- (2): The origine of immunity to diphtheria in central and polar eskimos. II. Epidemiological and serological studies. Amer. J. Hyg. **18** 656 (1933).
- WERNER: Über tabiforme Erscheinungen nach Diphtherie (Pseudotabes postdiphtherica). Dtsch. med. Wschr. **1934 II**, 1543.
- WITZLEBEN, VON: Über Pseudotabes postdiphtherica. Dtsch. Z. Nervenheilk. **136**, 64 (1935).
- WHITE and SCHLAGETER: Diphtheria toxoid. Comparative immunizing value with and without alum as indicated by the SCHICK-Test. J. amer. med. Assoc. **102**, 915 (1934).
- WIDENBAUER: Toxische Nebenwirkungen von Ascorbinsäure. C-Hypervitaminose. Klin. Wschr. **1936 II**, 1158.
- u. SARETZ: Untersuchungen über die antitoxische Wirkung von Vitamin C auf Diphtherietoxin am Menschen. Klin. Wschr. **1936 II**, 1131.
- WIEDENFELD: Epidemiologie der Diphtherie in Deutschland. Inaug.-Diss. Düsseldorf 1932.
- WIELAND: Bedeutung und Behandlung der Diphtheriebacillenträger. (Umfrage.) Kinderärztl. Prax. **3**, H. 1/3 (1932).
- WOLFF: Über Diphtherie. Münch. med. Wschr. **1933 II**, 1813.
- WOLTER (1): Das epidemische Auftreten der Diphtherie in seiner Abhängigkeit von Boden und Klima. Erg. inn. Med. **44**, 257 (1932).
- (2) Die Grundlagen der Diphtherieepidemiologie vom bakteriologischen und epidemiologischen Standpunkte. Ein Rückblick auf das Ergebnis der Diphtherieforschung in den letzten 50 Jahren. Jb. Kinderheilk **143**, 231 (1934).
- (3): Zur Frage der Bedeutung der BRÜCKNERSchen Klimaperioden für die Epidemiologie der Diphtherie in Europa. Z. Kinderheilk. **57**, 173 (1936).
- WRIGHT and RANKIN: Biological types of diphtheria bacillus and their clinical significance. Lancet **1932 II**, 884.
- WULFF: Über infektiöse Mononucleose, besonders mit Rücksicht auf die Differentialdiagnose gegen Diphtherie. Ugeskr. Läg. (dän.) **1933**, 131.
- WÜSTENBERG: Vergleichende SCHICK-Untersuchungen vor und nach einer Diphtherieschutzimpfung. Dtsch. med. Wschr. **1936 II**, 1300.
- YANNET and DARROW (1): Physiological disturbances during experimental diphtheritic intoxication. I. Bloodsugar, lactic acid and non-protein and amino-acid-nitrogen. J. clin. Invest. **12**, 767 (1933).
- — (2): Physiological disturbances during experimental diphtheritic intoxication. II. Hepatic glycogenesis and glycogen concentration of cardiac and skeletal muscle. J. clin. Invest. **12**, 779 (1933).
- and GOLDFORB: Physiological disturbances during experimental diphtheritic intoxication. III. Respiratory quotients and metabolic rate. J. clin. Invest. **12**, 787 (1933).

- YOUNG, BUNNEY, CROOKS, CUMMINGS, FORSBECK: Diphtheria studies. I. The significance of the SCHICK-Test in the adult. *Amer. J. publ. Health.* **24**, 835 (1934).
- ZAJDEL (1): Sur la purification et la condensation de l'anatoxine diphtérique par l'ultrafiltration. *C. r. Soc. Biol. Paris* **111**, 1029 (1932).
- (2): Purification et concentration de l'anatoxine diphtérique par la méthode d'ultrafiltration. Méthodes de vaccinations par l'anatoxine purifiée. *C. r. Soc. Biol. Paris* **116**, 239 (1934).
- ZAPOROJAN: Erfahrungen mit dem RAMONschen Impfstoff (Anatoxin) in Epidemiezeiten. *Rev. Igiene Soz.* **4**, 18 (1934).
- 10-Jahresbericht: Diphtheria mortality in large cities of the United States in 1932. Tenth annual reports. *J. amer. med. Assoc.* **100**, 1595 (1933).
- ZIMMERMANN: Beobachtungen über die Diphtherieepidemie des Jahres 1934 zu Landsberg a. d. Warthe. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1384.
- ZISCHINSKY (1): Über einen ungewöhnlichen Rachenbefund im Ablauf der Diphtherie. *Jb. Kinderheilk.* **132**, 15 (1931).
- (2): Über Pyämien bei den akuten Infektionskrankheiten des Kindesalters. *Jb. Kinderheilk.* **140**, 125 (1933).
- (3) Zweitmalige Erkrankungen und Rezidive bei den akuten Infektionskrankheiten des Kindesalters. *Jb. Kinderheilk.* **142**, 43 (1934).
- (4): Ist das Diphtherieserum wirklich bei der Diphtherie nutzlos? *Jb. Kinderheilk.* **143**, 114 (1934).
- (5): Zur Wirksamkeit des Diphtherieheilsersums. *Münch. med. Wschr.* **1935 I**, 678.
- (6): Ein Beitrag zur Behandlung des Diphtherieherzens mit Nautisan. *Münch. med. Wschr.* **1936 I**, 187.
- (7): Zur Dosierung des Diphtherieserums. *Münch. med. Wschr.* **1936 II**, 1714.
- ZOELCH (1): Untersuchungen über die Bedeutung des Antitoxins für Krankheitsentstehung, -schutz und natürlichem Heilungsvorgang bei Diphtherie und Diphtherierezidiven. *Z. Kinderheilk.* **55**, 518 (1933).
- (2): Untersuchungen über die Bedeutung des Antitoxins für die Behandlung der Diphtherie. *Z. Kinderheilk.* **56**, 358 (1934).
- ZSINDELY, VON: Untersuchungen an Diphtheriebacillenträgern in der Schule. *Arch. Ohrenheilk.* **137**, 215 (1933).

## 1. Einleitung.

Das Wiederansteigen der Diphtheriemorbidität in fast allen Staaten Europas und das immer erneute Auftreten bösartiger Formen haben in den letzten Jahren die Ärzte vor neue Aufgaben gestellt und dazu geführt, das Diphtherieproblem immer wieder aufzurollen und Nachuntersuchungen zu unterziehen. Besonders bewegte die Frage nach der Ursache der Charakteränderung der Seuche, die man mit einer Änderung der Erregervirulenz oder der menschlichen Empfänglichkeit und Krankheitsbereitschaft oder mit beiden zu erklären versuchte. Trotz einer außerordentlich fleißigen Forschertätigkeit<sup>1</sup>, mit der man von allen Seiten an die Diphtheriefrage heranging, kann heute von einer auch nur einigermaßen befriedigenden Lösung, ja von einer einheitlichen Auffassung des Problems noch keine Rede sein. Selbst die bisher als gesichert geltenden Grundlagen der diphtherischen Immunität, der Serumbehandlung und andere sind ins Wanken geraten und werden, was bisher im ganzen nicht der Fall war, nicht mehr allgemein anerkannt. Besonderen Konflikten ist der Kliniker und Praktiker ausgesetzt, der die ihm von der experimentellen Medizin in die Hand gegebenen Therapeutica bei den schweren Fällen von Diphtherie in ihrer Wirkung nicht mehr als ausreichend erkennen muß. Die ansteigende

<sup>1</sup> Man vergleiche die voranstehende Bibliographie der letzten 3 Jahre 1933—1935, die noch nicht einmal Anspruch auf Vollständigkeit erhebt. 1936 soweit erreichbar.

epidemische Welle der Diphtherie hat schließlich unter dem Eindruck des Versagens therapeutischer Maßnahmen das Augenmerk nach der vorbeugenden Seuchenbekämpfung gelenkt, die dadurch zur Zeit stark in den Vordergrund getreten ist. Ein fieberhaftes Suchen nach wirksamen und unschädlichen Impfstoffen zur aktiven Immunisierung gegen Diphtherie hat eingesetzt, zweifellos wurden mit ihrer Anwendung im großen bemerkenswerte Ergebnisse erzielt und doch kann auch mit der Methode der aktiven Immunisierung das Problem der Diphtherie keineswegs als gelöst betrachtet werden. Ihr Wert ist noch stark umstritten.

Die vorliegende Arbeit baut auf der vorzüglichen umfassenden Abhandlung v. BOKAYS und seiner Schule über „Die Diphtherie seit BRETONNEAU“ im 42./43. Band dieser Ergebnisse auf. Neben der experimentellen Forschung wird in erster Linie die Klinik berücksichtigt. Dabei werden Fragen erörtert, die mit ihr in Zusammenhang stehen. Das Kapitel der aktiven Immunisierung gegen Diphtherie und der verschiedenen heute gebrauchten Impfstoffe wurde dabei bewußt übergangen, da bereits von H. SCHMIDT<sup>1</sup> und TH. BÜRGERS<sup>2</sup> umfassende Arbeiten vorliegen, auf die ich verweise. Die Literatur der letzten 3 Jahre über die aktive Immunisierung und ihre experimentellen Grundlagen ist jedoch der Vollständigkeit halber in der vorstehenden Bibliographie mit aufgenommen. Ferner ist auf die Frage der Epidemiologie nicht eingegangen, da auch sie einer ausführlichen Bearbeitung von M. GUNDEL und B. DE RUDDER unterzogen wurde.

## 2. Zur Pathomorphose der Diphtherie.

Zur Erklärung der Ursache der seit 1926 überall beobachteten Charakteränderung der Diphtherie: Verschwinden der Kruppformen, häufiges Auftreten maligner Formen, drängen sich drei Fragen auf:

1. Hat sich die Widerstandsfähigkeit des Menschen gegenüber der Seuche geändert?
2. Ist eine Änderung des Diphtheriebacillus (Steigerung der Pathogenität) eingetreten?
3. Sind andere Faktoren von Einfluß für die Entstehung der Pathomorphose?

Die Frage, ob sich seit der letzten epidemischen Ausbreitung der Diphtherie die Resistenz der Menschen gegenüber der Seuche geändert hat, so daß ihr schnelles Umsichgreifen und die Wandlung ihres Charakters dadurch möglich wurde, kann nicht eindeutig beantwortet werden.

Mit Hilfe der SCHICK-Probe ist eine bemerkenswerte *dispositionelle Änderung* der Menschheit nicht nachweisbar. Es gibt keinen bestimmten Antitoxintiter im Blut, bei dem die SCHICK-Probe positiv oder negativ ausfällt (JENSEN). Der Ausfall der SCHICK-Probe ist zudem keineswegs konstant und eine Garantie für die Zukunft (FEUILLIE, THIREY, BLANCARDI). Die Frage der Disposition ist überhaupt nicht mit dem Fehlen oder Vorhandensein von Antitoxin im Blut beantwortet, denn auch SCHICK-Negative können an Diphtherie erkranken (MEERSEMANN, UNTERWOOD u. a.). HOTTINGER und LORENZ fanden 1931 in Düsseldorf einen sehr hohen Prozentsatz SCHICK-positiver Schulkinder, wodurch

<sup>1</sup> SCHMIDT, H.: Neue Deutsche Klinik, Bd. 12, S. 104. 1934.

<sup>2</sup> BÜRGERS, TH.: Erg. Hyg. 17, 231 (1935).

immerhin eine gewisse Empfänglichkeit in dieser Altersklasse gegenüber der Diphtherie dokumentiert war. Sie glaubten damit die eigentümliche Änderung des Erkrankungsalters nach dem Schulalter zu, über die bei der letzten Diphtherieepidemie von DEICHER und ANGULNIK, HOTTINGER, REICHE, SELIGMANN, LORENZ, BEHR u. a. berichtet wurde, erklären zu können. Abgesehen davon, daß diese Angaben durch Nachuntersuchung (SITT) nicht bestätigt wurden, konnte GUNDEL zeigen, daß im Verlaufe einer Endemie die Altersverteilung nicht konstant bleibt, sondern sich ändert und bei längerer Dauer der Gipfel der Morbidität vom Schulalter wieder in das Kleinkindesalter zurückfällt. Bei der Erklärung der Änderung des Erkrankungsalters ist auch daran zu denken, daß der Seuchenherd im Schulalter liegt und daß die Schule für die Ausbreitung der Diphtherie von großer Bedeutung ist (GUNDEL, MEYER), weil durch sie die Infektionsgelegenheit beträchtlich gesteigert werden kann.

Eine gewisse *familiäre Disposition* besonders zu der malignen Diphtherie kann nach den Untersuchungen von MOGGI als erwiesen gelten. Sie beruht wahrscheinlich auf einer erblich bedingten Schwäche oder Unfähigkeit der Antikörperbildung, vielleicht auch auf einer Schwäche lokaler Abwehrmechanismen. Bei postdiphtherischen Lähmungen hat VOIGT auf die Bedeutung erbbiologischer Einflüsse hingewiesen. SECKEL fand unter seinen Diphtheriekranken, daß Kinder mit Zeichen angeborener biologischer Minderwertigkeit (Lymphatiker, Neurotiker, Psychopathen u. a.) oft eine erhöhte Hinfälligkeit der Diphtherie gegenüber erkennen lassen. Es scheint aber kein besonderer Typ bevorzugt befallen zu werden. HOTTINGER sah magere und fette, große schlanke, große dicke, pastöse, exsudative und kleine dystrophe Kinder ganz wahllos an maligner Diphtherie erkranken. Auch ZISCHINSKY hält keinen besonderen konstitutionellen Typ für bedeutungsvoll beim Ablauf der malignen Diphtherie, er hält nur die sehr schnell sterbenden Kinder im allgemeinen für konstitutionell minderwertig. Wir selbst haben wohl unter unseren Kranken mit maligner Diphtherie gelegentlich biologisch minderwertige Kinder gefunden, die Mehrzahl jedoch erschien uns äußerlich konstitutionell durchaus vollwertig.

Diphtheriestämme, die auf Nährböden gezüchtet werden, denen Serum von malignen Diphtheriekranken zugesetzt ist, zeigen ein erhöhtes Giftbildungsvermögen. KOSCHATE glaubte aus dieser Erscheinung auf besondere konstitutionelle Eigenschaften von Kranken mit maligner Diphtherie schließen zu können, insbesondere war anzunehmen, daß im Blute bestimmter Menschen irgendwelche unbekanntes, die Virulenz und das Giftbildungsvermögen der Diphtheriebacillen beeinflussende Stoffe vorhanden sind. Es hätten also konstitutionelle Faktoren für den Ablauf der Erkrankung von ausschlaggebender Bedeutung sein müssen. Durch Nachuntersuchungen ließen sich jedoch diese Anschauungen KOSCHATES nicht stützen (HOTTINGER, GRÜNEBERG).

Die Blutgruppen sind bei der Entstehung und dem Verlauf der malignen Diphtherie anscheinend ohne Belang. NOWAK glaubt allerdings, daß bei Gruppe A eine gewisse herabgesetzte konstitutionell bedingte Fähigkeit der Antikörperbildung nach überstandener Diphtherie bestehe, die bei den übrigen Gruppen nicht in diesem Maße nachweisbar sei.

Zweifelloso spielt für die Entstehung der Diphtherie auch eine gewisse *lokale Resistenzschwäche* eine Rolle. Die Immunität des Menschen gegen Diphtherie ist, wie schon erwähnt, nicht ausschließlich bedingt durch den Antitoxingehalt

des Blutes. Die anatomische und funktionelle Intaktheit der Schleimhaut ist sicherlich sehr bedeutungsvoll. Wahrscheinlich können sich Diphtheriebacillen überhaupt nur auf einem geschädigten Boden entwickeln (BESSAU). Die Schädigung des Epithels ist eine unbedingte Voraussetzung zur Ansiedlung der Diphtheriebacillen und zur Resorption des Toxins (DOLD). Nach den Versuchen von BIELING und OELRICHS besteht allerdings die Möglichkeit, daß im Rachen angesiedelte Diphtheriebacillen durch ihr Toxin die Schleimhaut schädigen und so den Boden für die Infektion vorbereiten. Speichel und Nasensekret haben eine schützende Wirkung. Frischer Speichel wirkt entwicklungshemmend und keimtötend auf Diphtheriebacillen. Diese Wirkung kann ihm durch  $\frac{1}{2}$ stündiges Erhitzen bei  $56^{\circ}$  C genommen werden (DOLD, WEIGMANN). Ob freilich eine lokale Resistenzverminderung ursächlich für die Entstehung einer malignen Diphtherie von Bedeutung ist, kann heute noch nicht beantwortet werden.

Es lassen sich also keine einheitlichen konstitutionellen Änderungen des Menschen nachweisen, die die Pathomorphose der Diphtherie erklären könnten. Es wäre zu prüfen, ob sie vielleicht durch *Änderung des Charakters des Diphtheriebacillus* oder seines Toxins hervorgerufen ist.

Diese Frage war schon seit langem Gegenstand ausgedehnter Untersuchungen, ohne daß es gelang, zu einem allgemein anerkannten Ergebnis zu kommen. Wohl waren bisher Unterschiede der Virulenz, der Wuchsart und der Toxinbildung der Diphtheriebacillen nachweisbar, jedoch keine Verschiedenheiten des Toxins selbst und keine sicheren Beziehungen zwischen Toxinbildung eines Diphtheriestammes und Schwere des Krankheitsbildes. Alle Toxine erwiesen sich als gleich, gleichgültig ob sie von Stämmen schwerer oder leichter Erkrankungen stammten, lediglich die Giftbildung bei den einzelnen Typen erfolgte verschieden schnell. Es ist zweifellos richtig, wenn v. BORMANN zu dem Schlusse kommt, daß nicht die quantitativen Verhältnisse der Infektion von Bedeutung sind, sondern daß nur der Nachweis einer qualitativen Veränderung der Eigenschaft des LÖFFLERSchen Stäbchens das klinische Bild der „invasiven“ Diphtherie erklären kann. Es wurde angenommen, daß das Toxin von Diphtheriebacillen maligner Diphtherien eine erhöhte Gewebsavidität besitze (LANGER), daß bestimmte Diphtheriebacillensämme zur Invasion ins Blut neigen (SIMEC), oder daß anaerobe Diphtheriebacillen möglicherweise bei maligner Diphtherie eine Rolle spielen könnten (KOLLATH). v. BORMANN, RIETSCHEL u. a. hielten für wahrscheinlich, daß Mischinfektionen mit Streptokokken und anderen Keimen die Virulenz und Toxizitätsverhältnisse der Diphtheriebacillen beeinflussen.

Alle diese Feststellungen mögen gelegentlich für einzelne Fälle zutreffen, jedoch haben sie sich im allgemeinen nicht als richtig erwiesen. Sie genügen jedenfalls nicht, um damit die Änderung des Seuchencharakters und das „Versagen“ des Serums bei bestimmten malignen Erkrankungen zu erklären. Vielleicht kann die Typenlehre der Diphtherie, auf die etwas näher eingegangen werden soll, hierin gewisse Aufschlüsse bringen.

Seit der Entdeckung des Diphtheriebacillus ist sein *ungewöhnlicher Polymorphismus* bekannt, längst sind auch verschiedene kulturelle Wuchsformen der Diphtheriebacillen aufgefallen. 1924 hat HAMMERSCHMIDT Gruppenbildungen von Diphtherie beschrieben und sie ihrem Verhalten auf Hungernährböden nach in 3 Gruppen getrennt. Diese Frage wurde bakteriologisch zunächst nicht weiter bearbeitet und erst durch die Mitteilung von ANDERSON, HAPPOLD,

Eigenschaften der einzelnen Typen des Diphtheriebacillus.

Typus	Kolonieform auf		Bouillon		Hämolyse			Vergärung von		
	Blut-Tellur-Platte	Azites-Agar	Verhalten	Reaktion	Menschenblut	Rinderblut	Kaninblut	Trauben-zucker	Stärke, Glykogen	Galaktose, Maltose
gravis	groß, semmelartig oder gänseblümchenähnlich gelagert, zackig gerändert, grau, rauhe Oberfläche	große gelbe Rasen und radiär segment. Kolonien	Häutchen, Bodensatz	wird alkalisch in 48 Stunden	schwach +	—	+	+	+	+
mitis	klein, flach, durchsichtig, rasenförmig, rund, glattrandig, grau, glänzend, vollsaftig	groß, saftig, undurchsichtig, glattrandig	gleichmäßige Trübung	bleibt 3—5 Tage sauer	+	+	+	+	—	+
intermedius	groß, rund, konfluierend, flach, durchscheinend, meist scharf begrenzt, zentral schwarzer Knopf, glatte Oberfläche	zart, durchsichtig, leicht gekörnt	feinkörnige Trübung, Bodensatz	bleibt mehr als 3 Wochen sauer	—	—	—	+	—	+

MCLEOD und THOMSON 1931 wieder aufgenommen. Die englischen Autoren berichteten über zwei Hauptgruppen von Diphtheriebacillen, die kulturell nicht schwer zu unterscheiden sind und die angeblich enge Beziehungen zu dem Verlaufe der diphtherischen Erkrankungen haben. Sie bezeichneten die beiden Gruppen der Diphtheriebacillen als *Gravis*- und *Mitistyp*, womit gleichzeitig der Charakter der von ihnen hervorgerufenen Erkrankung gekennzeichnet sein sollte. Ferner fanden sie noch einen selteneren Zwischentyp (*Typus intermedius*). In den folgenden Jahren wurden durch Untersuchungen von CHRISTISON, CISNEROS, CLAUBERG, GUNDEL, HETTICHE, LEETE, MARSHALL, MORRISON, PIASECKA-ZEYLAND, SCHIFF und WERBER u. a. diese Angaben bestätigt. GUNDEL bezeichnete die Typen als I, II, III, HETTICHE ihrem Säurebildungsvermögen nach als normacid, hypacid und mesacid. Die Eigenschaften der einzelnen Typen sind auf vorstehender Tabelle zusammengestellt. Aus ihr ist alles Nähere über kulturelles Verhalten zu entnehmen. Gelegentlich werden noch atypische, nicht ohne weiteres zu rubrizierende Formen gefunden (WRIGHT und RANKIN, CHRISTISON, SCHIFF und WERBER, GUNDEL und LIEBETRUTH u. a.).

Mikroskopisch bietet der Gravistyp kurze dicke Bacillenleiber mit geringer Polkörnchenbildung, der Mitistyp dagegen lange schlanke Bacillenformen mit guter Polkörperbildung.

Die einzelnen Typen werden als ziemlich konstant angegeben. Sie sind nicht ohne weiteres durch Tierpassagen zu verändern (ANDERSON, ROBINSON, HETTICHE u. a.). Die Konstanz läßt sich auch für den einzelnen Krankheitsfall

feststellen (MCLEOD, ANDERSON, CHRISTISON, SCHIFF und WEBER, HETTCHÉ u. a.). Bei wiederholten Abimpfungen von Kranken ist fast immer der gleiche Typ zu isolieren. Gelegentlich werden allerdings Doppelinfectionen beobachtet. Unter experimentellen Bedingungen im Laboratorium hat CHRISTISON jedoch eine gewisse Veränderlichkeit der Typen zeigen können und auch PESCH konnte in aeroben Bouillonkulturen nach 4—6 Wochen regelmäßig eine Umwandlung des Intermediustyps in den Mitistyp erreichen, diesen Vorgang jedoch nicht rückgängig machen.

ANDERSON, COOPER, HAPPOLD, MCLEOD haben als erste darauf hingewiesen, daß zwischen den einzelnen Typen der Diphtheriebacillen und dem klinischen Verlauf einer Erkrankung Beziehungen bestehen. Als klinische Kennzeichen der Infektion mit dem Gravistyp gaben sie unter anderem an: schwere toxische Erscheinungen, Foetor ex ore, Drüsenschwellungen mit Ödem, Albuminurie, Lähmungen, schlechtes Ansprechen auf Serum. Die Mitisinfektion soll dagegen leicht verlaufen unter dem Bilde einer banalen Diphtherie mit Membranbildung, die bei größerer Ausdehnung allerdings zum Krupp führen können. Der Intermediustyp zeigt wechselndes Verhalten. Die Nachprüfung dieser Beobachtungen, die für Epidemiologie und Pathogenese der Diphtherie von größter Bedeutung sein können, hat keine einheitlichen Ergebnisse gezeitigt. Zunächst wurden von mehreren Autoren (WRIGHT, RANKIN u. a.) Unstimmigkeiten zwischen Art und Schwere der klinischen Erkrankung und bakterieller Typisierung gefunden. Oftmals werden gerade schwerste maligne Diphtherien durch den Mitistyp hervorgerufen (ELSIE, GUNDEL, LIEBETRUTH, HILGERS, PARISH, ROBINSON, THOENES), während bei Leichtkranken der Typus gravis gefunden wird (CLAUBERG, HILGERS, THOENES u. a.). CHRISTISON, SCHIFF und WEBER haben dagegen bei ihren Nachprüfungen in Berlin eine weitgehende Übereinstimmung mit den Ergebnissen von ANDERSON usw. erzielt. Sie fanden bei ihren Krankenhauspatienten 1934 eine hohe Letalität der Gravisinfektionen. Von 16 Todesfällen waren nicht weniger als 15, von 12 Lähmungen 11 durch Gravisinfektion bedingt. Bei Mitisinfektion konnten sie einen mildereren Verlauf der Erkrankung beobachten. Die Kranken sprachen gut auf Serum an. Sie glauben, wie CLAUBERG und HETTCHÉ, daß dem Gravistyp die Hauptrolle als Erreger der schweren Diphtherien zukommt.

Die klinischen Erfahrungen, daß bei maligner Diphtherie das Serum selbst bei rechtzeitigen und ausreichenden Gaben versagt, haben die Vermutung nahe gelegt, daß von den einzelnen Diphtherietypen doch *Toxine mit verschiedenartigen biologischen Wertigkeiten* gebildet werden müssen. Durch einfache Neutralisation mit dem handelsüblichen Antitoxin und auch verdünnt bei der Auslösung der SCHICK-Probe sind freilich keine Unterschiede festzustellen (H. SCHMIDT). Die Möglichkeit jedoch, daß es ähnlich wie beim Gasbrandbacillus auch bei der Diphtherie Partialtoxine gibt, ist nicht von der Hand zu weisen (SCHLOSSBERGER). Dagegen lassen sich tierexperimentell beträchtliche Virulenzunterschiede der einzelnen Typen feststellen (ROBINSON, MARSHALL). Virulenz und Toxinbildungsvermögen sind indessen keine identischen Begriffe (SCHLOSSBERGER, KOLLE). Mit Gravistyp infizierte Meerschweinchen sterben schneller als bei Infektionen mit Mitistyp. Zu ihrer Erhaltung muß Serum viel frühzeitiger gegeben werden (POVITZKY, EISNER, JACKSON). Typus gravis und intermedius besitzen ein erhöhtes Invasionsvermögen (ROBINSON, MARSHALL).

GUNDEL und ERZIN haben den therapeutischen und prophylaktischen Effekt des Serums im Tierversuch bei Infektion mit den einzelnen Diphtheriebacillentypen untersucht und auch beträchtliche Virulenzunterschiede nachweisen können, die die verschiedenartige Wirkung des Serums erklärlich machen. In 6 Versuchsreihen mit 6 verschiedenen Gravisstämmen war ein Schutz durch Serum nur dann festzustellen, wenn das Serum nicht später als 8—24 Stunden post infectionem gegeben wurde. In einer anderen Versuchsreihe mit dem Mitistyp konnten alle Tiere 96 „bis zu 144 Stunden nach der Infektion mit Serum vor dem Diphtherietod bewahrt werden, während die Kontrolltiere 9 Tage nach der Infektion der Diphtherie erlagen“. Nach Mitisinfektion und Serumgabe waren lebensfähige Diphtheriebacillen im Meerschweinchenorganismus nicht länger als 3 Tage nachweisbar, während die ohne Serumbehandlung gebliebenen Kontrolltiere noch nach dem Tode (9—32 Tage später) einen positiven bakteriologischen Befund zeigten. Der Intermediustyp verhielt sich wie der Gravistyp. Die passive Immunisierung setzte für den Gravistyp eine 10tägige Immunität, eine mindestens 20tägige dagegen für die Mitisinfektion.

Die *Häufigkeit der einzelnen Typen* wird verschieden angegeben. In Leeds und Hull, sowie in Deutschland überwiegt der Gravistyp (59—79%), der in anderen englischen Städten (Dundee, Glasgow) in nur geringerem Prozentsatz verbreitet war (3,7—1,9%). SCHIFF und WEBER fanden unter ihren Krankenhauspatienten in 80% Gravistyp. CLAUBERG konnte die bemerkenswerte Feststellung machen, daß bei Diphtheriekranken ein rund 5faches Überwiegen der Gravisform, bei Bacillenträgern dagegen ein etwa  $3\frac{1}{2}$ faches Überwiegen der Mitisform zu finden ist. Nur bei Bacillenträgern aus der Umgebung von Diphtheriekranken sind meist Gravisformen nachzuweisen. Auch die Dauer des Bacillenträgertums steht vielleicht in Beziehungen zu den Typen. CLAUBERG konnte bei 12 Gravistypträgern eine Durchschnittszeit von 43 Tagen, bei Mitiskeimträgern von 9 Tagen ermitteln. Wenn diese Versuchsreihen auch noch klein sind und durch größeres Material bestätigt werden müssen, so besteht doch die Möglichkeit, daß die hartnäckigen Bacillenträger den Gravistyp beherbergen. Die praktische Folgerung, die CLAUBERG aus diesen Untersuchungen ziehen will, ist die, den selteneren Gravis- (und Intermedius-) Träger zu bekämpfen, den sehr verbreiteten Mitisträger dagegen als unschädlich laufen zu lassen. Daß der Mitistyp jedoch keinswegs als ganz harmlos zu vernachlässigen ist, beweisen die oben erwähnten Feststellungen von WRIGHT, RANKIN, PARISH, ELSIE, CLAUBERG, HILGERS und THOENES, abgesehen davon, daß die Virulenz eines Bakteriums überhaupt nur ein relativer Begriff ist, der in einem direkten Abhängigkeitsverhältnis zum Wirtsorganismus steht (SCHLOSSBERGER).

Etwas Endgültiges ist heute noch nicht über den Wert der Typenlehre zu sagen. Es ergeben sich mancherlei Widersprüche, die noch zu lösen sind. Sie stellt zwar einen Fortschritt in unseren Kenntnissen der Diphtherie dar, es muß jedoch zur Zeit offen bleiben, ob sie geeignet ist, in epidemiologischer oder therapeutischer Hinsicht weitere Aufschlüsse zu bringen.

Von den anderen „*unbekannten Faktoren*“, die auf die epidemische Ausbreitung der Seuche einen fördernden Einfluß ausüben und vielleicht auch die Disposition der Menschen verändern (REICHE), werden besonders die klimatischen Verhältnisse herangezogen. Die vorwiegend von WOLTER, LADE u. a. vertretene Ansicht über die Einwirkung der BRÜCKNERSchen Klimaperioden

auf die Seuchenentstehung ist keineswegs gesichert. Abgesehen davon, daß die Existenz dieser Klimaperioden überhaupt, auch von fachmetereologischer Seite, noch sehr umstritten ist, wurden von SCHWARZ und FACHINI zur Nachprüfung dieser Frage in zahlreichen großen Städten Europas Untersuchungen angestellt, die keineswegs eine Übereinstimmung von Klimaperioden mit Grundrhythmus von Epidemien ergaben. Auch die oft überraschenden epidemischen Verschiedenheiten in geographisch nahe gelegenen Städten mit ähnlichen klimatischen Verhältnissen und etwa gleichen hygienischen Bedingungen (Mailand/Turin, Stockholm/Kopenhagen) bleiben nach dieser Theorie völlig unerklärlich. DE RUDDER kommt zu dem Schluß, daß „die Klimatologie bis heute keine Aufklärung in diese Frage zu bringen vermag“. Erst recht können durch sie keine Einflüsse auf die Pathomorphose der Seuche nachgewiesen werden.

### 3. Stoffwechselstörungen bei Diphtherie.

Die allgemeine diphtherische Intoxikation kann zu tiefgreifenden Störungen des Stoffwechsels führen, und zwar sind besonders die Schädigungen der Nebenniere und der Leber hierfür verantwortlich zu machen. Die *Rolle der Hypophyse* ist noch umstritten. Veränderungen im Hinterlappen und in der Pars intermedia sind zwar beschrieben, doch ist es fraglich, ob sie wirklich primär an dem Zustandekommen der Stoffwechselstörung und dem Zusammenbruch des Kreislaufes beteiligt sind. Auch die *Bauchspeicheldrüse* bzw. der Inselapparat, scheint nicht von ausschlaggebender Bedeutung zu sein.

Das Krankheitsbild der malignen Diphtherie hat in vieler Beziehung Ähnlichkeit mit dem Zustand schwerer *Nebenniereninsuffizienz*, wie wir ihn bei der ADDISONschen Erkrankung sehen. Es kommt zu starker Adynamie, Blutdruckabfall, Durchfällen, Blässe, Abmagerung, Untertemperaturen, evtl. Pigmentverschiebungen, Erscheinungen, die wir zum größten Teil auch bei der zentralen Vasomotorenlähmung beobachten können.

Pathologisch-anatomisch ist seit langem bekannt (vgl. v. BOKAY), daß bei verschiedenen Infektionen die Nebennieren erhebliche Veränderungen aufweisen. Es werden Hyperämie und Ödem, schwere Blutungen, Infarzierungen, degenerative Veränderungen (wabige Degeneration, Lipoidschwund in den Rindenzellen, Zellzerfall, Nekrosen) in Rinde und Mark beschrieben (A. DIETRICH). Die klinischen Auswirkungen dieser Veränderungen bestehen in dem oben erwähnten charakteristischen Symptomenkomplex der Nebenniereninsuffizienz. Während man bisher diese Erscheinungen auf ein Versagen des chromaffinen Gewebes zurückführte und mit Adrenalin oder ähnlich wirkenden Körpern zu beeinflussen versuchte, hat die Hormonforschung der letzten Jahre zeigen können, daß der Nebennierenrinde eine äußerst wichtige hormonale Bedeutung zukommt. BIEDL konnte experimentell an Tieren (Selachiern) nachweisen, daß nicht das Nebennierenmark, sondern die Rinde ein lebenswichtiges Organ ist, und daß nebennierenlose Tiere durch Zuführung von Rindenextrakt am Leben erhalten werden können. Die Auffindung und Darstellung des Nebennierenrindenhormons, dessen chemische Struktur noch nicht bekannt ist, verdanken wir den amerikanischen Autoren HARTMAN, SWINGLE, PFIFFNER, ROGOFF, STEWARD u. a. Es gelang ihnen adrenalinfreie Nebennierenrindenextrakte

herzustellen, mit denen addisonkranke Menschen und nebennierenlose Tiere zu erhalten waren.

Wir wissen heute durch zahlreiche Untersuchungen (v. BERGMANN, THADDEA, MORAWITZ, BERNHARDT, KALK, TIEMANN u. a.), daß die Nebenniere durch ihr Rindenhormon einen außerordentlichen Einfluß auf das gesamte endokrine System ausübt und im Vitaminsystem eine ausschlaggebende Rolle spielt. Der Ausfall dieses Hormons führt zu allgemeiner Adynamie, Kachexie, Störung des Wärmehaushaltes (THADDEA), Bluteindickung mit Steigerung des Hämoglobingehaltes, Anstieg der Erythrocytenzahl, Erhöhung der Viscosität, Zunahme des Gesamteiweißgehaltes (THADDEA und ALBERS), ferner zu Störungen des Wasserhaushaltes und vor allem des Zucker- und Vitamin C-Stoffwechsels.

*Nebennieren und Infektionen* stehen in enger Beziehung zueinander. Die Nebennierenrinde scheint gegen alle Arten von Toxinen sehr empfindlich zu sein. Bei fast allen akuten Infektionskrankheiten können morphologisch faßbare Nebennierenrindenveränderungen gefunden werden (THADDEA). Nebennierenlose Tiere sind in ihrer Widerstandskraft gegen Infekte geschädigt und auch die Erfahrung am nebennierenkranken Menschen sprechen in dieser Weise. Es ist bekannt, daß Addisonkranke außerordentlich anfällig für Infektionen sind. Ich verweise auf den schon von v. BOKAY erwähnten Fall EBSTEINs von Nebenniereninsuffizienz, der an leichter Diphtherie rapid zugrunde ging. Ähnliche Ereignisse sind nach „harmlosen“ Anginen beschrieben (EHRMANN, DINKIN). THADDEA beobachtete eine Addisonkranke, die nach einem akuten grippalen Infekt in eine schwerste Addisonkrise mit Apathie, zunehmender Pigmentierung, allgemeiner Schwäche, niedrigem Blutdruck, fortgesetztem Erbrechen, Anämie, Oligurie und anderen Stoffwechselstörungen geriet, aus der sie nur durch Nebennierenrindenextrakte herausgebracht und am Leben erhalten werden konnte. THADDEA vergleicht die Wirkung des parenteral beigebrachten Nebennierenrindenextraktes bei Insuffizienz dieses Organs mit der Insulinwirkung im diabetischen Coma.

Eine besondere Rolle bei der hormonalen Wirkung der Nebennierenrinde spielt das *Vitamin C*. Seitdem 1934 seine synthetische Herstellung gelungen ist, sind außerordentlich zahlreiche Arbeiten über seine Beziehungen zum Gesamtstoffwechsel usw. geschrieben worden. Die Nebenniere ist das an Vitamin C reichste Organ unseres Körpers. Das Hormon der Nebennierenrinde entfaltet seine volle Wirksamkeit anscheinend nur in ascorbinsaurer Verbindung. Der SWINGLE-PFIFNERSche Nebennierenrindenextrakt, bei dessen Herstellung das Vitamin C zerstört wird, bringt beim Tier für sich keine Steigerung der Widerstandsfähigkeit gegenüber Diphtherietoxin zustande. Vitamin C dagegen spielt sicherlich schon allein eine wichtige Rolle bei der Abwehr von Infektionen (JUNGEBLUT, ZWEMER). Bei allen akuten Infekten ist der Vitamin-C-Verbrauch stark gesteigert. Bei toxischer Diphtherie wird auch nach großen Vitamin-C-Gaben im Gegensatz zum Gesunden keine Vitamin-C-Ausscheidung durch die Nieren gefunden (BAMBERGER und WENDT). Das Vitamin C wird verbraucht, wie, ist noch nicht bekannt. WIDENBAUER und SARETZ glauben, daß es zur Bildung eines ungiftigen Komplexes Toxin-Ascorbinsäure kommt und erklären auf diese Weise die übrigens auch experimentell in vitro festgestellte „Entgiftung“ des Diphtherietoxins durch Vitamin C. Die inneren Organe, auch die Nebenniere, verarmen an Vitamin C. Experimentell ist schon 14—16 Stunden

nach der Intoxikation in der Nebennierenrinde kein Vitamin C mehr nachweisbar (MOURIQUAND, SEDALLIAN, COEUR). Durch diesen Ausfall werden die Wechselbeziehungen der Nebennierenrinde untereinander gestört (THADDEA). THADDEA konnte experimentell an Meerschweinchen zeigen, daß mit Diphtherietoxin vergiftete Tiere (0,1 ccm/kg Tier einer wirksamen Diphtherie-Bouillon-Kultur), die nach etwa 50 Stunden hätten sterben müssen, unbegrenzt lange Zeit am Leben bleiben, wenn sie Vitamin C und Nebennierenrindenhormon erhalten. Pathologisch-anatomisch war ihre Nebennierenrinde makroskopisch und mikroskopisch völlig normal, während die der gestorbenen Kontrolltiere histologisch schwere Nekrosen und Blutungen aufwies. Die gleichen Veränderungen fand v. GAGYI in Ovarien und Nebennieren skorbutischer Tiere, so daß er bei der Diphtherie von einer toxischen Avitaminose spricht. Nebennierenrindenhormon und Ascorbinsäure wirken nicht direkt antiinfektiös, sondern bringen die Steigerung der Widerstandsfähigkeit des Organismus gegenüber Infekten wahrscheinlich durch Aktivierung des reticulo-endothelialen Systems zustande (Steigerung der Antikörperbildung?). Bei mit Diphtherietoxin vergifteten Tieren bleiben Nebennierenrindenhormon und Vitamin C ohne Wirkung, wenn das reticulo-endotheliale System durch Elektrokollargol geschädigt ist (THADDEA).

Auch der *Kohlehydratstoffwechsel* ist durch die Toxinämie bei Diphtherie tiefgehend gestört, und zwar wahrscheinlich infolge einer noch nicht näher bekannten Schädigung des Leberparenchyms (RITTERSKAMP). Sicherlich ist (s. u.) auch die Nebennierenrinde stark daran beteiligt, weniger der Pankreasinselapparat, obwohl auch hier gelegentlich toxische Veränderungen (hämorrhagische Pankreatitis) gefunden werden (COMBIESCO). Als Ausdruck der Störung kommt es zur Verarmung der inneren Organe an Glykogen. Im Blute läßt sich anfangs Hyperglykämie (gelegentliche Spontanglykosurie), später starke Hypoglykämie feststellen (BECK). Die Glykogenbildungsfähigkeit der Leber ist herabgesetzt (YANNET, DARROW). Nach Zuckerbelastung verhält sich bei schwerer Diphtherie die Blutzuckerkurve ähnlich der bei Diabetes (BECK, BREMS), der Blutzucker steigt stark an und bleibt hoch, die Steigerung läßt sich durch weitere Zuckerinjektionen fortsetzen, so daß Werte bis über 400 mg-% erreicht werden können. Dabei tritt nicht selten Zucker im Harn auf. Der Grad der Abweichung der Toleranzkurve von der Norm kann als ein Indikator für die Schwere der Infektion angesehen werden (BEGG, HARRIES). Durch Nebennierenrindenextrakt und Vitamin C ist eine günstige Beeinflussung des gestörten Kohlehydratstoffwechsels möglich. ALTENBURGER konnte bei normalen und skorbutischen Meerschweinchen mit Vitamin C eine Glykogenanreicherung in der Leber erzielen. Nach THADDEA werden im Tierversuch die durch die Diphtherievergiftung entstandenen charakteristischen Veränderungen des Kohlehydratstoffwechsels (Kreatinurie, Schwund der Glykogendepots, Verminderung der Muskelmilchsäure bei Ruhe und Totenstarre) durch kombinierte Rindenhormon- und Ascorbinsäureanwendung beseitigt.

*Zwischen den Anomalien der Toleranzkurve und den cardiovasculären Symptomen* lassen sich gewisse Zusammenhänge feststellen. Die Herzmuskelschädigung ist neben der direkten Vergiftung sicherlich mit als Folgezustand der allgemeinen Glykogenverarmung aufzufassen. Experimentell war im Meerschweinchenherzen nach Vergiftung mit großen Dosen Diphtherietoxin (Tod innerhalb weniger Stunden) der Glykogengehalt fast normal, dagegen

nach Vergiftung mit wiederholten subletalen Dosen sehr stark bis völlig geschwunden (GRÜNKE und KAMPF). Der letztere Modus dürfte den Verhältnissen der menschlichen Diphtherie am nächsten kommen.

#### 4. Zur Klinik der schweren Diphtherie.

Das Krankheitsbild der schweren Diphtherie ist allgemein bekannt. Eine vorzügliche Darstellung findet sich bei JOCHMANN-HEGLER Lehrbuch der Infektionskrankheiten. Es soll hier nur kurz auf einige Fragen eingegangen werden.

Der *Beginn der Erkrankung* scheint weitgehend vom Genius epidemicus abhängig zu sein. Die initialen Bilder werden nicht einheitlich beschrieben. Es gibt Formen der Diphtherie, die von vornherein einen zunächst „harmlosen“ Eindruck machen. Innerhalb kürzester Zeit entwickeln sich jedoch ernste toxische Erscheinungen. Jeder erfahrene Kliniker hat derartige Formen gesehen. Wir können hier von einer sekundär-toxischen Form sprechen. Nicht immer muß es sich in diesen Fällen um verschleppte Formen handeln. Wir haben wie HOTTINGER öfters erlebt, daß selbst noch unter der Serumwirkung aus einem anfänglich banalen Krankheitsbild heraus schwerste toxische Symptome entstehen. Im Gegensatz dazu stehen die primär toxischen Diphtherien, bei denen von vornherein schwere Vergiftungserscheinungen das Krankheitsbild beherrschen. Bei diesen Formen ist charakteristisch das sehr schwere Krankheitsgefühl, die Adynamie, bisweilen schon einen Tag vor Beginn eigentlicher Rachenerscheinungen. Das Prodromalstadium kann außerordentlich kurz sein. HOTTINGER verfügt über eine ganze Reihe Beobachtungen, bei denen die grave Diphtherie zu ihrer vollen Entwicklung nicht mehr als 20 Stunden brauchte und sah 3 Kinder, bei denen zwischen den ersten Anzeichen der Erkrankung und dem Tod nur 24—48 Stunden lagen. Bei diesen rapiden, überstürzt ablaufenden Erkrankungen liegen die Kinder völlig teilnahmslos, benommen, dösig im Bett, werfen sich unruhig hin und her. Das Gesicht ist totenblaß, gedunsen, die Extremitäten sind blau und kalt. Nicht selten sind in der Haut spontane oder artifizielle Blutungen zu sehen. Die Atmung ist schnarchend. Die Herztätigkeit ist stark beschleunigt, der Puls kaum oder nicht fühlbar. Der Hals ist durch das periglanduläre Ödem, das meist zusehends Fortschritte macht, unförmig verdickt und gibt dem kranken Kinde das charakteristische Aussehen. Im Rachen sind oft Beläge noch gar nicht ausgebildet. Es fehlt gewissermaßen die Zeit zur Membranbildung. Das Tonsillargewebe zeigt nur eine eigentümlich ödematöse, nekrotische und gangränöse Beschaffenheit. Ein penetranter widerlicher Geruch erfüllt das Krankenzimmer. Der Tod erfolgt in diesem schwersten Intoxikationszustand durch völlige Lähmung aller Stoffwechselfunktionen, vorwiegend bedingt durch Nebenniereninsuffizienz, und durch Herzversagen infolge mangelhafter Ernährung bei ungenügendem Coronarkreislauf. Es ist aber nicht unwahrscheinlich, daß in manchen Fällen als Todesursache das außerordentlich schwere Ödem als solches anzusehen ist, das nicht nur die sichtbaren Teile des Kopfes, sondern sicher auch die Hirnhäute und das Gehirn selbst befällt und damit zur Aufhebung aller zentralen Funktionen führt (STADLER).

Das als Kardinalsymptom der schweren Diphtherie zu bewertende *toxische Ödem*, und zwar sowohl außen am Hals, wie innen im Rachen, kann exzessive

Grade annehmen. Nicht selten wird gesehen, daß es außen abwärts bis zum Rippenbogen und aufwärts bis zur Schläfengegend reicht. Im Inneren des Mundes kann das Ödem den ganzen harten Gaumen bis zur Zahnreihe einnehmen und durch Schwellung der Tonsillen und Pharyngealschleimhaut zu lebensbedrohlichen Zuständen führen. ZISCHINSKY hat auf die Erscheinung der Pharynxstenose aufmerksam gemacht. Er hat 59(!) derartige Kranke tracheotomieren müssen, 48 von ihnen verloren. Wir selbst haben auch mehrere solche Kranke in diesem immerhin seltenen Zustand gesehen. Die Stenose entwickelt sich meist außerordentlich schnell. Innerhalb weniger Minuten kommt es zu zusehender Verdickung des Halses, Erstickungsanfall und Tod. Die Tracheotomie in dem ödematösen Gewebe ist meist nicht leicht. Wir haben durch diesen Eingriff die Kinder nicht am Leben erhalten können.

Nach Überstehen des primär toxischen Zustandes wird das weitere Krankheitsbild zunächst beherrscht von dem Verhalten des Herzens. Je später die organische Herzmuskelläsion eintritt, um so günstiger wird die Prognose. Die meisten Todesfälle treten bei der malignen Diphtherie im Laufe der ersten beiden Wochen ein. In der Folgezeit werden die Herztodesfälle seltener, um dann jenseits der 5. Woche nur noch ganz vereinzelt vorzukommen. Dafür tritt dann die Gefahr der postdiphtherischen Lähmungen und des Todes an Atemmuskellähmung in den Vordergrund. Diese Gefahr besteht etwa bis zum 60. Krankheitstage. Nach dieser Zeit werden Todesfälle an diphtherischen Folgen nicht mehr beobachtet. GLANZMANN weist auf ein Spätintoxikations-syndrom der malignen Diphtherie hin, das neben den postdiphtherischen Lähmungen sich um den 35.—50. Krankheitstag nicht selten einzustellen pflegt und mit Unwohlsein, Erbrechen, Kollapszuständen und Fiebersteigerungen einhergeht. Wir haben auch derartige merkwürdige Erscheinungen beobachten können. Besonders eindrucksvoll war uns ein Kollapszustand bei einem 8jährigen Mädchen, der unvermutet, man möchte fast sagen, aus voller Gesundheit heraus, am 51. Krankheitstage eintrat, ohne daß wesentliche Lähmungen vorhanden waren. Das Elektrokardiogramm zeigte außer einer Tachykardie keinerlei Zeichen von Herzmuskelveränderungen. Auch klinisch bestanden keine Anhaltspunkte für Myocarditis. Nach 1—2 Tagen war diese Krise überwunden. GLANZMANN berichtet über ein 2jähriges Kind, das nach Masern an Rachendiphtherie und Krupp erkrankte. Auf 10000 I. E. Antitoxin ging die Erkrankung rasch zurück. Nach 4 Wochen setzte ein 2. Kruppanfall ein, der trotz erneuter Serumgabe schnell zum Erstickungstod führt. GLANZMANN möchte mit JOCHMANN und FRIEDEMANN die Späterscheinungen der Diphtherie darauf zurückführen, daß von okkulten Bacillenherden aus, deren Existenz besonders in den Lungen nachgewiesen ist, nachdem die Serumschutzwirkung aufgehört hat, es zu einer erneuten Toxinausschwemmung kommen kann, die bei einem gegen das Diphtherietoxin sensibilisierten Organismus schwere Vergiftungserscheinungen auslöst. Er empfiehlt deshalb zur Vermeidung derartiger Vorkommnisse um den 30. Krankheitstag herum eine Reinjektion von Serum vorzunehmen. Diese Ansicht der erneuten Toxinausschwemmung ist schon früher von KLEIN-SCHMIDT als zu wenig begründet abgelehnt worden.

GRENET und MEZARD haben die Frage zu beantworten versucht, wann nach Diphtherie *Lebensgefahr nicht mehr* besteht. Nach ihren Untersuchungen ist das *erst jenseits des 52. Krankheitstages* der Fall. Sie betrachten diesen Tag als

eine Art Wendepunkt im Verlaufe der Diphtherie. Während vorher immer noch mit Verschlechterung und drohendem Tod gerechnet werden muß, beginnt nach dem 52. Krankheitstag eine zunehmende Besserung des Allgemeinbefindens, die bedrohlichen Erstickungsanfälle bleiben aus, bisweilen setzt Polyurie ein. Das Kind geht einer langsamen, aber sicheren Genesung entgegen. Ganz so exakt läßt sich allerdings nach unseren Erfahrungen der kritische Tag nicht festlegen. Wir haben an Zwerchfellähmung Kinder noch am 54. und 56. Krankheitstag sterben sehen. LORENZ teilt einen Todesfall an Atemlähmung, Bronchopneumonie und Myokarditis am 55. Krankheitstage mit. Es ist aber richtig, daß um diese Zeit, sagen wir zwischen dem 50. und 60. Krankheitstag, sich das Geschick des Kranken entscheidet.

Es ist vielfach versucht worden, aus dem *Verhalten des Blutbildes* Schlüsse auf den Ablauf der Erkrankung zu ziehen. Umstritten war immer die Rolle der Lymphocyten. KÖBNER glaubt aus dem Ansteigen bzw. Abfallen der Lymphocytenkurve auf Besserung oder Verschlechterung des Krankheitsbildes schließen zu können. Diese Ansicht hat keine Bestätigung gefunden. Fast einheitlich wird dagegen bei graver Diphtherie eine mehr oder weniger starke Leukocytose angesehen (KÖNIGSBERGER, HOTTINGER, MOMMSEN, POINSO, GEDDA), die Werte bis zu 69000 erreichen kann (GEDDA und CASASSA). Ansteigende Leukocytose und zunehmende Polynucleose lassen auf ungünstigen Verlauf schließen (CHALIER und SAMARI). MOMMSEN konnte mit einer von ihm angegebenen Färbemethode gröbere Granulierung eines Teiles der feinkörnigen Leukocyten nachweisen. Er bezeichnet diese als „pathologische“ Granulierung und findet, daß derartige Zellveränderungen auf eine gute Abwehrfunktion des Körpers hindeuten. Da bei der malignen Diphtherie im Verhältnis zur Schwere der Erkrankung entsprechend wenig pathologisch granulierende Leukocyten zu finden sind, schließt MOMMSEN auf eine konstitutionelle Abwehrschwäche des Organismus bei dieser Erkrankung. ENGEL hält eine Linksverschiebung des weißen Blutbildes mit Auftreten von Myelocyten für prognostisch ungünstig, während POINSO zwar ebenfalls oft ausgesprochene Myelocytose findet, sie aber prognostisch nicht verwerten zu können glaubt. KÖNIGSBERGER und HOTTINGER beobachteten häufig auffallende Vermehrung der Monocyten, jedoch spricht die Monocytose nicht unbedingt für einen schlechten Ausgang der Erkrankung (HOTTINGER). Eosinophile fehlen meist. Ihr Anstieg deutet auf Besserung hin. Schädigung und Verminderung der Blutplättchen sind schon früher beschrieben worden. POINSO bestätigte diese Angaben. Er fand bei hämorrhagischen Formen die Thrombocyten meist vermindert. CHALIER und SAMARI und auch SCHUTOWA beobachteten dagegen gerade bei den sehr bösartigen Formen und schweren Intoxikationszuständen der Diphtherie eine Plättchenvermehrung und sehen bei günstiger Wendung eine zahlenmäßige Abnahme der Thrombocyten. Die Gerinnungsverzögerung des Blutes ist bei maligner Diphtherie sehr ausgeprägt, die Blutungszeit dagegen immer normal (POINSO). Die Blutsenkungsreaktion ist stets erhöht (GEDDA und CASASSA). Dem Gesamtblut, nicht dem Serum allein, kommt eine gewisse bactericide Wirkung zu (SCHIAPARELLI).

Zum Schlusse seien noch kurz einige in den letzten Jahren bekannt gewordene *Fälle seltener Lokalisation des diphtherischen Infektes* mitgeteilt:

KRAUS berichtet über eine postdiphtherische Oesophagusstenose bei einem 2jährigen Kinde, die sich im Laufe von 10 Monaten im Anschluß an eine banale Rachendiphtherie

entwickelte. NISSEN fand bei der Autopsie eines Kindes mit tödlich verlaufener Rachen-diphtherie eine echte Diphtherie des Magens. NYFELDT und VIMTRUP sahen auf der Magenschleimhaut von Kindern, die an Diphtherie verstorben waren, keine Membranbildung, sondern nur entzündliche Infiltrationen hämatogenen Ursprungs, die sie als Auswirkung der Allgemeinintoxikation auffaßten. Hautaffektionen werden nicht ganz selten im Verlaufe einer Diphtherie beobachtet. GRÜNEBERG und WEYHRAUCH beschreiben ekzematöse und impetiginöse Effloreszenzen bei Kindern im Alter von 3—14 Jahren, die an sich meist belanglos bleiben, nur für die Übertragung der Erkrankung von Bedeutung sein können. DAHR berichtet über 3 Kinder einer Familie, von denen jedes mit anderer Lokalisation des diphtherischen Infektes erkrankte: ein Knabe mit Balanitis diphtherica, Abheilung nach Serum unter Narbenbildung. Ein Bruder erkrankte an einer ziemlich ausgedehnten Kopfhautdiphtherie, eine Schwester an Rachendiphtherie. Alle von den Kindern gewonnenen Diphtheriestämme zeigten kulturell und mikroskopisch gleichartiges Verhalten. HOTTINGER findet bei maligner Diphtherie auffallend selten eine Beteiligung der Vaginalschleimhaut und der Conjunctiva, Lokalisationen, die bei der banalen Diphtherie nicht besonders selten sind. Über die Beteiligung der Ohren teilt BERGH seine Beobachtungen von 2425 diphtherischen Erkrankungen mit. Er stellt fest, daß die Nasendiphtherie für das Mittelohr bedeutend gefährlicher ist als die Rachendiphtherie, daß aber die Aussichten auf Heilung der Otitis diphtherica gute sind und daß Mastoiditis selten ist. Ein Einfluß von Otitis media auf die Mortalität der Diphtherie läßt sich nicht nachweisen. ZISCHINSKY sah einmal im Anschluß an eine diphtherische Otitis eine eitrige Meningitis auftreten. Die echte diphtherische Pneumonie, nicht die im Gefolge des Krupps, ist anscheinend ein sehr seltenes Ereignis. Nur HOTTINGER sah sie häufiger, besonders bei den tödlich endenden Fällen. Sie setzt plötzlich mit Frost und hämorrhagischem Sputum ein und ist von einer gewöhnlichen Pneumonie physikalisch nicht zu unterscheiden. Autoptisch werden in der Lunge Diphtheriebacillen gefunden, einmal hat sie HOTTINGER auch im Sputum nachweisen können. Ihr Zustandekommen erklärt er durch Aspiration. Deszendenz und septische Entstehung hält er für unwahrscheinlich. Es ist immerhin auffällig, daß HOTTINGER der einzige Kliniker ist, der derartige pneumonische Komplikationen häufiger beobachtet hat. Es erscheint uns durchaus fraglich, ob es sich bei den Kranken HOTTINGERS wirklich um diphtherische Pneumonien gehandelt hat oder ob nicht interkurrente Pneumonien anderer Genese vorgelegen haben. Auch ZISCHINSKY mit seinem großen Krankengut hält die Pneumonie und Pleuritis für eine zufällige, aber nicht spezifische Komplikation. POLONYI hat in pleuritischen Exsudaten Diphtheriebacillen nachweisen können.

## 5. Der diphtherische Kreislaufschaden.

**Einleitung.** In der Klinik der Diphtherie ist dem Verhalten des Kreislaufes von jeher die größte Beachtung geschenkt worden, denn bei weitem die meisten Todesfälle bei dieser Erkrankung — abgesehen von den Zeiten, in denen die Larynxstenosen vorherrschen — sind unmittelbar mit einer Schädigung des Kreislaufes in Zusammenhang zu bringen. Dem Diphtherietoxin werden am Kreislaufsystem zwei Angriffspunkte zugeschrieben: das Gefäßsystem, das Herz. — In die Schädigung des Herzens haben wir durch pathologisch-anatomische Untersuchungen und durch die zahlreichen elektrokardiographischen Untersuchungen an Diphtheriekranken einen recht guten Einblick erhalten. Weniger geklärt noch sind Mechanismus und Wesen des peripheren Kreislaufschadens.

**Zur Frage des peripheren Kreislaufschadens.** Die *Rolle der Peripherie* bei dem Zusammenbruch des Kreislaufes im Verlaufe der diphtherischen Intoxikation ist *noch sehr umstritten*. v. BOKAY beschreibt in seiner Monographie ausführlich, wie hierüber im Laufe der Zeit die Ansichten der Ärzte gewechselt haben. Zuletzt wurde unter dem Einfluß der klassischen Versuche von ROMBERG, PÄSSLER, BRUHNS, MÜLLER und ROLLY die direkte zentrale Vasomotorenlähmung in den Vordergrund gestellt und angenommen, daß es auf deren Basis zum peripheren Gefäßkollaps und infolge Durchblutungsstörung im Coronar-

kreislauf zur sekundären Herzschildigung komme. Eine groÙe Reihe Kliniker vertritt heute noch diese Ansicht. SCHULZ ist geneigt, beim Frñhtod der peripheren Gefäßlähmung eine entscheidende Rolle zuzuweisen. HARTL und RICHTER nehmen an, daÙ bei einem Teil foudroyant verlaufender maligner Diphtherien das Versagen des peripheren Gefäßapparates die Ursache der zum Tode fñhrenden Kreislaufschwäche ist. FRIEDEMANN hält den Zusammenbruch des Kreislaufes bedingt durch eine Sympathicuslähmung mit Erschlaffung des gesamten Gefäßsystems und des Herzens. ZISCHINSKY glaubt, daÙ in den ersten 1½ Wochen der diphtherischen Erkrankung die Vasomotorenlähmung beim Tode die Hauptrolle spielen muÙ. Er begründet diese Ansicht mit der Tatsache, daÙ in dieser Zeit „nur“ degenerative Veränderungen am Herzmuskel zu beobachten sind, die nach v. KREHL praktisch für die Leistungsfähigkeit des Herzens ohne oder von nur geringer Bedeutung zu sein brauchen.

Zweifellos kann bei den sehr stürmisch verlaufenden Diphtherien der Tod eintreten, ohne daÙ am *Herzen* schon irgendwelche organischen Veränderungen nachweisbar sind. Im Stadium der akuten Intoxikationen ist jedoch bei den meisten malignen Diphtherien eine ausgesprochene periphere Kreislaufschwäche nicht feststellbar. Es besteht hingegen ein allgemeiner Reizzustand des Reizbildungssystems (v. KISS) bzw. eine zentral bedingte Erhöhung des Sympathicotonus (PARADE), die zu hochgradiger Sinustachykardie führt. Der Puls ist sehr frequent (140—180), schlecht gefüllt, der Blutdruck aber meist normal oder leicht erhöht. Erst kurze Zeit vor dem Tode fällt er schnell ab. v. KISS sieht die Todesursache in diesen Fällen in einem infolge der hohen Schlagfrequenz ungenügenden Coronarkreislauf, allzu stark verkürzter Diastole und reduziertem Minutenvolum, aber nicht im Versagen peripherer Regulationsmechanismen. Es ist durchaus wahrscheinlich, daÙ in diesem schwersten Zustand der Vergiftung die Insuffizienz der Nebenniere beim Zustandekommen des Kreislaufzusammenbruches einen gewissen Anteil hat. Die Nebenniere ist ein außerordentlich toxinempfindliches Organ und zeigt vielleicht von allen inneren Organen bei der diphtherischen Vergiftung zuerst Ausfallserscheinungen. Die Schädigung der Marksubstanz und der Ausfall des Adrenalins spielt bei ihrer Insuffizienz nach den neueren Untersuchungen (THADDEA, BERNHARDT u. a.) wahrscheinlich eine geringere Rolle als die Störungen im Bereich der Nebennierenrinde (s. Stoffwechsel). Der Ausfall ihrer hormonalen Körper hat schwere Alterationen des gesamten Stoffwechsels zur Folge und führt zu dem uns wohlbekannten Krankheitsbild der Nebenniereninsuffizienz (ADDISONSCHE Krankheit). Ein gewisser Einfluß auf den Zustand des Kreislaufes kann der Nebenniereninsuffizienz nicht abgesprochen werden, besonders da anscheinend auch günstige Erfolge bei der Behandlung des diphtherischen Kreislaufschadens mit Nebennierenrindenextrakten und Ascorbinsäure erzielt wurden (BAMBERGER und WENDT BERNHARDT). Man kann sich die Wirkung nur indirekt über das sympathische Nervensystem erklären und annehmen, daÙ auf den anfänglichen Reizzustand bald ein Zustand der Lähmung erfolgt. Es dürfte freilich nicht angängig sein, den ganzen Symptomenkomplex, wie ihn Infektionskrankheiten, etwa die maligne Diphtherie, darbieten, einzig auf die Unterfunktion der Nebennierenrinde zu beziehen (THADDEA).

Ob dagegen im übrigen bei der diphtherischen Intoxikation die periphere oder zentrale Gefäßlähmung beim Zusammenbruch des Kreislaufes wirklich

eine erhebliche Rolle spielen, ist sehr zweifelhaft. Es ist wohl möglich, daß bei schwersten Vergiftungen die Zentren der Medulla oblongata nicht ganz unbeteiligt bleiben. ZISCHINSKY glaubt aus der schlechten Verträglichkeit von Morphium bei diesen Zuständen darauf schließen zu können. Andererseits ist bekannt, daß die Affinität des Diphtherietoxins zur Nervenzelle nicht besonders groß ist (BACHMANN, MAKI, RAMON, DEBRÉ u. a.).

v. KISS und HORANYI-HECHST haben systematisch das *histologische Verhalten der Vasomotorenzentren bei Diphtherietod* untersucht. Da die Lokalisation dieser Stellen im Zentralnervensystem noch umstritten ist, beschränkten sie sich auf die Untersuchung der hypothalamischen Region, Brücke und Oblongata, intermediäre Zone, Seitenhorn des Rückenmarkes und Grenzstrangganglien. Weder bei Kindern, die ganz akut in den ersten 10 Tagen unter schwersten toxischen Erscheinungen mit Myokarditis gestorben waren, noch solchen, die später unter den Symptomen der postdiphtherischen Paralyse den Tod fanden, konnten in den oben erwähnten Gehirn- und Rückenmarksteilen strukturelle Veränderungen nachgewiesen werden, obwohl Herz, Leber, Nieren und andere Stellen des Nervensystems, z. B. spinale Nerven und Ganglien, zum Teil recht erhebliche Veränderungen aufwiesen. Auch der sympathische Grenzstrang wurde nicht regelmäßig beteiligt gefunden. Im Tierexperiment am Meer-schweinchen konnten diese am Menschen gewonnenen Erfahrungen bestätigt werden. v. KISS und HORANYI-HECHST schließen daraus, daß die autonom funktionierenden Teile des Nervensystems bei Menschen und Tier *keine* Affinität zum Diphtherietoxin besitzen. Zu den gleichen Ergebnissen kommen BACHMANN, MAKI, UHRY, DEBRÉ u. a. Auch sie finden, daß die Affinität des Diphtherietoxins zur Nervenzelle nicht besonders groß ist. HECHST hat lediglich in den Zellen des Corpus striatum und den Spinalganglien stärkere degenerative Veränderungen gefunden. Allerdings ist zuzugeben, daß es auch ohne faßbare anatomische Veränderungen der Vasomotorenzentren zu schwersten Gefäßkrisen kommen kann, so daß diese negativen Befunde von v. KISS und HORANYI-HECHST nicht eindeutig beweiskräftig sind.

Wie im akuten Intoxikationszustand, so ist auch im weiteren Verlaufe des diphtherischen Kreislaufschadens die Rolle der Peripherie nicht ganz klar. GRUNKE wies als erster darauf hin, daß selbst bei schwersten Diphtherien die zirkulierende Blutmenge nicht erniedrigt, sondern normal, oder sogar leicht erhöht ist. v. KISS und WOLLEK konnten diese Ergebnisse bestätigen. Der katastrophale Blutdruckabfall im Verlaufe einer malignen Diphtherie, bisweilen schon am 3.—4. Krankheitstage, mit gleichzeitiger Abnahme der Schlagfrequenz, ist nicht Folge einer Gefäßlähmung, sondern der organischen Herzschädigung. Auch wenn man klinisch am Herzen diese nicht nachweisen kann, ist man nicht berechtigt, ohne weiteres auf eine periphere Ursache der Drucksenkung zu schließen, denn die *zahlreichen elektrokardiographischen Befunde*, die hierüber vorliegen, haben *immer wieder die organische Läsion des Herzens auch schon sehr frühzeitig* (3.—4. Krankheitstag) aufzeigen können (BEHR, FRANK, v. KISS u. a.). Es erscheint nicht ganz ausgeschlossen, daß periphere Gefäße in einzelnen Gefäßbezirken eine direkte Schädigung durch das Diphtheriegift erleiden, die Zirkulationsstörungen zur Folge haben können. Für die Coronargefäße hat WIESEL degenerative Veränderungen der glatten Muskulatur und der elastischen Fasern in der Media nachgewiesen, die in schweren Fällen zu

Nekrosen der Gefäßwand und Myokardblutungen führten. Auch an den Splanchnicusgefäßen sind solche Veränderungen gesehen worden. Doch scheinen diese direkten Gefäßschäden für den Krankheitsverlauf meist keine wesentliche Rolle zu spielen.

Es läßt sich also zusammenfassend sagen, daß nach den heutigen Anschauungen bei der Diphtherie der periphere Kreislauf wohl über den Umweg des endokrinen Systems (Nebenniereninsuffizienz) bei dem Zusammenbruch des Kreislaufes eine gewisse Rolle spielt, daß seine Bedeutung aber gegenüber der organischen Schädigung des Herzens nicht überschätzt werden darf.

**Der diphtherische Herzschaden.** Der *diphtherische Herzschaden* beansprucht seit dem Wiederauftreten der schweren toxischen Diphtherie das Interesse der Ärzte. Durch zahlreiche pathologisch-anatomische und klinisch-elektrokardiographische Untersuchungen konnten immerhin bemerkenswerte neue Kenntnisse erworben werden.

Die Schädigung des Herzens ist bei der Diphtherie, besonders bei den malignen Formen ein sehr häufiges Ereignis. ZISCHINSKY gibt in seiner Monographie an, daß von 400 an maligner Diphtherie gestorbenen Kindern 368 (= 92%) und von 526 geheilten 134 (= etwa 25%) eine Myokarditis hatten, d. h. bei den von ihm behandelten 926 Kranken konnte in über 50% eine Herzmuskelschädigung festgestellt werden, HOYNE und WELFORD fanden unter 4671 Diphtheriekranken 496 mit Myokarditis, mit einer Letalität von 62%. Bei den meisten Fällen mit Myokarditis hat es sich um maligne Diphtherien gehandelt. Wir selbst konnten bei maligner Diphtherie an den von uns im Zeitraum von 3 Jahren behandelten 253 Kranken in 53,5% eine Myokarditis nachweisen, HOTTINGER bei 72 von 134, also auch in über der Hälfte seiner Kranken, SCHIRWINDT nur in 19,5%, wobei allerdings zu bedenken ist, daß er nicht elektrokardiographisch gearbeitet hat und dadurch leichtere Störungen übersehen haben kann. LESNÉ und ZADOK-KAHN sahen in 37% myokarditische Veränderungen im Elektrokardiogramm. OTTO fand bei einem Viertel seiner Diphtheriekranken mit einer relativ gutartigen Verlaufsform und geringer Letalität eine erhebliche Herzmuskelschädigung.

Im ganzen kann gesagt werden, daß die *Myokarditis bei der malignen Diphtherie ungleich viel häufiger ist als bei der banalen Form* und auch *viel böserartiger* zu verlaufen pflegt.

*Pathologisch-anatomisch* wurden durch die Untersuchungen der letzten Jahre die früher von BRISTOW, HILLIER, RAUNER, LEYDEN, ROMBERG, EPPINGER u. a. erhobenen Befunde bestätigt. Es lassen sich zwei Abschnitte der Herzmuskelschädigung erkennen:

1. Die primär toxische Gewebsschädigung mit degenerativen Erscheinungen an den Muskelfibrillen (Myolyse, Verfettung),
2. die sekundär reaktiven Vorgänge:
  - a) perivasculäre und interstitielle Rundzelleninfiltrate,
  - b) Ersatz der zugrunde gegangenen Muskelzellen durch Bindegewebe (Schwielbildung).

Die degenerativen Erscheinungen gehen den entzündlichen voraus. Sie können bei den stürmisch verlaufenden Diphtherien schon sehr frühzeitig auftreten. REIMANN fand am Herzen eines nach 3tägiger Krankheitsdauer

verstorbenen Diphtheriekranken bereits glasiges Aussehen der Muskulatur. Myolyse und auch diffuse Verfettung konnte er mikroskopisch schon am 3. und 4. Krankheitstag nachweisen. DONNERSTAG sah bei 28 Diphtherietodesfällen, von denen 13 am 5.—7. Krankheitstag gestorben waren, stets mikroskopische Veränderungen degenerativer oder entzündlicher Natur am Myokard, Bindegewebswucherungen erst nach der 2. Woche. Die degenerativen Prozesse müssen nach RIBBERT, EPPINGER, TANAKA, FAHR und REIMANN in erster Linie für das Zustandekommen der schweren Herzmuskelschwäche verantwortlich gemacht werden. Die perivasculären und interstitiellen Infiltrationen und Zellanhäufungen sind sekundäre reaktive Vorgänge, ebenso wie die Blutungen im Myokard.

Die einzelnen Teile des Herzens sind meist nicht gleich stark geschädigt. Die Vorhöfe werden in der Regel nicht so stark befallen, wie die Kammern, die linke Herzkammer wieder oft stärker als die rechte. Mit Verschiedenheit der Toxinaffinität kann diese Erscheinung nicht zusammenhängen. Die Untersuchungen von BÖHMIG sprechen dafür, daß die Ursache in einer verschiedenen funktionellen Beanspruchung der einzelnen Herzabschnitte zu suchen ist. BÖHMIG fand an 10 Diphtherieherzen eine sehr viel stärkere Schädigung der Kammermuskulatur, als der der Vorhöfe, ohne daß dies auf eine besondere Schädigung des Reizleitungssystems oder der kleinen Gefäße zu beziehen gewesen wäre. Untersuchungen über die Pigmentunterschiede verschiedener Herzabschnitte ließen erkennen, daß die Ablagerung von Pigment abhängig ist von der Herzmuskelfunktion und gewissermaßen ein Gradmesser der Muskelleistung darstellt. Die Pigmentbefunde verhalten sich aber gleichartig wie degenerative und entzündliche Veränderungen. Es kann demnach bei der Diphtherie erwartet werden, daß die funktionell am meisten beanspruchten Herzteile durch das Toxin am stärksten geschädigt werden. Diese Auffassung findet eine gewisse Stütze in den experimentellen Untersuchungen GUKELBERGERS. Er findet, wie SINGEISEN, daß sich die Myokarditis vorwiegend in der mittleren Ringmuskelschicht abspielt, die die am stärksten arbeitende Partie des Herzens ist, aber, ebenso wie die Herzspitze, eine ungünstige Blutversorgung hat. GUKELBERGER konnte auch an dem verschiedenen Alter von Herzveränderungen zeigen, daß die toxische Schädigung des Herzmuskels nicht an allen Stellen gleichzeitig zustande kommt, sondern daß die Muskulatur der Herzspitze und da besonders die mittlere Ringmuskelschicht zuerst, die basisnahen Muskelpartien dagegen später befallen werden. Er hält die Disposition der Herzspitze und der mittleren Ringmuskelschicht bedingt durch verminderte Gewebsresistenz infolge ihrer schlechteren Blutversorgung. Wie sich in dieser Beziehung das Reizleitungssystem verhält, ist nicht geklärt. Ob es tatsächlich besonders empfindlich gegenüber dem Diphtherietoxin ist (AVIRAGNET, LUTEMBACHER), erscheint sehr zweifelhaft, da isolierte Reizleitungsstörungen ohne gleichzeitige Myokardveränderungen kaum beobachtet werden.

*Entzündliche Veränderungen des Endokards* scheinen sehr selten zu sein. Sie können durch Übergreifen endokardnaher myokarditischer Infiltrationen zustande kommen und tragen vielleicht neben der Verlangsamung des Blutstromes und Dilatation des Herzens zur Thrombenentwicklung bei. CHIARI fand bei der Autopsie eines 6jährigen Mädchens, das 1 Monat nach Beginn einer schweren Diphtherie unter Herzerscheinungen verstorben war, eine schwere septische Endokarditis der Tricuspidalis mit trockenen bröckeligen Auflagerungen. Im

Abstrich konnte er massenhaft Diphtheriebacillen nachweisen, deren Virulenz durch Tierversuche bestätigt wurde.

Diese pathologisch-anatomischen Befunde stehen in guter Übereinstimmung mit den klinischen und elektrokardiographischen. Entsprechend den pathologischen Veränderungen lassen sich *klinisch zwei Stadien der Herzmuskelschädigung* abgrenzen:

1. Das Stadium der Frühschädigung, 2. das Spätstadium.

Das *Frühstadium* beginnt mit der allgemeinen diphtherischen Intoxikation. In ihm können wiederum zwei Perioden unterschieden werden, nämlich die der funktionellen und die der organischen Störung<sup>1</sup>.

Im Stadium der funktionellen Störung fehlen pathologisch-anatomisch noch alle Veränderungen am Herzmuskel. Der gesamte Kreislauf befindet sich, ebenso wie der übrige Organismus, in einem allgemeinen Reizzustand. Dieses Stadium ist keineswegs für Diphtherie charakteristisch, sondern findet sich bei allen akuten Infektionen, die mit einer mehr oder weniger starken allgemeinen Intoxikation verbunden sind. Es ist klinisch gekennzeichnet durch die bekannten Vergiftungserscheinungen: Fieber, Unruhe, Adynamie, Apathie, Erbrechen und in bezug auf den Kreislauf durch Sinustachykardie, die beträchtliche Grade annehmen kann. Nicht selten werden Werte von 160 bis 180 Schlägen erreicht. In diesem Zustand ist zunächst der Blutdruck meistens normal oder leicht erhöht. Infolge der hohen Herzfrequenz ist der Coronarkreislauf und damit die Ernährung des Herzens ungenügend, die Diastole ist stark verkürzt, das Minutenvolum nicht ausreichend.

Unter Druckabfall kann es nunmehr innerhalb weniger Minuten schnell zum Tode kommen (v. KISS). Die periphere Kreislaufschwäche braucht hierbei keineswegs eine erhebliche Rolle zu spielen. Es ist aber wohl anzunehmen, daß die suprarenale Insuffizienz beim Zustandekommen des sehr schnellen Kreislaufzusammenbruches, wie wir ihn bei den ganz foudroyanten Formen der Diphtherie sehen, mitbeteiligt ist. Auch an das Versagen sämtlicher Gehirnfunktionen durch das Ödem des Kopfes ist dabei zu denken.

Außer der Sinustachykardie und gelegentlichen geringfügigen Deformationen des ST-Stückes (v. KISS) finden sich im Stadium dieser funktionellen Störung bis zum Tode nicht selten keinerlei Veränderungen des Elektrokardiogramms. Ähnlich wie Kranke mit Herzinfarkt innerhalb 24 Stunden bei normaler Herzstromkurve sterben können, ohne daß man von einer Unversehrtheit des Herzens sprechen kann, erleben bei diphtherischen Frühodesfällen die Kranken ihre elektrokardiographischen Veränderungen bisweilen nicht mehr (FRANK). Die Dauer dieser Periode der Herzdysfunktion kann deshalb

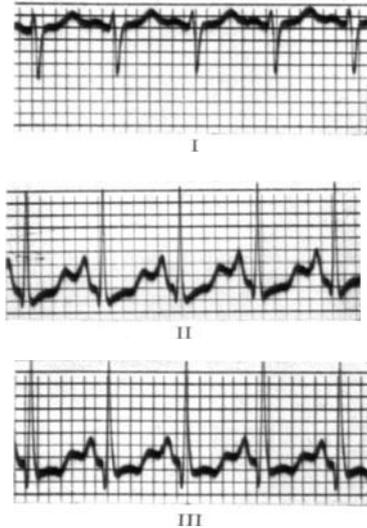


Abb. 1. Elektrokardiogramm eines 7jährigen Mädchens mit foudroyant verlaufender maligner Diphtherie (Tod innerhalb 48 Stunden) am Beginn des 2. Krankheitstages. Hochgradige Sinustachykardie.

<sup>1</sup> v. KISS unterscheidet noch eine 3. Periode des gesteigerten Reizzustandes sekundärer und tertiärer Herzzentren.

im allgemeinen nur kurz sein und beträgt wenige (1—3) Tage. Sie steht in unmittelbarem Zusammenhang mit der Toxinüberschwemmung. Durch Serumbehandlung wird sie abgekürzt, in verschleppten Fällen ist sie verlängert. Die Häufigkeit des Todes in diesem Zustand ist vom Charakter der Epidemie abhängig. v. KISS sah unter seinen vielen Kranken den Tod nur 2mal in diesem Stadium eintreten, wir selbst ebenfalls nur selten, HOTTINGER und ebenso ZISCHINSKY haben dagegen eine ganze Reihe Kinder in diesem Zustand verloren. Der Tod in dieser Periode kann nur dann angenommen werden, wenn

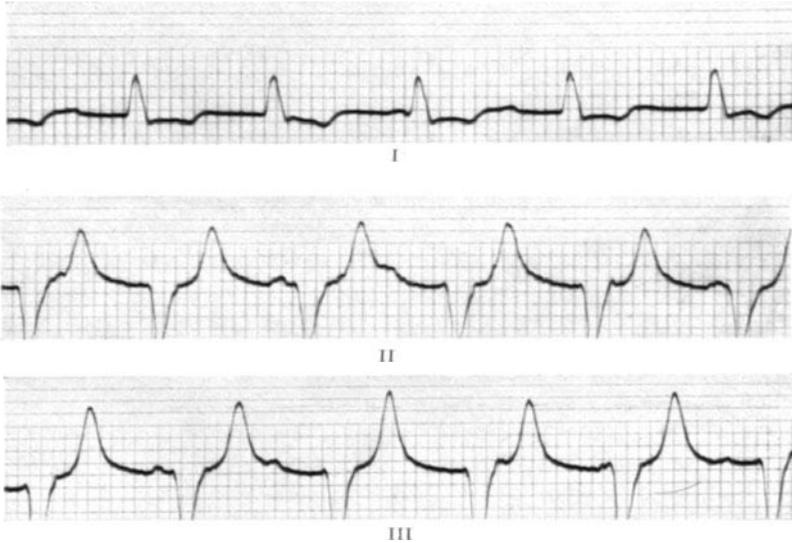


Abb. 2. Elektrokardiogramm einer 20jährigen Krankenschwester mit maligner (hämorrhagischer) Diphtherie am Beginn des 4. Krankheitstages. Herz klinisch o. B. Frequenz 100. Puls klein, weich. RR 100/80 mm Hg. Vollständige Dissoziation.

ein Kind im akuten Intoxikationszustand mit hochgradiger Tachykardie in 1—3 Tagen schnell zugrunde geht.

Das organische Stadium der Frühherzschädigung braucht sich nicht unmittelbar an das Stadium der Dysfunktion anzuschließen. Pathologisch-anatomisch entsprechen ihm vorwiegend die degenerativen Veränderungen an den Herzmuskelzellen: Myolyse und Verfettung. Klinisch ist es charakterisiert durch das bekannte sekundäre Syndrom der Diphtherie nach MARFAN: meist nach anfänglicher Erholung erfolgt ziemlich plötzlicher Verfall, Erbrechen, Todesblässe, Blutdruckabfall, Pulsverlangsamung. Am Herzen selbst Dilatation, Rhythmusstörungen. Auch in diesem Zustand ist das Verhalten der Peripherie anscheinend nicht von großer Bedeutung (GRUNKE, v. KISS und WOLLEK). Der Blutdruckabfall ist nicht durch Versagen peripherer Regulationsmechanismen, sondern durch die Schwächung der Herztätigkeit bedingt (v. KISS). Bemerkenswert ist jedoch, daß klinisch am Herzen selbst alle krankhaften Veränderungen fehlen können, so daß man die Diagnose nur aus den Begleiterscheinungen und aus dem Elektrokardiogramm zu stellen in der Lage ist. Dies hat dazu beigetragen, in derartigen Zuständen der peripheren Kreislaufschwäche eine erheblichere Bedeutung beizumessen, als ihr zukommt.

Für die Erkennung des organischen diphtherischen Herzschadens, für die Beurteilung seines Verlaufes und für seine Behandlung ist klinisch die *elektrokardiographische Untersuchung* von großer Bedeutung. Durch sie haben wir wertvolle Erkenntnisse gewonnen. Diese Untersuchungsmethode, die früher ein Reservat großer Kliniken war und die in der Regel mit körperlichen Anstrengungen (Transport!) für den Kranken verbunden war — nicht alle Kliniken waren so glücklich eingerichtet in dieser Hinsicht wie die BOKAYSche! — ist heute durch die Fortschritte der Technik Allgemeingut der Klinik geworden. Mit den jetzt im Handel befindlichen kleinen transportablen Elektrokardiographen lassen sich im Bett ohne jede Belastung für das kranke Kind sehr brauchbare Herzstromkurven gewinnen, wenn man auf der Abteilung nur einen einigermaßen wechselstromfreien Raum zur Verfügung hat. Es kann jedem Kind eventuell mehrmals täglich diese Untersuchung im Bett zugemutet werden. Es werden bisher ausschließlich Extremitätenableitungen vorgenommen.

Zwischen der Bindung des Diphtherietoxins an die Herzmuskelzelle bis zum Auftreten degenerativer Erscheinungen und funktionellem Ausfall der Zelle liegt eine gewisse Latenzzeit. In dieser bereitet sich gewissermaßen die organisch bedingte Insuffizienz des Herzmuskels vor. Die Dauer des Latenzstadiums ist abhängig von der Ausdehnung der geschädigten Muskelmasse und Schwere der Intoxikation. Je massiver die Toxinüberschwemmung ist, um so kürzer wird das Latenzstadium sein. Vielleicht spielen hierbei auch konstitutionelle Momente (Toxinempfindlichkeit) eine Rolle. Je kürzer das Latenzstadium ist, einen um so ernsteren Verlauf wird die Erkrankung nehmen. Organische Herzveränderungen, die sich elektrokardiographisch bereits im Verlaufe der ersten Krankheitswoche nachweisen lassen, müssen prognostisch als sehr ungünstig angesehen werden. BEHR sah von 28 Kindern, bei dem dies der Fall war, 24 an Herzmuskelschwäche und 2 an Atemlähmung sterben. Nur 2 konnten am Leben erhalten werden. SCHIRWINDT gibt an, daß von 33 Myokarditiden, die in den ersten beiden Krankheitswochen auftraten, nur 3 am Leben blieben, 30 starben. 5, bei denen die Myokarditis in der ersten Krankheitswoche manifest wurde, starben sämtlich. Prognostisch etwas günstiger anzusehen sind die später im Verlaufe der 2. oder 3. Krankheitswoche in Erscheinung tretenden organischen Veränderungen, wenn also zwischen dem funktionellen und organischen Stadium ein größerer Zwischenraum liegt. Infaust ist die Erkrankung im allgemeinen dann, wenn sich die organische Läsion unmittelbar nach Abklingen der funktionellen Störungen bemerkbar macht, oder gar noch mit ihr zusammenfällt. Die Kinder erholen sich dann gar nicht aus dem anfänglichen Intoxikationszustand, sondern geraten unmittelbar in das Stadium des eigentlichen Herzmuskelversagens. Es ist erstaunlich, in wie kurzer Zeit sich bereits organische Veränderungen am Herzmuskel einstellen können. Ich verweise hierzu auf die Ausführungen über die pathologische Anatomie. FRANK fand bei einem Todesfall am 3. Krankheitstag bereits im Elektrokardiogramm intraventrikuläre Leitungsstörungen. GRUNKE berichtet über einen Astblock am 4. Krankheitstag und über schwere Veränderung der Nachschwankung. Wir selbst sahen eine große Zahl maligner Diphtherien mit foudroyantem Verlauf und tödlichem Ausgang innerhalb der ersten Krankheitswoche, bei denen der organische Herzmuskelschaden elektrokardiographisch einwandfrei nachgewiesen werden konnte.

*Mit Hilfe des Elektrokardiogramms sind wir in der Lage, die Myokarditis eher zu erkennen, als sie klinisch in Erscheinung tritt* (ANDERSEN, BEHR, FRANK, v. KISS, PARADE), bzw. können wir in leichteren Fällen die Myokarditis überhaupt nur durch das Elektrokardiogramm diagnostizieren. Charakteristische Veränderungen der Herzstromkurve für die Diphtherie gibt es nicht. Wie schon v. BOKAY in seiner Monographie niedergelegt hat, können bei der diphtherischen Myokarditis alle überhaupt nur möglichen Herzscheidigungen beobachtet werden. Kein Abschnitt des Herzmuskels oder des Leitungssystemes bleibt von Veränderungen verschont. In der Regel liegt bei den schweren Störungen eine Kombination von Schädigungen verschiedener Herzabschnitte vor. Es erübrigt sich, die einzelnen Veränderungen der Herzstromkurve zu beschreiben. Außerordentlich selten ist im Verlaufe der Frühmyokarditis Vorhofflattern und -flimmern. LESNÉ und ZADOC-KAHN haben es beobachtet. Wir selbst sahen es bei unseren zahlreichen Kranken, ebenso wie PARADE, niemals. Nicht häufig sind auch Wechsel vom partiellen zum totalen Block mit ADAMS-STOKESSchen Anfällen. BEHR und v. KISS haben solche Stromkurven mitgeteilt. FREY beschreibt 2 Fälle von maligner Diphtherie, bei denen außer einem kompletten AV- und Verzweigungsblock ein seine Lokalisation mehrmals wechselnder alternierender Schenkelblock vorlag. Nicht selten werden Rhythmuswechsel bei Wettstreit zweier oder mehrerer Reizzentren beobachtet (PARADE). In allen diesen Fällen mit schwereren Veränderungen der Herzstromkurve handelt es sich meistens um Auswirkungen einer graven Diphtherie. Aber auch bei der banalen Rachendiphtherie mit noch sehr viel geringerer Toxinwirkung kommt es zu Herzmuskelschädigungen, die klinisch allerdings oft gar keine Symptome machen und die an der Herzstromkurve meist nur leichte Veränderungen hervorrufen, die zudem bald wieder zu verschwinden pflegen. OTTO beobachtete an 148 Diphtherien mit relativ gutartigem Verlauf bei fast der Hälfte der Kranken kein normales Elektrokardiogramm. Er fand Veränderungen von P, Q, T und ST in allen Ableitungen. Knotungen von QRS und Rhythmusstörungen. Bei diesen leichten Veränderungen der Stromkurve ist allerdings in der Beurteilung eine gewisse Zurückhaltung am Platze, da es eine große Reihe durchaus harmloser Veränderungen und physiologischer Variationen gibt (BAUKE), die keinesfalls den Schluß auf pathologische Veränderungen des Herzmuskels gestatten, besonders bei nur einmaliger Untersuchung.

Später als nach Beendigung der 3. Krankheitswoche pflegen Erscheinungen einer Frühmyokarditis nicht mehr einzutreten. Im Laufe der 3. und 4. Krankheitswoche, gelegentlich vielleicht schon etwas eher, schließen sich an die degenerativen Veränderungen der Herzmuskelzellen die *Spätveränderungen* an, also die reaktiven Vorgänge der kleinzelligen Infiltration und des Abbaues der degenerierten Muskelzellen, Verringerung der spezifischen Muskelmasse und Ersatz durch Bindegewebe (Schwielenbildung). In diesem Zustand gewinnt das Herz allmählich seine Funktionstüchtigkeit wieder, die Insuffizienzerscheinungen verschwinden. Es ist erstaunlich, wie verhältnismäßig schnell und weitgehend, ja nicht selten vollständig, sich auch die schweren Veränderungen der Herzstromkurve, besonders die im Sinne des Verzweigungsblocks, zurückbilden können (BEHR, FRANK, HARTL und RICHTER, PARADE und PETERSON), so daß man — nach dem elektrokardiographischen Bild — oftmals direkt von

einer Heilung sprechen könnte. In der Tat können wir bei einer großen Reihe solcher Kinder nach Jahren ein völlig suffizientes Herz finden, das uns in keiner Weise etwas von der schweren durchgemachten Schädigung verrät. Die Kenntnis der pathologisch-anatomischen Verhältnisse muß uns aber die Vermutung nahelegen, daß mit Verringerung der spezifischen Muskelmasse eine Einschränkung der Leistungsfähigkeit, besonders der Reservekraft des Herzens, verbunden sein muß. Es kann im Stadium der Spätmyokarditis bei unzureichender Belastung zur echten Herzschwäche, die der Dekompensation bei einem Klappenfehler gleicht (v. KISS), und zum Tode kommen. Gefürchtet sind die plötzlichen Herztodesfälle in der 5.—8. Krankheitswoche. Es wird behauptet, daß sie ohne Vorboten plötzlich eintreten. Ganz unerwartet kommen sie aber dem aufmerksamen Kliniker meist nicht, in der Regel gehen ihnen charakteristische myokarditische Prodrome voraus und auch das Elektrokardiogramm zeigt vorher meist pathologische Veränderungen. Ihre Ursache ist noch nicht sicher geklärt. PARADE nimmt einen Sekundenherztod infolge von Kammerflimmern an und macht hierfür im Herzen noch ablaufende entzündliche Veränderungen verantwortlich. Nicht selten werden nach schwerer Diphtherie in dieser Zeit gehäufte Extrasystolen gefunden, die auf erhöhten Reizzustand und Flimmerbereitschaft des Herzens hindeuten (PARADE). Gelegentlich mag auch ein plötzlicher Tod in der späteren Rekonvaleszenz durch Loslösung eines maranthischen Herzthrombus bedingt sein, jedoch werden solche Embolien selten nach der 4. Krankheitswoche beobachtet. Im ganzen sind überhaupt die Späterztodesfälle selten. Im jugendlichen Alter wird die Verminderung der Herzreservekraft vielleicht noch nicht so sehr in Erscheinung treten, doch sind die Auswirkungen für das spätere Leben noch nicht sicher abzusehen. Der Mitteilung von BUTLER und LEVINÉ, die in 20 Fällen von ADAMS-STOKESScher Krankheit in 50% anamnestisch schwere Diphtherie feststellen konnten, die meist Jahrzehnte zurücklag, ist doch eine gewisse Bedeutung beizumessen. Es erscheint nicht ausgeschlossen, daß zwischen chronischer Myokardschädigung des späteren Lebensalters und einer in der Jugend durchgemachten Diphtherie ein gewisser Zusammenhang besteht. Zudem haben uns die systematischen elektrokardiographischen Untersuchungen bei diphtherischer Myokarditis gezeigt, daß sich keineswegs alle Veränderungen der Stromkurve völlig zurückbilden, sondern daß in vielen Fällen Veränderungen zurückbleiben, die auf eine Dauerschädigung des Herzens schließen lassen. THOENES fand von 95 Kindern, die vor 9—33 Monaten eine toxische Diphtherie durchgemacht hatten, in 18% noch einen objektiven krankhaften Befund am Herzen (Mitralinsuffizienz, Dilatation, Hypertrophie). ANDERSEN untersuchte 24 Kranke nach, die vor 8—9 Jahren eine Diphtherie durchgemacht hatten und von denen 15 bei der Entlassung noch elektrokardiographische Veränderungen gehabt hatten. In 7 Fällen waren sie noch nach dieser langen Zeit nachweisbar. Bei diesen Untersuchungen zeigten insgesamt 6 sichere, 8 zweifelhafte Erscheinungen einer chronischen Myokarditis an der Herzstromkurve. PARADE und PETERSEN sahen als Residuen einer abgelaufenen Myokarditis an der Herzstromkurve geringfügige Knotungen und Aufsplitterungen des Kammerkomplexes. v. KISS teilt den Fall eines 8jährigen Jungen mit, bei dem im Anschluß an eine nicht behandelte Rachendiphtherie schwere Myokarditis (Verzweigungsblock) mit cerebraler Embolie und Lähmungen auftrat. Über 5 Jahre später waren noch Auf-

plitterung von QRS und Veränderungen des ST-Stückes in allen Ableitungen der Herzstromkurve nachweisbar.

Etwas anders müssen wir die Verhältnisse bei dem Reizleitungssystem annehmen. Es ist nicht annehmbar, daß an Stelle der zugrunde gegangenen Fasern des spezifischen Systems sich neue, gleichwertige bilden. Wir können uns jedoch auch nicht vorstellen, daß Bindegewebe die Reizleitung übernimmt. Es bleibt also nur der Schluß, daß in den meisten Fällen, in denen wir elektrokardiographisch eine vollständige Rückbildung schwerer Leitungsstörungen beobachten, das spezifische Muskelsystem nicht so schwer geschädigt sein kann.

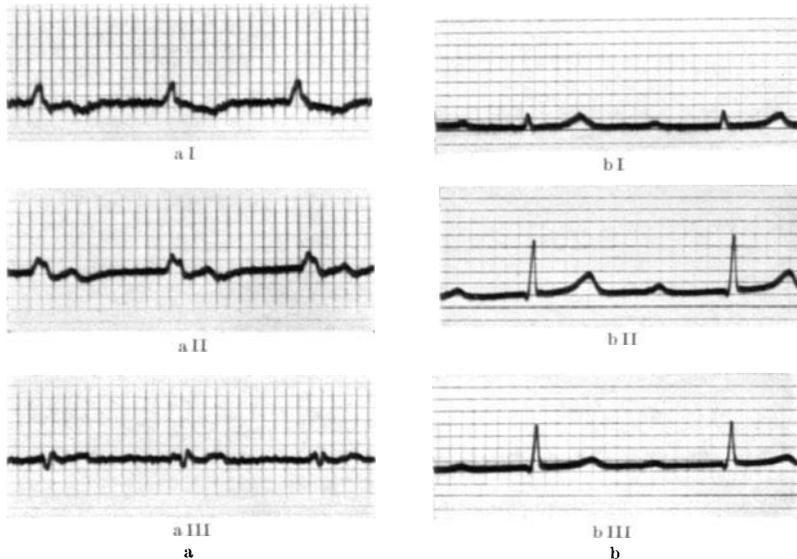


Abb. 3 a und b. Elektrokardiogramm eines 7jährigen Mädchens mit schwerster Diphtherie. a Am 18. Krankheitstag. Schwere intraventrikuläre Leitungsstörungen mit hochgradiger Verzögerung der Vorhof-Kammerüberleitung (0,45–0,5 Sekunden). b 2 Jahre später. Überleitung 0,3–0,35 Sekunden.

daß eine Erholung nicht mehr möglich ist. Hierfür könnte auch sprechen, daß einmal die Überleitungsstörungen in den oberen Abschnitten des Reizleitungssystem oft nur flüchtiger Natur sind und daß andererseits bei anhaltender Unterbrechung keine Erholung erfolgt, der Tod eintritt oder tatsächlich dauernde Veränderungen und Störungen zurückbleiben. MAUTNER fand bei einem 8 $\frac{1}{2}$ jährigen Mädchen im Anschluß von 1 $\frac{1}{2}$  Jahren vorher durchgemachter Diphtherie Reizleitungsstörungen zwischen Vorhof und Kammern. BEHR beschreibt einen Fall von rechtsseitigem Schenkelblock, der noch nach 2 Jahren nachweisbar war. Bei einem anderen Kind, einem 8jährigen Mädchen, das eine schwerste Diphtherie mit Myokarditis und ausgedehnten peripheren Lähmungen (LANDRY-Form) durchgemacht hatte, konnte er noch 2 Jahre später trotz völligen Wohlbefindens eine beträchtliche Verzögerung der Überleitung (0,3–0,35 Sekunden) feststellen.

In einer Reihe von Fällen geben *nach überstandener schwerer Diphtherie* die Kinder *Beschwerden* an, *ohne daß objektive Grundlagen* hierfür festzustellen sind. THOENES fand dies bei 17% seiner Kranken. Wir haben auch selbst die Erfahrung gemacht, daß sonst gar nicht empfindliche oft ältere Kinder, gelegentlich

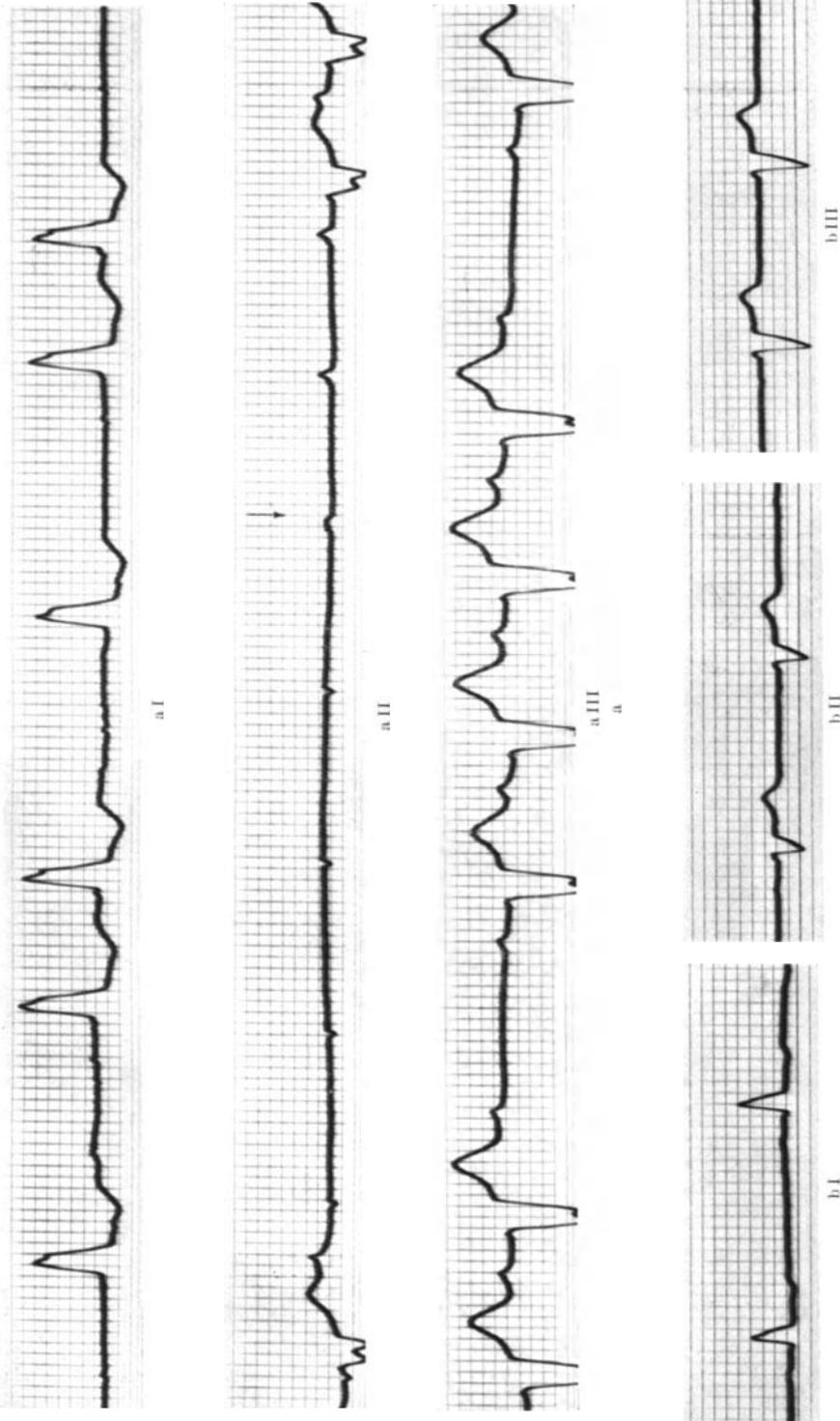


Abb. 4a und b. Elektrokardiogramme eines 13jährigen Jungen mit schwerster Diphtherie und ADAMS-STOKESSchen Anfällen. a Am 12. Krankheitstag: Totale und partielle Blockierung, lang dauernde Kammerastysolie, rechtsseitiger Schenkelblock. b 2 Jahre später: rechtsseitiger Schenkelblock noch nicht behoben.

auch Erwachsene, lange Zeit nach Überstehen einer toxischen Diphtherie über Herzbeschwerden (anfallsartige Schmerzzustände, Beklemmungsgefühle,

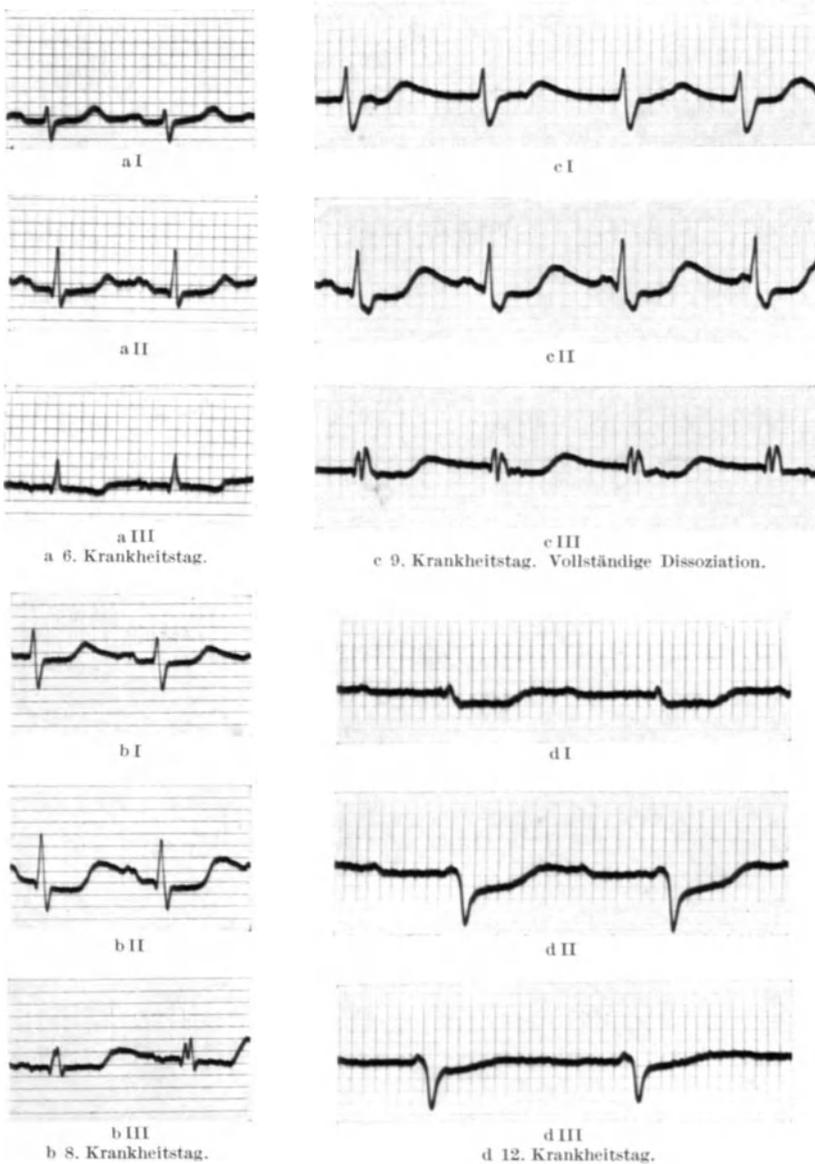
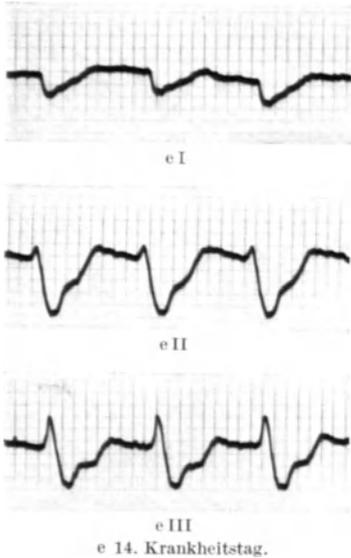


Abb. 5a-c. Elektrokardiographische Serienuntersuchung eines 10jährigen Kindes mit verschleppter Diphtherie. Anhaltende Verschlechterung des elektrokardiographischen Bildes, so daß eine ungünstige Prognose zu stellen war.

tachykardische Anfälle u. a.) klagten, ohne daß es möglich war, für diese Klagen mit den üblichen Untersuchungsmethoden der Klinik eine organische Grundlage nachzuweisen. Sie sind vielleicht Ausdruck einer Schädigung oder eines abnormen Reizzustandes der extrakardialen Herznerven. Die Reizerscheinungen sind meist

um so lebhafter, je schwerer die Diphtherie war. SECKEL bezeichnet diese Zustände als postdiphtherisches Reizherz. Es ist charakterisiert durch spontane oder reflektorische Extrasystolie, respiratorisches Pulswoagen, gesteigerten ASCHNERSchen Reflex. Zur Zeit des Eintritts peripherer Spätnervenlähmungen, oft mit diesen vergesellschaftet, also etwa um den 30. Krankheitstag herum, beobachtete BEHR nach toxischen Diphtherien nicht selten erhebliche Tachykardien (140—160 Schläge in der Minute) ohne sonstige Erscheinungen von Myokarditis, die er als rein nervös durch Vagussschädigung bedingt auffaßt. Diese Zustände, die medikamentös schwer zu beeinflussen sind, können wochenlang



anhalten. ZISCHINSKY hat unter seinem großen Krankengut eine echte Vaguslähmung im Rahmen einer allgemeinen Polyneuritis mit Tachykardie nur einmal gesehen und schließt daraus, daß der Anteil des Vagus am Diphtherieherz nicht groß sein kann.

Zu erörtern wäre noch die Frage der Bedeutung der Elektrokardiographie für die Prognose des diphtherischen Kreislaufschadens. Der Wert dieser Untersuchungsmethode liegt in ihrer wiederholten Anwendung. Die einmalige Untersuchung gestattet zweifellos die Feststellung des jeweiligen Zustandes des Herzmuskels, gibt auch Anhaltspunkte über die Schwere der Schädigung, sagt uns aber nichts über den weiter zu erwartenden Verlauf der Erkrankung aus. Hier läßt nur die fortlaufende elektrokardiographische Kontrolle gewisse Schlüsse zu, die aber, wie die Erfahrungen der letzten Jahre gezeigt haben, auch nur mit großer Vorsicht zu ziehen sind.

Es muß hier an den möglichen schnellen Wechsel im elektrokardiographischen Bild erinnert werden. Eine günstige Prognose ist dann zu stellen, wenn im Verlaufe einer schweren diphtherischen Erkrankung sich überhaupt keine Veränderungen der Herzstromkurve einstellen. ALSTEAD meint zwar, daß es Fälle gibt, wo weder aus dem klinischen Bild noch aus dem Elektrokardiogramm auf den bevorstehenden Kreislaufzusammenbruch geschlossen werden kann und auch BERGER und OLLOZ glauben, daß das Elektrokardiogramm gelegentlich auch bei schwerster kardialer Insuffizienz „normal“ bleiben könne, doch scheinen solche Fälle sehr selten zu sein. Im allgemeinen wird mit einer gewissen Übereinstimmung von klinischem Befund und Elektrokardiogramm gerechnet werden können. Eine ungünstige Prognose kann aus dem Elektrokardiogramm nur gelegentlich bei Serienuntersuchungen gestellt werden, wenn eine fortlaufende Verschlechterung des Bildes festzustellen ist und diese sich mit dem klinischen Verlaufe deckt.

*Prognostisch fast absolut infaust scheint nur der komplette länger anhaltende AV-Block zu sein (ALSTEAD, BEHR). Kranke mit vorübergehender totaler Blockierung und vollständiger Dissoziation zwischen Vorhof und Kammer dagegen können den äußerst bedrohlichen Zustand überstehen (BEHR). Bei unseren eigenen Beobachtungen war die Blockierung nach 1—2 Tagen behoben. Die*

Wiederherstellung der Überleitung ist nicht ohne weiteres als prognostisch günstiges Zeichen anzusehen. FREY sah 3 Kranke, bei denen es nach einem kompletten AV-Block bald nach der Wiederherstellung der Überleitung zum tödlichen Ausgang kam. FRANK sah alle seine Kranken mit schweren Leitungsstörungen sterben. BEHR, GRUNKE, HECHT, PARADE und PETERSON beschreiben jedoch mehrere Kranke mit schwersten klinischen Erscheinungen von Myokarditis und Veränderungen der Herzstromkurve, die am Leben erhalten werden konnten. Es handelte sich meist um Ast- und Schenkelblöcke, deren Auftreten prognostisch höchst zweifelhaft ist. Ihre völlige Zurückbildung ist aber nicht ganz selten. Besonders zu erwähnen ist das Verhalten der Nachschwankung und des ST-Stückes. Die Beurteilung ihrer Veränderungen ist noch durchaus verschieden. FRANK sah häufig eine Abflachung von  $T_1$  und  $T_2$ , Negativwerden von  $T_3$ , mißt aber diesen Veränderungen keine prognostische Bedeutung bei. HARTL und RICHTER halten die prognostische Auswertung eines negativen T in 2 Ableitungen auch nicht für möglich. Sie fanden sie bei Spätherzschädigungen in 2 Fällen, die letal endigten, aber auch in 39% der genesenden Kranken. PARADE und v. KISS halten die Veränderung der Finalschwankung immer für bedeutungsvoll und für einen Ausdruck schweren Herzschadens, besonders, wenn es sich um eine sog. coronare Ausprägung von T oder ST handelt. PARADE erlebte bei einem Kranken, der über Wochen eine coronare Veränderung von T hatte, am 43. Krankheitstag eine Embolie, die er in Beziehung zu einem herzwandnahen Myokardprozeß und Herzwandthrombose brachte. Wir selbst fanden Veränderungen von T nicht selten in einer oder mehreren Ableitungen, oft als erste Erscheinung einer Myokarditis. Prognostisch sind sie unseres Erachtens ungünstig, wenn sie zeitig, im Verlaufe der ersten Krankheitswoche auftreten und gleichzeitig mit schweren Veränderungen von QRS (Verzweigungsblock) einhergehen.

Es kann nach allem diesem gesagt werden, daß es sehr schwierig ist, eine einwandfreie Prognose der diphtherischen Myokarditis aus der Herzstromkurve zu stellen, wenn es sich um schwere Veränderungen handelt. Günstig müssen jedoch das Ausbleiben von Veränderungen oder das Auftreten nur leichter Veränderungen im späteren Verlauf der diphtherischen Erkrankung (3. Woche und später) angesehen werden, besonders da die Erfahrung gezeigt hat, daß sich auch nur sehr selten bei dem Ausbleiben aller Herzmuskelstörungen später tödliche Zwerchfellähmungen einstellen.

**Klinische Bemerkungen.** Das Krankheitsbild der diphtherischen Myokarditis ist gut bekannt. Seine Beschreibung erübrigt sich. Auf einige Besonderheiten soll kurz eingegangen werden.

Klinisch ist, wie bereits erwähnt, auffällig, wie gering am Herzen die nachweisbaren Erscheinungen selbst bei tödlicher Myokarditis sein können. Bisweilen findet man, obwohl das Elektrokardiogramm schwere Veränderungen aufdeckt, am Herzen selbst fast nichts, keine Dilatation, manchmal einen etwas andrängenden Spitzenstoß. Auch Rhythmusstörungen oder Geräusche brauchen nicht vorhanden zu sein. Keinesfalls braucht bei totalem Block eine langsame Kammerautomatie zu bestehen. Wir haben zeigen können, daß trotz völliger Dissoziation durch Eintreten mehrerer ineinandergreifender Reizzentren eine völlig regelmäßige und nicht verlangsamte Herzschlagfolge bestehen kann. Irregularität ist in schweren Fällen allerdings keine Seltenheit. Meist ist sie bedingt durch Extrasystolie, bei totaler Blockierung durch die Automatie mehrerer sekundärer

Reizzentren. Manchmal werden derartige Rhythmusstörungen nur im Schlafe beobachtet (SOLÉ). Völlig regellose Arrhythmien, wie sie bei myodegenerativen Prozessen des späteren Alters beobachtet werden, denen Vorhofflimmern zugrunde liegt, kommen bei der diphtherischen Myokarditis anscheinend nur sehr selten vor. Eine eigentümliche Erscheinung ist der *Galopprrhythmus*, der, bei anderen Erkrankungen selten, bei der diphtherischen Myokarditis relativ häufig zu beobachten ist. Bisweilen kündigt ihn eine leichte, kaum wahrnehmbare Verdoppelung der Töne an. Galopprrhythmus als Ausdruck verstärkter Vorhofstätigkeit, die auf die drohende Insuffizienz des linken Ventrikels hinweist, ist stets als ein sehr ernstes Symptom anzusehen. ZISCHINSKY sah ihn unter seinen an diphtherischer Myokarditis gestorbenen Kranken 107mal (= 26,75%), unter den Geheilten nur in 8,56%. Wir haben auch wiederholt erlebt, daß der Galopprrhythmus wieder verschwunden ist. Als völlig infaustes Zeichen kann man ihn nicht ansehen. Meist stellt er sich auf dem Höhepunkt der Myokarditis ein. Wir haben ihn aber auch erst spät im Rekonvaleszentenstadium gefunden, wo sein prognostischer Wert entschieden von nicht so großer Bedeutung ist. Einen schnellen Pendelrhythmus haben wir gelegentlich kurze Zeit vor dem Tode beobachtet.

Sind einmal bei der diphtherischen Myokarditis die klinisch geringen Herzveränderungen verwunderlich, so fallen andererseits wieder *hochgradige Dilatationen und ihre Rückbildungsfähigkeit* auf. Wir haben gar nicht ganz selten beobachtet, daß die Dilatation des linken Herzens so erheblich war, daß der Spitzenstoß in die Axillarlinie rückte. Im Laufe der Rekonvaleszenz kam es meist zu fast völliger Zurückbildung. Nur geringfügige Hypertrophie blieb als Rest der schweren Störung zurück. Derartige Kranke mit so schweren dilatativen Erscheinungen sind außerdem stets in Emboliegefahr von marantischen Herzthromben her. Dieses Ereignis ist im übrigen sehr selten. Auf 1000 Diphtherien wird es durchschnittlich 1mal angegeben.

Ein kardinales Symptom der Myokarditis ist das *Erbrechen*, das klinisch neben der zunehmenden Blutdrucksenkung und der Verschlechterung des Pulses oft eines der ersten Zeichen des beginnenden Herzschadens ist. Bei jeder ernsteren Myokarditis ist es vorhanden, bei den schweren Formen wird es unstillbar und für die Kranken außerordentlich quälend. Subjektiv klagten die Kinder meist regelmäßig über dumpfe Bauchschmerzen, selten über Beklemmungserscheinungen oder stenokardische Anfälle. Psychisch verändern sie sich oft auffällig. Vorher zutrauliche Kinder werden ablehnend, mißgestimmt und ungezogen, bisweilen ängstlich und motorisch unruhig.

Das Verhalten der *Leber* kann einen gewissen Maßstab für den Verlauf der Myokarditis abgeben. Schnell zunehmende Schwellung als Stauungszeichen ist prognostisch sehr ernst zu beurteilen, während andererseits Rückgang der Schwellung günstig zu bewerten ist. Mit der primär bei Diphtherie oft zu beobachtenden geringen toxischen Schwellung und Druckempfindlichkeit der Leber hat die meist viel erheblichere Schwellung bei Myokarditis, die als eine Stauungserscheinung aufzufassen ist, nichts zu tun. Andere Stauungszeichen, insbesondere Ödeme und Transsudate sind bei der diphtherischen Myokarditis selten, aber, wenn sie auftreten, von schlechter Bedeutung.

Bemerkenswert ist noch, wie außerordentlich schwer klinisch der Verlauf einer Myokarditis zu beurteilen ist. Das primäre Intoxikationsstadium läßt

hier sichere Rückschlüsse nicht zu. Man erlebt immer wieder, daß nach einem anfänglich nicht übermäßig schweren Krankheitsbild eine unheimlich schnell progrediente und ad exitum führende Myokarditis eintritt und daß, im Gegensatz hierzu an primär fast infauste Zustände sich nur eine überraschend mild verlaufende Herzmuskelstörung anschließt, der dann eine ebenso leichte weitere Rekonvaleszenz folgt. Man möchte bei diesem wechselnden Verlauf der Myokard-erkrankung auch an gewisse konstitutionelle Verschiedenheiten denken, denn mit der Wirkung der Therapeutica kann man dieses verschiedenartige Verhalten nicht immer erklären.

**Die Behandlung des diphtherischen Kreislaufschadens.** Die Behandlung des Kreislaufes bei der Diphtherie ist von verschiedenen Richtungen her versucht worden. Sie hat zwei Gesichtspunkte zu beachten: Bekämpfung der Gefäßschwäche und Anregung der Herzstätigkeit. Es ist erstaunlich, wie fast alle Kreislaufmittel im Schrifttum von der einen Seite empfohlen, von der anderen abgelehnt werden.

Der größte Wert ist auf die Beruhigung des Kindes und damit Schonung des Kreislaufes zu legen. Alle Maßnahmen, die das Kind aufregen, sind zu unterlassen, auf Injektionen ist lieber einmal zu verzichten, wenn das Kind sich erregt und heftig dagegen sträubt. BRUGSCH verhindert durch Gurte die Kinder an allzu starken Bewegungen und an Aufstehen. Für zweckmäßig wird die Medikation von Beruhigungsmitteln gehalten, besonders wenn motorische Unruhe vorhanden ist. Gute Erfolge werden von Brom, Chloralhydrat, Noctal, Sedormid, Rektidon und Pernokton gesehen. Zur Bekämpfung des unstillbaren Erbrechens, das für das geschädigte Herz zweifellos eine starke Belastung darstellt, empfiehlt ZISCHINSKY Nautisan (Trichlorisobutylalkohol + Coffein) rectal und hat von ihm einen günstigen Einfluß auf die allgemeine Kreislaufsituation feststellen können. Bei schweren Formen des Erbrechens haben wir keine Wirkung davon gesehen.

Die *Behandlung der peripheren Kreislaufschwäche* mit Adrenalin und seinen zum Teil nachhaltiger wirkenden Ersatzmitteln hat schon v. BOKAY ausführlich dargestellt. Unter der Annahme, daß die Peripherie beim Zustandekommen des Fröhntodes wirklich eine erhebliche Rolle spielt, sind sie therapeutisch immer wieder versucht worden. Vor ihrer ausschließlichen und forcierten Anwendung muß jedoch gewarnt werden, da sie auch im Anfangsstadium der Diphtherie durch Erhöhung der peripheren Widerstände und durch plötzliche Druckänderungen ein geschädigtes Herz zu stark belasten (BEHR). HOF sah 2mal bei Kindern im Alter von 5 Jahren „bei einem beginnenden Kollapszustand nach Diphtherie“ (er meint aber Myokarditis, denn er spricht kurz darauf von einem „geschädigten Herz“) nach 0,2 ccm Adrenalin subcutan einen plötzlichen Tod. BRUGSCH berichtet Günstiges über das Sympatol, das er an etwa 500 Kindern verwendet hat. Es unterscheidet sich insofern von den adrenalinartigen Körpern, als es eine schwächere, dafür aber länger anhaltende Wirkung auf die peripheren Gefäße hat, als das Adrenalin, keine so plötzlichen und gefährlichen Druckschwankungen zustande bringt und gleichzeitig die Herzstätigkeit durch Vermehrung des Schlag- und Minutenvolums und Erweiterung der Coronargefäße günstig beeinflusst. BRUGSCH hat auch bei längerer Anwendung keine Nebenwirkungen beobachtet. Auch HOTTINGER sah in vielen Fällen eine günstige Wirkung von diesem Mittel. LÖHR konnte durch Kombination von

Sympatol, Cardiazol, Coffein und Strychnin manchen verzweifelten Fall von „Gefäßlähmung“ retten. Die übrigen adrenalinähnlichen Präparate sind bei der Diphtherie auch immer wieder versucht worden. HOTTINGER sah von Ephedrin keine besonders günstige Wirkung auf den Kreislauf. GILCHRIST konnte allerdings ADAMS-STOKESSche Anfälle mit kleinen Dosen Ephedrin (0,03) per os beseitigen. Er empfiehlt bei diesen Zuständen die geringste Ephedrinosis, die imstande ist, die Frequenz der Kammerkontraktion zu steigern.

Gern verwendet wird auch heute noch bei der diphtherischen Myokarditis das Coffein, das eine direkte Wirkung auf das Herz und auf Atem- und Vasomotorenzentrum entfaltet. Nachteilig ist seine reizende Wirkung auf den neuromuskulären Apparat des Sinusknotens (MAGNUS, EDENS) und auch die Steigerung der Reizentstehung im Vorhof- und Kammerbereich. Im akuten Intoxikationsstadium sollte man deshalb von seiner Anwendung absehen, ebenfalls im späteren Verlauf der Frühmyokarditis, wenn ein erhöhter Reizzustand sekundärer und tertiärer Zentren vorliegt. Am meisten leistet Coffein im Beginn und Höhe stadium der Frühmyokarditis mit Pulsverlangsamung und Insuffizienzerscheinungen. Wir konnten in diesen Zuständen zum Teil sehr gute Erfolge erzielen, es darf aber nicht in zu kleinen Dosen verabfolgt werden (0,1—0,2  $\frac{1}{2}$ —2stündlich). Auch BRUGSCH gibt Coffein stets neben dem Sympatol, JANUSCHKE kombiniert es mit Digitalis. Von den campherähnlich wirkenden Stoffen haben sich besonders Cardiazol und Coramin in der Therapie halten können. Cardiazol ist zwar ein ausgesprochenes Gefäßmittel ohne jede direkte Wirkung auf das Herz (FLAUM), jedoch bewirkt es durch Erweiterung der Coronargefäße eine bessere Durchblutung des Herzens und eine Steigerung des Minutenvolumens (E. A. MÜLLER). Als einziges Kreislaufmittel ist es wegen Erhöhung der peripheren Widerstände unseres Erachtens bei Diphtherie nicht geeignet, jedoch in Kombination etwa mit Coffein gut brauchbar. Coramin ist auch ein Mittel vorwiegend peripherer Wirkung. Ein direkter primärer Einfluß auf die Herzkraft läßt sich nicht nachweisen (GREMELS, F. HILDEBRANDT, LÖHR, E. A. MÜLLER). Jedoch hat MEZEY eine gewisse Wirkung auf das insuffiziente Herz durch Verlängerung der Diastole und Vermehrung des Minutenvolumens gesehen.

Von der Voraussetzung ausgehend, daß bei Diphtherie in den ersten 5 bis 8 Tagen die Gefäßschädigung vorwiegend ist, gibt HOF schon prophylaktisch 1—2mal täglich 2—4 ccm Campher, um das Vasomotorenzentrum anzuregen und den zu erwartenden „Kollaps“ zu verhindern. Er sah davon auch eine günstige Wirkung.

Der Streit um den Wert der Digitalis ist noch nicht völlig abgeschlossen. Die meisten Autoren warnen vor ihrer Anwendung, weil sie die absolute Herzkraft nicht steigert und durch Beeinflussung des Vagus die Reizleitung hemmt. v. KISS hält Digitalisanwendung nur unter elektrokardiographischer Kontrolle für erlaubt. BEHR hat gezeigt, daß selbst bei erhöhter Sinusfrequenz erhebliche Überleitungsstörungen im Bündel vorhanden sein können, die bei unvorsichtiger Digitalisanwendung leicht zu totalem Block- und Herzstillstand führen können. Veränderungen in der Herzstromkurve nach Digitalisschädigung des Herzens sind gleichnig solchen nach Infektionskrankheiten (KIELHORN). Durch Digitalisintoxikation kommen am Elektrokardiogramm Veränderungen von Form und Höhe der Zacken, des ST-Stückes und Umkehrung von T zustande (GEORGPOULUS). Das diphtheriegeschädigte Herz ist außerordentlich digitalis-

empfindlich (KIELHORN) und große Digitalisdosen beschleunigen den tödlichen Toxineffekt (GOLD, KLUMPP, SLAGLE). Deshalb können bereits kleinste Dosen unerwünschte Störungen hervorrufen. KIELHORN beobachtete bei 2 Kindern im Alter von 10 und 12 Jahren bei mittelschwerer Diphtherie nach einer Gesamtdosis von 0,2 bzw. 0,15 Dig. titr. einen typischen 2:1 Block. JANUSCHKE hat von kleinen Dosen Digitalis kombiniert mit Coffein über längere Zeit bis in die Rekonvaleszenz hinein gegeben, eine günstige Wirkung gesehen. Er glaubt, daß die Digitalis eine Art immunisierende Wirkung habe. JOSEPHSTHAL konnte im Verlauf einer Spätmyokarditis mit Traubenzucker und Strophanthin ein Kind mit Kammerflattern nach Diphtherie (Frequenz 260) heilen. KIELHORN hat gute Erfahrungen mit der *Adonis vernalis* gemacht, die frei von toxischen Nebenwirkungen ist, einen tonisierenden Einfluß auf den Herzmuskel besitzt, den Coronarkreislauf gut durchblutet und regularisierend auf die Reizbildungszentren wirkt. Von rund 200 Kindern mit sicheren diphtherischen Herzmuskel-schäden starb ihm kein einziges.

Es muß abschließend gesagt werden, daß bei diphtherischer Frühmyokarditis, wo das Herz digitalisempfindlich ist, die Digitalis nur mit größter Vorsicht am besten unter elektrokardiographischer Kontrolle anzuwenden ist, daß dagegen im Spätstadium der diphtherischen Myokarditis, wenn keine unerwarteten neuen Veränderungen mehr eintreten können und der Zustand einer echten Herzschwäche vorliegt, keine Gegenindikation zu ihrer Anwendung besteht.

Die Behandlung der Myokarditis mit hypertonischen Traubenzuckerlösungen geht auf BÜDINGEN zurück (vgl. v. BOKAY). Auch die neueren Untersuchungen des Kohlehydratstoffwechsels bei toxischer Diphtherie (s. vorn) haben ergeben, daß diese Behandlungsmethode zweckmäßig und erfolgversprechend ist. Durch regelmäßige Traubenzuckerinjektionen kann der Verarmung der inneren Organe an Kohlehydraten Einhalt geboten werden. Um die Verwertung des Traubenzuckers und seine Speicherung zu fördern ist gleichzeitig Insulin gegeben worden. BECK gibt auf 4 g Zucker 1—2 Einheiten Insulin. STOLTE warnt vor zu hohen Insulindosen, da danach Extrasystolen auftreten können. Insulin ist ein Antagonist der Nebenniere und deshalb nur mit großer Vorsicht anzuwenden (EBEL und MAUTNER). CORKILL ist der Ansicht, daß nur die Kombination Insulin-Adrenalin Leberglykogenspeicherung bewirkt, jedoch keines der beiden einzeln diesen Effekt auslöst. Die Traubenzuckerbehandlung muß längere Zeit, eventuell über Wochen, vom Beginn der ersten Zeichen von Myokarditis ab durchgeführt werden. BECK injiziert täglich 20 ccm einer 40—50%igen Dextropurlösung. Er sah bei dieser Behandlung verblüffende Besserung des Allgemeinbefindens, des Kreislaufes, Rückgang von Dilatation am Herzen und Rückbildung schwerer Veränderungen der Herzstromkurve. Auch PARADE stellt die intravenöse Traubenzuckerinjektion bei der Behandlung der diphtherischen Myokarditis in den Vordergrund. Günstiges über diese Methode berichten ferner DUKEN, FRICK, KNAUER, STOLTE u. a. FRICK konnte mit DUKEN einen in extremis liegenden 10jährigen Jungen mit diphtherischer Herzschildigung durch intrakardiale Verabreichung von 20 ccm einer 25%igen Lösung Traubenzucker erhalten.

BERNHARDT, BAMBERGER und WENDT waren die ersten, die die diphtherische Kreislaufschwäche beim Menschen durch *Nebennierenrindenhormon* und *Vitamin C* zu beeinflussen versuchten. Schon vorher hatte v. KISS bei Säuglingen mit schweren Herzstörungen im Verlaufe einer Pneumonie kurz vor dem Tode Neben-

nierenrindenhormon intrakardial injiziert und eine Frequenzsteigerung beobachtet, jedoch nur, wenn das Reizbildungssystem noch nicht völlig gelähmt war. BAMBERGER und WENDT führten die Behandlung bei 8 Kindern mit maligner Diphtherie durch, die so schwer krank waren, daß sie nach ihren Erfahrungen als verloren gelten mußten. 5 von ihnen konnten am Leben erhalten werden, 3 starben, jedoch nicht den typischen Diphtherietod mit Erstickungsangst, Unruhe, Todesahnungen und Herzschmerzen, sondern bei Verlängerung des Lebens um mehrere Tage unter viel milderen Umständen: „unter zunehmender Ermattung und ohne besondere Erregung der Patienten trat der Tod mitten im Schlaf ein“. BERNHARDT berichtet über 5 Kinder mit schwerster diphtherischer Erkrankung, von denen er keines verlor. Auch er hat von der Wirkung des Nebennierenrindenhormons und des Vitamin C einen sehr günstigen Eindruck und sieht hier eine Möglichkeit, die sehr ernste Prognose der Erkrankung zu bessern. Bei bedrohlichen Zuständen injiziert er 5—10 ccm Pancortex und Vitamin C intravenös, mit 20%igem Traubenzucker. Häufigere mittlere Dosen (5—10 ccm Pancortex + 2 ccm Vitamin C) in Kombination mit Traubenzucker (20—40 ccm 20%ig) oder Kochsalzlösung (10 ccm 10%ig) hält er für vorteilhafter als einmalig große Dosen. Schäden hat er nicht beobachtet. MESSER behandelte 9 toxische Diphtherien mit ascorbinsaurem Nebennierenrindenhormon und konnte bei 7 völlige Genesung erreichen. Allerdings scheint es sich bei ihm nicht um allerschwerste Formen gehandelt zu haben, die für die Beurteilung des Wertes einer Maßnahme gerade wichtig sind.

Wenn auch die Zahl der auf diese Weise behandelten Kranken zur Zeit noch klein ist, so verdienen doch die bisherigen Beobachtungen Beachtung. BERNHARDT sagt, daß den Nebennierenrindenhormonen und dem Vitamin C für die Behandlung der schweren Infekte, besonders der Diphtherie, eine grundsätzliche Bedeutung zukommt. Unsere eigenen Erfahrungen sind zu einem abschließenden Urteil noch nicht groß genug.

## 6. Die postdiphtherischen nervösen Störungen.

Von den nervösen Störungen, die im Verlaufe einer Diphtherie entstehen, haben wir zu unterscheiden: die zentralen und die peripheren Störungen.

Die Schädigungen des Zentralnervensystems können einmal direkt durch Vergiftung der Ganglienzelle oder über das Gefäßsystem (Blutungen, Ödem) zustande kommen. An den Ganglienzellen werden im Gegensatz zur Poliomyelitis echte degenerative Erscheinungen nur selten gefunden, was wohl auch die meist völlige Zurückbildung diphtherischer Veränderungen erklärt (GLANZMANN). Die Affinität der Nervenzelle zum Diphtherietoxin ist anscheinend nicht besonders groß (BACHMANN, MAKI, RAMON u. a.). Ich verweise hierzu auch auf die Ausführungen unter dem Kapitel „Kreislauf“. HECHST sah an der Großhirnrinde nur geringe Veränderungen im Sinne einer Lipoidvermehrung in Glia- und Nervenzellen. Dagegen fand er das Corpus striatum stärker in Mitleidenschaft gezogen, seine Zellen unscharf, die Kerne geschrumpft und die NISSL-Substanz verklumpt. Auch die Spinalganglien zeigten regelmäßig krankhafte Veränderungen. MÜLLER und JACOBI haben bei der Autopsie von Kindern mit maligner Diphtherie, die im Stadium der akuten Intoxikation unter cerebralen Erscheinungen (Benommenheit, Verwirrtheits- und Erregungszustände) gestorben waren, Hirnödeme und Hirnschwellung mit Volumzunahme

des Gehirnes gefunden. Postdiphtherische Encephalopathien treten selten später als nach der 2. Krankheitswoche auf, meist im Beginn der Erkrankung zur Zeit des akuten Intoxikationsstadiums. Echte encephalitische Krankheitsbilder sind schon früher beschrieben worden. Sie sind selten. MÜHLENKAMP schildert das Krankheitsbild eines 3jährigen Knaben, bei dem sich unter erneutem Temperaturanstieg am 7. Krankheitstag starke Kopfschmerzen, Erbrechen, psychische Veränderungen und Paresen des rechten Armes und Beines einstellten. Am 10. Krankheitstag gesellten sich klonische und tonische Krämpfe hinzu, die 2 Tage später rein klonisch waren und am 15. Krankheitstag verschwanden. Am 16. Krankheitstag Besserung unter Temperaturabfall. Bei Entlassung am 38. Krankheitstag bestand nur eine leichte Parese des rechten Beines. Nicht immer müssen solche encephalitische Erscheinungen Ausdruck einer besonders toxischen Diphtherie sein. Es können sich nach anscheinend ganz leichten Rachendiphtherien tödliche cerebrale Syndrome entwickeln. GLANZMANN sah bei einem 1 $\frac{1}{2}$ jährigen Knaben 14 Tage nach einer nicht behandelten Diphtherie periphere Lähmungen (Gaumensegel, Facialis, Abducens) und wenige Tage später ausgesprochene Encephalitis mit Somnolenz, klonischen Zuckungen und Krämpfen. Im Falle CELENTANOS stellte sich eine schnell zum Tode verlaufende Bulbärparalyse ebenfalls nach einer leichten Rachendiphtherie ein. Bei einem 4jährigen Mädchen sahen BOGAERT und VAN BUSSCHER im Anschluß an eine Diphtherie eine Hämiparalyse auftreten, von der 8 Jahre später noch beträchtliche Reste nachweisbar waren. Im akuten Intoxikationszustand, besonders bei hämorrhagischen Formen werden nicht ganz selten encephalitische Reizerscheinungen beobachtet, unter anderem Zustände von Tic und klonischen Krämpfen, Chorea und Athetose, die auf Blutungen in der Hirnrinde und den großen Kernen zurückzuführen sind.

Als Begleiterscheinung der encephalitischen Zustände werden Veränderungen an den Meningen beschrieben: lymphatische Infiltrate (HECHST) und Reizerscheinungen im Sinne einer Meningitis serosa (MÜHLENKAMP). Auch Liquorveränderungen sind nachzuweisen, Drucksteigerungen mit oder ohne Eiweißvermehrung (MÜHLENKAMP) bei normaler (GUILLAIN und LAROCHE) oder manchmal gesteigerter Zellzahl (Lymphocytose).

Weit häufiger als die cerebralen Komplikationen sind bei der Diphtherie die peripheren Störungen, die sich als lokale oder diffuse Neuritiden bemerkbar machen.

Die Häufigkeit der nervösen Komplikationen hängt vom Charakter der Epidemie ab (HOTTINGER, MÜHLENKAMP, ZISCHINSKY). Es besteht kein Zweifel, daß ebenso wie die Myokarditis bei schwerer Diphtherie die postdiphtherischen Lähmungen sehr viel häufiger auftreten als bei der banalen Diphtherie. In Düsseldorf betrafen 1930—1932 fast alle Fälle mit Paresen toxische Formen. In der Zahl der Paresen spiegelt sich die Schwere der Verlaufsform der Diphtherie wieder (MÜHLENKAMP). Unter 529 banalen Diphtherien hatten wir selbst nur 8 (= 1,5%), unter 253 schweren Diphtherien dagegen 88 (= 35%) Lähmungen. SCHIRWINDT beobachtete in 24% seiner toxischen Diphtherien Auftreten von Lähmungen. Bei den postdiphtherischen Paresen spielt die Konstitution eine erhebliche Rolle. Es gibt anscheinend Menschen, bei denen das Nervensystem gegen Diphtherietoxin sehr empfindlich zu sein scheint. Wir selbst sahen einen 5jährigen Jungen mit ausreichend und rechtzeitig behandelter banaler Rachendiphtherie (10000 I.E. Antitoxin am 2. Krankheitstag!) am 53. Krankheitstag an Atem-

lähmung sterben. VOIGT beschreibt eine eigenartige Häufung postdiphtherischer Lähmungen in einer Familie. Von 6 Geschwistern erkrankten 5 an Diphtherie, 4 davon bekamen mehr oder weniger ausgedehnte Lähmungen. Im Verhältnis zu der sonstigen Häufigkeit postdiphtherischer Lähmungen können wir in diesem ungewöhnlich hohen Prozentsatz sicherlich konstitutionelle Einflüsse annehmen.

Untersucht wurde auch wieder die Frage, ob zwischen Häufigkeit und Schwere der Lähmung und Größe und Zeitpunkt der Seruminjektion ein greifbarer Zusammenhang besteht. Für die banale Diphtherie kann gelten, daß Lähmungen in der Regel in größerem Ausmaße nur dann vorkommen, wenn keine oder nur ungenügende Serumbehandlung stattgefunden hat. Bei den malignen Diphtherien können jedoch weder durch frühzeitige Injektion noch durch hohe Serumdosen Lähmungen verhindert werden (BEHR, LICHTENSTEIN, MÜHLENKAMP). Man sieht hingegen oftmals Lähmungen, auch schwerste LANDRY-Formen, gerade bei den Kindern auftreten, die am zeitigsten Serum erhalten haben und die man mit Mühe und Not über das akute Intoxikationsstadium hinweggebracht hat. Darin ist eine Bestätigung der BOKAYSchen Ansicht zu erblicken, daß diese Kinder ihre Lähmungen erlebt haben, während sie bei späterer Seruminjektion gestorben wären.

Die Pathogenese der Lähmungen ist von BOKAY ausführlich erörtert. Sie ist auch heute noch nicht geklärt, insbesondere erscheint das lange Inkubationsstadium noch völlig unverständlich. Zu seiner Erklärung führen GLANZMANN u. a. die Spättoxinüberschwemmung bei sensibilisiertem Organismus an. Hierzu paßt allerdings nicht die Tatsache, daß zur Zeit peripherer Lähmungen die SCHICK-Probe regelmäßig negativ wird (RAMON, DEBRÉ, UHRY) und häufig abnorm erhöhter Antitoxingehalt des Serums zu finden ist (RUELLE). Es muß aber wohl angenommen werden, daß bei den generalisierten Lähmungen die Ausbreitung des Toxins auf dem Blutwege und nicht durch Fortwanderung längs der Nervenstämmen in den perineuralen Lymphwegen zustande kommt und die Toxinbindung auch im Stadium der Allgemeinintoxikation erfolgt. Diese Ansicht wird vor allem durch experimentelle Untersuchungen gestützt. Beim Meerschweinchen lassen sich durch einmalige Toxininjektion nach 15—20 Tagen Lähmungen erzielen (RAMON und Mitarbeiter). In diesen Fällen ist eine zweite Toxinüberschwemmung ausgeschlossen, wenn man nicht eine Lösung des Toxins von der Zelle annehmen will. Auch RUELE hält für wahrscheinlich, daß die Toxinbindung an das Zentralnervensystem sehr frühzeitig erfolgt. Nur für die lokalen Früh lähmungen ist die Ausbreitung des Toxins auf dem Nervenwege wahrscheinlich. Hierfür spricht die nicht seltene klinische Beobachtung, daß einseitige Gaumensegelparesen häufig dann auftreten, wenn sich der diphtherische Prozeß vorwiegend auf einer Seite des Rachens abgespielt hat (BEHR, MÜHLENKAMP).

Klinisch sind zu unterscheiden: Früh lähmungen und Spät lähmungen.

**Früh lähmungen** treten fast ausnahmslos im Verlaufe der 1. und 2. Krankheitswoche auf. Sie sind stets ein Ausdruck schwerer diphtherischer Intoxikation. Fast immer betreffen sie das Gaumensegel oder die Muskulatur des Pharynx. MÜHLENKAMP behauptet allerdings, daß als Frühparesen alle Arten von Paresen gleich zahlreich auftreten. Er will sogar eine Zwerchfellparese am 6. Krankheitstag gesehen haben. Vor Ablösung der Beläge können Frühgaumensegelparesen schwer beurteilt werden, da entzündliche Infiltrationen zu einer relativen Insuffizienz des weichen Gaumens führen können.

**Spätlähmungen** treten frühestens am Ende der 3. Krankheitswoche, meist später zwischen 30. und 40. Krankheitswoche ein. Wir sahen Kinder, bei denen sich die ersten pseudotabischen Erscheinungen nach dem 60., in einem Fall sogar nach dem 80. Krankheitstag bemerkbar machten! Von den lokalen und isolierten Lähmungen ist am häufigsten die Gaumensegelparese, die wenige Tage, aber auch bis zu vielen Wochen bestehen kann. Häufig sind Akkommodations- und Augenmuskellähmungen, seltener dagegen Facialisparesen. ZISCHINSKY fand von letzteren alle Grade von der leichten Parese bis zur völligen Paralyse. Nach seinen Beobachtungen ist ausschließlich der Mundast betroffen. Es liegt also ein zentraler Lähmungstyp vor. Als besondere Seltenheit berichtet MÜHLENKAMP über eine Lähmung der Harnblase und des Sphincter ani.

Den eigentlichen Paresen geht meist ein initialer Reizzustand voraus, in dem die Reflexerregbarkeit gesteigert ist und nicht selten Schmerzen bestehen. Ihm folgt das Stadium der Lähmung. Bei der Facialisparese beobachtete SECKEL im Reizstadium das Auftreten und Wiederverschwinden des Facialisphänomens, und zwar in einem im Verhältnis zu anderen Beobachtern sehr hohen Prozentsatz (1,2%). Von den Pharynxlähmungen sind besonders bemerkenswert die der tieferen Portionen des Rachens, also Störungen, die im Bereich des N. vagus und hypoglossus liegen, mit Beteiligung der Larynx- und Oesophagmuskulatur. Diese tiefen Pharynxlähmungen sind stets ein Ausdruck schwerster nervöser Störungen. Sie werden fast nur bei der diffusen Polyneuritis beobachtet und zeigen die drohende Zwerchfellparese an. Häufig ist die Larynxmuskulatur mitbeteiligt, es kann zu Sprachlähmungen, durch Lähmung der Glottiserweiterer zu Stenose, der Glottisverengerer zu „Fehlschlucken“ kommen (ZISCHINSKY). Wir beobachteten bei einem 26jährigen Mädchen das Auftreten von Stottern, bei einem 10jährigen Jungen deutliche Erschwerung der Sprache. Die Zwerchfelllähmung stellt immer noch eine sehr bedrohliche Komplikation dar. Meist wird sie im Verfolge der schnell aufsteigenden Polyneuritis vom LANDRY-Typ gesehen. Schlinglähmungen sind ihre Vorboten. Bisweilen tritt sie aber auch auf, wenn andere periphere Lähmungen nicht oder nur gering ausgebildet sind. Infolge mangelhafter Durchlüftung der unteren Lungenpartien kommt es meist zu doppelseitig bronchopneumonischen Infiltraten, die schließlich zum Tode führen. Die Prognose ist jedoch nicht infaust. Es lassen sich eine große Reihe Kranker mit dieser Störung am Leben erhalten, wenngleich nicht überall die Zwerchfellparesen so günstig verlaufen, wie sie HOTTINGER gesehen hat. HOTTINGER sah nur ein Kind mit Kombination von Atemlähmung und Myokarditis sterben. Mit ZISCHINSKY stehen wir auf dem Standpunkt, daß die Myokarditis beim Tode durch Zwerchfelllähmung keine ausschlaggebende Rolle spielt. Eigene klinische und elektrokardiographische Untersuchungen haben uns gezeigt, daß zur Zeit der Zwerchfelllähmungen die Myokarditis meist schon weitgehend zurückgebildet und der Kreislauf suffizient ist. Theoretisch muß allerdings zugegeben werden, daß ein kurz vorher schwer geschädigtes Herz den vermehrten Anforderungen durch die erhöhten Widerstände im kleinen Kreislauf eher erliegen wird als ein gesundes.

Die Therapie der postdiphtherischen Lähmungen verfolgt den Zweck, noch oder wieder leitungsfähiges nervöses Gewebe und die nervösen Zentren in erhöhte Erregbarkeit zu versetzen. Neben das Strychnin, das von jeher zu diesem Zwecke benutzt wird, ist vor allem das Tetrophan (Dihydronaphthacridinmesocarbon-

säure) getreten, über dessen günstige Wirkung BARTELHEIMER und HABEL berichten. Vor allem werden bei Atemmuskelschwäche von intralumbaler Anwendung des Mittels gute und schnelle Erfolge gesehen. Sie soll dann vorgenommen werden, wenn sich die ersten Erscheinungen von Atemmuskelschwäche bemerkbar machen oder Lähmungen der Nackenmuskulatur und des Schlundes ihren Eintritt erwarten lassen (BARTELHEIMER). THOMAS sah gute Erfolge von Glykokoll, von dem wir selbst nicht den Eindruck einer sicheren Wirkung hatten. In der letzten Zeit hat NEUMANN mit Vitamin B<sub>1</sub> Neuritiden und postdiphtherische Paresen günstig beeinflussen können. Größere Erfahrungen darüber fehlen jedoch noch. KISSOFF, FIKOFF und TOSCHKOFF haben diphtherische Paresen mit Pituglandol behandelt und deutliche Besserung gesehen. Allerdings waren die meisten der von ihnen behandelten Lähmungen leichter Natur, die sich sonst in der Regel von selbst zurückbildeten. Der Wirkungsmechanismus dieses Mittels ist unklar. Die Erklärungen der Autoren sind nicht befriedigend. TOSCHKOFF glaubt, daß die Lähmungen mit einer toxischen Unterfunktion der Hypophyse in Zusammenhang stehen.

Bisweilen kann es nötig sein, im Stadium der Zwerchfelllähmung die Kranken über die Zeit der Krise durch künstliche Atmung hinwegbringen zu müssen. Für solche längere Zeit durchzuführende künstliche Atmung empfiehlt BARTELHEIMER den „Biomotor“ (LAUTENSCHLÄGER), der durch automatisches Ansaugen und Drücken der Bauchdecken Druckänderungen im Bauchraum mit Zwerchfellbewegungen zustande bringt. Bei einer Poliomyelitis mit Atemlähmung wurde der Apparat erfolgreich angewendet.

Zur Erörterung steht noch die Frage, ob im Spätstadium der Diphtherie beim Auftreten von Lähmungen eine erneute Serumbehandlung von Vorteil ist. GLANZMANN hält auf Grund seiner Ansicht über die Pathogenese der Lähmungen eine zweite Seruminjektion für indiziert, um dem erneuten Intoxikationsstadium zuvorzukommen. Er hat zwar bestehende Lähmungen nicht mehr beeinflussen können, beobachtete aber einmal schnelles Verschwinden einer postdiphtherischen Nephrose. Auch COMBY glaubt mit täglich wiederholten Dosen von Serum bei Spätlähmungen Besserung gesehen zu haben. Demgegenüber ist festzustellen, daß die meisten Kliniker von späteren Seruminjektionen keine Besserung bei Lähmungen gesehen haben. STROÉ und seine Mitarbeiter beobachteten sogar bei zwei Kindern im Verlaufe einer durch erneute Seruminjektion ausgelösten Serumkrankheit eine erhebliche Verschlimmerung der postdiphtherischen Neuritis, einmal mit tödlichem Ausgang. Danach dürfte es nicht zweckmäßig sein, besonders bei Neigung zu allergischen Reaktionen, regelmäßig Serum bei postdiphtherischen Lähmungen zu injizieren. Im ganzen muß angenommen werden, daß auch bei den nervösen peripheren Störungen Serum nur prophylaktisch wirksam ist und daß bei bereits eingetretenen Lähmungen von einer Spätserumbehandlung ein bemerkenswerter therapeutischer Erfolg nicht zu erwarten ist.

## 7. Die diphtherischen Nierenschädigungen.

Bei der malignen Diphtherie sind die Nieren sehr häufig toxisch geschädigt. Die Veränderungen müssen als vorwiegend nephrotisch angesehen werden. Pathologisch-anatomisch finden sich *vor allem degenerative Veränderungen* an

den Tubuli, albuminöse, hyaline, fettige Degeneration mit Körnung des Protoplasmas und Schwellung der Epithelien. Veränderungen an den Glomeruli im Sinne einer diffusen oder herdförmigen Nephritis fehlen (HÜBSCHMANN, RANDE-RATH, REIMANN). Blutbeimengungen zum Harn, die recht erheblich sein können, sind nicht Ausdruck einer Entzündung, sondern einer toxischen Schädigung der Glomeruluscapillaren mit Blutungen in die Glomeruluskapsel.

Zur Frage der Häufigkeit der Nierenschädigungen bei toxischer Diphtherie gibt BARTELT an, daß bei seinen Kranken in 93,4% Nierenschädigungen festzustellen war. BEHR hat den gleichen Prozentsatz. HOTTINGER konnte bei allen seinen Kranken einen pathologischen Urinbefund erheben. Er rechnet im Zweifelsfalle Diphtheriekranke ohne Nierenbefund nicht zu den toxischen Formen. BRUGSCH und FÜLLING finden in der Mehrzahl der Diphtheriekranken eine Nierenschädigung. CHALIER und seine Mitarbeiter sehen Nierenbeteiligung bei allen ihrer Kranken, LORENZ bei über der Hälfte. KÖNIGSBERGER hält die toxische Nephrose für einen konstanten Befund. Im Gegensatz zu diesen ziemlich einheitlichen Befunden stehen die Angaben ZISCHINSKYs. Er sah im Verlaufe einer Diphtherieepidemie einen auffallenden Wechsel in der Nierenbeteiligung und sah Perioden, in denen die Albuminurie fehlte. Er führt diese Schwankungen auf Änderungen des Genius epidemicus zurück. Unter seinen toxischen Diphtherien fand er nur in 17,49% Eiweißausscheidung im Harn.

Eintritt und Dauer der Nierenschädigung sind nicht einheitlich. Wir selbst sahen bei den schweren toxischen Formen Eiweißausscheidung schon in den allerersten Krankheitstagen. Bei mittelschweren und leichteren Formen trat sie erst später im Verlauf der 2. oder 3. Woche ein. ZISCHINSKY beobachtete ihr Auftreten noch nach 2—5 Wochen. HOTTINGER konnte meist schon am Aufnahmetag in die Klinik im Eiweiß Harn nachweisen. Nun mag sein, daß an den ersten Tagen der malignen Diphtherie gelegentlich die Albuminurie febril bedingt ist, ohne daß degenerative Veränderungen an den Nieren vorliegen. Ab und zu wird auch bei banaler Diphtherie mit höherem Fieber eine schwache Eiweißausscheidung im Harn gefunden. Febrile Albuminurie hat wahrscheinlich auch bei den 68 Kranken ZISCHINSKYs vorgelegen, bei denen sie nur 1—2 Tage anhielt. Echte toxisch bedingte Albuminurien auf degenerativer Grundlage pflegen längere Zeit nachweisbar zu bleiben, 1—2 Wochen, ja nicht ganz selten Monate. SCHIRWINDT fand Eiweiß im Harn vom 1. Tage bis zu 7 Wochen. Dauernde Schädigungen der Nieren bleiben anscheinend nicht zurück. Spätere funktionelle Prüfungen ergaben immer normale Verhältnisse. CATEL hat allerdings bisweilen eine Monate und sogar Jahre anhaltende Blutdrucksteigerung ohne Konzentrationsstörungen, ohne Reststickstoffhöhung und Augenhintergrundsveränderungen nach Diphtherie beobachten können, die zwischen dem 10. und 40. Krankheitstag erstmalig auftritt und dann Schwankungen unterworfen ist. Er nimmt als Ursache dieser Erscheinung eine Störung in der Durchblutung der Niere an (Angiopathia renalis diphtherica) und hält nicht für ausgeschlossen, daß die ursächlich mit für die Entstehung kindlicher Hypertensionen in Frage kommt.

Die Menge des ausgeschiedenen Eiweißes ist verschieden, meist gering,  $\frac{1}{4}$ — $2\frac{0}{100}$ , doch können auch erhebliche Werte gefunden werden. ZISCHINSKY sah 10— $12\frac{0}{100}$ , HOTTINGER bis zu  $12\frac{0}{100}$ , BRUGSCH und FÜLLING bis  $8\frac{0}{100}$ . Wir selbst haben bei einem Kinde  $22\frac{0}{100}$  Albumen gefunden. Im Sediment werden

Epithelien, Leukocyten, hyaline und granuliert Zylinder und Erythrocyten gefunden. In schweren Krankheitszuständen kann der Sedimentbefund erhebliche Grade annehmen, insbesondere können massenhaft Zylinder, Epithelien und Leukocyten ausgeschwemmt werden. Erythrocyten sind meist nur vereinzelt nachweisbar. Gelegentlich kann es jedoch zu starken Blutungen in die Harnwege kommen, besonders bei hämorrhagischen Formen der Diphtherie. BARTELT findet allerdings keinen rechten Zusammenhang zwischen hämorrhagischer Diathese und Erythrocytenbefund im Harn. ZISCHINSKY fand bei seinen Diphtherien mit hämorrhagischer Diathese auch keine Hämaturie. Er beobachtete aber 5mal bei schwerer und 6mal bei leichter Diphtherie eine akute hämorrhagische Nephritis, für die ihm ätiologisch eine larvierte Scarlatina wahrscheinlich ist. Er glaubt, daß es bei der Diphtherie eine hämorrhagische Nephritis nicht gibt.

Die Wasserausscheidung ist manchmal gestört, jedoch nie erheblich. HOTTINGER findet anfangs die tägliche Harnmenge herabgesetzt und mit Besserung der „Nephritis“ eine überschießende Ausscheidung. Hierbei kann jedoch auch eine Besserung des Kreislaufes eine erhebliche Rolle spielen. Ödeme wurden bei der letzten epidemischen Welle nicht beobachtet (BEHR, BRUGSCH, FÜLLING, ZISCHINSKY), niemals kam es zu anhaltenden Blutdrucksteigerungen, zu Veränderungen des Augenhintergrundes oder urämischen Erscheinungen, wie sie früher gelegentlich beschrieben wurden (vgl. v. БОКАУ). Von den Veränderungen des Blutes sind besonders die Reststickstoff erhöhungen bei toxischer Diphtherie zu erwähnen. HOTTINGER fand bei einer ganzen Reihe von malignen Diphtherien den Reststickstoff stark erhöht (300—600 mg-%) und die Xanthoproteinreaktion vermehrt. In jüngster Zeit haben BRUGSCH und FÜLLING über die gleichen Befunde berichtet. CHALIER und seine Mitarbeiter sehen in der Reststickstoffhöhung die Ursache für Appetitlosigkeit, Erbrechen, Somnolenz und Abmagerung.

Es erhebt sich nun die Frage, *welche prognostischen und therapeutischen Schlüsse* wir aus dem Verhalten der Nieren bei toxischer Diphtherie ziehen können bzw. dürfen. Zunächst ist festzustellen, daß weder die Menge des ausgeschiedenen Eiweißes noch der Sedimentbefund bindende Schlüsse auf die Schwere des Krankheitsbildes und auf den weiteren Verlauf zulassen. ZISCHINSKY fand unter den von ihm behandelten Kindern mit maligner Diphtherie bei den Gestorbenen in 16%, bei den Geheilten in 18,63% Eiweiß im Harn. Er hält die frühzeitige Albuminurie an den ersten Krankheitstagen für bedenklich. Die gleiche Meinung äußert LORENZ, der 72% der Kranken, die schon in den ersten Krankheitstagen stärkere Nierenveränderungen dargeboten hatten, sterben sah. Das Auftreten von Erythrocyten im Harn ist nicht von großer Bedeutung, bestimmt aber kein Zeichen einer hämorrhagischen Nephritis. BARTELT meint, daß die Nephrose ein Gradmesser für die Toxizität ist und daß mit stärkerer Intoxikation eine Verschlechterung des Urinbefundes einhergeht. Wenn das auch für viele Fälle zutrifft, so doch nicht für alle. BRUGSCH und FÜLLING weisen darauf hin, daß trotz stärkerer Nierenbeteiligung der Verlauf der Erkrankung bisweilen leicht und daß umgekehrt bei geringem Nierenbefund die Diphtherie bösartig in ihrem Verlauf sein kann. Sie glauben vielmehr in dem Verhalten des Reststickstoffes einen prognostischen Anhaltspunkt zu haben und finden von Wichtigkeit, ob im Verlaufe einer Diphtherie die

Reststickstoffwerte ansteigen oder nicht. Nach ihren Erfahrungen ist ein erheblicher Anstieg des Reststickstoffes von sehr schlechter Bedeutung. Es muß also gesagt werden, daß prognostische Schlüsse aus dem Verhalten der Nieren bei toxischer Diphtherie nur mit größter Vorsicht unter sorgfältiger Abwägung der einzelnen Befunde und unter Berücksichtigung des übrigen Krankheitsbildes möglich sind.

*Therapeutisch* braucht bei den diphtherischen Nephrosen nicht viel getan zu werden. Stickstoffarme, kohlehydratreiche (Brei-Obst-Fruchtsäfte) Nieren-Schondiät bekommen die Kinder bei dem schweren Infekt sowieso. Einschränkung der Flüssigkeit und des Kochsalzes ist nicht erwünscht, da anfangs eine herabgesetzte Chlorämie besteht (GRENET, MEZARD), im Falle der Myokarditis mit Erbrechen der Wasserhaushalt in unerwünschter Weise nach der negativen Seite verschoben wird und weil Wasserretentionen nicht zu befürchten sind.

## 8. Zur Serumfrage.

### a) Serumgegner.

Seitdem E. v. BEHRING das Serum in die Behandlung der Diphtherie eingeführt hat, wird sein Wert umstritten und dieser Streit ist bis heute noch nicht zur Ruhe gekommen. Die Untersuchungen BINGELs über die Wirkung des „Leerserums“ und die ablehnenden Ausführungen FRIEDBERGERS (1931) haben das Serumproblem erneut aufgerollt. Einen besonderen Anstoß hat es in den letzten Jahren seit Ansteigen der Malignität der Diphtherie dadurch erhalten, daß es, obwohl es doch experimentell so gut begründet ist, von klinischer Seite stark angegriffen und als unbrauchbar bezeichnet wurde. Ursache hierfür war das „Versagen“ des Serums bei foudroyanten malignen Diphtherien. Von den Klinikern, die eine spezifische Wirkung des Diphtherieserums auf Grund ihrer Erfahrungen ablehnen, sind besonders HOTTINGER, JÜRGENS, ZISCHINSKY, PONTANO, FRIEDBERGER und BENEDICKT zu nennen. Vor allem HOTTINGER und ZISCHINSKY haben in ihren Monographien: „Über die maligne, sog. toxische Diphtherie“ und „Die Wiener Diphtherie-Endemie der letzten Jahre“ heftig gegen das Serum Stellung genommen. Die Gründe der Ablehnung lagen vor allem in der gelegentlichen Unwirksamkeit des Serums auch bei frühzeitiger Injektion. HOTTINGER verlor während der Düsseldorfer Epidemie 1928—1931 sieben Kinder, denen Serum am 1. Krankheitstag eingespritzt wurde. Ähnliche Vorkommnisse wurde auch von BRUGSCH, v. FREY und THOENES und von KLEINSCHMIDT berichtet. HOTTINGER sah vom Serum in kleinen mittleren und großen Dosen (bis 140000 I.E.) trotz verschiedener Applikationsarten (i. v., i. m., i. l.) und Kombination mit Rekonvaleszentenserum, mit Symbiose-serum oder mit Neosalvarsan keine Wirkung am Kranken. Die Letalität blieb sich immer gleich und betrug durchschnittlich 32%. Auch wiederholte fraktionierte Injektionen kleiner Dosen brachten keinen sicheren Erfolg. Über die gleichen schlechten Erfahrungen mit Serum berichtete ZISCHINSKY. Bei Injektionen am 1. Krankheitstage erreichte bei ihm die Letalität mit 35,29% fast den Durchschnittswert von 43%. Sie betrug am 2. Krankheitstag 35%, am 3. Krankheitstag 45%. Auch er konnte keine Wirkungsunterschiede der einzelnen Injektionsarten feststellen, auch keinen Einfluß auf den lokalen Rachenbefund beobachten. Es blieb im Endeffekt ziemlich gleich-

gültig, ob er Serum subcutan oder intravenös injiziert hatte. Als besonders bedauerlich teilt er 13 im Krankenhaus akquirierte Erkrankungen mit, von denen 8 starben, obwohl sie alle am 1. Tag Serum erhalten hatten. Allerdings bestand 6mal eine Kombination mit einer anderen Infektionskrankheit. Nach der abschließenden Ansicht von ZISCHINSKY kann nichts *für* das Serum sprechen, *dagegen* aber

1. die hohe Letalität der schweren Diphtherie,
2. das Fehlen eines Unterschiedes zwischen großen und kleinen Dosen sowie der Applikationsarten,
3. die nicht seltenen letalen Hausinfektionen.

Gegen das Serum müssen ferner seine nachteiligen Wirkungen in Rechnung gestellt werden: die Serumkrankheit, die bei schwerkranken Kindern nicht gleichgültig ist, ferner die gelegentlich auftretenden Shockwirkungen nach intravenöser Injektion, an denen ZISCHINSKY 6 Kinder beschleunigt sterben sah. ZISCHINSKY schließt: „Praktisch hat die sog. spezifische Serumtherapie die Feuerprobe nicht bestanden und wir stehen heute der Diphtherie kaum weniger machtlos gegenüber als die alten Ärzte des vorigen Jahrhunderts.“

HOTTINGER kam mit seinen weiteren Versuchen mit antitoxinfreiem Serum (Hämoxitix) wie BINGEL zu der Überzeugung, daß Leerserum und Diphtherieserum gleich wirksam seien und deshalb von einer spezifischen Behandlung der Diphtherie keine Rede sein könne. Er glaubte experimentell diese Anschauungen dadurch stützen zu können, daß er unter der Einwirkung von Pferdeleerserum, das höchstens  $\frac{1}{100}$  I.E. Antitoxin enthielt, bei einem großen Prozentsatz untersuchter Kinder die SCHICK-Reaktion negativ werden sah. Er schloß daraus, daß nicht der Antitoxingehalt des Serums für das Verschwinden der positiven SCHICK-Reaktion verantwortlich zu machen sei, sondern daß eine unspezifische Eiweißwirkung von ausschlaggebender Bedeutung sein müsse.

FRIEDBERGER hält die ganze Diphtherie-Toxin-Antitoxinlehre als Grundlage der Diphtheriepathogenität für revisionsbedürftig. Nach BENEDICKT versagt die Serumbehandlung in der Mehrzahl der malignen Diphtherien auch bei rechtzeitiger Einlieferung in die Klinik. Der italienische Serumgegner PONTANO kommt ähnlich wie ZISCHINSKY und HOTTINGER auf Grund seiner klinischen Erfahrungen zur Ablehnung der Serumbehandlung.

Aus ganz anderen Gedankengängen heraus erklärt sich JÜRGENS die Unwirksamkeit des Serums. Nach seiner Ansicht ist Antikörperbildung eine gesetzmäßige Folge und Nebenerscheinung der Infektion, aber nicht Ursache der Immunität. Antitoxine entstehen erst *nach* der Umstimmung des Organismus, sie spielen bei der Immunitätsbildung keine Rolle. Antikörperbildung ist lediglich Ausdruck der Giftempfindlichkeit eines Körpers, ist jedoch nicht identisch mit Unempfindlichkeit und Immunität. Das diphtheriekranke Kind wird immun, bevor Antitoxine gebildet werden. Die Giftbildung erfolgt bei der Diphtherie nicht am Orte des Infektes, sondern in den Zellen selbst, die funktionell die Träger der Empfänglichkeit und Immunität sind. Nach Eintritt der Unempfindlichkeit werden zellgebundene Keime oder Toxine frei. Die dadurch entstehenden Zerfallsprodukte lösen nach Art einer Vergiftung die Allgemeinerkrankung aus. Ein Abfangen des Toxins durch frühzeitige Serum-, also Antitoxininjektion ist deshalb unmöglich. Diese zweifellos höchst originellen und interessanten Gedankengänge und Auffassungen sind heute noch nicht

spruchreif, denn sie lassen sich mit den Erkenntnissen der experimentellen Medizin in keiner Weise in Einklang bringen und stoßen in ihren Folgerungen auch in der klinischen Medizin auf anscheinend unlösbare Widersprüche.

### b) Entgegnungen.

Den Anschauungen von der spezifischen Wirkungslosigkeit des Serums sind eine große Reihe namhafter Kliniker entgegengetreten und haben sich für seinen Wert eingesetzt (D'ANTONA, v. BORMANN, COMBA, FEER, GRÜNINGER, HAMBURGER, KLEINSCHMIDT, RIETSCHEL, STÖLZNER, UHLENHUT u. v. a.). Vor allem wurde den sehr skeptischen Anschauungen HOTTINGERs und ZISCHINSKYs entgegengetreten. v. BORMANN hat in diesen Ergebnissen (Band 45) die Wirkung des Serums bei der sog. „reinen“ Diphtherie eingehend dargestellt (s. dort). Zweifellos ist eine der Hauptleistungen des Serums, daß es die weitere Ausbreitung der Erkrankung und das Übergreifen auf den Kehlkopf verhindert. Beweise hierfür haben KLEINSCHMIDT und v. BORMANN einwandfrei erbracht. Nur kurz sei erwähnt, daß in der Vorserumperiode das Übergreifen einer banalen Rachendiphtherie auf den Kehlkopf ein alltägliches Ereignis war, ein Vorgang, den wir seit der Einführung der Serumtherapie kaum mehr kennen. Daß es sich dabei aber jetzt nicht um eine Änderung des Genius epidemicus handelt, beweisen einmal die verschleppten Fälle, zum anderen die Versuche SCHICKs und in neuerer Zeit HOTTINGERs, solche banale Diphtherien ohne Serum zu behandeln. Beide sahen sich gezwungen, in einer Reihe von Fällen wegen Fortschreiten des Rachenprozesses Serum nachzugeben. Die Neigung der Diphtherie zur Progredienz muß also auch heute noch angenommen werden. KLEINSCHMIDT stellt diese Serumwirkung: Verhütung der Deszendenz in den Vordergrund. Sie hat auch für die toxische Diphtherie Gültigkeit. Es ist bekannt, daß gebundenes Toxin in vivo auch durch große Serumdosen nicht gelöst und unwirksam gemacht werden kann. Von klinischer Seite wird deshalb immer wieder darauf hingewiesen, daß der Wert des Serums vor allem in der Prophylaxe liegt, daß das Serum kein „Heil“- sondern ein „Schutz“-mittel ist. Es ist nicht in der Lage, bereits gesetzte Toxinschädigungen rückgängig zu machen, sondern es verhindert die weitere Aufnahme von Toxin im lebenden Organismus. Deshalb kann auch nur von frühzeitiger oder wie KLEINSCHMIDT besser sagt, von „rechtzeitiger“ Injektion, d. h. bei ernstlichem Verdacht auf Diphtherie, Erfolg von der Serumbehandlung erwartet werden. Schon v. BEHRING hat das Serum als „Schutzmittel“ bezeichnet. In der Bezeichnung „Heilserum“ liegt bereits eine Überschätzung seiner Wirkungsmöglichkeit. STÖLZNER mit seinen sehr großen Erfahrungen schreibt wörtlich: „Wenn alle Diphtheriekranken am 1. Krankheitstage in Behandlung kämen, so würde kaum ein Grund bestehen, mit dem Heilserum unzufrieden zu sein.“

Bei der banalen Diphtherie mit ihrer langsamen Toxinproduktion kommt der Arzt mit der Serumspritze meist zur rechten Zeit. Wir diagnostizieren diese Form der Diphtherie vor dem Eintreten einer allgemeinen Intoxikation als lokale Rachenerkrankung und können sie, wie v. BEHRING sich einmal ausdrückte, gewissermaßen noch im Stadium der Inkubation behandeln (KLEINSCHMIDT). Deshalb sehen wir bei ihr auch die sehr günstige Serumwirkung, die das Fortschreiten des Prozesses verhütet und weitere Toxinaufnahme im Körper verhindert. Ganz selten werden bei der banalen Diphtherie ernste

Toxinschäden an den inneren Organen, am Herzen und besonders den Nerven beobachtet. KLEINSCHMIDT weist darauf hin, daß bei leichten diphtherischen Erkrankungen postdiphtherische Lähmungen meist nur dann auftreten, wenn das Kind zu wenig oder gar kein Serum erhalten hat.

Die Abnahme der Sterblichkeit bei der banalen Diphtherie, je früher Serum injiziert wird, ist durch umfangreiche Statistiken schon von v. BEHRING, SCHICK u. v. a. erwiesen worden.

*Anders als bei der banalen Diphtherie, bei der die Wirkung des Serums klinisch einwandfrei feststeht, gestalten sich die Verhältnisse bei der malignen Diphtherie, bei der schon von vornherein schwere oder schwerste Intoxikationserscheinungen das Krankheitsbild beherrschen. In diesen Fällen kann in kürzester Zeit, vielleicht schon in Stunden die tödliche Dosis Toxin an die Gewebe der inneren Organe verankert werden. Therapeutisch kommt alles darauf an, das Serum vor diesem Ereignis zu applizieren. Hier stoßen wir aber leider oft auf menschliche Unzulänglichkeiten, diagnostische Irrtümer, Resistenz der Eltern und dergleichen mehr. Es ist aber auch die Möglichkeit gegeben, daß wir mit dem Serum selbst am 1. Krankheitstage noch zu spät kommen. Können sich doch derartig stürmisch verlaufende Diphtherien schon innerhalb der ersten 24 Stunden bis zu ihrem Höhepunkt entwickeln und zum Tode führen. In diesen Fällen müssen die Grenzen der Wirksamkeit des Serums erkannt werden. „Nur wenn es gelingt, die primär-toxischen Fälle am 1., allenfalls am 2. Krankheitstag zu spritzen, ist ein gewisser Erfolg vom Serum zu erwarten“ (PASCHLAU und SUDHUES). Keinesfalls erscheint es angängig, den Wert des Serums allein aus seiner Wirkung oder Unwirksamkeit bei diesen schwersten Formen der Diphtherie beurteilen zu wollen. Der Tod diphtherischer Kinder, bei denen Serum am 1. Krankheitstag injiziert wurde, ist deshalb kein Beweis dafür, daß das Serum prophylaktisch unwirksam ist. Für die Unwirksamkeit des Serums spricht auch nicht, daß man bei maligner Diphtherie nicht ganz selten im Rachen trotz energischer Serumbehandlung noch ein gewisses Fortschreiten des Prozesses beobachten kann, daß auch das periglanduläre Ödem noch stärker wird und an Ausdehnung zunimmt. Mit KLEINSCHMIDT halten wir diese Erscheinung für eine Toxinwirkung vor der Serumbehandlung. Die Toxinwirkung war schon da, hatte nur „die übliche Gewebsreaktion noch nicht in vollem Umfange ausgelöst“, kann sie aber auch nicht wieder rückgängig machen. Auch für die maligne Diphtherie muß anerkannt werden, daß ihre Prognose sich bessert und die Letalität um so geringer ist, je früher Serum injiziert wird. Folgende Aufstellung aus Veröffentlichungen der letzten Jahre, die insgesamt über 1200 maligne Diphtherien umfaßt, ist ebenso eindrucksvoll, wie die früheren Letalitätsstatistiken der banalen Diphtherie oder aller ihrer Formen. Sie bestätigte die Ergebnisse LICHTENSTEINS, der aus 34545 Fällen von Diphtherie in Stockholm von 1900—1929 1860 maligne Formen statistisch verarbeitete und auch an diesem großen Krankengut eine ausgesprochene Abhängigkeit der Letalität vom Zeitpunkt der Seruminjektion feststellen konnte.*

Experimentell konnten v. BORMANN und SCHEURER eindrucksvoll die große Überlegenheit des spezifischen antitoxinhaltigen Serums über das Leerserum an der künstlichen Conjunctivaldiphtherie von Meerschweinchen, die den Verhältnissen einer natürlichen Infektion am nächsten kommt und von BESSAU zuerst angegeben wurde, zeigen, und zwar sowohl bei der tödlichen Infektion

## Letalität der toxischen Diphtherie und Seruminjektion.

	Krankheitstag						
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7. und darüber
	%	%	%	%	%	%	%
SCHIRWINDT (205) . . . . .	—	15,8	25	52	41,6		83
BEHR (260) . . . . .	—	27	41	47	56	70	
LORENZ (47) . . . . .	—	33	45	46		100	
PASCHLAU und SUDHUES (582)	25	45,8	62,7	60,9	44,6		69,6
HOTTINGER (132) . . . . .	25	40	48	53		71,4	

wie bei der Heilung des lokalen Prozesses. Von 20 conjunctivalinfizierten Meerschweinchen starben bei Behandlung mit Leerserum 17, von 26 in gleicher Weise infizierten Tieren bei Behandlung mit spezifischen (500fachem) Diphtherieserum nur 2. Von den 24 überlebenden Tieren verloren nur 2 das Augenlicht des infizierten Auges, von den 3 am Leben gebliebenen Leerserumtieren alle. Auch das Übergreifen der Diphtherie auf das andere Auge war bei Leerserumbehandlung häufig. Bei Infektion der Conjunctiva mit einem weniger virulenten Diphtheriebacillenstamm konnten auch durch Leerserum die Tiere am Leben erhalten werden, sie erblindeten aber alle dabei auf dem infizierten Auge. Diese Versuche beweisen eindeutig die spezifische Wirkung des antitoxischen Serums, außerdem aber, daß auch dem Leerserum eine gewisse Wirksamkeit, die wahrscheinlich auf seinem Eiweißgehalt beruht, nicht abgesprochen werden kann. Hierauf soll später noch eingegangen werden. Von einer gleichintensiven Wirkung beider Seren kann demnach keine Rede sein. Auch die experimentellen Unterlagen HOTTINGERS für diese Anschauung, das Verschwinden der positiven SCHICK-Reaktion nach Leerseruminjektion, haben sich als nicht haltbar erwiesen. Abgesehen davon, daß es sich bei der SCHICK-Reaktion sicherlich nicht um eine reine Toxin-Antitoxin-Reaktion handelt, sondern daß sie wahrscheinlich durch unspezifische Reizkörper beeinflußt werden kann, vielleicht sogar eine gewisse Abhängigkeit vom Tonus des vegetativen Nervensystems zeigt (GAUTVELET) und daß die Serumwirkung nicht allein durch einen Neutralisationsvorgang zu erklären ist, haben uns die Untersuchungen von LORENZ, v. BORMANN, PERNICE u. a. gezeigt, daß auch dem geringen Antitoxingehalt des sog. „Leerserums“ eine deutliche Wirkung zukommt, und daß er keineswegs zu vernachlässigen ist. Wirklich völlig antitoxinfreies Leerserum vermag intracutan appliziertes Diphtherietoxin nicht zu neutralisieren, Spuren dagegen schon können die Reaktion abschwächen oder unterdrücken (LORENZ). Im Tierversuch sah PERNICE mit Leerserum, das unter  $\frac{1}{200}$  I.E. Antitoxin enthielt, keinerlei Einfluß auf den Krankheitsverlauf. Die so behandelten Tiere gingen gleichzeitig mit den Kontrolltieren ein. Bei der Conjunctivaldiphtherie des Meerschweinchens genügen je nach der Schwere der Infektion Antitoxindosen von  $1-\frac{1}{100}$  I.-E. für ein etwa 300 g schweres Tier, um es am Leben zu erhalten oder gesund zu machen. Dabei ist gleichgültig, ob diese Antitoxinmengen in Pferdeserum oder in einer mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellten Verdünnung 500fachen praktisch eiweißfreien Diphtherieserums gegeben werden (v. BORMANN). Es lassen also nur Seren, die weniger als  $\frac{1}{200}$  I.E.

Antitoxin enthalten, jede therapeutische Wirkung im Tierexperiment vermissen. Unter diesen Gesichtspunkten sind die Untersuchungen BINGELs, der stets ein Serum mit 1—4 I.E. Antitoxingehalt pro Kubikzentimeter verwendete und auch die von HOTTINGER, der allerdings mit Seren von höchstens  $\frac{1}{100}$  I.E. Antitoxin arbeitete, anders zu beurteilen, wenngleich natürlich die Ergebnisse der Tierversuche nicht ohne weiteres mit denen beim Menschen zu vergleichen sind. Es kann jedoch mit der gleichen Berechtigung gesagt werden, daß nach dem Ausfall dieser Tierversuche kleine Mengen Antitoxin in seiner Wirkung auf den menschlichen Organismus nicht einfach als unbeachtlich vernachlässigt werden dürfen, besonders da die Antitoxinbildungsbereitschaft und Antitoxinbildungsfähigkeit beim Menschen außerordentlich gut entwickelt sind.

Über die durch Serum ausgelösten Schädigungen liegen neuere Ergebnisse nicht vor. In den letzten Jahren wurden zwar nicht selten erhebliche Steigerungen der Serumkrankheit beobachtet, was vielleicht der höheren Dosierung zuzuschreiben ist, ernste Schäden sind hingegen nicht bekannt geworden. Die Serumkrankheit verlief im allgemeinen leicht, nur in einzelnen Fällen wurde eine ungünstige Beeinflussung des Krankheitsbildes beobachtet, so von ZISCHINSKY bei Kindern mit dubiöser Prognose und von STROË und Mitarbeitern bei postdiphtherischen Lähmungen. Zur Vermeidung des Serumshocks ist bei Reinjektion die intravenöse Applikation nicht anzuwenden. KLEINSCHMIDT möchte diese Anwendungsart überhaupt der Klinik vorbehalten wissen. Bei Kindern, die einen Serumshock überstanden haben, ist übrigens gelegentlich ein auffallend milder Krankheitsverlauf beobachtet worden (LOOK, SCHULTZ). Wir konnten in zwei Fällen diese Erfahrung bestätigen. Eine Carbolideosynkrasie kann nach FRIEDEMANN ab und zu von Bedeutung sein. Im ganzen kann gesagt werden, daß bei Beachtung der bekannten Vorsichtsmaßregeln eine ernsthafte Schädigung durch das Serum nicht befürchtet zu werden braucht.

### c) Eiweißwirkung und gereinigte Sera.

Es besteht kein Zweifel, daß der *Eiweißgehalt bei der Wirkung des Diphtherieserums nicht ganz ohne Bedeutung* ist. Es genügt allein, darauf hinzuweisen, daß er doch schließlich der auslösende Faktor der Serumkrankheit ist. Nach den Versuchen v. BORMANNs ist seine therapeutische Wirkung für sich allein dubiös, während er bei Anwesenheit von Antitoxinen wahrscheinlich eine Steigerung der spezifischen Wirkung zustande bringt (HOTTINGER), vielleicht zu einer schnellen Mobilisierung und Bildung körpereigenen Antitoxins führt (PERNICE). Diese Wirkung kommt vor allem dem Pferdeserum zu und scheint von dem Eiweißgehalt abhängig zu sein. Der Komplementgehalt des Serums ist bei dieser unspezifischen Wirkung ohne grundsätzliche Bedeutung. Bei der Vereinigung von Diphtherietoxin und Antitoxin *in vitro* wird zwar Komplement verbraucht, aber nach Injektion von großen Dosen Toxin und Antitoxin im Tierversuch kann im Serum keine Komplementverarmung nachgewiesen werden. Frisches Komplement ist auf den Verlauf experimenteller Intoxikationen und Infektionen beim Meerschweinchen ohne Einfluß (PERNICE). Auch die übrigen im Serum enthaltenen Antikörper, Tropine, Agglutinine und Phagocytose fördernde Substanzen, spielen für die therapeutische Wirksamkeit des Serums keine wesentliche Rolle.

Die anhaltende Steigerung der Serumdosierung brachte eine vermehrte Häufigkeit der Serumkrankheit mit sich, die gelegentlich bei Schwerkranken nicht gleichgültig und erwünscht ist und von der hier und da ein ungünstiger Einfluß auf den Verlauf der Diphtherie und ihrer Komplikationen beobachtet werden kann (HOTTINGER, ZISCHINSKY, STROÉ u. a.). Dies führte schließlich zur Herstellung eiweißarmer gereinigter Seren, bei denen die Euglobuline und Albumine aus dem Serum entfernt werden, so daß das antitoxinhaltige Pseudoglobulin übrig bleibt, das in 5% iger Lösung verwendet wird. Bei ihrer Anwendung sah HILDEBRANDT nur noch in 20,7% Auftreten von Serumkrankheit gegenüber 28% bei Anwendung nativer Seren, STOLPMANN konnte damit sogar eine Herabsetzung der Serumkrankheit von 17,7 auf 8,9% erzielen. CATEL und v. BORMANN lehnen jedoch das gereinigte eiweißarme Serum ab, weil sie einmal auf den wirkungssteigernden Eiweißgehalt des Serums nicht verzichten wollen, zum anderen nicht ausgeschlossen ist, daß durch den Reinigungsprozeß auch noch die Serumantikörper geschädigt werden und die Avidität des Serums Einbuße erleidet (KRAUS), so daß dadurch ein Präparat schlechterer Wirkung resultiert. Die Beobachtungen CATELS am Menschen, daß bei Verwendung eiweißreicher Sera der lokale diphtherische Rachenprozeß schneller abläuft und die Beläge sich eher abstoßen, als bei Behandlung mit gereinigtem eiweißarmem Serum, konnten allerdings von KLEINSCHMIDT nicht bestätigt werden. Doch haben eine Reihe anderer Autoren (HUSLER, OREL, PALTAUF) ebenfalls eine Überlegenheit des nativen Serums über das eiweißarme feststellen können. Tierexperimentell hat v. BORMANN den Beweis der besseren Wirksamkeit des nativen als des gereinigten Serums bei der künstlichen Conjunctivaldiphtherie der Meerschweinchen erbracht.

*Klinisch* erscheint es also weder notwendig noch zweckmäßig, sich immer des gereinigten Serums zu bedienen, etwa um eine Serumkrankheit zu vermeiden, was doch nicht sicher möglich ist. Wir halten das gereinigte eiweißarme Serum nur bei der intravenösen Injektion für indiziert, weil bei seiner Anwendung der anaphylaktische Shock seltener ist als bei nativem Serum.

#### d) Mischinfektion und gemischte Sera.

Die Rolle der *Mischinfektion bei der Ätiologie der malignen Diphtherie* ist schon bei v. BOKAY ausführlich erörtert worden. Durch v. BORMANN, der diese Frage eingehend in diesen Ergebnissen Bd. 45 behandelt hat, wurde das Problem erneut zur Diskussion gestellt. v. BORMANN fand bei einer Diphtherieepidemie in Reval in 31,2% maligner, oder wie er sie nennt, „invasiver“ Diphtherie Streptokokken im Blut Lebender. Er glaubte, daß es infolge einer Art Symbiose der Diphtheriebacillen mit Streptokokken, FRIEDLÄNDER-Bacillen oder anderen Keimen zu einer Änderung der Eigenschaften des Diphtheriebacillus oder der beteiligten Keime komme und daß durch diese Mischinfektion die Ätiologie der malignen Diphtherie und die Ursache des Serumversagens bei ihr zu erklären sei. Diese immerhin bemerkenswerten Befunde stehen einmal im Gegensatz zu den Angaben früherer Autoren (REICHE, FRIEDEMANN u. a.), noch konnten sie durch Nachprüfungen bestätigt werden (HOTTINGER, BEHR u. a.). Wohl kommt es im Verlauf einer malignen Diphtherie gelegentlich zur Bacillämie, auch zur echten Sepsis (JOCHMANN, ZISCHINSKY), aber solche Zustände sind nicht die Regel, sondern die Ausnahme. SIMIC fand Diphtheriebacillen

besonders virulenter Stämme in vivo in die Blutbahn eindringen, doch muß hierzu neben der Virulenz eine besondere Disposition des Organismus vorausgesetzt werden. Meistens kann man in diesen Fällen nicht von „septischer Diphtherie“, sondern nur von „Sepsis nach Diphtherie“ sprechen (KLEINSCHMIDT). Wir selbst konnten bei maligner Diphtherie niemals Streptokokken aus dem Blute züchten, auch nicht, wenn diese im Rachen der kranken Kinder nachweisbar waren. HOTTINGER hat im Blut von 24 schwerstkranken Kindern, von denen 18 starben, durch Kulturen auf 6 verschiedenen Nährmedien (Traubenzuckerbouillon, ALDERSHOFF-Brühe, Ascitesbouillon, Leberagar, Traubenzuckeragar, LÖFFLER-Platten) keine Streptokokken gefunden. KLEINSCHMIDT's Erklärung, daß der von v. BORMANN auffällig häufig erhobene Befund einer Streptokokkämie auf epidemiologische Besonderheiten zurückzuführen ist und nicht verallgemeinert werden kann, trifft wohl das Richtige. Ganz ohne Einfluß aber scheint der Streptokokkeninfekt auf Entstehung und Verlauf der malignen Diphtherie nicht zu sein. RAMON und DJOURICHTCH konnten die früheren Angaben von ROUX und YERSIN bestätigen, daß Streptokokken die pathogene Wirksamkeit der Diphtheriebacillen verstärken, und zwar auch, wenn sie durch Hitze abgetötet sind. Die Wirkung ist also nicht an lebende Keime gebunden. Im ganzen darf aber die Streptokokkenmischinfektion in ihrer praktischen Auswirkung nicht überschätzt werden. Es müßte sonst wohl auch klinisch eine bessere Wirkung des Diphtheriestreptokokkenserums als die des einfachen Serums vorhanden sein. Das ist aber nicht der Fall. Die weitere Nachprüfung von BEHR, BRUGSCH, HERZUM, HOTTINGER, RIETSCHEL u. a. haben übereinstimmend und eindeutig ergeben, daß *bei der malignen Diphtherie die Wirkung des kombinierten Serums die des einfachen nicht überzeugend übertrifft*. Dabei bleibt es gleichgültig, ob es sich um ein sog. Mischserum, das aus rein antitoxischen Komponenten gegen Diphtheriebacillen und Streptokokken besteht, oder um das vom Sächs. Serumwerk hergestellte Symbioseserum, das gleichzeitig noch antibakterielle Schutzkörper gegen die Erreger enthält, handelt.

#### e) Versuche zur Verbesserung des Serums.

Die mangelhafte Wirksamkeit des Serums bei maligner Diphtherie, besonders die Tatsache, daß es gelegentlich selbst bei frühzeitiger Injektion am 1. Krankheitstag den tödlichen Verlauf der Erkrankung nicht hemmen kann, hat außer seiner Ablehnung auch dazu geführt, nach Verbesserungen zu suchen. Dabei ist man immer wieder auf schon früher erörterte Probleme zurückgekommen. Nahe lag, zunächst die alleinige Bedeutung des Toxin/Antitoxins für die Pathogenese und Immunität der Diphtherie in Frage zu stellen und zu untersuchen, ob die *individuelle Disposition vielleicht* durch einen *Mangel an antibakteriellen Immunkörpern* bedingt ist und ob eine antibakterielle Komponente die Wirksamkeit des Serums zu erhöhen vermöge. Diese Ideen gehen auf BANDI (1903) zurück und wurden durch FEIERABEND und SCHUBERT (1929) wieder aufgegriffen. Es hat sich jedoch ergeben, daß die antibakteriellen Immunkörper für die experimentelle Diphtherie *ohne* nennenswerte Bedeutungen sind. PERNICE hat durch Immunisierung mit lebenden und abgetöteten Diphtheriebacillen Immunsera gewinnen können, die nur minimale Mengen Antitoxin, dagegen spezifisch antibakterielle Körper (Agglutinine, Präcipitine, komplementbindende Antikörper u. a.) enthielten. Heilversuche mit diesen

Seren führten im Tierversuch bei experimenteller Infektion jedoch zu völlig negativen Ergebnissen. Die infizierten Tiere gingen sämtlich unter den Erscheinungen einer Diphtherieintoxikation zugrunde. Es kann daraus geschlossen werden, daß *antibakterielle Sera für die Diphtherie keinen wesentlichen Heilwert besitzen*. Tierexperiment und praktische Erfahrung am Menschen gehen in dieser Frage parallel. Mit diesen Untersuchungen sind frühere Ergebnisse bestätigt worden. In Frankreich, wo die antitoxischen und antibakteriellen Sera des Instituts PASTEUR besonders verbreitet sind, gehen die Ansichten der Kliniker über den Wert dieser kombinierten Sera sehr auseinander. KLEINSCHMIDT, der früher diese französischen Sera mit deutschen antitoxischen und mit gereinigten Seren gleichen Antitoxingehaltes verglichen hat, hat Unterschiede im Heileffekt nicht gefunden.

Auch die Erfahrungen mit *Rekonvaleszentenserum*, in dem doch menschliche Antikörper zu erwarten sind, sprechen *nicht* dafür, daß der antibakteriellen Komponente des Serums ein größerer Heilwert zukommt. Die Hoffnungen, die man nach HENTSCHELs Angaben auf das Rekonvaleszentenserum setzen konnte, haben sich nicht erfüllt. HENTSCHEL glaubte, daß 1 ccm Rekonvaleszentenserum mit 100 I.E. Pferdeantitoxin biologisch gleichwertig sei. HOTTINGERS Nachprüfungen fielen ergebnislos aus. Eigene Erfahrungen haben wir nicht. Allerdings sind, wie PERNICE richtig annimmt, die negativen Ergebnisse mit dem Rekonvaleszentenserum insofern nur mit Vorsicht zu bewerten, als das Antitoxin dieser Sera von der Behandlung mit antitoxinhaltigem Pferdeserum herrührt und nicht durch heilserumlose Behandlung der Diphtherie wirklich aktiv gebildet worden ist. WEISSBECKER, ESCHERICH, KLEMENSIEWICZ, ABEL u. a. haben bessere Erfahrungen mit Rekonvaleszentenserum und dem Serum gesunder Erwachsener gemacht. Auch BAAR konnte am Tierversuch (Kanin) zeigen, daß in der Heilwirkung das arteigene Serum dem artfremden überlegen ist. Er hält deshalb die Möglichkeit einer erfolgreichen Serumtherapie mit arteigenem Serum für durchaus begründet. Hiermit lassen sich die Ergebnisse von H. SCHMIDT in Einklang bringen. Er fand, daß beim Pferd nach intravenöser Injektion aus dem Serum die arteigenen Antikörper langsamer ausgeschieden werden, als artfremde.

Von einer einheitlichen Auffassung dieses Problems kann demnach heute noch keine Rede sein, im ganzen glauben wir aber doch, in diesem Falle eher skeptisch als optimistisch sein zu müssen.

Auch eine *mangelhafte Avidität des Serums zum Toxin* hat man zur Erklärung seiner Unwirksamkeit bei maligner Diphtherie herangezogen. Bei den einzelnen Pferdeseren kommen beträchtliche Aviditätsunterschiede vor, es gibt antitoxische Pferdesera, die sehr schnell, andere, die sehr langsam in vitro das Toxin binden (KRAUSS). Diese Bindezeit zeigt gewisse Parallelen mit der von RAMON beobachteten Flockungsgeschwindigkeit. Die Vermutung, es könnte den Unterschieden der Avidität, die in Neutralisations- und Flockungsgeschwindigkeit meßbare Werte findet, eine Bedeutung für die Heilung der Diphtherie zukommen, hat sich durch die experimentellen Arbeiten von KOLLE und PRIGGE nicht bestätigen lassen. Auch Versuche, die therapeutische Wirkung antitoxischer Heilsera durch Erhöhung der Affinität zu organischen Geweben zu verbessern, waren nicht von Erfolg gekrönt. FR. MEYER hoffte, die neutralisierende Fähigkeit des Antitoxins für bereits zellgebundenes Gift dadurch

steigern zu können, daß er dem zur Herstellung des Diphtherietoxins benutzten Bouillonährboden menschliches Eiweiß (Ascites) zufügte. Er nahm an, daß „die mit solchen Toxin immunisierten Pferde . . . neben der antitoxischen Fähigkeit ihres Serums noch eine spezifische gegen Menscheneiweiß gerichtete Antikörperwirkung erwerben“. Solche auf die angegebene Weise vom BEHRING-Werk hergestellten Sera haben sich jedoch weder im Tierexperiment, noch in praxi bewährt (SCHOLZ, H. SCHMIDT). Trotzdem dürfte mit diesen bisherigen negativen Ergebnissen das Problem der Affinitätssteigerung des antitoxischen Serums keineswegs erschöpft sein. STÖLTZNER gibt zu bedenken, daß die von verschiedenen Tierarten gewonnenen Antitoxine verschiedene Toxinaffinität besitzen können und daß auch bei ein und derselben Tierart die Toxinaffinität des Antitoxins nicht konstant zu bleiben braucht, sondern etwa durch Hochtreiben der Immunität erniedrigt werden kann. Er möchte für die Wertbestimmung des Serums zwei Begriffe einführen: Die quantitative Wertigkeit, ausdrückbar in der Zahl der in 1 ccm enthaltenen Antitoxineinheiten und die qualitative Wertigkeit, bemessen nach der Höhe der Toxinaffinität des Serumantitoxins. Diese quantitative und qualitative Wertigkeit des Serums entspricht seinem Schutz- und Heilwert. STÖLTZNER sagt mit Recht, daß wir über die qualitative Wertigkeit der Seren, die wir unseren Diphtheriekranken einspritzen, gar nichts wissen, denn die bisherige Wertbestimmung des Serums beschränkt sich allein auf die Feststellung der quantitativen Wertigkeit, also des Schutzwertes. Es muß späterer Forscherarbeit vorbehalten bleiben, durch Steigerung der qualitativen Wertigkeit des Serums ein wirkliches Heilmittel gegen die Diphtherie herzustellen.

#### f) Die Serumdosierung.

In der Frage der *Serumdosierung* ist immer noch keine Einigung erreicht worden. Durch das Versagen kleiner Dosen bei der malignen Diphtherie war der Weg zur Steigerung der Dosierung freigegeben und diese Steigerung ging ins Ungemessene. v. BOKAY, der sich selbst zu den Anhängern der großen Dosen rechnet, beschreibt in seiner Monographie ausführlich die Anwendung von Riesendosen besonders in den nordischen Ländern, Frankreich, England und Nordamerika. Dosierungen von 200000—500000 I.E. waren keine Seltenheiten.

Es ist nun zu sagen, daß man in den letzten Jahren von diesen *Mammutdosen*, die sich in Deutschland nie recht einbürgern konnten, wieder abgekommen ist. Der Grund war wohl vor allem der, daß auch durch die Überschwemmung des Körpers mit Antitoxin eine Lösung des gebundenen Toxins nicht erfolgte und die Wirkung ausblieb. LICHTENSTEIN sah an 1860 Fällen von maligner Diphtherie aus dem Stockholmer Epidemiekrankenhaus in den Jahren 1900 bis 1929 bei Anwendung großer Dosen weder einen nennenswerten Rückgang der Sterblichkeit, noch der postdiphtherischen Komplikationen. PASCHLAU und SUDHUES haben bei ihren malignen Diphtherien eine Sterblichkeit von 50%, gleichgültig, ob sie 10000 oder 100000 I.E. Antitoxin gaben. HOTTINGER verlor trotz Riesendosen von Serum (bis 140000 I.E.), die er intravenös und intramuskulär applizierte, von 52 Kranken 22 (= 42%). HERZUM spritzte bei schweren Fällen von Diphtherie bis 20000 I.E. Antitoxin und sah von höheren Dosen keinen besseren Effekt. Eine Steigerung der üblichen Dosen um das 2—4fache ist nach den vergleichenden Untersuchungen von REICHE und REYE

zwecklos und bringt keinerlei bessere Resultate. Über die gleichen Erfahrungen berichtet COMBY. ZISCHINSKY hat an seinem großen Krankengut festgestellt, daß bei Anwendung großer Dosen die Sterblichkeit an Diphtherie nicht geringer ist, als wenn das Serum nach der SCHICKSchen Regel (100—500 I.E. pro Kilogramm Körpergewicht) dosiert wird.

*Die meisten Kliniker sind wieder zu den mittleren und kleineren Dosen der Serumapplikation übergegangen. Die fraktionierte Anwendung häufiger kleiner Dosen ist verlassen worden.* Zweifellos kommt man bei der banalen Diphtherie mit kleinen Dosen aus. Bei *maligen* Formen muß jedoch vor einer zu kleinen Dosis oder einer Verzettlung der Dosen gewarnt werden. Eine etwas höhere Dosis als Anfangsdosis ist notwendig, um eine schnelle und erhebliche Erhöhung des Antitoxingehaltes im Blut zu erzielen. In der letzten Zeit versucht v. BORMANN die Anwendung kleiner Dosen (1000—2000 I.E.) bei leichten und mittelschweren Diphtheriefällen zu rechtfertigen. Er weist darauf hin, daß um die Jahrhundertwende mit noch kleineren Serumdosen gute Erfolge erzielt wurden, daß zum Teil nicht ungünstige Resultate bei Anwendung des stets antitoxinarmen Rekonvaleszentenserums und des Serums gesunder Erwachsener beschrieben wurden (WEISSBECKER u. a.) und daß BINGEL und HOTTINGER mit angeblich „antitoxinfreiem“, in Wirklichkeit aber doch kleine Mengen Antitoxin enthaltenden Serum eine deutliche Wirkung beobachten konnten. In Übereinstimmung hiermit stehen die v. BORMANNschen Untersuchungen an der den normalen Infektionsverhältnissen weitgehend angepaßten Conjunctivaldiphtherie der Meerschweinchen, bei der mit sehr kleinen Antitoxindosen (bis  $\frac{1}{100}$  I.E. für ein 300 g schweres Tier) eine lebenserhaltende Wirkung erzielt werden konnte. Diese Versuche erscheinen durchaus erfolgversprechend und sind auch wirtschaftlich von großem Interesse, jedoch sind bindende Folgerungen, insbesondere für die Behandlung der toxischen Diphtherie, aus ihnen noch nicht zu ziehen.

### g) Ergebnisse.

Als Ergebnis der Überprüfung des BEHRINGSchen Serums kann die *Ansicht der meisten Kliniker und Bakteriologen über seine Wirkung* in folgenden Sätzen zusammengefaßt werden:

1. Das Serum besitzt keine „Heil“wirkung im eigentlichen Sinne. Es ist auch in größten Dosen nicht imstande, in vivo bereits verankertes Toxin loszureißen und zu neutralisieren und gesetzte Schädigungen lokal oder an den inneren Organen rückgängig zu machen.

2. Es besitzt jedoch eine prophylaktische Wirkung, denn es verhindert die weitere Aufnahme von Toxin im Körper. Deshalb kann auch nur von rechtzeitiger Injektion Erfolg von der Serumbehandlung erwartet werden.

3. Dem Eiweißgehalt des Serums kommt eine die spezifische Wirkung unterstützende Eigenschaft zu.

4. Kombinierte (Diphtheriestreptokokken-)Sera sind ohne bessere Wirkung.

5. Ernste Schädigungen durch das Serum sind bei Anwendung *lege artis* sehr selten.

6. Die Verpflichtung des Arztes zur Anwendung des Serums bzw. das Recht des Kranken auf Serumbehandlung bei Diphtherie müssen weiterhin anerkannt werden.

Aus allem diesen geht hervor, daß der Wirkung des Serums Grenzen gesetzt sind und daß man nicht alles von ihm erwarten kann. Mit der Erkenntnis dieser Grenzen muß sich der Kliniker wohl oder übel abfinden, d. h. aber nicht, daß er resigniert auf die Rettung von Kranken verzichten soll, wo er mit Serum keine Hilfe mehr erwarten kann. Es wird die Aufgabe der Zukunft sein, Mittel zu finden, mit denen solche heute noch verlorenen Kinder zu erhalten sind.

### 9. Ergänzung der spezifischen Antitoxintherapie durch unspezifische Umstimmung.

Während bei vielen Infektionskrankheiten, ich erinnere nur an Typhus abdominalis, Erysipel, Pneumonie u. a. die unspezifischen Behandlungsmittel längst zum festen therapeutischen Rüstzeug des Arztes gehören; glaubte man bisher bei der Diphtherie, vielleicht weil man das spezifische Serum besaß, auf jede unspezifische Behandlung verzichten zu können. Solange bei den banalen Rachendiphtherien das Serum seine prompte Wirksamkeit entfaltete, bestand ja auch kein Grund, von dieser allgemein anerkannten Behandlungsmethode abzugehen oder nach anderen zu suchen. Als aber durch das Wiederauftreten der malignen Diphtherieformen der Glaube an die Wirksamkeit des Serums erschüttert wurde und der günstige therapeutische Einfluß klinisch nicht mehr so überzeugend war, da machten sich überall Bestrebungen bemerkbar, durch unspezifische therapeutische Faktoren die Wirkung des Serums zu steigern oder zu ergänzen. Es wurde nicht mit Unrecht dadurch eine Aktivierung des reticuloendothelialen Systems, Steigerung der Abwehrkräfte und Antitoxinbildung erhofft.

Zur Anwendung gebracht wurden zunächst die bekannten und üblichen Präparate der *unspezifischen Reiztherapie*:

1. Proteinkörper, körpereigene (Eigenblut, Eigenserum) — artgleiche (Blutinjektionen, Transfusionen) — artfremde (Tiersera, Milchpräparate, Milcheiweißkörper, Pflanzeneiweißstoffe, Bakterieneiweißgemische u. a.).

2. Lipoide.

3. Organische und anorganische chemische Pharmaca.

Die Wirkung aller dieser Mittel ist sehr schwer zu beurteilen und bei den meisten bei der malignen Diphtherie *nicht* überzeugend. Ganz im Stiche lassen anscheinend die sog. chemischen Desinfizientien (Trypaflavin, Salvarsanpräparate), die „unspezifischen Mittel mit elektiver Wirkung“ (HEGLER). Besonders zu erwähnen wären hier vielleicht das *Salvarsan* und seine Abkömmlinge, von KNAUER in die Therapie der Diphtherie eingeführt. KNAUER ist auch selbst einer der Wenigen geblieben, die von diesem Mittel einen Erfolg gesehen haben. Die meisten Autoren konnten eine bemerkenswerte günstige Wirkung *nicht* feststellen, zum Teil wurden nach intravenösen Neosalvarsangaben Shockzustände beobachtet (AUFFENBERG). ALKER glaubte mit Omnadin die Serumwirkung steigern oder sogar ersetzen zu können. BIELING und OELRICHS konnten beim vorimmunisierten Tier mit Omnadin eine vermehrte Antikörperbildung erzielen und besonders bei Pneumokokkeninfektionen auch die antibakterielle Immunität steigern.

Von BOVERI und LOOK wurde die *Pyrikerbehandlung* bei Diphtherie empfohlen. Sie glaubten durch Erzeugung einer dosierbaren fieberhaften Allgemein-

reaktion ohne Shockwirkung in Verbindung mit der Serumbehandlung eine günstige Umstimmung erzielen zu können. Die Erfolge waren nicht ungünstig, jedoch die Zahl der von ihnen Behandelten für ein abschließendes Urteil viel zu klein. Auch SCHULTZ hatte vom Pyrifer als unspezifischem Reizmittel bei maligner Diphtherie den Eindruck, daß unter kleinen Gaben ( $\frac{1}{10}$  von Stärke I), die eine mäßige Reaktion im Fieberverlauf auslösten, eine beschleunigte Demarkierung der diphtherieerkrankten Schleimhautpartien zu erreichen war. Die Veranlassung für SCHULTZ, ein unspezifisches Präparat zur Steigerung der Serumwirkung und als Ersatz hoher Dosen anzuwenden, bot ihm die Erfahrung, daß Shockzustände nach intravenöser Seruminjektion von günstiger Wirkung auf den örtlichen Krankheitsprozeß waren. Weitere Nachprüfungen der Pyrifermethode sind nicht bekannt.

Einer besonderen Erwähnung und Besprechung bedarf noch die von EDMUNDS, COOPER und JOHNSTON empfohlene, von BENEDICKT in die Behandlung der malignen Diphtherie eingeführte große *Bluttransfusion*. Um ihren Wert hat sich ein Für und Wider erhoben. Die von BENEDICKT und BAAR erzielten guten Erfolge veranlaßten zahlreiche Kliniker zur Nachprüfung dieser Methode. Die letzte sehr günstige Beurteilung kommt aus der KLEINSCHMIDTSchen Klinik. SECKEL schreibt wörtlich: „Wir erblicken in dieser Methode den praktisch wichtigsten Fortschritt in der Behandlung der Diphtherie seit der Einführung des Heilserums.“ An 34 eigenen Beobachtungen konnte SECKEL feststellen, daß die Transfusionen einen sehr günstigen Einfluß auf das Allgemeinbefinden der Kinder hatten, daß die postdiphtherischen Komplikationen, besonders die Myokarditis, in überraschend milder und abgeschwächter Form zu verlaufen pflegten und kein einziger von 8 schweren Lähmungsfällen durch Atemlähmung zugrunde ging. Auch AUFFENBERG beobachtet nach Transfusionen regelmäßig eine Besserung des Allgemeinbefindens, des Appetites, der Stimmung und oft eine auffallend milde und komplikationslose Rekonvaleszenz, insbesondere sah er keine einzige schwere Lähmung. SECKEL glaubt, daß in Kombination mit Serumbehandlung es gelingt, mit dieser Methode, die zu einem grundlegenden Wandel und klinischen Ablauf der Erkrankung führt, die Sterblichkeit der allerschwersten Diphtherieformen von 80 auf etwa 40% herabzusetzen. Ähnliche gute Erfahrungen machten an einer kleineren Krankenzahl DIMMEL, MORAWITZ und OPITZ, während andere Kliniker, BRUGSCH, CATEL und auch wir selbst leider diese günstige Wirkung nicht bestätigen können. Wir haben nur in einzelnen Fällen einen günstigen Einfluß auf den Verlauf der Erkrankung gesehen. In der Mehrzahl beobachteten wir weder eine Besserung des Allgemeinbefindens noch einen besonders milden Verlauf postdiphtherischer Komplikationen. Auch die Sterblichkeit unserer Kranken hielt sich auf 75%, so daß wir nach diesen Erfahrungen in der großen Bluttransfusion *keinen* so hervorragenden Fortschritt in der Behandlung der malignen Diphtherie zu erkennen vermögen.

Zur Beurteilung der Wirkung des Eingriffes wurden nicht wahllos alle malignen Diphtherieerkrankten mit großen Transfusionen behandelt, sondern im allgemeinen nur diejenigen, bei denen nach dem klinischen Eindruck die Prognose als infaust anzusehen war. Auch unter diesen ist noch eine gewisse Auswahl nötig. Zu unterlassen sind Transfusionen natürlich bei Moribunden und bei Kindern, bei denen bereits klinisch oder elektrokardiographisch eine Myo-

karditis manifest ist, weil die „Auffüllung“ des Gefäßsystems die Dilatation und Insuffizienz des kranken Herzens beschleunigt (v. KISS). SECKEL und AUFFENBERG fordern deshalb mit Recht, daß eine Transfusion möglichst frühzeitig, nie aber später als am 5. Krankheitstage vorgenommen werden soll, weil in diesen Tagen bei der Mehrzahl der Kranken eine Myokarditis noch nicht vorliegt. AUFFENBERG konnte zu spät, am 7. und 11. Tag transfundierte Kinder nicht am Leben erhalten. Auch v. KISS transfundierte zu spät ohne Erfolg. Um ganz sicher zu vermeiden, daß die Transfusion ein schon schwerer geschädigtes Herz trifft, haben wir vorher vom Kranken ein Elektrokardiogramm abgenommen, was besonders dann nötig ist, wenn die Transfusion erst am 4. oder 5. Krankheitstage ausgeführt wird. Bei den stürmisch einsetzenden primärtoxischen Diphtherien kommt unseres Erachtens eine Transfusion am 4. bis 5. Krankheitstag überhaupt schon viel zu spät.

Die Wirkung der Bluttransfusion wird von den meisten Autoren als unspezifisch angesehen, der Antitoxingehalt des Spenderblutes spielt wahrscheinlich keine wesentliche Rolle. Jedoch glauben BAAR, BENEDIKT, HENTSCHEL u. a., die Blut oder Serum von natürlich oder künstlich immunisierten Spendern transfundierten, auf Grund ihrer Erfahrungen dem antitoxinreichen Blut eine bessere Wirksamkeit, als dem antitoxinarmen zuschreiben zu müssen. Transfundiert wird ganz allgemein Citratblut der gleichen Blutgruppe in Mengen von 300—500 ccm, etwa 15—20 ccm pro Kilogramm Körpergewicht (SECKEL, AUFFENBERG) bei Kindern nicht unter 4 Jahren unter Beachtung der üblichen Kautelen. BRANDES hat defibriniertes Blut übertragen.

Die Behandlung der malignen Diphtherie mit Vitamin C und Nebennierenrindenhormonen ist in dem Kapitel der Kreislauftherapie besprochen.

## 10. Schluß.

Wenn wir zum Schlusse die klinischen Ergebnisse der Diphtherieforschung der letzten Jahre zusammenfassen, so läßt sich sagen, daß die ungeheuer fleißige Arbeit der Ärzte aller Länder uns doch in der Kenntnis einen Schritt vorangebracht hat. Die weiteren Auswirkungen der gewonnenen Erkenntnisse lassen sich allerdings zur Zeit noch keineswegs übersehen. Die vielversprechende Typenlehre steckt noch in den Anfängen ihrer Entwicklung, ebenso die Vitamin- und Hormonforschung. Der Angriff auf das BEHRING-Serum ist abgeschlagen. Trotzdem es, wie ZISCHINSKY schreibt, „seine Feuerprobe nicht bestanden“ hat, hat sich aus guten Gründen die Mehrzahl der Ärzte zu ihm bekannt. Es ist wohl möglich, daß mit diesen Ergebnissen der letzten Jahre eine Forschungsperiode abgeschlossen ist, denn in wenigen Jahren schon wird voraussichtlich die Diphtherie, wie es ein bisher unerklärliches Naturgesetz vorschreibt, ihren Charakter ändern, vielleicht wieder mildere Formen annehmen, oder gar verschwinden.

# IV. Die Waben- und Sacklunge beim Erwachsenen und ihre Behandlung<sup>1</sup>.

Von

F. A. NOLTE - Bonn.

Mit 12 Abbildungen.

## Inhalt.

	Seite
Literatur . . . . .	236
I. Einleitung . . . . .	240
II. Pathologie der Waben- und Sacklunge . . . . .	241
III. Die offene Wabenlunge . . . . .	242
1. Die unkomplizierte offene Wabenlunge . . . . .	243
Klinischer Befund S. 243. — Röntgenologischer Befund S. 243. — Differentialdiagnose S. 246.	
2. Komplikationen der offenen Wabenlunge . . . . .	247
a) Von seiten der Lunge . . . . .	247
Klinischer Befund S. 247. — Röntgenologischer Befund S. 248. — Differentialdiagnose S. 251. — Wabenlunge und Bronchialcarcinom S. 252.	
b) Von seiten des Herzens: Morbus coeruleus bei ausgedehnter offener Wabenlunge . . . . .	254
Klinischer und röntgenologischer Befund S. 254. — Pathologisch-anatomischer Befund S. 258. — Differentialdiagnose S. 259. — Vergleich mit den Befunden anderer Autoren S. 262. — Diagnose der ausgedehnten offenen Wabenlunge S. 263.	
3. Pathologische Physiologie der Wabenlunge . . . . .	264
IV. Die geschlossene Wabenlunge . . . . .	267
V. Die Sacklunge . . . . .	268
1. Die sog. Lungencyste . . . . .	269
Klinischer und röntgenologischer Befund S. 269. — Differentialdiagnose S. 270.	
2. Die eigentliche Sacklunge . . . . .	271
Klinischer und röntgenologischer Befund S. 271. — Differentialdiagnose S. 272.	
VI. Die Therapie der Waben- und Sacklunge . . . . .	275

## Literatur.

- ALEXANDER: Die Diagnose der tuberkulösen Kaverne unter besonderer Berücksichtigung der Röntgendiagnostik. Fortschr. Röntgenstr. 55, 1 (1937).
- ARRILAGA: (1) La esclérosis de la artéria pulmonar. Tese de Buenos-Aires 1912.  
— (2) Cardiacos negros. Rev. méd. lat.-amer. 1925.
- ASSMANN: Klinische Röntgendiagnostik der inneren Erkrankungen, 5. Aufl. Berlin: F. C. W. Vogel 1934.
- AURNHAMMER u. KOLLMANN: Ein Fall von seltener Lungenmißbildung. Med. Welt 1927, 568.

<sup>1</sup> Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Bonn: Direktor Professor Dr. M. BÜRGER.

- AYERZA u. ARRILAGA: Zit. nach ASSMANN.
- BACMEISTER: Die Frühdiagnose der Lungentumoren. Dtsch. med. Wschr. 1934 II, 1308.
- BARD: Les dilatations idiopathiques des organes tubulifères ou cavitaires. J. Méd. 1922, 193.
- BAUER: Über einen Fall von eigenartigen Rundschatten im Thoraxbild. Röntgenprax. 7, 313 (1935).
- BEHRENROTH in KRAUS-BRUGSCH: Erg. inn. Med. 10, 499 (1913).
- BESANCON, AZONLAY, MARTIN: La forme cavitaire de la dilatation des bronches. Presse méd. 1935 II, 1537.
- BOCK, GEORG: Beitrag zur Bronchiektasenkrankheit: Ein Fall von Emphysema pulmonum bronchiolektaticum. Med. Klin. 1933, 1675.
- BOCK, HARALD: Zur Differentialdiagnose tuberkulöser und nichttuberkulöser Erkrankungen im Kindesalter. Dtsch. med. Wschr. 1936 II, 1955.
- BÖGER u. VOIT: Zur Kenntnis der gutartigen Neubildungen der Lunge. Klin. Wschr. 1934 I, 526.
- BÖNNIGER: Ein Fall von angeborener Cystenlunge. Beitr. Klin. Tbk. 80, 132 (1932).
- BRAUENING: Angeborene Lungencyste, ein einschmelzendes Infiltrat vortäuschend. Z. Tbk. 73, 106 (1935).
- BRAUER: Die Pathologie und Therapie der Bronchiektasen. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 37. Kongr. 1925, 95.
- BRAUNBEHRENS, v. u. PILCH: Röntgenologische Beobachtungen bei einer Wabenlunge. Röntgenprax. 9 (1937).
- BUCHMANN: Zit. nach STAEHELEN.
- BÜRGER: Einführung in die Pathologische Physiologie. Berlin: Julius Springer 1936.
- BURGHARDT: Hochgradige Verlagerung des Mediastinums beim Säugling infolge kongenitaler Bronchiektasie im linken Oberlappen. Fortschr. Röntgenstr. 34, 308 (1926).
- CANIGIANI: Zur Kasuistik angeborener und erworbener Bronchiektasien (Cystenlungen). Röntgenprax. 3, 1116 (1931).
- CLAIRMONT: Die geschlossene intrapulmonale Bronchuscyste. Dtsch. Z. Chir. 200, 157 (1927). Dort weiteres Schrifttum.
- CREMER: Volumineux kyste gazeux congenital du poumon chez un enfant. Bull. Soc. Radiol. méd. France 20, 203 (1932).
- CROSHWELL and CASH KING: Congenital air cyst of the lung. Report of case. J. amer. med. Assoc. 101, 832 (1932).
- DANIEL u. JEZSOVICZ: Bronchiektasia universalis cystica. Beitr. Klin. Tbk. 80, 666 (1932).
- DEHIO: Ein „Pseudopneumothorax“. Dtsch. med. Wschr. 1925, 817.
- DETHMERS: Zur Kasuistik kongenitaler Cystenbildung in der Lunge. Acta radiol. (Stockh.) 12, 135 (1931).
- DUCACH: Ein Fall von Sklerose der Arteria pulmonalis. (Morbus Ayerza-Arrilaga). Z. klin. Med. 108, 313 (1928).
- DUKEN: Zur Frage der Lungenmißbildung und ihrer klinischen und röntgenologischen Diagnostik im Kindesalter. Arch. Kinderheilk. 84, 108 (1928).
- u. VON DEN STEINEN: Das Krankheitsbild der Bronchiektasie im Kindesalter. Erg. inn. Med. 34, 457 (1928).
- EDENS: (1) Über atelektatische Bronchiektasie. Dtsch. Arch. klin. Med. 81, 334 (1904). — (2) Die Krankheiten des Herzens und der Gefäße. Berlin: Julius Springer 1929.
- EDINGER: Lungenleiden und KDB. Röntgenprax. 8, 325 (1936).
- EIGLER: Über endothorakale Cysten. Dtsch. Z. Chir. 199, 133 (1926).
- ELOESSER: Congen. cystic disease of the lung. Surg. etc. 52, 747 (1931).
- EPPINGER u. SCHAUENSTEIN: Krankheiten der Lungen. Erg. Path. 8 I, 267 (1904).
- ESCUADERO: Un caso de Eritrosis con esclerosis de la arteria pulmonar. Soc. Med. int. Buenos-Aires 1925.
- FLEISCHNER: Stenosen und Perforationen der großen Bronchien in ihrer Bedeutung für die Lungenpathologie. Wien. klin. Wschr. 1935 I, 983.
- FREEDMANN u. SIMON: Pleuracyste. Amer. J. Roentgenol. 35, 53 (1936).
- GIBSON: Zit. nach DETHMERS.
- GOLD: Über Bronchuscysten und deren Entstehung. Beitr. path. Anat. 68, 278 (1921).
- GOVAERTS: Observations cliniques et anatomiques des kystes pulmonaires et bulles d'emphysème sous pleural. Rev. belge Tbc. 23, 146 (1932).

- GRAWITZ: (1) Über angeborene Bronchiektasie. *Virchows Arch.* **82**, 217 (1880).  
 — (2) Cystische Entartung beider Lungen. *Dtsch. med. Wschr.* **1913 II**, 1335.
- GÜNTHER: Zit. nach WIELE.
- HAAHTI: Beobachtungen über einen Fall mit ausgedehnten intrapulmonalen lufthaltigen Hohlräumen. *Acta radiol. (Stockh.)* **13**, 620 (1932).
- HANSEMANN, v.: Allgemeine ätiologische Betrachtungen mit besonderer Berücksichtigung des Lungenemphysems. *Virchows Arch.* **1916**, 94.
- HANTSCHMANN: Über torpide Formen disseminierter Tuberkulose. *Beitr. Klin. Tbk.* **73**, 688 (1930).
- HART u. MAYER: Henke-Lubarsch' Handbuch der speziellen Pathologie, Anatomie und Histologie, Bd. 3, Teil 1, S. 288. 1928.
- HECKMANN: Über eine gashaltige, solitäre Lungencyste. *Röntgenprax.* **7**, 608 (1935).
- HEINEMANN: Wabenlunge. *Ref. Fortschr. Röntgenstr.* **48**, 123 (1933).
- HELLER: Die Schicksale atelektatischer Lungenabschnitte. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **36**, 189 (1885).
- HENNEL: Lungencysten. *Arch. int. Med.* **57**, 1 (1936).
- HERMS u. MUMME: Über kongenitale Bronchiektasie und Cystenlunge. *Beitr. Klin. Tbk.* **77**, 701 (1931).
- HONDO: Über angeborene Bronchiektasie. *Zbl. Path.* **1904**, 129.
- HÜNERMANN u. SIEVERS: Zur klinischen und röntgenologischen Diagnose angeborener cystischer Lungenmißbildungen im Säuglingsalter. *Z. Kinderheilk.* **50**, 451 (1931).
- HUETER: Über angeborene Bronchiektasien und angeborene Wabenlunge. *Beitr. path. Anat.* **59**, 520 (1914).
- JACCHIA: Kongenitale Cystenlunge mit Aplasie des Unterlappens. *Röntgenprax.* **4**, 873 (1932).
- JAEGER: Contribution a l'étude des hamartomes pulmonaires. Thèse de Zürich **1934**.
- JAKSCH-WARTENHORST: Zur Röntgendiagnose der Lungenerkrankungen. Tuberkulose und Cysticercosis. *Med. Klin.* **1924**, 5.
- JANSSEN u. ROULET: Kasuistischer Beitrag zur Kenntnis der chronisch interstitiellen Pneumonie mit Emphysem mit Berücksichtigung der Differentialdiagnose. *Beitr. Klin. Tbk.* **88**, 132 (1936).
- KARTAGENER: (1) Bronchiektasie bei Situs viscerum inversus. *Beitr. Klin. Tbk.* **83**, 489 (1933).  
 — (2) Über Lungencysten. *Beitr. Klin. Tbk.* **85**, 45 (1934).  
 — (3) Das Problem der Kongenitalität und Heredität der Bronchiektasie. *Erg. inn. Med.* **49**, 378 (1935).
- KAUTZKY: Neuere bronchographische Ergebnisse bei Ektasie der Bronchien. *Fortschr. Röntgenstr.* **54**, 219, 345 (1936).
- KELLNER: Beitrag zur Frage der multiplen Rundschatten im Röntgenbild der Lungen. *Röntgenprax.* **5**, 806 (1933).
- KENNER: Blutende Lungencyste. *Z. Tbk.* **65**, 389 (1932).
- KERLEY: Fibrocystic disease of the lungs. *Brit. J. Radiol.* **32**, 245.
- KERLEY, SHORE and YOUNG: A case of fibrocystic disease of the lung. *Lancet* **1927 II**, 699.
- KISSLING: Bronchiektasien, Diagnose und Behandlung. *Klin. Wschr.* **1925 I**, 832.
- KJAERGAARD: Pneumothorax simplex. *Acta med. scand. (Stockh.)* **80**, 93 (1933).
- KLEBS: Zit. nach HART und MAYER.
- KLEINE: Angeborene gestielte Lungencyste. *Münch. med. Wschr.* **1930 I**, 110.
- KOONTZ: Congenital cysts of the lung. *Bull. Hopkins Hosp.* **37**, 340 (1925).
- KRAMPF: (1) Die chirurgische Behandlung der Bronchiektasen Krankheit. *Münch. med. Wschr.* **1929 I**, 870; **1931 II**, 1118.  
 — (2) Solitäre Lungencysten und Wabenlunge. *Dtsch. Z. Chir.* **220**, 239 (1929).  
 — (3) Die Bronchiektasenkrankheit. *Erg. Chir.* **23**, 606 (1930).  
 — (4) Die Bronchiektasenkrankheit. *Klin. Wschr.* **1931 I**, 265, 315.
- KUHLMANN: Zur Diagnose der Wabenlunge. *Fortschr. Röntgenstr.* **52**, 402 (1935).
- LACHMANN: Atypische Tuberkulose, Lungenmetastasen vortäuschend. *Fortschr. Röntgenstr.* **43**, 407 (1931).
- LANDÉ: Dextrokardie durch blasige Mißbildung der Lunge. *Z. Kinderheilk.* **17**, 245 (1918).
- DE LANGE: Angeborene Cystenlunge und agenetische Bronchiektasie. *Acta paediatr. (Stockh.)* **6**, 352 (1927).

- LENK: (1) Röntgendiagnostik der intrathorakalen Tumoren und ihre Differentialdiagnose. Wien: Julius Springer 1929.  
 — (2) Das charakteristische Röntgenbild der offenen Wabenlunge. Fortschr. Röntgenstr. 48, 418 (1933).  
 — (3) Röntgenbilder von Cystenlungen. Wien. klin. Wschr. 1933 I, 602.
- ZUR LINDEN: Isolierte Pulmonalsklerose im jüngsten Kindesalter. Virchows Arch. 229 (1924).
- LJUNGDAHL: Untersuchungen über die Arteriosklerose des kleinen Kreislaufes. Lund 1915.
- LOESCHKE: Emphysema bronchiolectaticum und präterminale Bronchiektasie als Systemerkrankungen isolierter Abschnitte des Bronchialbaumes. Verh. dtsh. path. Ges. 1926, 242.
- LÜDIN: Der solitäre, umschriebene, rundliche Schatten im Lungenröntgenogramm. Fortschr. Röntgenstr. 34, 899 (1926).
- MASSINI u. SCHÖNBERG: Doppelseitiger Pneumothorax infolge von chronisch-substantiellem Lungenemphysem. Klin. Wschr. 1916 II, 1076.
- MELCHIOR: Zur Kenntnis des kongenitalen tracheobronchialen Cysten der Lungen. Zbl. Chir. 1929, 2626.
- MEYER: Über angeborene blasige Mißbildung der Lungen. Virchows Arch. 16, 78 (1859).  
 — OTTO: Linksseitiger kompletter Pneumothorax. Dtsch. med. Wschr. 1917 II, 1052.
- MILLER: Congenital cystic lung. Arch. Surg. 12, 392 (1926).
- MÖLLER: Congenital thoracic cysts and lung deformities in the roentgenpicture. Acta radiol. (Stockh.) 9, 460 (1928).
- MOORE: Multiple cysts of the lung. Ann. of Otol. 36, 263 (1927).
- MÜLLER: Angeborene Cystenbildungen der Lunge. Henke-Lubarsch' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie Bd. 3, I, S. 531. Berlin: Julius Springer 1928.
- MUMME: Zur Diagnostik der Cystenlunge. Dtsch. med. Wschr. 1932 I, 86.
- NEISSER: Über einseitige Lungenatrophie und angeborene Bronchiektasie. Z. klin. Med. 42, 88 (1901).
- NELSON: Congenital cystic disease of the lung. J. paedr. S. 233 (1932).
- NOLTE: Über eine besonders ausgedehnte Form der Wabenlunge. Fortschr. Röntgenstr. 55, 273 (1937).
- OUDENDAL: Über Epithelproliferationen und Cysten in den Lungen. Virchows Arch. 244, 59 (1923).
- PAPE: Offene Wabenlunge im Kindesalter. Röntgenprax. 7, 618 (1935).
- PARMELEE and APFELBACH: Congenital air cyst of the lung. Amer. J. Dis. Childr. 41, 1380 (1931).
- PEISER: Über angeborene Bronchiektasie. Mschr. Kinderheilk. 8, 602 (1910).
- POHL: Der interlobäre Pneumothorax. Röntgenprax. 7, 9 (1935).
- POIRE et CHABANEIX: Un cas de kystes pulmonaires sans symptome objektifs ni subjektifs. Arch. Électr. méd. 36, 246.
- POLLOCK and MARVIN: Congenital cystic disease of the lung. Amer. Rev. Tbc. 27, 59 (1933).
- PRÉVÔT: Zur röntgenologischen Diagnostik der Lungenlues. Röntgenprax. 7, 686 (1935).
- REKTORZIK: Zit. nach EPPINGER.
- RIBADEAU-DUMAS, CHABRUN et WOLF: Pseudopneumothorax chez un infant présentant une large dilatation de bronches. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 43, 398 (1927).
- RUCKENSTEINER u. HÖRTNAGL: Über einen seltenen Fall von offener Wabenlunge. Fortschr. Röntgenstr. 50, 571 (1934).
- SANDOZ: Zit. nach HART und MAYER.
- SAUERBRUCH: Die operative Entfernung von Lungengeschwülsten. Zbl. Chir. 1926, 852.
- SAUPE: Über das Chondrom. Fortschr. Röntgenstr. 54, 179 (1936).
- SCHLOMKA u. GAUSS: Beiträge zur klinischen Elektrokardiographie. IV. Mitt. Z. klin. Med. 129, 769 (1936).
- SCHOEN: (1) Über Pneumonose. Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. 1935, 94.  
 — (2) Klinik der Lungenerkrankungen bei chronischer Stauung im Lungenkreislauf. XI. Fortbild. Lehrgang. Bad Nauheim 1935.
- SCHREIBER: Über kompletten einseitigen Pneumothorax. Dtsch. med. Wschr. 1917 II, 1476.
- SCHWARZMANN: Über generalisierte carcinomatöse Lymphangitis der Lungen. Acta radiol. (Stockh.) 15, 491 (1934).

- SIEMS: Beiträge zur Klinik cystischer Lungenveränderungen. Beitr. Klin. Tbk. 80, 655 (1932).
- SIEWERT: Über einen Fall von Bronchiektasien bei einem Patienten mit Situs viscerum inversus. Berl. klin. Wschr. 1904, 139.
- SMITH: Congenital cystic disease of the lungs. Brit. med. J. 1925 I, 1005.
- STAEHELIN: Die Erkrankung der Trachea, der Bronchien, der Lungen und der Pleuren. Handbuch der inneren Medizin, Bd. 2, Teil 2, S. 1201. 1930.
- STARCKE: Zur Diagnose und Behandlung der intrathorakalen Dermoideysten. Beitr. Klin. Tbk. 80, 279 (1932).
- STEINMEYER: Angeborene intrapulmonale Lungencyste. Beitr. Klin. Tbk. 74, 210 (1930).
- STOERK: Über angeborene blasige Mißbildung der Lungen. Wien. klin. Wschr. 1897 I, 25.
- STUMPF, WEBER u. WELTZ: Röntgenkymographische Bewegungslehre innerer Organe. Leipzig: Georg Thieme 1936.
- SULTAN: Bronchuscyste. Zbl. Chir. 1925, 869.
- THORHORST: Die histologischen Veränderungen bei der Sklerose der Pulmonararterie. Beitr. path. Anat. 36, 210 (1904).
- UDVARDY: Über die in den Lungen sichtbaren Rundschaten. Röntgenprax. 6, 713 (1934).
- UNVERRICHT: Über Behandlung von Bronchiektasien mit künstlichem Pneumothorax. Berl. klin. Wschr. 1919 I, 516.
- VINSON: Primary malignant disease of the tracheobronchial tree. J. amer. med. Assoc. 107, 258 (1936).
- VIRCHOW: Zit. nach HART und MAYER.
- VOLLMER: Cystische Lungengebilde im Kindesalter. Z. Kinderheilk. 46, 810 (1928).
- WEISS: Zur Symptomatologie der Wabenlunge. Fortschr. Röntgenstr. 54, 230 (1936).
- WENCKEBACH: Herz und Kreislaufinsuffizienz. Medizinische Praxis, Bd. 12. Dresden und Leipzig: Theodor Steinkopf 1931.
- WIELE: Über besondere Fälle von Spontanpneumothorax. Beitr. klin. Tbk. 68, 296 (1928).
- WIESE: (1) Röntgenbefunde nichttuberkulöser, intrapulmonaler Höhlenbildung. Beitr. klin. Tbk. 67, 220 (1927).
- (2) Bronchiektasie im Kindesalter. Berlin: Julius Springer 1927.
- ZDANSKY: Über infizierte Wabenlunge. Röntgenprax. 7, 79 (1935).

## I. Einleitung.

Als eine besondere Form der Bronchiektasie wird die Waben- und Sacklunge abgegrenzt. Es handelt sich dabei um mehr oder weniger große und verschieden zahlreiche Hohlrumbildungen in der Lunge. Ihre *gleiche* Entstehungsweise, wie man auf Grund von pathologisch-anatomischen Befunden anzunehmen hat, rechtfertigt die *gemeinsame Darstellung* der Waben- und Sacklunge trotz des sehr wechselvollen klinischen Bildes. Da ein klinischer Befund fehlen kann oder nur geringfügig und, wenn erheblich, uncharakteristisch ist, wurden lange Zeit diese Lungenveränderungen meist erst bei der Sektion festgestellt und von Pathologen beschrieben. Nach Heranziehung der *Röntgenuntersuchung* erfolgte jedoch auch beim Lebenden die Erkennung der Waben- und Sacklunge immer häufiger, denn ihr *Röntgenbild* ist entsprechend dem grobanatomischen Befund und im *Gegensatz* zu den *vieldeutigen klinischen* Untersuchungsergebnissen *charakteristisch* und kann im allgemeinen nur bei Unkenntnis des Krankheitsbildes überhaupt übersehen werden.

Nachdem jetzt in immer größerem Maße bei der Untersuchung Kranker und auch Gesunder z. B. anlässlich von Reihendurchleuchtungen das Röntgenverfahren Anwendung gefunden hat, sind verschiedene Mitteilungen, die sich mit der Waben- und Sacklunge beschäftigen, erschienen. Diese Berichte lassen vermuten, daß das *Vorkommen* dieser besonderen Form der Bronchiektasie

*keineswegs* sehr *selten* ist. Die Kenntnis des Krankheitsbildes der Waben- und Sacklunge ist also praktisch wichtig. So führt die bei Kranken mit einer solchen Lungenerkrankung bestehende Neigung zu wiederholten, hartnäckigen Bronchitiden mit Husten und Auswurf häufig dazu, daß selbst, wenn eine Röntgenuntersuchung vorgenommen wurde, auch heute noch in vielen Fällen eine *Lungentuberkulose* angenommen wird. Öftere Kuren dieser Kranken in Lungenheilstätten und damit erhebliche Aufwendungen für die Kostenträger sind die Folge, ganz abgesehen davon, daß die Patienten dadurch einer unnötigen Gefährdung ausgesetzt werden. In anderen Fällen können bei Tauglichkeitsuntersuchungen (Soldaten, Schwestern, Ehestandskandidaten usw.) Mißdeutungen der oft harmlosen Anomalie für die Betroffenen weittragende Folgen haben.

Bei der hervorragenden Bedeutung des Röntgenverfahrens zur Erkennung der Waben- und Sacklunge finden sich Berichte darüber vor allem im röntgenologischen Schrifttum und wegen der oft vorkommenden Verwechslung mit einer Lungentuberkulose in der entsprechenden Fachliteratur. Die in den Arbeiten niedergelegten Beiträge zur Kenntnis der einzelnen Formen der Waben- und Sacklunge sollen unter Berücksichtigung der eigenen Erfahrungen zusammengefaßt und damit *auch* im *klinischen* Schrifttum auf diese besondere Form der Bronchiektasie hingewiesen werden.

## II. Pathologie der Waben- und Sacklunge.

Bei der Waben- und Sacklunge handelt es sich um verschieden große, meist dünnwandige Hohlraumbildungen, durch die in mehr oder weniger ausgedehntem Maße das Lungengewebe ersetzt wird. Das dazwischen liegende Lungenparenchym kann unverändert, emphysematös oder auch atelektatisch sein. Diese Höhlen sind meist lufthaltig, teilweise oder selten vollständig mit einer Flüssigkeit gefüllt. — Bei der *Wabenlunge*, die auch als Cysten-, Schwamm- lunge, blasige oder cystische Entartung, angeborene Bronchiektasie oder Cystenbildung, *état lacunaire* bezeichnet wird, finden sich zahlreiche erbsen- bis haselnußgroße Höhlen in der Lunge *verteilt* oder *häufiger dicht beieinander* stehend in *einem* Lungenabschnitt. Dadurch erhält die Oberfläche des durchschnittenen Sektionspräparates der Lungen ein *wabiges* Aussehen. — Sind die Hohlräume dagegen sehr viel größer, meist auch weniger zahlreich, so spricht man je nach der Größe von einer *Sacklunge* und von einer *Lungencyste*. Als *Sacklungen* werden Lungen mit einem lufthaltigen, eventuell gekammerten Hohlraum beschrieben, der eine *ganze* Lungenseite mehr oder weniger vollständig einnimmt. *Kleinere* solitär oder multipel vorkommende Hohlraumbildungen dieser Art, etwa bis zur Ausdehnung eines großen Apfels, werden als *Lungencysten* bezeichnet.

Die *bronchiektatische* Natur der Waben- und Sacklunge ist durch die Auskleidung der Hohlräume mit Flimmerepithel und den Nachweis einer der Bronchialwand zukommenden Muscularis und elastischen Schicht verschiedentlich wahrscheinlich gemacht worden (GRAWITZ, KRAMPF, SANDOZ u. a.). Die Einteilung in Waben- und Sacklunge bzw. Lungencyste ist keine grundsätzliche, sondern erfolgt mehr willkürlich nach der Größe und Zahl der Hohlraumbildungen. Ebenso besteht keine scharfe Unterscheidung der Wabenlunge von der vorwiegend sackförmigen Bronchiektasie. — Je nachdem ob eine

Verbindung der Hohlräume mit dem Bronchialbaum besteht oder nicht, unterscheidet man eine *offene* und *geschlossene* Waben- und Sacklunge.

Hinsichtlich der *Entstehung* der *angeborenen* Waben- und Sacklungen werden verschiedene Theorien diskutiert. Am meisten Anerkennung findet die Annahme von GRAWITZ, wonach eine *Störung* der intrapulmonalen *Bronchus-* bzw. *Alveolaraussprossung* die Ursache für diese kongenitale Bronchiektasie ist. Andere Autoren dagegen glauben, daß es sich um eine *echte Neubildung* handelt. So spricht STOERK von einem „cystischen Bronchialadenom“. Von VIRCHOW, KLEBS, EDENS wird die Meinung vertreten, daß diese Lungenveränderungen auf Grund einer „hydropischen Dehnung des *fehlerhaft* angelegten *Lymphgefäßsystemes*“ entstehen. HANSEMANN glaubt zwar auch, daß eine angeborene Mißbildung vorliegt, sieht aber diese mit BARD vor allem in einer *ungenügenden Ausbildung* des *elastischen Fasersystemes*, die wie bei angeborenem Emphysem zu einer allmählichen Erweiterung der kleinen Bronchien und Alveolen führt. HELLER endlich spricht von einer *atelektatischen* Bronchiektasie. Die Hohlräume entstehen nach ihm dadurch, daß in einzelnen Lungengebieten Alveolen sich nicht entfalten, wodurch auf die benachbarten ein Zug ausgeübt wird.

Die Meinungen darüber, ob es sich bei der *Bronchiektasie überhaupt* vorwiegend über ein *angeborenes* Lungenleiden handelt (KARTAGENER (3), KRAMPF, SAUERBRUCH u. a.) oder ob sie *Folge* von in früher Kindheit durchgemachten *entzündlichen Lungenerkrankungen* sind (BRAUER, DUKEN u. a.), stehen sich auch heute noch scharf gegenüber. Das Vorkommen von einer sehr großen, oft eine ganze Lungenseite einnehmenden Sacklunge bei Erwachsenen, ohne daß in der Jugend eine ernsthafte Lungenerkrankung mit reichlich Auswurf durchgemacht wurde (RUCKENSTEINER) und das Fehlen von Zeichen entzündlicher Veränderungen der Lunge und Pleura im Röntgenbild sprechen dafür, daß man die *Mehrzahl* der Waben- und Sacklungen als eine *kongenitale* Mißbildung oder mindestens als eine *angelegte Schwäche* z. B. des elastischen Fasersystemes anzusehen hat.

Mit *Sicherheit* kann jedoch eine Waben- und Sacklunge nur dann als eine *angeborene* Bronchiektasie angesehen werden, wenn sie bei Neugeborenen und Feten gefunden wird. In anderen Fällen handelt es sich aber, mindestens bei der Wabenlunge *zweifelloso nicht* um eine *angeborene* Fehlbildung, sondern um eine krankhafte Lungenveränderung, die wie auch andere Formen der Bronchiektasie während des späteren Lebens zur Ausbildung gekommen ist (FLEISCHNER).

### III. Die offene Wabenlunge.

Am häufigsten kommt offenbar die *offene* Wabenlunge vor. Bei ihr stehen also die bronchiektatischen Hohlräume mit dem Bronchialbaum in Verbindung. Angaben über die absolute Häufigkeit der offenen Wabenlunge sind schwer zu machen. Unter den 142 Kranken mit einer Bronchiektasie, über die KARTAGENER (3) in einer Monographie berichtet, waren 6 als Wabenlungen bezeichnet. Ich fand unter etwa 5700 ohne besondere Auswahl dem Röntgenarchiv der Medizinischen Poliklinik *Bonn* entnommenen Aufnahmen 11 Röntgenbilder, die dieser Form der Bronchiektasie entsprechen.

Man kann zwischen einer *unkomplizierten* und einer *komplizierten* offenen Wabenlunge unterscheiden. Die häufigste Komplikation der Wabenlunge ist bedingt durch die offene Verbindung der Waben mit dem Bronchialbaum und die dadurch gegebene Möglichkeit der Entstehung einer Entzündung der Schleimhaut in den Waben und der dadurch bedingten Folgeerscheinungen. Eine andere Art der Komplikation einer Wabenlunge ist dadurch möglich, daß durch die *erhebliche Ausdehnung* der krankhaften Veränderungen in den Lungen *Störungen* der Zirkulation im Lungenkreislauf entstehen, die zu einer besonderen Beanspruchung des Herzens führen. Eine *unkomplizierte* Wabenlunge kann man also nur dann annehmen, wenn Beschwerden und ein erheblicher klinischer Befund fehlen.

### 1. Die unkomplizierte offene Wabenlunge.

**Klinischer Befund.** Eine solche unkomplizierte offene Wabenlunge wird also meistens als *Zufallsbefund* bei einer aus anderen Gründen vorgenommenen Röntgenuntersuchung etwa bei Gelegenheit der Ausstellung eines Gesundheitsattestes oder Reihenuntersuchungen festgestellt. Der *physikalische* Befund ist von der Größe der Waben, ihrer Zahl und Anordnung abhängig. Er kann gänzlich negativ sein. Nehmen jedoch zahlreiche größere Waben etwa die Ausdehnung eines Lungenfeldes im Röntgenbild ein, so hat der Klopfeschall einen *tympanitischen* Beiklang. Auch wenn Beschwerden von seiten der Lungen fehlen, findet man gelegentlich spärliche knackende und knisternde Geräusche. Nach dem *klinischen* Befund kann also eine offene unkomplizierte Wabenlunge weder vermutet noch nachgewiesen werden.

Im Gegensatz dazu ist der *röntgenologische Befund charakteristisch*. Eine zusammenfassende Darstellung bringt LENK (2). Nach ihm findet sich eine wabenartige, meist großmaschige *Streifenzeichnung*, die sich aus zarten runden, bisweilen auch polyedrischen Ringschatten zusammensetzt. Diese projizieren sich öfter übereinander, ihre Größe schwankt zwischen der einer Erbse und einer Pflaume. Im Bereich dieser Netzzeichnung soll, worauf CANIGIANI als erster hingewiesen hat, die normale Lungenzeichnung fehlen. In anderen Fällen nämlich dann, wenn die Waben nicht benachbart, sondern über größere Lungenbezirke verteilt liegen, finden sich inmitten der normalen Lungenzeichnung einzelne scharf konturierte, drehkonstante Ringschatten. Im Gegensatz zu LENK (2), der überhaupt Zeichen einer Entzündung bei der offenen Wabenlunge nur selten fand, möchte ich mit ZDANSKY annehmen, daß halbmondförmige Verschattungen an den tiefsten Stellen der Ringschatten, die durch Sekret bedingt sind, nicht mehr zu dem Bild der *unkomplizierten* Wabenlunge gehören.

LENK betont, daß *Schrumpfungerscheinungen* wie Verziehung des Mediastinums oder einzelner mediastinaler Organe, Einengung der Intercostalräume bei der kongenitalen, unkomplizierten Wabenlunge *nicht* vorkommen. Ich kann dem beipflichten, möchte aber darauf hinweisen, daß auch bei der *unkomplizierten* Wabenlunge doch sehr oft sich eine *Verdickung der Pleura* findet, die zu einer leichten Verschattung der wabig veränderten Lungenpartien und *besonders zur Verbreiterung* und verhältnismäßig *ausgedehnten Darstellung* der sog. interlobären Streifenschatten führt. Auf die Natur dieser vermutlich *nicht* entzündlichen Pleuraverdickung werde ich später eingehen.

Bei dem typischen Röntgenbefund, den die offene Wabenlunge bereits bei der Durchleuchtung und auf der gewöhnlichen Aufnahme bietet, erübrigt sich im allgemeinen die Heranziehung besonderer röntgenologischer Untersuchungsverfahren, wie der Bronchographie, stereoskopischer Aufnahmen oder der Schichtdarstellung.

Berichte über derartige unkomplizierte offene Wabenlungen liegen von KUHLMANN, LENK (2), ZDANSKY u. a. vor. *Zwei eigene Beobachtungen*, die

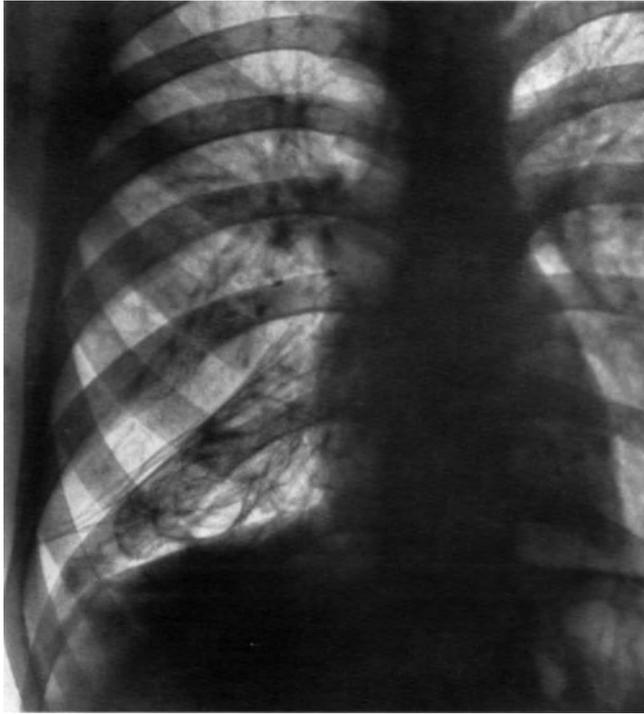


Abb. 1. Unkomplizierte offene Wabenlunge im rechten Unterfeld bei 22jährigem Mann. Keine Beschwerden.

bezüglich Anamnese, klinischem und röntgenologischem Befund den von anderen Autoren mitgeteilten Beobachtungen entsprechen, möchte ich in folgendem anführen.

Die erste Beobachtung betrifft einen *22jährigen Mann* aus tuberkulosefreier Familie, der wegen Ausstellung eines Gesundheitsattestes zur Untersuchung kam.

Irgendwelche Beschwerden, insbesondere über Husten oder Auswurf, wurden nicht angegeben. Der Vater habe öfter unter „Erkältungen“ zu leiden. Der Untersuchte selbst hat mit 2 Jahren eine Lungenentzündung und mit 12 Jahren eine Grippe durchgemacht. Der Klopfeschall über den Lungen ist normal, die rechte untere Lungengrenze etwas weniger gut als die linke verschieblich. Auskultatorisch findet sich rechts vorne unten neben dem Brustbein und besonders hinten neben der Wirbelsäule während Hustenstöße *Knistern*. Das Atemgeräusch war in diesen Bezirken abgeschwächt. Vitalkapazität 4200 ccm. Im übrigen kein krankhafter Befund. Die der Vollständigkeit der Untersuchung wegen vorgenommene *Röntgenaufnahme* des Brustkorbes (Abb. 1) bietet das *typische Bild* einer *unkomplizierten offenen Wabenlunge*. Im rechten Unterfeld ist bei der dorsoventralen Aufnahme die normale *Gefäßzeichnung* der Lungen durch eine *zarte, großmaschige Netzzeichnung* ersetzt.

Dieser Bezirk wird von der unveränderten Lunge nach oben scharf durch haarfeine Linien, die von oben medial nach unten lateral verlaufen, abgegrenzt. Wie die Durchleuchtung und Schrägaufnahmen zeigen, liegen diese Waben hinten und reichen weit bis in die im hinteren Komplementärraum liegenden Lungenpartien hinein, dürften also durch krankhafte Veränderungen im *Untertappen* bedingt sein. Innerhalb der Wabenzeichnung sind einzelne zarte Ringschatten mit zentraler Aufhellung erkennbar, die sich als drehkonstant erweisen und das Vorliegen von etwa kastanien- bis kirschgroßen *Höhlenbildungen* wahrscheinlich machen. Die übrige Lungenzeichnung auch auf der anderen Seite ist normal. Für frische oder abgelaufene entzündliche Prozesse an der Pleura besteht kein Anhalt.

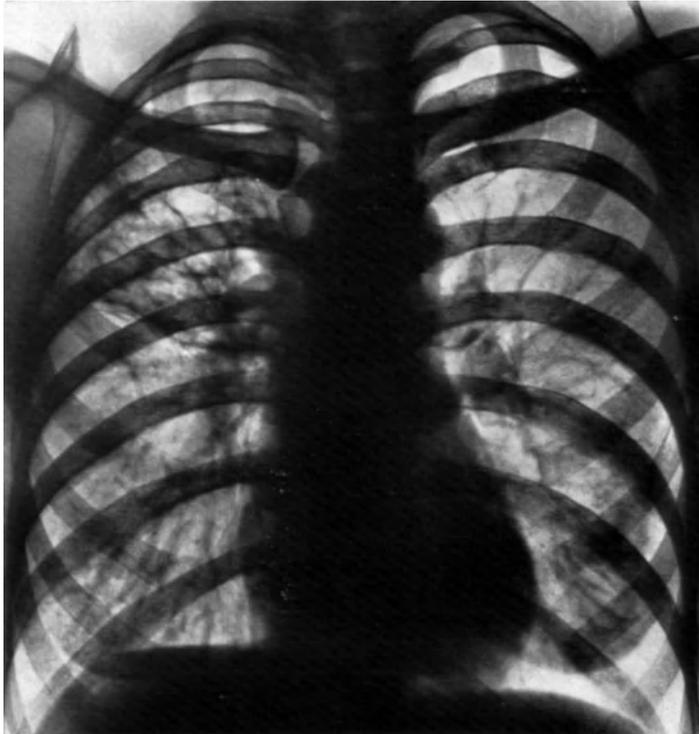


Abb. 2. Unkomplizierte offene Wabenlunge im rechten Oberfeld bei einer 32jährigen Frau.

Auch bei der folgenden Beobachtung einer *offenen unkomplizierten Wabenlunge* wurde die Röntgenuntersuchung der Lungen und damit die Aufdeckung der Wabenlunge nicht durch Beschwerden von seiten der Lungen veranlaßt.

Eine *32jährige Frau* Br. wird vom Arzt wegen des Verdachtes auf Nierensteine der Poliklinik zur Untersuchung überwiesen. Die blaß aussehende, untergewichtige Frau klagte über dumpfe Schmerzen in der rechten Nierengegend und allgemeine Mattigkeit. *Husten* und *Auswurf* bestanden nicht. Außer einem Lungenspitzenkatarrh in ihrer Jugend will die Untersuchte nie krank gewesen sein. — Bei der *Lungenuntersuchung* fand sich über der rechten Spitze und infraclaviculär eine geringe Schallabschwächung. Außer gelegentlichem Knacken bestanden keine pathologischen Rasselgeräusche. Die Senkung der roten Blutkörperchen war mit 5 bzw. 15 mm der 1. und 2. Stunde nicht beschleunigt. Wegen des Verdachtes auf eine Lungentuberkulose wird eine Röntgenaufnahme des Brustkorbes vorgenommen. — Im *Röntgenbild* (Abb. 2) ist das rechte Oberfeld in ganzer Breite unter Freilassung der Spitze wieder von einer *großmaschigen, zarten Netzzeichnung* eingenommen, in der einzelne Ringschatten erkennbar sind. Während nach oben keine scharfe Begrenzung

dieses Bezirkes mit veränderter Lungenzeichnung besteht, wird er nach unten von waagrecht verlaufenden *Streifenschatten*, die einer sog. Interlobärlinie entsprechen, abgeschlossen. Die übrige Lungenzeichnung ist völlig normal. Es handelt sich also um eine *offene*, nicht komplizierte *Wabenlunge*, die offenbar in den *oberen* Partien des Oberlappens gelegen ist.

**Differentialdiagnose der unkomplizierten offenen Wabenlunge.** Differentialdiagnostisch kommen röntgenologisch *Ringschatten anderer Genese* in Betracht. Diese können hervorgerufen werden durch ringförmige *Pleuraauflagerungen* und durch aus anderer Ursache entstandenen *Höhlenbildungen* in den Lungen. Solche nach ALEXANDER doch recht seltene *Pleuraringe* sind dann auszuscheiden, wenn es bei genügender Größe der Waben während der Durchleuchtung oder auf Aufnahmen in schrägen Durchmessern gelingt nachzuweisen, daß den Ringschatten *Hohlraumbildungen* in den Lungen entsprechen. Die weitere Differentialdiagnose wird durch den *fehlenden klinischen* Befund bei der *unkomplizierten* Wabenlunge vereinfacht. Gewebseinschmelzungen entzündlicher Genese wie bei Lungenabsceß und Lungengangrän werden dadurch von vornherein, unwahrscheinlich. — LENK (2) weist darauf hin, daß bei „oberflächlicher Betrachtung und mangelhafter Analyse eine recht häufig vorkommende fibröse Form der Tuberkulose mit perilobulärer Anordnung der bindegewebigen Züge (Perilobulite) vorgetäuscht wird. Doch findet man diese wie die meisten Formen des hämatogenen Kreises gewöhnlich doppelseitig, annähernd symmetrisch angeordnet, das Maschenwerk ist meist viel enger“. „Es ist weiter vor allem innerhalb des erkrankten Gebietes auch normale Lungenzeichnung zu sehen und man findet daneben Streifenschatten anderer Art.“ Auch *zahlreiche* dünnwandige *tuberkulöse* Kavernen können in seltenen Fällen, wenn sie ohne physikalischen Befund, also „stumm“ sind, zum Bilde einer offenen unkomplizierten Wabenlunge führen. Die Anamnese, die Berücksichtigung der Blutbefunde und die wiederholte Untersuchung auf Tuberkelbacillen im provozierten Auswurf sowie der Nachweis anderer tuberkulöser Veränderungen im Röntgenbild dürften aber meist zur richtigen Diagnose führen. Differentialdiagnostisch sind weiter ausgehustete *Echinococcusblasen* zu berücksichtigen. Allerdings kommen diese nur selten multipel vor. Noch seltener werden sie alle ausgehustet, was Voraussetzung dafür ist, daß sie röntgenologisch mit einer Wabenlunge verwechselt werden können. Außerdem gibt BEHRENROTH an, daß die entleerte Höhle zusammenfällt und, nachdem auch die Echinokokkenmembran ausgehustet ist, vollständig ausheilen kann. Weiter ist in Zweifelsfällen mit Hilfe klinischer Methoden (Komplementbindungsreaktionen, Untersuchung des Auswurfes auf Teile der Blase, Blutbilduntersuchungen) die Diagnose auf das Vorliegen einer Echinococcuszyste möglich. Zart konturierte Ringschatten innerhalb normalen Lungengewebes können, wie auch ich es in autoptisch kontrollierten Fällen sah, durch *Emphysemblasen* bedingt sein. Eine Entscheidung, ob es sich um Waben oder Emphysem handelt, ist in diesen Fällen, worauf ZDANSKY hingewiesen hat, nicht möglich. — Nachdem es als gesicherte Tatsache zu gelten hat, daß es sich bei einer Wabenlunge *keineswegs immer* um eine *angeborene* Lungenanomalie handeln muß (FLEISCHNER, ZDANSKY) ist die *Abgrenzung* gegenüber den verschiedenen Formen einer erworbenen *sackförmigen Bronchiektasie*, vor allem der sehr seltenen atrophischen Form, die klinisch und röntgenologisch zu ähnlichen Bildern wie eine unkomplizierte Wabenlunge führt, überflüssig.

## 2. Komplikationen der offenen Wabenlunge.

### a) Von seiten der Lunge.

**Klinischer Befund.** Die Wabenbildung allein, auch wenn sie größere Lungenpartien einnimmt, bedingt, wie auch die beiden eigenen Beobachtungen zeigten, noch keine Krankheit. Von einer solchen kann man erst sprechen, wenn eine Komplikation hinzugetreten ist. Am häufigsten ist die offene Wabenlunge durch das Auftreten entzündlicher Veränderungen in den Waben unter dem Bilde einer eitrigen Bronchitis kompliziert. Man muß annehmen, daß diese Komplikation recht oft ist, da längere Beobachtungen von Kranken mit Wabenlunge *ohne* jeden klinischen Befund nicht bekannt sind. Der wenn auch nur geringfügige Auskultationsbefund bei den ersten beiden eigenen Beobachtungen spricht dafür, daß es, obwohl Beschwerden vonseiten der Lunge nicht angegeben wurden, doch bereits bei diesen beiden Untersuchten zur Absonderung eines wohl entzündlichen Sekretes in die Waben gekommen ist. Bei der offenen Verbindung der Waben mit dem Bronchialbaum ist es ja auch verständlich, daß in den Hohlräumen sich leicht eine Bronchitis entwickeln kann oder von anderen Lungenpartien auf diese übergreift und sich in den Waben, zumal wenn durch Sekretverhaltung die Bedingungen für eine Ausheilung schlechter als im normalen Lungengewebe sind, festsetzt. Wie bei anderen Formen der Bronchiektasie besteht die *Gefährlichkeit* einer Komplikation durch eine Bronchitis darin, daß der entzündliche Prozeß nicht auf die bronchiektatischen Höhlen auskleidende Schleimhaut beschränkt bleibt, sondern auch auf das benachbarte Lungenparenchym und weiter auf das Interstitium und schließlich auch auf die Pleura übergreifen kann. Es kommt dann zur Ausbildung einer pneumonischen Infiltration und zu Pleuraergüssen, wobei infolge einer chronischen obliterierenden Lymphangitis die pneumonischen Prozesse oft nur langsam ausheilen.

Bei Kranken mit einer durch Lungenerscheinungen komplizierten Wabenlunge bestehen *Klagen* über oft wiederkehrende und hartnäckige Erkältungen mit Husten, mitunter mit reichlichem Auswurf und Fieber. Die Vorgeschichte, die Beschwerden und der klinische Befund sind dieselben, wie sie von anderen Formen der angeborenen und erworbenen Bronchiektasien bekannt sind. Das Allgemeinbefinden und der Ernährungszustand sind dabei trotz der langen Dauer der Beschwerden oft nur wenig beeinträchtigt. Beobachtungen von Personen mit Wabenlungen in *höherem* Alter (BUCHMANN, CANIGIANI) sprechen dafür, daß die chronische Bronchitis im allgemeinen nicht als eine ernste, das Leben bedrohende Komplikation anzusehen ist. Dem stehen jedoch Mitteilungen von ELOESSER, KUHLMANN, ZDANSKY gegenüber, die über *schwere* Folgezustände bei einer komplizierten Wabenlunge berichten.

So hält ZDANSKY es für durchaus nicht so selten, daß „eine hochgradige Schrumpfung einer Lunge oder größerer Lungenabschnitte bei Patienten ohne lange Krankengeschichte und ohne die Angabe rezidivierender Pneumonien sich aus einer vielleicht lange Zeit latent gebliebenen Wabenlunge entwickelt haben könnte“. Er führt eine entsprechende Beobachtung an. ELOESSER berichtet über eine Vereiterung der Waben, die klinisch unter dem Bilde eines Empyems verlief. — Ein Fortschreiten der Wabenbildung sah KUHLMANN bei 5jähriger röntgenologischer Beobachtung eines Kranken mit doppelseitiger Wabenlunge.

**Röntgenologischer Befund.** Das *Röntgenbild* der durch *entzündliche* Lungenprozesse *komplizierten Wabenlunge* weicht nicht wesentlich von dem der unkomplizierten Wabenlunge ab. Infolge der chronischen Entzündung, die von der Schleimhaut der Waben auch auf das benachbarte Lungenparenchym übergreift, sind die *Ringschatten* oft nicht mehr so zart konturiert, sondern *größer* als bei der unkomplizierten Wabenlunge. Bei Sekretverhaltung in den Waben findet man gelegentlich *halbmondförmige*, bei Lagewechsel verschiebliche *Verschattungen*. Ist es bei einer Entzündung der Waben im benachbarten Lungengewebe zu einer Infiltration gekommen, so können die Waben gelegentlich in der dadurch bedingten Trübung nicht oder schlecht erkannt werden (WEISZ). Erst nach Abklingen der entzündlichen Erscheinungen sieht man dann später die charakteristischen Ringschatten. — Ist es zur Ausbildung eines spontanen Pneumothorax gekommen, so ist, wie v. BRAUNBEHRENS und PILCH in eindrucksvoller Weise zeigen konnten, die Heranziehung der Bronchographie und der Röntgenschichtdarstellung bei der schwierigen Erkennung der Waben in der z. T. kollabierten Lunge von großem Nutzen.

Als Beispiel bringe ich zwei *eigene Beobachtungen*, die das *typische klinische* und *röntgenologische Bild* einer durch Lungenercheinungen *komplizierten Wabenlunge* zeigen.

Eine damals *24 Jahre alte Frau* Be. suchte zum ersten Male 1914 die Medizinische Poliklinik mit Klagen über *Husten* und *Auswurf* auf. Über beiden Lungenspitzenfeldern hörte man knarrende und zum Teil klingende *Rasselgeräusche*. In einem kleinhandtellergroßen Bezirk links vorne bestand *Bronchialatmen*. Bei der *Röntgenuntersuchung* findet sich im Bereich des Oberfeldes rechts neben dem Mittelschatten, und zwar mehr nach vorne gelegen, die für Wabenlunge typische *weitmaschige Netzzeichnung*, in der man verschiedene bis zu bohnen große und, wie Schrägaufnahmen zeigen, als Hohlräume zu deutende Kreisschatten erkennen kann (Abb. 3). Im Bereich dieser Netzzeichnung fehlt die normale Lungenstruktur. Dieselbe Netzzeichnung findet sich in den medialen Partien des linken Mittelfeldes. Es handelt sich also nach dem klinischen und röntgenologischen Befund um eine durch eine chronische Bronchitis *komplizierte Wabenbildung* auf *beiden* Lungenseiten. Die Beschwerden und der klinische Befund sind bei verschiedenen Nachuntersuchungen bis jetzt, also während 23 Jahren, in wechselnder Stärke bestehen geblieben. Ein Vergleich des jetzt angefertigten Röntgenbildes mit der ersten aus dem Jahre 1931 vorliegenden Röntgenaufnahme läßt *kein* Fortschreiten der Wabenbildung in den Lungen erkennen.

Die größere Zahl der komplizierten offenen Wabenlunge wird, wie die Mitteilungen im Schrifttum erkennen lassen, bei Untersuchungen, die wegen des Verdachtes auf Lungentuberkulose ausgeführt werden, erkannt. Die dabei oft auftretenden Schwierigkeiten der Abgrenzung einer Wabenlunge von einer Lungentuberkulose zeigt die folgende Beobachtung.

Die *51jährige Frau* E. steht seit 19 Jahren bis jetzt in Beobachtung und Behandlung der Medizinischen Poliklinik. So oft die Kranke den Arzt aufsuchte, klagte sie über *Husten* mit besonders *morgens* reichlichem *Auswurf*. Sie gibt an, öfter „Grippen“ durchgemacht zu haben und klagt über gelegentliche Rückenschmerzen. Die Frau stammt aus einer *tuberkulosegefährdeten* Familie. Der Vater soll an einer Phthise, ein Kind an einer Peritonealtuberkulose gestorben sein, eine Schwester ist lungenleidend. Trotz der langdauernden Beschwerden war der *Allgemeinzustand* der Frau, die als Gemüseverkäuferin meist an frischer Luft tätig ist, *stets ein guter*. Sie hat während der 19jährigen Beobachtungszeit 21 kg an Gewicht zugenommen. Temperatursteigerungen wurden bei den häufigen ambulanten Untersuchungen nie festgestellt. Der öfter untersuchte reichliche Auswurf war *stets frei* von *Tuberkelbacillen*. Die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen nach WESTERGREEN betrug 14 bzw. 35 mm, nur einmal 26 bzw. 50 mm. Die Zahl der weißen Blutkörperchen ging nicht über 8400 hinaus. *Physikalisch* fand sich bei der letzten Unter-

suchung hinten rechts oben bis zum 4. Brustwirbelkörper und vorn bis zwei Querfinger unter dem Schlüsselbein, unten dagegen nur in den seitlichen Partien eine intensive *Schallabschwächung*. Über diesem Bezirke wurde abgeschwächtes *Bronchialatmen* und ein feuchter, teils klingender *Katarrh* festgestellt. Bei verschiedenen Untersuchungen war seine Ausdehnung und Intensität wechselnd. — Die *Röntgenuntersuchung* (Abb. 4) ergab, daß die ganze rechte Seite gegenüber der linken weniger strahlendurchlässig war. Die hinteren Zwischenrippenräume sind rechts oben etwas enger als links. Durch Verlagerung des Herz- und Mittelschattens einschließlich der Luftröhre nach rechts ist die ganze rechte Seite schmaler als die linke. Der rechte Hilus ist nach oben und außen verlagert, das Zwerchfell,

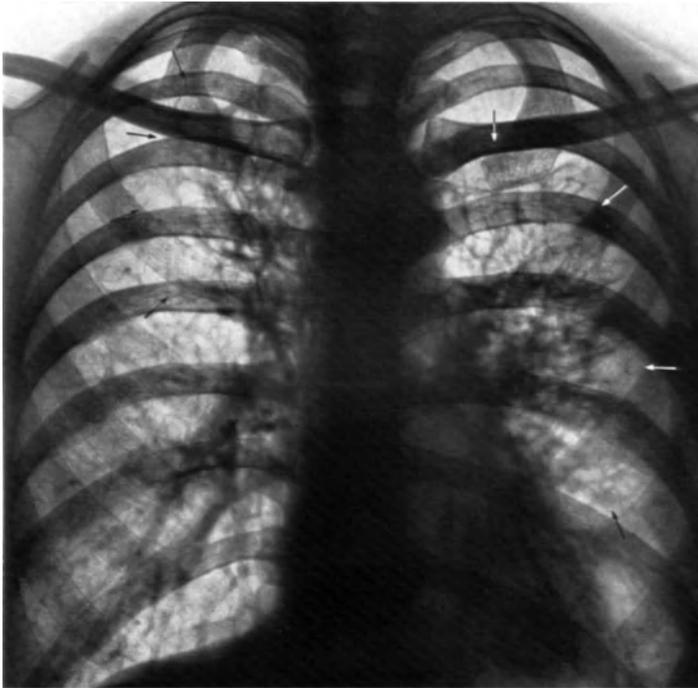


Abb. 3. Komplizierte offene Wabenlungge auf beiden Lungenseiten bei einer 47jährigen Frau. Seit 6 Jahren röntgenologisch unveränderter Befund.

das rechts zwei Querfinger höher steht als links, bewegt sich nur wenig. Der rechten Zwerchfellkuppel ist in ihren medialen Partien eine halb-kugelige Vorwölbung aufgesetzt, in deren Bereich im Gegensatz zum übrigen Zwerchfell die Kontur unscharf ist. Die *Komplementäräume* sind beiderseits *frei*. Im rechten Spitzen- und Oberfeld, sowie in den medialen Partien des Mittelfeldes ist die normale Gefäßzeichnung durch eine *grobe Netzzeichnung* mit verschieden großen Maschen ersetzt. Außer einigen hirsekorngroßen Fleckschatten von Kalkdichte im linken Mittelfeld ist die linke Lungenseite ohne krankhafte Veränderungen. Der Hilus ist links durch die Verlagerung des Herzens nach rechts in voller Ausdehnung zu übersehen, der Aortenknopf dagegen erscheint nicht wie sonst links neben der Wirbelsäule. — Von der Untersuchten liegen verschiedene Röntgenaufnahmen vor, die während der letzten 7 Jahre angefertigt wurden. Danach ist während dieser Zeit im großen und ganzen zwar der Befund konstant geblieben, die *Anordnung* der *Maschen* im einzelnen aber *nicht dieselbe*. So muß man auf allerdings härteren Lungenaufnahmen aus früheren Jahren den Eindruck gewinnen, daß das rechte Spitzenfeld, in dem sich bei der *letzten* Untersuchung eine großmaschige *Netzzeichnung* findet, von *einer* großen Höhle eingenommen würde. Das spricht dafür, daß es während der Beobachtungszeit zu einem *Umbau* innerhalb des wabig veränderten Lungengewebes gekommen ist. Mit Rücksicht auf diesen

Röntgenbefund wurde von einem früheren Untersucher eine tuberkulöse Kaverne angenommen und die Untersuchte, obwohl *nie* Tuberkelbacillen gefunden worden sind, wiederholt in Lungenheilstätten eingewiesen. — Wenn man anfangs mit Rücksicht auf die familiäre Belastung und den klinischen Befund an eine unter Bildung von Bronchiektasen ausgeheilte Lungentuberkulose hat denken können, so läßt doch die weitere, inzwischen über 19 Jahre gehende Beobachtung diese Annahme recht unwahrscheinlich sein. Ob überhaupt außer frühzeitig überstandenen und unter Kalkablagerung ausgeheilten Prozessen



Abb. 4. Komplizierte offene Wabenlunge bei 51jähriger Frau. Während einer 7jährigen röntgenologischen Beobachtung ist ein Umbau der Waben erfolgt.

auf der linken Seite eine klinisch bedeutungsvolle Tuberkulose vorgelegen hat, muß zweifelhaft bleiben. Denn die Richtigkeit der Deutung der nach dem klinischen Befund (Dämpfung) und nach der Röntgenuntersuchung (diffuse Verschattung der rechten Seite) anzunehmenden Pleuraverdickung als Folge einer *Entzündung* des Rippenfelles ist *keineswegs* erwiesen.

Nach der Anamnese liegt *kein* sicherer Anhalt für eine ausgedehnte Rippenfellentzündung vor, die entweder *primär* zur Entstehung der Pleuraverdickung und vielleicht auch der bronchiektatischen Waben hätte Veranlassung geben können oder die *sekundär* als Folge des Übergreifens entzündlicher Prozesse von den Waben auch auf die Pleura erklärlich gewesen wäre. Bei der Ausdehnung der Pleuraverdickung, wie sie das Röntgenbild zeigt, hätte man aber erwarten müssen, daß eine Rippenfellentzündung nicht ohne erhebliche Krankheitserscheinungen vorüber gegangen wäre. Nach der Röntgenuntersuchung ist der rechte Komplementärraum gut entfaltet und es fehlen während

der letzten 7 Jahre Zeichen einer Schrumpfung wie *zunehmende* Verziehung des Herz- und Mittelschattens. Ebenfalls sind erhebliche Veränderungen des knöchernen Brustkorbes nicht vorhanden, eine Tatsache, die auch HERMS und MUMME bei einer ihrer Kranken als gegen die *entzündliche* Genese der Pleuraverdickung sprechend ansehen. Offenbar handelt es sich bei der von mir beobachteten Kranken um eine *fetale Obliteration* der Pleurablätter, wie sie KRAMPF (3) bei einer Kranken mit Wabenlunge beschreibt. Dieser Autor untersuchte nämlich eine bei der Operation dieser Kranken gefundene Pleuraverdickung mikroskopisch und fand dabei *keinen* Anhalt für deren *entzündliche* Genese. Er schließt daraus, daß es sich um eine *fetale Obliteration* handelt, als deren Ursache man die gleiche Neigung zur Fehlanlage, die auch zur Wabenlunge geführt hat, ansehen kann. Dann ist die Verlagerung des Herz- und Mittelschattens nach rechts bei meiner Kranken auch nicht als eine im Lauf der Zeit entstandene Verziehung, sondern als eine kongenitale Lageanomalie zur Seite der weniger funktionstüchtigen Lunge infolge der kompensatorisch hypertrophierenden linken Lungenhälfte zu erklären. — Diese Obliteration der Pleurablätter ist vielleicht gar nicht so selten. Denn auch bei den ersten beiden von mir mitgeteilten Beobachtungen einer unkomplizierten Wabenlunge, bei denen nach der Anamnese und dem Untersuchungsbefund Zeichen einer größeren entzündlichen Veränderung von Lunge und Rippenfell fehlen, fällt die hinsichtlich der Ausdehnung und Breite ungewöhnliche Darstellung der sog. Interlobärlinie auf. Sie muß durch eine besondere Verdickung der Pleurablätter im Interlobärspace bedingt sein. Die gleichen Veränderungen finden sich bei 2 Kranken, über die HERMS und MUMME berichten (Fall 2 und 3 ihrer Arbeit), deren Röntgenbilder übrigens fast genau denen meiner Beobachtung 1 und 2 entsprechen. Auch in den Sektionsberichten von Wabenlungen ist die Angabe einer Pleuraverdickung und -verwachsung beider Blätter häufig [BOCK, CANIGIANI, GRAWITZ (2) und eine eigene Beobachtung, über die unten ausführlich berichtet wird.] Diese Verwachsungen beschränken sich nicht nur auf die Pleura, sondern betreffen auch das Peritoneum und führen zu einer Verbackung einzelner Darmschlingen untereinander und mit der Leber (BOCK, NOLTE).

**Differentialdiagnose der offenen, durch Lungenerscheinungen komplizierten Wabenlunge.** Die klinische und röntgenologische *Differentialdiagnose* bei Kranken mit einer durch entzündliche Lungenerscheinungen komplizierten Wabenlunge hat sich vor allem mit der Abgrenzung gegenüber einer *Lungentuberkulose* mit *mehreren* Kavernen zu beschäftigen. Im Vordergrund steht dabei natürlich die mit allen Methoden wiederholt auszuführende Untersuchung des Auswurfes auf Tuberkelbacillen. Dabei hat man sich aber vor einer Verwechslung mit den bei Bronchiektasie vorkommenden ebenfalls säurefesten Mycobacillen zu hüten, worauf BRAUER hingewiesen hat. Bei längerer Beobachtung spricht der günstige Allgemeinzustand, eine fehlende Gewichtsabnahme oder sogar Zunahme und die Konstanz des Röntgenbefundes *für* Wabenlunge und *gegen* Lungentuberkulose. — Finden sich die wabigen Veränderungen in den Oberfeldern und werden die Kreisschatten nicht als Hohlraumbildungen erkannt, so kann auch einmal die veränderte wabige Lungenzeichnung als ein tuberkulöses *Indurationsfeld* angesehen werden. Ein solches ist aber meist weniger netzförmig, sondern mehr streifig. Rein röntgenologisch ist eine

Verwechslung der offenen Wabenlunge mit der im ganzen selten diagnostizierten, weil nicht sehr charakteristischen *interstitiellen* Form der *Lungenlues* möglich. Wie eine kürzlich von PRÉVÔT mitgeteilte Beobachtung, die autoptisch bestätigt wurde, zeigt, findet man auch bei dieser Form der Lungenlues eine manchen Wabenlungen sehr ähnliche Netzzeichnung. Luische Erscheinungen an anderen Organen und der Ausfall der WASSERMANNschen Reaktion werden meist die Diagnose ermöglichen. — Auch die auf dem *Lymphwege* sich ausbreitende Form der *Carcinose* kann, wie eine Mitteilung von SCHWARZMANN zeigt, mit einer Wabenlunge verwechselt werden. Die kurze Anamnese bei den meist älteren Kranken macht das Vorliegen mindestens der *angeborenen* Wabenlunge unwahrscheinlich. Außerdem ist meist dann, wenn eine solche Lymphangitis carcinomatosa gefunden wird, der Primärtumor bekannt, und die Atemnot, die klinisch *nicht* zu dem Bilde der Wabenlunge gehört, bereits erheblich. — Die Diagnose verschiedener Einschmelzungsherde infolge *Lungenabsceß* oder *Gangrän* ist nach dem klinischen Verlauf und der Auswurfuntersuchung wohl immer möglich.

**Wabenlunge und Bronchialcarcinom.** Die Entwicklung eines Bronchialcarcinoms bei Bronchiektasen sah KARTAGENER (3) in drei Fällen. Er berichtet über vier weitere Beobachtungen anderer Autoren, bei denen sich neben Bronchiektasen Hamartome der Lungen (Lipome, Chondrome usw.) gefunden haben und über die Mitteilung von JÄGER, der bei einem Kranken außer Nierencysten ein Bronchialcarcinom, ein Chondrom und Bronchiektasie im rechten Unterlappen feststellen konnte. KARTAGENER nimmt auf Grund dieser Befunde einen ursächlichen Zusammenhang der Entstehung der Bronchiektasen und des Bronchialcarcinoms an. Diesen Beobachtungen entsprechen allerdings nicht den Erfahrungen von VINSON, der nach einer Statistik aus der Mayo-Klinik über 140 Kranke mit einem durch histologischen Befund gesicherten primär vom Tracheo-Bronchialsystem ausgehenden Tumor berichtet und der unter den vorhergehenden Krankheiten, die in Beziehung zur Entwicklung des Carcinoms gebracht werden könnten, *keine* auffällige Häufung einer Erkrankung an Bronchiektasen feststellen konnte.

Über das *gleichzeitige Vorkommen* eines Bronchialcarcinoms mit einer Wabenlunge, wie ich es bei einem Kranken fand, ist dagegen noch nichts berichtet worden.

Der *67jährige Beamte* G. gab an, vor 10 und 5 Jahren eine Grippe durchgemacht zu haben, von der er sich aber jedesmal wieder gut erholt haben will. Seit etwa 3 Jahren leide er im Winter stets an einer Bronchitis. Er klagte vor allem über sich allmählich immer mehr verschlimmernden *Husten* mit *Auswurf*, der häufiger eine Beimengung von Blut erkennen ließe. Seit 3 Monaten ist dazu *Luftmangel* getreten. Der Schlaf ist dadurch gestört, der Appetit liegt darnieder. Im letzten halben Jahre Gewichtsverlust von 6 kg und zunehmende Schwäche. — Der stark abgemagerte Mann machte einen leidenden Eindruck. Die Supraclaviculargruben und Zwischenrippenräume sind eingefallen. Die klinische Untersuchung der Lungen ergab eine *massive Dämpfung* im rechten Mittelfeld, im übrigen über beiden Lungen hypersonoren Klopfeschall. Das Atemgeräusch was über dem Dämpfungsbezirk verschärft, man hörte hier trockene Rasselgeräusche. Rechts neben der Wirbelsäule bestand verschärftes und verlängertes Exspirium mit bronchialem Beiklang, später reines Bronchialatmen. Die linke Lunge war ohne krankhaften Befund. Die *Senkung* der roten Blutkörperchen war mit 115 mm nach einer Stunde hochgradig *beschleunigt*. Weiter bestand eine erhebliche Anämie (Hämoglobingehalt 55%) und eine Leukocytose von 14100 mit Linksverschiebung (77% Segmentkernige). Die MEINCKESchen Reaktionen waren

negativ. Im Urin waren die Eiweißproben positiv, im Sediment fanden sich zahlreiche granulirte Zylinder.

Bei der *Röntgenuntersuchung* des Brustkorbes (Abb. 5) waren die medialen Partien des rechten Oberfeldes von einer groben und *großmaschigen*, die lateralen Partien des Ober- sowie die obere Hälfte des Mittelfeldes von einer *Kleinnetzzeichnung* eingenommen. In den unteren Partien des Mittelfeldes, und zwar nach oben durch die offenbar verdickte



Abb. 5. Komplizierte offene Wabellunge im rechten Oberfeld bei 67jährigem Mann mit Bronchialcarcinom, das zur Atelektase im rechten Mittelfeld geführt hat.

Interlobärlinie scharf abgegrenzt, bestand eine *Verschattung*, die nach unten allmählich an Intensität abnahm, so daß im Unterfeld kein gegenüber der linken Seite abweichender Befund vorlag. Das Herz und die Trachea stehen etwas rechts. Auf der linken Lungen- seite ist die Zeichnung normal. — Die Deutung des Röntgenbildes läßt verschiedene Mög- lichkeiten offen. Die grobe Netzzeichnung im rechten Oberfeld entspricht den früher ge- zeigten Bildern einer *offenen komplizierten Wabellunge*. Durch diesen Röntgenbefund werden die langdauernden Beschwerden mit Husten und Auswurf hinreichend erklärt. Lediglich nach dem Röntgenbefund wäre es naheliegend anzunehmen, daß die Verschattung im rechten Mittelfeld als eine *Infiltrierung* um ebenfalls hier vorhandene *Bronchiektasen* anzu- sehen ist. *Gegen* diese Annahme spricht jedoch der übrige klinische Befund (keine Erhöhung der Temperatur, die starke Beschleunigung der Senkung der roten Blutkörperchen, die sonst nicht erklärte erhebliche Anämie) und der weitere Verlauf. Unter Zunahme der Kachexie und der Atemnot kam der Kranke 8 Monate später ad exitum. — Man muß also

unter Berücksichtigung dieser Tatsachen annehmen, daß in oder neben einer wabig veränderten Lunge ein *Bronchialcarinom* vorgelegen hat, das zur Stenosierung eines größeren Bronchialastes und damit zur Atelektase des Mittellappens geführt hat. Beim Bestehen eines Lungentumors wäre dann daran zu denken, ob nicht die wabige Netzzeichnung als eine Lymphangitis carcinomatosa anzusehen ist. Eine ganz ähnliche Netzzeichnung ließen nämlich die Röntgenbilder von Kranken erkennen, bei denen zufolge der Mitteilung von SCHWARZMANN nach der Sektion eine solche auf dem Lymphwege fortschreitende Form der Carcinose gefunden wurde. Nach der für entzündete Bronchiektasen charakteristischen Anamnese ist jedoch das Bestehen einer komplizierten Wabenlunge unbedingt anzunehmen. Ein strikter Beweis hierfür, d. h. Röntgenbilder aus einer früheren Zeit, zu der zwar die Netzzeichnung, aber noch keine durch den Tumor bedingten Veränderungen vorliegen, besteht allerdings nicht. — Hinsichtlich der Entstehung eines Bronchialcarinoms bei einer Wabenlunge sind zwei Erklärungen möglich. Entweder kann das Bronchialcarinom durch den infolge einer chronischen Bronchitis bestehenden langdauernden Reiz oder durch dieselbe Analageanomalie, die auch zur Entstehung von kongenitalen Waben geführt hat, zur Entwicklung gekommen sein.

#### b) Komplikationen der offenen Wabenlungen von seiten des Herzens.

**Klinischer und röntgenologischer Befund.** Mehr oder weniger ausgesprochene Erscheinungen einer Herz- und Kreislaufstörung wie Cyanose. Atemnot, Pulsbeschleunigung, Verbreiterung des Herzens nach rechts werden bei *Bronchiektatikern* nicht selten beobachtet. Nach STÄHELIN sollen diese beim Bestehen einer putriden Bronchitis hauptsächlich durch die langdauernde Aufnahme toxischer Produkte bedingt sein. In geringerem Maße sollen mechanische Momente eine Rolle spielen insofern, als das infolge der Bronchiektasie zur Ausbildung kommende, oft sehr ausgedehnte kompensatorische Emphysem zu einer Einengung der Pulmonalisstrombahn und damit zu einer Überlastung des rechten Herzens führt. Bei kongenitaler Bronchiektasie soll nach demselben Autor die Einwirkung auf das Herz bisweilen vollkommen fehlen, weil die veränderten Lungenbezirke für die Zirkulation nie eine Rolle gespielt haben.

Es ist verständlich, daß auch die *offene Wabenlunge*, bei der durch Bildung bronchiektatischer Höhlen ein krankhafter Umbau bisweilen verhältnismäßig großer Lungenpartien erfolgt, zu *Störungen des Zirkulationsapparates* führen kann. Im ganzen findet sich jedoch nur selten ein Hinweis auf diese Komplikation (CANIGIANI, DANIEL und JEZSOVICZ, DETHMERS, SIEMS).

Bei Kranken mit *wenig* ausgesprochenen Erscheinungen einer Cyanose und Atemnot ist die Entscheidung, wieweit diese Symptome in der Hauptsache durch das *Versagen der Lungen* oder des rechten *Herzens* bedingt sind, schwierig, wie es etwa bei der folgenden Beobachtung der Fall ist.

Die jetzt *45jährige Frau* Ra., die seit 17 Jahren in Behandlung der Medizinischen Poliklinik steht, klagt über viel *Husten* und fötide riechenden *Auswurf*, zumal im Herbst und Winter. — *Befund*: Mehr oder weniger reichliche trockene und feuchte, nicht klingende Rasselgeräusche über dem rechten Unterfeld hinten. Trotz der langdauernden Beschwerden zeigt die Frau ein frisches Aussehen. Eine Erhöhung der Körpertemperatur wurde während der hier vorgenommenen Untersuchungen nie festgestellt. Die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen betrug höchstens 18 bzw. 36 mm. Obwohl die Anamnese und der klinische Befund für Bronchiektasen typisch ist, das Körpergewicht sich während der ganzen Zeit nicht vermindert hat und bei häufigen Untersuchungen nur ein einziges Mal vor 10 Jahren säurefeste Bacillen gefunden sein sollen, wurde lange Zeit von früheren Untersuchern eine Lungentuberkulose angenommen und die Frau verschiedentlich in Heilstätten geschickt. *Röntgenbefund* (Abb. 6): Mäßig grobe, auffallend regelmäßige wabige Netzzeichnung im Bereich der medialen Partien des rechten Unterfeldes, den Herz-

zwerchfellwinkel vollkommen einnehmend. Nach lateral scharfe Begrenzung dieses Gebietes durch einen etwa von der Mitte der rechten Zwerchfellkuppe nach oben medial ziehenden Streifenschatten. Die übrige Lungenzeichnung ist regelrecht. — Danach handelt es sich um die offenbar vollständige Umwandlung eines Lobus accessorius inferior (REKTORZIK) in eine *offene Wabenlunge* mit verhältnismäßig kleinen Waben.

Außer den erwähnten Beschwerden hat Frau Ra. von Anfang an auch über im Liegen und bei der Arbeit auftretende *Atemnot* und *Herzklopfen* geklagt. Die Atmung war oft erschwert, und es war eine leichte *zyanotische Verfärbung* der Lippen erkennbar. Am Herzen war außer einem leisen systolischen Geräusch über der Herzspitze kein krankhafter Befund zu erheben. Der zweite Pulmonalton war nicht besonders betont, der Puls betrug 78. Auch im Röntgenbild fand sich ein normal großer und regelrecht konfigurierter Herzschatten.

#### Morbus coeruleus bei ausgedehnter

**offener Wabenlunge.** Demgegenüber kann in anderen, offenbar selteneren Fällen bei Personen mit einer Wabenlunge das *Versagen des Herzens* das klinische Bild vollständig *beherrschen*. Es handelt sich dabei um eine besondere Form der Wabenlunge, die von dem beschriebenen Bild, insbesondere *auch* bei der Röntgenuntersuchung erheblich abweicht. Die richtige Diagnose wurde bisher, wie aus den nicht sehr zahlreichen Berichten im Schrifttum hervorgeht, wegen differentialdiagnostischer Schwierigkeiten *intra vitam nicht* gestellt. Die *ausführliche Mitteilung* einer solchen ausgedehnten *Wabenlunge* mit *Morbus coeruleus* erscheint mir daher wichtig.

Im April 1930 suchte der damals 27jährige Landwirt Bu. zum ersten Male die Medizinische Poliklinik wegen seit etwa 2 Jahren bei Gartenarbeit auftretender *Atemnot* mit *Herzklopfen* und leichtem Schwindelgefühl auf. Er gab an, als Kind nie ernstlich krank gewesen zu sein. Mit 10 Jahren erhielt er einen Hufschlag vor die Brust, wovon er aber bereits wenige Tage nach dem Unfall nichts mehr bemerkt haben will. Der Schlaf war ungestört, der Appetit gut, es bestand keine Gewichtsabnahme. — *Befund* vom April 1930: Guter Ernährungszustand, gerötetes Gesicht. Emphysematöser Brustkorb. Von seiten der Lunge und des Herzens bestand *klinisch kein* krankhafter Befund. *Röntgenuntersuchung* (Abb. 7): Zwerchfell beiderseits tiefstehend, mäßig beweglich und unscharf begrenzt. Der rechte Komplementärraum wird nicht gelichtet. Beide Lungenfelder sind ziemlich gleichmäßig von einer im ganzen harten *unregelmäßig* angeordneten *Streifenzeichnung* derart eingenommen, daß die *normale* Lungenzeichnung *nicht* mehr zu erkennen ist. Diese zum Teil aus kleinsten Fleckschatten sich zusammensetzende Streifenzeichnung ordnet sich an einzelnen Stellen zu Kreisschatten von etwa 5 mm Durchmesser und zu Fleckschatten etwa von Hirsekorngröße an. Der Hilus ist beiderseits verbreitert, unscharf begrenzt und inhomogen. Der *Herzschatten* ist nach Lage, Form und Größe regelrecht. — Auf Grund der Röntgenuntersuchung wurde von einem früheren Untersucher eine *atypische Tuberkulose* angenommen. — Bei einer weiteren im Oktober 1931 erfolgten Untersuchung, bei der im wesentlichen über die früheren Beschwerden geklagt wurde, hörte man über der ganzen Lunge einen feuchten fein- bis mittelblasigen Katarrh mit Giemen. Die vitale Kapazität der Lungen betrug



Abb. 6. Wabige Umwandlung des Lobus accessorius inferior auf der rechten Seite bei einer 45jährigen Frau.

nur 2400 ccm. Hinsichtlich des Herzens bestand klinisch wiederum kein krankhafter Befund. Die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen war mit 15 bzw. 25 mm nur mäßig beschleunigt. Bei der *Röntgenuntersuchung* zeigte sich, daß gegenüber der ersten Aufnahme die *Streifenzeichnung vermehrt* war. Die Zahl der kleinen Kreisschatten war größer, was nur zum Teil auf den weicheren Charakter des letzten Röntgenbildes zurückzuführen ist. — Der Untersuchte wurde damals als 66% erwerbsbeschränkt angesehen.

Im März 1934 wurde der Kranke in einem *sehr bedrohlichen Zustand* schwerer *Kreislaufdekompensation* angetroffen, die seine sofortige stationäre Aufnahme erforderlich machte.

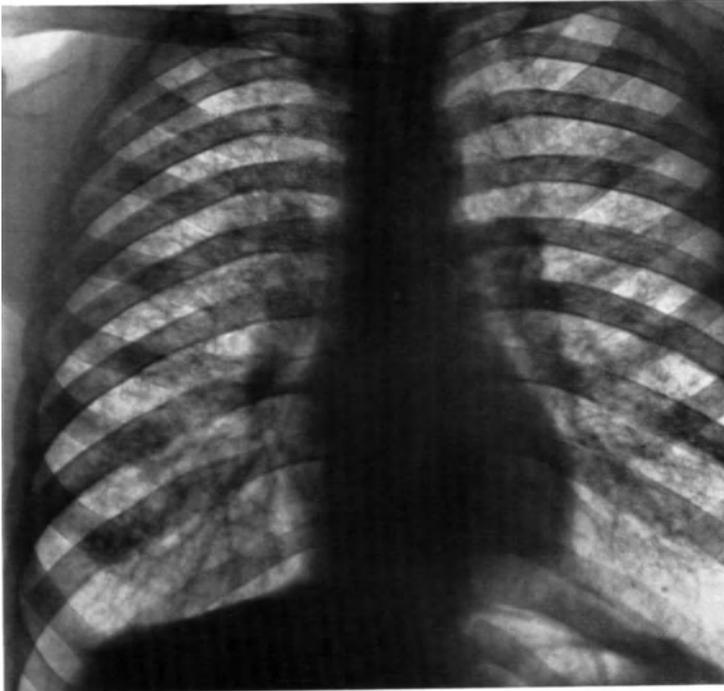


Abb. 7. Über beide Lungen ausgedehnte, offene Wabenlunge. Sektion bei einem 27jährigen Mann (Bu.). Aufnahme vom April 1930, klinisch noch kein krankhafter Befund.

Bei dem aufrecht im Bett sitzenden Mann bestand eine *hochgradige tiefblaue Cyanose* am ganzen Körper mit *heftigster Atemnot*. Die Extremitäten waren kühl, das Gesicht gedunsen. Ödeme dagegen bestanden nicht. Die Körpertemperatur war normal. Über beiden *Lungen* wurden wiederum die Zeichen einer Bronchitis festgestellt, die Vitalkapazität war weiter auf 1100 ccm vermindert. Nach der erneut angefertigten *Röntgenaufnahme* des Brustkorbes (Abb. 8) hatte sich gegenüber dem letzten Male der Befund insofern geändert, als jetzt im rechten Spitzenfeld ein 1 querfingerbreiter und auf der anderen Seite ein 2 querfingerbreiter *Pneumothorax* bestand. Außerdem war die uncharakteristische *Streifenzeichnung* gegenüber der letzten Röntgenaufnahme *dichter* geworden. — Perkussorisch war das *Herz* jetzt um einen Querfinger nach rechts *verbreitert*. Auch röntgenologisch ist gegenüber der letzten Aufnahme diese Verbreiterung deutlich, *Mr* beträgt 6,4 cm gegenüber dem bei der Größe des Patienten erlaubten Maximalwert von 5,3 cm. Die Herztöne waren rein, die Aktion zwar regelmäßig, aber mit 130 Pulsen in der Minute erheblich *beschleunigt*. Der Blutdruck betrug 105/60 mm Hg. Nach dem Elektrokardiogramm bestand ein ausgesprochener, *sicher pathologischer Rechtstyp* mit negativem  $T_3$  und atypischem Zwischenstück. — Unter dem rechten Rippenbogen war eine 3 querfingerbreite Resistenz zu tasten, die als vergrößerte Leber angesehen wurde. Eine Milzvergrößerung konnte nicht festgestellt werden. — Der hochgestellte Urin war stark eiweißhaltig, die Gallenfarbstoffe

waren vermehrt. Im Sediment fanden sich einige granulierte Zylinder, Erythrocyten und Leukocyten. *Blutbefund*: Senkung der roten Blutkörperchen betrug 16 bzw. 26 mm. Bilirubin Gehalt des Serums 0,46 mg-%, Rest-N 47,6 mg-%, 5,1 Millionen rote Blutkörperchen, 85% Hämoglobin, 14000 weiße Blutkörperchen, davon 4% stabkernige, 78% segmentkernige Leukocyten, 14% Lymphocyten, 3% Monocyten, 1% Mastzellen.

Besonders unter Berücksichtigung des Lungenröntgenbefundes wurde an *fortschreitende fibröse Lungenprozesse* gedacht, die zu einer *zunehmenden Erschwerung des Blutumlaufes*

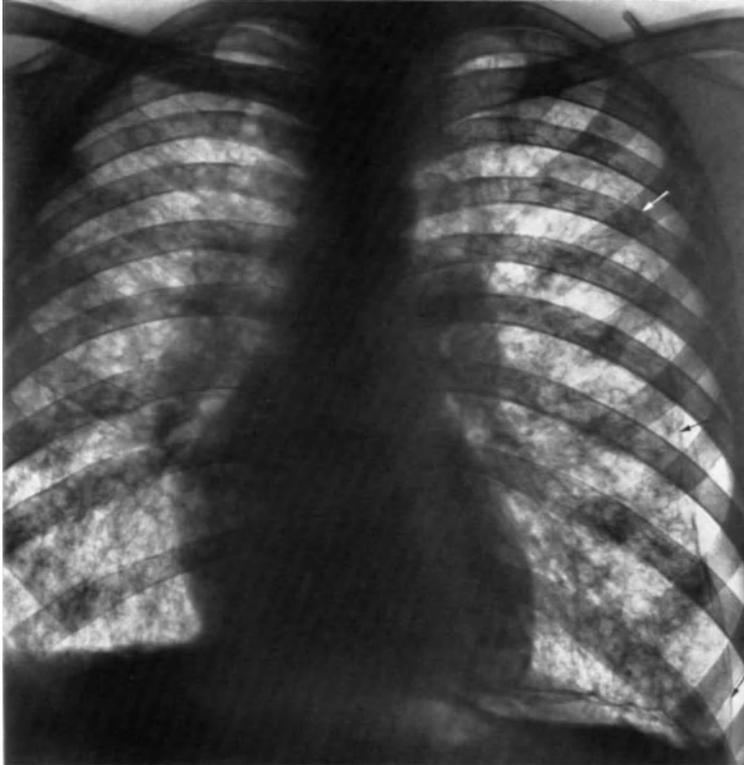


Abb. 8. Derselbe Kranke Bu. wie bei Abb. 7. Aufnahme vom März 1934. Zunahme der uncharakteristischen Streifenzeichnung. Pneumothorax auf der linken Seite und im rechten Spitzenfeld. Zunehmende Herzvergrößerung. Klinisch: Morbus coeruleus, bedrohliche Kreislaufinsuffizienz.

in den *Lungen* und dadurch zu einer *Vergrößerung* des überlasteten *Herzens* nach rechts geführt hatten.

Unter Strophanthin, Aderlässen und der üblichen medikamentösen und diätetischen Herz- und Kreislauftherapie besserte sich der bedrohliche Zustand allmählich. Subjektiv brachte vor allem Sauerstoffatmung eine große Erleichterung. Auch objektiv war während der Zufuhr von Sauerstoff ein wesentlicher *Rückgang* der Cyanose und der Atemnot erkennbar. Die Besserung hielt jedoch nur kurze Zeit nach Fortnahme der Sauerstoffatmung an. — 6 Wochen nach der Aufnahme hatte sich der Zustand des Kranken soweit gebessert, daß er unter weiterer Digitalisierung nach Hause entlassen werden konnte. Hier konnte er ohne wesentliche Beschwerden sich mit leichteren häuslichen Arbeiten beschäftigen. Die *Cyanose* war bei der Entlassung zwar weniger intensiv, aber besonders im Gesicht immer noch sehr ausgesprochen. Eine *Atemnot* in der Ruhe bestand nicht mehr. Der doppel-seitige Pneumothorax hatte sich nach einigen Tagen wieder zurückgebildet. Objektiv geht die Besserung der Kreislaufage aus der Verminderung der Schlagfrequenz zu normalen Werten (84 Pulsen in der Minute gegenüber 130 anfangs) und aus dem Ansteigen des

Blutdruckes auf 115/80 mm Hg hervor. In demselben Sinne spricht die Vergrößerung der Vitalkapazität um das Doppelte. Sie betrug bei Beginn der stationären Aufnahme 1100 ccm und stieg allmählich auf 2100 ccm an. Die während der klinischen Behandlung erfolgte Gewichtsabnahme von ungefähr 5 kg spricht dafür, daß latente Ödeme bestanden haben und ausgeschwemmt wurden. — Bei der Entlassung war ein Katarrh lediglich über beiden Unterfeldern festzustellen. Auffällig war, daß, während die Leukocytose von 14000 auf 9000 zurückgegangen war, die Beschleunigung der Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit unvermindert fortbestand. — Der Kranke, der sich zu Hause offenbar zuviel zumutete, mußte im *folgenden Jahr* noch zweimal wegen ähnlich bedrohlicher Erscheinungen von seiten des Kreislaufes wie bei der ersten Aufnahme stationär behandelt werden. Während dieser Zeit wurde noch einmal das Auftreten eines Spontanpneumothorax beobachtet. Die Ver-

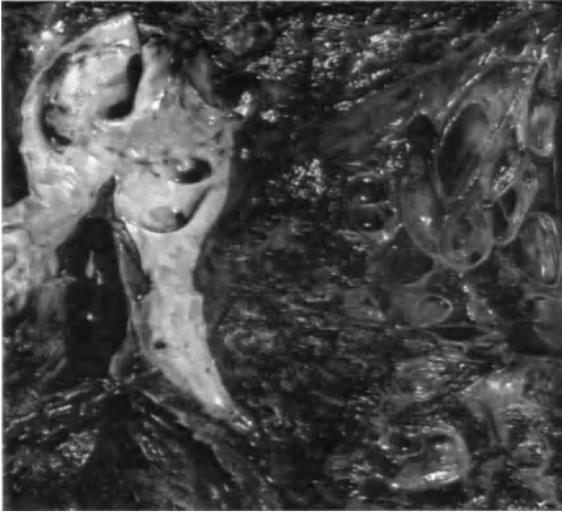


Abb 9. Sektionspräparat vom Patienten Bu. Ausgedehnte hanfkorn- bis haselnußgroße Wabenbildung in der ganzen Lunge.

änderungen des Lungenröntgenbildes blieben etwa stationär, dagegen ließ der Breitendurchmesser des Herzschatten eine geringe sich allmählich entwickelnde Vergrößerung von 14,1 auf 15,5 cm erkennen. Auch nach dem Elektrokardiogramm war eine zunehmende Belastung des rechten Herzens zu vermuten.

Im November 1935 also 1 $\frac{3}{4}$  Jahre nach der ersten klinischen Beobachtung erfolgte wegen zunehmender Atemnot und quälendem Spannungsgefühl im Leibe wiederum stationäre Aufnahme. Im Gegensatz zu dem früher erhobenen Befund hörte man jetzt ein systolisches Geräusch über der Tricuspidalis. Außerdem bestand eine Erhöhung der Temperatur auf 39,5°. Trotz der sofort eingeleiteten Therapie gelang es nicht wie früher, eine Kompensation zu erreichen. Der Kranke

starb nach 5 Tagen unter den Zeichen eines zunehmenden Versagens des Kreislaufes.

**Pathologisch-anatomischer Befund.** Die im Pathologischen Institut Bonn (Direktor: Professor Dr. CEELLEN) von Herrn Dr. FISCHER ausgeführte *Sektion* deckte nun einen in mancher Hinsicht *überraschenden* Befund auf. In beiden Lungen, besonders aber links, bestanden ausgedehnte, hanfkorn- bis haselnußgroße lufthaltige *Höhlenbildungen*, die mit dem Bronchialbaum und auch untereinander durch feine Gänge verbunden waren (Abb. 9). Es handelte sich also um eine *Wabenlunge*, die durch ihre *Ausdehnung* auf die ganze Lunge und durch die im allgemeinen *nur geringe* Größe der Waben charakterisiert war. Neben einer Tracheitis und Laryngitis wurden eine schwere *eitrige Bronchitis* mit *zylindrischen Bronchiektasen* und an der Oberfläche beider Lungen zahlreiche *Emphysemblasen* gefunden. Zwischen den Waben und dem nur spärlichen normalen Lungengewebe waren Bindegewebsstränge entsprechend einer interstitiellen Lungenfibrose erkennbar. Die bronchopulmonalen Drüsen waren bis zu Haselnußgröße geschwollen. Beide *Pleurahöhlen* erwiesen sich zum Teil durch Verwachsungen *obliteriert*. Das *Herz* war erheblich vergrößert und zwar hauptsächlich auf Kosten einer mächtigen Hypertrophie und Dilatation des rechten Ventrikels. Es zeigt sich, daß der linke Herzrand unten nicht, wie sonst, von der *linken*, sondern von der *rechten* Herzkammer gebildet wurde. Demgegenüber war der linke Ventrikel nur verhältnismäßig klein. Weiter bestand eine Sklerose der Arteria pulmonalis und ihrer größeren und kleineren Äste. Die Leber und Milz waren atrophisch und induiert, der linke Leberlappen nur mangelhaft ausgebildet. An den Nieren und am Magen-Darmtractus waren Stauungserscheinungen erkennbar. Bei der Öffnung der Bauchhöhle fand sich eine große Darmschlinge, die einem erheblich hypertrophierten und dilatierten Colon sigmoideum

entsprach. Ähnlich wie an der Pleura bestanden auch am Peritoneum Verwachsungen in der Lebergegend, sowie zwischen Dünn- und Dickdarm.

Die klinische Annahme eines während längerer Zeit bestehenden Versagens, besonders des rechten Herzens, und einer Lungenfibrose wurden durch den Befund einer gewaltigen Hypertrophie und Dilatation des rechten Herzens, einer Stauungsinduration von Leber, Milz und Nieren bestätigt. Die *ausgedehnte Wabenbildung* der Lungen und die zylindrischen Bronchiektasen dagegen wurden bei der *klinischen* und *auch* bei der *röntgenologischen* Untersuchung *nicht* erkannt.

Bei der *histologischen Untersuchung* der Lungen ergaben sich Veränderungen, die im Sinne von BARD als eine *angelegte Schwäche des elastischen Fasersystems* anzusehen sind (Abb. 10). Diese mangelhafte Ausbildung elastischer Elemente ist nicht auf die Lunge beschränkt, wie die vermutlich auch durch sie bedingte Erweiterung des Sigmoids erkennen läßt. — Die Lungenveränderungen haben in der bei der Autopsie gefundenen Ausdehnung wahrscheinlich *nicht* schon bei der Geburt bestanden. Man muß vielmehr

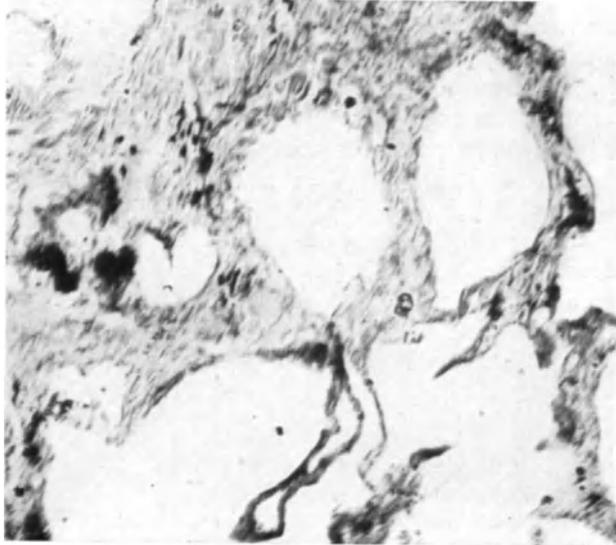


Abb. 10. Histologisches Lungenpräparat bei ausgedehnter offener Wabenlunge. Path. Inst. Bonn. Starke Vergr. Elasticafärbung (elastische Fasern hier schwarz). Es zeigt sich, daß kein zusammenhängendes Gewebe elastischer Fasern mehr besteht, an vielen Stellen liegen die Reste der elastischen Fasern frei als plumpe Klumpen im Gewebe. 106× vergr.

annehmen, daß sie offenbar erst im Laufe des Lebens zur Ausbildung gekommen sind, denn *wesentliche* Beschwerden sind erst seit dem 25. Lebensjahr aufgetreten. Weiter kann man auch aus dem Vergleich der Röntgenbilder aus verschiedenen Zeiten, die eine *Vermehrung* der wabigen Zeichnung erkennen lassen, auf eine *zunehmende Ausdehnung* der krankhaften Lungenveränderungen schließen. Es handelt sich also bei dem Kranken weder um eine *kongenitale*, noch um eine *erworbene* Bronchiektasie, sondern nach KARTAGENER (3) um eine *potentielle Mißbildung*, bei der die angelegte Schwäche des elastischen Fasersystems auch *ohne* besondere *äußere* Ursachen zur Bildung von Waben geführt hat.

**Differentialdiagnose der offenen, besonders ausgedehnten Wabenlunge.** Die das klinische Bild beherrschende tiefblaue Cyanose legte es nahe, in erster Linie an ein *Vitium cordis* zu denken. Für das Bestehen eines *erworbenen* Herzklappenfehlers, als welcher vor allem bei der Konfiguration des Herzens ein Mitralfehler in Frage gekommen wäre, bot jedoch die Vorgeschichte *keinen* Anhalt. Die Herztöne waren rein, es fehlte vor allem eine Erweiterung des linken Vorhofes, die mindestens bei der Röntgendurchleuchtung hätte erkennbar sein müssen. Da gelegentlich Geräusche bei einem *kongenitalen* Herzfehler

sehr leise sind oder ganz vermißt werden, konnte man am ehesten noch an einen Kammer- oder Vorhofseptumdefekt und eine Pulmonalstenose denken. Auch bei diesen Herzfehlern besteht oft eine Verbreiterung des Herzschattens nach rechts. — Auch einige Wochen vor dem Tode angefertigtes *Kymogramm* des Herzens ermöglichte keine weitere Klärung des Herzbefundes. Beiderseits am Herzschattenrand, besonders am linken, fanden sich nur wenig ausgiebige Bewegungen vom Kammertyp. Diese kleinen Zacken lassen eine nur geringe Schwankung der Größe des Herzschattens während der Systole und Diastole vermuten. Man findet sie oft bei einem großen, meist myokard-geschädigten Herzen. Am ganzen rechten Herzrande sind diesen Zacken noch kleinere zwischengelagert, die man als mit der Füllung und Entleerung der Vorhöfe im Zusammenhang stehend anzusehen hat. Ob eine Verbreiterung der vom rechten Ventrikel oder vielmehr vom Conus pulmonalis eingenommenen Zone am *linken* Herzrand bestand, war deswegen nicht zu beurteilen, weil der verbreiterte linke Hilus bis an den linken Herzrand heranreicht. Nach Kenntnis des anatomischen Befundes sollte man an und für sich bei der Art der Herzbelastung (Verengung der Gefäßbahn in der Lunge) einen der Pulmonalstenose ähnlichen Befund erwarten. Tatsächlich ist das aber nicht der Fall, denn STUMPF fand bei einer Pulmonalstenose eine umgekehrte Verteilung der Zackenformen, insofern, als er am *rechten* Herzrand *unten* Doppelbewegungen, *oben* aber nur einfache, der Kammerpulsation entsprechende Zackenformen feststellte.

Eine hochgradige Cyanose *ohne* entsprechenden Herzbefund sieht man bei der *primären Sklerose der Pulmonalarterien*.

Es handelt sich hierbei um Veränderungen der Arteria pulmonalis und ihrer Äste, die teils entzündlicher, teils, wie bei der Atherosklerose der Gefäße im großen Kreislauf, degenerativer Natur sind und zu einer Verengung des Gefäßlumens führen (THORHORST). Man unterscheidet zwei Formen, die *primäre* und *sekundäre* Pulmonalarteriensklerose. Die *sekundäre* Form, die die Hauptäste und größeren Verzweigungen der Lungenschlagader betrifft, findet man bei allen Zuständen, bei denen es zu einer *Erhöhung des Druckes im kleinen* Kreislauf kommt. Das ist der Fall bei angeborenen oder erworbenen Herzklappenfehlern, so insbesondere bei der Mitralstenose und weiter bei Lungenerkrankungen, die zu einer Verengung des Strombettes im kleinen Kreislauf führen, wofür ich als Beispiel das Emphysem, eine chronische interstitielle Pneumonie, ausgedehnte Rippenfellergüsse und -verwachsungen und hochgradige Kyphoskoliosen anführe. Es ist jedoch nicht wahrscheinlich, daß die Entstehung einer solchen sekundären Pulmonalarteriensklerose *nur* durch die Erhöhung des Blutdruckes im kleinen Kreislauf hervorgerufen wird, da sie zwar *sehr oft*, aber *keineswegs immer* etwa bei der verhältnismäßig häufigen Mitralstenose gefunden wird. — Die viel seltenere *primäre* Pulmonalarteriensklerose dagegen soll durch primäre Veränderungen der *feinsten* Lungenschlagaderäste bedingt sein (SCHOEN). Sie wird von ARRILAGA, der in den Wandungen der kleinen Gefäße Spirochäten nachgewiesen zu haben angibt, als eine *luische* Gefäßerkrankung und von ESCUDERO als Folge einer luischen Bronchialsyphilis angesehen, was aber nach ASSMANN für die Gesamtheit der Fälle von Pulmonalsklerose abzulehnen ist. ZUR LINDEN führt sie auf eine bei Kranken mit einer primären Pulmonalsklerose gefundene Verengung der Pulmonalvenen zurück.

Bei meinem Kranken mit einer ausgedehnten Wabenlunge schien die Anamnese und der Befund im großen und ganzen dem klinischen Bild einer *primären Pulmonalarteriensklerose* zu entsprechen, der man nach der Beschreibung von AYERZA und ARRILAGA auch in der europäischen Literatur mehr Beachtung schenkt (Schrifttum bei DUCACH). Bei der ersten klinischen Aufnahme bestand eine hochgradige *Cyanose ohne* einen entsprechenden diese verursachenden

*Herzbe fund.* Ödeme oder eine Wasseransammlung in Körperhöhlen waren klinisch nicht nachweisbar. Die Leber und Milz wurden nicht wesentlich vergrößert, dagegen das Herz nach rechts verbreitert gefunden. Dementsprechend zeigte das Elektrokardiogramm eine ganz ausgesprochene Rechtsabweichung im Typenindex nach SCHLOMKA, wobei der bisher bei Jugendlichen gefundene höchste Wert von — 1,1 errechnet wurde. Nur der *Röntgenbefund* sprach gegen das Vorliegen einer primären Pulmonalarteriosklerose. Nach ASSMANN soll es bei ihr zu einer wohl hauptsächlich infolge stärkerer Blutfüllung, weniger infolge der Wandverdickung bedingten Verbreiterung des in der Hauptsache von der Arteria pulmonalis gebildeten Hilus und der Gefäßzeichnung in der Peripherie kommen. Auch DUCACH, der einen autoptisch belegten Fall von Morbus AYERZA-ARRILAGA beschreibt, sah eine vermehrte Gefäßzeichnung in der ganzen Lunge. Bei meinem Kranken bestand zwar eine Verbreiterung des Hilus, dagegen waren die Veränderungen der Gefäßzeichnung in der Peripherie im Sinne einer Vergrößerung und auch Fleckschatten in der Nähe des Hilus, die orthoröntgenograd getroffenen, erweiterten Gefäßen entsprechen könnten, nicht erkennbar. Es fand sich vielmehr eine, wie oben beschrieben, uncharakteristische Streifenzeichnung. Auch das gute Ansprechen auf Sauerstoffatmung, das sich bei meinem Kranken fand, soll nach SCHOEN gegen eine primäre Pulmonalarteriosklerose sprechen.

Der Auswurf wurde öfter mikroskopisch und auch kulturell auf Tuberkelbacillen untersucht, jedoch stets mit negativem Erfolg. Der Ausschluß einer *Lungentuberkulose* schien mir deswegen besonders wichtig zu sein, weil von HANTSCHMANN Röntgenbilder veröffentlicht sind, bei denen ebenfalls mehr oder weniger vollständig die normale Lungenzeichnung durch eine „feine, aus kleinen Streifen und Schattenflecken bestehende, netzförmige Zeichnung“ ersetzt und der Hilus verbreitert ist. Zumal in Abb. 3 der Arbeit von HANTSCHMANN besteht wegen der Ausdehnung der Netzzeichnung auf die ganze Lunge eine große Ähnlichkeit mit dem Lungenröntgenbild meines Kranken.

Diese Bilder stammen von Kranken, die an einer Tuberkulose mit ausgedehnter, aber zur Heilung neigender hämatogener Dissemination erkrankt sind. Bei ihnen war die tuberkulöse Natur der Lungenveränderungen durch das gleichzeitige Bestehen extrapulmonaler tuberkulöser Prozesse wahrscheinlich gemacht. Bei den Kranken fand sich ein Lupus der Wangen- und Nasenschleimhaut, ein Miliarlupoid (Böck), eine Tuberculosis multiplex cystoides phalangum, eine Iritis tuberculosa. Auch diese Kranken klagten vielfach über *Atemnot*, oft bestand ebenfalls eine deutliche, allerdings nicht so ausgesprochene *Cyanose* wie bei meinem Kranken mit ausgedehnter Wabenlunge.

HANTSCHMANN nimmt an, daß außer der Tuberkulose auch die *interstitielle Form* der *Lungensyphilis* zu ähnlichen Veränderungen des Röntgenbildes führen könnte. Er belegt seine Ansicht durch Mitteilung einer weiteren Beobachtung, bei der sich ebenfalls diese eigenartige Netzzeichnung im Lungenröntgenbild fand. Bei diesem Kranken bestand *kein* Anhalt für eine Tuberkulose, wohl aber eine luische Herzerkrankung mit positiver WASSERMANNscher Reaktion. — Nach der Anamnese und dem klinischen Befund (negativer Ausfall der MEINICKESchen Reaktionen), war bei *meinem* Kranken eine luische Infektion offenbar *nicht* anzunehmen. Im allgemeinen weisen ja auch die in der röntgenologischen Literatur mitgeteilten und durch autoptischen Befund belegten Beobachtungen einer interstitiellen Lungenlues eine mehr um den Hilus lokalisierte und gröbere Verdickung der Lungenzeichnung auf.

Schließlich könnte man rein nach dem Röntgenbild auch an eine *miliare Carcinose* denken, obwohl die Zartheit der Zeichnung dagegen spricht. Aber auch der übrige klinische Befund, und vor allem die Tatsache, daß die Lungenveränderungen, wenn auch nicht so ausgedehnt, bereits seit etwa 4 Jahren bestanden haben, ließen es unwahrscheinlich sein, daß bei meinem Kranken mit einer ausgedehnten Wabenlunge eine Carcinose vorgelegen hat.

**Berichte anderer Autoren über Morbus coeruleus bei ausgedehnter Wabenlunge.** Klinische und röntgenologische Berichte über diese Form der Wabenlunge, die sich von dem bisher beschriebenen Bild der Wabenlunge hinsichtlich der Ausdehnung über *alle* Lungenlappen unterscheidet, fand ich im Schrifttum nur von G. BOCK, GRAWITZ, JANSSEN und ROULET, KERLEY, SHORE und YOUNG, MASSINI und SCHÖNBERG, WEISS. Die weitgehende *Übereinstimmung* der von den genannten Autoren beschriebenen 6 Beobachtungen mit dem Befunde bei meinem Patienten, vor allem hinsichtlich der erheblichen Ausbreitung der Wabenbildung auf *beide* Lungenseiten, ist durch die Mitteilung auch des autoptischen Befundes in den angeführten Arbeiten als gesichert anzusehen. Allerdings bestehen bezüglich der Größe der Waben und ihrem Ausgangsort von den einzelnen Abschnitten des Bronchialbaumes gewisse Unterschiede. Nach dem klinischen Verlauf gehört vielleicht auch eine von EDINGER mitgeteilte Beobachtung (Fall 2 seiner Arbeit) hierher, doch fehlt die genaue Mitteilung des Sektionsbefundes.

Ob tatsächlich diese ungewöhnliche Form der Wabenlunge so selten ist, wie es nach den spärlichen Berichten im Schrifttum den Anschein hat, möchte ich bezweifeln, da in *allen* Fällen *erst* bei der Sektion, die sicherlich nicht immer möglich ist, die wahre Natur der Lungenveränderungen aufgedeckt wurde. Ich selbst verfüge über 2 weitere, allerdings nicht autoptisch bestätigte Beobachtungen, bei denen die Veränderung der Lungenzeichnung, und zwar bei dem einen Kranken auf *beiden* Seiten, bei dem anderen nur auf *einer* Lungenseite, weitgehend dem bei dem Kranken mit der ausgedehnten Wabenlunge vorliegenden Röntgenbefund entspricht. Bei diesen beiden Kranken besteht klinisch zweifellos eine Bronchiektasie mit reichlich Auswurf. Außer Atemnot, Herzklopfen und Stichen in der Herzgegend liegen allerdings *keine* Beschwerden vor, die bei ihnen für ein Versagen des Herzens sprechen könnten. Auch nach dem klinischen Befund war eine erhebliche Herzinsuffizienz nicht zu objektivieren, insbesondere fehlte die ausgesprochene Cyanose und eine Vergrößerung des Herzens nach rechts.

Das *klinische* Bild bei 6 von diesen 7 Kranken mit einer durch die Sektion festgestellten *ausgedehnten* Wabenlunge ist *identisch*. Der von MASSINI beschriebene Fall kann hier nicht berücksichtigt werden, da er durch einen doppelseitigen erheblichen Spontanpneumothorax kompliziert war. Mit Ausnahme der Beobachtung von JANSSEN, trat ohne erkennbare Ursache meist in den mittleren Lebensjahren und nach vorheriger körperlicher Leistungsfähigkeit — einer der Kranken (BOCK) hatte den Weltkrieg  $4\frac{1}{2}$  Jahre bei der Artillerie mitgemacht — eine hochgradige *Atemnot* und *Blausucht* auf. Nur bei GRAWITZ fehlt in seinem allerdings nur kurzen klinischen Bericht eine Angabe über das Vorliegen einer Cyanose. Bei der 70jährigen Patientin, über die JANSSEN berichtet, hatte sich eine seit etwa 4 Jahren bestehende Atemnot und Blausucht

durch den Transport aus der Ebene nach Davos *plötzlich* derart verschlimmert, daß danach in wenigen Tagen der Tod eintrat.

Auch die *Röntgenbilder* von 5 Kranken mit ausgedehnter Wabenlunge entsprechen, soweit man das aus den Abbildungen in den angeführten Arbeiten der anderen Autoren ersehen kann, dem bei meinem Kranken erhobenen Röntgenbefund. Die Verwechslung mit einer atypischen Form der Tuberkulose ist am ehesten möglich. Selbst hervorragende Kenner der Tuberkulose, wie BACMEISTER und ROMBERG, haben in dem von BOCK mitgeteilten Falle eine chronische Miliartuberkulose angenommen.

**Diagnose der ausgedehnten Wabenlunge.** Wie die ausführliche Darstellung meiner Beobachtung und die wenigen Mitteilungen im Schrifttum zeigen, ist die *Diagnose* einer *ausgedehnten offenen Wabenlunge* im Gegensatz zu der nur kleinere Lungenpartien einnehmenden Wabenlunge *schwierig*. Das ist durch Besonderheiten des klinischen und röntgenologischen Bildes bedingt. *Klinisch* ist vor allem auffallend, daß trotz der bei der Sektion gefundenen Ausdehnung der Wabenbildung auf *beide* Lungenhälften Zeichen einer Bronchiektasie, wie reichlich Husten und Auswurf, und ein dementsprechender physikalischer Befund fehlen. Der vor allem erst mit dem Versagen des Herzens ausgesprochene auskultatorische Lungenbefund bei meinem Kranken mußte als hauptsächlich durch eine Stauungslunge bedingt, angesehen werden, zumal er bei Besserung der Kreislaufage durch die Therapie wesentlich zurückgegangen war. Auch bei den anderen im Schrifttum beschriebenen Kranken mit einer ausgedehnten Wabenlunge *fehlt* ein erheblicher klinischer *Lungenbefund* oder ist nur geringfügig. Statt dessen beherrschte eine ausgesprochene *Cyanose* das klinische Bild. — Während sonst bei den Kranken mit einer offenen Wabenlunge im allgemeinen die *Röntgenuntersuchung* die richtige Diagnose ermöglicht, konnten in *keinem* Falle bei den Patienten mit einer *ausgedehnten* Wabenlunge die bronchiektatischen Lungenveränderungen *intra vitam* erkannt werden. Denn bei ihnen fehlt im Gegensatz zu der auf einzelne Lungenpartien beschränkten Wabenlunge die typische großmaschige Netzzeichnung. Es findet sich vielmehr eine *uncharakteristische* Streifenzeichnung. In dieser ist der Nachweis *einzelner* Hohlräume, die übrigens nach dem klinischen Befunde gar nicht zu vermuten sind, durch Darstellung von Kreisschatten mit zentraler Aufhellung nicht mit Sicherheit möglich. Die in verschiedener Tiefe der Lungen gelegenen *größeren* Waben werden offenbar bei der ausgedehnten Wabenlunge derart über- und nebeneinander projiziert, daß die durch sie bedingten Aufhellungen nicht als solche imponieren, zumal ein Vergleich mit *nicht* krankhaft veränderten Lungenpartien von *normaler* Strahlendurchlässigkeit nicht möglich ist. — Das Röntgenbild der ausgedehnten Wabenlunge wird weiter durch das Vorliegen von bei der Autopsie festgestellten breiten Bindegewebssträngen, wie sie auch BOCK, GRAWITZ, JANSSEN und WEISS gefunden haben, kompliziert. Nachträglich, bei Kenntnis des Sektionsbefundes, kann man nun freilich auf den Röntgenaufnahmen meines Kranken besonders in den Unterfeldern dicht nebeneinander stehende, hirse Korn- bis erbsengroße und ziemlich dickwandige Kreisschatten erkennen, die verhältnismäßig kleinen Wabenhöhlen und orthoröntgenograd getroffenen, zylindrischen Bronchiektasen entsprechen werden. Einzelne in den Oberfeldern befindliche zartwandige bis haselnußgroße Aufhellungen dürften, wie das Sektionspräparat vermuten läßt, durch Emphysem-

blasen bedingt sein. — Das Vorhandensein von Hohlraumbildungen wäre bei Heranziehung noch *anderer* Untersuchungsverfahren, wie stereoskopischer und Röntgensichtaufnahmen und nach Jodipinfüllung vermutlich eher erkannt worden und hätte vielleicht die richtige Diagnose ermöglicht. Ob allerdings eine Bronchographie bei dem ungünstigen Zustand von Kranken mit so ausgedehnten Lungenveränderungen unbedenklich ist, möchte ich mit KAUTZKY für fraglich halten.

### Pathologische Physiologie der ausgedehnten Wabenlunge.

Sind nur kleinere Teile der Lunge, etwa entsprechend einem Lungenfeld im Röntgenbild wabig umgewandelt, so wird die Atmungsfunktion der Lunge dadurch nicht beeinträchtigt. Dagegen muß es bei Kranken mit einer *beide* Lungenseiten in ausgedehntem Maße einnehmenden Wabenlunge zu *eingreifenden* Veränderungen der Funktion von Lunge und Herz kommen. Diese treten klinisch vor allem in der hochgradigen Blausucht und Atemnot in Erscheinung.

Die Messung der Größe der vitalen Kapazität stellt eine Methode dar, mit der man in einfacher Weise einen klinisch wertvollen Einblick in die Atmungsfunktion der Lunge gewinnen kann. RUCKENSTEINER fand bei einem Manne, bei dem eine *Sacklunge* die ganze linke Seite einnahm, die Vitalkapazität um  $\frac{2}{3}$  vermindert. Die in einem Falle von HECKMANN das Ober- und Mittelfeld der rechten Seite einnehmende *Lungencyste* führte zu einer Herabsetzung der Vitalkapazität auf 1300 ccm. Sie betrug, wie von v. BRAUNBEHRENS berichtet wird, nur 1200 ccm bei einem Kranken mit ausgedehnter Wabenbildung in einer Lungenseite, wobei außerdem allerdings ein Pneumothorax bestand. — Schon frühzeitig war bei dem von mir beobachteten Kranken mit ausgedehnter Wabenlunge ebenfalls eine *erhebliche Herabsetzung* der vitalen Lungenkapazität festzustellen. Sie schwankte zwischen 1100 ccm und höchstens 2100 ccm. Als Ursache dieser Verminderung auf etwa  $\frac{1}{3}$  bis  $\frac{2}{3}$  des Wertes, den man bei der Größe des Patienten erwarten sollte, ist eine durch die Wabenbildung bedingte *Ventilationsstörung* im Sinne eines Emphysems anzusehen, die zu einem Stagnieren der Luft in der Lunge führt. Bei dem oben erwähnten Kranken mit einer eine Lungenseite weitgehend einnehmenden Wabenlunge konnte so v. BRAUNBEHRENS durch röntgenkymographische Untersuchungen eine gegenüber der gesunden Seite verminderte Erweiterung während der Inspiration wahrscheinlich machen. In demselben Sinne sprechen die Beobachtungen von KAUTZKY, der bei der Bronchographie von umschriebenen Bronchiektasen eine verzögerte Einlaufgeschwindigkeit des Kontrastmittels in dem erkrankten Lungenbezirk und vorübergehende Bildung eines Stausees fand und diese Erscheinungen auf eine verminderte Ventilation der bronchiektatisch veränderten Lungenpartien bezog. — In geringerem Grade ist die Verminderung der Vitalkapazität weiter auch durch eine Störung der *Durchblutung* der Lungen bedingt. Die infolge der Einengung der Lungengefäßbahn bedingte *stärkere Füllung* der Capillaren führt einerseits, wie man auch im histologischen Präparat erkennen kann, zu einer Verkleinerung der Kapazität der Alveolen und vor allem andererseits auch dadurch gleichzeitig zu einer Abnahme der Elastizität des ganzen Organes (BÜRGER). In diesem Sinne ist die während der stationären Behandlung beobachtete, vorübergehende Zunahme der vitalen

Lungenkapazität als Zeichen der Besserung der Kreislaufelage infolge der therapeutischen Maßnahmen anzusehen.

Die Verkleinerung der funktionstüchtigen Oberfläche der Lungen durch die Wabenbildung bei Kranken mit einer ausgedehnten Wabenlunge muß notwendigerweise zu Gegenregulationen führen, die eine genügende Versorgung mit Sauerstoff nach Möglichkeit garantieren. Als eine solche ist die bei meinem Kranken allerdings nur wenig ausgeprägte *Polyglobulie* anzusehen. In mehrfachen Untersuchungen wurden für die roten Blutkörperchen Werte, die zwischen 5,1 und 5,6 Millionen liegen, gefunden. Die Zahl der Leukocyten betrug, ohne daß eine relative Vermehrung der jugendlichen Formen erfolgt war, 5000 bis 14 800. Der N-Gehalt im Serum war mit 1,26 g% und der Hämatokritwert mit 37,0 normal. Nach der Trypanblau-Methode wurde eine Gesamtblutmenge von 6860 ccm gefunden. Die Polyglobulie war bei dem Kranken, über den Bock berichtet, mit 6,16 Mill. Erythrocyten und 18 200 Leukocyten erheblicher.

Durch die allmählich zunehmende Ausbildung von Waben und zylindrischen Bronchiektasen und durch die bei der histologischen Untersuchung gefundene interstitielle Entzündung, als deren Resultat breite, schon makroskopisch sichtbare, bindegewebige Streifen erkennbar waren, ist es dann zu einer erheblichen *Einengung* der *Gesamtstrombahn* in den Lungen gekommen. Die dadurch hervorgerufene Druckerhöhung im kleinen Kreislauf hat zur Entwicklung einer sekundären Pulmonalarteriensklerose, wie die Sektion zeigte, und zu einer Einstromhemmung (venöser Druck in den Armvenen von 240 mm Wasser) geführt. Die erhebliche Hypertrophie und allmähliche Dilatation des rechten Ventrikels waren die weitere Folge der Einengung der Pulmonalisstrombahn.

Die zunehmende *Erweiterung* der rechten Kammer findet ihren Ausdruck in der allmählichen Vergrößerung der Mr-Abstände, bzw. des Querdurchmessers des Herzens. Die Herzmaße beziehen sich auf in 1,5 m Entfernung hergestellte Lungenaufnahmen. Bei der ersten klinischen Untersuchung, also zu einer Zeit, in der noch kein Anhalt für ein Versagen des Herzens bestand, ergab die Ausmessung des Herzschattens für Mr 4,7 und Tr 11,1, das sind Werte, die noch innerhalb der Norm liegen. Als im März 1934 offenbar zum ersten Male das rechte Herz den Anforderungen nicht mehr entsprach, war der Mr-Abstand um 1,7 cm gegenüber der ersten Messung von 1930 vergrößert und überschreitet um 1,1 cm den für die Größe des Untersuchten angegebenen Maximalwert. Tr liegt mit 14,5 cm dagegen noch innerhalb des höchsten erlaubten Wertes (14,8 cm). Der sich vergrößernde *rechte* Ventrikel hat also *zuerst* zu einer Verbreiterung des Herzschattens nach *rechts* geführt. Erst später kommt es bei weiterer Zunahme des Mr-Abstandes auf 7 cm *auch* zu einer Verbreiterung des Herzschattens nach links. Die meßbare Vergrößerung des Herzschattens geht mit einer *Änderung der Konfiguration* einher. Bei der beginnenden Verbreiterung des anfangs normal konfigurierten Herzens läßt der untere Bogen des rechten Herzrandes eine zunehmende Rundung erkennen. Bei der weiteren Vergrößerung des Herzschattens auch nach links verläuft der untere linke Bogen immer steiler. Die Herztaile, die anfangs nicht sehr ausgesprochen, aber vorhanden war, verstreicht mehr und mehr, eine Vorbuchtung jedoch, wie man sie sonst bei Vergrößerung des Conus pulmonalis, etwa ausgesprochen bei einer Mitralstenose findet, liegt nicht vor.

Obwohl bei der Sektion in so ausgedehntem Maße zylindrische Bronchiektasen und Waben gefunden wurden, fehlten auffälligerweise außer in der letzten Zeit *Zeichen* einer erheblichen *Bronchitis*. Ein typisches bronchiektatisches Sputum wurde *nie* produziert. Der nur spärliche Auswurf war glasig und wurde erst kurz vor dem Tode eitrig. Somit kommt bei meinem Patienten wie auch bei den 6 anderen Kranken mit ausgedehnter Wabenlunge eine putride *Bronchitis*

als *Ursache* der *Kreislaufstörung* nicht in Betracht. Sie kann also bei diesen Fällen nicht, wie STAEHELIN annimmt, auf der Aufnahme toxischer Produkte beruhen, sondern ist eine *Folge* der durch den krankhaften Umbau bedingten *Lungenveränderungen*.

Die Cyanose ist der Ausdruck einer mangelhaften Sättigung des im großen Kreislauf strömenden Blutes mit Sauerstoff. Krankhafte *Veränderungen* von *Lunge* und *Herz* einerseits und des *Füllungszustandes* der *Venen* sowie der *Strömungsgeschwindigkeit* des Blutes in der Peripherie andererseits können zu dieser Betriebsstörung Veranlassung geben.

Die *periphere Ursache* der *Cyanose* beruht auf einer Verlangsamung des Blutstromes in den Capillaren und im subpapillaren Capillarnetz der Haut wie z. B. bei einer Mitralstenose und Thrombose (WENCKEBACH), wobei es zu einer verhältnismäßig ausgiebigeren Sauerstoffabgabe in das Gewebe kommt. — Bei der durch krankhafte Veränderungen an Lunge und Herz verursachten Cyanose kann es sich entweder um eine ungenügende *Sauerstoffaufnahme* in den Lungen handeln *oder* es erfolgt wie bei Fehlbildungen des Herzens eine *Mischung* des bereits genügend arterialisierten Blutes mit *venösem Blut* im linken Herzen. Eine *ungenügende* Sättigung des Blutes in der Lunge mit Sauerstoff ist entweder die Folge eines unzureichenden *Sauerstoffangebotes* in den Alveolen (vermindertes Atemvolumen bei Bronchusstenose und Pneumothorax, mangelhafte Durchlüftung der Alveolen bei Stauungslunge) *oder* dadurch bedingt, daß die *Sauerstoffaufnahme* infolge Verkleinerung der atmenden Oberfläche oder durch Herabsetzung ihrer Funktionstüchtigkeit *unzureichend* ist. Diese Störung des Gasaustausches bei an und für sich *genügendem* Sauerstoffangebot kann wiederum bedingt sein durch anatomische *Veränderungen* der *Alveolarwand* im Sinne einer Pneumonose oder durch eine *Verminderung* der *Durchblutung* im Gefäßsystem des kleinen Kreislaufes. Diese ungenügende Lungendurchblutung hat ihre Ursache einerseits in einer *primären* Erkrankung des *Herzens*, die wie beim Herzklappenfehler zur sog. Stauungslunge führt oder andererseits in *Veränderungen* des *Lungengefäßsystemes*. Hierzu gehören Prozesse, die zu einer teilweisen Zerstörung der Gefäßbahn führen (wie beim Emphysem, chronischer interstitieller Pneumonie, Pneumokoniosen usw.) *und* krankhafte Veränderungen an der Arteria pulmonalis und ihrer Äste im Sinne einer primären Sklerose und einer multiplen chronischen Embolisierung der Lungenarterie (LJUNGDAHL).

Als Ursache für die hochgradige *Cyanose* bei meinem Kranken mit der ausgedehnten Wabenlunge kommt in erster Linie die zunehmende *Verminderung* der funktionstüchtigen *Atmungsfläche* durch die ausgedehnte und fortschreitende Bildung von Waben und zylindrischen Bronchiektasen, die nur eine ungenügende Arterialisierung des Lungenblutes ermöglicht, in Frage. Für diese Erklärung spricht auch, daß bei dem Kranken nach Sauerstoffverabreichung während der Zeit der stärksten Dekompensationserscheinungen eine auffallende sofort einsetzende und nur während der Inhalation andauernde Besserung der Atemnot und deutliche Verminderung der Cyanose erfolgte, SCHOEN gibt nämlich an, daß Atmung reinen Sauerstoffes bei Stauungslunge und Lungenfibrose infolge mangelhafter Ventilation der eingeengten Alveolen und vor allem infolge Verlängerung des Diffusionsweges im Sinne der Pneumonose sehr viel *günstiger* wirken soll *als* bei der Pulmonalsklerose, bei der die Blausucht ähnlich wie bei einer Pulmonalstenose durch die mangelhafte Durchblutung der Lunge bedingt ist. — In geringerem Maße wird weiter die Cyanose sowohl durch *Durchblutungs-* wie auch durch *Durchlüftungsstörungen* in der Lunge bedingt sein. Denn einerseits wird es infolge der Ausbreitung der Waben und zylindrischen Bronchiektasen und der fibrösen interstitiellen Prozesse auf die *ganze* Lunge auch zum Untergang größerer Gebiete der Lungengefäßbahn gekommen sein, und andererseits hat aber auch sicher bei dem Status emphyse-

maticus, dessen Schwere in der Verminderung der Vitalkapazität auf  $\frac{1}{3}$  bis günstigstenfalls auf  $\frac{2}{3}$  der Normwerte ihren Ausdruck findet, ein unzureichendes Sauerstoffangebot in den Alveolen bestanden. — Die Störung der Lungendurchblutung ist nur zum Teil kardial bedingt, denn auch dann, wenn durch die Therapie eine wesentliche Besserung des Zustandes erreicht war, blieb, wenn auch in geringerer Stärke, die Cyanose bestehen. — Endlich kann auch vorübergehend der öfter aufgetretene *Spontanpneumothorax* bei der schon an und für sich herabgesetzten Atmungsfunktion zu einer Verschlimmerung der Cyanose beigetragen haben.

Nach JAX-BLAKE sollen sich bei etwa 70% der Bronchiektatiker *Trommelschlegelfinger* entwickeln. KARTAGENER (3) fand allerdings bei 142 Kranken nur in etwa 40% beginnende und ausgesprochene Veränderungen im Sinne von Trommelschlegelfingern. Eine einheitliche Erklärung für ihre Entstehung besteht nicht. In erster Linie werden chronische Eiterungen, die zur Aufnahme toxischer Stoffe führen, und weiter lang anhaltende Stauungen wie bei kongenitalen Herzfehlern dafür verantwortlich gemacht. Von den Kranken mit einer *ausgedehnten* Wabenlunge waren Trommelschlegelfinger ausgesprochen nur bei dem Patienten, über den BOCK berichtet, vorhanden, bei den Patienten von KERLEY und mir dagegen nur angedeutet. Sie fehlten dagegen vollständig bei dem Kranken, über den WEISS berichtet. Da bei *allen* diesen Kranken mit ausgedehnter Wabenlunge eine erhebliche putride Bronchitis nicht bestanden hat, sprechen auch diese Beobachtungen dafür, daß bei der Entstehung der Trommelschlegelfinger die Aufnahme toxischer Substanzen die Hauptrolle spielt. Dementsprechend fand sich auch bei fast allen Kranken mit Trommelschlegelfingern, die KARTAGENER in seiner Monographie anführt, eitriges meist reichliches Sputum, darunter bei *zwei* Kranken mit einer *Wabenlunge*.

Das Auftreten eines *Spontanpneumothorax* bei einer Wabenlunge sahen v. BRAUNBEHRENS, GÜNTHER, MASSINI u. a. Auch bei meinem Kranken mit der ausgedehnten Wabenlunge war öfter und zeitweise auf beiden Seiten ein Pneumothorax zu erkennen. Er wird durch das Platzen einer der bei der Sektion zahlreich an der Lungenoberfläche gefundenen Emphysemblasen bedingt sein.

#### IV. Die geschlossene Wabenlunge.

Die *geschlossene* Wabenlunge ist offenbar sehr *selten*. Klinische und röntgenologische Berichte über sie sind mir außer einem von CLAIRMONT beschriebenen, später durch Autopsie bestätigten Krankheitsfall nicht bekannt. Bei dieser Beobachtung ist jedoch das Hinzutreten entzündlicher intrapulmonaler und pleuraler Veränderungen, die anfangs an eine Pneumonie oder Tuberkulose denken ließen, das Krankheitsbild derart kompliziert, daß es nicht als das einer typischen, geschlossenen Wabenlunge angeführt werden kann. — Eine Beschreibung des *Röntgenbildes*, wie es nach dem grobanatomischen Befund zu erwarten ist, gibt LENK (1). Es ist allerdings nicht recht verständlich, warum er (2) annimmt, daß es sich in der Arbeit von HERMS und MUMME bei ihrer ersten Beobachtung um eine *geschlossene* Wabenlunge handeln soll, da doch die wabigen Hohlräume erst nach einer Bronchographie zur Darstellung kamen. Ist letztere aber möglich, so ist der Beweis erbracht, daß die Waben mit dem Bronchialbaum in Verbindung stehen, also eine *offene* Wabenlunge vorliegen muß.

## V. Die Sacklunge.

### 1. Die sog. Lungencyste.

Wenn auch die *Sacklunge* und die sog. *Lungencyste* morphologisch und klinisch ein ganz anderes Bild als die Wabenlunge bieten können, so bestehen nach den Feststellungen der Pathologen für den größten Teil der Fälle doch hinsichtlich der Genese innige Beziehungen der Lungenveränderungen zueinander. Das geht auch daraus hervor, daß gelegentlich eine Sacklung *zusammen* mit einer Wabenlunge bei *demselben* Kranken gefunden wird. KARTAGENER (3) führt 7 entsprechende Fälle an. Dabei kann die Sacklungen- und Wabenbildung *gleichzeitig* nebeneinander vor sich gehen oder es kann durch Fortfall von Scheidewänden aus *kleineren* Höhlen *eine größere* entstanden sein, eine Entwicklung, die FLEISCHNER in Röntgenbilderserien verfolgt hat.

Die *Größe* der Höhlen bei einer Sacklung schwankt erheblich. Es finden sich in der sonst unveränderten Lunge ein oder mehrere Hohlräume, die im Röntgenbild etwa den Bezirk eines Lungenfeldes einnehmen. Sacklungen bis zu dieser Größe werden vielfach auch als *solitäre Lungencysten* bezeichnet. In anderen selteneren Fällen dehnt sich die Sacklung auf eine *ganze* Lungenseite aus. — Die *Beschwerden* und der *klinische Befund* bei Kranken mit einer Sacklung bzw. Lungencyste sind natürlich vor allem von der Größe der Hohlraumbildungen abhängig, die Luft oder Flüssigkeit enthalten können, und weiter davon, ob eine Verbindung mit dem Bronchialbaum besteht oder nicht. Um diese Frage, ob es sich um eine *offene* oder *geschlossene* Sacklung handelt, zu entscheiden, sind verschiedene Untersuchungsmethoden angegeben. Durch *Punktion* der Höhle kann man den Druck in ihr feststellen. Bei einer *geschlossenen* Lungencyste fand HECKMANN auch bei Atemschwankungen nur *positive* Druckwerte, was nicht möglich wäre, wenn eine Verbindung mit der Außenluft bestanden hätte. Um auch das Vorliegen eines cystenwärts gelegenen Ventils auszuschließen, kann die *Bronchographie* angewendet werden, wobei eine nicht mit dem Bronchialbaum in Verbindung stehende Höhle *keine* Kontrastfüllung zeigt. Bei Nichtfüllung ist jedoch mit dieser Methode eine sichere Entscheidung nicht möglich, da der Verbindungsgang sehr eng und nur für Luft, aber nicht für das Kontrastmittel durchgängig sein kann, wie 2 Beobachtungen von HAAHTI und MÖLLER zeigen. Eine weitere Klärung ist dann durch Analyse der aus dem Hohlraum abgesaugten Luft möglich. So konnte HECKMANN bei der oben erwähnten *geschlossenen* Lungencyste einen anderen als in der atmosphärischen Luft vorhandenen CO<sub>2</sub>-Gehalt feststellen. Auch das Ausbleiben einer in den Hohlraum eingespritzten Methylenblaulösung im Sputum oder das Fehlen von Chloroform in der Ausatemluft läßt das Bestehen einer Kommunikation der Cyste mit dem Bronchialsystem unwahrscheinlich sein. Diese immerhin umständlichen und nicht ganz gefahrlosen Untersuchungen sind nicht in allen Fällen möglich und erforderlich. Das *Auftreten* eines *Sekretspiegels* am Grunde der Sacklung oder Lungencyste spricht zwar im allgemeinen dafür, daß eine Verbindung mit einem Bronchus besteht. Man muß jedoch auch berücksichtigen, daß zur Infektion der den Hohlraum auskleidenden Schleimhaut nicht unbedingt eine direkte Verbindung mit anderen entzündlich erkrankten Lungenpartien durch einen Bronchus notwendig ist, sondern daß diese auch hämatogen (SULTAN) und per continuitatem

erfolgen kann. — BRAUENING teilt eine Beobachtung mit, bei der innerhalb von 13 Jahren abwechselnd das Röntgenbild eines Rundinfiltrates und einer isolierten Rundkaverne bestand. Da Erscheinungen einer fortschreitenden Lungentuberkulose nicht vorlagen, handelt es sich wahrscheinlich um eine Lungencyste. Diese Beobachtung lehrt, daß eine strenge *Trennung* zwischen geschlossener und offener Cyste illusorisch ist, da offenbar durch Verlegung des Verbindungsganges aus einer *offenen* zeitweilig eine *geschlossene* Cyste werden kann und umgekehrt.

**Klinischer Befund bei der Lungencyste.** Es brauchen, wie in dem Fall einer *eigroßen* Cyste von STEINMEYER, *keine Beschwerden* zu bestehen oder diese können trotz erheblicher Größe *nur gering* sein. So gab die Kranke, bei der HECKMANN *zufällig* anlässlich einer Röntgenuntersuchung eine das ganze Oberfeld und die obere Hälfte des Mittelfeldes einnehmende solitäre Lungencyste fand, erst auf Befragen nach Feststellung des Befundes an, daß sie seit Jahrzehnten, wahrscheinlich seit der Kindheit, eine *geringe Kurzatmigkeit* bei Anstrengungen und *leichtes Druckgefühl* in der befallenen Brustseite verspürt habe. — Erfolgt eine Entzündung in den Hohlräumen, so bestehen wie bei eitrigen Bronchiektasien oder bei Lungenabsceß *Klagen über Husten* mit *reichlichem, fetidem Auswurf* (H. BOCK) und mit gelegentlicher *Blutbeimengung* (KENNER). Eine *reichliche* Hämoptoe war in einem Fall von KARTAGENER (2) die erste Veranlassung einen Arzt aufzusuchen. — *Kleinere* Lungencysten, etwa bis zur Größe eines Hühnereies können, solange entzündliche Erscheinungen fehlen, der klinischen Untersuchung entgehen. Bei *größerer* Ausdehnung, etwa wie bei der eben angeführten Beobachtung von HECKMANN findet sich über dem Hohlraum *tympanitischer* Beiklang und *leises* Atemgeräusch. Bei einer zum Teil mit Flüssigkeit gefüllten Cyste fand KENNER verkürzten Klopfeschall mit bronchialem Inspirium und unreines Atmen. Bei stärkeren entzündlichen Erscheinungen in einer mit dem Bronchialbaum in Verbindung stehenden Cyste bestehen die üblichen Symptome eines Katarrhs in Hohlräumen. Eine Zusammenstellung des Schrifttums über die besonderen Erscheinungen der Lungencysten im Säuglingsalter bringt KARTAGENER (3). — Liegen die Cysten pleuranahe, so besteht die Gefahr eines Durchbruches in den Rippenfellraum. Es stehen dann, worauf MELCHIOR hingewiesen hat, die klinischen Zeichen eines *Pleuraempyems* im Vordergrund. Dazu kann dann, wenn es sich um eine *offene* Cyste handelt, ein Spannungspneumothorax hinzutreten [KRAMPF (2)]. In solchen Fällen wird man auf das Bestehen einer Lungencyste erst bei der Operation oder nach der Behandlung des Empyems aufmerksam.

**Das Röntgenbild der Lungencyste.** Im Gegensatz zur *klinischen* Untersuchung ist bei der *Röntgenuntersuchung* der Befund einer Lungencyste im allgemeinen so *auffällig*, daß er, wenn auch nicht richtig gedeutet, so doch nicht übergehen werden kann. Bei *lufthaltigen* Lungencysten finden sich ein oder seltener mehrere kreisrunde oder ovaläre Ringschatten mit schmalem, gleichmäßig breitem und glattem Rand. Sie umschließen eine meist deutliche Aufhellung. Ob in dieser auf der Röntgenaufnahme noch die normale Lungenzeichnung des der Cyste benachbarten Lungengewebes zur Darstellung gelangt, ist von der *Größe* der Cyste und der *Projektionsrichtung* der Aufnahme abhängig. Bei Sekretstauung, die im Vergleich mit der bei der komplizierten Wabenlunge gefundenen infolge der Größe der Höhlen erheblicher zu sein pflegt, sind die

unteren Partien der Aufhellung von einer Verschattung mit bei Lagewechsel verschieblichem Spiegel eingenommenen. *Schwierigkeiten der Erkennung* einer lufthaltigen Cyste entstehen dann, wenn diese mehr oder weniger vollständig vom Herz- oder Mittelschatten verdeckt wird oder im hinteren und vorderen Komplementärraum gelegen ist oder wenn bei einer komplizierenden Pleuritis die kranke Lungen Seite mehr oder minder diffus verschattet ist. — Die offenbar selteneren, ganz mit *Flüssigkeit gefüllten Lungencysten* rufen natürlich statt

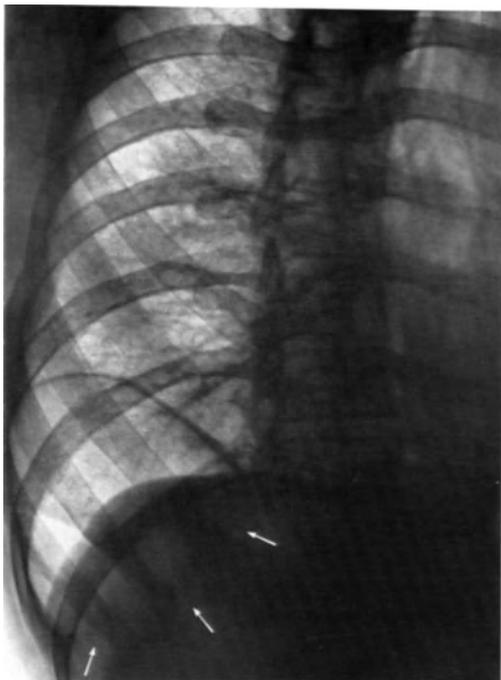


Abb. 11. Lungencyste im rechten Unterfeld bei 63jähriger Frau.

des Ringschattens im Röntgenbild eine runde homogene Verschattung hervor [KRAMPF (2)].

*Eine eigene Beobachtung einer lufthaltigen Cyste* soll das Gesagte erläutern.

Eine 63jährige Frau kam wegen *Kurzluftigkeit* und *Beklemmungsgefühl* in der Herzgegend in unsere Behandlung. Sie gab an, seit etwa 20 Jahren öfter erkältet gewesen zu sein, wobei sie reichlich, schlecht riechenden Auswurf, besonders morgens und beim Liegen auf der *linken* Seite gehabt habe. — Der Ernährungszustand war gut, über den Lungen war rechts hinten unten der Klopfeschall etwas tympanitisch, hier war das Atemgeräusch verschärft und zahlreiche feuchte grobblasige Rasselgeräusche zu hören. Bei der *Röntgenuntersuchung* (Abb. 11) fand sich im rechten Unterfeld, und zwar der hinteren Brustwand anliegend, eine *faustgroße*, nicht ganz runde *Aufhellung*, die von einem etwa 2 mm breiten Streifenschatten umgeben wird. Diese Aufhellung ist drehkonstant. Auf der Aufnahme im Sagittaldurchmesser ist im Bereich der Aufhellung Lungenzeichnung erkennbar, auf

einer im ersten schrägen Durchmesser genommenen Aufnahme fehlt diese jedoch. Die übrige Lunge ist normal. Es handelt sich also um eine *große Lungencyste*, die im hinteren rechten Komplementärraum gelegen ist.

**Differentialdiagnose der Lungencyste.** Nicht alle im Brustraum vorkommenden Cysten sind als *bronchiektatische* Cysten anzusehen. Außer von der Lunge können Cysten auch aus ösophagealem Gewebe (EIGLER) oder vom Mediastinum ausgehen. Die sichere Erkennung der Natur der Cysten ist klinisch und röntgenologisch natürlich *nicht* möglich, praktisch therapeutisch ja aber auch nicht wichtig. — Im übrigen kommen differentialdiagnostisch bei der *offenen Lungencyste Hohlraumbildungen* wie tuberkulöse Cavernen, Absceß, Gangrän usw. in Betracht. Auch ein interlobärer Pneumothorax kann, wie die Mitteilung von POHL zeigt, das Bild einer lufthaltigen Lungencyste vortäuschen. Wie früher schon bei der Wabellunge erörtert, wird aber meist schon auf Grund der Vorgeschichte, der klinischen Untersuchung und des Verlaufes eine Entscheidung möglich sein. Im allgemeinen ist außer bei einer gereinigten Caverne

ohne entzündliche perifokale Infiltrierung und außer bei einer ausgehusteten Echinococcusblase eine Erkennung der Lungencyste durch ihren *glatten* Rand möglich. — Bei den mit *Flüssigkeit* gefüllten Cysten hat man differentialdiagnostisch an solitäre und multiple *Rundschatten* anderer Genese zu denken. Als solche kommen in Betracht, in der Reihenfolge etwa der Häufigkeit ihres Vorkommens entsprechend: tuberkulöse Rundherde, Metastasen maligner Tumoren (Sarkom, Hypernephrom, Carcinom, Chorionepitheliom), weiter Lungenabsceß, interlobäre und der Brustwand anliegende abgesackte Flüssigkeitsansammlungen im Pleuraraum, Echinococcusblasen, Dermoidcysten und Teratome (BÖGER und VOIT), bronchopneumonische Herde (KELLNER), zumal nach einer Sepsis puerperalis (UDVARDY), eine intrathorakale Struma, Lungeninfarkt (LÜDIN), Aktinomykose (UDVARDY), lymphogranulomatöse und leukämische Neubildungen und in seltene Fällen ein im Beginn der Entwicklung befindliches primäres Lungen Sarkom und -carcinom (BACMEISTER, LÜDIN, UDVARDY), luische Gummen, Chondrome (SAUPE). Auch ein alter verkalkter paravertebraler Absceß kann, wie in einem Fall von BAUER, zum Bilde eines Rundschattens führen. Die röntgenologische Differentialdiagnose aller dieser Rundschatten würde zu weit führen. Am häufigsten dürften differentialdiagnostisch wegen der verhältnismäßig *erheblichen* Größe der durch die Lungencysten hervorgerufenen Rundschatten und wegen ihres häufigen Vorkommens nur in der Einzahl Dermoidcysten, ein Lungenabsceß, abgesackte pleuritische Ergüsse und *solitäre* Metastasen in Betracht kommen. Letztere können dadurch erkannt werden, daß sie auf eine probatorische Röntgenbestrahlung, die allerdings bei Verdacht auf tuberkulöse Rundherde nicht ungefährlich ist, meist schnell verschwinden. In anderen Fällen kann wie bei einem Lungenabsceß, pleuritischen Ergüssen, bronchopneumonischen Herden durch die *Anamnese* oder wie bei Echinococcuscysten, Gummen, lymphogranulomatösen und leukämischen Neubildungen durch einen charakteristischen *klinischen* Befund (Blutuntersuchungen!) ein wertvoller Hinweis auf die vermutliche Natur der Rundschatten gewonnen werden. Bei Dermoidcysten, deren Entstehung bekanntlich eine andere als die der hier besprochenen Lungencysten ist, kann die Diagnose, wenn es gelingt, im Auswurf Haarreste, Zahnanlagen und ähnliches festzustellen, gesichert werden.

## 2. Die eigentliche Sacklung.

**Klinischer Befund.** Sehr große, im Röntgenbild eine ganze Lungenseite *vollständig* einnehmende *Sacklungen* bei *Erwachsenen* sind ziemlich *selten*. (Je ein Fall von DEHIO, NEISSER, RUCKENSTEINER und HÖRTNAGL, eigene Beobachtung.) In den meisten Fällen wird, wie aus dem pädiatrischem Schrifttum hervorgeht (AURNHAMMER und KOLLMAN, HÜNERMANN und SIEVERS, LANDÉ), bei einer derartigen Lungenmißbildung schon frühzeitig im Säuglingsalter durch Kreislaufstörungen oder hinzugetretene Infekte der Tod erfolgen. — Während bei Säuglingen mit einer ausgedehnten Sacklung fast immer Blausucht und schwere *Atemnot* besteht, sind später, soweit man das nach den wenigen Beobachtungen im Alter von 12 bis 45 Jahren sagen kann, die *Beschwerden*, auch dann wenn eine *ganze* Lungenseite von der Sacklung eingenommen wird, *auffällig gering*. Die Atemnot und Blausucht sind durch den mehr oder weniger vollständigen Ausfall eines unter Umständen erheblichen

Teiles der respiratorischen Oberfläche und weiter auch durch die in einigen Fällen vorhandene Verdrängung des Herzens bedingt. Der Kranke mit einer eine ganze Lungenseite ausfüllenden und mit erheblicher Verlagerung des Herzens nach der gesunden Seite einhergehenden Sacklung, über den RUCKENSTEINER berichtet, merkte lediglich, daß er bei stärkeren Anstrengungen in seinem Berufe als Schlosser und bei Bergtouren kurzatmig wurde. Eine Frau mit einer Sacklung von etwas geringerer Größe (DEHIO) bekam nur *vorübergehend* nach körperlichen Anstrengungen wie Tennisspielen und *auch ohne* besondere Ursache *bedrohliche* Zustände mit starker Atemnot. Diese dürften, wie DEHIO annimmt, durch Blähung der Sacklungen infolge Ausbildung eines Ventiles hervorgerufen sein. Sie bildeten sich jedesmal wieder nach einiger Zeit vollständig zurück, so daß die Frau, z. B. später ohne besondere Schwierigkeiten eine normale Geburt überstand. Nur ein 42jähriger Kranker (NEISSER) hatte über dauernden Husten mit reichlichem dickem Auswurf und Kurzatmigkeit zu klagen, was ihn jedoch nicht hinderte, schwere körperliche Arbeiten zu verrichten. — Eine *Verschlimmerung* der Kurzatmigkeit bei diesen Kranken mit einer großen Sacklung soll dann erfolgen, wenn eine Bronchitis hinzutritt (RUCKENSTEINER). *Klinisch* findet man wie bei einem ausgedehnten Pneumothorax *hypersonoren Klopfeschall* über einer ganzen Lungenseite mit *leisem* oder aufgehobenem Atemgeräusch. Auch der *röntgenologische* Befund entspricht im wesentlichen dem bei einem Pneumothorax. — Die auch wegen der verschiedene Therapie durchzuführende **Differentialdiagnose** zwischen Sacklung und einem in solchen Fällen *spontan* entstandenen Pneumothorax ist schwierig. Bei einer Beobachtung über längere Zeit spricht ein *unveränderter* Röntgenbefund *gegen* Pneumothorax und *für* Sacklung. Denn ob tatsächlich ein Pneumothorax, wie behauptet wird (MEYER, WIELE) jahrelang in gleicher Größe bestehen kann, scheint mir nach unseren Erfahrungen bei Personen mit einem Spontanpneumothorax und bei den Kranken, die wegen einer Lungentuberkulose mit einem künstlichen Pneumothorax behandelt werden, unwahrscheinlich. In manchen Fällen, wie z. B. bei der letzten Beobachtung von WIELE, der bei einem Kranken das Bestehen eines Spontanpneumothorax über 20 Jahre vermutet, hat es sich vielleicht doch, wie man nach den Beschwerden und dem Röntgenbild vermuten kann, um eine Sacklung, an die man wegen ihres seltenen Vorkommens nicht gedacht hat, gehandelt. Erfolgt eine Wiederentfaltung der Lungen, wie sie SCHREIBER bei einem vermutlich jahrelang bestehenden kompletten einseitigen Pneumothorax nach wiederholtem Abpunktieren innerhalb 3 Wochen sah, so hat es sich natürlich nicht um eine Sacklung, sondern um einen Pneumothorax gehandelt. Eine *sichere* Entscheidung zwischen diesen beiden Möglichkeiten kann man dann treffen, wenn es gelingt, durch Anlegen eines diagnostischen Pneumothorax das Vorhandensein eines vorher nicht entfalteten Pleuraraumes wahrscheinlich zu machen. Das ist, wie RUCKENSTEINER zeigen konnte, durch den röntgenologischen Nachweis der Pleura visceralis und durch Beobachtung des in dem bronchiektatischen Hohlraumes herrschenden Druck sehr wohl möglich. Bei Punktion einer die ganze Lungenseite einnehmenden Sacklung fand RUCKENSTEINER anfangs, so lange die Nadel nämlich in der Pleurahöhle lag, einen *negativen* Druck und nach Durchstoßung einer auch im Röntgenbild erkennbaren, der Nadelspitze aufliegenden Membran einen *positiven* Druck. Auch mit Hilfe der *Thorakoskopie* wird vermutlich der

Nachweis, ob es sich um eine Sacklung oder Pneumothorax handelt, möglich sein. Außerdem kommt differentialdiagnostisch eigentlich nur eine *Zwerchfellhernie*, eine *Relaxatio diaphragmatis* und der CHILADITISCHE *Symptomenkomplex* in Frage. Der Nachweis von Darmschlingen ist jedoch klinisch und röntgenologisch ohne weiteres möglich.

*Komplikationen* sind, wie bei den anderen, weniger ausgedehnten Formen der Sacklung, zumal wenn es sich um eine offene handelt, durch Entzündung der den Hohlraum auskleidenden Schleimhaut möglich. Eine solche tritt aber bemerkenswerterweise, soweit die bisherigen Erfahrungen zeigen, in erheblichem Maße nicht sehr häufig ein.

Als Beispiel für eine *ausgedehnte* Sacklung bringe ich folgende eigene Beobachtung.

Der damals *11jährige Kr.* wurde vor einem Jahre uns wegen blassen Aussehens zur Untersuchung überwiesen. Er klagte über etwas *Husten* mit wenig morgendlichem *Auswurf*. Die Mutter gab an, daß er mit 3 Jahren Masern durchgemacht habe und 1 Jahr später wegen einer ungewöhnlich verlaufenden *Lungenzündung* in ein Krankenhaus eingewiesen worden sei. — Blaß aussehender untergewichtiger Junge. Es besteht keine Atemnot, keine Blaufärbung der Lippen und keine Ödeme. Körpertemperatur nicht erhöht. Die *Herztöne* sind an normaler Stelle zu hören und rein. 92 regelmäßige Pulse in der Minute. Der symmetrisch gebaute *Brustkorb* läßt gleichmäßige Atemexkursionen erkennen. Über der linken Lunge ist der physikalische Befund regelrecht. Rechts findet sich dagegen vorne und hinten *tympanitischer Klopfeschall*. Das *Atemgeräusch* war rechts auf dem Rücken nur *leise* und vorn überhaupt *nicht zu hören*. Rasselgeräusche bestanden nicht. Das Blutbild bietet keine Besonderheit, der Hämoglobingehalt und die Zahl der Erythrocyten sind nicht herabgesetzt. Im Urin ergab die Essigsäureprobe eine deutliche Trübung, im Sediment fanden sich vereinzelte Leukocyten und Epithelien.

Nach dem *klinischen* Befund mußte man in erster Linie an einen spontan entstandenen *Pneumothorax* denken. Die *Röntgendurchleuchtung* schien diese Annahme zu bestätigen. Die rechte Lungenseite war nämlich gegenüber der linken abnorm strahlendurchlässig. Das rechte Zwerchfell stand 2 Querfinger höher als das linke und war weniger beweglich. Das normal große *Herz* schien etwas nach links verlagert zu sein. Der vom Conus pulmonalis gebildete Bogen am linken Herzrand war besonders ausgeprägt. Es fiel auf, daß am rechten Herzrand eine besonders ausgiebige und schnellende *Pulsation* bestand, wie man sie sonst an dem Herzrand auf der Seite eines Pneumothorax sieht und die dabei wohl darauf zurückzuführen ist, daß die Lunge die Ausdehnung des Herzens während der Diastole gewissermaßen nicht dämpft. Der Durchleuchtungsbefund der linken Seite bot keine krankhafte Besonderheit. — Die *Röntgenaufnahme* ließ nun aber noch weitere Einzelheiten auf der rechten Lungenseite erkennen, wonach es zweifelhaft wurde, ob die abnorme Strahlendurchlässigkeit durch einen Pneumothorax und nicht vielmehr durch eine große *Sacklung* verursacht wurde (Abb. 12). In einem etwa 2 cm breiten Gebiet, das parallel dem Mittelschatten vom Ober- bis ins Unterfeld verlief, war nämlich deutlich *Lungenzeichnung* erkennbar. Ein Hilusschatten war jedoch auch auf der Aufnahme nicht zu sehen. Weiter fanden sich in den lateralen Partien des Oberfeldes fleckig-streifige Kalkschatten, die wie auch Aufnahmen im schrägen Durchmesser zeigte, der Thoraxhinterwand eng benachbart sind. Offenbar handelt es sich dabei um eine Pleuraschwarte mit Kalkeinlagerungen. Diese Schwarte setzt sich nach unten in einen etwa federkiel-dicken Streifenschatten fort, der weiter in eine den rechten Komplementärraum und die seitlichen Partien des rechten Unterfeldes einnehmende Verschattung übergeht. Ein etwas dünnerer Streifenschatten geht von der Zwerchfellmitte aus und verläuft nach oben und medial. Auf Aufnahmen im ersten schrägen Durchmesser war dieser Streifenschatten als eine nach vorn konvex gewölbte Linie bis ins Oberfeld zu verfolgen. Im übrigen war auf der rechten Lungenseite keine Zeichnung erkennbar. Die Struktur der Rippen kam besonders deutlich zur Darstellung, so wie es auch bei einem ausgedehnten Pneumothorax der Fall ist. Auf der *linken* Lungenseite war nach der Röntgenaufnahme die Zeichnung zwar etwas dick, im übrigen aber normal.

Nach der Röntgenaufnahme konnte man nunmehr mit ziemlicher Sicherheit annehmen, daß auf der rechten Seite neben einem entfalteten, aber auch medial verdrängten Unterlappen ein großer unterteilter lufthaltiger Hohlraum vorlag. Die Verschattung des rechten Komplementärtraumes und der der seitlichen Brustwand anliegende Streifenschatten machten das Bestehen einer verdickten *Pleura visceralis* an regelrechter Stelle wahrscheinlich. Danach kann es sich aber nicht um eine Luftansammlung im entfalteten Pleuraraum handeln, sondern um einen oder mehrere gashaltige Hohlräume, die den ganzen Mittel- und Oberlappen einnehmen, mit anderen Worten um eine große Sacklunge.

Eine Bestätigung dieser Annahme brachten 1 Jahr später angefertigte Röntgenaufnahmen, als der Junge wegen Verschlimmerung des Hustens mit vermehrtem Auswurf,

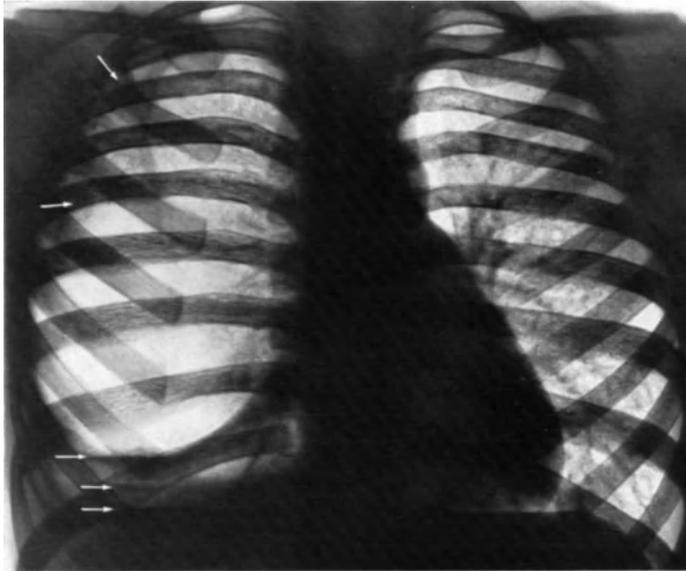


Abb. 12. Sacklung bei 11jährigem Kinde. Waagerechte Pfeile: Sekretspiegel. Schräge Pfeile: Pleura parietalis mit Kalkeinlagerung.

die nach einem ohne Wissen des Arztes bei ungünstiger Witterung durchgemachtem Lager aufgetreten war, zur Untersuchung kam. Gegenüber der ersten Untersuchung hatte sich der Röntgenbefund jetzt nur insofern geändert, als am Grunde der vermuteten Hohlraumbildungen drei mit Lagewechsel verschiebliche, halbmondförmige Verschattungen, und zwar in verschiedener Höhe festgestellt werden konnten. Bei dieser Flüssigkeit handelt es sich offenbar um ein Exsudat als Folge der aufgeflackerten Bronchitis, die auch auf die Sacklung übergriffen hat.

Nachträglich wurde nun auch bekannt, daß es zu einer früheren Zeit, als der gleiche Röntgenbefund wie bei unserer ersten Untersuchung bestand, bei einer Punktion aufgefallen war, daß der Stempel der Spritze spontan herausgedrückt wurde, und daß bei entfernter Spritze entsprechend den Atemzügen Luft durch die Kanüle nach außen entwich. Das ist aber nur möglich, wenn entweder ein Spannungspneumothorax bestanden hat, wogegen der weitere Verlauf und eine erhebliche Verlagerung des Herzens sprach oder wenn, was ich annehmen möchte, die Nadel nicht im Pleuraraum, sondern in der mit einem Bronchus in Verbindung stehenden Sacklung gelegen hat. Unter diesen Bedingungen mußte bei der Expiration Luft auch aus der Nadel entweichen. Die Punktion wurde wegen der immerhin dabei möglichen Gefährdung durch eine Infektion nicht wiederholt, da bei dem bis jetzt guten Zustand des Jungen ein therapeutisches Eingreifen nicht notwendig war.

## VI. Die Therapie der Waben- und Sacklunge.

Bei der Verschiedenheit des klinischen Bildes der einzelnen Formen der Waben- und Sacklunge muß auch die Therapie eine wechselnde sein. Nicht komplizierte Waben- und Sacklungen machen, da Beschwerden fehlen, und auch nicht einzutreten brauchen, eine Behandlung überflüssig. Natürlich wird man die Betroffenen auf die besondere Gefährdung, die für sie eine banale Bronchitis bedeutet, hinweisen. Nur vereinzelt (MELCHIOR) wird auch bei einer unkomplizierten Cyste die Operation empfohlen, da die bei zunehmendem Wachstum der Cysten drohenden Komplikationen die Gefahren einer später vielleicht doch notwendigen Operation vergrößern.

Bestehen jedoch Erscheinungen einer Bronchiektasie mit chronischer eitriger Bronchitis, so muß man bei der Wabenlunge und Lungencyste, soweit sie günstig gelegen sind und die Ausdehnung der krankhaften Lungenveränderungen nicht zu groß ist, an eine chirurgische Therapie denken. Diese besteht in der *Exstirpation* der wabig veränderten Lungenpartien und der Cyste. Sie ist von DANIEL und JEZOVICZ, KRAMPF, SAUERBRUCH u. a. empfohlen. Auch MÖLLER berichtet über Ausheilung einer apfelgroßen Cyste nach Operation. Wegen der Gefahr eines Empyems rät KRAMPF (3) jedoch erst dann zur Exstirpation, wenn die Pleura eventuell durch eine vorausgehende Operation verwachsen ist. Kommt es bei Vereiterung der Höhlen zu einem dem Lungenabsceß ähnlichen Bild, so wird anfangs eine *Punktion* und *Drainage* erforderlich sein. Die endgültige Ausheilung gelingt erfahrungsmäßig aber erst dann, wenn auch die Cystenwand entfernt ist. Bei Perforation in den Pleuraraum ist erst das Empyem und ein eventuell vorhandener Spontanpneumothorax zu behandeln.

Wie bei einer Bronchiektasie überhaupt (BRAUER, UNVERRICHT u. a.) sind auch bei einer Wabenlunge und Lungencyste die Erfolge der *Kollapstherapie* durch Anlegung eines Pneumothorax oder Ruhigstellung des Zwerchfelles nur vorübergehend. Ein endgültiger Kollaps der Waben ist, wie eine von WEISS mitgeteilte Beobachtung zeigt, offenbar nicht möglich. Übrigens blieb auch die bei diesem Kranken versuchte *Röntgenbestrahlung* ohne Erfolg. Eine wesentliche *Besserung* kann dagegen bei einer Wabenlunge die *Entknochung der Brustwand* bringen (KRAMPF, SAUERBRUCH). Auch eine *Plombierung* wird, wie man nach den Erfahrungen bei Bronchiektatikern annehmen kann, in manchen Fällen in Frage kommen.

Im allgemeinen wird man sich mit der auch bei den anderen Formen der Bronchiektasie üblichen *symptomatischen* Behandlung begnügen müssen. Tritt bei einer auf die ganze Lunge *ausgedehnten Wabenlunge* die *Herzinsuffizienz* in den Vordergrund, so hat sich natürlich die Behandlung gegen diese zu richten. Bei der Bekämpfung bedrohlicher Zustände hat sich, wie ich auf Grund einer entsprechenden Beobachtung sagen möchte, neben Strophanthin und Digitalis längere Zeit fortgesetzte *Sauerstoffatmung* bewährt. Bei einer *offenen Sacklunge* mit Ventilmechanismus und den Erscheinungen wie bei einem Spannungspneumothorax kann das *Absaugen von Luft* vorübergehend wesentliche Erleichterung bringen (AURNHAMMER). Hierbei hat man aber darauf zu achten, daß bei der Punktion nicht ein Pneumothorax, der zu einer weiteren Verschlimmerung führen würde, entsteht.

Die nicht sehr ausgedehnten Formen der Wabenlunge haben, da sie sich nur in seltenen Fällen weiter ausbreiten und da sie beim Bestehen einer Bronchitis quoad vitam *nicht mehr* als andere Bronchiektatiker gefährdet sind, eine günstigere *Prognose* als die Kranken mit einer ausgedehnten Wabenlunge, bei denen es zu einer immer stärkeren Belastung des Herzens kommt. Bei ihnen muß gegenüber dem auch *ohne* äußere Schädigungen *fortschreitenden* Lungenprozeß eine kausale Therapie machtlos sein. Trotzdem ist die Erkennung gerade dieser Form besonders wichtig, damit nicht durch unzweckmäßige Maßnahmen (Einweisung in Lungenheilstätten) eine zusätzliche, vermeidbare Gefährdung dieser Kranken erfolgt.

Die Beschreibung der Wabenlunge, der Lungencyste und der Sacklunge zeigt, daß es bei diesen in der Mehrzahl der Fälle aus der *gleichen* Ursache entstandenen Lungenveränderungen zu einem sehr *wechselvollen Krankheitsbild* kommen kann. Dieses wird wesentlich davon bestimmt, ob eine *Komplikation* eintritt, wodurch es überhaupt erst zu einer Krankheit kommt, und ob dabei die Erscheinung von seiten einer entzündlichen *Lungenveränderung* oder von seiten eines *Versagens* des *Herzens* in den Vordergrund treten. Wenn auch häufig ein den gewöhnlichen Formen der Bronchiektasie entsprechendes Bild besteht, erscheint trotzdem *auch in der Klinik* ihnen gegenüber die *Abgrenzung* der *Waben-* und *Sacklunge* durch Aufstellung eines *eigenen Krankheitsbildes* entsprechend dem Vorgehen der Pathologen berechtigt.

# V. Paroxysmale Kältehäoglobinurie und ihre Beziehung zu Erkältungskrankheiten<sup>1</sup>.

## Eine theoretische und experimentelle Untersuchung.

Von

**HARALD LOTZE**-Berlin.

Mit 3 Abbildungen.

### Inhalt.

	Seite
Literatur . . . . .	277
Einleitung . . . . .	283
Das Problem der Erkältungskrankheiten im allgemeinen . . . . .	284
Das Problem der paroxysmalen Kältehäoglobinurie als einer besonderen Form von Erkältungskrankheit und ihre Theorien . . . . .	286
Vorgeschichte und Aufnahmebefund eines Falles von paroxysmaler Kältehäoglobinurie	294
Besondere Untersuchungen . . . . .	296
Überblick über die bisherigen Befunde . . . . .	310
Die Vitamin-C-Therapie der paroxysmalen Kältehäoglobinurie und deren experimen- telle Unterbauung sowie theoretische Deutung . . . . .	313
Besprechung der gesamten Befunde, zugleich ein Beitrag zur Theorie der paroxysmalen Kältehäoglobinurie. . . . .	321
Theoretische und praktische Nutzenwendungen für das Problem der Erkältungs- krankheiten. . . . .	330
Zusammenfassung . . . . .	335

### Literatur.

- ABT, FARMER and EPSTEIN: Normal Cevitamic (ascorbic) acid determinations in blood plasma and their relationship to capillary resistance. *J. of Pediatr.* 8, 1 (1936).
- AMMON: Die Bedeutung der Stereochemie in der Physiologie, speziell in der Fermentforschung. *Erg. Physiol.* 37, 366 (1935).
- u. HINSBERG: Bemerkungen zu den Vitamin-C-Bestimmungsverfahren im Urin. *Klin. Wschr.* 1936 I, 85.
- ANSELMINO u. HOFFMANN: Die Ursachen des Icterus neonatorum. *Klin. Wschr.* 1931 I, 97.
- ARMENTANO, BENTSÁTH, BÉRES, RUSZNYÁK u. SZENT GYÖRGYI: Über den Einfluß von Substanzen der Flavongruppe auf die Permeabilität der Capillaren. *Vitamin P. Dtsch. med. Wschr.* 1936 II, 1325.
- ASCHOFF: Das reticulo-endotheliale System. *Erg. inn. Med.* 26, 1 (1924).
- BAADE: Zur Frage der Abhängigkeit von Giftwirkungen vom physikalisch-chemischen Zustand von Zellen. *Arch. f. exper. Path.* 114, 137 (1926).
- BACH, E.: Über die Bestimmung des Katalasegehaltes des Blutes. *Biochem. Z.* 227, 221 (1930).

<sup>1</sup> Aus der II. Medizinischen Universitäts-Klinik der Charité Berlin (Direktor Prof. Dr. G. v. BERGMANN).

- BACH, E. u. E.: Untersuchungen über Katalasewirkung und Glutathiongehalt der roten Blutkörperchen bei anämischen Zuständen. *Biochem. Z.* **236**, 174 (1931).
- u. KORPASSY: Über den Katalase- und Glutathiongehalt der roten Blutkörperchen bei experimentellen Anämien. *Klin. Wschr.* **1931 II**, 2312.
- BARTA u. GÖRÖG: Splenomegalia haemolytica mit paroxysmaler Hämoglobinurie. *Virchows Arch.* **273**, 266 (1929).
- BECKMANN: Die antianämische Wirkung parenteral einverleibter Leberstoffe. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1928**, 331.
- BERGMANN, v.: Funktionelle Pathologie. Berlin: Julius Springer 1936.
- BERSIN: Zur Wirkungsweise des Vitamins C. *Z. angew. Chem.* **1935**, 404.
- BINGOLD: Über Oxydationsvorgänge an der eisenhaltigen Komponente des Hämoglobins. *Klin. Wschr.* **1928 I**, 928.
- Zur Mechanik des Blutfarbstoffabbaues. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1929**, 213.
- Blutfarbstoffvernichtende Bakterien. *Zbl. Bakter. I Orig.* **119**, 97 (1930).
- u. K. BACH: Hämolyseverlust und Virulenzänderung hämolysierender Streptokokken durch Überimpfung auf Hämatinagar. *Zbl. Bakter. I Orig.* **119**, 100 (1930).
- Oxydationssteigernde Wirkung von Blutfarbstoffen. *Biochem. Z.* **227**, 457 (1930).
- Modellversuch zur sichtbaren Darstellung eines biologischen Blutfarbstoffabbaues. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1931**, 389.
- Die Hämatinämie als Symptom der perniziösen Anämie. *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1423.
- Blutstoffwechsel. *Handbuch der allgemeinen Hämatologie*, Bd. 1, 1, S. 601. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1932.
- Bluterstörende Vorgänge in der Niere. *Med. Welt* **1933 I**, 981.
- Die Niere als bluterstörendes Organ. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1933**, 75.
- Über Ursachen und Symptome bei Hämolyse und Hämoglobinurie. *Z. klin. Med.* **126**, 233 (1934).
- Über die Bedeutung von Katalase und Hydroperoxyd für den Blutstoffwechsel. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **177**, 230 (1935).
- BLANCHARD: Sur la pathogénie de l'hémoglobinurie dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique. *Bull. Soc. Path. exot. Paris* **24**, 473 (1931).
- BOCK: Neue Möglichkeiten praktischer Anämiediagnostik. *Münch. med. Wschr.* **1934 II**, 1646.
- BÖGER u. MARTIN: Vitamin C und Blut. *Münch. med. Wschr.* **1935 I**, 899.
- u. SCHRÖDER: Vitamin C und Plasmaeiweißkörper. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 842.
- — Über die Stillung schwerster Blutungen bei allen Formen der hämorrhagischen Diathese und der Hämophilie durch parenterale Zufuhr von C-Vitamin („Cebion Merck“). *Münch. med. Wschr.* **1934 II**, 1335.
- BÜRGER: Über Iso- und Autohämolyse im menschlichen Blutserum. *Z. exper. Path. u. Ther.* **10**, 191 (1912).
- Typischer Fall von Kältehämoglobinurie. *Klin. Wschr.* **1924 I**, 555. *Med. Ges. Kiel*, 13. Dez. 1923.
- Beziehungen zwischen Haut und Nierenfunktion. *Klin. Wschr.* **1925 I**, 283. *Med. Ges. Kiel*, 6. Nov. 1924.
- BURCKHARDT: Über paroxysmale Hämoglobinurie. *Jb. Kinderheilk.* **1903**, 621.
- BURMEISTER: Über paroxysmale Hämoglobinurie und Syphilis; zugleich ein Beitrag zum Problem der Erkältungskrankheiten. *Z. klin. Med.* **92**, 19 (1921).
- Zur Beeinflussung der Kältehämoglobinurie durch unspezifisch wirkende Salzlösungen. *Z. klin. Med.* **92**, 134 (1921).
- DALLDORF and RUSSELL: The effect of cevitamic acid injections on capillary resistance. *J. amer. med. Assoc.* **104**, 1701 (1935).
- DENECKE u. MALAMOS: Über das makrocytäre Blutbild bei der Malaria. *Arch. Schiffs- u. Tropenhyg.* **39**, 51 (1935).
- DONATH: Beiträge zur Lehre von der paroxysmalen Kältehämoglobinurie. *Z. klin. Med.* **52**, 1 (1904).
- u. LANDSTEINER: Über paroxysmale Hämoglobinurie. *Münch. med. Wschr.* **1904 II**, 1590.
- — Über paroxysmale Hämoglobinurie. *Z. klin. Med.* **58**, 173 (1906).
- — Über Kältehämoglobinurie. *Erg. Hyg.* **7**, 184 (1925).
- EBBECKE: Capillarerweiterung, Urticaria und Shock. *Klin. Wschr.* **1923 II**, 1725.

- EHRlich: Über paroxysmale Hämoglobinurie. Dtsch. med. Wschr. 1881 I, 224. — Z. klin. Med. 3, 383 (1881).
- Zur Physiologie und Pathologie der Blutscheiben. Charité-Ann. 10, 136 (1885).
- Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung. Berlin: August Hirschwald 1904.
- Seitenkettentheorie. Jena: Gustav Fischer 1905.
- u. MORGENROTH: Über Hämolyse. Berl. klin. Wschr. 1899 I, 481.
- ERNST: Die Capillaren des Menschen. Neue deutsche Klinik, Bd. 13, S. 64. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1935.
- EUFINGER u. GAETGENS: Über die Einwirkung des Vitamin C auf das pathologisch veränderte weiße Blutbild. Klin. Wschr. 1936 I, 150.
- FAHRÆUS: The suspension-stability of the blood. Acta med. scand. (Stockh.) 55, 1 (1921).
- FISCHER: Über Änderungen des Gefäßtonus im Kohlensäuresolbad. Z. physik. Ther. 45, 266 (1933).
- Über die Einwirkung des CO<sub>2</sub>-Bades auf den Gefäßtonus. 7. Tagg dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 1934. Ref. Z. Kreislaufforsch. 26, 369 (1934).
- FISCHER-WASELS: Die Entstehung der Entzündungsleukocyten und die Grenzen der anatomischen Methode. Klin. Wschr. 1928 II, 2037, 2085.
- Beiträge zur pathologischen Physiologie der Entzündung. Frankf. Z. Path. 42, 1 (1931).
- Die funktionellen Störungen des peripheren Kreislaufs. Frankf. Z. Path. 45, 1 (1933).
- GABBE: Über Vorkommen und Bedeutung löslicher Schwefelverbindungen in den Blutkörperchen. Klin. Wschr. 1929 II, 2077.
- u. KIRCHBERG: Beziehungen zwischen Ascorbinsäurespiegel des Blutes und Resistenz der Hautcapillaren. 23. Tagg nordwestdtsch. Ges. inn. Med. 1936. Ref. Dtsch. med. Wschr. 1936 II, 1525.
- GÄNSLEN: Über die Durchlässigkeit der Haargefäßwand beim Menschen. Münch. med. Wschr. 1922 I, 263.
- Die Blasenmethode — eine Funktionsprüfung auf Ödembereitschaft resp. Ödemtorpidität. Münch. med. Wschr. 1922 II, 1176.
- Der Einfluß veränderter Nahrung auf den periphersten Gefäßabschnitt. Klin. Wschr. 1927 I, 786.
- Der feinere Gefäßaufbau gesunder und kranker menschlicher Nieren. Erg. inn. Med. 47, 275 (1934).
- GRAFE u. MÜLLER: Beiträge zur Kenntnis der paroxysmalen Hämoglobinurie. Arch. f. exper. Path. 59, 97 (1908).
- GRAM: Les hématoblastes dans l'anémie pernicieuse. C. r. Soc. Biol. Paris 83, 714 (1920).
- GRUND: Die Anamnese. Leipzig 1932.
- HANNEMA and RYTMA: Some investigations into a case of paroxysmal haemoglobinuria. Lancet 1922 II, 1217.
- HARRIS, LEWIS and VAUGHAN: Haemoglobinuria and urticaria from cold occurring singly or in combination; observations referring especially to the mechanism of urticaria with some remarks upon RAYNAUD's disease. Heart 14, 305 (1929).
- HERMANN u. ROHRER: Zur Kolloidtheorie der Hämolyse. Arch. f. exper. Path. 107, 192 (1925).
- HIJMANS VAN DEN BERGH: Untersuchungen über die Hämolyse bei paroxysmaler Hämoglobinurie. Berl. klin. Wschr. 1909 II, 1251, 1609.
- HIRSCH: Über Nierenkrankheiten und über Nierenkranke im Felde. SCHJERNINGS Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege 1914—1918, Bd. 3 (Innere Medizin), S. 539. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1921.
- HOCHWALD: Die Rolle reduzierender Substanzen bei der hyperergischen Reaktion. Klin. Wschr. 1936 I, 894.
- HÖBER u. MOND: Physikalische Chemie der Blutkörperchen-Sedimentierung. Klin. Wschr. 1922 II, 2412.
- HOFF u. KELS: Über paroxysmale Kältehämoglobinurie. Dtsch. Arch. klin. Med. 160, 177 (1928).
- JAENSCH: Therapeutische „Nachreifung“ von Differenzierungsstörungen der Kiefer- und Zahnentwicklung bei archicapillären Kretinen mit Ausblicken auf das Kropfproblem. Parodontium 1934, 1.
- Jugendarzt und vorbeugende Entwicklungsfürsorge. Jungarzt 1935, 161.

- JAENSCH u. GUNDERMANN: Methode und praktische Grundlagen einer kapillarmikroskopischen Reifungskontrolle bei Kindern. *Kinderärztl. Prax.* **1934**, 77, 128.
- u. RUPPEL: Kapillarmikroskopische Untersuchungen an Lippenschleimhaut und Nagelfalz bei Parodontose. *Dtsch. Zahnärztl. Wschr.* **1936 I**, 385.
- u. ZELLER: Konstitution, Entwicklungsdiagnose, Entwicklungshemmung und Rasse. *Ber. internat. Kongr. Bevölkerungswiss.* **1935**.
- JEDLIČKA: Wesen der paroxysmalen Hämoglobinurie. *Ref. Kongreßbl. inn. Med.* **13**, 449 (1920).
- Bedeutung des Cholesterins bei der paroxysmalen Hämoglobinurie. *Ref. Kongreßbl. inn. Med.* **22**, 228 (1922).
- JUSATZ: Eine neue einfache Methode der quantitativen Bestimmung der Blutkatalase. *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1188.
- BERSIN u. KÖSTER: Das Verhalten von Ascorbinsäure und Glutathion beim immunisierten Tier. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1419.
- KAFKA: Taschenbuch der praktischen Untersuchungsmethoden der Körperflüssigkeiten bei Nerven- und Geisteskrankheiten. Berlin: Julius Springer 1927.
- KATZ u. LEFFKOWITZ: Die Blutkörperchensenkung. *Erg. inn. Med.* **33**, 266 (1928).
- KAZNELSON: Beobachtungen über paroxysmale Kälte-hämoglobinurie und Kälteikterus. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **138**, 46 (1922).
- KLEINSORGEN u. JUSATZ: *Dtsch. landw. Presse* **1931**, 585. Zit. nach JUSATZ.
- KLEMPERER, G.: Hämaturie und Hämoglobinurie. *Neue deutsche Klinik*, Bd. 4, S. 371. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1936.
- KOLLATH: Versuche zur Systematisierung der Avitaminosen und Vitamine. *Med. Klin.* **1933 I**, 143, 237.
- Experimentelle Analyse der Avitaminosen. *Dtsch. med. Wschr.* **1933 I**, 410.
- Die biologische Wirkung der Vitamine und ihre Reihenfolge. *Naturwiss.* **1933**, 537.
- Wie wirken die Vitamine? Ein Versuch einer einheitlichen Darstellung. *Med. Klin.* **1933 II**, 1231.
- Theoretische und praktische Folgerungen aus der modernen Vitaminforschung. *Med. Welt* **1933 II**, 1525.
- Vorschlag zu einem natürlichen System der Vitamine auf Grund ihrer Korrelation. *Z. Vitaminforsch.* **2**, 266 (1933).
- Vom Leben ohne Sauerstoff und von der Bedeutung des sauerstoffungesättigten Zustandes des Protoplasmas. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1809.
- u. GIESECKE: Über ein Verfahren, die Entstehung von Reticulocyten bei Ratten zu studieren. *Klin. Wschr.* **1933 I**, 231.
- KROKIEWICZ: Über paroxysmale Hämoglobinurie. *Wien. klin. Wschr.* **1911 I**, 487.
- KUMAGAI u. NAMBRA: Weitere Beiträge zur Kenntnis der paroxysmalen Hämoglobinurie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **156**, 257 (1927).
- LANG u. BRAUN: Untersuchungen über einen Fall von paroxysmaler Marschhämoglobinurie und Hämaturie. *Z. klin. Med.* **118**, 374 (1931).
- LEFFKOWITZ: Die Blutkörperchensenkung. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1936.
- LICHTMANN: Über Erfolge mit Lebertherapie bei einem Falle von paroxysmaler Kälte-hämoglobinurie. *Med. Klin.* **1930 I**, 735.
- LINDBOM: Klinische und serologische Studien bei einem Falle von paroxysmaler Kälte-hämoglobinurie. *Z. klin. Med.* **79**, 147 (1914).
- LINZENMEIER: Die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen und ihre praktische Bedeutung. *Münch. med. Wschr.* **1923 II**, 1243.
- LOTZE: Über die Wirkung aus Rinderleber dargestellter Stoffe auf Anämien verschiedener Art bei parenteraler Zufuhr. *Inaug.-Diss.* Greifswald 1928.
- Blutkörperchensenkungsreaktion bei Pneumothorax artificialis. *Beitr. Klin. Tbk.* **85**, 275 (1934).
- Unspezifische Infekttherapie. *Med. Welt* **1936 I**, 479, 631.
- Paroxysmale Kälte-hämoglobinurie und Vitamin C. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 941.
- u. THADDEA: Die experimentelle Meerschweinchen-Diphtherie-Intoxikation und ihre unspezifische Beeinflussung durch körpereigene Substanzen. *Klin. Wschr.* **1936 II**, 1512.
- LUPU, NICOLAU et BRAUNER: Observation sur un cas d'hémoglobinurie paroxystique. *Bull. Soc. méd. Hôp. Bucarest* **10**, 53 (1928).

- MACKENZIE: Bericht über einen Fall von paroxysmaler Kältehäoglobinurie. Virchow-Hirsch' Jber. **14**. Bericht für das Jahr 1879, Bd. 2, S. 206. 1880.
- Notes on the mechanism of paroxysmal hemoglobinuria. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **22**, 278 (1925).
- Paroxysmal hemoglobinuria. A review. Medicine **8**, 159 (1929).
- Paroxysmal hemoglobinuria. J. clin. Invest. **7**, 27 (1929).
- MALAMOS: Das rote Blutbild bei Lebererkrankungen. Dtsch. Arch. klin. Med. **177**, 209 (1935).
- MATSUO: Über die klinischen und serologischen Untersuchungen der paroxysmalen Häoglobinurie, zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der Isolysine. Dtsch. Arch. klin. Med. **107**, 335 (1912).
- MERTENS: Qualitative und quantitative Bestimmung des Bilirubins. Handbuch der allgemeinen Hämatologie, Bd. 2, 1, S. 619. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1933.
- Farbstoffe des Serums. Handbuch der allgemeinen Hämatologie, Bd. 2, 2, S. 923. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1934.
- MEYER: Die Häoglobinurien. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 6, 1. Hälfte (Blut und Lymphe), S. 586. Berlin: Julius Springer 1928.
- u. EMMERICH: Über paroxysmale Häoglobinurie. Ref. 80. Verslg dtsch. Naturforsch. Ärzte Köln 1908. Münch. med. Wschr. **1908 III**, 2153. — Dtsch. Arch. klin. Med. **96**, 287 (1909).
- MORO u. NODA: Paroxysmale Häoglobinurie und Hämolysen in vitro. Münch. med. Wschr. **1909 I**, 545.
- MÜLLER, F. v.: Diskussionsbemerkung in Sitzg Ges. Morph. u. Physiol. München, 12. Jan. 1909. Ber. Berl. klin. Wschr. **1909 I**, 232.
- O.: Die Kapillaren der menschlichen Körperoberfläche in gesunden und kranken Tagen. Stuttgart: Ferdinand Enke 1922.
- u. HEIMBERGER: Über die Entstehung des runden Magengeschwürs. Dtsch. Z. Chir. **187**, 33 (1924).
- u. HÜBNER: Über Hypertonie. Dtsch. Arch. klin. Med. **149**, 31 (1925).
- u. PARRISIUS: Die Blutdruckkrankheit in Schwaben. Stuttgart: Ferdinand Enke 1932.
- MULLI: Die Oxydations- und Reduktionsprozesse des Organismus vom Standpunkt der Theorie der Redoxpotentiale. Theorie und Praxis in der Medizin, 1936 (10 B). S. 409.
- NORDMANN: Kreislaufstörungen und pathologische Histologie. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1933.
- Die Exsudation unter normalen und pathologischen Bedingungen nach mikroskopischen Kreislaufbeobachtungen an Säugetieren im ultravioletten Licht. 7. Tagg dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 1934. Ref. Z. Kreislaufforsch. **26**, 366 (1934).
- Kreislaufstörungen und Zellstoffwechsel. Med. Klin. **1934 II**, 1216.
- Referat über Flüssigkeitswechsel bei Kreislaufstörungen. 27. Tagg dtsch. path. Ges. Rostock 1934. Klin. Wschr. **1934 II**, 1004.
- u. RÜTHER: Über die Bedingungen der Leukodiapedese. Virchows Arch. **279**, 45 (1931).
- PONFICK: Über Häoglobinämie und ihre Folgen. Berl. klin. Wschr. **1883 I**, 389.
- OPPENHEIMER: Einführung in die allgemeine Biochemie. Leiden: A. W. Sijthoff's Uitgeversmaatschappij N. V. 1936.
- PRICE-JONES: Red cell diameters in one hundred healthy persons and in pernicious anaemia: The effect of liver treatment. J. of Path. **32**, 479 (1929).
- PRINGSHEIM: Paroxysmale Häoglobinurie. Med. Klin. **1912 II**, 2049.
- Über die Beeinflussung des häoglobinurischen Anfalles durch Cholesterin. Münch. med. Wschr. **1912 II**, 1757.
- REICHEL: Blutkörperchensenkung. Wien: Julius Springer 1936.
- RICKER: Mesothorium und Gefäßnervensystem nach Beobachtungen am Kaninchenohr. Strahlenther. **5**, 679 (1914).
- u. GÖRDELER: Gefäßnerven, Tuberkel und Tuberkulinwirkung nach mikroskopischen Untersuchungen des Bauchfelles beim lebenden Kaninchen und in Flächenpräparaten. Z. exper. Med. **4**, 1 (1916).
- u. REGENDANZ: Beiträge zur Kenntnis der örtlichen Kreislaufstörungen. Virchows Arch. **231**, 1 (1921).
- Pathologie als Naturwissenschaft. Relationspathologie. Berlin: Julius Springer 1924.

- RICKER: Die Methode der direkten Beobachtung der lokalen Kreislaufstörungen und die Verwertung pathologisch-anatomischer Befunde in den Kreislauforganen für die Pathologie derselben. *ABDERHALDENS Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. VIII, Teil I, 1. Hälfte, S. 509.* Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1924.
- Pathophysiologie als Naturwissenschaft. *Dtsch. med. Wschr.* **1936 II**, 1393.
- RIEHL u. RISAK: Zur Pathogenese der Kälteurticaria und ihrer Zusammenhänge mit der paroxysmalen Hämoglobinurie. *Z. klin. Med.* **124**, 29 (1933).
- RISAK: Zur Frage der paroxysmalen Hämoglobinurie. *Z. klin. Med.* **111**, 472 (1929).
- ROESSLE: Die Bedeutung der Anamnese für den Pathologen. *Münch. med. Wschr.* **1931 I**, 1.
- Die geweblichen Äußerungen der Allergie. *Wien. klin. Wschr.* **1932 I**, 609, 648.
- Allergie und Pathergie. *Klin. Wschr.* **1933 I**, 574.
- ROSENBAUM: Zur Lehre von der periodischen Hämoglobinurie. *52. Verslg dtsch. Naturforsch. Ärzte 1879. Ref. Dtsch. med. Wschr.* **1879 I**, 613.
- Fall von periodischer Hämoglobinurie. *Virchow-Hirsch' Jber.* **15**. Bericht für das Jahr 1880, Bd. 2, S. 212. 1881.
- ROSENTHAL: Über eine neue Form von paroxysmaler Hämoglobinurie. *Z. klin. Med.* **119**, 449 (1932).
- ROSIN: Beitrag zur Lehre von der paroxysmalen Hämoglobinurie. *Verh. dtsch. Kongr. inn. Med.* **1910**, 454.
- RUSKA: Über die biologische Bedeutung der Wasserstoffsperoxydbildung und der Katalase. *Erg. Physiol.* **34**, 253 (1932).
- SALÉN: Studien über die Kältehämoglobinurie. *Acta med. scand.* **11**, Suppl., 1 (1925).
- Der kausale Zusammenhang zwischen Lues und Kältehämoglobinurie. *Acta med. scand. (Stockh.)* **62**, 521 (1925).
- Zum Mechanismus der bei Kältehämoglobinurie vorkommenden WASSERMANNschen Reaktion. *Acta med. scand. (Stockh.)* **62**, 558 (1925).
- Zum Begriffe „Haemoglobinuria paroxysmalis“. Bericht über einen „atypischen“ Fall intermittierender, echter Hämoglobinurie. *Acta med. scand. (Stockh.)* **66**, 566 (1927).
- Beitrag zur Kenntnis über Verlauf und Prognose der Kältehämoglobinurie. *Acta med. scand. (Stockh.)* **75**, 612 (1931).
- SCHELLONG: Untersuchungen über Marschhämoglobinurie; ihre Beziehungen zur Kältehämoglobinurie und orthostatischen Albuminurie. *Z. exper. Med.* **34**, 82 (1923).
- Die paroxysmalen Hämoglobinurien. *Enzyklopädie der klinischen Medizin. Spezieller Teil. Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe, Bd. 2, S. 595.* Berlin: Julius Springer 1925.
- SCHMIDT: Untersuchungen über das Verhalten der Niere bei Hämoglobinausscheidung. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **91**, 225 (1907).
- SCHULTEN: Das Blutbild der perniziösen Anämie in Leberremission. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **172**, 28 (1932).
- u. MALAMOS: Über Veränderungen der roten Blutkörperchen bei Lebererkrankungen. *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1338.
- SCHULTZER: Studies on capillary resistance I. Lowered resistance due to vitamin C deficiency and other conditions in hospitalized patients. *Acta med. scand. (Stockh.)* **81**, 113 (1934).
- Studies on capillary resistance II. Decrease of capillary resistance in patients on gastrointestinal diet, especially ulcer diet, and its response to vitamin C (from hips). *Acta med. scand. (Stockh.)* **83**, 544 (1934).
- Studies on capillary resistance III. Improbability of C avitaminosis as etiological factor in peptic ulcer. *Acta med. scand. (Stockh.)* **83**, 555 (1934).
- SCHUMM: Die spektroskopische und spektrographische Untersuchung des Blutes. *Handbuch der allgemeinen Hämatologie, Bd. 2, 1, S. 585.* Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1933.
- SCHURIG: Über die Schicksale des Hämoglobins im Organismus. *Arch. f. exper. Path.* **41**, 29 (1898).
- STEFF, KÜHN u. SCHROEDER: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung. Stuttgart: Ferdinand Enke 1936.
- STICKER: Erkältungskrankheiten und Kälteschäden, ihre Verhütung und Heilung. Berlin: Julius Springer 1915.
- TANNENBERG: Über die Kapillartätigkeit. *Verh. dtsch. path. Ges.* **1925**, 374.

- TANNENBERG: Experimentelle Untersuchungen über lokale Kreislaufstörungen. Frankf. Z. Path. **31**, 173 (1925).
- Das RICKERSche Stufengesetz über die Wirkungsweise lokal angewandter Reize. Frankf. Z. Path. **31**, 182 (1925).
- Die Stase, zugleich Untersuchungen über die Entstehungsbedingungen eines Kollateralkreislaufes. Frankf. Z. Path. **31**, 285 (1925).
- Die Leukozytenauswanderung und die Diapedese der roten Blutkörperchen. Frankf. Z. Path. **31**, 351 (1925).
- u. DEGENER: Über Entzündung bei Ausschaltung des Nervensystems durch Lokalnarkotika. Frankf. Z. Path. **31**, 385 (1925).
- u. MÖLLER: Die Herkunft der Entzündungszellen bei der traumatischen Entzündung an der Froschzunge (COHNHEIMScher Versuch). Frankf. Z. Path. **44**, 72 (1933).
- TÖRÖK, HEDRY u. NEUFELD: Ascorbinsäure und Blutkatalase. III. Hormonale Beziehungen. Klin. Wschr. **1935 I**, 673.
- u. NEUFELD: Ascorbinsäure und Blutkatalase. Klin. Wschr. **1934 II**, 1205.
- — Ascorbinsäure und Blutkatalase. II. Die Ermittlung des C-Vitamindefizits. Klin. Wschr. **1934 II**, 1816.
- VEIL u. BUCHHOLZ: Der Komplementschwund im Blute. Klin. Wschr. **1932 II**, 2019.
- WEIL et STIEFFEL: Influence du réchauffement sur le pouvoir hémolytique du plasma et du sérum des hémoglobinuriques. C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 1560 (1925).
- — Etude analytique et critique de la réaction de DONATH et LANDSTEINER. Sang **1**, 123 (1927).
- — Essai de classification de l'hémoglobinurie „a frigore“. Bull. méd. **1928**, 471.
- WESTERGREN: Die Senkungsreaktion. Erg. inn. Med. **26**, 577 (1924).
- Sv. Läkartidn. **1928 II**, 1249, 1290. Übersichtsreferat ohne Literatur zit. nach REICHEL.
- WICHELS: Über den Antigencharakter individuumeigener Erythrocyten und seine klinische Bedeutung. Z. klin. Med. **102**, 484 (1925).
- WIDAL, ABRAMI et BRISSAUD: L'autoanaphylaxie. Son rôle dans l'hémoglobinurie paroxystique. Semaine méd. **1913**, 613.
- — — Recherches sur l'hémoglobinurie paroxystique „a frigore“. C. r. Soc. Biol. Paris **75 II**, 429 (1913).
- — — Recherches expérimentales sur l'autocolloïdoclasie à frigore. C. r. Soc. Biol. Paris **173**, 207 (1921).
- WINTERNITZ: Contributo alla conoscenza dell'emoglobinuria parossistica a frigore. Minerva med. **1930 II**, 680.
- WITEBSKY: Zur Frage der paroxysmalen Hämoglobinurie. Klin. Wschr. **1928 I**, 20.

## Einleitung.

Im Winter 1935 fand in unserer Klinik ein Kranker mit paroxysmaler Kältehämoglobinurie Aufnahme, der insofern besonderes Interesse beanspruchte, als er im Gegensatz zu den meisten bekannt gewordenen Fällen von paroxysmaler Kältehämoglobinurie eine negative WASSERMANN-Reaktion aufwies. Wir machten es uns zur Aufgabe, unter Zugrundelegung von Erfahrungen, die wir bereits früher an zwei Erkrankungsfällen von paroxysmaler Kältehämoglobinurie gesammelt hatten, diesen Patienten besonders sorgfältig durchzuuntersuchen, um tiefere Einblicke in das Wesen der paroxysmalen Kältehämoglobinurie und damit auch Anhaltspunkte für eine erfolgreiche Therapie zu gewinnen. Das auffallendste Ergebnis war dabei — dies sei kurz vorweggenommen — die Möglichkeit einer Kupierung der Anfälle durch parenterale Verabfolgung von Vitamin C und einer Beeinflussung der DONATH-LANDSTEINERschen Reaktion durch Vitamin C „in vivo“ und „in vitro“, Befunde, über die wir in einer vorläufigen Mitteilung zu Beginn des Jahres 1936 bereits kurz berichteten.

Die Tatsache, daß unsere Untersuchungen über den Rahmen reiner Kasuistik hinausgehend grundlegende Fragen der paroxysmalen Kältehämoglobinurie im

besonderen und der Erkältungskrankheiten im allgemeinen berühren, rechtfertigt es unseres Erachtens, daß wir zu den Problemen dieser Formen des Erkrankens — mit den Erkältungskrankheiten beginnend — eingehender Stellung genommen und uns mit dem sehr reichhaltigen Schrifttum über die paroxysmale Kälte-hämoglobinurie auseinandergesetzt haben, um anschließend über unsere eigenen Erfahrungen und Untersuchungen sowie über ihre Bedeutung für die Theorie der paroxysmalen Kälte-hämoglobinurie und der Erkältungskrankheiten zu berichten.

### **Das Problem der Erkältungskrankheiten im allgemeinen.**

Eines der interessantesten medizinischen Probleme sind ja zweifellos die Erkältungskrankheiten, sei es, daß sie uns als Erkrankungen „sui generis“ — mit einer beachtlichen Vielfältigkeit der Erscheinungsformen —, sei es, daß sie uns lediglich als Wegbereiter anderer schwererer Krankheiten entgegentreten. Sie stellen die verbreitetste Form des Erkrankens dar, die wir überhaupt kennen, denn sie befallen alljährlich Millionen von Menschen in der ganzen Welt, und wohl kein Mensch bleibt je während seines Lebens von ihnen verschont. Aus dieser beispiellosen Verbreitung erhellt gleichzeitig ihre überragende soziale und wirtschaftliche Bedeutung, bedingt doch keine andere Krankheit soviel Ausfall an Arbeit und soviel Belastung des Volksvermögens.

So kann es nicht wundernehmen, wenn man schon frühzeitig versucht hat, das Rätsel dieser „banalen Krankheit“ zu klären, über deren Ursachen die mannigfachsten Vorstellungen herrschten, wie sie unter anderem in STICKERs Monographie anschaulich zum Ausdruck kommen. Dem kritischen Betrachter wird rückschauend sicher die Tatsache auffallen, wie unverhältnismäßig lange sich entgegengesetzte Anschauungen wie die, daß Erkältung lediglich ein Problem der Durchnässung bzw. Abkühlung sei oder daß alle Formen der Erkältungskrankheiten als bakteriologisches Problem aufgefaßt werden müßten, gehalten haben.

Das größte „Massenexperiment“ in dieser Beziehung, der Weltkrieg, hat eindeutig gezeigt, daß selbst unter den ungünstigsten Verhältnissen auch eine besonders hochgradige Durchnässung oder Abkühlung niemals gleichbedeutend ist mit einer daraus geradezu bedingungslos entstehenden Erkältungskrankheit. Im Gegenteil, wir müssen den verschiedensten Berichten vorurteilsfreier Ärzte entnehmen, daß die Widerstandsfähigkeit gegen mehr oder minder große Nässe- und Kälteschäden gerade bei den Frontsoldaten außerordentlich hoch war und mit Gewöhnung an mangelnden Witterungsschutz zunahm.

Nicht anders ist es mit der Auffassung der Erkältung als Problem einer bakteriellen Invasion, haben uns doch gerade die Erfahrungen der letzten Jahre gelehrt, daß das Geschehen beim Infekt weit komplizierter ist als man früher angenommen hatte, und daß es noch zahlreicher anderer Faktoren — neben dem Bakterium — bedarf, damit überhaupt eine Krankheit zustande kommt, wobei klimatische Faktoren vertiefter anzusehen sind als „gutes“ und „schlechtes“ Wetter.

Versuche an Menschen und nicht zuletzt Selbstversuche, die von zahlreichen Forschern vorgenommen wurden, vermochten bisher das Problem der Erkältungskrankheiten einer endgültigen Lösung kaum näherzubringen; sie brachten aber auch die Erkenntnis, daß auch bei dieser Erkrankungsform das Körperliche

eng mit dem Seelischen gekoppelt ist, wie das schon auf Grund von schlichter Erfahrung angenommen werden mußte. So ist es ja beispielsweise eine bekannte Erscheinung, daß selbst abgehärtete Menschen, die bei einer sie seelisch belastenden Veranlassung — etwa bei einem Begräbnis — einer Durchnässung oder Durchkühlung ausgesetzt werden, viel leichter mit Erkältungserscheinungen reagieren, während sie sonst — etwa auf Jagd oder in Ausübung eines anderen „Lieblingssportes“ — eine auffallende Widerstandsfähigkeit gegenüber Nässe- und Kälteschäden und damit ganz allgemein gegenüber jeder Form von „Erkältungen“ zeigen. Wir selbst konnten bei einem größeren Menschenkollektiv anlässlich von Übungen im Freien die Erfahrung machen, daß die Personen, die dabei völlig in den ihnen gestellten Aufgaben aufgingen, trotz stärkster Durchnässung und Abkühlung — bei stundenlangem Aufenthalt im Regen und Stehen im Wasser — fast ausnahmslos nicht erkrankten, während von den Personen, bei denen vielleicht nicht nur infolge der Witterungsunbilden eine gewisse Abneigung und Unlustgefühle gegenüber den Übungen bestanden, ein beachtlich hoher Hundertsatz mit Erkältungserscheinungen ärztliche Behandlung aufsuchte.

Hier haben wir vielleicht die Brücke zu den eben geschilderten Erfahrungen aus dem Weltkriege, wo der vor schwerste Aufgaben gestellte Frontsoldat im Bewußtsein der großen auf ihm lastenden Verantwortung und unter der zwingenden Suggestion der überragenden Wichtigkeit ständiger Einsatzbereitschaft „Unlustgefühle“ der vorher geschilderten Art überhaupt nicht aufkommen ließ und so eine oft ans Wunderbare grenzende Widerstandsfähigkeit gerade gegenüber Nässe- und Kälteschäden zeigte, also nicht nur abgehärtet — im Sinne von „trainiert“ —, sondern gerade auch seelisch widerstandsfähig war. Zugleich gibt uns ein derartiges ungewolltes Experiment, wie ich es auf Grund eigener Erfahrungen eben beschrieb, auch Aufschluß über den Grund des Mißlingens zahlloser Modellversuche, denn die seelische Einstellung etwa eines Forschers, der sich freiwillig und bewußt der Einwirkung von Zugluft aussetzt, um eine Erkältung hervorzurufen, ist eine wesentlich andere als die eines Menschen, der sich etwa unter sonst gleichen äußeren Bedingungen nur unter Zwang irgendeiner unangenehmen Aufgabe mit Unlustgefühlen unterzieht.

Der Nestor der inneren Medizin, F. v. MÜLLER wies schon vor langer Zeit darauf hin, daß vielleicht die *paroxysmale Kältehämoglobinurie* geeignet wäre, nähere Aufschlüsse über das Zustandekommen einer Erkältung zu vermitteln, ist sie doch geradezu buchstäblich eine Erkältungskrankheit, an der sich wie an einem Modell die einzelnen Phasen in ihrem Ablauf bis zur eigentlichen Erkrankung verfolgen lassen müßten. Den im Hinblick auf die vorhergehenden Ausführungen scheinbar berechtigten Einwand, daß gerade bei der paroxysmalen Kältehämoglobinurie von einer Abhängigkeit von psychischen bzw. nervösen Momenten doch nicht die Rede sein könnte, können wir von vornherein insofern nicht als stichhaltig ansehen, als ja bei dieser Erkrankung zweifellos ein Äquivalent des psychischen Faktors in Gestalt einer besonderen „nervösen Bahnung“ wohl schon konstitutionell gegeben sein muß; ich werde darauf später noch zurückkommen. Es ist erstaunlich, daß F. v. MÜLLERs Vorschlag niemals aufgegriffen und zum Gegenstand experimenteller Untersuchungen gemacht worden ist. Bei Durchsicht der wirklich reichhaltigen, größtenteils kasuistischen

Veröffentlichungen vergangener Jahre und Jahrzehnte kann man jedenfalls feststellen, daß niemals im Zusammenhang mit der paroxysmalen Kältehäoglobinurie das Erkältungsproblem besprochen wird; die einzige Ausnahme — soweit wir die Literatur überblicken können — macht lediglich eine Arbeit von BURMEISTER, in der eigens auf derartige Zusammenhänge Bezug genommen wird.

Die Mehrzahl der bekannt gewordenen Fälle von paroxysmaler Kältehäoglobinurie ist durch eine positive WASSERMANNsche Reaktion gekennzeichnet, während nur ein verschwindend kleiner Teil der Fälle eine negative Komplementreaktion zeigt. Vielleicht liegt es in dieser Eigenart begründet, daß man die paroxysmale Kältehäoglobinurie kaum jemals als Modell für die Erkältungskrankheiten experimentell benutzt hat, muß es doch außerordentlich fraglich erscheinen, ob derartige Fälle mit positiver WASSERMANN-Reaktion — bei denen man also von vornherein mit zwei ätiologischen Größen, statt mit nur einer als gegeben zu rechnen hat — überhaupt geeignet gewesen wären, das Erkältungsproblem einer Lösung näherzubringen. Wir glaubten jedenfalls mit Recht annehmen zu dürfen, daß zur Klärung einer der allerdings seltenen Fälle von paroxysmaler Kältehäoglobinurie mit negativer WASSERMANN-Reaktion wesentlich geeigneter wäre; aus diesem Grunde haben wir auch unter den drei Fällen von paroxysmaler Kältehäoglobinurie, die wir selbst im Laufe der Jahre beobachten konnten, den einzigen mit negativer WASSERMANN-Reaktion ausgewählt, um an ihm einige theoretisch und praktisch wichtige Fragen näher zu untersuchen.

Eine kurze *Schilderung der wichtigsten Symptome der paroxysmalen Kältehäoglobinurie und der zur Zeit vorherrschenden Theorien über ihre Entstehung* sei der Darstellung unseres Krankheitsfalles vorausgeschickt.

### **Das Problem der paroxysmalen Kältehäoglobinurie als einer besonderen Form von Erkältungskrankheit und ihre Theorien.**

Bei Kranken, die an einer paroxysmalen Kältehäoglobinurie leiden, steht *im Vordergrund des klinischen Bildes* die im Anschluß an eine Abkühlung unter Temperaturanstieg und Frösteln bzw. Schüttelfrost erfolgende *Entleerung eines dunkelbraunroten trüben Urins*; während die Temperatur sehr schnell wieder zur Norm zurückkehrt, kann die Ausscheidung von verändertem Hämoglobin längere Zeit anhalten (24 Stunden und länger).

*Subjektiv* wird bei einem solchen Anfall oft eine ganze Skala der verschiedensten Empfindungen durchlaufen, angefangen mit starkem Kältegefühl sowie allgemeiner Müdigkeit und Abgeschlagenheit und aufgehört mit Übelsein, Erbrechen, Kopfschmerzen sowie Schmerzen in der Nierengegend, in den Gliedmaßen und in der Rückenmuskulatur bzw. im Kreuz.

*Objektiv* ist vor allem das Auftreten teils fleckenhafter, teils flächenhafter umschriebener blauroter Verfärbungen, die unter Umständen als urticaria-ähnliche Quaddeln und Ausschläge imponieren können, um so mehr beachtenswert, als bekanntlich *Voraussetzung* für eine paroxysmale Kältehäoglobinurie ein *erheblicher Grad von Vasomotorismus* (mit entsprechenden Symptomen auch in der anfallsfreien Zeit, vor allem mit lokalen Gefäßstörungen) ist.

Das Herz zeigt während des Fiebers eine beschleunigte Aktion (und dementsprechend ist auch der Puls beschleunigt); nur bei ganz schweren Anfällen mit kollapsartigen Zuständen ist die Aktion verlangsamt, und der Blutdruck pflegt dann erniedrigt zu sein, während er sonst normal ist.

Von den Abdominalorganen erfahren Leber und Milz insofern eine Veränderung, als wenige Stunden nach dem Anfall meist eine deutliche Vergrößerung festzustellen ist, die von der Ausdehnung der Blutzerstörung — der auch das Auftreten eines hämolytischen Ikterus entspricht — abhängt.

Der *dunkelbraunrote trübe Urin*, der während des Anfalls nur in geringer Menge entleert wird, gibt sehr stark positive Eiweiß- und Blutproben. Der gelöste Blutfarbstoff läßt sich spektroskopisch als *Oxyhämoglobin* bzw. — bei auch nur kurzem Stehen des Urins an der Luft — als *Methämoglobin* nachweisen. Im *Sediment* findet man solche Massen von braunem oder auch gelbem Detritus, daß sich daneben andere korpuskuläre Elemente wie hyaline und granuliert Zylinder, Leukocyten und Epithelien kaum nachweisen lassen. Bei reichlicherer Ausscheidung und Klarerwerden des Urins, d. h. also beim Zurückgehen des oben geschilderten Sedimentbefundes, läßt sich als Symptom des Blutzerfalls Urobilin und Urobilinogen nachweisen.

Im *Blut* wird *fast regelmäßig gelöster Blutfarbstoff* gefunden. Diese Hämoglobinämie muß als die eigentliche Ursache der Anfälle (Paroxysmen) der Kältehämoglobinurie angesehen werden. Schon bald, nachdem das freie Hämoglobin seinen höchsten Wert erreicht hat, wird — im Verlauf des Abbaues des freien Hämoglobins zu Bilirubin — der Höhepunkt des Bilirubinspiegels erreicht, der dann schnell wieder zur Norm zurückkehrt. Wenn auch bisher über das cytologische Verhalten des Blutes keine Einstimmigkeit in den Angaben der verschiedenen Autoren herrscht, so läßt sich doch wohl soviel aussagen, daß zunächst im Anschluß an die Kälteeinwirkung eine allerdings geringe Leukocytenzunahme eintritt, daß dann einsetzend mit der nachweisbaren Hämoglobinämie ein Leukocytensturz mit Absinken der Neutrophilen und großen mononukleären Zellen bei relativer Lymphocytose folgt, und daß schließlich Stunden nach dem Einsetzen der Hämoglobinämie eine Leukocytose und Neutrophilie bei relativem Lymphocystensturz nachweisbar ist. Die Eosinophilen, die in der anfallsfreien Zeit angeblich vermehrt vorhanden sind, sollen im Anfall vermindert sein.

Bevor wir auf die Theorien der paroxysmalen Kältehämoglobinurie zu sprechen kommen, müssen wir noch auf *einige praktische, theoretische und experimentelle Fragen und Ergebnisse* eingehen, die für das Verständnis unerläßlich sind.

Den ersten Schritt auf dem Wege zur Klärung der Pathogenese der Kältehämoglobinurie tat ROSENBACH, als er nachwies, daß ein etwa  $\frac{3}{4}$ stündiges *kalttes Fußbad von 15° R* genügte, um bei einem Kranken einen typischen Anfall von paroxysmaler Kältehämoglobinurie auszulösen. Auf diesem — später zum Teil etwas modifizierten — ROSENBACHSchen Versuch fußen alle Studien zur Klärung des pathologischen Geschehens im Anfall. Der nächste Schritt war der EHRLICHsche Versuch, durch den eindeutig erwiesen werden konnte, daß die Hämolyse in den abgekühlten Körperteilen selbst erfolgt, ein Befund, der durch Experimente von BURCKHARDT und von KROKIEWICZ erhärtet wurde,

die als den lokale Hämolyse bewirkenden Faktor das Kältemoment sicherstellten. Den größten Fortschritt bedeutete dann der *Nachweis eines spezifischen Hämolytins im Blute der Hämoglobinuriker* durch DONATH und LANDSTEINER. Dieses Hämolytin ist komplexer Natur, denn es enthält eine thermostabile (Amboceptor) und eine thermolabile (Komplement) Komponente. Die Bindung des Amboceptors an die Erythrocyten, die nur in der Kälte erfolgt, läßt sich wieder lösen, wenn nicht bereits durch Anwesenheit des Komplementes Hämolyse erfolgt ist (MORO und NODA). Nachdem GRAFE und MÜLLER bei einem Kranken hatten zeigen können, daß auf der Höhe eines schweren Anfalls der Amboceptor an die Erythrocyten zwar in genügender Menge gebunden war, daß aber eine Hämolyse infolge Fehlens des Komplementes nicht eintrat, konnten MEYER und EMMERICH und später auch JEDLIČKA den Nachweis führen, daß vorwiegend im Anschluß an einen Anfall, bisweilen aber auch in der Zwischenzeit ein Komplementmangel auftreten kann. Täuschungen in der Auswertung des DONATH-LANDSTEINERSchen Versuches, die durch einen derartigen temporären Komplementmangel hervorgerufen werden könnten, lassen sich dadurch vermeiden, daß man dem System als Komplement Normalserum zusetzt (MEYER und EMMERICH). Auf Einzelheiten des Hämolyseversuches, die zur Vermeidung von Irrtümern wichtig sind, soll weiter unten eingegangen werden; hier sei nur das eine betont, daß bei richtiger Versuchsanordnung sich wohl *in allen Fällen* von echter paroxysmaler Kältehämoglobinurie *das spezifische Hämolytin nachweisen* läßt.

Verwirrend und nur allzu leicht zu Trugschlüssen verleitend ist nun die vorher bereits erwähnte Tatsache, daß in einem außerordentlich hohen Hundertsatz — nach BURMEISTER in 95% — der Fälle von paroxysmaler Kältehämoglobinurie die *WASSERMANNsche Reaktion positiv* ist, und daß in zahlreichen Fällen anamnestisch eine Lues als belastendes Moment nachgewiesen werden kann; BURMEISTER konnte in etwa 30% des ihm vorliegenden Materials eine luische Ätiologie sicherstellen, während MATSUO an seinem japanischen Material von 11 Fällen 7mal eine anscheinend hereditäre *Lues* nachweisen konnte. Damit stimmen MATSUOs weitere Angaben überein, daß bei dem familiären Vorkommen der paroxysmalen Kältehämoglobinurie jedesmal auch eine Lues in der betreffenden Familie einwandfrei nachzuweisen war. Noch komplizierter werden nun die Verhältnisse dadurch, daß DONATH und LANDSTEINER beobachten konnten, daß bei Kranken mit tertiärer Syphilis bzw. Metasyphilis häufig Kältehämolytine nachweisbar sind, ohne daß bei den betreffenden Personen irgendwelche Manifestationen einer paroxysmalen Kältehämoglobinurie auftreten; DONATH und LANDSTEINER gelang dann auch häufig der Nachweis einer „*latenten Hämoglobinurie*“ bei *Luetikern*. Diese drei Feststellungen 1. die positive WASSERMANNsche Reaktion in 95% der Fälle von paroxysmaler Kältehämoglobinurie, 2. die anamnestisch nachweisbare Lues bei zahlreichen Fällen von paroxysmaler Kältehämoglobinurie, 3. die latente Hämoglobinurie bei luisch Erkrankten mußten verständlicherweise die Frage aufkommen lassen, ob und wie weit Zusammenhänge zwischen dem Kältehämolytin einerseits und dem hämolytischen System der WASSERMANN-Reaktion andererseits bestehen. MORO und NODA, MATSUO, BÜRGER und vor allem BURMEISTER haben sich um die Klärung dieses Problems große Verdienste erworben. Das wichtigste Ergebnis aller dieser Untersuchungen ist die Feststellung von BURMEISTER, daß die

*Kältehämolysine allein imstande sind, eine positive WASSERMANNsche Reaktion hervorzurufen*; damit wäre wohl auch der hohe Prozentsatz an positiven WASSERMANN-Reaktionen bei Kranken mit Kältehäoglobinurie, die anamnestisch und klinisch keinen Anhalt und keine Anzeichen für Lues bieten, erklärt. Ganz in diesem Sinne spricht auch eine Beobachtung von JEDLIČKA, bei dessen Patient die zunächst positive WASSERMANN-Reaktion nach einem Anfall negativ und dann — mit Regeneration des Amboceptors — wieder positiv wurde. Auf Grund seiner Versuche stellt BURMEISTER zur Diskussion, ob nicht vielleicht die WASSERMANN-Reaktion eine viel feinere Reaktion auf dieselben Bestandteile des Serums ist als die DONATH-LANDSTEINERSche Reaktion. Allerdings bleibt auch so noch die Frage offen, wie weit die Lues als ätiologischer Faktor bei der Entstehung der paroxysmalen Kältehäoglobinurie wichtig ist, ob nicht gerade in den Fällen von paroxysmaler Kältehäoglobinurie mit einwandfrei luischen Erscheinungen neben dem Kältehämolysin noch Syphilisreagine im Blute sind, und schließlich ob nicht vielleicht das Kältehämolysin oft syphilitischer Herkunft ist.

Nehmen wir zu den bisher geschilderten Befunden noch die zum Teil allerdings widerspruchsvollen Angaben über die Resistenz der Erythrocyten (Resistenz gegenüber mechanischen Schädigungen, Kälte, hypotonischen Kochsalzlösungen, Saponin, Kohlensäure) und über die Hämotropine (Nachweis eines für den Hämoglobinuriker spezifischen Autohämotropins, das vom Isohämotropin getrennt werden kann und das mit dem Autolysin nicht identisch ist) hinzu, so haben wir in kurzen Zügen alle unseres Erachtens wichtigen Ergebnisse der experimentellen und klinischen Untersuchungen angeführt, auf denen die Theorien über die Entstehung der Kältehäoglobinurie bzw. über den Mechanismus der Paroxysmen fußen. Unsere vorstehende Darstellung haben wir mit um so mehr Berechtigung in enger Anlehnung an die wertvolle monographische Abhandlung von SCHELLONG, die kürzeren Darstellungen von G. KLEMPERER und von MEYER sowie nicht zuletzt an die schon mehrfach erwähnten schönen Arbeiten von BURMEISTER gehalten, als die nach Erscheinen der Arbeiten der genannten Autoren bekanntgewordenen Veröffentlichungen keinen wesentlichen Beitrag mehr zur Klärung des Problems der paroxysmalen Kältehäoglobinurie zu bringen vermochten; lediglich dort, wo eine nicht unfruchtbare Kritik oder ein nicht unfruchtbarer Gedanke enthalten ist, finden auch Arbeiten der letzten Jahre in der nachstehenden Auseinandersetzung über die Theorien der paroxysmalen Kältehäoglobinurie entsprechende Berücksichtigung.

Die heute vielleicht am meisten gebrauchte *Erklärung für den Mechanismus* bei der paroxysmalen Kältehäoglobinurie ist die eines *zweiphasischen Geschehens*, das sich zunächst in der Kälte und dann in der Wärme abspielt: 1. die Bindung des im Blute kreisenden Amboceptors an die Erythrocyten erfolgt an den der Abkühlung ausgesetzten Stellen des Körpers; 2. unter der Einwirkung der anschließenden Erwärmung (Körperwärme im Blutkreislauf) erfolgt bei Hinzutreten des Komplements die Hämolyse. In diesem Sinne spricht sowohl der Versuch von EHRlich wie der von MEYER und EMMERICH, wonach nicht allein die Bindung des Amboceptors an die Erythrocyten, sondern auch die Entstehung des Komplements in den der Abkühlung ausgesetzten Körperteilen statthat, während die Hämolyse nur bei Körpertemperatur erfolgt.

Als *Voraussetzung* für diese Vorgänge wird allgemein ein *pathologischer Zustand des Gefäßnervensystems im Sinne vasomotorischer Insuffizienz* angesehen. So glauben DONATH und LANDSTEINER, daß es erst auf dem Boden derartiger Störungen in der Gefäßinnervation zu einer so weitgehenden Temperaturerniedrigung kommen kann, daß eine Wirkung des Lysins ermöglicht wird, und dieser Ansicht schließen sich zahlreiche andere Forscher an (LINDBOM, MEYER und EMMERICH). Wohl die meisten Hämoglobinuriker sind ausgesprochene Vasomotoriker, bei denen sich auch außerhalb der Anfälle alle Anzeichen des Vasomotorismus, beginnend mit Neigung zum Erröten (oder eventuell Erblassen), Dermographismus und urtikariellen Erscheinungen und aufhörend mit lokalen Gefäßstörungen finden.

An Stelle dieser Theorie, die das Hauptgewicht auf das Geschehen in der Haut bzw. in den Gefäßen legt, wird von einzelnen Autoren (z. B. ROSIN) eine *renale Theorie* der Kältehämoglobinurie vertreten, wie sie seinerzeit schon von ROSENBAACH inauguriert wurde. Danach würden die durch Hämolysinbindung infolge Kälteeinwirkung geschädigten Erythrocyten in den Nieren abgefangen, wo ein Teil der Auflösung, ein Teil körnigem Zerfall anheimfällt und so in den Urin übertritt. Ausschlaggebend für seine Auffassung war für ROSIN die Tatsache, daß es ihm niemals gelang, im Serum gelöstes Hämoglobin festzustellen, doch lassen sich gegen seine Theorie zahlreiche Argumente anführen. WINTERNITZ meint, daß gegen die Annahme des Sitzes der Hämoglobinurie im Nierenparenchym die Zunahme des Bilirubintiters im Blute spräche. Darüber hinaus muß es aber heute als eine gesicherte Tatsache gelten, daß zur paroxysmalen Kältehämoglobinurie auch die Hämoglobinämie gehört, und ebenso darf die Möglichkeit eines Blutzerfalls innerhalb der Körpergefäße bei den vielen exakten Beweisen, die dafür sprechen, nicht mehr bestritten werden. BLANCHARD konnte so noch kürzlich bei einer Schwarzwasserfieberleiche — Parallelen zwischen Schwarzwasserfieber und paroxysmaler Kältehämoglobinurie lassen sich ja aus naheliegenden Gründen zwanglos ziehen — durch histologische Untersuchungen den Nachweis führen, daß die Hämolyse intravasculär auftritt, da nicht nur im Lumen der Nierentubuli, sondern auch in den Lebercapillaren zahlreiche Hämoglobinkörnchen nachweisbar waren. So darf man wohl sagen, daß die Niere primär nichts mit dem Auftreten einer Hämoglobinämie bzw. Hämoglobinurie zu tun hat, daß sie aber sekundär beteiligt ist. Da der Eiweißgehalt des Hämoglobinurieharnes höher ist als es seinem Blutgehalte entsprechen würde, da weiterhin während eines „larvierten“ Anfalles kein Hämoglobin, sondern nur Eiweiß chemisch im Urin nachweisbar ist, und da schließlich nach Untersuchungen SCHELLONGS in den braunen Sedimentkörnchen der Anteil des Hämoglobins geringer ist als der des übrigen Eiweißes, muß eine Nierenschädigung vorliegen.

Gegen die Annahme von PONFICK sowie von SCHURIG, LEVY u. a., daß das gelöste Hämoglobin bei seinem Durchtritt durch die Nieren einen hochgradigen Reizzustand und damit eine Nierenschädigung hervorrufe, sprechen neben gewissen Unzulänglichkeiten der Methodik dieser Autoren (Verwendung von artfremdem, lackfarben gemachtem Blut, mehr oder weniger reinen Hämoglobinlösungen und Blutkörperchen auflösenden Substanzen) die Versuche von SCHMIDT und von SCHELLONG, wonach eine schädigende Wirkung arteigenen Hämoglobins bisher nicht bewiesen werden konnte.

Anders steht es mit der *Vorstellung, daß ein und dieselbe Schädigung nicht nur die Hämoglobinämie, sondern auch eine Nierenschädigung bewirkt*. Gestützt wird eine derartige Auffassung durch Versuche von BÜRGER, der durch Unterschenkelstauung und -abkühlung einwandfreie Veränderungen der Nierenfunktion nachweisen konnte, die sich vor allem nach Abnahme der Staubinde durch steiles Absinken der Harnsekretionskurve und in einigen Fällen auch durch leichte Albuminurie manifestierten. Wenn es sich bei diesen Erscheinungen nicht um einen cutorenenalen Reflex handeln sollte, der die Nierenfunktion eben im Sinne verminderter Sekretion und leichter Albuminurie über die Vasomotoren beeinflußt, dann bliebe zur Erklärung noch immer die Möglichkeit, daß allein die Stauung und Abkühlung Veränderungen des Blutes eben in dem betreffenden Bezirk bewirken, die dann sekundär bei dem Durchtritt des veränderten Blutes durch die Nieren deren Funktion beeinflussen. Damit wäre die Rolle der Nieren im Geschehen der paroxysmalen Kältehämoglobinurie dahingehend geklärt, daß reflektorisch ausgelöste renale Zirkulationsstörungen sowohl die Oligurie wie die überwiegende Eiweißausscheidung während des Anfalls bedingen (SCHELLONG) und daß die Nieren an der Hämolyse selbst nicht beteiligt sind.

Neben diesen Theorien (cutovasale, renale, cutorenale Theorien) hat sich die „*spleno-hepato-renale Theorie*“ französischer Autoren keine Anerkennung verschaffen können, da nach den bisher vorliegenden Untersuchungsergebnissen mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit angenommen werden kann, daß Leber und Milz bei der paroxysmalen Kältehämoglobinurie wie auch sonst nur in den Prozeß des intravasculären Blutzerfalls miteingeschaltet sind.

HIJMANS VAN DEN BERGH stellte auf Grund von Resistenzversuchen an Erythrocyten (verminderte Resistenz gegenüber  $\text{CO}_2$ ) die Theorie auf, daß es beim Hämoglobinuriker infolge Abkühlung eines Körperteils zu vasomotorischen Störungen und dadurch zu einer Stauung mit  $\text{CO}_2$ -Überladung käme, die ihrerseits das Hämolysin aktiviere. Während HANNEMA und RYTMA sowie KROKIEWICZ sich dieser Vorstellung anschließen, kommt MACKENZIE auf Grund eigener Versuche zu einer Ablehnung.

Eine von den bisher geschilderten Anschauungen sehr stark abweichende Vorstellung von der Kältehämoglobinurie macht sich SALÉN. Nach ihm ist charakteristisch für das Blut der Kältehämoglobinuriker die Instabilität gewisser kolloidaler Bestandteile gegen Kälte; die betreffenden Bestandteile finden sich in der Blutflüssigkeit in Form eines polydispersen kolloiden Systems und sind mit großer Wahrscheinlichkeit zu den Globulinen zu rechnen; in der Kälte wird ihre Beschaffenheit im Sinne einer Dispersitätsverminderung verändert, die je nach dem Grade der Temperaturherabsetzung verschieden groß ist; die bei der Abkühlung des Blutes eintretenden kontinuierlichen Dispersitätsveränderungen sind für den Prozeß der Sensibilisierung maßgebend. Vielleicht spricht im Sinne einer derartigen „*Kolloidtheorie*“ auch ein von diesem Autor beschriebener Fall von paroxysmaler Hämoglobinurie, bei dem nicht durch Abkühlung, wohl aber durch parenterale Eiweißinjektionen Anfälle von Hämoglobinurie ausgelöst werden konnten. So nehmen ja auch WEIL und STIEFFEL an, daß die DONATH-LANDSTEINERSche Reaktion Ausdruck der Blutfragilität sei und daß sie nicht spezifisch für die Kältehämoglobinurie ist. SALÉN faßt

die Kältehämoglobinurie selbst als Störung im normalen Blutwechsel auf, die hauptsächlich oder ausschließlich den Mechanismus des Vorgangs betrifft, der normalerweise die Ausmusterung der alternden Zellen aus der Blutbahn zu vollziehen hat; in zweckdienlicher Weise besorgt das kaltesensibilisierende Agens die elektive Ausmusterung der älteren Blutzellen. Wir hätten also nach SALÉNS Theorie mit einer infolge der Abkühlung eintretenden Sensibilisierung eines in den physiologischen Prozeß der Blutmauserung eingreifenden Agens zu rechnen.

Derartige Vorstellungen leiten über zu der Auffassung der Kältehämoglobinurie als einer *Anaphylaxieerscheinung*, wie sie von WIDAL und seinen Mitarbeitern vertreten wird. Diese Autoren glauben auf Grund der Ähnlichkeit zwischen dem Anfall der Hämoglobinurie, bei dem sie Leukocytensturz, Blutdrucksenkung und Gerinnungsbeschleunigung des Blutes feststellten, und dem anaphylaktischen Shock, daß bei der paroxysmalen Kältehämoglobinurie durch die Kälte eine Dissoziierung des normalerweise im Blutplasma im Gleichgewicht stehenden Komplexes Komplement-Amboceptor-Antihämolysin mit Schaffung eines autoanaphylaktischen Zustandes stattfindet, der für die hämoklasische Krise und die Hämoglobinurie verantwortlich zu machen sei.

Bis zu einem gewissen Grade könnten die Befunde von HOFF und KELS in diesem Sinne verwertet werden, die *zwei Phasen* im Ablauf der paroxysmalen Kältehämoglobinurie unterscheiden: *I. Phase = sympathicotönisch*, mit Blutdrucksteigerung, Anstieg des Fiebers, Leukocytose, Neutrophilie bis Myelocytose, Lymphocyten-, Eosinophilensturz, acidotischer Verschiebung der Alkalireserve, Blutzuckersteigerung, Hämoglobinämie und Hämoglobinurie; *II. Phase = parasymphaticotönisch*, mit Abfall des Blutdrucks, Fieberabfall, Leukocytensturz, relativer Lymphocytose und Eosinophilie, Rückgang der Azidose und des Blutzuckeranstiegs, Abfall der Hämoglobinurie und Hämoglobinämie; während Cholesterin und NaCl im Blut schwanken, sollen Harnmenge, Kochsalzkonzentration und H-Ionenkonzentration der Höhe der Hämoglobinurie parallel gehen. Auch RISAK fand Leukocytose (nach 2 Stunden höchste Werte) mit Linksverschiebung und Verminderung der Lymphocytenwerte.

Gegen die Auffassung der Paroxysmen der Kältehämoglobinurie als „kolloidoklasischer Shock“ wenden sich LUPU, NICOLAU und BRAUNER, die bei ihren Versuchen folgende Feststellungen machten: 10 Minuten nach Eintauchen in Eiswasser Leukopenie und noch während des dann folgenden Schüttelfrostes wieder normale Verhältnisse; Anstieg der Erythrocyten von 4,5 auf 5,9 Millionen im Schüttelfrost, Ansteigen des Verhältnisses Albumin : Globulin von 1,3 auf 3,0. Der paroxysmale Anfall kann kein anaphylaktischer Shock sein, denn die Hämoglobinurie beginnt schon 5 Minuten nach Beginn des Versuches, verstärkt sich dann nach und nach, und erst nach 50 Minuten setzt der Frost ein; in diesem Augenblick hat das Verhältnis Albumin : Globulin seinen höchsten Wert von 3,0 erreicht als Zeichen einer Störung im kolloidalen Gleichgewicht; so ruft die Hämoglobinurie den kolloidoklasischen Shock hervor und nicht umgekehrt.

Ein *abschließendes Urteil* über diese recht komplizierten Verhältnisse lassen die vorstehend skizzierten Untersuchungsergebnisse *noch nicht* zu; dazu bedürfte es erst noch der in kürzesten Zeitabständen durchgeführten Untersuchungen des Blutes, des Blutdrucks und anderer für den Shock wichtigen Faktoren.

Immerhin ergeben sich aber auch so noch weitere Beziehungen vor allem zu besonderen Reaktionsformen der Gefäßnerven.

Wenn für HARRIS, LEWIS und VAUGHAN die Beobachtung des gleichzeitigen oder alleinigen Auftretens von Hämoglobinurie und Urticaria infolge Kälteinwirkung Veranlassung gibt, diese Erscheinungen als Reaktion der Haut auf ein „Dermolysin“ aufzufassen, welches sich in der Kälte an die Haut bindet und in der Wärme dann zum Auftreten der urtikariellen Reaktion führt (normalerweise in der Haut vorkommender histaminähnlicher Stoff?), oder wenn RIEHL und RISAK auf Grund des Papaverineffektes die Kälteurticaria als Erkrankung vorwiegend der Gefäße, die Hämoglobinurie als Erkrankung vorwiegend des nervösen Apparates auffassen, bei denen spezifische Lungenprozesse und Stoffwechselerkrankungen ebenso wie allgemeine Zustandsänderungen im Körper als wegbereitende Ursachen anzusehen sind, dann führen sie damit unbewußt Gedanken von EBBECKE weiter aus, der schon vor Jahren auf Parallelen zwischen dem Überempfindlichkeitsschock, der anaphylaktischen Quaddel und der Urticaria (hier im kleinen dieselben capillären Erscheinungen wie beim Shock im großen) hinwies.

Welche *eigenartigen Beziehungen zwischen Urticaria und Kälteempfindlichkeit* auftreten können, dafür nur ein von uns selbst gut beobachtetes Beispiel: Der Fall betrifft einen sportlich abgehärteten Kollegen, der bis dahin ebenso wie alle seine Familienangehörigen niemals Allergiesymptome gezeigt hatte und bei dem lediglich eine leichte, „larvierte“ Vasolabilität bestand; in dem Frühjahr, als überall die große Raupenplage herrschte, erkrankte er, nachdem er von zahlreichen Raupen im Gesicht und an den Händen berührt worden war, mit einer hartnäckigen universellen Urticaria, die ohne Behandlung allmählich abklang; in demselben Jahr plötzlich Überempfindlichkeit gegen Erdbeeren, Krabben und ähnliche „Allergie-Wecker“, die etwa 1 Jahr anhielt und dann einer Überempfindlichkeit gegen Kälte wich, die so groß war, daß bei dem — wie bereits bemerkt — abgehärteten Kollegen selbst nach kürzestem Baden in sommerlich temperiertem Wasser ein bis zu Frostschauern ansteigendes Kältegefühl mit flächenhafter Blaufärbung der verschiedensten Körperpartien und zwar besonders des Gesichtes sowie der Hände und Füße auftrat, dessentwegen er dann lange Zeit das Baden im Freien unterlassen mußte; war erst das Kältegefühl gewichen und wieder eine normale Durchwärmung erreicht, so trat prompt heftiger Harndrang ein; leider konnten aus äußeren Gründen Untersuchungen, Capillaruntersuchungen usw. während oder im Anschluß an derartige Anfälle nicht durchgeführt werden, doch läßt sich soviel mit Bestimmtheit sagen, daß hier wie bei den Untersuchungen von EBBECKE oder den Fällen von HARRIS, LEWIS und VAUGHAN die abnorme Reaktion der Capillaren, denen ja auch im Mechanismus des anaphylaktischen Shocks eine ganz besondere Bedeutung zukommt, im Vordergrund steht.

Um noch einmal auf die Kältehämoglobinurie selbst und die dabei mitspielenden kolloidchemischen Vorgänge zurückzukommen, so versuchte BURMEISTER speziell den Mechanismus der Hämolysehemmung im Blut des Hämoglobinurikers, wie sie von PRINGSHEIM durch Cholesterinzusatz erzielt werden konnte, klarzustellen; dabei gelang ihm, in Erweiterung der Befunde von PRINGSHEIM, der in einer Verhinderung der Erythrocytensensibilisierung die eigentliche Cholesterinwirkung erblickte, durch gleichartige Versuche mit

Lecithin, Luesleber- und cholesterinisiertem Herzextrakt der Nachweis, daß die hämolyseshemmende Cholesterinwirkung auf einer Ablenkung der Amboceptoren beruht, die sich an die zugesetzten Lipoide und nicht an die Erythrocyten binden. Da nun die Bindung der spezifischen Amboceptoren an die Lipoide auch in der Wärme erfolgen kann, glaubt BURMEISTER, daß die Kälte nicht den im Plasma befindlichen Amboceptor verändert und zur Bindung an die Erythrocytenlipoide geeignet macht, sondern umgekehrt die Erythrocytenlipoide umwandelt und zu Amboceptorreceptoren befähigt. Da weiterhin das Kältehämolysin die Erythrocyten nicht nur der Hämoglobinuriker, sondern auch normaler Menschen im Kälte-Wärmeversuch aufzulösen vermag, liegt der Schluß nahe, daß auch die normalen Erythrocyten den eben für die Hämoglobinurikererythrocyten beschriebenen Veränderungen unterliegen und zur Amboceptorverankerung befähigt werden. In einem gewissen Gegensatz zu BURMEISTER glaubt JEDLIČKA, der eine Vermehrung des Cholesterins im Anfall feststellen konnte, daß das Cholesterin der zerfallenen Erythrocyten das Komplement fixiert — und nicht den Amboceptor ablenkt — und dadurch auch den Anfall kupiert.

Schließlich noch eine kurze Bemerkung zu den Beziehungen der Kältehämoglobinurie zu bestimmten Formen von Erkältungskrankheiten, wie sie sich aus den Untersuchungen BURMEISTERS ableiten lassen. Unterstellt man, daß unter Kälteinwirkung Erythrocyten ebenso wie für die Amboceptoren auch für Toxine angreifbar werden und daß sich diese Kältewirkung auch auf andere Körperzellen erstreckt, so würde man damit vielleicht eine Erklärung dafür haben, warum Bakterien, die bis dahin für ihren Wirt „apathogen“ gewesen sind, im Anschluß an eine „Erkältung“ plötzlich „pathogen“ werden.

### Vorgeschichte und Aufnahmebefund eines Falles von paroxysmaler Kältehämoglobinurie.

Nun zu unserem *eigenen Fall* mit seinen klinischen und experimentellen Besonderheiten:

*Anamnese.* Wenn wir auf die Vorgeschichte ein ganz besonderes Gewicht gelegt haben, so vor allem deswegen, weil wir bei einer Erkrankung wie der paroxysmalen Kältehämoglobinurie, die unseres Erachtens eine ausgesprochene Disposition bzw. gut erfaßbare Noxen voraussetzt, eine besonders reiche Ausbeute an ätiologisch belastenden Momenten zu finden hofften, wie wir sie bei dem größeren Teil der in der uns zugänglichen Literatur niedergelegten Fälle über Kältehämoglobinurie leider vermißten. Mindestens ebenso wichtig wie die eingehende klinische Untersuchung ist ja — worauf G. v. BERGMANN immer wieder mit Nachdruck hingewiesen hat — eine bis ins kleinste gehende, aber nicht im kleinlichen sich verlierende Anamnese, und daß eine derartige hohe Bewertung heute der allgemeinen Einstellung entspricht, beweisen diesbezügliche, gerade in den letzten Jahren wieder erschienene Veröffentlichungen namhafter Autoren (ROESSLE, GRUND u. a.).

*Familienanamnese.* Unser Patient entstammt einer völlig gesunden Familie. Sein Vater, der schon in jungen Jahren graue Haare gehabt haben soll, starb während des deutsch-französischen Krieges (1870/71) an Typhus. Seine Mutter, die nie ernstlich krank war, erreichte ein Alter von 77 Jahren; sie soll schon in *jugendlichem Alter schneeweißes Haar* gehabt haben, *ebenso wie ihre Mutter*, die ohne je krank gewesen zu sein, mit 80 Jahren verstarb. Der einzige Bruder unseres Patienten, der auch immer gesund war, hatte bereits

im Alter zwischen 30 und 40 Jahren völlig weiße Haare; im Alter von 50 Jahren zog er sich eine „Erkältung“ zu und starb an einer im Anschluß daran auftretenden — wie es heißt leichten — Lungenentzündung.

*Eigene Anamnese.* Unser Patient machte nie ernstere Erkrankungen durch, er hatte lediglich von Kindheit an ein schlechtes, künstlich lückenhaftes Gebiß, dabei aber niemals Magenbeschwerden. Schon in der Jugend ohne besondere Anlässe Neigung zu Erröten, die auch heute noch besteht. Mit 30 Jahren erkrankte er zum erstenmal, und zwar an Hexenschuß, der sich dann in der Folgezeit sehr oft wiederholte. Mit 40 Jahren hatte er bereits schneeweiße Haare, dazu eine frische, gesunde Gesichtsfarbe. Im Alter von 45 Jahren heiratete er, die Ehe blieb kinderlos, ohne daß etwa von einer luischen oder gonorrhöischen Erkrankung eines der beiden Ehepartner etwas bekannt wäre. Von 1907—1931 war er als Tiefbauarbeiter beim Untergrundbahnbau beschäftigt. Während sich bis zum Jahre 1927 die Arbeit ausnahmslos in trockenen, normal temperierten Schächten bzw. Stollen abspielte, arbeitete unser Patient von 1927 an auf einer Strecke, wo er in stärkstem Maße der Nässe und Kälte ausgesetzt war; damals fing er an, an den Füßen zu frieren, er hatte leicht „blaue Zehen“, und dieses Frieren nahm dann langsam, aber unaufhörlich zu. Während dieser ganzen Zeit war die Ernährung, entsprechend dem Verdienst, sehr einfach gehalten: Morgens um 6 Uhr zum ersten Frühstück eine Wurststulle und Kaffee (um 7 Uhr Beginn der Arbeit auf dem Bau), um 11 Uhr zum zweiten Frühstück wieder Wurstbrot mit Kaffee, um 15 Uhr zum Mittagessen oft Pellkartoffeln mit Hering bzw. nur Kartoffeln mit Fleisch, Reis, Haferflocken, sehr wenig Gemüse, nur ab und zu einmal Salat und kaum je Obst, abends wieder Wurststullen und Kaffee. Das Essen war also, was unser Patient auch selbst betonte, im allgemeinen sehr einförmig. Als er in den Jahren 1928 bis Ende 1931 mehr verdiente, gewöhnte er sich einen stärkeren Biergenuß — auch gerade in den Ruhepausen zwischen der Arbeit unter Tage — an, und zwar trank er täglich 4—5 Liter Bier, aber kaum jemals Schnaps. Vom Jahre 1932 an zeigte sich neben einer Zunahme des Frierens bei Kälteeinwirkung eine an Intensität zunehmende Blaufärbung der Füße und Hände. Der Patient wurde damals arbeitslos und nahm nur bisweilen Gelegenheitsarbeit an. So arbeitete er im Herbst des Jahres an einem kalten Tag mehrere Stunden auf einem Dach und froh dabei sehr stark an Händen und Füßen; als er dann aus der Kälte im Freien in die Wärme der Stube kam, verspürte er einen heftigen Harndrang und entleerte einen dunkelbraun-schwarzen Urin unter gleichzeitigem leichten Frösteln. Von diesem Tage an bemerkte er jedesmal, wenn er in der Kälte gewesen war und wenn Zehen und Finger durchkühlt und blau geworden waren — d. h. also *nach*, aber *nicht während* der Kälteeinwirkung — diese Verfärbung des Urins, die in der Wärme niemals beobachtet wurde. Allmählich nahm das „Blauwerden“ auch bei leichter Kälte noch zu; die Hände und ein Teil der Unterarme, die Füße und ein Teil der Unterschenkel, Ohren, Nase, Lippen, ja das ganze Gesicht bis zum Hals hinab wurden dunkelblau, so daß sich der Patient bei kühlem Wetter überhaupt nicht mehr ins Freie wagte. Dazu stellte sich dann auch noch eine allgemeine Abgeschlagenheit und Mattigkeit ein, die ihn schließlich in Zusammenhang mit den eben geschilderten Beschwerden zu uns führten.

Befund bei der Aufnahme. 1,71 m großer, 64jähriger Mann in mäßigem Ernährungs- und Kräftezustand (Körpergewicht 59,5 kg); Muskulatur ausreichend, Fettpolster mäßig entwickelt; Haut genügend durchblutet, am Körper blasser als im Gesicht; leicht bläuliche Färbung an Ohren, Nase und Händen; starker Kontrast zwischen der frischen, roten Gesichtsfarbe und dem schlohweißen Haar; Schleimhäute etwas blaß, Lippen bläulich verfärbt; keine Ödeme, keine Exantheme, keine tastbaren Drüsenschwellungen.

*Kopf:* Frei beweglich, keine Druck- oder Klopfschmerzhaftigkeit; Nervenaustrittsstellen o. B. — *Augen:* Lidspalten mittelweit, gleichweit. Pupillen mittelweit, gleichweit rund, reagieren prompt und ausgiebig auf Lichteinfall und Konvergenz. — *Nase und Ohren:* Bis auf eine leichte bläuliche Verfärbung ohne Besonderheiten. — *Mundhöhle:* Zunge feucht, nicht belegt; Gebiß extrem lückenhaft und defekt. — *Rachenorgane:* Tonsillen, Arcus und Uvula frei von krankhaften Erscheinungen. — *Hals:* Keine Drüsenschwellungen, keine Struma. — *Thorax:* Gut gewölbt, hebt sich bei tiefer Atmung ausgiebig und gleichmäßig. — *Lungen:* Grenzen an normaler Stelle, gut verschieblich; Klopfeschall sonor; Atemgeräusch vesiculär, ohne Nebengeräusche. — *Herz:* Dämpfung nicht verbreitert, Spitzenstoß nicht verlagert, nicht hebend; Aktion regelmäßig; Töne rein, II. Aortenton = II. Pulmonalton. — *Puls:* Gut gefüllt, gut gespannt, regelmäßig. — Blutdruck nach

RIVA-ROCCI: 110/60 mm Hg. — *Abdomen*: Weich, gut eindrückbar; Leber überragt den Rippenbogen um 2 Querfinger; Milz nicht sicher vergrößert; Nierenlager frei; Genitalorgane o. B. — *Wirbelsäule*: o. B. — *Extremitäten*: Bis auf eine leichte Kühle der Hände und Füße, die etwas livid sind, kein pathologischer Befund. — *Nervensystem*: Alle normalen Reflexe in normaler Stärke auslösbar, keine pathologischen Reflexe. Vasolabilität. Dermographismus. — *Psyche*: Unverkennbare Züge von Debilität. — *Blut*: WASSERMANN-, SACHS- und KAHN-Reaktion negativ; Blutsenkung (LINZENMEIER) beschleunigt, 15 Minuten; Blutbild: Hämoglobin 47%, Erythrocyten 2340000, Färbeindex 1,0, Leukocyten 4900; Differenzierung: 1 Eosinophiler, 7 Stabkernige, 51 Segmentkernige, 40 Lymphocyten, 2 große Mononukleäre. Anisocytose, Poikilocytose, Makrocytose, Polychromasie. — *Urin*: Eiweiß, Zucker, Urobilin nicht nachweisbar; Urobilinogen nicht vermehrt; Sediment frei von pathologischen Bestandteilen.

Um sonst unvermeidliche Wiederholungen einzuschränken, bringe ich nachfolgend zunächst in einer etwas schematischen Übersicht die Ergebnisse unserer besonderen Untersuchungen, wie sie sich teils zwangsläufig aus der Situation, teils auf Grund theoretischer Erwägungen ergaben; es folgt dann eine kurze Schilderung des Krankheitsverlaufes, der sich wieder eine ausführlichere Darstellung der verschiedensten, aus der besonderen Fragestellung sich ergebenden Versuche im Reagensglas bzw. am Kranken selbst anschließt. Dabei habe ich überall dort, wo es mir angezeigt erschien, auch auf die Befunde der früher von mir beobachteten Fälle von paroxysmaler Kältehämoglobinurie zurückgegriffen: ich glaubte das mit um so mehr Berechtigung tun zu dürfen, als ja gerade einige der früheren Beobachtungen von vornherein maßgeblich für die Einstellung auch zu dem dritten, hier eingehend behandelten Fall waren.

### Besondere Untersuchungen.

Fast sämtliche der nachstehend besprochenen Untersuchungen haben wir sowohl vor wie nach einem Anfall bzw. während eines Anfalls, zum Teil auch in mehrfacher Wiederholung vorgenommen. Die *Provokation der Anfälle* führten wir so durch, daß wir entweder bei kühler Außentemperatur den Patienten am offenen Fenster sitzen und seine Hände einer intensiven Durchkühlung aussetzen ließen, oder eine Abkühlung der Hände oder Füße durch Eintauchen in kühles Wasser (meistens genügte eine Temperatur von 10° C) bewirkten. Anschließend an die sich etwa über eine Viertelstunde erstreckende „Kälteexposition“ wurde der Patient in das wohltemperierte Bett gebracht, wo es dann unter der Wärmeeinwirkung — d. h. also wohl unter dem Wechsel von Kälte zu Wärme — ausnahmslos bald zu einem Anfall kam. Es hat sich immer wieder gezeigt, daß die Abkühlung nur eines Gliedes wesentlich wirksamer ist als die des ganzen Körpers, was wohl darauf zurückzuführen ist, daß im ersten Falle die Abkühlung als solche intensiver erfolgen kann. Ebenso ist der Wechsel von Kälte zur Wärme meistens viel wirksamer als Kälte allein, wofür bei zwei unserer Patienten auch die anamnestischen Erhebungen sprachen.

**A. Blutuntersuchungen.** 1. *DONATH-LANDSTEINERSche Reaktion*. Da als eines der wichtigsten Kriterien für die paroxysmale Kältehämoglobinurie der positive Ausfall der DONATH-LANDSTEINERSchen Reaktion gilt, haben wir diese auch zunächst ausgeführt. Wie schon früher erwähnt, sind unbedingt einige Kautelen zu beachten, damit nicht ein negatives Resultat auf Grund unzulänglicher Methodik vorgetäuscht wird. Wir sind auf Grund der an unseren eigenen Fällen gesammelten Erfahrungen folgendermaßen vorgegangen:

Bei dem Hämoglobinuriker und bei einer normalen Person werden je 10 ccm Blut entnommen und davon

I, je 5 ccm in ein auf 37° C erwärmtes, in warmem Wasser gehaltenes Zentrifugenröhrchen gebracht (Serumgewinnung) und in den Brutschrank gestellt, nach Abscheiden des Serums rasch zentrifugiert, das Serum abpipettiert und davon die Hälfte bei 56° inaktiviert;

II, je 5 ccm in ein auf 37° C erwärmtes, in warmem Wasser gehaltenes Kölbchen mit Glasperlen gebracht (Blutkörperchengewinnung), nach dem Defibrinieren und Filtrieren zentrifugiert, das Serum getrennt und aufbewahrt, die Blutkörperchen 3mal mit auf 37° erwärmter physiologischer NaCl-Lösung gewaschen und davon eine 10%ige Emulsion in NaCl-Lösung hergestellt;

dann werden folgende Reaktionen angesetzt:

(H-Serum = Hämoglobinuriker-Serum; N-Serum = Normal-Serum; dieselben Abkürzungen (H und N) gelten auch für die Blutkörperchen)

0,2 ccm aktives H-Serum  
+ 0,1 ccm physiologische NaCl-Lösung  
+ 0,1 ccm H-Blutkörperchen

0,2 ccm aktives H-Serum  
+ 0,1 ccm physiologische NaCl-Lösung  
+ 0,1 ccm N-Blutkörperchen

0,2 ccm aktives N-Serum  
+ 0,1 ccm physiologische NaCl-Lösung  
+ 0,1 ccm N-Blutkörperchen

0,2 ccm aktives N-Serum  
+ 0,1 ccm physiologische NaCl-Lösung  
+ 0,1 ccm H-Blutkörperchen

0,2 ccm inaktiviertes H-Serum  
+ 0,1 ccm aktives N-Serum  
+ 0,1 ccm H-Blutkörperchen

0,2 ccm inaktiviertes H-Serum  
+ 0,1 ccm aktives N-Serum  
+ 0,1 ccm N-Blutkörperchen

0,2 ccm inaktiviertes N-Serum  
+ 0,1 ccm Meerschweinchenkomplement  
+ 0,1 ccm N-Blutkörperchen

0,2 ccm inaktiviertes N-Serum  
+ 0,1 ccm Meerschweinchenkomplement  
+ 0,1 ccm H-Blutkörperchen

Sämtliche Proben kommen für 5—30 Minuten in Eiswasser und anschließend für 1 bis 2 Stunden in den Brutschrank, dann wird das Ergebnis abgelesen. Als Kontrolle nimmt man dazu noch die gleichen Gemische, nur *ohne* Abkühlung.

Fiel die DONATH-LANDSTEINERSche Reaktion wider Erwarten negativ aus, so wurden die vorstehenden Versuche in folgender *Modifikation* wiederholt: 5 Tropfen Serum + 1 Tropfen 20%ige Blutkörperchenaufschwemmung werden 1/2 Stunde in Eis gehalten, bei etwa 0° abzentrifugiert, zweimal mit eiskalter NaCl-Lösung gewaschen, zum Bodensatz 5 Tropfen aktives, an sich nicht lösendes Menschenserum oder 5 Tropfen NaCl-Lösung + aktives Meerschweinchen Serum (1/2 Tropfen) zugesetzt und dann in den Brutschrank gebracht.

Wir haben so bei unseren Fällen *im anfallsfreien Intervall immer eine positive DONATH-LANDSTEINERSche Reaktion* erzielt, was in Übereinstimmung steht mit der Mehrzahl der in der Literatur niedergelegten Untersuchungsergebnisse.

2. *Komplementreaktion.* Über den Komplementgehalt des Hämoglobinurikerblutes liegen bisher nur wenige Beobachtungen vor, die sich zudem in der Auslegung der Befunde noch widersprechen; während beispielsweise MEYER und EMMERICH glauben, daß trotz Komplementmangel ein Anfall von Hämoglobinurie auftreten kann, vertreten GRAFE und MÜLLER die Ansicht, daß die auch von ihnen beobachtete Komplementverarmung während eines Anfalls eine Schutzwirkung des Organismus sei, der dadurch einen Anfall beendet. Wir haben bei unserem Fall zu wiederholten Malen eine Komplementbestimmung vorgenommen, und zwar gingen wir in Anlehnung an die von VEIL beschriebene *Methodik folgendermaßen* vor: In einem Vorversuch werden Amboceptor und

Normalserum ausgewertet; zum Hauptversuch werden dann folgende Verdünnungen angesetzt:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Serum . . . . .	0,5	0,4	0,3	0,2	0,1	0,09	0,08	0,07	0,06	0,05	0,04	0,03	0,02	0,01
NaCl . . . . .	—	0,1	0,2	0,3	0,4	0,41	0,42	0,43	0,44	0,45	0,46	0,47	0,48	0,49
Amboceptor . . .	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Hammelblutkörperchen 2%ig .	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

Zur Kontrolle sind folgende Verdünnungen erforderlich:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Serum . . . . .	0,5	0,4	0,3	0,2	0,1	0,09	0,08	0,07	0,06	0,05	0,04	0,03	0,02	0,01
NaCl . . . . .	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	0,91	0,92	0,93	0,94	0,95	0,96	0,97	0,98	0,99
Hammelblutkörperchen . . . .	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

Von diesen Kontrollen müssen Röhren 1, 6 und 14 unbedingt bei jedem Versuch mitlaufen, daneben werden zweckmäßigerweise noch zwei Kontrollen, die sonst bei der Amboceptorauswertung mitlaufen, angesetzt, und zwar eine Kontrolle mit 0,5 Amboceptor + 0,5 NaCl-Lösung + 0,5 Hammelblutkörperchen und eine mit 0,5 Hammelblutkörperchen + 1,0 NaCl-Lösung.

Alle Röhren kommen für die Dauer von  $\frac{1}{2}$ —1 Stunde in den Brutschrank und werden dann abgelesen. Der Soll-Titer liegt fast ausnahmslos bei 0,04, d. h. also Röhren 11 ist das letzte, in dem Hämolyse auftritt.

Mit dieser Methode konnten wir bei unserem Hämoglobinuriker *sowohl im anfallsfreien Intervall wie auch während eines Anfalls niemals einen Komplementschwund* nachweisen. Daraus weitere Folgerungen — etwa im Sinne einer Verallgemeinerung unserer Versuchsergebnisse — ableiten zu wollen, wäre um so mehr verfehlt, als ja gerade der Komplementgehalt des Blutes unter gewissen Voraussetzungen großen Schwankungen nicht nur bei verschiedenen Personen, sondern auch bei demselben Individuum unterworfen sein kann, wodurch auch die voneinander abweichenden Versuchsergebnisse verschiedener Autoren ihre Erklärung finden.

3. *Erythrocytenresistenzversuch.* Die Frage einer Resistenzverminderung der roten Blutkörperchen bei der paroxysmalen Kältehäoglobinurie ist immer wieder Gegenstand von Diskussionen gewesen, und neben Autoren, die eine solche Resistenzverminderung nachgewiesen zu haben glauben, stehen andere, die eine normale Resistenz oder gar eine Resistenzhöhung fanden; diese Verschiedenheit der Befunde gilt sowohl für die Resistenzprüfung gegenüber hypotonischen Salzlösungen wie auch gegenüber Saponin und Kohlensäure. Wir

Röhren	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1%ige NaCl-Lösung . .	1,60	1,56	1,52	1,48	1,44	1,40	1,36	1,32	1,28	1,24	1,20	1,16	1,12	1,08
Aqua dest. . . . .	0,40	0,44	0,48	0,52	0,56	0,60	0,64	0,68	0,72	0,76	0,80	0,84	0,88	0,92
Konzentration der NaCl-Lösung in % . . . .	0,80	0,78	0,76	0,74	0,72	0,70	0,68	0,66	0,64	0,62	0,60	0,58	0,56	0,54

wählten für alle unsere Fälle die *Resistenzbestimmung gegenüber hypotonischer NaCl-Lösung*, und zwar bedienten wir uns neben der größeren Methode, bei der frisch entnommenes Blut unvorbehandelt verwendet wird, stets auch der *feineren Methodik*, bei der 1 ccm Blut in 5 ccm 2,5%iger Natr. citric.-Lösung aufgefangen, das Plasma abzentrifugiert und die Erythrocyten dreimal mit 0,85%iger NaCl-Lösung gewaschen werden; von einer solchen Erythrocytenaufschwemmung (etwa 20%ig) werden dann 2 Tropfen jeweils in die NaCl-Lösungen mit fallender Konzentration gebracht, so daß der Versuch also schematisch folgendermaßen aussieht (s. untenstehende Tabelle).

Die Röhrchen werden für 24 Stunden in den Eisschrank gestellt und dann abgelesen. Die Minimalresistenz (d. h. also die NaCl-Konzentration, bei der die Hämolyse gerade beginnt) liegt zwischen 0,48% und 0,46%, die Maximalresistenz (d. h. also die NaCl-Konzentration, bei der die Hämolyse komplett ist) zwischen 0,32% und 0,36%.

Diese Methode, die sich uns beispielsweise beim hämolytischen Ikterus als ein außerordentlich feiner und zuverlässiger Test erwiesen hat, schien uns für die paroxysmale Kältehäoglobinurie schon deswegen besonders geeignet, weil bei ihr — anders als bei anderen Methoden — die Reaktion in der Kälte abläuft, wodurch unseres Erachtens ihre Wirkungsbreite vergrößert wird, wie wir das in Parallelversuchen verschiedentlich beobachten konnten.

*Bei keinem unserer Fälle* — und zwar weder im anfallsfreien Intervall noch bei einem provozierten Anfall — konnten wir *eine über das Maß der physiologischen Variationsbreite hinausgehende Veränderung in der Resistenz der roten Blutkörperchen* nachweisen.

Es kann allerdings auch nicht verschwiegen werden, daß gerade in den letzten Jahren immer wieder Bedenken gegen eine oft fraglos zu weit gehende klinische Auslegung der Erythrocytenresistenzbestimmung „in vitro“ gemacht worden sind; jedenfalls muß es in manchen Fällen — vielleicht auch bei der paroxysmalen Kältehäoglobinurie — fraglich erscheinen, ob die Vorgänge „in vitro“ eine Reproduktion dessen sind, was „intravital“ sich abspielt. Versuche wie beispielsweise die von BAADE zur Frage der Abhängigkeit von Giftwirkungen vom physikalisch-chemischen Zustand von Zellen (in diesem Falle Erythrocyten) mahnen wirklich zu großer Zurückhaltung in der Bewertung unserer doch recht groben Reagensglasversuche.

4. *Blutgruppenbestimmung.* Sehr kurz können wir uns hinsichtlich der Blutgruppenzugehörigkeit der Häoglobinuriker fassen. Verschiedene Autoren haben, gestützt auf ein allerdings nur kleines Material, angenommen, daß Zugehörigkeit zu einer bestimmten Blutgruppe (A) geradezu typisch für die paroxysmale Kältehäoglobinurie sei. Da bekanntlich ganz allgemein die prozentuale Zugehörigkeit zu einzelnen Blutgruppen nach Landschaften verschieden ist — wenn man vielleicht auch von dem Überwiegen *einer* Blutgruppe in unseren Breiten sprechen kann — müßte vom Standpunkt der Statistik aus

15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
1,04	1,00	0,96	0,92	0,88	0,84	0,80	0,76	0,72	0,68	0,64	0,60	0,56	0,52	0,48	0,44	0,40
0,96	1,00	1,04	1,08	1,12	1,16	1,20	1,24	1,28	1,32	1,36	1,40	1,44	1,48	1,52	1,56	1,60
0,52	0,50	0,48	0,46	0,44	0,42	0,40	0,38	0,36	0,34	0,32	0,30	0,28	0,26	0,24	0,22	0,20

eine Zusammenstellung über die Blutgruppenzugehörigkeit der Hämoglobinuriker jeweils in Beziehung gesetzt werden zu der allgemeinen Blutgruppenzugehörigkeit der Bevölkerung. Da bei uns die Blutgruppen O und A (mit je etwa 40%) die häufigsten sind, während die Blutgruppen B und AB (mit 15% und 5%) eine weit geringere Verbreitung aufweisen, müßte man die größte prozentuale Beteiligung an der paroxysmalen Kältehämoglobinurie bei den Blutgruppen O und A erwarten. Die wenigen Autoren, die sich mit dieser Frage befaßt haben, konnten nun eine auffallend große Beteiligung der Blutgruppe A nachweisen (z. B. WITEBSKY, WINTERNITZ), und auch wir stellten bei den 2 Fällen, die wir daraufhin untersuchten, ausschließlich die Blutgruppe A fest. Ob es ein Zufall ist oder ob darin eine innere Gesetzmäßigkeit zu erblicken ist, daß die ebenso verbreitete Blutgruppe O, die ja durch die Unempfindlichkeit ihrer Blutkörperchen gegenüber Isoagglutininen charakterisiert ist, bei den Fällen von paroxysmaler Kältehämoglobinurie überhaupt nicht vertreten ist, könnte nur durch Untersuchungen an einem größeren Material entschieden werden. Gegen eine solche Vermutung könnten allerdings Untersuchungen wie die von KUMAGAI angeführt werden, der bei 120 Fällen von tertiärer Syphilis 37 mit Autohämolytinen nachwies, von denen der größte Prozentsatz auf die Blutgruppe O entfiel.

5. *Blutkörperchensenkungsreaktion.* Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, die als eine der feinsten Reaktionen sowohl für Veränderungen des Gesamtorganismus im allgemeinen wie auch für die im Blute sich abspielenden kolloidchemischen Vorgänge im besonderen angesehen werden muß, verdient gerade auch im Zusammenhang mit den verschiedenen „Kolloidtheorien“ der paroxysmalen Kältehämoglobinurie besonderes Interesse.

Wenn auch die Faktoren, die letzten Endes für den feineren Mechanismus der Blutkörperchensenkung von ausschlaggebender Bedeutung sind, noch nicht bekannt sind, so liegt doch wenigstens ein großes, gut beobachtetes Tatsachenmaterial über den Ablauf der Senkung bei den verschiedensten Krankheiten und ebenso zahlreiche Beobachtungen über manche Einzelheiten der Senkung vor. Daß es weder Verschiebungen im Gesamteiweißgehalt des Blutes bzw. im Fibrinogengehalt des Plasmas noch Änderungen im Verhältnis der Globuline zu den Albuminen allein sind, die Veränderungen in der Blutkörperchensenkungsreaktion bedingen, steht heute fest (FAHRAEUS, WESTEREGREN, KATZ und LEFFKOWITZ, LEFFKOWITZ, REICHEL); wie bei so manchen biologischen Vorgängen dürfte vielleicht überhaupt weniger das Quantitätsverhältnis gewisser Blutbestandteile als vielmehr das Qualitätsverhältnis den Ausschlag geben, wofür unter anderem auch die Beeinflussung der Senkungsreaktion durch Medikamente sprechen könnte (LOTZE).

Was nun die Blutkörperchensenkungsreaktion bei der paroxysmalen Kältehämoglobinurie betrifft, so konnten wir bei unseren Fällen, die ausnahmslos mit ziemlich hochgradiger Anämie einhergingen, eine *erhebliche Beschleunigung* feststellen, die allerdings niemals über das Maß dessen hinausging, was wir sonst bei etwa gleichschweren, unkomplizierten Anämien zu sehen gewohnt sind; bei den Anämien sieht man ja eine derartige Beschleunigung (als Veränderung der Suspensionslabilität) als komplexen Vorgang an, der aus der Verminderung der Erythrocyten bzw. aus der Verminderung des Zellvolumens, aus der wechselnden Größe und Dichte der Erythrocyten und schließlich aus der Verschiebung der Plasmarelationen resultiert.

Interessant ist aber nun, daß gerade *im Anfall* der paroxysmalen Kältehäoglobinurie, der von verschiedenen Autoren mit dem anaphylaktischen Shock verglichen und als Störung im kolloidalen Gleichgewicht des Plasmas aufgefaßt wird, *eine sehr starke Beschleunigung* der Senkungsreaktion sowohl nach der Methode von LINZENMEIER wie nach der Methode von WESTERGREN beobachtet wurde. Würden sich diese unsere Befunde an weiteren Fällen bestätigen, so stände diese Senkungsbeschleunigung im Paroxysmus der Kältehäoglobinurie in unüberbrückbarem Gegensatz zu der Anaphylaxietheorie, da bisher bei anaphylaktischen Zuständen ausnahmslos eine Verlangsamung der Senkungsreaktion gefunden wurde. Wenn WICHELS die Änderung in der Senkungsreaktion dahingehend definiert, daß sie gleichsinnig mit dem Verhalten der Hämolyse und Hämagglutinine (nach dem Anfall Zunahme, nach längerem anfallsfreien Intervall Absinken zur Norm) verlaufe, so bringt er damit — das bedarf nach dem vorher gesagten wohl keiner weiteren Ausführung — lediglich die Feststellung einzelner mit der Senkungsreaktion paralleler gehenden Erscheinungen, nicht aber die Erklärung eines etwa in kausalem Zusammenhang stehenden Geschehens.

6. *Eiweißrelationsbestimmung* (KAFKA). Wie wir bereits ausführten, sind bei der paroxysmalen Kältehäoglobinurie von vornherein erhebliche Abweichungen im kolloidchemischen Verhalten des Blutes zu erwarten, die ihren sinnfälligen Ausdruck unter anderem in einer Verschiebung des Verhältnisses der Eiweißfraktionen finden müßten. Wir haben uns zum Studium dieser Verhältnisse der Methode von KAFKA bedient, die — eigentlich nur für den Liquor gedacht — eine Bestimmung des Gesamteiweißes sowie der Globuline und Albumine und damit des Eiweißquotienten gestattet. Hunderte von Untersuchungen bei den verschiedensten Formen von Erkrankungen haben uns immer wieder gezeigt, daß sich diese Methode zur Errechnung von „Verhältniswerten“, nicht aber von „absoluten Werten“, auch für das Serum eignet, das allerdings sehr stark (mindestens 1 : 100, wenn nicht 1 : 200) mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt werden muß.

Zur *Bestimmung des Gesamteiweißes* werden 0,6 ccm der Serumverdünnung und 0,3 ccm Esbachlösung in ein nach KAFKA modifiziertes NISSL-Röhrchen gebracht und Luftblasen im capillaren Teil der Röhrchen durch vorsichtiges Auf- und Abbewegen eines fein ausgezogenen Glasstäbchens entfernt; nach  $\frac{1}{2}$ stündigem Stehen wird  $\frac{1}{2}$  Stunde zentrifugiert (die Zeit ist für jede Zentrifuge jeweils in Vorversuchen festzulegen) und dann die Teilstrichzahl abgelesen, die die Menge des Gesamteiweißes angibt. Zur Bestimmung des Globulinwertes werden wieder 0,6 ccm Serumverdünnung mit 0,6 ccm gesättigter Ammoniumsulfatlösung in der oben angegebenen Weise gemischt; nach 2stündigem Stehen wird etwa  $\frac{1}{4}$  Stunde zentrifugiert, die über dem Niederschlag stehende Flüssigkeit abgesogen, der Niederschlag selbst mit 0,6 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen (d. h. durch Umrühren gelöst) und durch Zusatz von 0,3 ccm Esbachlösung erneut gefällt; nach  $\frac{1}{2}$ stündigem Stehen wird wieder durchgemischt und etwa  $\frac{1}{4}$  Stunde zentrifugiert. Die beim Ablesen gefundene Teilstrichzahl gibt den Wert für die Globuline an. Den Albuminwert erhält man dann durch Subtraktion des Globulinwertes von dem Gesamteiweißwert; der besonders wichtige Wert für den Eiweißquotienten schließlich ergibt sich aus dem Verhältnis

$$\frac{\text{Globulin}}{\text{Albumin}}$$

Während der Eiweißquotientwert für Liquor in Normalfällen zwischen 0,1 und 0,4 liegt, ist er beim Serum nach unseren Erfahrungen durchschnittlich etwas höher. *Im anfallsfreien Intervall* konnten wir nun bei unseren Fällen von paroxysmaler Kältehämoglobinurie mit dieser Methode *völlig normale Werte* für die Eiweißrelation feststellen; *im Anfall* dagegen bzw. *gleich nach dem Anfall* fanden wir *als Ausdruck einer Globulinvermehrung eine Erhöhung des Eiweißquotienten bis zu Werten von 1,0 und mehr*. Gerade hinsichtlich der Blutkörperchensenkungsreaktion ist dieser Befund wieder besonders interessant, denn schon HÖBER und LINZENMEIER wiesen darauf hin, daß Zunahme der Globuline gleichbedeutend sei mit einer Zunahme in der Beschleunigung der Blutkörperchensenkungsreaktion, wie wir sie ja auch im Anfall nachweisen konnten. Nicht unerwähnt bleibe schließlich, daß wir bei vergleichsweiser Untersuchung von Venen- und Arterienblut eine völlige Übereinstimmung beider Eiweißquotientenwerte fanden.

7. *Blutbild*. Ebenso wie bei Blutungen lassen sich nach unseren Erfahrungen auch bei der paroxysmalen Kältehämoglobinurie Änderungen in dem Hämoglobingehalt und den Erythrocytenwerten im Sinne eines *Absinkens des Hämoglobins* und eines *Erythrocytensturzes während der Blutung* bzw. *während eines Anfalls nicht* nachweisen, und es müssen oft erst 12—24 Stunden vergehen, bis außerhalb der normalen Fehlerbreite liegende *Abweichungen einwandfrei* festgestellt werden können; niemals sahen wir jedenfalls die von LUPU, NICOLAU und BRAUNER beschriebene Vermehrung der Erythrocyten im Paroxysmus. Interessant war, daß wir bei den während eines Anfalls durch Arterienpunktion, Venenpunktion und Schröpfkopf gewonnenen Blutarten Unterschiede zwar nicht im Hämoglobingehalt, wohl aber im Erythrocytengehalt nachweisen konnten und zwar derart, daß das „Arterienblut“ die höchsten Werte hatte, daß das „Capillarblut“ demgegenüber eine vielleicht noch im Rahmen der Variationsbreite liegende Herabsetzung der Werte zeigte und daß schließlich das „Venenblut“ vergleichsweise eine einwandfreie Verminderung der roten Blutkörperchen aufwies. Immer aber — ob vor, ob nach dem Anfall — stellten wir bei unseren Fällen einen Färbeindex über 1,0 fest, wie er sonst bei einer Blutungsanämie — und als solche müssen wir doch wohl die Anämie bei der paroxysmalen Kältehämoglobinurie auffassen — kaum je beobachtet wird. Zudem zeigten die roten Blutkörperchen im Ausstrich neben einer Polychromasie und einer erheblichen Anisocytose und Poikilocytose vor allem eine Makrocytose, die ebenfalls nicht zum Bilde der sekundären Anämie gehört; wir kommen darauf später noch einmal zurück.

Die *Thrombocytenwerte*, die bekanntlich bei der paroxysmalen Kältehämoglobinurie normal sind, unterliegen nach unseren Untersuchungen keinen auffälligeren Schwankungen unter der Einwirkung eines Anfalls; die mehrfach beobachtete Erhöhung der Werte hielt sich immer noch in Grenzen, die man als physiologische Variationsbreite ansehen mußte. Auch die Blutungszeit wie keine Abweichungen auf; hingegen war die Blutgerinnungszeit, die im anfallsfreien Intervall normal ist, während des Anfalls und gleich nach dem Anfall so stark beschleunigt, daß uns das Blut immer wieder in den Hämoglobin-, Erythrocyten- und Leukocytenpipetten und ebenso beim Ausstreichen auf dem Objektträger in wenigen Sekunden gerann, wodurch ein einwandfreies Arbeiten bisweilen erheblich erschwert wurde.

Die im anfallsfreien Intervall fast normalen *Leukocytenwerte* stiegen bei unseren Fällen im Anfall selbst leicht an, um dann sehr schnell wieder zur Norm zurückzukehren; eine ausgesprochenere Leukopenie sahen wir dabei eigentlich nie. Die zelligen Elemente des weißen Blutbildes zeigten im Paroxysmus gewisse Veränderungen in ihrem prozentualen Auftreten, die aber durchaus nicht absolut konstant waren; als Beispiel sei nur die Beobachtung eines Anfalls bei einem unserer Kranken angeführt (s. nebenstehende Tabelle).

	Vor dem Anfall	Während des Anfalls
Leukocyten . . . . .	4900	5900
Jugendliche . . . . .	—	5
Stabkernige . . . . .	6	16
Segmentkernige . . . . .	51	39
Eosinophile . . . . .	1	1
Lymphocyten . . . . .	40	28
Große Mononukleäre . . . . .	2	11

Wir müssen es uns versagen, aus unseren bisherigen Untersuchungsergebnissen irgendwelche Gesetzmäßigkeiten im Sinne eines phasenartigen Verhaltens mit einer genau abgegrenzten Verschiebung bestimmter Elemente abzuleiten. Keinesfalls reichen die von uns

beobachteten, zum Teil ja zwar regelmäßigen Schwankungen der einzelnen Faktoren aus, um damit etwa die These von der paroxysmalen Kältehämoglobinurie als einer „hämoklasischen Krise“ zu festigen.

8. PRICE-JONESsche Kurve. Die schätzungsweise Feststellung von Abweichungen in der Erythrocytengröße mag zu einer oberflächlichen Orientierung genügen, für eine feinere Diagnostik reicht sie nicht aus. Gerade in Fällen wie den unseren, wo wir eine Makrocytose feststellen zu können glaubten und wo zudem auch die Erhöhung des Färbeindex über 1,0 zu differentialdiagnostischen Mutmaßungen Anlaß geben konnte, erschien eine exakte Methode der Erythrocytengrößenbestimmung besonders wertvoll und unerläßlich.

Wir bedienten uns der von SCHULTEN modifizierten PRICE-JONESschen Technik, bei der Ausschnitte aus einem nach PAPPENHEIM gefärbten Trockenpräparat mit Hilfe des ABBESchen Zeichenapparates aufgezeichnet und 100 bis 200 Erythrocyten direkt ausgemessen werden. Zur Festlegung der „Durchmesserwerte“ werden nach SCHULTEN jeweils der größte und der kleinste Durchmesser eines Erythrocyten bestimmt und daraus das arithmetische Mittel genommen. Die so gefundenen Werte werden in Gruppen mit je 0,5 Differenz eingeteilt und graphisch aufgezeichnet; dadurch erhält man die „PRICE-JONESsche Kurve“, bei der man in pathologischen Fällen entweder eine „Linksverschiebung“ (mit pathologisch kleinen Zellen) oder eine „Rechtsverschiebung“ (mit pathologisch großen Zellen) findet. Wichtig ist ferner die „Variationsbreite“ der Zellen, deren streng mathematische Berechnung sehr kompliziert

ist; SCHULTEN hat statt der Berechnung mittels der Formel:  $b = \pm \sqrt{\frac{\sum p \cdot \alpha^2}{n}}$ ,

bei der p die Häufigkeit der Klassengröße,  $\alpha$  die Abweichung der Klassengröße vom Mittel und n die Individuumszahl bedeutet, als Maßstab die Differenz zwischen der größten und kleinsten Zelle eingeführt, die zwar niemals eine vollständige Vorstellung von der Zellverteilung geben kann, aber in Verbindung mit der graphischen Registrierung ausreicht; sie wird als „Anisocytose“ bezeichnet. Schließlich ist noch die Berechnung der Abweichung der Zellen vom Kreis bedeutungsvoll. Auch hier hat SCHULTEN statt der mathematischen Berechnung  $\varepsilon = \text{numerische Exzentrizität} = \sqrt{1 - (b : a)^2}$ , wobei a den größten,

b den kleinsten Durchmesser bedeutet, eine einfachere Berechnung  $a : b$  eingeführt und als „Ovalität“ bezeichnet; die mittlere Ovalität wird bestimmt, indem die Summen der größten Durchmesser durch die Summen der kleinsten Durchmesser dividiert werden; bei dieser Berechnung würde ein Wert von 1,0 absolute Kreisform, Werte darüber zunehmende Ovalität bedeuten.

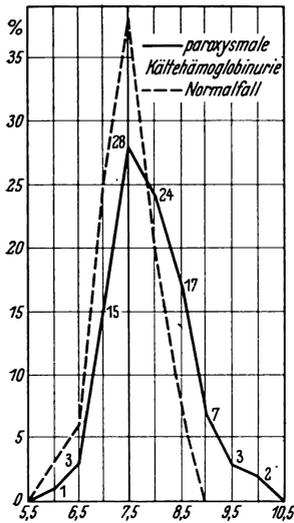


Abb. 1. PRICE-JONESsche Kurve einer paroxysmalen Kältehämolobinurie. M. D. (mittlerer Durchmesser) = 7,975  $\mu$ , An (Anisocytose) = 10,0 - 6,3 = 3,7, Ov (Ovalität) = 1,15.

Als Beispiel bringe ich hier die PRICE-JONESsche Kurve eines unserer Fälle, die gegenüber der gestrichelt eingezeichneten Normalkurve eine deutliche „Rechtsverschiebung“ zeigt. Dementsprechend ist der „mittlere Durchmesser“, der normal 7,4 bis höchstens 7,7 beträgt, auf 7,975 erhöht, die „Anisocytose“, die normalerweise zwischen 2,5 und 2,7 liegt, zeigt hier mit 3,7 eine ausgesprochene Verbreiterung, und schließlich ist auch die „Ovalität“ mit 1,15 gegenüber der Norm von 1,09 bis höchstens 1,1 erhöht.

Wir haben also in der Tat ein makrocytäres (perniciosaähnliches) Blutbild vor uns, und daß diese Feststellung kein Zufallsbefund ist, glauben wir aus der Tatsache entnehmen zu können, daß die von uns beobachteten Fälle, die ja auch alle einen Färbindex über 1,0 aufwiesen, ein völlig übereinstimmendes Verhalten zeigten. Auf Einzelheiten besonders auch hinsichtlich der Bewertung dieser Befunde werden wir im Zusammenhang mit der zusammen-

fassenden Besprechung der gesamten Untersuchungsergebnisse zurückkommen.

9. Chemische Untersuchung. Das, was für viele Untersuchungsergebnisse bei der paroxysmalen Kältehämolobinurie gilt, hat auch für die chemische Blutanalyse Gültigkeit, d. h. die Befunde der verschiedenen Autoren weichen

stark voneinander ab. Da beispielsweise das Verhalten des Cholesterins, der Chloride, des Calciums oder des Blutzuckers keinesfalls gleichgültig für die Entstehung und den Ablauf der Hämolyse bzw. für eine Erklärung der Paroxysmen ist, haben wir Untersuchungen der wichtigsten Substanzen sowohl vor dem Anfall wie im Anfall durchgeführt; nebenstehend werden die diesbe-

	Vor dem Anfall mg-%	Im Anfall mg-%	Normalwerte mg-%
Reststickstoff . . .	35	31	25—40
Harnsäure . . . . .	5,4	5,1	2,0—3,5
Harnstoff . . . . .	70	40	30—40
Kreatinin . . . . .	1,6	1,9	1—2
Cholesterin . . . . .	160	160	160—180
NaCl . . . . .	490	480	500—600
Calcium . . . . .	9,0	9,0	9,5—10,5
Glucose . . . . .	100	110	80—110

züglichen Ergebnisse in einer tabellarischen Übersicht gebracht, der die mit unserer Methodik erhaltenen Normalwerte hinzugefügt sind.

Wir konnten also im Gegensatz zu anderen Autoren (z. B. HOFF und KELS) Schwankungen im Blutzuckerspiegel oder im Cholesteringehalt nicht nachweisen; die einzigen Werte, die — allerdings nur in einem unserer Fälle und da auch schon im anfallsfreien Intervall — außerhalb der physiologischen

Grenzen lagen, waren die für Harnsäure und Harnstoff; wir möchten diese Abweichung von der Norm als Ausdruck einer Leberschädigung (bzw. einer diffusen Gewebsschädigung) auffassen, wie sie bei dem betreffenden Patienten in ausgesprochenerem Maße vorhanden war als das sonst allgemein der Fall ist. Die Abweichung der NaCl-Werte ist so gering, daß man ihr praktisch keine Bedeutung beimessen kann, es sei denn, daß man sie als Reaktion des Organismus auf ein „toxisches Geschehen“ deuten will.

10. *Spektroskopische Untersuchung.* Die Untersuchung des Serums auf Blutfarbstoffe ist schon deswegen von prinzipieller Bedeutung, weil z. B. die Autoren, die eine Häoglobinämie im Anfall nicht nachweisen konnten, hinsichtlich der Theorie der paroxysmalen Kältehäoglobinurie einen wesentlich anderen Standpunkt einnehmen als der größte Teil der Autoren, denen ein solcher Nachweis gelang.

Das Ergebnis unserer eigenen Untersuchungen war insofern überraschend, als sich *neben Bilirubin* — bei der sehr schnell einsetzenden Umwandlung von Häoglobin in Bilirubin muß eine Bilirubinämie als beweisend für einen vorausgegangenen Blutzerfall angesehen werden (KAZNELSON) — *Hämatin und Methämoglobin* nachweisen ließ.

Bei der Untersuchung mit dem Präzisionsspektroskop (vgl. hierzu SCHUMM und MERTENS) kann der Nachweis von Hämatin in Gestalt seines durch Zusatz von Schwefelammonium zur hämatinhaltigen Lösung gewonnenen Reduktionsproduktes Hämochromogen zwar durch einen starken Überschuß von Häoglobin, nicht aber durch einen hohen Bilirubingehalt erschwert werden. Die Unterscheidung des Hématins vom Methämoglobin wird dadurch ermöglicht, daß nach Zusatz von 5%iger Sodalösung der im Rot bei etwa  $634 \mu\mu$  nachweisbare Methämoglobinstreifen zum Verschwinden gebracht wird, an dessen Stelle dann das alkalische Methämoglobin mit einem zarten Streifen etwa bei 604 auftritt (BINGOLD).

Nach den ausgedehnten Untersuchungen BINGOLDS ist die Hämatinämie eine ausgesprochen seltene Erscheinung, die in erster Linie bei der perniziösen Anämie, dann aber auch bei Malaria und Gasbacilleninfektion des Uterus, bei Ikterus nach geplatzter Tubargravidität und bei Graviditätseklampsie sowie schließlich bei schweren chemischen Vergiftungen auftritt; BINGOLD beschrieb allerdings auch schon das Auftreten einer Hämatinämie zugleich mit einer Methämoglobinämie bei paroxysmaler Häoglobinurie, während sonst in der Literatur eine Hämatinämie — mit Bilirubinämie — nur noch bei Marschhäoglobinurie beschrieben wurde (LANG und BRAUN). Dieser Befund, auf den wir weiter unten noch einmal zurückkommen werden, ist um so wichtiger, als das Hämatin nach der heutigen Auffassung vom Blutstoffwechsel nicht ein Produkt etwa der Hämolysen sein kann, sondern immer nur unter der Einwirkung toxischer Prozesse auftritt und darum auch von ganz besonderer diagnostischer Bedeutung für bestimmte Erkrankungen ist.

11. *Katalaseindex.* Die Katalase ist einer der interessantesten physiologischen Blutbestandteile nicht nur weil sie in so großen Mengen im Blute vorhanden ist, so daß man daraus auf eine besonders wichtige Funktion schließen möchte, sondern auch weil gerade ihre eigentliche Aufgabe bis vor kurzem noch immer unklar war. Die rein chemische Definition, daß die Katalase (und die Peroxydase) eine komplexe Eisenporphyrinverbindung ebenso wie das Cytochrom

KEILINs und das sauerstoffübertragende Ferment der Atmung von WARBURG sei, befriedigt ebensowenig wie etwa die kurze Bemerkung OPPENHEIMERS in seinem neuesten Lehrbuch, daß die Katalase „keine andere Funktion hat, als das im Verlaufe der terminalen Oxydation gebildete giftige  $H_2O_2$  in Wasser umzuwandeln, also eine Regulation des Getriebes zu vollziehen“. Es ist das große Verdienst BINGOLDS, in exakten Experimenten nachgewiesen zu haben, daß die Bedeutung der Katalase in erster Linie weder auf einer Beschleunigung der Sauerstoffabgabe des Oxyhämoglobins, auf dem Sauerstoffbindungsvermögen oder auf dem Sauerstofftransport im allgemeinen noch auf der Fähigkeit der  $H_2O_2$ -Zerstörung, sondern auf einem Blutfarbstoffschutz beruht; die Katalase ist also unentbehrlich als Schutz gegen  $H_2O_2$ , soll nicht ein mit dem Leben unvereinbarer oxydativer Blutzerfall auftreten. Gerade aus dieser Auffassung heraus sucht BINGOLD auch eine vermittelnde Stellung zwischen der Theorie von WARBURG und von WIELAND einzunehmen.

Gegenüber WARBURG, der die Entstehung von  $H_2O_2$  in höheren Organismen ablehnt, da  $H_2O_2$  bei der Verbrennung der lebendigen Substanz nicht nötig sei, und der das Wesen der biologischen Oxydation in der Einwirkung aktivierten Sauerstoffes im Sinne einer Oberflächenaktivierung an bestimmten Schwermetallarten erblickt, für deren Vermittlung in besonderer Weise gebundenes Eisen als wesentlich zu gelten habe, betont WIELAND, daß das Wesen der Oxydationsvorgänge nicht auf der Tätigkeit von aktiviertem Sauerstoff, sondern auf einer Aktivierung von Wasserstoff in Substraten der Oxydation beruht, und daß an den als Wasserstoffacceptor dienenden Sauerstoff — als leicht hydrierbare Substanz — unter dem Einfluß von Dehydrasen der aus den Zellsubstanzen labil gemachte Wasserstoff zur Bildung von  $H_2O_2$  hergebracht werden kann. Gegen die vermittelnde Theorie von BINGOLD, daß ein Teil der Oxydationsvorgänge mit unmittelbarer Bildung von  $H_2O$  und  $CO_2$  nach WARBURG, ein anderer Teil mit  $H_2O_2$ -Bildung nach WIELAND verlaufen kann, spricht keinesfalls der Einwand, man könne nicht annehmen, daß  $H_2O_2$  aus den Organen in die Blutbahn gelangen könne, um dort zerstört zu werden, da ja so der Giftschutz in den Organzellen nicht erreicht wäre; das  $H_2O_2$  soll ja nicht zerstört werden, denn das Blut, das dem biologisch entstandenen  $H_2O_2$  ausgesetzt ist, hat ja (in der Niere) schon vorher seine Katalase eingebüßt, und die Aufgabe des Blutes,  $H_2O_2$  unschädlich zu machen, könnte demgemäß gar nicht mehr erfüllt werden. Auf Grund des Befundes, daß Blut, das durch die Nieren durchfiltriert und in den Harnwegen erschienen war, katalasefrei geworden war, so daß es durch  $H_2O_2$  völlig entfärbt werden konnte — ob es sich dabei nur um eine filterartige Tätigkeit des Nierenepithels oder um eine Zerstörung bzw. Inaktivierung der Katalase handelt, konnte noch nicht entschieden werden — und auf Grund der Erfahrungstatsache, daß die Niere besonders stark oxydierende Kräfte z. B. gegenüber Farbstoffen besitzt — solche „Sauerstofforte“ sind in den Endothelien der Glomeruli und in den geraden Harn- und Sammelkanälchen, nicht aber in den Tubuli contorti —, faßt BINGOLD den biologischen Blutstoffwechsel derart auf, daß die Niere vom durchströmenden Blut an einer bestimmten Stelle die Katalase an sich reißt und daß dann reduzierende und oxydierende Kräfte, wie sie in der Niere eben zweifellos vorhanden sind, auf den schutzlos gewordenen Blutfarbstoff einwirken und ihn zerstören; in diesem Sinne spricht auch, daß es BINGOLD gelang, ein eiweiß- und eisenfreies farbloses

Blutfarbstoffabbauprodukt „Pentdyopent“ spektroskopisch nachzuweisen. Auf die paroxysmale Kältehäoglobinurie angewandt bedeuten diese Untersuchungen in ihren Schlußfolgerungen, daß bei einem sehr großen Angebot von hämolysiertem Blutfarbstoff die abbauenden Kräfte gar nicht mehr am Hämoglobin einsetzen können, da die Ausscheidung hier so überstürzt stattfindet, daß zwar noch eine Abtrennung der Katalase, nicht aber ein oxydativer Abbau vor sich gehen kann, und daß es daher auch nicht zum Auftreten farbloser Umwandlungsprodukte kommt.

Wenn diese Ausführungen einen wesentlich breiteren Raum eingenommen haben als die jeweiligen einleitenden Sätze zu den bisherigen Abschnitten, so vor allem deswegen, weil einerseits bei den meisten der bisher abgehandelten Themen, wenn auch nicht das Methodische, so doch das Theoretische als weitgehend bekannt vorausgesetzt werden konnte, während andererseits gerade das Problematische der zu wenig bekannten Katalasefrage herausgestellt und gleichzeitig das Eingehen darauf im Zusammenhang mit der paroxysmalen Kältehäoglobinurie begründet werden sollte.

Statt der sonst üblichen titrimetrischen Methoden wandten wir für unsere Untersuchungen die von JUSATZ angegebene volumetrische Methode an, bei der 0,05 ccm Nüchternblut — in einer „Blutzuckerpipette“ aufgezogen — gleich nach der Entnahme in 50 ccm fast neutrales Aqua dest. gegeben und von dieser 1<sup>0</sup>/<sub>00</sub>igen Blutlösung nach 5—10 Minuten Stehen, d. h. nach völliger Hämolysse, 5 ccm in einen „Auftriebvolumeterkatalaser“ (nach KLEINSORGEN und JUSATZ) übertragen werden (Doppelbestimmung ist unerlässlich!). Von einer aus säurefreiem Perhydrol „Merck“ jeweils frisch hergestellten 1%igen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung werden 15 ccm zu der Blutlösung in dem Blutkatalasebestimmungsapparat hinzugegeben, nach 2stündigem Stehen bei Zimmertemperatur die Menge des gebildeten Gases als „Katalasezahl“ abgelesen und durch deren Division durch die jeweilige Erythrocytenzahl der „Katalaseindex“ berechnet. Wie uns zahlreiche Voruntersuchungen gezeigt haben, liefert diese Methode durchaus zuverlässige und brauchbare Vergleichswerte, die für klinische Zwecke vollauf ausreichen. Die Normalwerte für den „Katalaseindex“ liegen bei dieser Methode etwa zwischen 6,0 und 8,3; alles, was unter 6,0 liegt, muß als pathologisch erniedrigt, alles, was über 8,3 liegt, als pathologisch erhöht angesehen werden.

Im Hinblick auf Katalaseuntersuchungen bei anderen mit pathologischen Blutveränderungen einhergehenden Erkrankungen kamen wir rein theoretisch zu der Annahme, daß bei der paroxysmalen Kältehäoglobinurie der „Katalaseindex“ besonders hoch sein müßte. Oftmals wiederholte Untersuchungen zeigten uns durchaus konstant, daß *in der Tat der „Katalaseindex“ sowohl im anfallsfreien Intervall wie auch während des Anfalls einwandfrei erhöht* war, und zwar wurden Werte zwischen 8,5 und 13,03 errechnet. Interessant war, daß sich bei einer vergleichsweisen Untersuchung von arteriellem, capillarem und venösem Blut im Anfall sehr weitgehende Unterschiede des „Katalaseindex“ fanden, wie wir sie ja auch für die Erythrocytenwerte nachwiesen, und zwar derart, daß das arterielle Blut mit der höchsten Erythrocytenzahl den niedrigsten „Katalaseindex“, das venöse Blut mit der niedrigsten Erythrocytenzahl den höchsten „Katalaseindex“ hatte, wie es die folgende Zusammenstellung (siehe Tabelle, S. 308) zeigt.

Im anfallsfreien Intervall konnten so hochgradige Unterschiede im „Katalaseindex“ bzw. in den Erythrocytenwerten niemals festgestellt werden. Im Zusammenhang nicht nur mit

	Arterien- blut	Capillar- blut	Venen- blut
Erythrocyten . . . .	3400000	3020000	2800000
Katalaseindex . . . .	8,97	11,83	13,03

den Untersuchungen BRINGOLDS, sondern auch mit neueren Veröffentlichungen anderer Autoren (E. und E. BACH, BACH und KOPPASSY, GÄBBE, JUSATZ, AN-

SELMINO und HOFFMANN) über einen Parallelismus zwischen Katalase- und Glutathiongehalt des Blutes gewinnen diese Ergebnisse eine Bedeutung, auf die wir weiter unten noch einmal zurückkommen werden.

**B. Urinuntersuchungen.** 1. *Chemische Untersuchung.* Während im anfallsfreien Intervall bei unseren Kranken pathologische Bestandteile im Urin nicht nachweisbar waren, änderte sich im Anfall bzw. kurz nach dem Anfall der Befund ganz wesentlich. Neben den enormen Mengen an Eiweiß fiel vor allem die in dem dunkelbraunen Urin zwar nur schwer erkennbare, bei Hellerwerden des Urins aber eindeutige Vermehrung des Urobilinogens und das Auftreten von Urobilin auf, das als beweisend für einen vorausgegangenen Blutzerfall selbst bei fehlender Hämoglobinurie angesehen werden mußte (BÜRGER). Sämtliche Blutproben (Benzidin, Guajak, Pyramidon) gaben — entsprechend dem stets vorhandenen massiven Hämoglobinsediment — eine außerordentlich stark positive Reaktion.

2. *Spektroskopische Untersuchung.* Wichtiger als diese Ergebnisse der chemischen Untersuchung waren zweifellos die der spektroskopischen Untersuchung, was nach den Ausführungen über die spektroskopische Blutuntersuchung wohl keiner weiteren Erläuterung mehr bedarf. Entsprechend dem Blutbefund konnten wir *im Urin nach dem Anfall jedesmal Hämatin und Methämoglobin* in reicher Menge nachweisen; daneben war besonders reichlich *Oxyhämoglobin* vertreten, während der *Porphyringehalt nur schwach erhöht* war. Gegenüber der in zahlreichen Lehrbüchern vertretenen Ansicht, wonach lediglich eine Oxy- bzw. Methämoglobinurie besteht, konnten wir also wiederum das Auftreten noch anderer im Ablauf des Blutstoffwechsels wichtiger Abbauprodukte nachweisen. Eine Auswertung dieser Ergebnisse, die um so schwieriger ist, als ja z. B. — wie schon erwähnt — die Entstehung von Hämatin noch gänzlich unklar ist, sei wiederum der zusammenfassenden Besprechung vorbehalten.

**C. Magensaftuntersuchung.** Schon allein im Zusammenhang mit den anamnestischen Angaben unseres Kranken über die „eintönige“ Kost und im Hinblick auf das kaum noch als kaufähig zu erachtende Gebiß, nicht zuletzt aber auch unter Berücksichtigung des makrocytären Blutbildes mit seinem perniciosoähnlichen Charakter, zu dem sowohl die Hämatinämie wie der erhöhte „Katalaseindex“ paßten, interessierten uns verständlicherweise die Magensaftverhältnisse. Bei fraktionierter Ausheberung nach Alkoholprobetrunk stellten wir eine *völlige Anacidität* fest, die *auch Histamin gegenüber refraktär* war; das ist um so interessanter, als einer der früher von uns beobachteten Fälle von paroxysmaler Kältehämoglobinurie, der eigens daraufhin untersucht wurde, in allen Einzelheiten, d. h. also sowohl hinsichtlich des gesamten Blutstatus wie auch bezüglich der Magensaftverhältnisse das gleiche Bild zeigte.

**D. Capillarmikroskopische Untersuchung.** Vom Standpunkt des Klinikers aus betrachtet, ist eine der wichtigsten Stellen, bei denen das Geschehen der paroxysmalen Kältehäoglobinurie angreift, wenn nicht gar einsetzt, das Capillarsystem; und doch fanden wir — von kurzen, in Parenthese gebrachten Bemerkungen abgesehen — weder in den lehrbuchmäßigen Darstellungen noch in der so reichhaltigen kasuistischen und experimentellen Literatur, die uns zugänglich war, nähere Angaben über die Capillaren und ihr Verhalten. Das wäre nicht verwunderlich, wenn wir noch keine einwandfreie Methode der Capillaruntersuchung besäßen. Seitdem aber OTFRIED MÜLLER und seine Schule die Capillarmikroskopie für die Klinik fruchtbar gemacht und seitdem W. JAENSCH unabhängig von der Tübinger Schule in bemerkenswerten Untersuchungen gerade die Pathologie der Capillaren als Entwicklungshemmungserscheinung erforscht und zu einem System ausgebaut hat, ist die Capillaruntersuchung ein außerordentlich brauchbares und wichtiges klinisch-diagnostisches Hilfsmittel geworden, dessen wir uns um so mehr bedienen sollten, als ja schließlich gerade das morphologische Substrat doch immer die Grundlage auch der funktionellen Betrachtungsweise bilden wird.

Betreffs Einzelheiten der Methodik hinsichtlich ihrer anatomischen und physiologischen Grundlagen und besonders betreffs der erforderlichen Apparatur sei auf die einschlägige Literatur (O. MÜLLER, ERNST u. a.) verwiesen. Hier sei nur soviel bemerkt, daß zu einer genauen capillarmikroskopischen Diagnostik die gleichzeitige vergleichsweise Untersuchung verschiedener „Teststellen“ (etwa Nagelfalz und Lippenschleimhaut gleichzeitig) gehört. Bezüglich der Morphogenese der Capillaren sei erwähnt, daß entwicklungsmäßig mehrere Grundformen durchlaufen werden und zwar die Archi-, Meso- und Neostufe. Auf jeder dieser Stufen kann eine Entwicklungshemmung erfolgen, so daß dann eine Archi-, Meso- oder Neohemmung zurückbleibt. Gewisse Beobachtungen scheinen dafür zu sprechen, daß nach Fortfall der eigentlichen Hemmungsnoxe der Körper in dem Bestreben nach Fortsetzung der unterbrochenen Entwicklung innerhalb jeder einzelnen der verschiedenen Strukturen gewisse Formen entweder „produzieren“ (im Sinne einer Formvermehrung) oder „korrigieren“ (im Sinne einer Streckung) kann, so daß dann Archi- oder Mesoproduktiv- oder Korrekturformen entstehen.

Der Ausdehnung einer fehlenden Weiterbildung bzw. einer kümmernden Differenzierung parallel geht nach JAENSCH eine Störung der psycho-physischen Persönlichkeit, d. h. je mehr primitive Hemmungsformen vorhanden sind, desto mehr soll auch die psychische Struktur gestört sein, wie wenn dem Einbruch in der Schichtung der psychischen Sphäre ein Einbruch eines einem anderen Keimblatte entstammenden Systems entspräche. Diese Theorie, gegen die unter anderem der Einwand erhoben wurde, die Archiformen seien im wesentlichen mit denen der Vasoneurose O. MÜLLERs identisch und kämen auch bei geistig Normalen vor, verdient zweifellos Beachtung, wenn auch bei der Auswertung der erhobenen Befunde strenge Kritik geboten erscheint.

Schon bei einem unserer früher beobachteten Häoglobinuriker, den wir einer Untersuchung seiner Capillaren unterzogen, stellten wir *ganz wesentliche strukturelle Abweichungen von der Norm* fest; es mag dahingestellt bleiben, ob es lediglich ein Zufallsbefund war, daß der betreffende Kranke psychisch den Eindruck nicht unerheblicher Debilität erweckte.

Bei der Untersuchung des hier ausführlich beschriebenen letzten Falles von paroxysmaler Kältehämoglobinurie wurden wir liebenswürdigerweise von Herrn Prof. JAENSCH unterstützt, der folgenden Befund erhob:

*Nagelfalzcapillaren.* Neoproduktivformen (feine mittellange Knäelformen) mit einzelnen Archieinsprengungen (z. B. rechts Ringfinger Mitte), körnige Strömung, d. h. vasoneurotische Funktion, da zeitweilig auch stellenweise Spasmus bzw. Stase bemerkt wurde.

*Lippenschleimhaut* (Unterlippe Innenseite). Die Archistruktur überwiegt, die feinen Endformen (Neocapillaren) sind streckenweise durch den Plexus selbst bzw. Abkömmlinge desselben ersetzt (Glomerulus- oder Archiknäelformen, Ranken breiten, einheitlichen Kalibers und Streckformen des Plexus). Streckenweise spastische Neoformen, Spasmus im Plexus, Atonie, Stase, körnige Strömung.

Im Gegensatz zu dieser Untersuchung, die direkt im Anschluß an eine Provokation stattfand, zeigte eine Untersuchung im anfallsfreien Intervall zwar selbstverständlich keine morphologischen, wohl aber eindeutige funktionelle Änderungen derart, daß eine bessere Durchblutung bestand.

Wir haben hier also — kurz gesagt — *ein hochgradig pathologisches Zustandsbild* vor uns, wie wir es auf Grund der erwähnten verschiedenen Stigmata erwartet hatten und wie wir es als *typisch für den Vasoneurotiker* im allgemeinen und für den Kranken mit paroxysmaler Kältehämoglobinurie im besonderen ansehen müssen.

Der im Zusammenhang mit dem Verhalten der Capillaren noch interessierende Blutdruck hielt sich durchaus in normalen Grenzen zwischen 95/60 mm Hg in der Ruhe und 120/65 mm Hg nach Bewegung; stärkere Blutdruckschwankungen etwa während der Paroxysmen kamen nicht zur Beobachtung.

Im übrigen sei noch erwähnt — worauf wir schon eingangs hinwiesen —, daß auch bei diesem Kranken einwandfrei eine Debilität nachweisbar war, was als kleiner Beitrag zu der Theorie von JAENSCH immerhin nicht uninteressant scheint.

### Überblick über die bisherigen Befunde.

Wenn wir das Ergebnis unserer Erhebungen und Untersuchungen — soweit es uns für unsere Fragestellung wirklich belangvoll erscheint — hier schon einmal kurz zusammenfassen, so fällt vor allem auf, daß mehr als wohl in zahlreichen anderen derartigen Fällen gerade bei unserem Kranken eine *Häufung belastender und ätiologisch wichtiger Momente* vorliegt.

Es mag dahingestellt bleiben, ob in der in der Familie in mehreren Generationen anzutreffenden „juvenilen Weißhaarigkeit“ nur die Vererbung einer Pigmentanomalie zu erblicken ist, oder ob dahinter auch noch Anomalien der Gefäßversorgung und des nervösen Apparates verborgen sind; ebenso mag es zweifelhaft bleiben, ob in dem Tod des Bruders unseres Kranken an einer „Erkältungskrankheit“ nur ein Zufallsbefund zu erblicken ist, oder ob ein wichtiger Faktor dabei doch schon eine gewisse *familiäre Disposition* gewesen ist, auf die vielleicht gewisse vasoneurotische Stigmata hätten hinweisen können.

Jedenfalls kamen bei unserem Kranken zu einer *hochgradigen Vasoneurose*, wie sie sich bei ihm in mannigfacher Form manifestierte und wie sie uns auch im capillarmikroskopischen Bild eindeutig entgegentrat, im Verlauf seines Lebens eine ganze Anzahl für den Ausbruch der Krankheit sicher nicht gleichgültigen Schädigungen hinzu: Das von Jugend auf extrem lückenhafte und später auch *stark defekte Gebiß* hat zweifellos niemals genügt, um die Speisen

bereits im Munde so vorzubereiten und aufzuschließen, daß ein normaler Gang der Verdauung gewährleistet wurde. Dazu kam noch die *völlig eintönige Ernährung*, bei der wohl nicht nur aus wirtschaftlichen Gründen von vornherein auf eine Abwechslung durch Frischgemüse, Obst usw. verzichtet wurde. Ob die *histaminrefraktäre Achylie* erst eine der Folgeerscheinungen des verhängnisvollen Zusammentreffens dieser Faktoren war oder ob sie etwa auch schon seit der Jugend bestanden hat, kann nicht mit Sicherheit entschieden werden, da irgendwelche Erscheinungen seitens des Magens nie beobachtet wurden; daß sie unabhängig von ihrem früher oder später erfolgten zeitlichen Auftreten für den Gesamtorganismus keinesfalls ein belangloses Ereignis gewesen sein kann, müssen wir vergleichsweise aus den Erfahrungen und Tatsachen schließen, wie sie uns das Beispiel einer achylischen Chloranämie vermittelt.

Nicht minder wichtig ist die einförmige Ernährung hinsichtlich ihres Einflusses auf das Capillarsystem; abgesehen davon, daß — wie schon GÄNSSLEN zeigte — die Kost die Capillarweite beeinflußt, muß auch mit einer Einwirkung auf die Capillarpermeabilität bei „mangelhafter“ Nahrung gerechnet werden. Vor allem ist es dabei der Vitaminmangel (Mangel an Vitamin C), der ganz allgemein gesprochen zu einer *Verminderung der Capillarresistenz* führt. Mit dem Bestehen eines solchen Vitamin C-Defizits konnte in unserem Falle um so eher gerechnet werden, als der Kranke bei seiner histaminrefraktären Achylie auch bei vitaminreicher Kost nicht in der Lage gewesen wäre, den Vitamin C-Bedarf seines Körpers zu decken, da alle zugeführte Ascorbinsäure entweder schon im Magen mit seiner veränderten aktuellen Milieureaktion oder aber spätestens im Dünndarm mit seiner durch die Achylie bedingten pathologischen Besiedlung zerstört worden wäre.

Nehmen wir noch die Tatsache hinzu, daß bei Vitamin C-armer Ernährung essentielle Hämaturien zur Beobachtung kommen, die auf Vitamin C-reiche Kost hin prompt ansprechen, d. h. völlig schwinden, so wird damit die Bedeutung des Faktors Ernährung gerade auch für das hier besprochene Krankheitsbild in ein ganz besonderes Licht gesetzt.

Zu alledem setzte zu einem kritischen Zeitpunkt — nämlich kurz nachdem ein Wechsel von der Arbeit in trockener, wohltemperierter Umgebung zur Arbeit in feuchter, kühler Umgebung erfolgt war — auf Jahre hinaus ein *schwerer Alkoholabusus* ein. Es braucht wohl nicht näher ausgeführt zu werden, eine wie schwere Belastung des Capillarsystems eines Vasoneurotikers diese sich summierenden Noxen (Alkohol = Erweiterung und Schlängelung der Capillaren, Kälte = Kontraktion der kleinsten Gefäße und der Arteriolen, dann sekundäre Capillarerweiterung und bei schwerer Gefäßschädigung Parese und hochgradige Erweiterung der Capillaren) bedeutet haben müssen, die vielleicht nur durch die damals noch täglich geleistete schwere körperliche Arbeit mit ihrer Auswirkung auf den ganzen Körper und insbesondere auf das gesamte Gefäßsystem bis zu einem gewissen Grade paralytisch wurden. Auffallend ist zweifellos, daß erst nach Aufhören der „Schwerarbeit“ bei leichter Betätigung im Freien bei kühler Witterung, also unter Bedingungen, bei denen wesentlich leichter eine tiefgreifende Abkühlung stattfinden kann, der erste wirkliche Anfall von Kältehämoglobinurie erfolgte.

Was dann folgt, ist wieder das verhängnisvolle Ineingreifen zweier Momente: Die zunächst nur im Anschluß an schwerere Durchkühlung auftretenden

Paroxysmen hatten mit der Hämoglobinurie eine allmählich einsetzende, aber ständig zunehmende Anämie zur Folge, die nun die Empfindlichkeit gegenüber Kälteeinflüssen von Mal zu Mal (d. h. von Blutverlust zu Blutverlust) derart steigerte, daß als Ende dieses „circulus vitiosus“ eine hochgradige Anämie und eine daraus entspringende enorme Überempfindlichkeit gegenüber selbst leichtester Abkühlung resultierte. Eine andere Möglichkeit wäre allerdings auch die, daß es eben parallel zur Achylie zu einer leichten Anämie gekommen wäre, mit deren Auftreten bzw. mit deren Zunahme sich auch die Reaktionslage gegenüber Kälteschäden geändert hätte.

Die histaminrefraktäre Achylie, die hyperchrome Anämie, die Hämatinämie und der erhöhte Katalaseindex hätten den Verdacht aufkommen lassen können, daß es sich um eine perniziöse Anämie handele, auf deren Boden dann die paroxysmale Kältehämoglobinurie entstanden wäre. Hämoglobinurie als solche ist ja bei Perniciosakranken beobachtet worden (BARTA und GÖRÖG), und in dem Sinne einer ätiologischen Bedeutung des Morbus Biermer könnte vielleicht auch der Erfolg einer Lebertherapie sprechen, wie ihn einige Autoren (LICHTMANN u. a.) in Fällen von paroxysmaler Kältehämoglobinurie beobachtet haben wollen.

Eine genaue Analyse unserer Fälle hat uns aber stets gezeigt, daß von einer Anaemia perniciosa bei unseren Kranken nicht die Rede sein konnte. Schon die feinere Differenzierung des Blutbildes mittels der PRICE-JONESSCHEN Kurve zeigte zwar ein makrocytäres (perniciosaähnliches), nicht aber ein perniziös-anämisches Blutbild. Daneben sprach auch die sofort nach Aufhören der Hämoglobinurie in jedem Fall spontan einsetzende — wenn auch nur langsam verlaufende — Regeneration des Blutstatus ebenso wie die Tatsache, daß nicht Leber, wohl aber Eisen diese Regeneration zu beschleunigen vermochte, gegen die Annahme eines Morbus Biermer, ganz zu schweigen davon, daß bei den Fällen von Hämoglobinurie bei perniziöser Anämie des DONATH-LANDSTEINERSCHE Kältehämolyse ausnahmslos zu fehlen scheint. Es handelt sich hier also wohl um eine jener „ferrosensiblen“, „leberrefraktären“ Formen von hyperchromer Anämie, denen wir (BECKMANN und LOTZE) schon früher bei unseren Versuchen über die parenterale Lebertherapie begegneten und die einer Einordnung in das übliche Schema der Anämien zu spotten scheinen.

Einer Klärung bedarf noch das makrocytäre Blutbild bei unserem Kranken. Wir vertreten die Anschauung, daß man diese Makrocytose als Ausdruck einer Leberschädigung ansehen muß, wie wir sie bei keinem unserer Hämoglobinuriker vermißten. Daß bei Leberkrankheiten ein makrocytäres Blutbild auftritt, konnte schon GRAM nachweisen, und seine Untersuchungen wurden in der Folgezeit immer wieder bestätigt. An einem größeren Material konnte erst jüngst wieder MALAMOS (bzw. SCHULTEN und MALAMOS) diese Befunde erhärten und erweitern und Einzelheiten über das Auftreten einer Makrocytose bei diffusen Leberschädigungen klären. Besonders interessant sind die Untersuchungsbefunde von DENECKE und MALAMOS bei der Malaria, in deren Verlauf ja angeblich nicht allzu selten auch eine echte perniziöse Anämie zur Beobachtung kommt; ebenso wie wir bei der paroxysmalen Kältehämoglobinurie konnten nämlich diese Autoren bei verschiedenen Formen der Malaria ein makrocytäres, perniciosaaähnliches, nicht aber perniziös-anämisches Blutbild nachweisen, das sie als ein Symptom toxischer Leberschädigung ansprachen. Unentschieden

muß allerdings noch die Frage bleiben, ob es sich bei diesen makrocytären Formen um junge Erythrocyten handelt, die neu aus dem Knochenmark ausgeschwemmt wurden, ob etwa — wie BOCK in einem etwas anderen Zusammenhang ausführt — die parenchymkranke Leber „das antianämische Prinzip“ nicht mehr fixieren kann und ob dessen Fehlen die Entgleisung in den makrocytären Typ der Erythropoese verursacht, oder schließlich, ob die Makrocyten nichts anderes darstellen als unter der Einwirkung physikalischer Momente bzw. toxischer Substanzen bereits in der Peripherie hinsichtlich Gestalt und Form veränderte (gequollene) rote Blutkörperchen. Gerade für die letzte Theorie könnten manche Erscheinungen bei der paroxysmalen Kältehäoglobinurie sprechen.

### **Die Vitamin C-Therapie der paroxysmalen Kältehäoglobinurie und deren experimentelle Unterbauung sowie theoretische Deutung.**

Bei der Frage nach der zweckmäßigsten Behandlung der paroxysmalen Kältehäoglobinurie haben wir uns völlig von dem eindrucksvollen Bild der morphologischen und funktionellen Veränderungen im Capillarsystem bestimmen lassen, wobei wir allerdings — das möge noch einmal betont werden — auf Grund verschiedener Untersuchungsergebnisse (Verhalten der Leukocyten, der Blutsenkung, des Cholesterins, der Glucose, des Komplementes, der Capillaren im Anfall) den hämoglobinurischen Paroxysmus nicht als anaphylaktische Erscheinung aufgefaßt und bewertet haben. Unter Berücksichtigung der oben ausführlicher dargestellten Gedankengänge entschieden wir uns daher für eine mutmaßlich an dem Capillarsystem angreifende Therapie und zwar für eine *parenterale Verabfolgung von Vitamin C* in Form von Cebion, dessen perorale Darreichung eben wegen der histaminrefraktären Achylie nicht in Frage kam.

Nachdem wir zunächst noch einmal — um die Therapie zu fundieren — einen schweren Anfall provoziert hatten, der mit der „pflaumenblauen“ Verfärbung der Hände, eines Teiles der Unterarme, der Lippen, der Ohren, der Nase und eines Teiles der Wangen, mit Frösteln, ziehenden Schmerzen im Rücken in der Gegend der Nierenlager und der etwa  $\frac{1}{2}$  Stunde später erfolgenden Häoglobinurie als geradezu „klassisch“ angesprochen werden mußte, begannen wir mit der Injektion von 50 mg Cebion am ersten, 75 mg am zweiten, 100 mg am dritten Tag und dann jeweils 100 mg an den weiteren Tagen, bis nach Verlauf von 26 Tagen eine *Gesamtdosis von rund 2500 mg* erreicht war.

Als wir *jetzt* — zunächst auf die übliche Weise, dann auch unter verschiedenen Modifizierungen — eine Provokation vornahmen, *gelang es uns nicht, eine Häoglobinurie zu erzielen*, und dieser Befund blieb völlig konstant. Auch das DONATH-LANDSTEINERSche Kältehämolysin war — selbst bei strengster Beachtung aller Kautelen — nicht mehr nachweisbar. Dafür, daß auf die Provokation hin nicht einmal ein „larvierter Anfall“ auftrat, sprachen weitere Untersuchungsbefunde: Die Eiweißrelation blieb normal, es trat keine Zunahme der Senkungsbeschleunigung ein, Hämatin war ebensowenig wie Methämoglobin im Serum nachweisbar, ja sogar die sonst im Anschluß an die Kälteexposition regelmäßig auftretenden groben capillaren Funktionsstörungen wurden vermißt. Der Komplementgehalt des Blutes war wie auch sonst völlig normal.

Gleichsam zur „Gegenprobe“ setzten wir daraufhin die *Cebiontherapie* für die Dauer von 2 Wochen ab, nahmen dann erneut eine Provokation vor und erlebten

nun die Überraschung, daß *wieder prompt eine starke Hämoglobinurie* eintrat und daß das *Kältehämolysin* wieder *nachweisbar* war.

*Untersuchungen in vitro und in vivo zur Frage der Ascorbinsäurewirkung.*

Wir haben zur weiteren Klärung eine *Reproduktion dieser Befunde im Reagensglas* versucht, und zwar bedienten wir uns als Test wieder des DONATH-LANDSTEINERSchen Versuches, der genau so wie immer angesetzt wurde, nur unter *Hinzufügung je eines Tropfen von Cebion zu den Gemischen vor der Abkühlung*. Während bei den nicht auf diese Weise vorbehandelten Kontrollen prompt eine *Hämolyse* eintrat, kam sie bei den mit *Vitamin C* beschickten Proben nicht zustande.

Wichtig erschien uns die Feststellung, in welcher Verdünnung das Vitamin C noch imstande wäre, die Hämolyse zu hemmen; zu diesem Zweck setzten wir, beginnend mit 5 mg steigende Verdünnungen mit physiologischer Kochsalzlösung an und konnten dabei in einem ersten orientierenden Versuch feststellen, daß selbst in einer Verdünnung von 0,001  $\gamma$  (= 1 Millionstel mg) das Cebion eine Hämolyse noch zu verhindern vermochte. Um von vornherein dem Einwand zu begegnen, daß in einer so starken Verdünnung die Anzahl der Moleküle zu klein sei, als daß überhaupt noch von einer spezifischen Wirkung die Rede sein könnte, errechneten wir die Molekülzahl unter Zugrundelegung der LOSCHMIDTSchen Zahl, die ja für alle Stoffe gilt und die an Molekülen im Mol. (g)  $6 \cdot 10^{23}$  Mol. angibt, und erhielten so für die Cebionverdünnung von 0,001  $\gamma$  den angenäherten, abgerundeten Wert von  $3 \cdot 10^{13}$  Mol.

In weiteren Versuchen prüften wir zunächst vergleichsweise auch das Präparat „Redoxon“ und später auch noch „Cantan“, mit denen wir ganz ähnliche Ergebnisse erzielten (vgl. die Zusammenstellung!).

Reine l-Ascorbinsäure in wässriger Lösung, durch die Kongopapier gebläut wurde, hatte nur einen geringen Einfluß auf die Hämolyse; hingegen wurden nach Pufferung der Ascorbinsäurelösung wieder hämolysehemmende Verdünnungswerte erreicht, die denen der Fertigpräparate entsprachen.

In der Biologie im allgemeinen und in der Physiologie der Vitamine im besonderen ist eins der sinnfälligsten Merkmale die stereochemische Spezifität bestimmter Substanzen; dafür spricht am eindringlichsten die Tatsache, daß in der Natur von den möglichen racemischen und aktiven Formen meistens nur eine Modifikation gefunden wird und daß die eine Modifikation in den meisten Fällen in wesentlich stärkerem Maße physiologisch wirksam ist. Was nun das Vitamin C betrifft, so stimmt die natürliche l-Ascorbinsäure mit der aus der l-Sorbose dargestellten l-Ascorbinsäure hinsichtlich Drehungsvermögen und antiskorbutischer Wirkung völlig überein, während die d-Ascorbinsäure keine antiskorbutische Wirksamkeit zeigt. Wird nicht der Vitamincharakter der Ascorbinsäure und ihrer Derivate untersucht, so können die Unterschiede zwischen den Ascorbinsäureisomeren und -homologen ganz fortfallen, wie die gleichsinnige Wirkung der l-Ascorbinsäure, d-Ascorbinsäure, d-Arabo-, d-Gluco- und Rhamnoascorbinsäure auf die Blutgerinnung zeigt, die vielleicht auf die allen diesen Redoxstoffen gemeinsame chemische Eigenschaft, nämlich ihr starkes Reduktionsvermögen, zurückgeführt werden muß (AMMON). Wir haben unter diesem Gesichtspunkt die d-Ascorbinsäure in gepufferter Lösung hinsichtlich ihrer Wirksamkeit auf Hämolysehemmung vergleichsweise geprüft und

fanden dabei Werte, die in der Tat ziemlich weitgehend mit denen für die l-Ascorbinsäure und für die Vitamin C-Präparate (Cebion, Cantan, Redoxon) übereinstimmten (vgl. die schematische Zeichnung).

Gerade im Hinblick auf die erwähnte Möglichkeit, daß die Ascorbinsäurewirkung als Reduktionswirkung angesehen werden könnte, und unter Berücksichtigung der engen Beziehungen zwischen Vitamin C- und Glutathiongehalt des Blutes [Zufuhr von Vitamin C erhöht sowohl den Ascorbinsäure- wie den Glutathionwert; reduziertes Glutathion dient vielleicht als Schutz der Ascorbinsäure vor oxydativen Veränderungen (BERSIN)] haben wir im Reagensglas das *Glutathion* als einen der wichtigsten Redoxstoffe geprüft. Daneben wurden

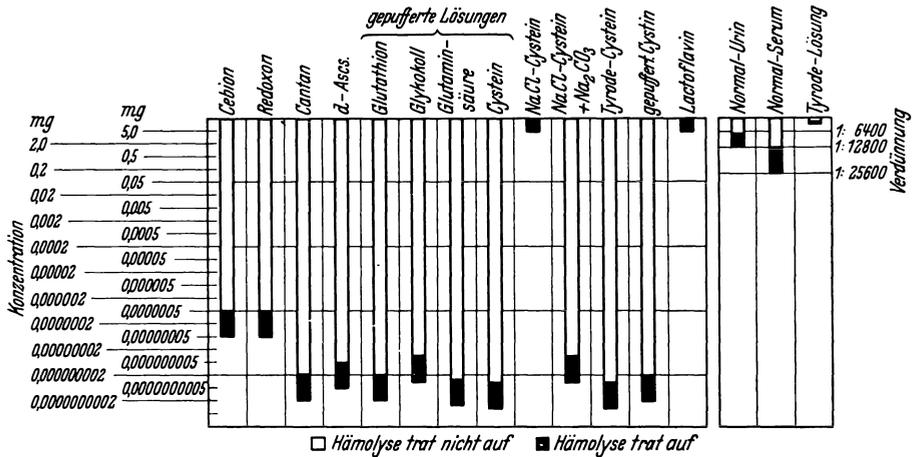


Abb. 2. Einfluß verschiedener körpereigener Substanzen auf die Hämolyse in vitro.

seine drei Komponenten Cystein, Glutaminsäure und Glykokoll, von denen nur die erste reduzierend wirkt, weiter das Tripeptid, Leuzyl-Glyzyl-Glycin, die aromatische, nicht reduzierende Aminosäure Tyrosin sowie schließlich die ebenfalls nicht reduzierenden Aminosäuren Cystin, Alanin, Leucin und Asparagin untersucht. Diese Substanzen vermochten — in äquimolaren Konzentrationen in physiologischer Kochsalzlösung gelöst — in keiner Weise die Hämolyse im DONATH-LANDSTEINERSchen Versuch zu beeinflussen; wurden sie jedoch gepuffert oder in Tyrode gelöst (Lösung I enthält auf 8000 Aq. dest. 80 g NaCl, 3 g KCl, 2 g CaCl<sub>2</sub> und 1 g MgCl<sub>2</sub>; Lösung II auf 1000 Aq. dest. 0,5 g NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>; Lösung III auf 1000 Aq. dest. 5 g NaHCO<sub>3</sub>; Lösung I + II + III ergeben also 10 Liter Tyrodelösung), so zeigten Glutathion, Cystein, Glutaminsäure, Glykokoll und Cystin eindeutig eine hämolysehemmende Wirkung, die der der Ascorbinsäure ebenbürtig war, während beispielsweise die Tyrodelösung selbst nur in einer Verdünnung von 1 : 100 die Hämolyse verhindern konnte, die bereits bei einer Verdünnung von 1 : 1000 prompt und komplett eintrat (s. die schematische Zeichnung!).

Daraus geht hervor, daß der hämolysehemmende Einfluß der geprüften Substanzen unabhängig von ihrem etwaigen Reduktionsvermögen ist. Da alle Substanzen in Kochsalzlösung unwirksam waren und nur in gepufferten Lösungen bzw. in Tyrodelösung ihre Wirkung entfalten konnten, hätte man vielleicht

annehmen können, diese Wirkung ginge ausschließlich von der Puffersubstanz bzw. von den Substanzen der Tyrodelösung aus; daß das nicht der Fall sein kann, beweist der geringe hämolysehemmende Effekt der Tyrode selbst.

Aus Untersuchungen von BAADE geht eindeutig hervor, daß ausschlaggebender als die Reaktion für die Resistenz von Blutkörperchen ein gewisser Antagonismus von Säure, Alkali und Salzionen ist, daß gerade zwischen Phosphationen und Wasserstoffionen ein sehr fein abgestufter Antagonismus in bezug auf die hämolytische Wirkung besteht und daß die Hämolyse von Blutkörperchen in verschiedenen Puffergemischen verschieden verläuft (HERRMANN und ROHRER). Die Resistenz steigt vom Kochsalz über die Kochsalz-Ringermischung, Ringer- und Ringer-Phosphatmischungen ziemlich gleichmäßig zum Phosphat an, um dann über die Phosphat-Kochsalzmischungen ebenso wieder zum Kochsalz abzufallen. Den größten Anteil an der resistenzverstärkenden Wirkung hat  $\text{NaHCO}_3$ , das ja in der Tyrodelösung enthalten ist und das wir auch zur Pufferung verwandten; jedoch wird die volle Resistenzhöhe erst durch die Kombination von  $\text{NaCl} + \text{NaHCO}_3 + (\text{KCl} + \text{CaCl}_2)$  erreicht.

Auf Grund der Befunde einiger Autoren, die in ihren Versuchen eine Hämolysehemmung durch  $\text{CaCl}_2$ , Lecithin und andere Substanzen nachwiesen, könnte zur Diskussion gestellt werden, ob es sich bei diesen Erscheinungen um einen physikalischen Vorgang (Quellung der Plasmalipoide und dadurch Verhinderung der Erythrocytenauflösung) oder um einen chemischen (im Sinne lockerer chemischer Bindungen) handelt. BURMEISTER vertritt die Ansicht, daß die hämolysehemmende Cholesterinwirkung, die er im DONATH-LANDSTEINERSchen Versuch nachweisen konnte, durch eine Amboceptorablenkung zu erklären ist (Bindung des Amboceptors an die Erythrocyten kommt nicht zustande, weil sie sich an die zugesetzten Lipoide verankern), während er für die hämolysehemmende Wirkung von  $\text{NaCl}$ ,  $\text{CaCl}_2$  und anderen Substanzen —  $\text{NaCl}$  natürlich in hypertonischer Lösung,  $\text{CaCl}_2$  in iso- oder hypertonischer Lösung — in vitro Änderungen des qualitativen oder quantitativen Salzgehaltes der Lösungen verantwortlich macht, da bekanntlich alle biologischen Hämolyse an ein ganz bestimmtes kolloidchemisches Verhalten der Erythrocyten gebunden sind.

Es ist um so schwerer, auf Grund des vorliegenden Tatsachenmaterials zu einer befriedigenden Erklärung unserer Versuchsergebnisse zu kommen, als der Zusatz von *Natr. bicarb.* und anderen — in der Tyrodelösung enthaltenen — Substanzen ja nicht für den hämolysehemmenden Effekt verantwortlich gemacht werden kann, wie die vergleichsweise Untersuchung von *Natr. bicarb.*-Lösung und Tyrodelösung zeigte, die keinen oder einen nur schwachen Einfluß im Sinne einer Hämolysehemmung im Gegensatz zu den aminosäurehaltigen Substraten aufwies. Die nächstliegende Erklärung scheint die zu sein, daß hier eine *Summation von Wirkungen* vorliegt. Eine der wesentlichsten Wirkungen von  $\text{NaHCO}_3$  besteht jedenfalls darin, daß es die Instabilität der Kochsalzlösung, die sich in eindrucksvoller Form bei den  $\text{p}_\text{H}$ -Messungen der Kochsalz-Aminosäurelösungen zeigte, ausgleicht, was wir ja auch mit der Verwendung von Tyrodelösung bezweckten. Daneben scheint  $\text{NaHCO}_3$  auf die Blutkörperchen im Sinne einer Resistenzerhöhung einzuwirken. Da die Erythrocyten des Hämoglobinurikers auch nach unseren Untersuchungen in vitro in ihrer Resistenz nicht vermindert sind, da sie ohne weiteres im DONATH-LANDSTEINERSchen Versuch durch die Blutkörperchen eines Normalen ersetzt werden können, da

weiterhin dabei die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Blutgruppe bedeutungslos ist, und da es sich demnach bei dem Vorgang der Kältehämolyse in erster Linie um eine Besonderheit des Hämoglobinurikerserums und nicht um eine solche der Erythrocyten handelt, kann diese mutmaßliche Resistenzerrhöhung nur von geringer Bedeutung sein, während demgegenüber eine überragende Bedeutung in dem Einfluß der in Frage stehenden Substanzen (Aminosäuren) auf das Serum bzw. Plasma zu erblicken ist. Ob, wenn man die Hämolyse rein vom kolloidchemischen Standpunkt betrachtet, die Wirkung von  $\text{NaHCO}_3$  so aufzufassen ist, daß es infolge von Veränderungen der Oberfläche zu einer Resistenzerrhöhung der Erythrocyten kommt, und ob die Wirkung der verschiedenen Aminosäuren darauf beruht, daß ihr Zusatz die notwendige Stabilität nicht nur des Serums bzw. Plasmas, sondern auch des Komplexes Komplement-Ambocceptor-Antihämolysin garantiert, kann nur vermutet werden und müßte ebenso wie die Frage, ob unter der Einwirkung der Aminosäuren etwa auch eine Ambocceptorablenkung stattfindet, weiteren Untersuchungen vorbehalten werden.

Hinsichtlich der Frage der Erythrocytenresistenzerrhöhung ist das Ergebnis mehrerer Resistenzversuche interessant, aus denen hervorgeht, daß weder der Zusatz von Ascorbinsäure noch der von Aminosäuren die Resistenzschwelle merklich und eindeutig verschob.

Daß es sich bei den vorher geschilderten Wirkungen der Ascorbinsäure und der Aminosäuren, nicht, wie man vielleicht hätte vermuten können, um einen Säureeffekt gehandelt haben kann, geht unseres Erachtens eindeutig schon daraus hervor, daß gerade bei den nichtgepufferten Lösungen in Kochsalz, die eine mehr oder minder ausgesprochene saure Reaktion zeigten, die Hämolyse prompt eintrat, obwohl z. B. BAADE in seinen Versuchen den Kochsalzsuspensionen eine beträchtliche Resistenzerrhöhung beimißt. Gegenüber dem Einwand, daß vielleicht gerade Spuren von Säure ausschlaggebend für die hämolysehemmende Wirkung seien, muß gesagt werden, daß eine derartige Wirkung von Säuren in minimalen Konzentrationen ja gerade in den enormen Verdünnungen am besten hätte nachweisbar sein müssen, was in Wirklichkeit aber nicht der Fall war. Auch zeigten gerade die Aminosäure-Kochsalzlösungen, die in ihrem  $\text{p}_\text{H}$ -Wert völlig der Reaktion der hämolysehemmenden Vitamin C-Lösungen entsprachen, keinen Einfluß auf die Hämolyse. Hingegen erwiesen sich gerade die gepufferten Lösungen mit ihrer neutralen Reaktion als die wirksamsten.

Um hinsichtlich der Frage sowohl einer etwaigen Säurewirkung wie auch einer mutmaßlichen spezifischen Ascorbinsäurewirkung noch weiter zu kommen, haben wir zwei ascorbinsäurehaltige physiologische Substrate, nämlich Urin und Blut eines Vitamin C-reich ernährten gesunden Menschen — von denen der Urin eine saure, das Blut eine praktisch neutrale Reaktion zeigte — auf ihre hämolysehemmende Wirkung geprüft. Dabei ergab sich nun die interessante Tatsache einer starken Beeinflussung der Hämolyse, die bei dem neutralen Blutserum ausgesprochener war als bei dem saueren Urin und die — auf mg Ascorbinsäure umgerechnet — für Urin dem unteren, für Serum dem oberen noch wirksamen Verdünnungswert für Vitamin C nahe kam. Daß bei den Verdünnungen dieser physiologischen Substrate mit Kochsalzlösung von einem Einfluß auf die Hämolyse im Sinne einer Säurewirkung nicht die Rede sein kann, bedarf gerade hinsichtlich des Serums wohl keiner weiteren Erläuterung, ganz zu

schweigen davon, daß wir von dem Kochsalz allein, das wir bei allen Versuchen als Kontrolle mitlaufen ließen, niemals einen Einfluß in Richtung einer Hämolysehemmung haben sehen können.

Die nahen Beziehungen des Glutathiongehaltes des Blutes zu seinem Katalasegehalt einerseits (ausgesprochener Parallelismus zwischen beiden) und die biologischen Beziehungen der Katalase zu dem reversiblen Redoxsystem Lactoflavin andererseits, gaben uns Veranlassung, auch diese interessante, wegen ihrer Eigenschaft als Oxydationskatalysator auch als „das Methylenblau der Zelle“ bezeichnete Substanz, die in ihrer Bindung an Phosphorsäure identisch ist mit dem WARBURGSchen „gelben Ferment“, auf ihre Wirkung auf die Hämolyse zu prüfen. Das Lactoflavin zeigte weder unverdünnt noch in Verdünnungen mit physiologischer Kochsalzlösung auch nur den geringsten Einfluß im Sinne einer Hämolysehemmung (vgl. dazu die vorstehende schematische Zusammenstellung).

Dasselbe Ergebnis zeitigten Versuche mit einer Vitamin C-freien Nebennierenrindensubstanz (Pancortex), die wir lediglich unter Berücksichtigung gewisser biologischer Beziehungen zu Redoxstoffen wie Ascorbinsäure und Glutathion prüften.

Ein Vergleich aller Untersuchungsergebnisse könnte der Vermutung Raum geben, daß die Wirkung des Vitamin C, das in physiologischer Kochsalzlösung suspendiert allein von allen geprüften Substanzen in vitro Hämolysehemmung bewirkte, spezifischer Natur sei und von der Wirkung der in gepufferten Lösungen suspendierten Aminosäuren verschieden sein müsse, wobei unterstellt wird, daß in der Art der Wirkung des Vitamin C in vitro und in vivo Unterschiede sowohl in qualitativer wie in quantitativer Beziehung vorhanden sein müssen.

Eine Voraussetzung für eine spezifische Ascorbinsäurewirkung in vivo könnte allein schon durch die bereits mehrfach erwähnte praktisch Vitamin C-freie Ernährung unseres Kranken gegeben sein. Ohne uns mit einer derartigen Mutmaßung zu begnügen, haben wir als wichtigsten Test eine *Vitamin-C-Belastung* durchgeführt. Es ist hier nicht der Ort, auf die methodische Unzulänglichkeit aller heute üblichen Ascorbinsäurebestimmungsmethoden einzugehen, deswegen sei hier nur auf die diesbezügliche kritische Arbeit von AMMON und HINSBERG verwiesen. Zwar bis zu einem gewissen Grade unabhängig von der gewählten Methodik, aber verständlicherweise besonders bei Benutzung einer einigermaßen zuverlässigen Methode, wie sie die Methylenblaumethode nach der Ansicht von AMMON darstellt, liefert die Bestimmung der Urin-Ascorbinsäureausscheidung nach Belastung Vergleichswerte, die einwandfreie Schlüsse auf ein etwa vorhandenes Vitamin C-Defizit zulassen. Von größerem Interesse als das bei unserem Kranken mit Hilfe dieser Bestimmung nach Belastung mit 200 mg Ascorbinsäure i. v. nachweisbare Vitamin C-Defizit und als das Ansprechen auf die Vitamin C-Therapie, bei der es zu einer ausgesprochenen Anreicherung kam (3,58 mg-% im Blut), die nach Absetzen der Behandlung (über einen Wert von 0,592 mg-% im Blut) in etwa 7 Tagen wieder (zu einem Normalwert von 0,213 mg-%) abklang, ist unseres Erachtens das Verhalten bei Belastung im Anschluß an das Absetzen der Therapie. Hier kam es nämlich — wie die nachfolgende Kurve zeigt — zu einer *Ascorbinsäureausscheidung, die weit das Maß dessen überschreitet, was wir unter normalen Verhältnissen zu sehen gewohnt sind. Die wahrscheinlichste*

*Erklärung* ist die, daß die als Vitaminspeicher in Frage kommenden Organe, die ja zunächst so erschöpft waren, daß sie bzw. das Blut ein Defizit aufwiesen, unter der Therapie Vitamin C optimal speicherten und anreicherten, ohne daß dem etwa auch ein gesteigerter Verbrauch entsprochen hätte, so daß bei der nun folgenden Belastung wesentlich größere Mengen wieder abgestoßen werden konnten, als das bei einem Normalen der Fall gewesen wäre, der einen großen Teil der zugeführten Ascorbinsäure nicht stapelt, sondern sofort umsetzt. Dafür, daß diese Ascorbinsäuremehrausscheidung ihre Ursache etwa in einer Veränderung der Nierenschwelle unter der Ascorbinsäuredarreichung hat, geben unsere Untersuchungen keinen Anhalt; auch das Verhalten der Ascorbinsäurewerte im Liquor — hoher Liquorwert (3,175 mg-%) auf Grund der starken Vitamin C-Speicherung und selbst nach Absetzen der Therapie immer noch im Verhältnis zum Alter beachtliche Werte (0,505 und 0,455 mg-%) — scheint in dem oben angegebenen Sinne zu sprechen, und dieses Verhalten könnte vielleicht auch vom Standpunkt funktioneller Physiologie aus als eine richtige Reaktion des Organismus angesehen werden. Auf weitere Einzelheiten der Ascorbinsäurewirkung in vivo soll bei der zusammenfassenden Besprechung noch eingegangen werden, während wir hinsichtlich der Ascorbinsäurewirkung in vitro unseren bisherigen Ausführungen nichts mehr hinzuzufügen haben.

In Erweiterung unserer Versuche mit Ascorbinsäure haben wir uns auch noch mit der *Frage ihres Einflusses auf andere Formen der Hämolyse bzw. ihr nahestehender biologischer Erscheinungen* beschäftigt.

Versuche hinsichtlich einer *Einwirkung auf die WASSERMANNsche Reaktion* schienen umso näherliegend, als ja — wie bereits eingangs erwähnt — in der Mehrzahl der Fälle von paroxysmaler Kältehäoglobinurie auch ohne luische Genese die WASSERMANNsche Reaktion positiv zu sein pflegt und als nach den Untersuchungen von BURMEISTER das Kältehämolysin allein schon in der Lage sein kann, eine positive WASSERMANN-Reaktion hervorzurufen. Das Wesen der WASSERMANNschen Reaktion ist bis heute noch nicht einwandfrei geklärt; soviel dürfte allerdings feststehen, daß sie keine im engeren Sinne spezifische Reaktion darstellt, wenn sie auch fast ausschließlich bei der Syphilis positive Resultate gibt. Auf die zahlreichen Theorien der WASSERMANN-Reaktion kann hier aus naheliegenden Gründen nicht weiter eingegangen werden, zumal da es für unsere Fragestellung völlig belanglos ist, ob die WASSERMANN-Reaktion etwa eine zweiphasische Reaktion mit einer nichtspezifischen Lipoidreaktion und einer spezifischen Komplementbindung durch Vereinigung von echten Luesantikörpern mit den Luesantigenen darstellt, oder ob es sich dabei um eine Organlipoid-Lipoidantikörperreaktion handelt.

Wenn wir uns rein schematisch die Verhältnisse bei der WASSERMANN-Reaktion einmal bildlich vergegenwärtigen (vgl. KLOPSTOCK-KOWARSKI u. a.), so gehören zu ihr umstehende cellulären bzw. humoralen Bestandteile:

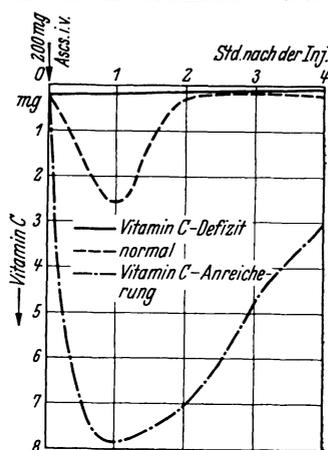
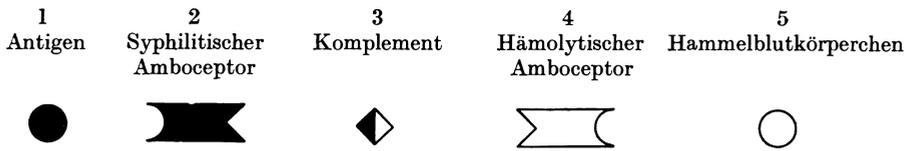


Abb. 3. Vitamin C-Belastungskurven.



Bei einer negativen WASSERMANN-Reaktion würde infolge Fehlens des syphilitischen Amboceptors im Blute des Patienten das Komplement freibleiben, so daß Hämolyse erfolgt:



Bei einer positiven WASSERMANN-Reaktion kann dadurch, daß das Komplement abgelenkt wird, das hämolytische System nicht zustande kommen.



Rein theoretisch wären natürlich zahlreiche Möglichkeiten eines Eingreifens der Ascorbinsäure in die Vorgänge bei der WASSERMANN-Reaktion denkbar, sei es nun, daß man einen direkten Einfluß auf die Hämolyse als solche, sei es, daß man eine Stabilisierung des Verhältnisses Albumin : Globulin oder ähnliche kolloidchemische Vorgänge mutmaßt. Wir haben allerdings unter den verschiedensten Modifikationen in der Art und Menge des Zusatzes der Ascorbinsäure zu Seren mit positiver und negativer WASSERMANN-Reaktion eine Beeinflussung versucht, ohne daß es gelungen wäre, auch nur die geringsten Veränderungen hervorzurufen; jedoch betrachten wir diese durch die Besonderheit der Verhältnisse erheblich komplizierten Untersuchungen keinesfalls als abgeschlossen. Auch zahlreiche Versuche in vivo ließen keinen Einfluß der Ascorbinsäure auf eine positive WASSERMANN-Reaktion (etwa im Sinne eines „Schwächerwerdens“ der Reaktion) erkennen.

Wir haben sodann den *Einfluß von Ascorbinsäure auf die bakterielle Hämolyse* untersucht und zwar bedienten wir uns dazu der SCHOTTMÜLLERSchen Blutagarplatte, der wir auf verschiedene Weise Ascorbinsäure zusetzten und die wir dann mit Hämolyse bildenden Bakterien beimpften. Die bisherigen Untersuchungen ergaben übereinstimmend, daß unabhängig von der gewählten Ascorbinsäurekonzentration die Hämolyse nicht zu beeinflussen war; hier steht allerdings noch das Ergebnis unserer noch nicht abgeschlossenen Versuche aus, den Bakterien ihre Hämolysefähigkeit durch Züchtung in ascorbinsäurehaltigen flüssigen Substraten bereits vor der Verimpfung auf die nichtvorbehandelten Testplatten zu nehmen.

Schließlich haben wir noch Versuche darüber angestellt, ob die Ascorbinsäure etwa imstande ist, die blutfarbstoffvernichtende Wirkung gewisser Bakterien auf der von BINGOLD angegebenen Kochblut-Hämatinplatte zu beeinflussen. Auch diese noch nicht endgültig abgeschlossenen Versuche ließen keinen eindeutigen Einfluß der Ascorbinsäure auf das biologische Geschehen der Blutfarbstoffzerlegung (bzw. der Abspaltung des Eisens von seinem Farbstoffrest) erkennen.

Vorwiegend der Vollständigkeit halber sei berichtet, daß wir unsere Versuche in vivo auch auf *Kranke* ausdehnten, die weder eine manifeste noch eine latente

Hämoglobinurie zeigten. Dabei wählten wir in erster Linie Patienten mit Erkrankungen des Blutsystems und zwar mit echter perniziöser Anämie und mit Leukämie, Krankheitsbildern, bei denen einerseits von vornherein mit einer gewissen Instabilität des Komplexes Blut zu rechnen war, und die andererseits, wie wir immer wieder feststellen konnten, ebenso wie die paroxysmale Kältehämoglobinurie einen stark erhöhten Blutkatalaseindex aufwiesen; daneben wurden noch Patienten mit einer gewissen vasoneurotischen Stigmatisation zum Vergleich gewählt.

Zunächst wurde Blut dieser Patienten ohne irgendwelche Vorbehandlung entnommen und zum DONATH-LANDSTEINERSchen Versuch angesetzt. Hier konnte nun gerade bei den Patienten mit Erkrankungen des Blutes eine ganz erhebliche Labilität des Blutkolloidsystems beobachtet werden, die sich in gewissen Ausfällungs- bzw. Sedimentierungserscheinungen dokumentierte, ohne allerdings so weit zu gehen, daß es etwa zu einer einwandfreien Hämolyse gekommen wäre.

Daraufhin angestellte Versuche, durch Abkühlung der Extremitäten in Eiswasser bei den in Frage stehenden Personen eine Hämolyse zu provozieren, schlugen ebenso wie Versuche, eine derartige Provokation etwa durch vorausgehenden Alkoholgenuß zu aktivieren, völlig fehl.

Ebenso waren zahlreiche Versuche, bei Patienten mit positiver WASSERMANN-Reaktion durch Provokation eine etwaige latente Hämolyse zur Manifestation zu bringen bzw. das Auftreten des Kältehämolsins zu veranlassen, ausnahmslos ohne Erfolg.

### **Besprechung der gesamten Befunde, zugleich ein Beitrag zur Theorie der paroxysmalen Kältehämoglobinurie.**

Wenn wir die Untersuchungsergebnisse anderer Autoren mit unseren eigenen zusammenstellen und vergleichen, um damit die Möglichkeit nicht nur der systematischen Analyse eines einzelnen Falles sondern darüber hinaus auch einer *Erfassung des Wesens der paroxysmalen Kältehämoglobinurie* im allgemeinen zu gewinnen, so möchten wir als bedeutsamstes Ergebnis das hervorheben, daß es gelungen ist, für die von zahlreichen Forschern als mutmaßlich wichtigste Vorbedingung angegebene vasoneurotische Konstitution das morphologische Substrat in Gestalt schwerster capillarer Entwicklungsstörungen (überwiegend Archistruktur, Archiknäuelformen, Neoproduktivformen mit einzelnen Archieinsprengungen) capillarmikroskopisch sicherzustellen. Daß diese Erscheinungen von Entwicklungshemmung ausnahmslos mit zum Teil hochgradigen capillaren Funktionsstörungen vergesellschaftet sind, ist nicht nur eine Annahme, sondern wird durch unsere Befunde (auf der einen Seite stärkste, langanhaltende Spasmen, auf der anderen Seite komplette Atonie und langdauernde Stase) eindeutig erwiesen. Da die Regulierung der Capillarweite kein autonomer Vorgang ist, sondern durch Sauerstoffmangel, weniger durch Kohlensäureanhäufung in den betreffenden Bezirken sowie vor allem auch durch Stoffwechselendprodukte (H.-Substanzen, acetylcholinartige Körper u. a.) in zeitlicher Abhängigkeit vom Wechsel in der Reizstoffbildung und Reizstoffentfernung lokal gesteuert wird, ist es naheliegend, daß morphologische Anomalien die Capillarfunktion entscheidend beeinflussen können. Auf dem Boden einer derartigen funktionellen

capillaren Insuffizienz kann es dann unter den verschiedensten Bedingungen (z. B. auch bei Kälteeinwirkung) zu jenen Anomalien der Gefäßreaktion kommen, wie wir sie bei unseren Kranken in so drastischer Weise beobachteten. Da durch die oben bereits erwähnte Häufung von Stasen, die gerade nach Kältetraumen besonders oft angetroffen werden, der Stoffwechsel aufs stärkste bedroht ist, kann es nicht wundernehmen, daß der Inhalt der Capillaren in derartigen Gefäßprovinzen durch die starke Reduktion des Hämoglobins bläulich verfärbt wird und daß es mit Zunehmen der Stasen — von Strömungsverlangsamung bis zum Strömungsstillstand — zu schweren Veränderungen der Gewebe, zu pathologisch erhöhter Permeabilität der Capillarwände mit Auswanderung roter und weißer Blutkörperchen und endlich zum Gewebstod kommt.

Es ist einleuchtend, daß gerade für den Kranken mit paroxysmaler Kältehämoglobinurie die Tatsache einer Störung des Gasstoffwechsels und einer Anhäufung von allen möglichen Stoffwechselendprodukten in dem Capillarsystem von überragender Bedeutung sein muß.

Wenn wir uns bei diesen Ausführungen einmal von der immunbiologischen Betrachtungsweise der Vorgänge der Kältehämolyse, wie wir sie früher eingehend dargestellt haben, freimachen, so drängen sich Vorstellungen auf, die wir hier kurz skizzieren möchten.

Durch den Versuch von EHRlich ist der Nachweis erbracht worden, daß unter der Einwirkung von Kälte die Hämolyse in einem abgeschnürten Körperteil eben in dem betreffenden Bezirk selbst — d. h. also lokal — erfolgt. Wie wir nun gesehen haben, kommt es bei dem Hämoglobinuriker als Antwort auf die Kälte zu hochgradiger capillarer Stase und damit zu einem Stillstand des Austauschs der Stoffe aus dem Blut zu den Geweben und umgekehrt, der abhängig ist von der Vergrößerung der Capillaroberfläche, wie sie sonst bei normaler Tätigkeit der Capillaren durch Blutfüllung eintritt. Dadurch wird eine Anhäufung nicht nur von Kohlensäure sondern auch von Stoffwechselendprodukten bedingt. Bereits HIJMANS VAN DEN BERGH konnte zeigen, daß die Kohlensäure eine erhebliche Resistenzverminderung der Erythrocyten hervorruft und daß sie zusammen mit einer wenn auch nur leichten Abkühlung (unter 37° C) Hämolyse verursachen kann; zu gleichen Ergebnissen kam BURMEISTER, der sich allerdings insofern vorsichtiger ausdrückte, als er die Kohlensäure nur als hämolyseverstärkend bezeichnete. Theoretisch wäre es nun durchaus möglich, daß — begünstigt durch den Sauerstoffmangel und die Kohlensäureanreicherung — neben der Hämolyse und der Hämoglobinreduktion, die ihren sichtbaren Ausdruck in der Blaufärbung der der Kälte ausgesetzten Stellen findet, eine Spaltung des unter der Einwirkung z. B. von Säuren außerordentlich leicht zerlegbaren Hämoglobins in seine beiden Bestandteile zustandekäme; der färbende Bestandteil des Blutfarbstoffs, das Hämochromogen, entsteht ja bekanntlich gerade bei der Zerlegung von O-freiem Hämoglobin; der andere Bestandteil, das Globin, ist insofern interessant, als es reich an Histidin ist, aus dem durch CO<sub>2</sub>-Abspaltung Histamin entstehen kann; diese Stoffe sind ebenso wie andere als Stoffwechselendprodukte auftretende Körper (etwa acetylcholinartige Substanzen) außerordentlich stark capillaraktiv und könnten gegebenenfalls das funktionell-pathologische Verhalten der Capillaren schlagartig beseitigen. So ist es ja beispielsweise bekannt, daß Acetylcholin zu einer Erweiterung der Arteriolen führt, daß Histamin zunächst eine Dilatation der Arteriolen und sodann eine

Erweiterung der gesamten Capillaren — allerdings nur bei Anwesenheit einer ausreichenden Sauerstoffmenge — bewirkt und daß auch Histidin eine Capillarerweiterung hervorruft. Ist auf diese Weise erst der normale Tonus der Capillaren wiederhergestellt und sind sie zu der ihnen eigenen rhythmischen Tätigkeit zurückgekehrt, so würde bei dem nun prompt wiedereinsetzenden Gasaustausch die Möglichkeit bestehen, daß das Hämochromogen bei Gegenwart von Sauerstoff in Hämatin überginge, womit die bisher noch ungeklärte Frage nach dem Ort der Entstehung des Hämatins ihre Beantwortung in dem Sinne finden würde, daß einer dieser Orte pathologisch veränderte Gefäßbezirke mit entsprechend gestörtem Stoffwechsel sein könnten; diese Hypothese soll bei gegebener Gelegenheit Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Im Sinne dieser mechanischen bzw. physikalisch-chemischen Auffassung des Vorgangs im Paroxysmus der Hämoglobinurie würde *also ausschlaggebend für den Beginn des Anfalls die abwegige Capillarfunktion unter der Einwirkung von Kälte und die durch Unterbindung des normalen Gasaustausches — ebenfalls bei Kälte — vorbereitete Hämolyse, ausschlaggebend für das Ende des Anfalls die Rückkehr der Capillartätigkeit zur Norm unter der Einwirkung lokal angehäufter Stoffwechselendprodukte und gleichzeitig damit die bei Wiederansteigen der Temperatur zu normalen oder fast normalen Werten prompt einsetzende komplette Hämolyse in peripheren Gefäßabschnitten* sein.

Auch bei einer streng immunbiologischen Betrachtungsweise müßten wir wiederum von der bei Kältetraumen gestörten Capillarfunktion ausgehen. Es erscheint keinesfalls ausgeschlossen, daß das in den in einem pathologischen Zustand befindlichen Capillaren stagnierende Blut — ähnlich wie etwa die Einverleibung von Blut in den Tierkörper — zur Bildung von Hämolsinen Anlaß gibt, die wir uns dann wohl als Produkt der in der Kälte eintretenden Reaktion zwischen Capillarinhalt und dem die Capillaren umgebenden Gewebe mit besonderer Affinität zum Serum bzw. Plasma vorstellen müßten. Unter anderem könnte für diese Anschauung bis zu einem gewissen Grade die Tatsache verwertet werden, daß nach unseren Untersuchungen bei dem Hämoglobinuriker unter Kälteeinwirkung eine erhebliche Vermehrung der Globuline eintritt und daß das, was wir als Hämolyse definieren, ja gerade an die Globulinfraction gekoppelt ist. Da einerseits das Kältehämolsin komplexer Natur ist und aus einer thermolabilen Komponente, dem Komplement, und einer thermostabilen Komponente, dem Amboceptor, besteht und da andererseits die spezifischen Amboceptoren sich nach den Untersuchungen BURMEISTERS auch in der Wärme an zugesetzte Lipide binden lassen, müßten wir uns den weiteren Verlauf der Reaktion derart vorstellen, daß im Augenblick, wo bei Fortfall der eigentlichen Capillarnoxe durch Anhäufung von Stoffwechselendprodukten und durch deren direkte Wirkung wieder eine normale Durchblutung der Capillaren angebahnt und dementsprechend wieder eine normale oder fast normale Körpertemperatur erreicht wird, das vom Zwischenkörper (Amboceptor) an die Blutkörperchen (deren Lipide durch die Kälte derart verändert sind, daß sie als Rezeptoren für die Amboceptoren dienen können) herangebrachte Komplement die eigentliche Auflösung des Stromas ähnlich wie ein Ferment herbeiführt.

Gerade im Zusammenhang mit diesen serologischen Vorstellungen sei noch einmal auf die merkwürdige Tatsache hingewiesen, daß — soweit bisher überhaupt darauf geachtet wurde und soweit der Literatur zu entnehmen ist — auch nach

unseren eigenen Untersuchungen eine paroxysmale Kältehämoglobinurie bis jetzt niemals bei Trägern der verbreitetsten Blutgruppe O, deren Blutkörperchen bekanntlich unempfindlich gegenüber Isoagglutininen sind, beobachtet wurde. Gegen die Bedeutung der Blutgruppenzugehörigkeit bei dem Geschehen „in vivo“ spricht nicht, daß „in vitro“ im DONATH-LANDSTEINERSCHEN Versuche ein unterschiedliches Verhalten der Erythrocyten der verschiedenen Blutgruppenträger nicht beobachtet wurde.

Unseres Erachtens bedarf es zur Erklärung des jeweiligen Endes eines Anfalles gar nicht der komplizierten Vorstellungen, denen man in diesbezüglichen Abhandlungen bisweilen noch begegnet und die umso weniger gerechtfertigt erscheinen, als wir ja beispielsweise über die eigentliche Natur der Hämolyse noch nichts wissen. Gerade im Hinblick darauf, daß sich nach den bisherigen Untersuchungen der ganze Vorgang der Kältehämolysse vorwiegend lokal begrenzt abspielt, scheint es besonders naheliegend, daß die Intensität und Extensität der Paroxysmen automatisch reguliert wird, sei es dadurch, daß der begrenzte Vorrat an kältesensibilisierten Erythrocyten schnell erschöpft wird, sei es dadurch, daß der ebenfalls beschränkte Hämolysin-vorrat durch den Anfall selbst in Kürze verbraucht wird.

Mit dieser Feststellung der Vorgänge im peripheren capillaren Stromgebiet ist aber das Wesen der paroxysmalen Kältehämoglobinurie keinesfalls erschöpfend erfaßt.

Es ist ja eine auch experimentell zu belegende Tatsache, daß gerade bei vaso-neurotisch stigmatisierten Individuen, deren Capillarsystem schon auf normale (physiologische) Reize mit abnormen Reaktionen antwortet, unter bestimmten Noxen wie sie etwa die Kälte darstellt, einem funktionell-pathologischen Verhalten peripherer capillarer Stromgebiete abnorme Reaktionen auch mehr zentral gelegener Capillarbezirke parallel gehen. So könnte beispielsweise der Schmerz, den alle unsere Hämoglobinuriker bereits vor Ausbruch des Paroxysmus gleichzeitig mit dem Eintritt der sich durch cyanotische Verfärbung manifestierenden peripheren Durchblutungsstörungen in der Gegend der Nieren angaben, auf ein solches pathologisches Geschehen hindeuten, und in demselben Sinne ließen sich auch die bereits zitierten Versuche von BÜRGER verwerten. Wenn man auch die überragende Bedeutung dessen, was sich im peripheren Capillargebiet abspielt, nicht verkennen darf und wenn auch zugegeben werden muß, daß die Nieren an der Hämolyse selbst kaum wesentlich beteiligt sein dürften, so weisen andererseits doch genug wichtige Momente (Nierenschmerz, Albuminurie bei frustanen Anfällen, Durchlässigkeit des Nierenfilters für das Hämoglobin, bekannte funktionelle Zusammengehörigkeit gewisser renaler und extrarenaler Faktoren) darauf hin, daß die *Niere als eine der wichtigsten Schaltstellen des Organismus für Oxydations- und Reduktionsvorgänge* gleichzeitig mit den peripheren Capillaren bei Kälteeinwirkung nicht nur Veränderungen hinsichtlich ihres Vermögens zur Sekretion, Resorption und Filtration erfährt, sondern daß ihr darüber hinaus *auch eine weitere bedeutsame Rolle im Ablauf der Hämoglobinurie* zukommt. Wenn wir diese unsere Auffassung, daß die Nieren keinesfalls nur eine untergeordnete Bedeutung haben, näher begründen wollen, so müssen wir auf weitere bedeutsame Feststellungen über das Wesen der paroxysmalen Kältehämoglobinurie zurückgreifen.

Jede Hämoglobinurie bedeutet — worauf bisher nur BINGOLD mit allem Nachdruck hingewiesen hat — eine schwere Katastrophe im Geschehen des Blutstoffwechsels. Schon die bereits mehrfach erwähnte Hämatinämie und Hämaturie sowie der hohe Katalaseindex im Blut (gegenüber dem von BINGOLD besonders hervorgehobenen Fehlen wirksamer Katalase im Urin) deuten auf ganz abnorme Verhältnisse hin. Es ist sicher kein Zufall, daß die Hämatinämie bisher nur bei toxischen Krankheitszuständen beobachtet wurde, die mit einer Schädigung der Leber und ihrer Stoffwechselvorgänge (Entgiftung) im besonderen und mit einer Störung biologischer Redoxvorgänge im allgemeinen einhergehen [perniziöse Anämie, Malaria, Gasbactillensepsis, akute gelbe Leberatrophie, Eklampsie bei Gravidität, chemische Vergiftungen (Phosgen, Chromsäure, Arsen-Wasserstoff u. a.)]. Auch der erhöhte Katalaseindex wird nach unseren bisherigen klinischen Erfahrungen ausschließlich bei Erkrankungen angetroffen, die mit einer Schädigung der Leber (und unter Umständen des ganzen hämatopoetischen Systems) sowie mit einer Störung normaler Oxydations-Reduktionsvorgänge und dementsprechend auch des Blutgasaustausches einhergehen (perniziöse Anämie, bestimmte Formen von Leukämie, Fälle hochgradiger Herzinsuffizienz mit Dyspnoe und Cyanose). Das könnte die Vermutung nahelegen, daß in derartigen Erkrankungsfällen bei zunehmend mangelndem Oxydationsablauf — im Sinne WARBURGS — der Organismus auf einen anderen Mechanismus der Oxydation — im Sinne WIELANDS — umgeschaltet wird (vgl. hierzu die früheren Ausführungen!); da eine derartige Umstellung, die statt des Sauerstoffes den Wasserstoff als treibendes Agens in die biologische Oxydation einschaltet, keinesfalls gefahrlos gerade hinsichtlich des Einflusses auf das Blut ist, würde der Körper jede derartige Umschaltung auf eine andere Oxydationsform mit einer Erhöhung der Katalase im Blut beantworten, um so die Blutkörperchen vor einem mit dem Leben nicht vereinbaren oxydativen Abbau durch  $H_2O_2$  zu schützen.

Nun ist es nach den Untersuchungen BINGOLDS (vgl. hierzu den Abschnitt: Katalase, S. 305!) gerade die *Niere*, die *beim Blutfarbstoffabbau eine besondere Rolle* spielt und die imstande ist, den Blutfarbstoffschutz (Katalase) abzutrennen und dadurch den Blutfarbstoff für  $H_2O_2$  angreifbar zu machen, so daß er zerstört wird. *Bei der paroxysmalen Kältehämoglobinurie wird diese normale Funktion der Niere gestört*: Das peripher hämolysierte Blut passiert die Nieren, die nun — statt wie sonst die Katalase an sich zu reißen und den dadurch schutzlosen Blutfarbstoff zu zerstören — lediglich die Katalase abspalten, das hämolysierte Blut bzw. den Blutfarbstoff aber nicht mehr abbauen. Es wäre durchaus möglich, daß gerade bei der paroxysmalen Kältehämoglobinurie dieses Versagen der Nieren — wie oben bereits angedeutet — mit der lokalen Kälteeinwirkung auf periphere Capillarbezirke und deren Fortleitung auf zentrale Stromgebiete im Zusammenhang steht; die Nieren würden dann also reflektorisch auf einen Kälteschaden hin nicht mehr zu normaler Tätigkeit befähigt sein und eine überstürzte Hämoglobinausscheidung zulassen, die einen oxydativen Abbau unmöglich macht. Ebenso wie die Tatsache, daß unter normalen Bedingungen das katalasefreie Blut bis zum eiweiß- und eisenfreien Pentdyopent abgebaut wird, scheint uns die Erfahrung, daß bei der Hämoglobinurie im allgemeinen sehr schnell hochgradige Anämien aufzutreten pflegen, deren Schwere oft in keinem rechten Verhältnis zu dem tatsächlichen Blutverlust steht, dafür zu sprechen, daß bei

normalem Blutfarbstoffabbau übriggebliebene Eisenreste zur Hämoglobinsynthese wieder herangezogen werden können, während bei der Hämoglobinurie ein derartiger Kreislauf — mit prompt einsetzender, ausreichender Regeneration — unterbunden wird. Ob die Katalase tatsächlich zerstört oder ob sie nur durch das Nierenfilter zurückgehalten und in den Kreislauf zurückgeführt wird, muß dahingestellt bleiben; gerade die Tatsache, daß der Organismus in den uns hier interessierenden Fällen einen ausnehmend großen Bedarf an Katalase zu Stabilisierungszwecken ebenso wie zum Schutz des Blutfarbstoffes hat, könnte darauf hinweisen, daß die Katalase in den Nieren nicht vernichtet, sondern lediglich gefiltert wird und zur Konstanterhaltung des hohen Blutkatalasewertes wieder Verwendung findet.

In diesem Zusammenhang sind auch noch unsere Beobachtungen über die Vitamin C-Ausscheidung im Urin nach Belastung interessant. Wir glaubten uns zu der Annahme berechtigt, daß die geschilderten Abweichungen von der Norm nicht als Ausdruck einer Veränderung der Nierenschwelle, für die diese Versuche keinen Anhalt gaben, anzusprechen seien. Nun läßt sich experimentell nachweisen, daß in einer Lösung, die Peroxydase, Wasserstoffsperoxyd, Katalase und Ascorbinsäure enthält, die Ascorbinsäure nicht zerstört wird; nimmt man nur Wasserstoffsperoxyd, Katalase und Ascorbinsäure, so tritt wiederum keine Zerstörung der Ascorbinsäure ein, wohl aber wird die Katalase in ihrer Wirkung gehemmt; wird schließlich nur Wasserstoffsperoxyd mit Ascorbinsäure zusammengebracht, so wird diese prompt zerstört. Daraus könnte für unsere Versuche anstelle der früheren Deutung der Schluß berechtigt erscheinen, daß im Urin des Hämoglobinurikers Ascorbinsäure deswegen nur in Spuren nachweisbar war, weil unter den gegebenen Verhältnissen bei mangelndem Katalaseschutz ein Teil der Ascorbinsäure in der Niere vernichtet wurde. Bedenkt man einerseits, daß bei bestimmten Krankheitszuständen ein ausgesprochener Parallelismus zwischen Glutathion- und Katalasegehalt des Blutes besteht und daß Glutathion ebenso wie Katalase als Schutz der Ascorbinsäure vor oxydativen Veränderungen dienen kann, und berücksichtigt man andererseits, daß Vitamin C und Glutathion die Wirkung der Katalase zu hemmen vermögen, so wird damit der komplizierte Synergismus und Antagonismus biologischer Redoxvorgänge besonders sinnfällig. Auch eine weitere Beobachtung verdient hier noch Erwähnung: Bei Fällen von histaminrefraktärer Achylie, die mit einer starken Herabsetzung des Ascorbinsäuregehaltes im Urin einhergingen (wie bei unserem Hämoglobinuriker), sahen wir nach Verabfolgung eines Coffeinprobetrunkes mit Methylenblauzusatz den Indikator Methylenblau unverändert im Urin wieder auftreten, während in normalen Fällen der Urin unverändert bleibt. Ob in dieser Beobachtung nur ein Zufallsbefund zu erblicken ist, oder ob es sich dabei um Gesetzmäßigkeiten handelt, die durch eine Störung der normalen Redoxvorgänge ihre Erklärung finden, müßte erst durch weitere Untersuchungen klargestellt werden; beachtlich ist jedenfalls, daß unter normalen Bedingungen z. B. intravenös verabfolgtes Methylenblau im Körper zu der farblosen Leukobase reduziert und erst nach Passieren der Nieren wieder rückoxydiert wird, so daß es im Urin als blauer Farbstoff erscheint; da auch die Magenschleimhaut die Fähigkeit hat, Farbstoff von der Blutbahn her auszuschleiden, wäre allerdings auch daran zu denken, daß bei der Achylie u. a. auch diese besondere Funktion gestört sein könnte. So könnte für unsere Fälle die Mutmaßung berechtigt erscheinen, daß

das Auftreten des blauen Farbstoffes im Urin nach peroraler Darreichung nicht nur als Ausdruck bestehender Resorptionsstörungen auf dem Boden der Achylie, sondern auch als Folge eines Vitamin C-Defizits und dadurch bedingter Störung von Redoxvorgängen angesehen werden muß.

Wenn wir bei dieser Gelegenheit auf die im Zusammenhang mit der Störung der Magensaftsekretion wichtigen Veränderungen bei unseren Hämoglobinurikern zurückkommen dürfen, so muß noch einmal betont werden, daß weder die hyperchrome Anämie und das makrozytäre perniziosaähnliche Blutbild noch der erhöhte Blutkatalaseindex sowie die Hämatinämie und Hämaturie den Schluß erlauben, daß es sich bei unseren Fällen etwa um Hämoglobinurien bei perniziöser Anämie gehandelt haben müßte, wie ich das in dem vorläufigen Überblick über unsere Befunde unter Hinweis auf die „Ferro-sensibilität“ dieser Anämieform und andere Momente auch eingehend begründet habe.

Gerade in dem vorliegenden Falle glauben wir, die *Achylie in ihrer Entwicklung als Folge einer durch hochgradige Zerstörung des Gebisses mangelhaft für die Verdauung vorbereiteten, völlig einseitigen und mangelhaften Ernährung* klargestellt zu haben. Das ist besonders interessant nicht nur deswegen, weil alle bisher von uns beobachteten Fälle von paroxysmaler Kältehäoglobinurie demselben sozialen Milieu entstammten und weil bei allen über Jahre hin sich erstreckende Ernährungsschwierigkeiten und -störungen — meistens aus wirtschaftlichen Gründen — bestanden hatten, sondern vor allem auch deswegen, weil eben durch die bei allen unseren Hämoglobinurikern nachweisbare Achylie die Ausnutzung bzw. Verwertung von zugeführtem Vitamin C infolge Zerstörung teils durch den pathologisch veränderten Magensaft, teils durch die der Achylie parallel gehende pathologische Besiedlung des sonst sterilen Dünndarms von vornherein unmöglich gemacht wurde.

Die anderen Befunde wie die *hyperchrome Anämie*, das *makrozytäre Blutbild* usw. müssen als *Symptome eines toxischen Geschehens mit Leberschädigung und Störung des Blutstoffwechsels* angesehen werden, wie wir das bereits ausführlicher erörtert hatten.

Die große Bedeutung der Beeinflussung eines in vivo und in vitro gleichermaßen eindrucksvollen und eindeutigen biologischen Geschehens, wie es die Hämolyse darstellt, durch Zufuhr von Ascorbinsäure rechtfertigt unseres Erachtens ein nochmaliges kurzes Eingehen auf die Vitaminfrage.

Die paroxysmale Kältehäoglobinurie ist — das dürfte aus unseren bisherigen Ausführungen wohl klar hervorgehen — keine „Avitaminose“ im eigentlichen Sinne. Ist der Ausdruck „Avitaminose“ ohnehin schon irreführend, weil er immer wieder zu der Vorstellung Anlaß gibt, daß das Fehlen eines Vitamins gleichbedeutend mit einem derartigen Zustandsbild sei, während doch in Wirklichkeit dazu das Zusammentreffen mehrerer wichtiger Faktoren gehört, so muß dieser „terminus technicus“ noch umso mehr Bedenken erregen, als nach den Forschungen der letzten Jahre (KOLLATH, STEFF u. a.) das Wesentliche in einer *Störung der Korrelationen der Vitamine* und damit eben in einer *Störung des Gleichgewichtszustandes biologischer Redoxsysteme* zu erblicken ist. Ohne uns hier etwa in Einzelheiten verlieren zu wollen, möchten wir nur kurz darauf hinweisen, daß allein schon die bisher bekanntgewordenen engen Beziehungen einzelner Vitamine zueinander zur Genüge für den komplexen Vorgang eines avitaminotischen Geschehens sprechen. Gerade dieses Moment scheint uns aber auch für

die paroxysmale Kältehämoglobinurie insofern von besonderer Bedeutung zu sein, als daraus hervorgeht, daß wir diese Hämoglobinurieform nicht einfach als Avitaminose im Sinne eines latenten Skorbutis auffassen dürfen, wohl aber als chronische Hypovitaminose, die zwar den Boden für die späteren Störungen schon mitvorbereitet, die aber erst beim Zusammentreffen mit anderen wichtigen Faktoren zur eigentlichen Katastrophe der Hämoglobinurie führt.

Sehen wir einmal von der Wirkung des Vitamins C im Sinne eines Eingreifens in die Oxydations- und Reduktionsvorgänge im Organismus ab, wie wir (LOTZE und THADDEA) sie tierexperimentell und klinisch bei Intoxikationen wahrscheinlich machen konnten, so sind es noch mehrere Möglichkeiten einer Wirkung, die gerade bei der paroxysmalen Kältehämoglobinurie eine Rolle spielen können. Zunächst wäre der direkte Einfluß auf die Capillaren, wie er sich in der Abhängigkeit der Capillarresistenz bzw. -permeabilität und des Auftretens essentieller Hämaturien von Vitamin C-Zufuhr äußert, zu nennen; entgegen der Ansicht amerikanischer Autoren (ABT, FARMER und EPSTEIN), die — vielleicht auf Grund von Unzulänglichkeiten ihrer Methodik — Beziehungen zwischen Vitamin C und Capillarresistenz ablehnen, müssen wir auf Grund klinischer Erfahrungen ebenso wie auf Grund zahlreicher neuerer Veröffentlichungen (z. B. SCHULTZER, DALLDORF und RUSSE, GABBE und KIRCHBERG) an der *Bedeutung des Vitamins C für die Capillaren* festhalten; ob allerdings die von ARMENTANO, BENTSÁTH, BÉRES, RUSZNYÁK und v. SZENT GYÖRGYI behauptete Existenz eines eigenen Capillarfaktors „Vitamin P“ den Tatsachen entspricht, müßte erst durch Nachuntersuchungen geklärt werden, ist aber für die vorliegende Betrachtung ohnehin bedeutungslos, weil das von uns verwendete Präparat Cebion diesen Faktor nicht enthalten kann. An zweiter Stelle wäre — neben den bereits früher besprochenen Beziehungen zum Glutathion- und Katalasegehalt des Blutes — der für eine immunbiologische Betrachtungsweise wichtige *Einfluß der Ascorbinsäure auf das Verhältnis der Globuline zu den Albuminen* (Vermehrung der Albumine auf Kosten der Globuline bzw. allein Absinken der Globuline) zu nennen, wie wir es in eigenen Versuchen nachweisen konnten und wie es auch aus früheren und neueren, während der Drucklegung dieser Arbeit erschienenen Veröffentlichungen anderer Autoren (BÖGER und SCHROEDER, HOCHWALD) hervorgeht. Es könnte weiterhin zur Diskussion gestellt werden, ob das Vitamin C etwa auch eine Wirkung auf das für Immunitätsvorgänge so wichtige reticulo-endotheliale System ausübt, wie das aus Befunden von JUSATZ, BERSIN und KÖSTER, sowie von HOCHWALD hervorzugehen scheint. Sodann wäre vielleicht auf die auch im Zusammenhang mit der Störung des Blutstoffwechsels bei unserem Hämoglobinuriker interessante und eigenartige, das Eintreten bzw. die Stärke der Leberwirkung bei perniziöser Anämie beeinflussende Wirkung von Vitamin C hinzuweisen, die wir wiederholt beobachten konnten und die — ganz anders als etwa die Zufuhr des Vitamin B-Komplexes — wohl als ein Vorgang in der Art einer Katalyse oder aber einer Stabilisierung gedeutet werden muß (vgl. hierzu auch die Befunde von BÖGER und MARTIN u. a. !); es sei hier lediglich als ergänzende Feststellung erwähnt, daß *Vitamin C nicht nur für die Erythropoese und für die Hämoglobinsynthese, sondern auch für die Leukopoese eine gewisse Bedeutung* zu haben scheint; so konnten wir bei schwerster akuter Leukämie die hohen Leukocytenwerte von 160000 und mehr durch Zufuhr hoher Ascorbinsäuremengen (mindestens 1000 mg pro die) weitgehend

herabdrücken (bis zu Werten von rund 60000), ohne allerdings damit das Krankheitsbild als solches nachhaltig zu beeinflussen (vgl. hierzu EUFINGER und GAEHTGENS).

Jedenfalls muß die Wirkung des Vitamins C als ein komplexer, an verschiedenen Stellen des Organismus eingreifender Vorgang aufgefaßt werden. Von den mannigfachen Wirkungsmöglichkeiten, die das Vitamin C in vivo entfalten kann und die sich bei der paroxysmalen Kältehäoglobinurie am sinnfälligsten in dem Aufhören der capillaren Funktionsstörung und der Häoglobinurie bei Konstanz der Eiweißrelation und des Komplementgehaltes, wie bei Fehlen einer weiteren Senkungsbeschleunigung oder des Auftretens einer Hämatinämie äußern, kommt in vitro (im DONATH-LANDSTEINERSchen Versuch) wohl vornehmlich die keinesfalls als Säurewirkung aufzufassende Beeinflussung der Serum-eiweißkörper in Frage. Daneben dürfte vielleicht auch noch ein direkter Einfluß auf den Amboceptor eine Rolle spielen, während ein Einfluß auf das Komplement auf Grund unserer Versuche abgelehnt werden muß.

Sehen wir schließlich von den übrigen, bereits früher erwähnten, hier nicht mehr näher zu erörternden Befunden ab, deren Wert hauptsächlich darin besteht, daß sie durch eine Unzahl von Theorien hindurch — unter strikter Ablehnung vieler von ihnen — unsere Anschauung in eine ganz bestimmte Richtung lenkten, so rundet sich das *Bild der paroxysmalen Kältehäoglobinurie* zu einer für den Vasoneurotiker eigentümlichen Erkrankung ab, bei der es auf dem Boden capillarer Anomalien und chronischer Ernährungsschäden im weitesten Sinne bei Kältetraumen zu schweren teils peripher, teils zentral sich abspielenden toxisch bedingten Katastrophen mit Störungen capillarer Diffusionsvorgänge, kolloidchemischer bzw. immunologischer Reaktionen und normaler Blutstoffwechselmechanismen kommt, also Vorgängen, die in mehr oder minder enger Beziehung zu den allgemeinen Oxydations- und Reduktionsvorgängen des Organismus stehen und deren Steuerung u. a. durch Vitamine erfolgen kann<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Es braucht wohl nicht betont zu werden, daß unsere Versuche ihrem Umfang zum Trotz keinesfalls als erschöpfend angesehen werden können. Diese Unzulänglichkeit erklärt sich daraus — darauf möchten wir hier doch noch hinweisen —, daß wir das Maß dessen, was wir unserem Kranken zumuten zu können glaubten, ohne mit unserem ärztlichen Gewissen in Konflikt zu kommen, nicht überschreiten wollten; ohnehin wurde uns schon die Durchführung eines großen Teiles dieser Versuche nur durch das verständnisvolle Eingehen des Kranken auf unsere unter Hinweis auf das Vorliegen eines besonderen wissenschaftlichen Interesses geäußerten Wünsche möglich, was auch an dieser Stelle dankend erwähnt sei! Konnte es also unter den obwaltenden Umständen nicht unsere Aufgabe sein, sämtliche Unklarheiten im Geschehen der paroxysmalen Kältehäoglobinurie zu klären, so würden unsere Untersuchungen doch ihren eigentlichen Zweck erfüllen, wenn sie auf verschiedene noch strittige Fragen dieses verhältnismäßig seltenen Krankheitsbildes hinweisen und bestimmte Richtlinien für systematische Untersuchungen in künftigen Fällen geben würden. An wichtigen Problemen, die weiteren Reagensglas- und Tierversuchen bzw. Untersuchungen an Kranken mit paroxysmaler Kältehäoglobinurie vorbehalten bleiben müssen, seien hier nur folgende genannt: Entstehung der Hämatinämie. Wird bei Trägern der verbreitetsten Blutgruppe O mit ihrer Erythrocytenunempfindlichkeit gegenüber Isoagglutininen keine paroxysmale Kältehäoglobinurie beobachtet? Einfluß von Vitamin C auf das reticuloendotheliale System im Verlauf immunbiologischer Vorgänge. Einfluß von Vitamin C auf verschiedene Formen biologischer Hämolysen und insbesondere auf den Amboceptor unter Berücksichtigung der Bedeutung für die von EHRLICH inaugurierten immunbiologischen Theorien.

## Theoretische und praktische Nutzenwendungen für das Problem der Erkältungskrankheiten.

Kehren wir zum Ausgangspunkt unserer Betrachtungen zurück und fragen wir uns, welche Erkenntnisse uns die Kältehämoglobinurie hinsichtlich der Erkältungskrankheiten zu vermitteln vermag.

Wir gehen dabei am zweckmäßigsten wieder von der Capillarfunktion aus, deren Verhalten wir als besonders wichtig kennengelernt haben.

Für den *Vasoneurotiker* eigentümlich sind erhebliche Veränderungen im Gefäßaufbau neben einer außerordentlich niedrigen Zahl der „Ruhecapillaren — bereits in der Ruhe sind fast alle Capillaren an die Zirkulation angeschlossen — und dadurch bedingte ungünstige Zirkulationsverhältnisse, die im Zusammenhang mit der Neigung zu abnormer Reaktion auf noch physiologische Reize und zu rascher Umsetzung seelischer Erlebnisse in körperliche Funktionsstörungen für die auffällige Neigung des Vasoneurotikers zu Katarrhen (FISCHER spricht von einem „konstitutionellen Katarrh“) verantwortlich zu machen sind. Tritt zu der bereits anlagemäßig vorhandenen Durchlässigkeitsbereitschaft der Capillaren noch eine Ernährungsstörung im Sinne vitaminarmer Kost mit ihrem Einfluß auf die Haargefäße hinzu (Summation von pathologischem Zustand und pathologischem Reiz), so werden wir — ähnlich wie etwa bei Sauerstoffmangel — mit einer ganz erheblichen Permeabilitätssteigerung und einer erheblichen Vermehrung des Flüssigkeitsgehaltes benachbarter Gewebsbezirke zu rechnen haben, die von einer Anfälligkeit der Schleimhäute gerade der oberen Luftwege und der Bronchien gegenüber selbst leichten Schäden gefolgt sind.

Was für den Vasoneurotiker im besonderen gilt, hat auch im allgemeinen in abgewandelter Form für den *Menschen mit normaler Reaktionslage* Gültigkeit; das, was bei jenem bereits konstitutionell „präformiert“ ist, muß bei diesem erst auf dem Wege über nervöse Reize „angebahrt“ werden. Vergegenwärtigen wir uns einmal die Verhältnisse, die als Basis für vasomotorische Reaktionen eine Rolle spielen, so wäre neben den Axonreflexen, bei denen periphere Reize nicht über das Rückenmark, sondern an Ort und Stelle auf kurzen Bahnen laufen, an echte Reflexe zu denken, bei denen sensible Reize entweder auf dem Wege über das Zentralnervensystem zum Sympathicus gehen und dort hemmend oder reizend wirken, oder über cerebrale Zentren laufen und dort ganz bestimmte Reaktionen wie etwa das Erblassen (= Kontraktion von Arteriolen und Capillaren) oder Erröten (= Erweiterung von Arteriolen und Capillaren) auslösen. Gerade diese Erscheinungen sind ja — selbst für den Laien — die eindruckvollsten Beispiele für die Umsetzung eines seelischen Erlebnisses wie etwa Schreck oder Scham in eine körperliche Reaktion. Abgesehen von dem großen praktischen und theoretischen Interesse, das sie zweifellos beanspruchen darf, scheint diese Tatsache einer humoral-endokrin-nervösen Steuerung aber auch besonders geeignet, zwischen einander so schroff gegenüberstehenden Theorien wie denen von RICKER und von FISCHER-WASELS zu vermitteln. RICKER und seine Schüler als Vertreter einer Relationsphysiologie und Relationspathologie fassen ja den Organismus als ein einheitliches psycho-physisches Wesen auf, in dem alle komplexen Vorgänge im Nervensystem ihren Ursprung nehmen, wobei sich die Erregung des Nervensystems entsprechend der gesetzten Reizstärke, unabhängig von der Qualität des Reizes, in quantitativ verschiedener Stärke

an dem Innervierten auswirkt und wobei das Verhalten der Strombahn bei nervöser Reizung nach einem Stufengesetz geregelt wird. Gegen diese Auffassung, daß alle physiologischen und pathologischen Reize, die den Organismus in seiner Gesamtheit oder in einzelnen Teilen von innen oder außen treffen, nach einem unumstößlichen Gesetz vom Gefäßsystem beantwortet werden, haben FISCHER-WASELS und seine Schüler Stellung genommen, die zwar nervöse Einflüsse auf die Vorgänge im Capillargebiet nicht in Abrede stellen, dem Nervensystem aber keine dominierende Rolle zuerkennen, sondern chemische, physikochemische und hormonale Vorgänge in den Vordergrund stellen und für den Angriff eines Reizes an der Capillarwand die Möglichkeit einer direkten Einwirkung auf die contractile Substanz der Capillarwand oder einer Wirkung auf dem Wege über das Blut (Einwirkung auf Leukocyten, Erythrocyten, Thrombocyten, Änderung von Eiweißstoffen, Hormonaktivierung), das Gewebe (Wirkung von quantitativ verändert auftretenden, physiologischen oder neuauftretenden pathologischen Stoffwechselprodukten) oder das Nervensystem (direkte Einwirkung auf motorischen Nerven bzw. Nervenendorgan oder indirekte Einwirkung über sensiblen Nerv mit zentralem Reflexvorgang, wobei verschiedene an den Nervenendigungen freiwerdende chemische Substanzen zu Erweiterung oder Verengerung führen) als gegeben ansehen (vgl. PFAFF).

Das typische Bild einer humoral-endokrin-nervösen Steuerung scheint uns das eingangs erwähnte Beispiel zu bieten, auf das wir deswegen noch einmal zurückgreifen möchten: Der unter der Einwirkung eines traurigen Ereignisses stehende Mensch erleidet je nach dem Grad seiner seelischen Robustheit oder Empfindsamkeit — und seiner davon abhängigen Ergriffenheit — eine mehr oder minder ausgesprochene Änderung seiner Reaktionslage, die sich speziell in einer Labilität seiner Capillarfunktion äußert und ihn gegenüber den Einflüssen von Nässe und Kälte anfälliger machen wird. Daß andererseits eine seelische „Hochstimmung“ Ursache einer besonderen Widerstandsfähigkeit sein kann, möge eine kleine Anekdote illustrieren: In seinen Kriegsschilderungen berichtete einer unserer Kampfflieger, wie sein Bruder, der im Winter die Nachricht von einem entscheidenden Siege wegen der unterbrochenen rückwärtigen Verbindungen zu Pferde überbringen sollte, in Erfüllung seines Auftrages zweimal einen Fluß durchqueren mußte und trotz völliger Durchnässung in der „Siegesstimmung“ sofort — ohne etwa die Uniform zu wechseln — an den weiteren Aktionen seiner Truppe teilnahm und keine Erkältung davontrug. Uns Schulbuben, denen beim Lesen dieses Berichtes die Backen rot wurden, erschien dies als der Gipfel einer erstrebenswerten Abhärtung und so benutzten wir den ersten stürmischen, regennassen Wintertag, um uns mit aller nur wünschenswerten Gründlichkeit einer völligen Durchnässung auszusetzen; obwohl wir uns in diesem Zustand stundenlang im Freien herumtrieben und obwohl wir uns weder mit dem in solchen Fällen sonst üblichen Fliedertee noch mit trockenem Zeug hinterher erwärmten, blieb für uns in unserer gehobenen Stimmung diese Durchnässung und Abkühlung — wenn ich von der durch die unsanfte Berührung der Hand des Vaters mit gewissen Erziehungsflächen hervorgerufenen Capillarreaktion absehe — ohne jede Folgen. Die Erkältung ist eben nicht etwa nur ein Problem der nassen Füße und einer mehr oder minder ausgesprochenen Abkühlung, sondern ein komplexer Vorgang, bei dem zweifellos die Capillaren und ihre Reaktion auf die sie — auf kurzen oder langen Reflexbahnen — treffenden Reize

oder Schädigungen im Vordergrund stehen, und bei dem das, was nur eine lokale Reaktion zu sein scheint, in Wirklichkeit Ausdruck einer Umstimmung des Gesamtorganismus ist. Setze ich z. B. einen Menschen in einem geschlossenen Raume so lange der Einwirkung nicht bewegter, trockener, warmer Luft aus, bis — durch die Austrocknung der Schleimhäute — ausgesprochene „Unlustgefühle“ auftreten, und setze ich ihn dann sofort anschließend intensiver, kühler, feuchter Zugluft aus, so erhalte ihn in einem hohen Prozentsatz derartiger Versuche in zeitlich individuell verschiedenen Intervallen eindeutige „Erkältungserscheinungen“. Auch hier haben wir also wieder die enge Koppelung humoraler und neuraler Vorgänge, oder — wie ich das früher bezeichnet habe — das Zusammenwirken lokaler Reize und „nervöser Bahnung“, die sich speziell am Capillarsystem auswirken, und es ist interessant, daß dabei die subjektive Empfindung, das „Unlustgefühl“, ein wesentlich feinerer Gradmesser für eine gewisse „Umstimmung“ ist als physikalische Instrumente wie etwa Hautthermometer u. a. Ein solcher Versuch beweist einerseits, daß die Wichtigkeit lokaler Schädigungen (etwa im Sinne „seröser Entzündung“ im peripheren Capillargebiet) nicht unterschätzt werden darf, daß aber *die „Gesamlage“ das Entscheidende* ist, wie das ja auch aus den Verhältnissen bei Vasoneurotikern mit ihren capillaren Betriebsstörungen auf konstitutioneller Basis oder aber bei Kindern mit ihrer physiologischen Stoffwechselsteigerung und ihrer damit in Zusammenhang stehenden capillaren Labilität — das Wärmeregulierungsvermögen ist bei ihnen nicht so eingespielt wie bei Erwachsenen — hervorgeht. Hier könnte man hinsichtlich der Erkältungsbereitschaft geradezu mit RÖSSLE von einer Pathergie, d. h. von krankhaft abgeänderten Gewebsleistungen durch Einwirkung spezieller oder unspezifischer Reize sprechen. Andererseits geht daraus hervor, daß nicht ein Reiz als solcher (z. B. Kälte), sondern der Wechsel von einem Reiz zu einem anderen (z. B. von Wärme mit einer gewissen Austrocknung zu Kühle mit einer gewissen Feuchtigkeit) Anstoß zu Veränderungen im funktionellen Verhalten des Organismus gibt, wie das ganz allgemein für zahlreiche biologische Vorgänge zuzutreffen scheint; so ist es ja, wenn ich mich eines modernen Beispiels bedienen darf, nicht die hohe Geschwindigkeit eines Flugzeuges, die den Organismus des Fliegers so stark belastet, sondern vorwiegend das Moment der „Beschleunigung“.

Mit diesen ausführlicher geschilderten Analogien der Vorgänge im capillaren Stromgebiet bei paroxysmaler Kältehäoglobinurie und Erkältungskrankheiten sind aber die Vergleichsmöglichkeiten keineswegs erschöpft. Ebenso wie die paroxysmale Kältehäoglobinurie sind ja auch die „Erkältungen“ Krankheiten besonders der kühlen Monate. Daß darin nicht etwa ausschließlich ein Einfluß der Witterung zu erblicken ist, geht unseres Erachtens eindeutig daraus hervor, daß unter sonst völlig gleichen Bedingungen Erkältungen in den Übergangsmonaten ungleich häufiger sind als an etwa gleichkühlen Tagen des Sommers. Diese „*Erkältungsbereitschaft*“, muß ebenso wie die Bereitschaft zu bestimmten akuten Infekten wie etwa der Pneumonie, die ja besonders gerne im Frühjahr und Herbst auftritt, einen anderen Grund haben. Es kann heute — gerade auch nach den umfangreichen Untersuchungen der letzten Jahre — keinem Zweifel mehr unterliegen, daß eine gewisse „*Mangelernährung*“, wie sie gerade in der kalten Jahreszeit ungleich häufiger als in der warmen Jahreszeit vorkommt, einen der wichtigsten Faktoren für die Bereitschaft zu Infekten aller Art darstellt.

Das ist nicht etwa so zu verstehen, wie wenn wir die „Erkältungskrankheiten“ als „Avitaminosen“ aufgefaßt wissen wollten, sondern vielmehr so, daß es zu einer *Störung der Korrelationen der Vitamine* kommt, die eine *grundlegende Umstimmung des Organismus im Sinne einer Infektionsbereitschaft zur Folge hat*. Diese Störung des Synergismus und Antagonismus der Vitamine wird man zweckmäßigerweise weder als „Avitaminose“ noch als „Hypovitaminose“, sondern als „*Vitamin-Dysergismus*“, bezeichnen, weil damit klar die funktionelle Störung eines biologischen Gleichgewichtszustandes als das Wesentliche im Geschehen gekennzeichnet ist. Gerade wie bei unseren Fällen von Kältehämoglobinurie kommt auch bei den Erkältungen in erster Linie das Vitamin C in Betracht, dessen mangelhafte Zufuhr bei seinen früher bereits ausführlicher geschilderten mannigfachen Wirkungen auf den menschlichen Organismus und bei seiner engen Beziehung zu dem antiinfektiösen Vitamin A umso schwererwiegend sein muß, als ihm eine Bedeutung ja nicht nur als Vitamin im engeren Sinne, sondern darüber hinaus auch als Redoxstoff (Biokatalysator) mit Einwirkung auf die Stoffwechselforgänge zukommt.

Es verdient gerade in diesem Zusammenhang erwähnt zu werden, daß eine der markantesten Erkältungskrankheiten, die „*Kriegsnephritis*“, von HIRSCH als eine für die Übergangsmonate typische Erkrankung bezeichnet wurde, für deren Zustandekommen er neben der Einwirkung nasser Kälte — der Wärmeverlust bei durchnässter Kleidung ist größer als der am kältesten windstillen Wintertag — und der dadurch bedingten Schädigung der Hautgefäße und Gewebe besonders mangelhafte, „denaturierte“ (vitaminarme) Ernährung verantwortlich machte, also Faktoren, die sich gerade bei Menschen mit schlechter Vasomotorenfunktion besonders auswirken mußten; dadurch erklärte er auch die auffallend große Beteiligung gerade älterer, untrainierter, schlecht abgehärteter Soldaten an dieser Krankheit. Versuche wie die von BÜRGER über den Einfluß von Kälte auf die Nierenfunktion und Beobachtungen über das Auftreten von Hämaturien bei Vitamin C-Mangel scheinen ebenso wie der Nachweis einer Verminderung der Capillarresistenz bei C-Avitaminosen und andere bereits geschilderte Wirkungen eines derartigen Vitaminmangels eine wichtige Stütze für diese Auffassung des Wesens der Kriegsnephritis und damit der Erkältungskrankheiten überhaupt zu sein.

Noch ein weiteres Moment möge hier kurz besprochen werden: BURMEISTER hat ja auf Grund seiner Versuche zur Diskussion gestellt, ob nicht unter der Einwirkung von Kälte die menschlichen Erythrocyten oder andere Zellen des Organismus so geschädigt würden, daß sie für Toxine angreifbar werden. Er weist darauf hin, daß zahlreiche Erreger erst dann zur Wirkung gelangen, wenn eine Abkühlung den Körper dazu vorbereitet, und daß auf den Schleimhäuten besonders der Atemwege schmarotzende Bakterien erst gelegentlich einer Erkältung pathogen werden. Uns scheint eine derartige rein immunbiologische Auffassung den tatsächlichen Verhältnissen nicht gerecht zu werden. Wichtig ist in erster Linie — und das haben uns zahlreiche zum Teil bereits veröffentlichte, zum Teil noch unveröffentlichte eigene Versuche gezeigt —, daß die Gewebe des menschlichen Körpers, die den natürlichen Nährboden der Bakterien darstellen, schon allein unter der Einwirkung von Kälte weitgehende Veränderungen im Sinne einer Resistenzverminderung gegenüber bakteriellen Einflüssen erleiden. Tritt dazu noch eine mehr oder minder ausgesprochene mangelhafte Ernährung

mit allen ihren Auswirkungen gerade auf die für die Gewebsresistenz verantwortlichen Capillaren, so kommt es zu einem „circulus vitiosus“, d. h. zu Fehlleistungen, die teils cellulär, teils humoral oder neural gesteuert sind. Gewiß sind Veränderungen des Blutkolloidsystems, wie wir sie selbst nachweisen konnten, nicht völlig bedeutungslos, aber gerade auch ihre Beeinflussung durch Vitamin C-Zufuhr scheint uns eher dafür zu sprechen, daß sie nur als Ausdruck der sich vielfältig manifestierenden Änderung der gesamten Rektionslage des Organismus anzusehen sind, als daß es sich dabei etwa um einen nur auf die Erythrocytenlipoide beschränkten Vorgang handelte. *Die Gewebsumstimmung ist zweifellos das entscheidende Moment.* Wie sollten wir es sonst erklären, wenn beispielsweise bei einer Erkrankung wie der Pneumonie, die weitgehende Parallelen auch zu banalen Infekten bietet, im Falle eines Rezidivierens ausgerechnet immer wieder derselbe bereits einmal erkrankte Lappen erneut befallen wird; wie sollen wir es sonst verstehen, wenn bei Infekten bereits ausgesprochene Gewebsveränderungen nachweisbar sind, bevor im Blute auch nur die geringsten Anzeichen eines derartigen Geschehens feststellbar sind? Uns scheint, daß alle humoralen Vorgänge den cellulären nachgeordnet sind, und daß das, was uns bei gewissen Infektionskrankheiten als Immunreaktion des Blutes imponiert, Ausdruck der vorangegangenen cellulären Reaktion ist. Es muß zweifelhaft erscheinen, ob es heute noch sinnvoll ist, die EHRLICHschen Vorstellungen, deren heuristischer Wert unbestritten sein mag, auf alle Vorgänge immunbiologischen Geschehens anzuwenden. Die Tatsache, daß man bis heute der eigentlichen Lösung derartiger serologischer Probleme kaum näher als vor Jahrzehnten gekommen ist, sollte ebenso zu denken geben, wie die Gefahr einer Verflachung unserer diesbezüglichen Anschauungen, wie sie durch das starre Festhalten an den doch nur bildhaften Vorstellungen EHRLICHs unzweifelhaft heraufbeschworen worden ist. Auch die Erfahrung, daß das, was uns bei Infekten als ein geschlossenes System der Abwehr entgegentritt — ganz gleich, ob wir es im weitgespannten Sinne ASCHOFFs als reticuloendotheliales System auffassen oder im Sinne RICKERS als die Beziehungen des Inhaltes der innervierten Strombahn zum Gewebe — ein primär celluläres, nervös gesteuertes Geschehen darstellt, dürfte in dem eben ausgeführten Sinne der überragenden Wichtigkeit der Gewebsreaktionen sprechen.

So können wir also auch die *Erkältungskrankheiten* als *Ausdruck schwerster*, auf dem Boden von atmosphärischen Einflüssen und besonders von Kälteeinwirkung entstandener *Capillarbetrübungen* auffassen, die mit einer völligen Umstimmung des so erkrankten Menschen einhergehen und die gegebenenfalls in ganz besonderem Maße durch Ernährungsschäden oder auch durch konstitutionelle Eigentümlichkeiten begünstigt werden; ausschlaggebend ist nicht allein das lokale Trauma, sondern auch das, was wir vorstehend als „nervöse Bahnung“ näher gekennzeichnet haben; damit ist aber auch gesagt, daß das Wesentliche nicht in einer Veränderung kolloidchemischer Zustände des Blutes beruht, sondern daß — bestimmt durch die cellulären Vorgänge oder in anderen Fällen auch durch endokrine oder nervöse Einflüsse — jene humorale Reaktion resultiert, deren zweifellos überschätzte Bedeutung im Verlauf immunbiologischer Vorgänge auf das ihr zustehende Maß zurückgeführt werden muß.

Eine kurze Bemerkung noch zum *Problem der Abhärtung!* Wenn wir die Erkältungskrankheiten als vorwiegend von atmosphärischen Einflüssen abhängige Capillarbetrübungen auffassen, dann erscheint es beinahe selbstverständlich,

daß wir — entgegen einer heute noch allzu verbreiteten Vorstellung — nicht etwa in Kaltwasserprozeduren *das* Abhärtungsverfahren erblicken können. Nach unseren eigenen Erfahrungen auf diesem Gebiet ist das souveräne Mittel und damit die Methode der Wahl ein *Capillartraining unter Luftfeinwirkung*, d. h. also eine Abhärtung gegenüber dem Wechsel der Lufttemperatur. Gut dosiert und langsam gesteigert ist diese Form des Vorgehens selbst für empfindliche Kinder, die z. B. gerade auf Kaltwasserprozeduren sehr oft mit erhöhter Anfälligkeit reagieren, besonders geeignet, und nur so können wir leicht und sicher jene capillare Reaktionsbereitschaft erzielen, die Schutz gegen Hitze, Kälte, Nässe, Zugluft, d. h. also gegen Wind und Wetter und alle Unbilden der Natur gewährleistet.

Als völlig abwegig muß es bezeichnet werden, wenn man unter dem allerdings bestechenden Eindruck der vielfältigen Vitaminwirkung versucht hat, z. B. gesunde und ausreichend ernährte Menschen, die in besonderem Maße Infektionsgefahren ausgesetzt waren, durch tägliche perorale Zufuhr größerer Mengen von Vitamin C vor Infekten zu schützen. Ganz abgesehen davon, daß der normale Mensch mit diesem überschießenden Vitamin C-Angebot nichts anzufangen weiß und es daher wieder ausscheidet, konnten auch Erscheinungen einer C-Hypervitaminose in Gestalt kurzdauernder Magen-Darmstörungen beobachtet werden, womit die Unsinnigkeit einer derartigen „Prophylaxe“ klar erwiesen ist.

### Zusammenfassung.

Es wird über einen Fall von paroxysmaler Kältehäoglobinurie mit negativer WASSERMANN-Reaktion berichtet, bei dessen Entstehung neben konstitutionellen Momenten eine Häufung exogener Schäden eine ausschlaggebende Rolle spielte.

Die paroxysmale Kältehäoglobinurie wird als eine schwere Form von capillarer Betriebsstörung (bei pathologischer Capillarstruktur) sichergestellt, in deren Verlauf es u. a. zu schweren Störungen des normalen Blutstoffwechsels (Makrocytose bei toxischer Anämie hyperchromen Charakters, Hämatinämie, Methämoglobinämie, Bilirubinämie, Hämatinurie, Methämoglobinurie, Oxyhäoglobinurie, Fehlen wirksamer Katalase im Urin bei hohem Blutkatalaseindex) und damit normaler Redoxvorgänge ebenso wie zu ausführlicher beschriebenen Veränderungen anderer Art kommt.

Die von uns erstmalig nachgewiesene Beeinflussung der Hämolyse in vivo und in vitro durch Zufuhr von Vitamin C gibt Anlaß zu ausgedehnten Untersuchungen über den Einfluß körpereigener Substanzen auf verschiedene biologische Vorgänge (wie u. a. die Hämolyse).

Parallelen zwischen der paroxysmalen Kältehäoglobinurie und Erkältungskrankheiten gestatten es, auch diese Form der Erkrankung als eine unter der Einwirkung von lokalen Schädigungen auftretende, humoral-endokrin-nervös gesteuerte capillare Fehlleistung anzusprechen, die ebenso wie die Häoglobinurie durch vitaminarme Kost begünstigt wird.

# VI. Endokrine Krankheiten und Infektionsresistenz<sup>1</sup>.

Von

F. O. HÖRING - München.

## Inhalt.

	Seite
Literatur . . . . .	336
Einleitung . . . . .	344
Die Sexualdrüsen . . . . .	346
Die Schilddrüse . . . . .	349
BASEDOWSche Krankheit . . . . .	349
Myxödem, Kachexia strumipriva, infantile Schilddrüsenaplasie und Kretinismus . . . . .	351
Die Epithelkörperchen . . . . .	354
Die Thymus . . . . .	354
Das Pankreas . . . . .	355
Diabetes mellitus . . . . .	355
Die Nebennieren . . . . .	358
ADDISONsche Krankheit . . . . .	358
Die Hypophyse . . . . .	361
Diabetes insipidus . . . . .	361
SIMMONDSSche Krankheit . . . . .	363
Akromegalie . . . . .	364
Dystrophia adiposo-genitalis . . . . .	365
CUSHINGSche Krankheit . . . . .	366
Anhang: Fettleibigkeit . . . . .	370
Übersicht und Folgerungen . . . . .	370
Schlußfolgerungen für die Infektionslehre . . . . .	372

## Literatur<sup>2</sup>.

### Einleitung.

- LAUBER, H. J.: Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen der Vitamine zur Infektion. *Bruns' Beitr.* **164**, 365 (1936).
- PFANNENSTIEL, W.: Die Bedeutung der Vitamine für die Infektionsabwehr. *Med. Welt* **1937**, 231.
- THADDEA, S.: Probleme der Infekttherapie. *Med. Welt* **1937**, 235.

### Sexualdrüsen.

- BARTHEL, E.: Über das Verhalten der Menstruation bei den verschiedenen Typhusformen. *Arch. klin. Med.* **32**, 149 (1882).
- BINGOLD, K. u. E. DELBANCO: Innere Sekretion und Haut. *Handbuch der inneren Sekretion*, herausgeg. von M. HIRSCH. Leipzig: Curt Kabitzsch 1933.
- BRICKER, F. M.: Die Tuberkulose und die Geschlechtsdrüsen. *Z. Tbk.* **40**, 198 (1924).

<sup>1</sup> Aus der II. Medizinischen Klinik München (Direktor: Prof. Dr. A. SCHITTENHELM).

<sup>2</sup> Anmerkung: Die Bearbeitung der Literatur ist unter tatkräftiger Mithilfe des cand. med. FRANZ GIERSTER, München, vorgenommen worden, auf dessen Dissertation „Infektionsresistenz bei den selteneren Krankheiten innersekretorischen Ursprungs“ hier auch verwiesen sei.

- BUCURA u. KAUFMANN: Zit. nach EPSTEIN.
- DOCRY, G.: Beiträge zur Therapie der Acne vulgaris. Dermat. Wschr. 1924 I, 30.
- EPSTEIN, D.: Tuberkulose und endokrines System. Z. Tbk. 72, 383 (1935).
- ESCH, I.: Über den Einfluß der Influenza auf die Funktionen der weiblichen Genitalorgane. Zbl. Gynäk. 1919, Nr 9.
- GALI, G.: Über den Einfluß der Menstruation auf Temperatur und Allergieänderung der Tuberkulösen. Therapia (Budapest) 2, 6 (1925).
- GERSON: Erythem und Dysmenorrhöe. Berl. dermat. Ges., 2. März 1897.
- GLUZINSKY i GREK: Einfluß der Menstruation auf den Temperaturverlauf in verschiedenen Krankheitszuständen. Novine (poln.) 1910, 1.
- GRAGERT, O.: Tuberkulose und Schwangerschaft. Med. Klin. 1931, 990.
- HANSEN u. WIESE: Zit. nach SCHROEDER: Handbuch der Gynäkologie von STÖCKEL.
- HOFMANN, W.: Nierentuberkulose und Menstruation. Berl. klin. Wschr. 1916 II, 1219.
- JERUSALEM: Über die Beziehungen zwischen Menstruation und Erysipel. Wien. klin. Rdsch. 1902, 46.
- KEMP, T. u. H. OKKELS: Lehrbuch der Endokrinologie. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1936.
- KORSCHAK: Zit. nach EPSTEIN.
- LAUX: Zit. nach SCHROEDER: Handbuch der Gynäkologie von STÖCKEL.
- LENHARTZ, H.: Die Beziehungen der weiblichen Geschlechtsorgane zu inneren Erkrankungen. 25. Internistenkongr. Wien 1908.
- LUTHLEN: Beeinflussung der inneren Sekretion als ätiologische Therapie bei Dermatosen der Pubertät und des Klimakteriums. Med. Klin. 1921, 8.
- MARSCH, F.: Der Einfluß der Herz- und Lungenkrankheiten auf den mensuellen Cyklus. Med. Diss. Kiel 1924.
- MARTIN, E.: Die Behandlung tuberkulöser Schwangerer durch die Totalexstirpation des Uterus und der Adnexe. Zbl. Gynäk. 1911, 1041.
- Tuberkulose und Schwangerschaft. Berl. klin. Wschr. 1911 I, 39.
- MAUTNER, H.: Über Beziehungen der Geschlechtsdrüsen zur Tuberkulosedisposition. Mschr. Kinderheilk. 21, 38 (1921).
- Beziehungen der Pubertätsdrüse zum Verlauf der Tuberkulose. Wien. klin. Wschr. 1921 I, 25.
- MAYER, A.: Tuberkulose und Schwangerschaft. Med. Klin. 1931 I, 761.
- PICK, W.: Acne und innere Sekretion. Arch. f. Dermat. 1921, 131.
- RICHTER, P. F.: Die klinische Pathologie der männlichen Geschlechtsorgane im Rahmen der endokrinen Störungen. Handbuch der inneren Sekretion, herausgeg. von M. HIRSCH. Leipzig 1933.
- RIECKE, E.: Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Jena: Gustav Fischer 1925.
- ROMBERG, E. VON: Die Unterbrechung der Schwangerschaft bei Lungentuberkulose. Münch. med. Wschr. 1931 I, 16.
- SCHIEDEMANTEL, E.: Über Pyelitis bei Frauen und ihre Beziehungen zur Menstruation. Dtsch. med. Wschr. 1908 I, 31.
- SCHERER, A.: Beziehungen zwischen den Lebensvorgängen des Weibes und der Tuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. 49, 1 (1915).
- SCHICKELÉ, G.: Die Beziehungen der Menstruation zu allgemeinen und organischen Erkrankungen. Erg. inn. Med. 15, 542 (1917).
- SCHMOTKIN: Menstruation bei gesunden Individuen. Arch. Gynäk. 97, 495 (1912).
- THALER u. CRISTOFOLETTI: Beiträge zur Frage nach den Beziehungen zwischen Tuberkulose und Schwangerschaft. Mschr. Geburtsh. 34, 513 (1911).
- VIRCHOW, R.: Das Weib und die Zelle. Ges. Abh. Nr. 748.
- VIVILLE, G.: Die Beziehungen der Menstruation zum Allgemeinorganismus. Arch. Gynäk. 97, 511 (1912).
- WEISSENBERG, S.: Über den Einfluß des Fleck- und Rückfallfiebers auf die Menstruation. Zbl. Gynäk. 1923, 904.
- ZIBORDI, D.: Tuberkulose und Drüsen mit innerer Sekretion. Riforma med. 1922, 295.
- ZINN: Zit. nach SCHROEDER in HALBAN-SEITZ, Biologie und Pathologie des Weibes. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1924.

## Basedowsche Krankheit.

- BORSALINO, G.: Klinische und pathologisch-anatomische Untersuchungen über die Parathyreoidea bei Lungentuberkulose. *Giorn. Clin. Med.* **15**, 963 (1934).
- BRUGER, M.: Diabetes mellitus and hyperthyroidism. *J. amer. med. Assoc.* **104**, 2163 (1935).
- CARACOUI, S.: Kasuistische Beiträge zur Kenntnis des Morbus Basedow. *Med. Diss. Berlin* 1889.
- CHVOSTEK: Zit. nach EPSTEIN.
- COHEN, M. H.: Fußgeschwüre bei Schilddrüsendysfunktion. *J. amer. med. Assoc.* **102**, 283 (1934).
- COLE, W. H. and N. A. WOMAK: The thyroid gland in infections. *J. amer. med. Assoc.* **90**, 1274 (1928).
- — Reaction of the thyroid gland to infections in other parts of body. *J. amer. med. Assoc.* **92**, 453 (1929).
- DOLFNI, G.: Das Trauma in der Pathogenese der Basedowschen Krankheit. *Atti. Soc. med.-chir. Padova ecc.* **12**, 379 (1934). *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **81**.
- DRUMMOND: Zit. nach WESTEDT.
- EICHLER: *Radiol. Rdsch.* **4**, 210.
- EPPINGER, H.: Torpide Hautgeschwüre als Symptome eines lokalen Myxödems. *Klin. Wschr.* **1931 I**, 682.
- GLUZINSKY: Zit. nach WESTEDT.
- HACK: Zur operativen Therapie der Basedowschen Krankheit. *Dtsch. med. Wschr.* **1886 I**, 424.
- HAMBURGER: Zit. nach EPSTEIN.
- HEDINGER: Zit. nach WESTEDT.
- HEIM, H.: Praktische Erfahrungen mit der chirurgischen Basedow-Behandlung. *Chirurg* **7**, 147 (1935).
- KALLOS: Tuberkulose und Konstitution. *Z. Konstit.lehre* **15**, 1 (1929).
- KALM, A.: Über Morbus Basedowii. *Med. Diss. Göttingen* 1885.
- KLEMPERER, G.: Grundriß der klinischen Therapie innerer Krankheiten. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1931.
- KOCHER: Zit. nach EPSTEIN.
- LEWIN, A.: Zur Casuistik des Morbus Basedowii. *Med. Diss. Berlin* 1888.
- LÜTTKEMÜLLER, J.: Zit. nach WESTEDT.
- MARANON, G.: Digestive symptoms in chronic suprarenal insufficiency. *Endocrinology* **18**, 497 (1934).
- MARCIALIS u. PENDE: Zit. nach BORSALINO.
- MARIE, P.: *France méd.* **30**, 93.
- MARINESCU: *Bull. Sect. Endocrin.* **1**, 147 (1935).
- MEYER, K.: Die Basedow-Erkrankungen der medizinischen Klinik zu Leipzig im Verlauf der letzten 20 Jahre. *Med. Diss. Leipzig* 1912.
- MOEBIUS, P. J.: Über Insuffizienz der Convergenz bei Morbus Basedowii. *Zbl. Nervenheilk.* **9**, 356 (1886).
- MOSBACHER, E.: Beitrag zur Klinik der Basedowschen Krankheit. *Med. Diss. Göttingen* 1914.
- NOTT: Zit. nach REITLER.
- PARADE, G. W.: Relative Aorteninsuffizienz bei Morbus Basedow. *Dtsch. med. Wschr.* **1935 II**, 1799.
- PIAZZA, R.: Der Jodgehalt der Schilddrüse bei Tuberkulösen. *Riforma med.* **1933**, 325.
- RAHM, H.: 4 Jahre Basedow-Behandlung. *Bruns' Beitr.* **163**, 250 (1936).
- RAYNAUD: Zit. nach KALM.
- REITLER, R.: Zur Therapie des Typhus abdominalis. *Wien. med. Wschr.* **1933 I**, 806.
- Über unspezifische Steigerung der Infektionsabwehr durch Schilddrüsensubstanz. *Wien. med. Wschr.* **1934 I**, 739.
- RINK, W.: Lungentuberkulose und Schilddrüsenenerkrankungen. *Tuberkulose* **13**, 179 (1933).
- ROESNER: Zit. nach KALM.
- ROGER, H. u. M. GARNIER: Neue Untersuchungen über den Zustand der Schilddrüse bei den Pocken. *Virchows Arch.* **174**, 14 (1903).

- ROKITANSKY: Zit. nach EPSTEIN.  
 RUMMEL, L.: Über die Basedowsche Krankheit. Med. Diss. Göttingen 1890.  
 SABRY, N.: Morbus Basedow auf Grund von 62 Krankengeschichten. Med. Diss. Berlin 1929.  
 SARBACH: Thyreoida und Infektion. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **5** (1905).  
 SAVINI: Zit. nach LAUBER.  
 SCHLEICHER, R. u. D. SPAICH: Über das Vorkommen von Basedow-Diathese bei zwei ein-eigenen Zwillingspaaren. Erbarzt **2**, 169 (1935).  
 SCHLIEPHAKE, E.: Zur Wirkung von Thymusextrakten auf Erkrankungen der Schilddrüse. Med. Welt **1936**, 161.  
 SCHWANKE, W.: Basedowsche Krankheit und Magensekretion. Klin. Wschr. **1935 II**, 1849.  
 SMITH, A. S.: Zit. nach WESTEDT.  
 STEFKO, W. H.: Veränderungen und Struktur des endokrinen Systems bei Tuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **73**, 791 (1930).  
 VIRCHOW: Zit. nach EPSTEIN.  
 WESTEDT, W.: 6 Fälle von Morbus Basedow. Med. Diss. Kiel 1889.

### *Myxödem.*

- ANDERSON, A. B., HARRINGTON and M. LYON: These use of 3 : 5 Dijodothyronine in the Treatment of Myxoedema. Lancet **1933 II**, 1081.  
 ASHER, L.: Innere Sekretion und Phagocytose. Klin. Wschr. **1924 I**, 308.  
 AYMAN: „Myxoedema heart“ without evidence of cardiac insufficiency. J. amer. med. Assoc. **98**, 1721 (1932).  
 BERRY: Zit. nach H. KLOSE u. G. BÜTTNER: Kachexia strumipriva. Handbuch der inneren Sekretion. Leipzig 1928.  
 BIRCHER, H.: Das Myxödem und die kretinische Degeneration. Slg klin. Vortr. **1903**, Nr 357.  
 BOLTERS, G. C.: Myxödem, flüchtige Ödeme, Kachexia strumipriva und Epilepsie. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1931**, 4650.  
 BRAUSL, B. u. U. BUDAK: Beitrag zur Behandlung der parathyreopriven Tetanie. Wien. Arch. inn. Med. **26**, 423 (1935).  
 BRONSTEIN, I. P. u. G. MILLES: Hypothyreoidismus und Kretinismus im Kindesalter. Amer. J. Dis. Childr. **49**, 1564 (1935).  
 BUSCHAN, G.: Über Myxödem und verwandte Zustände. Wien: Franz Deuticke 1896.  
 CURSCHMANN: Über inkompletten (gutartigen) chronischen Hypothyreoidismus. Med. Klin. **1932 II**, 1767.  
 DANIELS, L.: Myxödem mit Diabetes. Zbl. Neur. **64**, 385 (1928).  
 DEPISCH, F.: Ein Fall von infantilem Myxödem. Wien. Arch. inn. Med. **27**, 103 (1935).  
 EISLER, B. u. A. SCHITTENHELM: Über die Wirkung des Thyroxins auf den Blutjodgehalt des Myxödematösen. Z. exper. Med. **68**, 487 (1929).  
 ESCAMILLA: Myxödema. Ann. int. Med. **9**.  
 GIRO: Zit. nach EPSTEIN.  
 GLAUBACH, S. u. E. P. PICK: Über den Einfluß der Schilddrüse auf die Arzneiemfindlichkeit. Schweiz. med. Wschr. **1934 II**, 1115.  
 GREENFIELD: Zit. nach MOEBIUS. NOTHNAGELS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie.  
 GROTE, L. R.: Über atypisches Myxödem. Klin. Wschr. **1930 II**, 1408.  
 HERTOEGHE: Végétations adénoïde et myxoedème. Ann. Soc. méd.-chir. Anvers **1897**.  
 HORSTER, H.: Untersuchungen über die durch Krankheiten hervorgerufene Änderung der Disposition für Infektion. Arch. klin. Med. **176**, 502 (1934).  
 KENA-APAJALAHTI, L.: Studien über Myxödem bei Kindern. Acta Soc. Medic. fenn. Duodecim. **19**, 1 (1934). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **78**.  
 KLOSE u. BÜTTNER: Cachexia strumipriva. Handbuch der inneren Sekretion, herausgeg. von M. HIRSCH. Leipzig 1928.  
 KRAUSE, A.: Factors in the pathogenesis of tuberculosis. Amer. Rev. Tbc. **18**, 208 (1928).  
 LANGHANS, TH.: Anatomische Beiträge zur Kenntnis der Kretinen. Virchows Arch. **149**, 155 (1897).  
 LEIK, B.: Über Myxödem. Med. Diss. Greifswald 1894.  
 LUBARSCH: Zur Lehre von den Geschwülsten und Infektionskrankheiten. Wiesbaden 1899.

- MARINESCO: Beziehungen des Myxödems zur Immunität. Bull. Acad. Méd. Paris **91**, 22.
- NOTTHAFFT, A.: Über die Verminderung der Widerstandsfähigkeit des Körpers gegenüber Infektionen, insbesondere durch Organerkrankungen. Med. Habil.schr. München 1899.
- PARHON et GOLDSTEIN: Les sécrétions internes. Paris 1909.
- PENDL, F.: Beobachtung über eine Wirkung von Hypophysenvorderlappensubstanz. Dtsch. med. Wschr. **1932 II**, 1681.
- PFISTER, C. R.: Statistische Beiträge zur Kropffrage. Schweiz. med. Wschr. **1928 I**, 407.
- PONNDORF, W.: Über das Myxödem. Med. Diss. Jena 1889.
- REVERDIN: Le myxoedème opératoire. Ann. de Dermat. **4**, 1883.
- SANO, S.: Über einen Sektionsfall von Schilddrüsenaplasie bei Erwachsenen. Ref. Kongreß-zbl. inn. Med. **72**, 572 (1933).
- SCHIERL, F.: Komatöser Zustand bei Hypothyreose. Med. Klin. **1932 I**, 1071.
- SCHNEIDERBAUR, A.: Zur Therapie des Myxödems mit thyreotropem Hormon. Med. Klin. **1935 II**, 1500.
- SIEGERT, F.: Die Athyreose im Kindesalter. Handbuch der inneren Sekretion. Leipzig 1928.
- STOCKINGER, W.: Das leukocytaire Blutbild und die leukopoetischen Gewebe als funktionelle Einheit und deren Beeinflussung durch Hormone. Erg. inn. Med. **45**, 214 (1933).
- VIETHEN, A.: Die Abhängigkeit der cutanen Tuberkulinempfindlichkeit und des Tuberkuloseverlaufs von der Schilddrüse. Arch. Kinderheilk. **107**, 136 (1936).
- VOGT, H.: Impfreaktion bei Myxödem. Endokrinol. **12**, 321 (1933).
- WARFIELD: Hypothyreoidism. J. amer. med. Assoc. **59**, 1076 (1930).
- WEGELIN, C.: Zur Kenntnis der Kachexia thyreopriva. Virchows Arch. **254**, 689 (1925).
- WEITZ, W.: Über eigentümliche Muskelerscheinungen bei Myxödem. Z. Nervenheilk. **120**, 297 (1931).

*Epithelkörperchen.*

- BORSALINO, G.: Zit. S. 338.
- EPSTEIN, D.: Zit. S. 337.
- MICHAELIS, L.: Ostitis deformans und fibrosa. Erg. Chir. **26**, 381 (1933).

*Thymus.*

- EPSTEIN, D.: Zit. S. 337.
- KERNER, J.: Primäraffekt und endokrines System. Beitr. Klin. Tbk. **64**, 572 (1926).
- KRAUS, F.: Korrelative Vegetationsstörung und Tuberkulose. Zit. nach EPSTEIN.

*Diabetes mellitus.*

- BERTRAM, F.: Pathogenese und Prognose des Coma diabeticum. Erg. inn. Med. **43**, 258 (1932).
- BOLLER, R.: Zur Klinik und Pathogenese der Lungentuberkulose beim Diabetes mellitus. Beitr. Klin. Tbk. **85**, 173 (1934).
- DELLJANNIS, G.: Über das Auftreten der Pneumonie beim Diabetes mellitus. Wien. Arch. klin. Med. **27**, 97 (1935).
- u. G. PETASSIS: Klinische Erfahrungen an tuberkulösen Diabetikern, die mit Insulin behandelt wurden. Wien. klin. Wschr. **1932 I**, 909.
- FALTA, W.: Lebensaussichten der Diabetiker. Klin. Wschr. **1935 I**, 697, 741.
- Die Zuckerkrankheit. Berlin 1936.
- FREERICH, VON: Zit. nach BERTRAM.
- GREENWOOD, A. M.: Arch. of Dermat. **1925**, 2196.
- HÖRING, F. O.: Die tuberkulöse Allgemeininfektion vom Gesichtspunkt der Symbiose. Klin. Wschr. **1937 I**, 369.
- HORSTER, H.: Untersuchungen über die durch Krankheiten hervorgerufene Änderung der Disposition für Infektion. Arch. klin. Med. **176**, 502 (1934).
- HORSTERS, H.: Milz und Kohlehydratstoffwechsel. Z. exper. Med. **97**, 473 (1935).
- KESTERMANN, E. u. A. KNOLLE: Die baktericide Wirksamkeit des Diabetikerserums. Arch. klin. Med. **176**, 64 (1934).
- LAUBER, H. I.: Hormonwirkung bei akuten Infektionen. Bruns' Beitr. **154**, 613 (1932).
- Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen der innersekretorischen Drüsen zur Wundheilung. Bruns' Beitr. **157**, 244 (1933).

- LUCKE, H.: Hypophysenvorderlappen und Kohlehydratstoffwechsel. Erg. inn. Med. **46**, 94 (1933).
- MOEN, I. K. and H. A. REIMANN: Immunitätsreaktionen bei Diabetes. Arch. int. Med. **51**, 789 (1933).
- NAUNYN, B.: Dtsch. med. Ges. Wien 1906.
- NOORDEN, K. VON u. ISAAK: Die Zuckerkrankheit. Berlin: Julius Springer 1927.
- POLLAK, H. J.: Diabetes und Tuberkulose. Tuberkulose **14**, 273, 292 (1934).
- RICHARDSON, R.: Immunität bei Diabetes. J. clin. Invest. **12**, 1143 (1933).
- ROPER, B.: Vergleichende Statistik über Todesfälle an Diabetes vor und nach Einführung der Insulintherapie. Med. Diss. Hamburg 1933.
- SEIRING, H.: Vorkommen des Diabetes mellitus und Begleiterkrankungen. Med. Diss. Leipzig 1935.
- WAGNER u. RUBIN: Zit. nach HORSTER.

*Nebennieren.*

- BAHRS, H.: Beobachtungen an 38 Fällen von ADDISONscher Krankheit. Med. Diss. Göttingen 1905.
- BENDIX: Intermittierende Polyurie bei ADDISONscher Krankheit. Arch. klin. Med. **82**, 198 (1905).
- BLANKENHORN, M. and I. M. HAYMANN: Bemerkung zum Gebrauch von Nebennierenextrakt bei einem Fall von ADDISONscher Krankheit. Amer. J. med. Sci. **189**, 419 (1935).
- CANDIA, DE: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Nebennierenrindenhormons bei akuten Infektionen. Policlinico, sez. prat. **1934**, 83.
- CANTOR, M.: Treatment of ADDISON disease with an extract of the adrenal gland. Endocrinology **18**, 341 (1934).
- CIONI, C.: Über einen Fall von funktioneller Insuffizienz durch chronisch sklerosierende Tuberkulose der beiden Nebennieren. Pathologica (Genova) **25**, 585 (1933).
- DEELEN, TH.: Morbus Addison und Cortin. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1933**, 387.
- DIETRICH, A.: Die Nebennieren bei den Wundinfektionskrankheiten. Zbl. Path. **29** (1918).
- ENGELBERTZ, L.: Morbus Addisonii. Med. Diss. Bonn 1892.
- FAURE-BEAULIEU, M., L. LYON-CAEN u. M. BRUNEL: ADDISONsche Krankheit mit verwischter Symptomatologie. Presse méd. **1934** I, 453.
- FÖRSTERLING, W.: Casuistische Beiträge zur Kenntnis des Morbus Addison. Med. Diss. Berlin 1898.
- GORDON, J. and KNOX: Further investigations on the baktericidal properties of adrenal extracts. J. of Path. **39**, 609 (1934).
- HARTMANN: Irreversibility in adrenal insufficiency. Endocrinology **17**, 180 (1933).
- HERMANN, K.: Magen und Morbus Addisonii. Arch. Verdgskrkh. **56**, 312 (1934).
- HOSKINS, R. G.: Die Hormone im Leben des Körpers. Übersetzt von DRIGALSKI.
- JOCHIMS, H. H.: Über akute Todesursachen beim Morbus Addison. Med. Diss. Kiel 1928.
- KREUZWENDEDICH v. D. BORNE, G. A.: Die Therapie der ADDISONschen Krankheit mit Nebennierenextrakten. Z. klin. Med. **125**, 249 (1933).
- LANGHECKER, H. u. E. SINGER: Nebenniere und Infektion. Z. Immun.forsch. **79**, 326 (1933).
- LAUBER, H. J.: Innere Sekretion, Infektionsbereitschaft und Wundheilung. Münch. med. Wschr. **1930** I, 434.
- LAUREK, P.: Zur Casuistik des Morbus Addison. Med. Diss. Bonn 1889.
- LEREBOUILLET: Nebenniereninsuffizienz und Diphtherie. Presse méd. **1927**, 137.
- MARCHAND: Ein schnell tödlich verlaufender Fall von ADDISONscher Krankheit. Münch. med. Wschr. **1909** II, 1816.
- MARIE, A.: Nebennieren und bakterielle Intoxikationen. Z. org. Chir. **1**, 375; **2**, 45.
- MERKLEN, P. et H. GOUNELLE: Ein Fall von Heilung der ADDISONschen Krankheit nach Behandlung mit dem Gewebssaft der Nebennieren. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **51**, 29 (1935).
- NAGEL, G.: Beitrag zur Klinik der Nebennierenerkrankungen. Arch. klin. Med. **177**, 600 (1935).
- NIESSEN, N.: Ein Fall von ADDISONscher Krankheit. Ugeskr. Laeg. (dän.) **1933**, 201.
- NEUMANN, H.: Zit. nach NOTTHAFFT, Zit. S. 340.
- NORDMANN, M.: Nebennierentuberkulose mit Durchbruch in den Magen. Münch. med. Wschr. **1926** II, 2123.

- PAPILLAN: Über die Wirkung von Nebennierenextrakt auf normale Hunde. Z.org. Chir. **33**, 92.
- PERLA, D. u. J. MARMORSTON-GOTTESMAN: Die Wirkung von Cortininjektionen auf die Resistenz nebennierenexstirpierter Ratten gegen Histamin. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 650 (1931).
- POTTIEN, W.: Beiträge zur ADDISONschen Krankheit. Med. Diss. Göttingen 1889.
- SCHITTENHELM, A. u. WIEDEMANN: Über Tuberkulosebehandlung mit FRIEDMANNscher Vaccine. Münch. med. Wschr. **1914 II**, 1153.
- SCOTT, W. J.: The influence of adrenal cortex extract on the resistance of certain infections. Endocrinology **17**, 529 (1936).
- SIMPSON, S., M. DENNISON and KORENCEVSKY: Some effects of adrenalectomy in male rats. J. of Path. **39**, 569 (1934).
- STANUS: A case of ADDISON disease. Brit. med. J. **1933**, 1112.
- SWINGLE and PFIFFNER: Studies on the adrenal cortex. Amer. J. Physiol. **96**, 153; **98**, 144 (1931).
- THADDEA, S.: Die Nebennierenrinde. Leipzig: Georg Thieme 1936.
- WHITEHEAD, R. and C. SMITH: Effect of adrenal cortex on the course of certain human infections. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 672.
- WÜLFING, M.: Die Veränderung der Nebennierenrinde bei Infektionskrankheiten. Virchows Arch. **253**, 239 (1924).

*Diabetes insipidus.*

- GOLDZIEHER, M.: Über Sektionsbefunde bei Diabetes insipidus. Verh. dtsch. path. Ges. **1913**, 281.
- HANSEN, O.: Om diabetes insipidus. Norsk Mag. Laegevidensk. **73**, 480 (1912).
- KIYONO, H.: Über Zwischenhirnveränderungen bei Diabetes insipidus. Virchows Arch. **257**, 477 (1925).
- NEUBÜRGER, K.: Diabetes insipidus bei Zerstörung des Hypophysenvorderlappens. Berl. klin. Wschr. **1920 I**, 10.

*SIMMONDSSche Krankheit.*

Es wird auf das Literaturverzeichnis der Arbeit von KYLIN [Erg. inn. Med. **49**, 1 (1935)] verwiesen. Außer dort genannten Arbeiten wurden hier noch verwandt:

- ABEL, E. u. P. KISSEL: Über einen Fall von hypophysärer Kachexie. Rev. franç. Endocrin. **12**, 287 (1934).
- ALDRICH, C. u. J. WALSH: Cachexia hypophyseopriva. Zbl. Neur. **79**, 417 (1936).
- BERBERICH, J. u. S. HIRSCH: Beitrag zur Frage der multiplen Blutdrüsenklerose. Klin. Wschr. **1924 I**, 483.
- BRATTON, A. B. u. A. B. FIELD: Ein Fall von SIMMONDSScher Krankheit. Lancet **1934 II**, 806.
- DUNN, C. W.: Bericht über einen Fall von SIMMONDSScher Krankheit. J. nerv. Dis. **83**, 166 (1936).
- FRÄNKEL: Statistik der Tuberkulose bei Psychosen. Allg. Z. Psychiatr. **47**, 697 (1901).
- GUNTHER, L. and C. B. COURVILLE: Hypophysäre Kachexie mit Atrophie des Vorderlappens. J. nerv. Dis. **82**, 40 (1935).
- HAWKINSON, L. F.: Gonadotropic principle for pituitary cachexia. J. amer. med. Assoc. **105**, 20.
- HICKS, C. S. and F. HONE: Hypophysäre Kachexie mit Störung der Kreislaufregulation. Proc. roy. Soc. Med. **28**, 925 (1935).
- HÜRTHLE, R.: Über hypophysäre Kachexie. Med. Klin. **1932 II**, 1637.
- KAMINSKI, J.: Zur Frage der Entstehung der SIMMONDSSchen Krankheit. Frankf. Z. Path. **45**, 290 (1933).
- LUCKE: Hypophysäre Magersucht und Insulin. Klin. Wschr. **1932 II**, 1988.
- RAU, L.: Pituitary cachexia. Lancet **1935 I**, 1502.
- SIGNORELLI, S.: Diabetes, Nanismus und hypophysäre Kachexie mit Befund granulärer Ependymopathie. Boll. Soc. med.-chir. Catania **2**, 594 (1934). Ref. Kongresszbl. inn. Med. **81**.
- VANUCCI, F.: SIMMONDSSche Krankheit und Behandlung mit Hypophysenvorderlappen. Giorn. Clin. med. **16**, 203 (1935).

*Akromegalie.*

- BARONE: Ein Fall von Akromegalie. Arch. Sci. med. **56**, 477.
- BECKER, S.: Ein Fall von akuter genuiner Hämatorporphyrie, akromegaloiden Symptomen und Gelenkserkrankung. Med. Klin. **1931 I**, 54.
- BORNHARDT, H.: Zit. nach VAN QUAI HO: Vegetative Störungen bei Akromegalie. Med. Diss. Berlin 1929.
- BUDAY, K. u. N. JANCsó: Ein Fall von pathologischem Riesenwuchs. Arch. klin. Med. **60**, 385 (1898).
- CARNOT, P.: Ein Fall von Akromegalie ohne Tumor der Hypophyse. Presse méd. **1929**, 536.
- CIPRIANI: Acromegalie e diabetes. Arch. Sci. med. **53**, 337.
- CURSCHMANN, H.: Über familiäre Akromegalie und akromegaloides Konstitution. Endokrinol. **14**, 88.
- DAVIDOFF and CUSHING: Studies in acromegaly. Arch. int. Med. **39**, 751 (1927).
- DIBOLD, H.: Beitrag zur Stoffwechselfathologie bei Akromegalie. Dtsch. med. Wschr. **1931 II**, 1622.
- DOLIN, A. O.: Akromegalischer Symptomenkomplex bei Syphilis des Zwischenhirn-Hypophysensystems. Z. Nervenheilk. **110**, 166 (1929).
- GOLDSCHMIDT, E.: Ein Fall von Akromegalie mit Diabetes mellitus. Schweiz. med. Wschr. **1935 I**, 766.
- KAUFMANN, B.: Thyreoidektomie und Akromegalie. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **41**, 679 (1928/30).
- KIENBÖCK, R.: Über eine neuropathische Familie mit heteromorphen Anomalien. Med. Klin. **1931 II**, 1522.
- LANGE, H.: Die Akromegalie. Endokrinol. **4**, 273 (1929).
- LANGEN, C. D. u. ZAINAL: Knochenveränderungen bei Akromegalie. Zbl. Neur. **66**, 342 (1933).
- LEWIS, A.: Akromegalie bei einem von 2 eineiigen Zwillingen. J. of Neur. **15**, 1 (1934). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **79**.
- LIST, C. I.: Doppelseitige Medianusneuritis bei Akromegalie. Z. Nervenheilk. **124**, 279 (1932).
- MUHTAR, A. u. H. SEDAT: Acromégalie et diabète sucré. Schweiz. med. Wschr. **1931 I**, 87.
- POLLAK, F.: Zur Frage der cerebralen Trophik. Arch. f. Psychiatr. **89**, 788 (1930).
- PORTA, V.: Hypophysenbestrahlung und Stoffwechselstörungen bei Akromegalie. Boll. Soc. Biol. sper. **9**, 435 (1934). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **78**.
- RALLI: Akromegaly and diabetes. Arch. int. Med. **47**.
- ROLANDI: Grundumsatz bei Akromegalie. Rev. franç. Endocrin. **11**, 14 (1933).
- ROWE: A note of acromegaly with a report of a case. Endocrinology **18**, 20 (1934).
- SCHENDEROW: Röntgentherapie der Akromegalie. Fortschr. Röntgenther. **38**, 641.
- WISLICKI, L.: Extrainsuläre Glykosurie und Diabetes mellitus. Z. klin. Med. **119**, 745 (1932).

*Dystrophia adiposogenitalis.*

- BERBLINGER, W.: Die genitale Dystrophie in ihrer Beziehung zu Störungen der Hypophysenfunktion. Virchows Arch. **228**, 151 (1920).
- KANKELEIT, O.: Zur Symptomatologie, pathologischen Anatomie und Pathogenese von Tumoren der Hypophysengegend. Arch. f. Psychiatr. **58**, 789 (1917).
- KRAUS, E. I.: Zur Pathogenese der Dystrophia adiposogenitalis. Med. Klin. **1924 II**, 1290, 1328.
- LINT, A. VON: Syndrôme adiposogénitale. Ann. et Bull. Soc. Sci. méd. et natur. Brux. **1921**, 80.
- MILLER, R. VON: Dystrophia adiposogenitalis bei Hypophysengangscyste. Virchows Arch. **236**, 207 (1922).
- MORGENSTERN: Dystrophia adiposogenitalis. Virchows Arch. **239**, 557 (1922).
- PFEIFER, R.: Zur Dystrophia adiposogenitalis. Dtsch. med. Wschr. **1920 II**, 1302.
- STENVERS, H. W.: Beiträge zur Pathogenese der Dystrophia adiposogenitalis. Nederl. Mschr. Geneesk. **9**, 45 (1920).

*Morbus Cushing.*

Es wird auf das Literaturverzeichnis der Arbeit von F. K. KESSEL [Erg. inn. Med. **50**, 620 (1936)] verwiesen. Außer dort genannten Arbeiten wurden hier noch verwandt:

- BÜRGER, M.: Schutzwirkung des Cholesterins in ihrer Bedeutung für den Ablauf von Infektionskrankheiten. Erg. inn. Med. **34**, 689 (1928).

- GAETANI, G. DE and G. LANZA: Arteriosklerose und Arteriolosklerose der Pulmonalarterien beim CUSHING-Syndrom. Boll. Soc. med.-chir. Catania 4, 281 (1936).
- HÖRING, F. O.: Beitrag zur Frage des Zusammenhangs von Hypophyse und Infektionsresistenz. Z. klin. Med. 129, 627 (1936).
- HORSTER, H. u. E. DORBATH: Über die Bedeutung des Cholesterins und Lecithins für die Resistenz bzw. Immunität. Arch. klin. Med. 178, 289 (1935).
- LESCHER, F. G. and A. H. T. ROBB-SMITH: Ein Vergleich des Syndroms des hypophysären Basophilismus mit dem adrenal-cortico-genitalen Syndrom. Quart. J. Med. 4, 23 (1935). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. 79.

*Fettleibigkeit.*

- BERNHARDT, H.: Zum Problem der Fettleibigkeit. Erg. inn. Med. 36, 1 (1929).
- MOSES, B.: Die Fettleibigkeit in ihrer Beziehung zur Lebensdauer und Todesursache. Med. Diss. Leipzig 1906.
- SÜTTINGER, H.: Die Fettsucht als invalidisierendes Moment. Med. Diss. Jena 1934.

### Einleitung.

Im folgenden soll in erster Linie ein Beitrag geliefert werden zu der Frage: Konstitution und Infektion. Es würde dabei nicht genügen, nur die experimentellen Erfahrungen über den Einfluß der Hormone auf die Infektionsresistenz (I.R.) zu berücksichtigen. Vielmehr wird besonderes Gewicht auf die über Infektionsprozesse bei innersekretorischen Störungen des Menschen gemachten klinischen Erfahrungen zu legen sein, die in der Literatur niedergelegt sind. Gleichzeitig wird im folgenden aber auch ein Ausschnitt aus der Klinik der endokrinen Störungen eine Darstellung zu erfahren haben.

Die von den endokrinen Drüsen ausgehenden Erkrankungen lassen sich als besonders hochgradige Konstitutionsanomalien ansehen. Finden wir doch auch am Gesunden häufig als hervortretendes konstitutionelles Merkmal Zeichen, die auf ein Überwiegen oder eine Schwäche einer oder mehrerer endokriner Drüsen hinweisen; als Beispiel seien nur etwa die verschiedenen Formen der Fettsucht (hypophysär, thyreogen, ovariell), der sog. B- (basedowide) Typ, die hypophysäre Magerkeit oder die Infantilismen genannt. Die Betrachtung der stärksten Ausprägungen dieser Konstitutionstypen, die dann als innersekretorische Krankheiten erscheinen, läßt daher am klarsten die Beziehungen der endokrinen konstitutionellen Störungen zu Infektionen erkennen.

Es wäre nun falsch, in solchen Beziehungen immer den unmittelbaren Ausdruck der Wirkung des betreffenden Hormons zu sehen und etwa nach dem Einfluß der Sexualhormone, des Thyroxins usw. auf die I.R. zu fragen. Zur Klärung solcher Fragestellungen ist allenfalls das Tierexperiment berufen. Unter natürlichen Verhältnissen treten zu solchen unmittelbaren Beziehungen stets mittelbare hinzu: so führt die Fettsucht zu einer Kreislaufschwäche und diese zu einer Neigung zu pulmonalen Infektionen, die Unterfunktion der Schilddrüse führt zu Veränderungen der Struktur des Hautorgans und diese erst zu einer vermehrten Anfälligkeit gegenüber Hautinfektionen, und der Ausfall des Inselhormons führt zur Zuckerverarmung des Gewebes, die die Hauptursache für seine vermehrte Anfälligkeit beim Diabetes mellitus darstellt. Für die Klinik und damit die Konstitutionslehre sind aber gerade solche komplexen Beziehungen endokriner Störungen zur I.R. wichtig, deren einzelne ursächliche Zusammenhänge ganz verschiedener Art sein können und uns oft heute noch gar nicht durchsichtig sind.

Die Tatsache der Anfälligkeit für Infektionen allein, also die allgemeine Herabsetzung der I.R. gibt, wie sich im folgenden zeigen wird, im allgemeinen kein klares Bild. Vielmehr erweisen sich konstitutionell bedingte Besonderheiten oft weniger an der Tatsache der Erkrankung überhaupt, als vielmehr am Verlauf einer infektiösen Krankheit. Diesem wird also besonderes Augenmerk zu schenken sein, wenn auch bisher im Schrifttum darüber nur wenig erwähnt ist.

Weiter bestehen zweifellos Beziehungen bestimmter innersekretorischer Erkrankungen zu bestimmten Infektionsprozessen. Der hier hauptsächlich durchgeführten Einteilung nach den Störungen der einzelnen Inkretdrüsen ließe sich daher ebensogut eine andere gegenüberstellen: diejenige nach der Art der Infektionen, wobei etwa zu erörtern wäre, wie eine bestimmte Infektionskrankheit, etwa der Typhus, bei den verschiedenen innersekretorischen Krankheiten sich verhält. Für die Tuberkulose ist das bis zu einem gewissen Grade möglich. Da sonst aber hierfür zu wenig Erfahrungen vorliegen, so fassen wir das, was hierzu gesagt werden kann, in einem kurzen Abschnitt am Ende zusammen.

Was hier verfolgt werden soll, ist der Einfluß endokriner Störungen auf die Empfänglichkeit für infektiöse Erkrankungen und auf deren Verläufe. Die umgekehrte Beeinflussung, d. h. die Entstehung von endokrinen Erkrankungen infolge von Infektionskrankheiten oder deutlicher: die Erzeugung innersekretorischer Störungen durch infektiöse Prozesse und die Beeinflussung von deren Verläufen durch solche, soll hier beiseite gelassen werden, da eine solche Betrachtung viel zu weit führen würde. Ein solcher Einfluß ist natürlich außerordentlich häufig, für manche endokrinen Störungen sogar Hauptursache, so z. B. beim Addison, der in den meisten Fällen Folge einer Tuberkulose der Nebennieren ist; auch für die anderen Blutdrüsen sind Infektionsprozesse häufig Ausgangspunkt der Funktionsstörung (Hypophyse, Ovar, auch Thyreoidea). Die Verfolgung der so gerichteten ursächlichen Zusammenhänge trägt jedoch zur Fragestellung: Infektionsdisposition infolge Konstitutionsstörungen? nichts bei.

Um die Fragestellung klar zu beleuchten, halten wir uns auch nur an die typischen, klinisch gut umschriebenen endokrinen Störungen und lassen leichtere sowie gemischte („polyglanduläre“) endokrine Störungen beiseite.

Von der vorliegenden Fragestellung bestehen übrigens enge Beziehungen zur Physiologie des Vitaminstoffwechsels, wie insbesondere am Beispiel der engen Verbindung von Nebennierenrindenfunktion und C-Vitamin-Stoffwechsel ersichtlich ist. Die Bedeutung der Vitamine, insbesondere des Vitaminmangels für die I.R., hat in den letzten Jahren mehrfach experimentelle Bearbeitung gefunden (PFANNENSTIEL, LAUBER, THADDEA u. a.). Über I.R. bei natürlich vorkommenden Avitaminosen ist jedoch bisher nur wenig bekanntgeworden. Die Vitamintherapie bei Infektionen hat den Weg riesiger Überdosierungen gegenüber den für den Gesunden notwendigen Vitaminmengen eingeschlagen. Die Zukunft wird lehren, ob wir damit auf dem richtigen Wege sind. Bei den Hormonen sind therapeutische Versuche nur vereinzelt angestellt worden, deren Ausbeute für die Klinik bisher gering war. Wir hoffen, daß eine bessere Kenntnis der natürlichen Folgen eines Hormonüberschusses oder -mangels für die Infektionsresistenz uns hier weiterbringen wird, und wollen deshalb hier zur Beachtung dieser Beziehungen anregen.

## Die Sexualdrüsen.

Der wiederholte energische Eingriff der Sexualdrüsen als der für die Erhaltung der Art spezialisierten Organe in das Leben des Individuums bleibt nicht ohne Folgen für die Auseinandersetzung desselben mit den Infektionsstoffen seiner Umwelt. Eine kurze Übersicht über die diesbezüglichen ärztlichen Erfahrungen sei deshalb hier vorausgeschickt, ehe wir uns der Pathologie der Sexualdrüsen zuwenden.

Zunächst muß festgestellt werden, daß abgesehen von der geringeren allgemeinen Widerstandsfähigkeit männlicher Neugeborener irgendein *Zusammenhang zwischen Geschlecht und I.R.* nicht bekannt ist, d. h., daß die beiden Geschlechter sich Infektionen gegenüber primär gleich verhalten. Geschlechtsunterschiede in der Häufigkeit mancher Infektionskrankheiten sind wohl immer Folgen einer verschieden starken Exposition dem Virus gegenüber; Unterschiede im Verlauf, soweit sie nicht anatomisch bedingt sind, sind Folgen der Lebensweise und -anforderungen (z. B. Cholecystitis als Schwangerschaftsfolge, Wochenbett-tuberkulose). Auf eine einzige, hierher gehörige Ausnahme, das Überwiegen des weiblichen Geschlechts bei der infektiösen Arthritis, wird (S. 349) noch einzugehen sein.

Dagegen kommt dem *Beginn* und *Erlöschen* sowie dem *Rhythmus der Sexualdrüsenfunktion* erhebliche Bedeutung für die I.R. zu.

In der *Pubertät* zeigt sich gewissen Hautinfektionen und der Tuberkulose gegenüber eine erhöhte Empfänglichkeit, bei der wir einen Zusammenhang mit der hormonalen Umstellung nicht von der Hand weisen können. Es ist zwar hierbei eine besonders kritische Beurteilung nötig, da Abhängigkeiten der I.R. vom Lebensalter, die mit innersekretorischen Vorgängen nichts zu tun haben, leicht hereinspielen können; wenn z. B. gewisse Krankheiten überwiegend im früh- oder spätkindlichen Lebensalter durchgemacht werden, so ist das nur eine Frage des Zeitpunktes der ersten Berührung mit dem Virus und damit allein von äußeren Umständen abhängig, und wenn weiter manche Infektionskrankheiten um so harmloser verlaufen, je später (z. B. Tuberkulose) oder je früher (z. B. Fleckfieber) die Infektion erworben wird, so hat das ebenfalls mit dem endokrinen System wohl kaum etwas zu tun.

Die Empfänglichkeit der Haut für eitrige Infektionen in der Pubertät jedoch ist durch die hormonal bedingte, zu dieser Zeit stattfindende Ausreifung der Hautdrüsen bedingt, die der Sitz der als Acne bezeichneten Infiltrationen und Abszedierungen sind (RIECKE). Daß hier eine hormonale Beeinflussung stattfindet, beweist auch die Tatsache, daß Acne bei Eunuchen unbekannt ist (BINGOLD und DELBANCO). Die Behandlung der Acne vulgaris mit Drüsenpräparaten (DOCRY, LUITHLEN, PICK) zeitigte allerdings keine sehr überzeugenden Erfolge. — Die Häufigkeit des Beginns der tertiären Lungentuberkulose in oder kurz nach der Pubertät ist zum Teil nur dadurch hervorgerufen, daß die Erstinfektion so häufig einige Jahre vorher stattfand und der Organismus gerade zur Zeit der Pubertät in eine solche Immunitätslage gekommen ist, daß er auf die Reinfektion mit der typischen tertiären Organtuberkulose antwortet; zum Teil läßt sich aber doch ein engerer Zusammenhang mit der Tätigkeit der Sexualdrüsen nicht ablehnen; denn, wie unten (S. 349) noch zu zeigen sein wird, darf eine Stimulation entzündlicher Prozesse durch das Keimdrüsenhormon in gewissem Umfang als sicher angesehen werden. Bei Mädchen wurde so auch

als klinische Regel aufgestellt, daß vorzeitiges Auftreten der Menstruation häufig mit besonders schwerem Verlauf einer Lungentuberkulose zusammenfalle (SCHERER, MAUTNER).

Das *Greisenalter* verhält sich Infektionen gegenüber anders als die anderen Lebensalter. Zum Teil ist dieses Verhalten durch eine im Lauf eines langen Lebens erworbene Immunisierung bedingt, zum Teil durch die Verlangsamung aller Reaktionen. Inwieweit an dieser der Ausfall der Sexualdrüsentätigkeit ursächlich beteiligt ist, ist im einzelnen schwer zu beurteilen. Für eine gewisse Beteiligung sprechen die unten angeführten Erfahrungen an Kastraten sowie die Tatsache, daß die Tuberkulose bei Frauen beim Eintritt der Klimax sehr bald eine relative Gutartigkeit zu erlangen pflegt (EPSTEIN).

Über die Beziehungen von *Menstruation, Schwangerschaft und Wochenbett zu Infektionsprozessen* liegen reiche Erfahrungen vor; trotzdem ist die Beurteilung, besonders bei der Tuberkulose, nicht einheitlich.

Die Menstruation ist zweifellos die unmittelbare Folge einer hormonalen Funktion. Schon VIRCHOW war das Auftreten eines Erysipels, manchmal rezidivierend, zur Zeit der Menstruation aufgefallen, ähnliches berichten JERUSALEM, MESSALONGA, GERSON. SCHICKELÉ verzeichnet ein häufiges Zusammenfallen des Beginns eines Erysipels, des Beginns oder eines frischen Schubs einer Polyarthritis und des Auftretens einer Darmblutung beim Typhus mit den Menses, während beim Scharlach, der Influenza, den Masern, der Diphtherie und dem Fleckfieber kein Einfluß des Zyklus auf die Krankheitsentstehung oder ihren Verlauf bekannt sei (ähnlich WEISSENBERG, BARTHEL, ESCH, MARSCH). Anginen treten besonders gern während der Periode auf, abheilende Phlegmonen und Pyelitiden können rezidivieren (LENHARTZ, ZINN, SCHEIDEMANTEL) und ebenso ist der Herpes menstrualis als Ausdruck einer Senkung der Infektionsresistenz während der Menses anzusehen. Die prämenstruelle Temperatursteigerung (HANSEN und WIESE, LAUX, GLUZINSKY und GRECK, GALI, SCHMOTKIN, VIVILLE) und das häufige Zusammenfallen von tuberkulösen Schüben mit oder ohne Hämoptysen bei der Lungentuberkulose hat schon viele beschäftigt. Auch bei der Nierentuberkulose sahen wir ebenso wie HOFMANN regelmäßig mit der Periode auftretende Temperaturen und vermehrte Erythrocyturie, KORSCHAK wies Erniedrigung der tuberkulösen Allergie während der Menses nach.

In der *Zeit während und nach der Gravidität* kann von einer sicher vermehrten allgemeinen Infektionsempfänglichkeit nicht mit Sicherheit gesprochen werden. Ob Erkältungen, Pneumonien, Pleuritiden, Hautinfektionen vermehrt auftreten, ist meines Wissens nicht einwandfrei bewiesen. Pyelitiden und Puerperalinfektionen können zunächst natürlich nicht als Ausdruck geminderter I.R., sondern müssen als Folge vermehrter lokaler Ansiedlungsmöglichkeit für Keime betrachtet werden. *Gegen* eine überwiegend direkte Beeinflussung der I.R. durch die endokrinen Vorgänge und mehr *für* einen unspezifischen Einfluß der Wundheilungsvorgänge am puerperalen Uterus spricht die Erfahrung, daß die Wochenbettstuberkulose weit mehr zu fürchten ist, als eine Verschlimmerung einer bestehenden Lungentuberkulose in der zweiten Hälfte der Gravidität. Es würde daher zu weit führen, das diesbezügliche Schrifttum über Tuberkulose und Gravidität hier anzuführen. Ich verweise auf v. ROMBERG und A. MAYER. Die experimentellen Untersuchungsergebnisse über Mineralstoffwechsel, Lipase- und Cholesteringehalt der Serums, der Allergie- und Anergieverhältnisse des

graviden Organismus sind so verschieden, daß sie einen beweiskräftigen Schluß über den verschlimmernden Einfluß der Schwangerschaft auf die Tuberkulose nicht geliefert haben (GRAGERT).

Was nun die *Pathologie der Sexualdrüsenfunktion* betrifft, so sind hier die Erfahrungen über Einflüsse auf die I.R. nur gering. Kenntnisse über I.R. und *Infektionsverläufe bei Kastraten* sind in nennenswertem Ausmaß nur bei der Tuberkulose gemacht worden. So wissen wir, daß die Sterilisierung bei Frauen eine günstige Wirkung auf den tuberkulösen Prozeß hervorruft. BUMM schlug schon 1908 die Totalexstirpation als therapeutischen Eingriff bei graviden Frauen vor, deren Tuberkulose durch die Schwangerschaft verschlimmert worden war. Er machte für die auf die Operation folgende Besserung der Tuberkulose, die von Martin an 16 Fällen seiner Klinik 1913 nachgewiesen wurde, den Fettansatz nach der Kastration verantwortlich. Daraus zieht BRICKER den Schluß, daß die Vernichtung der Geschlechtshormone die defensiven Funktionen des Organismus im Kampf mit der Tuberkulose erhöht. BUCCURA und KAUFMANN warnen auf Grund von Beobachtungen an Kranken mit Amenorrhöe vor der Darreichung von Ovarialpräparaten bei Lungentuberkulose, weil die Möglichkeit einer Verschlimmerung des Prozesses bestehe. Die unter dem Einfluß eines tuberkulösen Hodenprozesses einsetzende Hodenatrophie wirkt sich nach EPSTEIN günstig auf die Lungentuberkulose aus, wobei die seltene Koinzidenz von schwerer Phthise und Hodentuberkulose überhaupt hervor gehoben wird.

Bemerkenswert ist die Beobachtung, daß Frühkastraten im allgemeinen sehr alt werden (P. F. RICHTER), wobei allerdings mitspielen kann, daß sie Alkohol und Nicotin, auch andere verbrauchende Daseinseinflüsse oft ziemlich meiden. Auch KEMP und OKKELS sagen: „Die Lebenszeit wird durch die Kastration sicher nicht abgekürzt.“ Ob in bezug auf die mageren Eunuchen-, bzw. die fetten Kastratentypen ein Unterschied in der Lebenserwartung besteht, scheint nicht erforscht zu sein.

Festzuhalten ist, daß beim Weibe, wo sowohl über die künstliche als über die natürliche Beendigung der Sexualfunktionen genügend Erfahrungen bestehen, eine vermehrte Anfälligkeit gegen Infektionen noch nie behauptet wurde, während für Verschlechterung infektiöser Prozesse durch verstärkte ovarielle Tätigkeit genügend Beispiele angeführt werden konnten. An tierexperimentellen Erfahrungen über Tuberkulose und Sexualdrüsen wären hier noch zu nennen: THALER und CRISTOFOLETTI, die an kastrierten Meerschweinchen pathologisch-anatomisch einen benigneren Verlauf einer nachträglich gesetzten Tuberkulose, sowie MAUTNER, der auch längere Lebensdauer dabei sah, und ZIBORDO, der auch, besonders bei gleichzeitiger Verabreichung von Schilddrüsenpräparaten eine Verlangsamung des tuberkulösen Prozesses beobachtete. MAUTNER sah ferner bei jungen Meerschweinchen, die einer Vasoligatur nach STEINACH unterworfen wurden, ein rasches Fortschreiten der Tuberkulose und setzt diesen Erfolg in Parallele zur Pubertät.

*Zusammenfassend* kann daher gesagt werden, daß den Sexualhormonen, wenn überhaupt, dann eine ungünstige Einwirkung auf infektiöse Prozesse zukommt, wofür auch die Tatsache spricht, daß ihre Produktion in Zeiten infektiöser Bedrohung des Organismus von der zweckmäßig handelnden Natur weitgehend eingeengt zu werden pflegt (Erlöschen des männlichen Triebes und

Amenorrhöe bei Infektionskrankheiten), um erst mit der Rekonvaleszenz sich wieder und dann oft vermehrt einzustellen. Eine Ausnahme bildet hier allerdings die Lungentuberkulose mit ihrem chronischen Verlauf.

Die *Bevorzugung des weiblichen Geschlechts bei der chronischen Infektarthritis* wirft die Frage auf, ob hierbei innersekretorische Beziehungen zu einem Infektionsprozeß vorliegen. Bei der großen Problematik, die allen sich bei diesem Fragenkomplex überschneidenden Fragen anhaftet, muß man größte Vorsicht in der Beurteilung walten lassen. Die verschiedenen Formen des chronischen Gelenkrheumatismus sind schon nicht streng zu trennen. Auch die sicher nicht infektiösen Arthrosen überwiegen schon beim weiblichen Geschlecht, und wahrscheinlich, wenn auch immer noch nicht sicher ist, daß schon ganz ohne vorausgehende infektiöse Schäden nur durch den Ausfall des Ovars Gelenkprozesse entstehen können. Über die Genese der infektiösen oder besser gesagt der entzündlichen Arthritiden herrscht ebenfalls noch keine Klarheit: wenn heute die Allergie in den Vordergrund gestellt wird, so bedeutet dies zwar noch keinen Verzicht auf bakterielle Ursachen, es muß dann jedoch auch schon eine Überempfindlichkeit gegen Eiweißkörper ganz ohne Mitwirkung von Keimen in Betracht gezogen werden. Die allergische Theorie bietet für unsere Fragestellung eine gewisse Handhabe, denn allergische Umstimmungen infolge hormonaler, speziell ovarieller Reize, sind mehrfach bekannt, z. B. bei der Menstruation oder in Form der Beeinflußbarkeit mancher allergischer Zustände (Urticaria u. a.) durch Ovarialbehandlung. Auf jeden Fall ist die Bedeutung von Infektionsstoffen (Bakterien oder Vira) bei den Arthritiden gegenüber der Reaktionsweise des Organismus sehr geringfügig. Daß innersekretorische Gelenkleiden vorkommen, ausgehend von Störungen der Schilddrüse, Hypophyse oder auch des Ovars, ist sicher, und solchen innersekretorischen Einflüssen dürfte ein infektiös erkranktes Gelenk ebenso sehr unterliegen wie etwa ein solches, das mechanisch oder rein toxisch geschädigt ist. Für eine unmittelbare Beziehung von infektiösem Gelenkleiden und endokrinem System haben wir bisher keine Beweise.

## Die Schilddrüse.

### BASEDOWSche Krankheit.

Was der Arzt bei der Behandlung des Basedow-Kranken an Komplikationen zu fürchten hat, ist vor allem der Kreislaufschaden; vor interkurrenten Infektionen braucht er kaum Angst zu haben. Sie sind selten. In der Anamnese freilich findet man oft Infektionskrankheiten *vor* Beginn der Krankheit, bzw. als Beginn derselben. Doch soll hier im Rahmen unserer Fragestellung nur der Einfluß der Überfunktion der Schilddrüse auf Infektionsprozesse, nicht das Umgekehrte beschäftigen.

Im Gegensatz zu den meisten anderen endokrinen Erkrankungen gelingt bei der BASEDOWSchen Krankheit (M. B.) glücklicherweise in der weit überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine Heilung oder wenigstens eine Besserung und Erhaltung einer solchen über lange Zeit. So rechnet MACKENZIE eine Gesamtmortalität von 25%, nach Abzug der akuten Basedow-Fälle nur 10% oder weniger, und von diesen sterben über die Hälfte an Herzinsuffizienz und Erschöpfung. Nur für den übrigbleibenden kleinen Teil der Fälle kommen interkurrente Todes-

ursachen, darunter auch Infektionskrankheiten wie Bronchitis, Pneumonie, Tuberkulose u. a. in Frage. Die reichliche Ventilation der Lungen dürfte neben einer unmittelbaren Wirkung des Schilddrüsenhormons zu der Seltenheit von Lungeninfektionen, und die jugendliche Durchblutung der Haut zur guten Resistenz derselben gegen Infektionen beitragen.

Wir haben 395 in der Literatur veröffentlichte Krankengeschichten auf die Erwähnung von Infektionsprozessen durchgesehen und dabei nur folgendes finden können:

K. MEYER erwähnt unter 144 Fällen je 1mal: chronische Endokarditis, Influenza, Typhus, Pneumonie,

MOSBACHER 1mal Strumitis nach Operation, 1mal Diphtherie,

MARINESCU 1mal chronischen Gelenkrheumatismus,

P. MARIE 1mal Erysipel,

RUMMEL 1mal einseitige Spitzentuberkulose,

CARACOSSI 1mal beiderseitige Spitzentuberkulose, die aber schon älter als der M. B. war.

Zusammen 10 Fälle.

Wir führen im folgenden die weiteren zum Vergleich herangezogenen Verfasser an, bei deren Fällen von Infektionsprozessen nichts erwähnt wird:

BRUGER	HEDINGER	PARADE	SCHLEIER
DOLFINI	HEIN	RAHN	SCHLIEPHAKE
DRUMMOND	KALM	RAYNAUD	SCHWANKE
EICHLER	LEWIN	ROESNER	SMITH
GLUZINSKY	LUTTKEMÜLLER	SABRY	WESTEDT
HACK	MOEBIUS		

In der Prognose quoad sanationem bei Infektionsprozessen besteht also ein grundlegender Unterschied beim M. B. gegenüber später zu nennenden innersekretorischen Erkrankungen. In der alten Literatur finden sich einige Angaben bezüglich Schilddrüse und Infektion, besonders Tuberkulose: so hob schon 1853 HAMBURGER die Seltenheit von tuberkulösen Erkrankungen bei Leuten mit Struma und Basedowikern hervor; VIRCHOW und ROKITANSKY sprachen von einem Antagonismus zwischen Struma und Tuberkulose. Da man immer wieder die Beobachtung machte, daß mit einer beginnenden Tuberkulose eine Anschwellung der Schilddrüse auftrat und in solchen Fällen die Tuberkulose dann meist gutartig verlief, schrieb man ihr eine schützende Wirkung zu (KOCHER, CHVOSTEK). RINK fand 1933 unter rund 13000 Tuberkulosekranken nur 49 mit B. M. oder Struma, von diesen nur 2 mit offener, alle übrigen mit ausgesprochen gutartiger, geschlossener Tuberkulose.

In der neueren klinischen Literatur ist wenig über M. B. und Infektionskrankheiten zu finden. Um so mehr Forscher haben sich hier eine experimentelle und therapeutische Erprobung des Schilddrüsenhormons bei Infektionskrankheiten angelegen sein lassen.

COLE und WOMAK nehmen auf Grund ausgedehnter Tierversuche an, daß die Schilddrüse aktiv an der Bekämpfung der Allgemeininfektion teilnimmt; sie glauben dies daraus schließen zu können, daß bei künstlich gesetzter Peritonitis, Pneumonie, Empyem, Phlegmonen trotz Gewichtszunahme der Drüse dieselbe über 50% ihres Jodgehaltes verlor. Ähnliches geht aus den Beobachtungen von ROGER und GARNIER bei akuten Exanthemkrankheiten, SARBACH bei Pneumonie, Phthise und vielen anderen akuten Infektionen hervor. Bezüglich der Funktionssteigerung der Schilddrüse bei der Tuberkulose sei hier nur kurz

verwiesen auf die Arbeiten von BORSALINO, STEFKO, KALLOS, MARCIALIS und PENDE, MARAÑON, PIAZZA.

Diese Beobachtungen führten zu therapeutischer Anwendung von Schilddrüsenpräparaten. KLEMPERER empfiehlt kombinierte Schilddrüsen- und Insulintherapie bei Tuberkulose. REITLER sah beim Typhus gute Erfolge von Elithyran, zum Teil kombiniert mit Vaccine; bei fast 200 Patienten besserten sich durchschnittliche Krankheitsdauer, Letalität, Anzahl der Rezidive und Nachkrankheiten. Auch bei Paratyphus A und B verkürzte sich die durchschnittliche Krankheitsdauer. Bei Pneumonie will der Verfasser die Letalität von 61,8 auf 16,7% herabgedrückt haben. Er empfiehlt weiter die Behandlung beim Mittelmeerfieber, Erkältungskrankheiten und Bronchitiden, während bei Streptokokkeninfektionen, dem Erysipel, auch beim Scharlach eine Neigung zu Abszeßbildungen hervorgerufen wurde, die die Anwendung nicht tunlich erscheinen lasse, wenn auch Nachkrankheiten wie Nephritiden und Endokarditiden fehlten.

In England hat NOTT 1925 eine kombinierte Thyreoidin-Kaliumpermanganat-Therapie gegen Pneumonien angegeben, bei der er Ausgezeichnetes sah.

Über gute Erfolge mit Schilddrüsenhormonbehandlung peroral oder lokal berichteten EPPINGER bei heilungsresistenten Wunden und COHEN bei Unterschenkelgeschwüren. EPPINGER kam zu dieser Behandlung durch die zufällige Beobachtung von Wundheilungen bei Patienten, die aus ganz anderem Grunde Schilddrüsenpräparate erhielten.

SAVINI sah bei 27 Furunkulosefällen rasche Besserung auf Schilddrüsenbehandlung und glaubt, daß der Staphylococcus aureus seine Pathogenität bei seinen Patienten hauptsächlich durch eine Steigerung der allgemeinen Widerstandsfähigkeit und der Phagocytose verloren habe.

Die große Bedeutung der Schilddrüse bei der Infektionsabwehr ist auch aus ihrer Anschwellung bzw. Hypertrophie im Gefolge von Infektionsprozessen zu schließen, die im Rahmen der Heilungsbestrebungen des Organismus als zweckmäßige Reaktion angesehen werden muß. Demgegenüber sei nochmals auf das entgegengesetzte Verhalten der Sexualdrüsen bei Infektionskrankheiten hingewiesen, von dem bereits S. 348 und 349 die Rede war.

### **Myxödem, Kachexia strumipriva, infantile Schilddrüsenaplasie und Kretinismus.**

Die natürlichen klinischen Verhältnisse bieten uns in einzigartiger Weise im Myxödem gewissermaßen das Spiegelbild der BASEDOWSchen Krankheit dar. Bei den Erkrankungen, die von anderen endokrinen Drüsen ausgehen, sehen wir nirgends ein so klares Bild der Auswirkung einer übermäßigen bzw. verminderten Hormonproduktion. Wenn wir daher bei den Hyperthyreosen klinisch eine erhöhte I.R. beobachten können, so haben wir in der erhöhten Anfälligkeit für Infektionen bei Hypothyreosen eine gute Kontrolle für diese Beobachtung.

Die *experimentellen Erfahrungen* nach Exstirpation der Schilddrüse stimmen mit den klinischen vollständig überein. Daß bei thyreoidectomierten Tieren bacilläre Infektionen einen schwereren Verlauf nehmen als bei nicht operierten, wies GIRO für Tuberkelbacilleninfektion nach, ähnlich MARINESCO sowie VIETHEN. Der Zusammenhang des Mangels an Schilddrüsenhormon mit der Tätigkeit der Leukocyten, besonders der Phagocytose, ist von STOCKINGER, ASHER u. a. nachgewiesen worden.

1899 wies NOTHAFFT darauf hin, daß *Myxödem*-Kranke gegen Infektionen empfindlich seien. LEIK schreibt 1894: „Der Tod erfolgt durch sekundäre komplizierende Prozesse wie Nephritis, Perikarditis.“ Bei den Fällen von PONNDORF (1898, vgl. Tabelle 1) tritt die Empfänglichkeit für Infektionen deutlich hervor. GREENFIELD beobachtete eine Anfälligkeit für Tuberkulose und WARFIELD eine solche für Erkältungskrankheiten bei Hypothyreoidismus und Myxödem. Nach MARINESCO sollen Myxödemkranke „Infektionen besonders leicht ausgesetzt sein und ihnen erliegen“. Im selben Sinne äußert sich HORSTER.

Die *Schilddrüsenaplasie beim Kind* hat offenbar dieselben Folgen. Während H. VOGT erklärt, daß beim schilddrüsenlosen Kind anscheinend keinerlei herabgesetzte Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen jeglicher Art besteht, weist KENA-APAJALAHTI auf die hohe Sterblichkeit dieser Kinder hin. Nach seinen Angaben sterben 27% dieser Kinder unter 2 Jahre, hauptsächlich an Influenzapneumonien. Auch BRONSTEIN berichtet über 2 derartige Fälle von schilddrüsenlosen Kindern; das eine davon starb an Sepsis nach Furunkulose, das andere an Bronchopneumonie. LUBARSCH teilt ebenfalls einen Todesfall eines an Schilddrüsenaplasie leidenden Kindes mit und SIEGERT berichtet, daß von 32 solchen Kindern, die er beobachtete, 2 an Diphtherie, eines an Bronchopneumonie, eines an Tuberkulose starben.

Beim *Kretinismus*, der ja in mancher Hinsicht nicht das vollständige Bild der Hypothyreose bildet, ist die Infektionsanfälligkeit offenbar nicht so groß wie beim Myxödem, besonders dem postoperativen. Erreichen doch auch die Kretins meist ein höheres Lebensalter. Darüber hinaus gibt A. KRAUSE an, daß bei endemischem oder sporadischem Kropf die Tuberkulose eine äußerst seltene Erkrankung ist; die Ursache dafür sei in den Eigentümlichkeiten des Stoffwechsels bei ungenügender Schilddrüsenfunktion zu suchen. Schon seit langem aufgefallen ist allerdings ein Zusammenhang zwischen Kretinismus und Zahncaries (PARHON und GOLDSTEIN 1909), der aber nicht so sehr mit der I.R. als vielmehr mit Anomalien des Zahngewebes in Verbindung zu bringen sein wird. Zudem soll die Zahncaries in kropffreien Gegenden überhaupt besonders verbreitet sein und sich nicht nur auf die manifest schilddrüsenkranke Bevölkerung erstrecken.

In den ersten Jahren der operativen Behandlung des Kropfes wurden ausgedehnte Erfahrungen über die große Anfälligkeit bei der sog. *Kachexia strumipriva* gemacht. BIRCHER, REVERDIN, BERRY, HERTOGHE und BUSCHAN berichten darüber und geben als interkurrente Krankheiten vor allem Pneumonie, Tuberkulose, Nephritis, Perikarditis, Hepatitis und Cholecystitis bei Gallensteinen an. Auch bei den von WEGELIN mitgeteilten Fällen finden wir Pyelitis, bzw. Pneumonie als Todesursache. Die starke Neigung zu Schnupfen und Erkältungen bei der *Kachexia strumipriva* bezog HERTOGHE auf die angeblich häufige Entstehung adenoider Vegetationen, doch konnte sie KOCHER nicht konstant finden.

Aus der Tabelle 1 ist zu ersehen, daß infektiöse Erkrankungen bei Myxödema-tösen besonders die Lungen, die Nieren und die Haut betreffen. Es ist dabei zu bedenken, daß in den veröffentlichten Krankengeschichten sicher oft weniger auf diese Dinge geachtet wurde. Wir müssen daher zu dem, was die Tabelle zeigt, die angeführten klinischen Beobachtungen hinzunehmen, um ein richtiges Gesamtbild zu bekommen. Dabei ist insbesondere eine Anfälligkeit für banale

Tabelle 1. Todesursachen bei Myxödem.

Veröffentlicht von	Todesursache	Bemerkungen
ANDERSON, 6 Fälle . . . . .		o. B.
AYMANN, 2 Fälle . . . . .		o. B.
BOLTERS . . . . .	Tod nach Operation	
BRAUSIL und BUDAK . . . . .		o. B.
CURSCHMANN . . . . .		o. B.
DANIELS . . . . .		o. B.
DEPISCH . . . . .		Bekam Infektion des Nasen-Rachenraumes
EISLER und SCHITTENHELM . . . . .		o. B.
ESCAMILLA . . . . .		Ascites
GLAUBACH und PICK . . . . .	plötzlich gestorben, nach Dinitrophenol	
GROTE . . . . .		o. B.
KLOSE 1 . . . . .	plötzlich gestorben Herzinsuffizienz	Erguß in die serösen Höhlen
KLOSE 2 . . . . .		
KLOSE 3 . . . . .		
LANGHANS 1 . . . . .	Lobäre Pneumonie	
LANGHANS 2 . . . . .	Lungentuberkulose	
LANGHANS 3 . . . . .	Tuberkulose-Meningitis Tuberkulose von Lunge und Leber	
PENDL . . . . .		o. B.
PONNDORF 1. . . . .	Nephritis	Großer, seröser Erguß in Pleura, Perikard und Peritoneum
PONNDORF 2. . . . .	Nephritis	Nephritis und Gastritis
PONNDORF 3. . . . .		o. B.
PONNDORF 4. . . . .	?	Stomatitis, nicht beeinflussbar durch therapeutische Mittel
PONNDORF 5. . . . .		Seit Auftreten des Krankheits- bildes 12mal Gesichtsröse
PONNDORF 6. . . . .		o. B.
PONNDORF 7. . . . .		o. B.
PONNDORF 8. . . . .		o. B.
PONNDORF 9. . . . .	Nephritis	o. B.
SANO . . . . .	Pneumonie	
SCHIERL. . . . .		o. B.
SCHNEIDERBAUER . . . . .		o. B.
WEITZ . . . . .		o. B.
Zusammen 37 Fälle	8mal infektiöse Todesursachen genannt	

Haut- und Schleimhautinfektionen beachtenswert. Es besteht hier sicher ein Zusammenhang mit der veränderten Struktur des Hautorgans, der nicht als unmittelbare Auswirkung des Hormonmangels auf die I.R. angesehen werden kann. Ein solcher ist aber wohl in der erhöhten Anfälligkeit für Infektionskrankheiten der Lunge, besonders für Tuberkulose, zu sehen.

Daß diese Minderung der I.R. nicht nur für das vollständige Ausfallen des Hormons bei den schwersten Graden der Hypothyreosen, sondern, wenn auch in geringerem Ausmaß, für die leichteren Fälle von Unterfunktion der Schilddrüse gilt, ist wohl selbstverständlich.

PFISTER hat allerdings bei 5810 javanischen Arbeitern beiderlei Geschlechts mit 3% großen und 97% kleinen Schilddrüsen, vorzugsweise mit hypothyreotischem Einschlag, in der Disposition zu verschiedenen Erkrankungen, wie

Gonorrhöe, Lues und Framboesie keine Abweichung finden können. Jedoch ist für das Zustandekommen der Krankheit bei dieser Art von Infektionen die Ansteckungsmöglichkeit an Wichtigkeit der Empfänglichkeit weit übergeordnet, so daß Schlüsse auf die I.R. daraus nicht gezogen werden können. Bei anderen Infektionskrankheiten war auch in seinem Material die Morbidität größer.

### Die Epithelkörperchen.

Eine besondere Anfälligkeit der *Tetaniekranken* ist mir weder aus der Literatur noch aus eigener klinischer Erfahrung bekannt, was vielleicht in Anbetracht des erniedrigten Kalkspiegels überraschen kann. Hat doch das Calcium die für die Infektionsabwehr wichtige, entzündungshemmende Funktion. Weder die postoperative noch die kindliche Tetanie scheint in bezug auf die I.R. Auffälliges zu bieten.

EPSTEIN sagt allerdings: „Die Funktionsstörung der Epithelkörperchen oder deren Ausfall, wie dies manchmal bei der Strumektomie vorkommt, zieht häufig eine Erkrankung an Tuberkulose mit ungünstigem Verlaufe nach sich.“ Er sieht die Epithelkörperchen im Kampf gegen die Infektion als Synergisten der Schilddrüse an und schreibt ihnen eine gegenüber Tuberkulose schützende Rolle zu. Wieweit sich diese Erkrankungen an Tuberkulose auf ein postoperatives Myxödem zurückführen lassen und nicht auf die Tetanie, dürfte schwer abzugrenzen sein.

BORSALINO glaubt, daß die Parathyreoideae im Verlauf einer Tuberkulose ihre Funktion steigern, was auch den Kalkstoffwechsel beeinflusse.

Bei der RECKLINGHAUSENSchen Krankheit (*Ostitis fibrosa*), der Überfunktion der Epithelkörperchen, läßt sich nach der vorhandenen Literatur über eine Änderung der I.R. nichts aussagen. MICHAELIS gibt an, daß der Tod an der Progredienz des Leidens selbst erfolgen kann (im Gegensatz zur *Ostitis deformans*), die Todesursachen im übrigen aber nichts Besonderes bieten, wobei das Leiden sich oft über Jahrzehnte erstreckt.

### Thymus.

Über die endokrine Funktion der Thymus sind wir nicht genügend unterrichtet. Es ist auch ungeklärt, ob sie nicht als wichtige Produktionsstätte für Lymphocyten überhaupt mehr dem hämatopoetischen System zuzuzählen ist (NAEGELI). Immerhin wird ihre Persistenz gerade bei endokrinen Erkrankungen, wie Morbus Basedow, Akromegalie, Eunuchoidismus und Addison öfters gefunden und manche Thymustumoren des Jugendalters gehen mit schweren endokrinen Störungen einher.

Bei all diesen Arten von pathologischen Thymusbefunden ist es unmöglich, etwas über die I.R. auszusagen, teils weil die Erfahrungen infolge der Seltenheit ausgesprochener Fälle zu klein sind, teils weil die gleichzeitig vorhandenen anderen endokrinen Störungen das Bild verschleiern. Dagegen wird dem Status thymico-lymphaticus (PALTAUF) für die I.R. besonders gegenüber Tuberkulose öfters eine besondere Bedeutung zugesprochen. Die Tuberkulose soll sich oft atypisch lokalisieren und besonders gutartig verlaufen (F. KRAUS).

EPSTEIN meint, der Thymus gebühre im Kampf des Organismus mit der Tuberkulose eine defensive Rolle.

Zu erwähnen ist hier weiter eine Arbeit von KERNER, der in seinem reichen Material von Tuberkulosesektionen auf Jalta (Krim) nur in rund 40% den Primärkomplex (gegenüber 80—90% des sonstigen Tuberkulosematerials) auffinden konnte und der als Erklärung dafür folgende Hypothese aufstellt: Die Calcifikation des Primärkomplexes sei an eine bestimmte Konstellation der Inkretdrüsen gebunden, wie sie nur im frühen Kindesalter bei normaler Entwicklung der Thymus gegeben sei, die die Ablagerung von Kalk in den Geweben stimuliere. Treffe die Primärinfektion erst später den Organismus, so sei es das Fehlen der Thymus und der von ihr regulierten Calcifikation, die häufig einen schweren, ja tödlichen Verlauf der Primärtuberkulose mache und hier sei eben dann der Primäraffekt nicht auffindbar.

## Pankreas.

### Diabetes mellitus.

Die Senkung der I.R. beim Diabetes mellitus (D. m.) ist eine so bekannte Tatsache, daß es sich nicht lohnen würde, hierüber viele Worte zu verlieren, wenn nicht an diesem klinisch wohl durchforschten Zusammenhang einer endokrinen Störung mit der I.R. beispielhaft die einzelnen hier verquickten Begriffe besonders gut aufzuzeigen wären.

Betrachten wir zunächst die Zusammenhänge rein klinisch:

*Infektionsprozesse sind bei Diabetikern sehr häufig Todesursache.*

Tabelle 2.

	Zahl der Fälle	Tbc. %	Andere Lungen- erkrankungen	Sepsis und Gangrän	Zusammen %
v. FRERICHS 1884 . . . . .	250	13,6	2,8	4,0	20,4
v. NOORDEN 1912 . . . . .	291	5,1	3,4	2,4	10,9
JOSLIN 1894—1922 . . . . .	887	6,0	12,0	4,0	22,0
BERTRAM 1932 . . . . .	138	9,4	13,8	17,4	40,6
	1566	8,5	8,0	7,0	23,5

In bezug auf diese Mortalität ist durch die Einführung des Insulins nur für die Tuberkulose eine Besserung eingetreten. ROPERS gibt dafür folgende Zahlen:

Die Morbiditätsziffer, die außerdem auch die zur Ausheilung kommenden Infektionsprozesse umfaßt, muß also noch viel höher sein.

Auch die Letalität der infektiösen Erkrankungen bei Diabetikern ist zweifellos sehr hoch. So gibt FALTA an, daß von seinen diabetischen Phthisikern

in den Jahren 1923—34 78,4%, von den stoffwechselgesunden Phthisikern nur 22,3% starben. Und ähnliches gilt auch für Pneumonien und eitrige Prozesse.

*Wie kommt es nun zu diesen hohen Zahlen?* Wie noch zu zeigen sein wird, handelt es sich meist bei den für den Diabetiker gefährlichen Infektionen um die ganz banalen Infektionserreger, mit denen jeder Mensch in dauernder

Tabelle 3.

	Tbc. %	Gangrän und Phlegmone %	Sepsis %
1916—22 . . . . .	20,4	8,0	—
1924—30 leichte Fälle ohne Insulin	16,3	3,2	3,2
Insulinfälle	9,8	15,2	7,5

Berührung lebt. Finden diese beim Diabetiker schon leichter Eingang, d. h. ist schon seine Disposition zur Infektion erhöht? Hier gehen die Meinungen schon auseinander, in dem v. NOORDEN eine besondere Disposition des Diabetikers zur Tuberkuloseerkrankung nicht anerkennt. Sicher dürfte aber sein, daß der Diabetiker nach stattgehabter Infektion leichter manifest erkrankt als der Gesunde, bzw. daß der Verlauf einer durch Infektion entstandenen Krankheit schwerer ist. Dies allein würde genügen, um die eingangs genannten Zahlenwerte zu erklären. Klinisch ausgedrückt heißt das, daß die Prognose schlechter ist als beim Gesunden. Dies zeigt sich auch in den besonderen Verlaufsformen von Infektionsprozessen bei Diabetikern, die z. B. bei der Tuberkulose und den Pneumonien häufig zu Einschmelzungen, bei Eiterungen zu Phlegmonen und Gangrän führen.

Versuchen wir uns aus den klinischen Beobachtungen ein genaueres Bild über die Art der I.R. zu machen, so zeigt sich, daß die infektiösen Erkrankungen der Lungen und der Haut ganz im Vordergrund stehen, also der Organe, die mit der Umwelt in die nächste Berührung kommen. Darmkrankheiten spielen auffallenderweise keine größere Rolle, obgleich ja auch im Darmkanal genügend Gelegenheit für Haftung von Infektionen wäre. Und ebenso sind spezifische Infektionen wie Typhus, Dysenterie, auch die croupöse Pneumonie als zufällige, dispositionell nicht bevorzugte Infektionen anzusehen (FALTA).

Die Klinik lehrt also eine vorzugsweise organgebundene Infektionsdisposition, wohingegen der Verlauf nach stattgehabter Infektion für alle Infektionskrankheiten, welches Organ immer sie betreffen mögen, gleichermaßen erschwert ist.

*Im einzelnen geht aus der Klinik folgendes hervor:*

#### *Lungenerkrankungen.*

*Tuberkulose.* Die große Zahl der Tuberkulösen unter den Diabetikern ist sicher, wenn auch die Prozentangaben je nach dem untersuchten Material zwischen 1 und 50% schwanken. Wir führen folgende Verfasser an:

Tabelle 4.

	Zahl der Fälle	Tbc. %		Zahl der Fälle	Tbc. %
NAUNYN 1899 .	252	17,0	v. NOORDEN und		
v. NOORDEN 1907	Privatpatienten	5,5	ISAAK 1927 .		4,83
	Krankenhauspatienten	15,1	JOSLIN 1916 . . .	1146	3,1
	In Wien überhaupt	27,0	JOSLIN 1929 . . .	3000	1,4
	Bei Juden	60,0	SEIRING . . . . .	1441	8,1
			BOLLER . . . . .	12100	6,5

Eine besondere, recht charakteristische Verlaufsform zeichnet manche Tuberkulosefälle bei Diabetikern aus: Zentrale, perihiläre Lokalisation mit sehr malignem Verlauf und Einschmelzungsneigung (FALTA, DELIJANNIS und PETASSIS, POLLAK) und mit oft auffallend geringer Ausscheidung säurefester Formen des Tuberkelbacillus trotz reichlichen Auswurfs (HÖRING).

Tabelle 5.

	Vor Insulinära %	1925—34 %
Lobäre Pneumonie . .	0,51	0,35
Bronchopneumonie . .	1,5	0,9

*Pneumonien.* Für diese gilt, daß die Bronchopneumonien häufiger, die lobären Pneumonien wahrscheinlich nicht häufiger als bei Gesunden sind. DELJANNIS macht auf Grund seines klinischen Materials von 1441 Patienten dazu die Angaben in Tabelle 5.

Im Obduktionsmaterial sah er dagegen 24,3% Bronchopneumonien. Die starke Neigung zum Übergang in Lungengangrän wurde schon erwähnt.

#### *Haut- und Schleimhauerkrankungen.*

Furunkel, Karbunkel, Panaritien und Phlegmonen sind beim Diabetiker häufiger als beim Gesunden und ihr Verlauf ist schwerer. Es reichen geringfügige Anlässe, kleine Hautrisse, Nagelverletzungen und dergleichen, zur Entstehung schwerer Eiterungen und unter Umständen nachfolgender Sepsis aus, und es kommt zur Ansiedlung von Keimen, insbesondere Pilzen, die beim Gesunden ungefährlich sind (Soor, Hefe, GREENWOOD sah bei 70% seiner Diabetiker Zeichen von Fußmykose). In allen Körperhöhlen, wie Mittelohr, Harnblase, Mundhöhle kommt es leicht zur Ansiedlung solcher Keime.

Alle Infektionsprozesse haben beim Diabetiker die Neigung, zu akuten schweren Erkrankungen zu führen; so kommt es, daß die Zahl der chronisch verlaufenden Infektionen gegenüber den akuten geringer ist.

Wenn wir nun das Ergebnis dieser klinischen Beobachtungen vergleichen mit den experimentellen und theoretischen Erklärungen für die Anfälligkeit der Diabetiker Infektionen gegenüber, so kann man sich des Eindruckes nicht erwehren, daß die natürlichen Verhältnisse oft zu wenig beachtet wurden. Diese lehren vor allem den Einfluß der Gewebsschädigung in den der Mikroflora am meisten ausgesetzten Organen. Hierfür ist die Zuckerverarmung des Gewebes eine Hauptbedingung. Demgegenüber sind die übrigen nachweisbaren Veränderungen, Störungen der Phagocytose (WAGNER und RUBIN, HORSTER), der Serum-bactericidie (KESTERMANN und KNOLLE), der Agglutininbildung (MOEN und REIMANN, RICHARDSON), das Absinken der Blutalkalescenz (HAHN) und der künstlichen Immunität (HORSTERS) von untergeordneter Bedeutung.

Dies zeigen auch die Erfolge lokaler Insulinbehandlung von Eiterungsprozessen bei Stoffwechselgesunden, besonders bei Furunkulose (LAUBER) und Ulcus cruris.

Diese Erfolge weisen, wie zum Schlusse noch erwähnt sei, auch darauf hin, daß eine endokrine Pankreasstörung nicht nur beim manifesten Diabetes zu bestehen braucht, sondern latent vielleicht für die Verschiedenheit der menschlichen Konstitutionen auch eine große Rolle spielt. Im Alter ist z. B. der Blutzucker meist etwas höher als bei jungen Leuten. Die Tatsache, daß der D. m. sich häufig im Anschluß an seelische und andere Traumen entwickelt, aber nur bei dazu konstitutionell veranlagten Individuen, macht wahrscheinlich, daß bei solchen schon lange eine latente Inselinsuffizienz bestanden hat, die wohl auch die I.R. beeinflussen konnte. Wieweit in solchen Fällen vorausgegangene Infektionsprozesse auch schon auf Grund der Pankreasinsuffizienz zustande kamen, ist im einzelnen nicht abzugrenzen.

Die relative Hypoglykämie kennt man heute ebenfalls als Konstitutionsmerkmal bei den hypophysären Zwergen (LUCKE).

## Die Nebennieren. ADDISONSCHE Krankheit.

Daß beim Morbus Addison (M. A.) eine mangelhafte Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen aller Art besteht, ist eine bekannte Tatsache. Diese Herabsetzung der I.R. ist nur ein Teilausdruck der allgemeinen Herabsetzung der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit des Addison-Kranken, der stets sehr labil ist und bei dem „körperliche Anstrengung, Aufregungen und geringfügige komplizierende Erkrankungen zu plötzlichen Kollapsen führen können“ (FALTA).

Es würde zu weit führen, beim M. A. die ganze kasuistische Literatur zusammenzutragen. Wir bringen aus ihr zur Übersicht nur einige besonders charakteristische Beispiele: MARCHAND beschreibt einen Fall, der an leichter Angina, HARTMANN einen, der akut an Pneumonie und SIMPSON einen, der an einer ganz harmlos aussehenden Influenza verstarb. SCHITTENHELM erwähnt, daß ein Patient mit M. A. infolge einer intravenösen Verabreichung von FRIEDMANN'Scher Vaccine ad Exitum kam, und JOCHIMS sah einen Todesfall nach Tuberkulinprobe, die unter hohen Temperaturen und Kollapszuständen zu einer akuten

Tabelle 6.

Veröffentlicht von	Todesursache	Bemerkungen
BAHRS 1 . . . . .	Geringfügige Angina follic.	Patient war empfänglich für Infektionskrankheiten und neigte zu Abscessen
BENDIX . . . . .	Angina	Empfänglichkeit für Infektionen. Neigung zu Abscessen. Akute Bronchopneumonie, akute Cystitis
CANTOR . . . . .	?	
DEELEN . . . . .	Infektion von Bronchiektasen aus	Nach Bronchopneumonie
FÖRSTERLING 1 . . . . .	Koma	
HARTMANN . . . . .	Akute Bronchopneumonie	Schwere polypöse Gastritis Frische, fibrinös-hämorrhagische Perikarditis
HERMANN . . . . .	Koma	
JOCHIMS 1 . . . . .	Kollaps nach Tuberkulinprobe	Eitrige Bronchitis und Tracheitis Neigung zu Furunkelbildung „Lungenaffektion“
JOCHIMS 2 . . . . .	Kollaps	
LAURECK . . . . .	Lungenödem	
MARCHAND . . . . .	Leichteste Angina	Chronisch-eitrige Bronchitis
NAGEL 2 . . . . .	Bronchitis	
NAGEL 3 . . . . .	Koma	
NORDMANN . . . . .	Infektion von Bronchiektasien aus	
POTTIEN 1 . . . . .	Kollaps nach Bronchitis	
POTTIEN 4 . . . . .	Septikämie nach Amputatio cruris	
POTTIEN 5 . . . . .	Carcinom	Bekommt „Lungenaffektion“
POTTIEN 7 . . . . .	Koma	Bronchitis fibrinosa, Pleuritis
POTTIEN 7 . . . . .	Kollaps	Pleuritis adhaesiva
POTTIEN 11 . . . . .	?	Bronchitis
POTTIEN 12 . . . . .	Kollaps	Pleuritis adhaesiva
SCHITTENHELM . . . . .	Plötzlicher Tod nach Simultaninjektion von FRIEDMANN'Scher Vaccine	
SIMPSON . . . . .	Harmlose Influenza	Schwerste Addison-Krise nach grippösem Infekt
THADDEA . . . . .		
Zusammen 24 Fälle	12mal infektiöse Todesursache genannt	

Tabelle 7.

Veröffentlicht von	Todesursache	Bemerkungen
BAHRS 2 . . . . .	Koma	Tuberkulose der Lungen
CIONI . . . . .	Koma	Lungentuberkulose
FÖRSTERLING 2 . . . . .	Koma	Tuberkulose der Lunge, Endokarditis
KR. V. D. BORNE . . . . .		Tuberkulose der rechten Lunge
NAGEL 4 . . . . .	„Exitus subitus“	Cirrhotische Tuberkulose im rechten Oberlappen
NIESSEN . . . . .	?	Lungentuberkulose
POTTIEN 3 . . . . .	Koma	Pleuritis exsudativa
POTTIEN 6 . . . . .	Koma	FrISCHE Tuberkulose, fibrinös-eitrige Peritonitis
POTTIEN 13 . . . . .	Tuberkulose	Tuberkulose von Lunge und Leber
Zusammen 9 Fälle		

Perikarditis führte. Er erwähnt weiter einen Todesfall an eitriger Tracheobronchitis. Verschiedentlich finden wir Angaben über Neigung zu infektiösen Hautprozessen, so bei BAHRS, dessen Fall dann einer Angina erlag, bei LAUREK, wo ebenfalls eine Lungenaffectio hinzukam. Im übrigen stehen aber auch hier die akuten Affektionen der Luftwege als Todesursache im Vordergrund: die Grippe ist besonders zu fürchten (THADDEA), alle Schädigungen der Luftwege wie bestehende Bronchiektasen (v. NORDMANN) usw. sind dabei belastend.

Da in einem großen Teil der Fälle von M. A. die Ursache der Krankheit in einer Tuberkulose der Nebennieren gefunden wird, so zeigen die Autopsien sehr häufig auch Lungen- und andere Organtuberkulosen. Aus den veröffentlichten Protokollen ist dabei oft nicht zu ersehen, ob die spezifische Erkrankung der Nebennieren primär oder erst sekundär entstand. Für unsere Fragestellung interessieren nur die Fälle einer sekundären Entstehung einer Tuberkulose auf Grund einer primären Erkrankung der Nebennieren. Wir haben daher in den folgenden Tabellen nur solche Fälle zusammengestellt, deren Nebennieren sich als frei von tuberkulösen Prozessen erwiesen und haben dabei auch unterteilt in Tabelle 6, die nur die überhaupt tuberkulosefreien Fälle und Tabelle 7, die solche mit Lungen-, aber ohne Nebennierentuberkulose bringt.

Die Tabellen beziehen sich nur auf Todesfälle bei M. A.-Kranken mit Infektionsprozessen. Bei Durchsicht der Literatur finden wir jedoch auch immer wieder Hinweise darauf, daß schon im Verlauf von nicht tödlich endenden Infektionen beim M. A. deutliche Unterschiede gegenüber dem Gesunden bestehen, die sich vor allem in einer raschen Ausbreitung infektiöser Prozesse und in einer großen Neigung zu Kreislaufkollapsen äußert (BLANKENHORN, ENGELBERTZ, FAURE-BEAULIEU, KAMINSKI, MERKLEN und GOUNELLE, STANUS, URECHIA u. a.).

Die Erkenntnis von der Anfälligkeit des Addison-Kranken für Infektionen führte dazu, das Nebennierenhormon auch beim Gesunden zur Hebung seiner Widerstandsfähigkeit während einer Infektionskrankheit therapeutisch zu benutzen. WHITEHEAD und SMITH empfahlen Nebennierenextrakte zur Behandlung eitriger Infektionen, von Typhus und Febris undulans. LEREBOUILLET erzielte die ersten Erfolge bei maligner Diphtherie. Besonders eingehend hat sich mit der therapeutischen Anwendung des Nebennierenhormons bei Infektionskrankheiten THADDEA beschäftigt und dabei den Zusammenhang mit dem

C-Vitamin-Stoffwechsel aufgeklärt. Er empfiehlt bei Diphtherie Behandlung mit Serum + Ascorbinsäure + Rindenhormon und sah Erfolge mit Pancortex auch bei epidemischer Meningitis und schwerem Erysipel.

Der therapeutischen Anwendung des Nebennierenhormons ging eine Untersuchung seiner Wirkung im Tierexperiment sowohl am Gesunden als auch am nebennierenexstirpierten Tier parallel. Am gesunden Tier fand SCOTT, daß eine Steigerung der Widerstandsfähigkeit bei Hormongabe nicht auftrat; untersucht wurden dabei die Infektionen mit Diphtheriebacillen beim Meerschweinchen, Trypanosomen bei Ratten, Pneumokokken bei Mäusen. Dagegen verfolgte DE CANDIA, angeregt durch entsprechende Versuche von SWINGLE und PFIFFNER, den Ablauf von Typhus- und Coliinfektionen beim Meerschweinchen unter gleichzeitiger Hormongabe und fand dabei relative Lymphocytose gegenüber Lymphopenie bei unbehandelten Tieren, sowie Überleben einer großen Zahl der mit Cortigen behandelten Tiere, während die Kontrolltiere ausnahmslos starben. Das Hormon der Nebennierenrinde konnte also die Intensität der Infektion abschwächen. Das gleiche Ergebnis erzielte LAUBER, LANGECKER und SINGER gelang es, die Widerstandsfähigkeit weißer Mäuse gegenüber verschiedenen Kokkeninfektionen mit Nebennierenextrakt wesentlich zu steigern. Sie führten auch Versuche an Meerschweinchen in der Weise durch, daß die Tiere erstmalig 7 Tage nach Tuberkuloseimpfung Rindenextrakt bekamen, sodann jeden 3. Tag. Nach 70 Tagen wurden die Tiere getötet und seziiert. Dabei ergab sich, daß bei den behandelten Tieren weniger und kleinere Metastasen in Leber und Milz zu finden, die Lymphdrüsen größer, stärker verhärtet und weniger verkäst waren als bei den unbehandelten Kontrollen. Ein anderer Versuch wurde in der Weise durchgeführt, daß nach 7tägiger Fütterung von Nebennierenhormon eine Infektion mit einer tödlichen Dosis von Streptokokken gesetzt wurde. Das Ergebnis war, daß von 3 behandelten Tieren 2 überlebten und eines am 5. Tage starb, während die Kontrollen alle am 3. Tage tot waren.

THADDEA untersuchte die Wirkung von Nebennierenextrakten bzw. Ascorbinsäure auf den Ablauf der Diphtherieintoxikationen beim Meerschweinchen. Bei Kombination der beiden wurde festgestellt, daß nicht nur die Widerstandsfähigkeit gegen experimentelle Diphtherievergiftung deutlich steigt, sondern daß die behandelten Tiere im Gegensatz zu den normalen Tieren unbegrenzt am Leben blieben.

HOSKINS fand, daß das Rindenhormon die Wundheilung begünstigt. Auch er fand, daß nebennierenlose Ratten gegenüber Einspritzung von Typhustoxinen und gegenüber sonstigen Krankheitserregern sehr empfindlich sind.

Dagegen fanden SINGER und EDEL, daß eine Beeinflussung der postoperativen Infektionen durch Hormongaben nicht nachzuweisen war, und PAPILLIAN fand sogar, daß bei Hunden, die im allgemeinen refraktär gegen Staphylokokken sind, eine Infektion eintrat, wenn er täglich Adrenalin gab.

Die Beweiskette für die klinisch deutliche Verminderung der I.R. beim M. A. wird geschlossen durch zahlreiche Tierversuche über die Auswirkung der Nebennierenexstirpation auf die natürliche Resistenz und die Immunität.

H. NEUMANN hat nach Unterbindung der Nierengefäße Tiere schon nach 36—43 Stunden an Sepsis sterben sehen, die künstlich durch Streptokokken erzeugt wurde, während die Kontrolltiere erst nach 6—8 Tagen an Urämie eingingen. Mit *Pyocyanus* beobachtete er Infektion und Vergiftung. SCOTT stellte

fest, daß Nebennierenexstirpierte Tiere gegen Injektionen von abgetöteten Typhusbacillen viel empfindlicher waren als normale Tiere. Operierte Tiere, die er mit Nebennierenextrakt behandelte, nahmen eine Mittelstellung ein. HARTMANN berichtet, daß Ratten, denen operativ die Nebennieren entfernt waren, wenig widerstandsfähig gegen Injektionen von abgetöteten Kulturen von Typhusbacillen und Streptococcus aureus seien. Extraktbehandelte Nebennierenexstirpierte Tiere waren weniger resistent als normale, mehr als unbehandelte. MARIE fand eine neutralisierende Wirkung von Nebennierenextrakten auf Tetanus- und Diphtherietoxin. GORDON und KNOX konnten feststellen, daß die bactericide Wirkung ihrer wässerigen Extrakte von bovinen Nebennieren nur dann deutlich in Erscheinung trat, wenn dieselben bei der Herstellung oder auch später dem freien Luftzutritt ausgesetzt waren; sie sehen in der teilweise erfolgenden Oxydation derselben den Hauptgrund für die Bactericidie und glauben, daß Diphtheriebacillen und Cholera vibrionen für die Bactericidie des Nebennierenextraktes am empfindlichsten sind, während sich die sonst so empfindlichen Streptokokken am resistentesten verhalten. 1932 stellten PERLA und MARMORSTON-GOTTESMAN fest, daß bei Albinoratten, deren Stamm eine große natürliche Widerstandsfähigkeit gegen Bartonella muris besitzt, diese Abwehrkraft nach Entfernung der Nebennieren bedeutend sank. PERLA fand, daß durch doppelseitige Nebennierenexstirpation bei Ratten eine starke Widerstandsverminderung gegenüber Trypanosoma Lewisi eintrat. 70% der Tiere starben innerhalb von 6 Tagen, während normale Tiere an der gleich starken Infektion nie eingingen. SIMPSON, DENNISON und KORENCEVSKY beobachteten große Neigung zu Pneumonien bei Nebennierenexstirpierten Ratten. WÜLFING bestätigte die Untersuchungen von DIETRICH mit dem Ergebnis, daß die Nebenniere beim Tod durch Infektionskrankheiten eine nicht unwesentliche Rolle spiele.

Die Untersuchungen, insbesondere aus der ausländischen Literatur, sind damit noch lange nicht vollzählig aufgeführt.

*Zusammenfassend* läßt sich sagen, daß beim M. A. die Anfälligkeit für Infektionen groß ist und noch mehr der Verlauf durch seine schwere und hohe Letalität in die Augen fällt. Der Grund für diese Erscheinungen dürfte zum großen Teil direkt im Mangel des Nebennierenrindenhormons (bzw. der damit verbundenen Störung des C-Vitamin-Stoffwechsels) zu suchen sein, zum Teil aber auch im Darniederliegen des Kreislaufs und sonstiger Organfunktionen.

Über den Zusammenhang einer Überfunktion der Nebennierenrinde infolge Tumoren mit der I.R. vgl. das über den Interrenalismus im Abschnitt M. CUSHING Gesagte!

## Die Hypophyse.

### Diabetes insipidus.

Der Diabetes insipidus (D. i.) gehört, wie wir heute wissen, nicht zu denjenigen endokrinen Krankheiten, die nur von einer Störung einer Inkretdrüse ausgelöst werden können, sondern kann auch bei unversehrter Drüse durch eine Störung im Zwischenhirn verursacht sein. Immerhin steht fest, daß wir sein führendes Symptom, die Polydipsie bzw. -urie, durch Zufuhr eines Hormons, das aus dem Hypophysenhinterlappen gewonnen werden kann, vorübergehend beseitigen können. Aber dadurch ist nicht zu beweisen, daß dem D. i. ein Hormonmangel allein zugrunde liegen muß.

Es ist bezeichnend, daß der D. i. wohl als Begleitsymptom einer konstitutionsändernden Gleichgewichtsstörung des endokrinen Systems wie der *Dystrophia adiposogenitalis* oder der *Akromegalie*, auftreten kann, daß er aber auch gerade so gut ohne eine solche auftritt. Es handelt sich dann um Zustandsbilder, bei denen wohl Müdigkeit, Schwäche und Abmagerung das Hauptsymptom begleiten, aber sonstige Störungen des endokrinen Gleichgewichts nicht nachweisbar sind.

In solchen Fällen sind daher auch Änderungen der I.R. nicht zu erwarten. Und in der Tat läßt sich auch beim genauen Studium der Literatur in dieser Beziehung nichts Bezeichnendes auffinden. Vielleicht werden genaue Beobachtungen des klinischen Verlaufs infektiöser Erkrankungen am D. i.-Kranken hier noch weiter bringen; heute ist beim D. i. weder ein positiver noch ein negativer Einfluß auf die I.R. mit klinischen Beobachtungen zu belegen.

Für das Verhältnis des D. i. zu den Infektionskrankheiten ist die klinische Beobachtung bezeichnend, daß beim Einsetzen von Fieber auf Grund infektiöser Prozesse häufig die Störung des Wasser- und Salzhaushalts und damit das führende Symptom des D. i. völlig verschwindet. Man kann diese Erscheinung wohl nicht als eine Heilwirkung der Infektion auf die hormonale Störung bezeichnen, da sie ja beim Nachlassen des Fiebers sofort wieder verschwindet und höchst wahrscheinlich durch eine Umstellung der nervösen Regulation im Zwischenhirn veranlaßt wird. Die Beobachtung ist jedoch vielleicht als ein Zeichen dafür zu deuten, daß der D. i. überhaupt eine viel weniger eingreifende Erkrankung ist, als die anderen endokrinen Krankheiten, der das gesamte Gleichgewicht nur so wenig in Mitleidenschaft zieht, daß der Organismus im Falle der lebensbedrohenden Infektion diese Störung noch selbsttätig ausschalten kann.

Wenige von den in der Literatur mitgeteilten Fällen von D. i. eignen sich zur Klärung unserer Fragestellung. Bei den meisten ist der D. i. nämlich erst die Folge eines anderen für die Gesamtkonstitution stärker eingreifenden Leidens infektiöser oder anderer Art, besonders einer *Lues cerebrospondinalis* oder eines Tumors des Zentralnervensystems, und die Todesursache ist dann, wenn keine Heilung eintritt, meist die Primärkrankheit, oder aber ist der D. i. bei länger beobachteten Fällen nur Begleitsymptom einer anderen innersekretorischen Krankheit.

Bei den wenigen verwertbaren Fällen scheint die Tuberkulose und die *Pyelitis* als Todesursache eine gewisse Rolle zu spielen, so erwähnt HANSEN, daß von seinen 7 Fällen 4 tuberkulös wurden und 2 an Phthise starben. GOLDZIEHER teilt einen Fall von D. i. auf Grund einer behandelten *Lues* mit, bei dem der Tod an *Perinephritis gummosa* und *Pyelitis* erfolgte, und KIYONO einen solchen, bei dem nicht klar ersichtlich ist, ob die als Todesursache genannte schwere chronische *Pyelitis* dem D. i. vorausging oder nicht. Bei einem Fall von NEUBÜRGER, bei dem der D. i. Folge einer *Carcinommetastase* an der Hirnbasis war, erfolgte der Tod an Herzschwäche und fand sich eine schwere rezidierte *Endocarditis verrucosa*. Diesen Mitteilungen muß man aber die klinische Beobachtung gegenüberstellen, die uns im allgemeinen lehrt, daß der D. i.-Kranke, bei dem nicht das Primärleiden zum Tode führt, jahre- und jahrzehntelang in gleichem Zustand bleiben oder auch allmählich wieder ausheilen kann, und daß zufällige fieberhafte Erkrankungen oft geradezu auffallend leicht überwunden werden.

## Die SIMMONDSSche Krankheit.

Auch bei der SIMMONDSSchen Krankheit (S. K.) ist wahrscheinlich nicht eine Störung der Hypophyse allein Voraussetzung für das Zustandekommen

Tabelle 8. Todesfälle und Autopsien bei SIMMONDSScher Krankheit.

Veröffentlicht von	Todesursache	Bemerkungen
AITKEN . . . . .	Koma	Keine Neigung zu Infektionen o. B.
BERBLINGER (Fall 1) .	Bronchopneumonie	
BRATTON . . . . .	Koma	Aktinomykose des H.V.L. Keine Infektionsbereitschaft o. B.
KAMINSKI . . . . .	Koma	
MERZ . . . . .	Kachexie	Tuberkulose der linken Lungenspitze o. B.
REYE (Fall 1) . . . .	Cystopyelitis	
SCHLAGENHAUFER . . .	Koma	
SIGNORELLI . . . . .	Bronchopneumonie	

(BERBLINGER), jedoch ist sie sicher überwiegende Ursache. Anlaß zur Zerstörung des Hypophysenvorderlappens können die verschiedensten Prozesse sein, auch solche infektiöser Art.

Bei dem für die Krankheit bezeichnenden hochgradigen Kräfteverfall wäre nun bezüglich der I.R. zu erwarten, daß man häufig akzidentelle Infektionen als Todesursachen auffindet, und daß solche einen bösartigen Verlauf nehmen. Überraschenderweise ist dies nicht der Fall. Die beiden folgenden Tabellen zeigen dies überzeugend. Die in Tabelle 9 gesammelten, nicht zur Obduktion gekommenen Fälle sind meist mit ausführlichen Krankengeschichten veröffentlicht und wurden auf Zeichen einer herabgesetzten I.R. durchgesehen.

Zu dem einzigen Fall von Tuberkulose (SCHLAGENHAUFER) sei gesagt, daß die Pat. schon vor Beginn der S. K. an „Lungenspitzenkatarrh“ litt und einer Tuberkulose des H.V.L. erlag, so daß die tuberkulöse Erkrankung natürlich nicht auf die S. K. zurückgeführt werden kann.

KYLIN schreibt: „Auf Infektionen reagieren Simmondskranke so wie andere Menschen mit Fieber. Die Anämie ist dem Zustand entsprechend. Der Tod erfolgt meist im Koma.“

Auch aus Tierexperimenten, bei denen durch Entfernung der Hypophyse ein der S. K. ähnliches Bild hervorgerufen wurde, ist im Gegensatz zu den

Tabelle 9.

1. In gebessertem Zustand aus der Behandlung entlassen wurden die Fälle von	2. Über infektiöse Erkrankungen nichts bekannt bei den Fällen von
ABEL	AITKEN
ALBERTI	BERBLINGER (Fall 1)
ALDERICH	BUDAY
BERBLINGER (Fall 2)	CERVERA, FOLCK und
BERBERICH und	BENAIGES
HIRSCH	COHN und GOLDSTEIN
BERGMANN	FAHR
BUDDE	FALTA und HÖGLER
DUNN	FRÄNKEL
GRAEBNER	GRAFE
GOEBEL	HÜRTHLE
GUNTHER und	HERMANN (4 Fälle)
COURVILLE	KRAUS
HAWKINSON	LINDEMANN
HERMANN (Fall 4)	LUCKE
HICKS	MARESCH
KEILMANN	PRÜSENER
KYLIN (12 Fälle)	REICHE (2 Fälle)
PRIBRAM	REYE (2 Fälle)
RAU	REINHARDT
SAITO	SELANDER
SHAW	SIGNORELLI
STEINITZ und THAN	SIMON
(Fall 2)	STEINITZ und THAN
VANUCCI	TIMME
Insgesamt 33 Fälle	SILVER (41 Fälle)
	SIMMONDS (5 Fälle)
	Insgesamt 75 Fälle

experimentellen Erfahrungen bei Nebennieren- und Schilddrüsenexstirpation nichts über eine geschwächte Widerstandskraft gegen Infektionen bekanntgeworden.

*Zusammenfassend* ergibt sich daher die erstaunliche Tatsache, daß die S. K. keine Disposition für Infektionen, insbesondere auch nicht für Lungentuberkulose abgibt, und daß ein Todesfall eines S. K.-Kranken an einer erlittenen Infektion offenbar zu den größten Seltenheiten gehört. Wenn wir klinisch gewohnt sind, jede Schwächung des Allgemeinzustandes als Grund für eine erhöhte Disposition für Infektionskrankheiten anzusehen, und dabei bedenken, wie hochgradig diese Schwäche bei der S. K. zu sein pflegt, so sind wir wohl berechtigt zu sagen: *bei der S. K. besteht eine erhöhte Widerstandsfähigkeit gegenüber Infektionen aller Art.*

### Die Akromegalie.

Die Akromegalie ist nach DAVIDOFF und CUSHING sowie nach KRAUS zu 30% mit Diabetes mellitus, besser gesagt mit einer Störung des Kohlehydratstoffwechsels gepaart. Um eine Übersicht über die I.R. bei Akromegalen zu erhalten, müßte daher, wie das Tabelle 9 tut, von den Fällen mit Diabetes abgesehen werden. Es zeigt sich dann bei der Durchsicht der Krankengeschichten — autoptisch belegte einschlägige Fälle wurden in der Literatur nicht gefunden — nirgends ein Anhalt für herabgesetzte I.R. oder besondere Verlaufsarten von Infektionsprozessen. Die Akromegalie ist ja auch meist ein Zustand, der sich über Jahre und Jahrzehnte hin erstreckt. Der gelegentlich verbreiteten Meinung, daß Akromegale anfällig wären, muß daher entgegengetreten werden, soweit es sich nicht um die häufige gleichzeitige diabetische Komplikation handelt.

Daß bei den mit Diabetes gepaarten Fällen die Empfänglichkeit für Infektionsprozesse groß ist und der Verlauf von Infektionskrankheiten offenbar besonders schwer zu sein pflegt, geht aus Tabelle 10 hervor.

Wir können uns daher in Anbetracht dieses für sich selbst sprechenden Materials kurz fassen und sagen: die unkomplizierte Akromegalie hat *keinen* klinisch nachweisbaren Einfluß auf die I.R. Es ist möglich, daß sich darin die Auswirkung des meist eintretenden Nachlassens der Sexualdrüsentätigkeit zeigt (vgl. bei der Dystrophia adiposogenitalis und der CUSHINGSchen Krankheit).

Tabelle 10.

Veröffentlicht von	Todesursache	Bemerkungen
BARONE . . . . .	Lungenentzündung	Diabetes
BORNHARDT (Fall 3) .		Chronischer Katarrh des Nasen- und Rachenraumes. Diabetes
BUDAY und JANCsó .	Kachexie bei Phthise	Schwere Phthise. Diabetes
CURSCHEMAN . . . . .		o. B. Diabetes
GOLDSCHMITT . . . . .	Pneumonie	Empyem; Diabetes
MUHTAR . . . . .	Tuberkulose	Diabetes
RALLI . . . . .		Zahlreiche „Hauttumoren“, die wieder verschwanden. Diabetes
ROWE . . . . .		o. B. Diabetes
SCHENDEROW (Fall 1) .	Nach Operation	Diabetes
SCHENDEROW (Fall 7) .	Schwere	Diabetes
	Lungenentzündung	
WISLICKI (Fall 2) . .		Leichter Diabetes
Zusammen 11 Fälle	5mal infektiöse Todesursachen genannt	

Tabelle 11.

Veröffentlicht von	Bemerkungen	Veröffentlicht von	Bemerkungen
BARRET . . . . .	o. B.	Übertrag 12 Fälle	
BECKER . . . . .	Chronische, deformierte Gelenkerkrankung	LANGER . . . . .	o. B.
BORNHARDT 3 Fälle . .	o. B.	LANGEN . . . . .	o. B.
CARNOT . . . . .	o. B.	LIST . . . . .	o. B.
CIPRIANI . . . . .	o. B.	LEWIS . . . . .	o. B.
DIBOLD . . . . .	o. B.	PORTA . . . . .	o. B.
DOLIN . . . . .	o. B.	POLLAK . . . . .	o. B.
KAUFMANN . . . . .	o. B.	ROLANDI . . . . .	o. B.
KIENBÖCK 2 Fälle . .	o. B.	SCHENDEROW 10 Fälle	o. B.
		WISLICKI 2 Fälle . . .	o. B.
Zusammen 12 Fälle		Zusammen 31 Fälle	

### Die Dystrophia adiposogenitalis.

Auch bei der Dystrophia adiposogenitalis (D. a. g.) handelt es sich um ein Krankheitsbild, dessen Entstehung an das ganze System Hypophyse-Zwischenhirn geknüpft ist, und bei dem man pathologisch-anatomisch an der Hypophyse die verschiedensten Veränderungen sieht; meist sind es Tumoren, seltener entzündliche Prozesse, darunter besonders verkäste Tuberkel. Klinisch sieht man das Symptomenbild der D. a. g. häufiger als bei diesen tödlich endenden, destruierenden Hypophysenprozessen als ein meist mit den Jahren vorübergehendes Zustandsbild bei Jugendlichen im Pubertätsalter. Diese Jugendlichen erfreuen sich meist besten subjektiven Befindens und fallen oft gerade durch ihre kindlich unbekümmerte Stimmungslage im Verein mit dem Aspekt auf. Von einer besonderen Anfälligkeit bei diesen Typen ist nichts bekannt. Es ist wichtig, dies gerade gegenüber dem nun zu besprechenden Sektionsmaterial zu betonen, um bezüglich der Auswirkung der endokrinen Störungen kein falsches Bild zu bekommen.

Auch die autopsierten Fälle zeigen nicht eben viel an Infektionsprozessen. Als Todesursache erscheint meistens das Primärleiden, besonders Tumoren. Es finden sich in der Literatur mehrere Fälle, die nach Trepanationen ad exitum kamen (STENVERS 2 Fälle, PFEIFFER, LINT, KRAUS Fall V). Einige andere für unsere Frage verwertbare Fälle geben wir in Tabelle 12 wieder.

Tabelle 12.

Veröffentlicht von	Todesursache	Bemerkungen
V. MILLER . .	Abdominelle Stauung mit Darmblutung	Hat während der D. a. g. eine schwere „Diphtherie“ überstanden
KANKELEIT 1 .	Hirnhautblutung bei Infundibulumtumor	Bronchitis, eitrige Infektion im Kniegelenk
KANKELEIT 2 .	Hirndruck bei Tumor an der Hirnbasis	Bronchitis, verkalkte alte Tuberkulose
BERBLINGER .	Hämorrhagische eitrige Grippenpneumonie (1918!!)	1913 Entlastungstrepanation wegen Gliom am Thalamus
MORGENSTERN.	Pyämie, offenbar nach Lungenabszeß	Tumor der Neurohypophyse
KRAUS 1 . . .	Hirndruck	Hypophysentuberkel
KRAUS 2 . . .	Kachexie	Sellatumor
(KRAUS 3) . .	Septicämie nach Injektion	Basophiles Adenom
KRAUS 4 . . .	Hirndruck	Maligner Hypophysentumor

KRAUS' Fall 3, den er schon 1924 nur mit aller Vorsicht zur D. a. g. rechnete, war, wie heute wohl sicher gesagt werden kann, ein Morbus Cushing und ist daher in Klammern gesetzt. Bemerkenswert ist der Fall von BERBLINGER, der einer epidemischen Infektion erlag. Auch bei demjenigen von MORGENSTERN handelte es sich um einen sehr schweren Infektionszustand (anaerobe Infektion?).

*Zusammenfassend* kann daher gesagt werden: Eine auffällige Minderung der I.R. besteht bei der D. a. g. nicht; sie scheint eher, wie besonders die Pubertätsfälle zeigen, gut zu sein. Während die Kombination einer hypophysären Krankheit mit Diabetes zu einer schweren Störung der I.R. zu führen pflegt, darf man wohl hier im Gegensatz dazu vermuten, daß der Ausfall der Sexualdrüsenfunktion sich wie bei den primären Erkrankungen von diesen Drüsen aus hier günstig auswirkt.

### CUSHINGSche Krankheit.

Die Abgrenzung des Morbus Cushing (M. C.) gegenüber anderen innersekretorischen Störungen ist noch nicht restlos geklärt. Es erscheint aber doch heute berechtigt, den M. C. unter den hypophysären Erkrankungen abzuhandeln, da in der überwiegenden Zahl der unter diesem Namen beschriebenen Fälle das schon von CUSHING selbst angeschuldigte basophile Adenom der Hypophyse nachweisbar ist.

Bei dem klinischen Symptomenbild des M. C. zeigt sich deutlich die übergeordnete Stellung der Hypophyse gegenüber den anderen endokrinen Drüsen, indem nicht nur Symptome, die wir auf eine Störung verschiedener anderer Drüsen unmittelbar zurückführen müssen, nachweisbar sind, sondern eben auch dadurch, daß die Hypophyse beim M. C. zu einem Symptomenbild führt, das in ganz ähnlicher und klinisch nicht abgrenzbarer Form auch durch Störung einer untergeordneten Drüse allein hervorgerufen werden kann. Es handelt sich dabei hauptsächlich um den sog. *Interrenalismus*, der auf Tumoren der Nebennierenrinde zurückgeht.

Wenn es möglich wäre, das klinische Bild des M. C. von demjenigen des Interrenalismus zu trennen, so müßten wir hier den Interrenalismus im Abschnitt Nebennieren der ADDISONschen Krankheit gegenüberstellen. Eine solche Trennung würde jedoch die klinische Erfahrung zugunsten theoretischer Vorstellungen vernachlässigen und wäre gerade in der Frage der I.R., bei der es sich um eine sehr komplexe Funktion des Organismus handelt, unhaltbar. Wir behandeln daher in diesem Abschnitt beide nur pathologisch-anatomisch trennbaren Krankheitsbilder, das basophile Adenom der Hypophyse und den Nebennierenrindentumor zusammen, und trennen nur so weit, als es die autoptischen Befunde erlauben (Tabelle 13 und 14).

Neben den Nebennierentumoren wurden als histologischer Befund beim klinischen M. C. auch eosinophile Adenome im H.V.L. gefunden.

Schon bei den ersten Fällen von CUSHING selbst sowie bei fast allen weiteren Veröffentlichungen finden wir Angaben über eine herabgesetzte I.R. So schrieben schon BISHOP und CLOSE 1932, daß sich bei der Obduktion häufig Infektionen und Nephritiden finden. Nach LABA nimmt die Widerstandsfähigkeit des Organismus, namentlich der Haut, Infektionserregern gegenüber ab, und schwere Acne, Furunkulose und sonstige protrahierte Dermatitiden peinigen die Kranken. KESSEL findet als Todesursache überaus häufig infektiöse und septische Prozesse,

Tabelle 13. Todesursachen bei M. C. mit nachgewiesenem basophilem Adenom.

Veröffentlicht von	Todesursache	Bemerkungen
ANDERSON . . . . .	Asthenie	—
BAUER . . . . .	Tod nach Adrenalektomie	Glykosurie
BERGSTRAND und JOSEFSON . . . . .	Lungenembolie nach Probelparotomie	—
BISHOP und CLOSE . . . . .	Lungenödem	Bes. Anfälligkeit für Lungenaffektionen, Glykosurie
CRAIG und CRAN . . . . .	Interkurrente Pneumonie	—
CRILE . . . . .	Akute Perikarditis nach einer Infektion	—
CUSHING 2 . . . . .	Asthenie	Davon 4 mit Glykosurie bzw. Hyperglykämie
CUSHING 4 . . . . .	Erysipel	
CUSHING 5 . . . . .	Sepsis	
CUSHING 6 . . . . .	Lungenödem	
CUSHING 7 . . . . .	Tod nach Adrenalektomie	
CUSHING 8 . . . . .	Respiratorische Dyspnoe	
CUSHING 10 . . . . .	Meningitis	
CUSHING 11 . . . . .	Tod nach Thyreoidektomie	
CUSHING 14 . . . . .	Lungenödem	
CUSHING Miss P. . . . .	Lungenödem	
CUSHING, Fall E. G. F. . . . .	Cerebrale Hämorrhagie	Ausgedehnte Blutungen nach den leichtesten Hautschram- men, große Ekchymosen nach leichtesten Quetschungen
GAETANI und LANZA . . . . .	Lungenödem	Leichter Diabetes
GREPPI und REDAELLI . . . . .	Kreislaufschwäche	Glykosurie mit Azoturie
GOULEY . . . . .	Cerebrale Hämorrhagie	—
HORA . . . . .	Diabetes ? Kreislaufschwäche	Hyperglykämie
KLEIN und WAGNEROVA . . . . .	Sepsis	Diabetes (?)
LAWRENCE und ZIMMERMANN . . . . .	Halsphlegmone	Hyperglykämie
LESCHER . . . . .	Tod nach Operation	—
MARBURG . . . . .	Fettembolie nach Schädel- trepanation	Glykosurie
MOEHLIG . . . . .	Tod nach Kropfoperation	Hyperglykämie und Glucosurie
PARKES-WEBER . . . . .	Lungenödem	Starke Blutungsneigung
PARDEE . . . . .	Herzschwäche	—
RAAB und KRAUS . . . . .	Sepsis	—
RAAB . . . . .	Beckenabsceß	Glykosurie
REICHMANN . . . . .	Tod nach Adrenalektomie	—
ROCH und RUTISHAUSER . . . . .	Haemorrhagia cerebri	—
RUBINSTEIN und PSCHENIS- NOVA . . . . .	Septicämie, Lungenembolie	—
RUSSEL, EVANS und CROOK 1	Nephritis	—
RUSSEL, EVANS und CROOK 2	Pontine Hämorrhagie	—
SALUS . . . . .	Atemlähmung	—
TEACHENOR . . . . .	Erysipel	Glykosurie
TEEL . . . . .	Meningitis	—
WALTERS, WILDER und KEPLER	Bronchopneumonie	Glykosurie
WIEHT-PEDERSEN . . . . .	Dyspnoe	Glykosurie
ZONDEK . . . . .	Erysipel	Glykosurie
21 Fälle	14 infektiöse Todesursachen	19 Fälle mit Glykosurie bzw. Hyperglykämie, von diesen 7 mit infektiöser Todesursache, 22 Fälle ohne Erwähnung von Hyperglykämie, davon 7 mit infektiöser Todesursache

weiterhin Lungenödem. Auch RAAB findet in seinen Beobachtungen große Anfälligkeit für Infektionen, die meist eine schlechte Prognose hätten. MCCALLUM verlor eine Patientin durch pyogene Infektion nach Pyelographie.

Die Tabelle 13 zeigt eindrucksvoll die Tatsache, daß neben Herzschwäche bzw. Lungenödem vor allem Sepsis, Erysipel und Phlegmonen beim M. C. zur Todesursache werden. Es handelt sich dabei durchwegs um akute und meist rasch tödlich verlaufende schwere Infektionen.

Bei den Fällen ohne basophiles Adenom im H.V.L. ist als Todesursache eine infektiöse Lungenerkrankung bevorzugt.

Wenn HORNEK schreibt, daß zu dem Symptomenkomplex des M. C. auch eine Anfälligkeit für Tuberkulose gehöre, so wird dies durch die Literatur nicht bestätigt. Vielmehr erscheint die Tuberkulose nur bei dem Fall von HORNEK als Todesursache, der nicht zu den Fällen mit typischem autoptischem Befund gehört. Chronisch infektiöse Krankheitsprozesse scheinen beim M. C. gerade *nicht* häufig; auch bei HORNEKs Fall handelte es sich ja um eine ziemlich akute Miliartuberkulose, nicht um eine Phthise.

Die ausgesprochene Seltenheit der Tuberkulose beim M. C. ist um so überraschender, als dieser ja in einem sehr großen Prozentsatz mit einer diabetischen Störung des Kohlehydratstoffwechsels einhergeht. Bei der Akromegalie, bei der dies ähnlich liegt, erscheint die chronische Phthise unter 6 autopsierten Fällen immerhin 2mal. Vor allem aber fanden wir dort infektiöse Todesursachen nur bei den mit Diabetes einhergehenden Fällen. Im Gegensatz dazu zeigen die Tabellen, daß die Hyperglykämie für die I.R. beim M. C. keine Bedeutung hat; denn die mit Hyperglykämie gepaarten Fälle weisen gegenüber denjenigen ohne eine solche keine höhere Infektionsmortalität auf: der schädliche Einfluß der Hyperglykämie auf den Infektionsverlauf ist hier offenbar durch andere Faktoren wieder aufgehoben. Schon diese Beobachtung fordert dazu auf, die allgemeine I.R. beim M. C. einer genaueren Analyse zu unterwerfen.

Tabelle 14. Todesursachen bei M. C. ohne nachweisbares basophiles Adenom.

Veröffentlicht von	Todesursache	Bemerkungen
MCCALLUM, FETCHER, DUFF und ELLSWORTH.	Sepsis nach Pyelitis	Adenom, das sich nach Form und Färbung vom basophilen Adenom unterschied, Glykosurie Eosinophiles Adenom
CUSHING 3 . . . . .	Tod nach Adrenal- ektomie	
FORTONI . . . . .	Bronchopneumonie	Großes Adenom der Nebennieren
HARE . . . . .	Pneumonie	Carcinom der Nebennierenrinde
HORNEK . . . . .	Schwere Miliartuber- kulose	Kleines eosinophiles Adenom im H.V.L., Adenome der Nebenniere, Hyper- glykämie
DE JONGH . . . . .	Herzschwäche	Innersekretorische Organe ohne Ver- änderungen! Hyperglykämie
MINCIOTTI . . . . .	Bronchopneumonie	Hauptzellen-Adenom, Hyperglykämie und Glykosurie
7 Fälle	5 infektiöse Todes- ursachen	4 Fälle mit Hyperglykämie, davon 3 mit infektiöser Todesursache, 3 ohne Hyperglykämie, davon 2 mit infektiöser Todesursache

Wir haben schon bei der Besprechung der anderen innersekretorischen Krankheiten wiederholt zwischen einer Störung der Anfälligkeit für Infektionen und einer solchen im Verlauf des infektiösen Prozesses unterschieden. DOERR macht denselben Unterschied, wenn er eine strenge Trennung zwischen der Disposition für Infektion und derjenigen für Erkrankung fordert. Diese Unterscheidung läßt sich beim M. C. besonders klar durchführen: die Anfälligkeit ist groß, und zwar für eine ganz bestimmte Art von Infektionsprozessen, nämlich die eitrigen Hautinfektionen, zu denen neben dem Erysipel, der Furunkulose und Acne im weiteren Sinne auch die Phlegmonen gezählt werden können, und solche Hautinfektionen sind auch der Ausgangspunkt für die zahlreichen Fälle von Sepsis. In zweiter Linie finden wir eine Anfälligkeit für infektiöse Lungenkrankungen. Der Verlauf dieser Infektionen ist dann schwer, wenn ein Einbruch in die Blutbahn erfolgt. Sonst aber verlaufen sie oft auffallend gutartig und kommen meist zur Abheilung bzw. Remission. Dies geht aus der oben genannten Erfahrung LABAS und aus vielen Krankengeschichten solcher Fälle von M. C. hervor, bei denen es nicht zur Autopsie bzw. überhaupt zum Exitus kam. So sagt auch CUSHING zu seinem Falle E. G. F.: Nach längerem Kranklager entwickelte sich ein Furunkel am Steißbein, der sich rapide ausbreitete. „Nachdem derartige Komplikationen bei dieser Krankheit eine schlechte Prognose haben, wurde für den Patienten bereits das Schlimmste befürchtet. Aber die Eiterung ging nach Bestrahlung der Hypophyse zurück und heilte schließlich ab“, offenbar wohl früher als die Besserung des sonstigen klinischen Bildes erfolgte. Besonders eindrucksvoll war die Gutartigkeit des Verlaufs bei verschiedenen aufeinanderfolgenden interkurrenten Infektionen bei dem von uns mitgeteilten Fall, der nicht nur eine chronisch rezidivierende aktinomykoseähnliche Pilzerkrankung des Unterhautgewebes am Hals aufwies, sondern auch wiederholte Grippeinfektionen überstand, ohne in seinem Befinden stärker gestört zu werden. Besonders auffallend war dabei, daß ein postgrippöses Pleuraempyem mit hämolsierenden Streptokokken, das im allgemeinen schon bei sonst Gesunden eine sehr ungünstige Prognose hat, mit ganz geringen Erscheinungen überstanden wurde und nach Thoracocentese schnellstens ausheilte, und das alles bei einem Kreislaufinsuffizienten und diabetischen Organismus mit schweren Störungen in der Blutgerinnung und Nierenfunktion.

Diese Beobachtung im Verein mit den genannten ähnlichen Erfahrungen aus Krankengeschichten erlaubt die Behauptung, daß *bei erhöhter Infektionsempfindlichkeit der Haut beim M. C. im Verlauf von Infektionsprozessen eine Erhöhung der I.R.* vorliegt. Dasselbe geht aus dem Fehlen der Lungentuberkulose beim M. C. hervor.

Für das Zustandekommen dieser Erscheinung sind wohl verschiedene Umstände verantwortlich zu machen. Die Anfälligkeit für Hautinfektionen erklärt sich aus der besonderen Strukturveränderung des Hautorgans, deren Ausdruck u. a. die charakteristischen roten Striae sind, ferner wohl aus der diabetischen Stoffwechsellaage. Gerade deren sonst so erschwerender Einfluß aber wird wieder aufgehoben durch andere Funktionsstörungen, in erster Linie wohl die Unterfunktion der Sexualdrüsen, vielleicht auch eine Überfunktion der Nebennierenrinde, deren Ausfall beim M. Addison zu der erhöhten Tuberkuloseanfälligkeit führt, ferner durch die Hypercholesterinämie, die sich bei der nachgewiesenen Schutzwirkung des Cholesterins bei Infektionsprozessen (BÜRGER, HORSTER)

günstig auswirken mag, sowie durch die Störung der Wärmeregulation, die nur geringes Fieber aufbringen läßt (HÖRING). Für das Fehlen der Lungentuberkulose mag auch die chronische Lungenstauung ähnlich wie bei der Mitralstenose mitspielen, bei der die Lungentuberkulose auch verhältnismäßig selten vorkommen soll.

*Zusammenfassend* finden wir beim M. C. eine erhöhte Anfälligkeit für eitrige Infektionen insbesondere des Hautorgans, bei guter Heilungstendenz und insbesondere erhöhter Resistenz gegenüber Tuberkulose trotz häufig vorhandener diabetischer Stoffwechsellage.

## Anhang.

### Fettleibigkeit.

Im Anschluß an die mit Fettleibigkeit einhergehenden endokrinen Erkrankungen, besonders Myxödem, D. a. g., M. C., geben wir hier noch eine Statistik über die Todesursachen bei Fettsüchtigen überhaupt wieder. In dem dabei zusammengestellten Material sind die einzelnen Formen der Fettsucht nicht unterschieden; an ihrer Entstehung ist jedoch meistens irgendein konstitutionell-endokriner Faktor beteiligt, so daß das hierbei greifbare große Material hier recht gut zum Vergleich herangezogen werden kann.

Wir bedienen uns der Veröffentlichungen von BERNHARDT über 26, SÜTTINGER über 110 und MOSES über 407 Fälle. An infektiösen Erkrankungen sind verzeichnet:

Tuberkulose . . . . .	23mal	} 70 Lungenerkrankungen
Pneumonien und Bronchitiden	47mal	
Eiterungen und Sepsis . . . . .	9mal	} 12 Hautinfektionen
Erysipel . . . . .	3mal	
Influenza . . . . .	6mal	} 12 epidemische Infektionskrankheiten
Typhus . . . . .	3mal	
Malaria, Scharlach und Lues . . je	1mal	
Rheumatismen . . . . .	7mal	} 12 Herdinfektionen
Cholecystitis, Cystitis . . . . je	1mal	
Tonsillitis, Sinusitis, Otitis . . je	1mal	

Unter 553 Fällen von Fettleibigkeit finden wir also nicht weniger als 106 infektiöse Erkrankungen verzeichnet, ein Verhältnis, das z. B. gegenüber der angeführten Basedow-Statistik (unter rund 400 Fällen nur 10 infektiöse Erkrankungen) eine etwa 8mal häufigere Infektionsmorbidity ergibt, während es, soweit die Zahlen vergleichbar sind, von demjenigen beim Myxödem (37 : 11), D. a. g. (8 : 3) und M. C. (41 : 14) schon etwas, weit stärker noch aber durch das Verhältnis beim D. m. und M. Addison übertroffen wird.

## Übersicht und Folgerungen.

Wenn wir nun versuchen, die Ergebnisse der angestellten Untersuchungen übersichtlich zusammenzufassen, so muß ich hier nochmals betonen, daß auf viele Einzelfragen keine sichere Antwort gegeben werden kann. Trotzdem wird eine schematische Übersicht nützlich sein, wenn auch hinter manche Einzelheiten ein Fragezeichen zu setzen ist.

Tabelle 15. Übersicht über die Infektionsresistenz bei endokrinen Krankheiten.

Sexualdrüsen:	Pubertät, Menses, Gravidität . . . . .	vermindert
	Kastration, Greisenalter . . . . .	vermehrt
Schilddrüse:	BASEDOWSche Krankheit . . . . .	vermehrt
	Myxödem und verwandte Zustände . . . . .	vermindert
Epithelkörperchen:	Tetanie . . . . .	vermindert
	Ostitis fibrosa . . . . .	unbekannt
(Thymus:	Status thymicolymphaticus . . . . .	vermehrt)
Pankreas:	Diabetes mellitus. . . . .	vermindert
	(Hyperinsulinismus . . . . .	vermehrt?)
Nebennierenrinde:	ADDISONsche Krankheit. . . . .	vermindert
	Interrenalismus . . . . .	zum Teil vermehrt <sup>1</sup>
Hypophyse: Gesamtdrüse:	SIMMONDSSche Krankheit . . . . .	vermehrt
	Vorderlappen: Dystrophia adiposogenitalis . . . . .	vermehrt?
	Akromegalie ohne D. m. . . . .	unbekannt
	mit D. m. . . . .	vermindert
	Morbus Cushing ohne D. m. . . . .	zum Teil vermehrt <sup>1</sup>
	mit D. m. . . . .	zum Teil vermehrt <sup>1</sup>
	Hinterlappen: Diabetes insipidus . . . . .	vermindert?

Setzen wir nun diese klinischen Beobachtungen in Verbindung mit der Hypothese, daß die meisten endokrinen Erkrankungen entweder durch Überschuß oder durch Mangel eines oder mehrerer Hormone entstehen, so erhalten wir folgende Übersicht:

Tabelle 16. Übersicht über die Auswirkungen von Hormonüberschuß bzw. -mangel auf die Infektionsresistenz.

- Ein Hormonüberschuß führt zu Steigerung der I.R. bei M. Basedow, zum Teil M. C. (Hyperinsulinismus)
- Ein Hormonmangel führt zu Steigerung der I.R. bei Kastration u. ä., S. K.
- Ein Hormonüberschuß führt zu Minderung der I.R. bei Pubertät u. ä., zum Teil M. C.
- Ein Hormonmangel führt zu Minderung der I.R. bei Myxödem u. ä., Tetanie, D. m., M. A.

Wie schon mehrmals betont, ist die Änderung der I.R. beinahe stets nur mittelbare Folge des Hormonüberschusses oder -mangels. Nur mit größtem Vorbehalt stellen wir daher, aus den klinischen Beobachtungen abgeleitet, die nebenstehende Tabelle auf:

Eine solche Betrachtung macht es sehr wahrscheinlich, daß die einzelnen Fraktionen des Hypophysensekrets sich auf die I.R. in der Richtung derjenigen Drüse auswirken, die durch die betreffende Fraktion angeregt wird (gonado-, thyreotropes usw. Hormon).

Wir stellen im folgenden nochmals einige der schon im Verlauf der Einzel-

Tabelle 17. Übersicht über die Beeinflussung der Infektionsresistenz durch die verschiedenen Hormone.

Hormon der	Überschuß	Mangel
Sexualdrüsen . . . . .	—	+
Schilddrüse . . . . .	+	—
Epithelkörperchen . . . . .	+	—
Thymus. . . . .	+	—
Bauchspeicheldrüse. . . . .	+	—
Nebennierenrinde . . . . .	+	—
Hypophyse: Gesamthormon (S. K.)	—	+
Fraktionen (D. a. g., Akrom., M. C., D. i.)	Wahrscheinlich entsprechend der Wirkung der untergeordneten Drüsen	

<sup>1</sup> Anfälligkeit der Haut zwar vermehrt, Resistenz im Krankheitsverlauf jedoch gut (s. die Ausführungen im betreffenden Abschnitt).

besprechungen erwähnten Gesichtspunkte zusammen, soweit sie besonders wichtig erscheinen:

1. Man könnte erwarten, daß jeder irgendwie „kranke“ Organismus für Infektionen anfälliger wäre als ein „gesunder“, daß also jede Abweichung des Allgemeinzustandes von der Norm zu einer Senkung der I.R. führen würde. Es zeigt sich aber, daß die einzelnen endokrinen Krankheiten sich auf die I.R. sehr verschieden auswirken, also zum mindesten von einer graduellen Verschiedenheit in der Wirkung der einzelnen Krankheiten auf die I.R. gesprochen werden kann.

2. Einen sicheren Beweis dafür zu erbringen, daß die Überproduktion oder der Mangel eines Hormons I.R.-steigernd wirkt, ist schwer. Für ersteres ist die hohe I.R. bei der BASEDOWSchen Krankheit sowie auch das Fehlen der Tuberkulose beim M. Cushing trotz Diabetes, Fettsucht und Kreislaufschaden, für letzteres die geringe Anfälligkeit bei der SIMMONDSschen Krankheit von Wichtigkeit. Namentlich diese ist im Vergleich zu dem hochgradig geschwächten Allgemeinzustand der Patienten so auffallend, daß hier eine Steigerung der I.R. gegenüber der Norm angenommen werden muß. Möglich ist dabei natürlich, daß auch hier weniger der Ausfall der Hypophysenhormone, als vielmehr ein dadurch entstehendes Übergewicht anderer Hormone im endokrinen Gleichgewicht die eigentliche Ursache darstellt.

3. Als die I.R. schädigend sind klinisch schon lange bekannt die diabetische Störung des Kohlehydratstoffwechsels und die Fettsucht. Die Veränderung der I.R. bei endokrinen Krankheiten nur auf diese beiden Faktoren zu beziehen, geht nicht an; im Gegensatz dazu stehen nämlich die Verhältnisse beim M. Cushing trotz des Diabetes, ferner die hohe I.R. bei Dystrophia adiposogenitalis, M. Cushing und Sexualdrüsenunterfunktion trotz Fettsucht. Den Gegenbeweis gibt der M. Addison, bei dem trotz erhöhter Kohlehydrattoleranz und Abmagerung eine schwere Schädigung der I.R. besteht.

4. Die Wirkung der Hormone auf die I.R. kommt auf den verschiedensten Umwegen zustande. Die wichtigsten dürften nach dem Stand unseres Wissen sein: einerseits Veränderungen des Zustandes von Blut und Geweben in bezug auf Wassergehalt, Stoffwechselintensität, Gehalt an Kohlehydraten und Lipoiden, Vitamingehalt u. a., andererseits Funktionsstörungen, wie Durchblutungsstörungen, Hemmung der Phagocytose und Antikörperbildung, mangelhafte Fieberbildung u. a. Ob neben diesen mittelbaren Einflüssen der Hormone auf die I.R. auch unmittelbare mitspielen, ist deshalb nicht zu entscheiden, weil der Begriff „I.R.“ an sich sehr komplexer Natur ist und auch beim Gesunden die verschiedensten Zustände und Funktionen in sich einschließt, und weil wir keinen Beweis dafür besitzen, daß es neben all diesen physikalisch-chemisch oder physiologisch faßbaren Faktoren noch irgendeinen besonderen, für die I.R. gewissermaßen spezifischen Faktor gibt. Bei den Ektotoxinen (Diphtherie, Tetanus) ist eine unmittelbare Entgiftung denkbar, wie wir sie etwa vom C-Vitamin kennen; bei den im Zusammenwirken von lebendem Keim und Mensch sich abspielenden Infektionskrankheiten ist eine solche schwer vorstellbar.

Aus dem Vorausgegangenen ergeben sich noch einige *Schlußfolgerungen* auch für die *Infektionslehre*:

1. Für Infektionen, die von außen an den Menschen herantreten, wie besonders die epidemischen Infektionskrankheiten, ist die Infektionsgefahr bei endokrin

Gestörten nicht größer als bei Gesunden. Höchstens können sozial ungünstige Umstände, in die solche Patienten, z. B. Kretins, gerade durch ihre Krankheit kommen können, eine vermehrte Exposition veranlassen; dem dürfte jedoch unter europäischen Verhältnissen keine allzugroße Bedeutung zukommen. Auch für die ganz banalen Infektionen, besonders der Haut und Lungen, seien sie nun exogene oder Autoinfektionen, ist die Gelegenheit bei endokrin Gestörten primär wohl kaum nennenswert vermehrt trotz ihrer erhöhten Morbidität in dieser Beziehung. Diese läßt sich also nicht aus einer vermehrten Infektion (Exposition) erklären.

2. Vermehrt bzw. vermindert ist dagegen bei vielen endokrinen Krankheiten die Bereitschaft zum Ausbruch einer infektiösen Erkrankung nach irgendeiner für den Gesunden vielleicht belanglosen Infektion. Betrachten wir zunächst die Verhältnisse bei den epidemischen Infektionskrankheiten:

Bei solchen, bei denen auch beim endokrin Gesunden praktisch allgemeine Empfänglichkeit besteht (Kontagionsindex 1,0), kann natürlich kein Unterschied in der Empfänglichkeit bestehen, da es eben nicht mehr als allgemeine Empfänglichkeit geben kann. Eine Verminderung der I.R. durch eine endokrine Störung wird sich daher für eine bestimmte Infektionskrankheit um so deutlicher nachweisen lassen, je niedriger ihr Kontagionsindex liegt, d. h. je weniger allgemein die Empfänglichkeit für sie ist. Mit anderen Worten: je größer für den Erwerb einer Infektionskrankheit schon beim Gesunden die Bedeutung der individuellen Disposition ist, um so mehr wird eine Dispositionsänderung durch endokrine Störung ihren Ausbruch erleichtern bzw. erschweren. Da nun für das Zustandekommen der epidemischen Infektionskrankheiten in den meisten Fällen die Disposition gegenüber der Infektion nur eine geringere Rolle spielt, welche letztere vor allem von den außerhalb des Menschen gelegenen, epidemiologischen Faktoren abhängt, so wird man von vorneherein erwarten können, was unser Material gezeigt hat: daß die epidemischen Infektionskrankheiten bei endokrin verminderter I.R. keine größere Rolle spielen, sondern als zufällige Komplikationen erscheinen.

Anders dagegen die Infektionen mit Keimen, die gewissermaßen zur normalen Umwelt des Menschen gehören, vor allem den Eiterkokken und dem Tuberkelbacillus, seltener dem Colibacillus. Hier führt die endokrine Minderung der I.R. dazu, daß viele von den täglichen Auseinandersetzungen, die der Mensch mit ihnen hat, und die beim Gesunden unterschwellig bleiben, zu manifester Erkrankung führen.

3. Entsprechendes gilt auch für die Beeinflussung des Verlaufs. Bei den epidemischen Infektionskrankheiten, die durch eine in festen zeitlichen Normen vor sich gehende Autoimmunisierung des Befallenen und dadurch bestimmte klinische Abläufe gekennzeichnet sind, ist der Verlauf bei endokrin Gestörten weniger deutlich verändert, als bei den nicht „normierten“ (JÜRGENS), insbesondere den lokalen (Haut- und Lungen-) Infektionen. Ein guter Beweis dafür ist das von PFISTER dazu beigebrachte Material von über 5000 schilddrüsenkranken Javanern, die sich gegenüber Gonorrhöe, Lues und Framboesie nicht anders verhielten als Gesunde. Wenn aber die täglich wieder notwendig werdende Auseinandersetzung mit den genannten banalen Keimen, deren enge verwandtschaftliche Beziehung zu den normalen Symbionten des Menschen in diesem Zusammenhang besonders wichtig erscheint, schon beim kleinsten Anlaß zu

schweren Folgen führt, so müssen sich daraus Folgen ergeben, wie wir sie in den Statistiken immer wieder aufzeigen konnten: häufige Eiterprozesse und hohe Tuberkulosemorbidity mit schweren, klinisch atypischen Verläufen und hoher Letalität auf der einen, vollständiger Mangel besonders der Tuberkulose (M. Basedow, Simmonds und Cushing) auf der anderen Seite. Bei der hohen Tuberkulosemorbidity bei normalen Menschen müßte man ja erwarten, daß auf alle Fälle 10—15% Tuberkulose nachweisbar wären, wenn eben nicht tatsächlich eine Steigerung der I.R. vorliegen würde.

4. Klinisch auffallende besondere Verlaufsformen einzelner Infektionskrankheiten sind allgemein bekannt nur bei der Tuberkulose und den eitrigen Infektionen der Diabetiker, also nur bei der häufigsten endokrinen Krankheit, dem Diabetes mellitus, während von der nächst häufigen Krankheit, dem M. Basedow, nichts dergleichen bekannt sein kann, hier vielmehr in der älteren, gut beobachtenden Klinik das „Ausschließungsverhältnis“ zur Tuberkulose betont wurde. Da es bei den selteneren endokrinen Krankheiten viel schwerer ist, sich hierüber an großem Material ein klares Bild zu verschaffen, so sollte jeder einzelne vorkommende Fall von Infektionskrankheit bei endokriner Störung genau klinisch und bakteriologisch beobachtet und mitgeteilt werden, um unsere Kenntnisse zu bereichern, so wie wir es für Grippe- und Empyemverlauf von einem Fall von M. Cushing getan haben, wo sich denn auch ganz auffallende Abweichungen von der Norm ergaben. Einzelne gut durchforschte Fälle müssen hier weiter führen und sind dazu auch durchaus in der Lage, da die klinischen und bakteriologischen Symptome im Verlauf der Infektionskrankheit an konstitutionell Gesunden ja genau bekannt und Abweichungen davon für den Kliniker daher sehr sinnfällig sind.

5. Bei solchen genauen klinischen Beobachtungen am endokrin Gestörten lassen sich die Veränderungen der I.R. vielfach gut auf Störungen in den physiologischen Funktionen des Menschen bzw. der physikalischen Chemie von Blut und Geweben zurückführen. Hier besitzen wir also ein gutes Verständnis für die Dispositionsänderung, weil wir hier aus der Pathologie der Konstitution unmittelbare Schlüsse auf die Infektionsdisposition bzw. -Resistenz ziehen können. Geht man die Erforschung der I.R. nur bakteriologisch-serologisch an, so ist das wenig fruchtbringend. Das Wesen der I.R. bzw. der Disposition ist daher für die bakteriologische Analyse auch heute noch ein Buch mit 7 Siegeln; man darf da wohl sagen: wenn die Disposition so gut bekannt wäre, wie die Bakterien erforscht sind, so wären wir in der Erkennung des Wesens der Infektionskrankheiten weiter (KISSKALT). Die I.R. ist, wie das hier zusammengetragene Material deutlich zeigt, eine komplexe Funktion, die sich aus der pathologischen Physiologie des Menschen nicht herauschneiden und gesondert erforschen läßt. Sie ist jedoch verständlich aus der Gesamtheit der normalen und krankhaften Zustände und Funktionen des Menschen.

# VII. Nicotinwirkungen und -schädigungen<sup>1</sup>.

Von

L. H. STRAUSS-Köln.

Mit 1 Abbildung.

Inhalt.		Seite
Literatur . . . . .		375
I. Einleitung (Historisches) . . . . .		385
II. Pharmakologische und hygienische Vorbemerkungen über Nicotin bzw. Tabakrauchen . . . . .		386
III. Allgemeine Gesichtspunkte zur Beurteilung der Wirkungen und Schädigungen des Nicotins . . . . .		389
IV. Die Einwirkungen und Schädigungen des Nicotins bzw. Tabakrauchens auf		
1. Herz und Gefäßsystem und das Elektrokardiogramm . . . . .		390
2. Verdauungsorgane . . . . .		400
3. Leber, Milz . . . . .		408
4. Niere und Blase . . . . .		409
5. Atmungsorgane. . . . .		410
6. Nervensystem . . . . .		414
7. Sinnesorgane, Gehörsorgan, Augen . . . . .		418
8. Haut, Nägel und Haare . . . . .		424
9. Blutbild und Chemismus des Blutes . . . . .		427
10. Innere Drüsen (Nebenniere, Schilddrüse, Keimdrüsen, Hypophyse, Lactation) . . . . .		430
11. Einwirkungen auf die allgemeine körperliche und geistige Leistungsfähigkeit		435
V. Nicotintoleranz und Abstinenzerscheinungen nach Nicotinentzug . . . . .		436
VI. Schluß . . . . .		437

## Literatur.

- ABELS, H.: Sichtbare Nikotinschäden. *Med. Klin.* **1932 I**, 75.
- ABELSDORF, G.: *Handbuch der speziellen Pathologie und Histologie*, Bd. 11, 1, S. 748. 1928.
- ADACHI, A.: Beobachtungen über die Wirkung von Acetylcholin usw. und Nikotin auf die Gallenausscheidung. *Biochem. Z.* **140**, 185 (1923).
- ALBRECHT, P.: Über Nikotin als keim-schädigendes Mittel. *Münch. med. Wschr.* **1932 I**, 886.
- ANITSCHKOW, S. V. u. A. KUSNETZOW: Über die Lokalisation der Wirkung des Nikotins auf die Nebenniere. *Arch. f. exper. Path.* **137**, 180 (1928).
- BANDEL, R.: Cigarette und Magengeschwür. *Münch. med. Wschr.* **1934 II**, 1280.
- BARAC, G.: Chronische Tabakvergiftung. *Slg Vergiftsfällen* **7 A**, 612 (1936).
- BEER, H.: Macht Nikotin Abstinenzerscheinungen? *Münch. med. Wschr.* **1931 I**, 525.
- BEHREND, A. and C. THIENES: Chronic nicotinism in young rats and rabbits. *J. of Pharmacol.* **46**, 113 (1932).
- BERKSON, Z.: Elektromyographie studies of the gastro-intestinal-tract XI. *Amer. J. Physiol.* **105**, 454 (1933).

<sup>1</sup> Aus der Medizinischen Universitätsklinik Lindenburg Köln (Direktor: Professor Dr. KÜLBS).

- BERNEICK, E.: Beitrag zu den allergischen Krankheiten. *Med. Welt* **1935**, Nr 14, 488.
- BIEBEL, M., M. E. ESSEX and C. F. MANN: Studies on the physiology of the liver XXIII. The rôle of the liver in the destruction or inactivation of nicotine. *Amer. J. Physiol.* **100**, 167 (1932).
- BINET, L. et C. ZAMFIR: Les effets du tabac. *Presse méd.* **1931 II**, 1283.
- BOEHNKE: Krebs und Tabak. *Fortschr. Méd.* **1935**, Nr 37, 629.
- BONNE, G.: Praktische Erfahrungen über die Verhütung der Minderwertigkeit. *Münch. med. Wschr.* **1934 I**, 392.
- BORSCHTSCHESKY, M.: Zur Frage über Tuberkulose der Tabakarbeiter. *Z. Tbk.* **56**, 46 (1930).
- BRACKMANN, E., G. EDSTRÖM, E. GRASS et G. HULTGREN: Action de l'adrenaline, de l'histamine et de la nikotin sur le nombre des thrombozyts et des leukozyts du sang chez le lapin. *C. r. Soc. Biol. Paris* **93**, 183 (1925).
- BRESSLER, J.: *Tabacologia medicinalis*, H. I u. II. Halle a. S.: Carl Marhold 1911 u. 1913.
- BRUCKMANN, H.: Die Kennzeichen einiger muskelerkürzender Gifte. *Arch. f. exper. Path.* **168**, 217 (1932).
- BRÜCKE, M. v.: Über die isolierte Reizung der intracardialen Vagusganglien. *Arch. f. exper. Path.* **183**, 110 (1936).
- BRUNI, A.: Influenza dell'avvelenamento da fumo di tabacco sulla fagocitosi. *Sperimentale* **85**, 523 (1931).
- BUN-ICHI-HASAMA: Pharmakologische Studien über den bioelektrischen Strom am isolierten Harnleiter. *J. of exper. Path.* **164**, 271 (1932).
- BURSTEIN, A. I.: Die Nikotinwirkung durch Einatmung von Tabakstaub im Tabaksgewerbe. *J. ind. Hyg.* **9**, 512 (1927).
- Über die Bestimmung kleiner Mengen freien Nikotins in der Luft der Tabakindustrie. *Ref. Münch. med. Wschr.* **1929 II**, 1983.
- Adsorption von Nikotin durch Formelemente des Blutes. *Arb.physiol.* **6**, 105 (1933).
- u. J. GOLDENBERG: Der Blutzuckerspiegel bei Nikotinvergiftung. *Biochem. Z.* **200**, 115 (1928).
- CAMPBELL, J. A.: The effects of exhaust gases from internal combustion engines and of tobacco smoke upon mice with special reference to incidence of tumours of the lung. *Brit. J. exper. Path.* **17**, 146 (1936).
- CAMPONETTO, A.: Agione della nicotina sul tasso glicemico. *Biochimica e Ter. sper.* **15**, 376 (1928).
- CANTLEY-HOLDERNESS, R.: Inhaling tobacco Smoke. *Brit. med. J.* **1932**, Nr 128, 1016.
- CARROL, F. and P. IRELAND: Association of toxic deafness with toxic amblyopia due to tobacco and alcohol. *Arch. of Otolaryng.* **21**, 459 (1935).
- CHAPMAN, A.: Nachweis und Bestimmung von Glycerin im Tabak. *Analyst* **1**, 382 (1926).
- CHENEY, R.: Ventricular response in caffeine-nicotine antagonism. *J. of Pharmacol.* **54**, 42 (1935).
- CHILLA, A.: Comportamento della viscosità del siero di sangue nell'intossicazione nicotinic sperimentale. *Fol. med. (Napoli)* **19**, 819 (1933).
- CLOETTA, M.: *Lehrbuch der Toxikologie von F. FLURY u. ZANGGER*. Berlin: Julius Springer 1928.
- CORDES, FR. C. and D. O. HARRINGTON: Toxic ambliopia due to tobacco and alcohol. *Arch. of Ophthalm.* **13**, 435 (1935).
- CORINALDI, S.: Nikotinvergiftung und gastrointestinale Störungen. *Policlinico, sez. prat.* **33**, No 42, 1460. *Zit. nach Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **9**, 502 (1927).
- CORTI, CONTE E. C.: Die trockene Trunkenheit. Leipzig: Inselverlag 1930.
- CRAEMER, F.: Nikotin und Verdauung. *Münch. med. Wschr.* **1925 I**, 908.
- CURSCHMANN, H.: Über funktionelle Oligurie. *Med. Welt* **1936**, Nr 16, 550.
- CZIKELI, H.: Beobachtungen bei Nikotinabstinenz. *Münch. med. Wschr.* **1931 II**, 1756.
- DANIELOPOLU, D., D. SIMICI et C. DIMITRIU: Action du tabac sur la motilité de l'estomac étudiée chez l'homme à l'aide de la méthode graphique. *C. r. Soc. Biol. Paris* **92**, 535 (1925).
- DENECKE, TH.: Tabak und Angina pectoris. *Z. ärztl. Fortbildg* **1936**, Nr 20, 573.
- DILL, D. B., H. T. EDWARDS and W. H. FORBES: Tobacco smoking to blood sugar blood lactic and metabolism. *Amer. J. Physiol.* **101**, 118 (1934).

- DIXON, W.: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 2, 2 (Nikotin). Berlin: Julius Springer 1924.
- and J. HOYLE: Studies in the pulmonary circulation. II. The adrenalin and nicotine. *J. of Physiol.* **67**, 77 (1929).
- DOBZANSKI, A.: Sur l'absorption de la nicotine par les vois respiratoires. *C. r. Soc. Biol. Paris* **95**, No 21 (1926).
- EDENS, E.: Pathogenese und Klinik der Angina pectoris. *Verh. Ges. inn. Med.* **43**, 262 (1931).
- EICHHOLTZ, FR.: Über den Einfluß von Nikotin und nikotinartig wirkender Substanzen auf die Adrenalinsekretion. *Arch. of exper. Path.* **99**, 172 (1923).
- EHRENSTEIN, M.: Zur Kenntnis der Alkaloide des Tabaks. *Arch. Pharmaz.* **269**, 627 (1931).
- EHRISMANN, O. u. S. ABEL: Über den CO-Gehalt im Tabakrauch. *Z. Hyg.* **116**, 4 (1934).
- EMANUEL, W.: Über das Vorkommen von Nikotin in der Frauenmilch nach Cigaretten-geuß. *Z. Kinderheilk.* **52**, 41 (1932).
- ERB, W.: Über das intermittierende Hinken und andere nervöse Störungen in Folge von Gefäßerkrankungen. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **13**, 1 (1898).
- ESSER, A. u. A. KÜHN: Akute Nikotinvergiftungen. *Slg Vergiftgsfällen (Fühner)* **4**, C 13 (1933).
- FARNARIER, F.: Scotome central fugac par angiospasmе d'origine nicotinique. *Rev. d'Otol. etc.* **6**, 647 (1928).
- FAULKNER, J. M.: Nikotinvergiftung durch Hautresorption. *J. amer. med. Assoc.* **100**, Nr 21 (1933).
- FISCHER: Setzt starkes Rauchen den Erfolg der örtlichen Betäubung herab? *Dtsch. zahn-ärztl. Wschr.* **1931 I**, 146.
- FISCHER-WASELS, B.: Das Lungen-Ca. *Med. Welt* **1936**, Nr 2, 63.
- FLECKSEDER, R.: Über den Bronchialkrebs und einige seiner Entstehungsbedingungen. *Münch. med. Wschr.* **1936 II**, 1585.
- FRANKE, F. and M. H. DAUVIK: Spinalreflexes in nicotin poisoning. *J. of Pharmacol.* **55**, 390 (1935).
- and J. THOMAS: A study of the cause of death in experimental nicotin poisoning in dogs. *J. of Pharmacol.* **42**, 199 (1933).
- — The treatment of acute nicotine poisoning. *J. amer. med. Assoc.* **106**, 507 (1936).
- FRANKL-HOCHWART, L. v.: Die nervösen Erkrankungen der Tabakraucher. Wien u. Leipzig: Alfred Hölder 1912.
- Über den Einfluß des Tabakrauches auf den menschlichen Organismus. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **47**, 128 (1913).
- FRIEDRICH, R.: Das Nikotin in der Ätiologie und in der postoperativen Nachbehandlung der Ulcuskrankheit. *Arch. klin. Chir.* **179**, 9 (1934).
- FRETWURST, F. u. A. HERTZ: Akute Nikotinvergiftung. *Z. klin. Med.* **1932**, 122, 641.
- FROMMEL, ED.: L'action de la nicotine sur l'excitabilité et la conductibilité du cor. *J. Physiol. et Path. gén.* **26**, 384 (1928).
- FRÜHAUF, H.: Nikotin und seine schädigenden Wirkungen auf den Menschen. *Hippokrates (Sonderausgabe)*, Nr 8, S. 199. 1936/37.
- FUCHS, A.: Über Nyktalopie infolge von Tabakemblyopie bei Chauffeuren. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **94**, 377 (1935).
- FÜRBRINGER: Zur Würdigung der Gefahren des Tabakrauchens. *Münch. med. Wschr.* **1926 II**, 1956.
- GÄRTNER, K. O.: Problem der Entnikotinisierung des Nikotins. *Dtsch. Ärztezg* **1931/32**, Nr 275.
- GALLAVARDIN: Tabac et angine de poitrine d'effort. *Presse méd.* **1924**, No 59, 622.
- GAUTRELET, J. et N. HALPERN: Etude de l'antagonisme de la nicotine et de certains iodures. *Arch. internat. Pharmacodynamie* **47**, 4 (1934).
- GENKIN, S., D. PISKAREW, B. SEREBRANIK u. S. BRAUN: Klinik und Pathogenese der Nikotinvergiftung. *Arch. klin. Med.* **177**, 642 (1935).
- GERSON, M.: Störungen der Lupusheilung durch Nicotin. *Verh. Ges. inn. Med.* **43**, 461 (1931).
- GOLD, H. and W. MODELL: Studies on the respiratory actions of drugs by means of phrenic potentials. I. Nicotine. *J. of Pharmacol.* **57**, 310 (1936).

- GOTSEV, T.: Über die Wirkung des Nikotins auf das Herz, den Blutdruck und die Blutgefäße. *Arch. f. exper. Path.* **180**, 275 (1936).
- GRAFE: Pharmakologische Wirkung auf Iris und Ciliarmuskel. *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. 12, Teil 1 u. 2. Berlin: Julius Springer 1931.
- GRAY, J.: Tobacco smoking and gastric symptoms. *Amer. int. Med.* **3**, 267 (1927).
- GREINER, J.: Nikotinvergiftung bei einem Säugling. *Jb. Kinderheilk.* **146**, 131 (1936).
- GROLLMAN, A.: The action of alcohol, caffeine, and tobacco on the cardiac output (and its related function) of normal man. *J. of Pharmacol.* **39**, 313 (1930).
- GROOS, H.: Über Staubinhalation und sonstige gesundheitliche Schädigungen der Tabakarbeiter. *M Schr. Unfallheilk.* **38**, 151 (1931).
- GROOS, C. F. and O. A. NELSON: Arsenic in tobacco smoke. *Amer. J. publ. Health* **24**, 36 (1934).
- GRUBER, G.: Zur BUERGERSchen Thrombangiitis obliterans. *Verh. dtsh. path. Ges.* **24**, 290 (1929).
- GUTMANN, M. G.: Die Entwöhnung vom Cigarettenrauchen. *Med. Welt* **1929**, Nr 49, 1769.
- HAASE, G.: Zur Kenntnis der Leukoplakia oris und des Lippen- und Zungenkrebses bei Rauchern. *Dtsch. Wschr. Zahnheilk.* **1931 I**, 881.
- HAHN, M. u. O. EHRISMANN: Studien über Nikotin und die Entnicotinisierung des Tabakrauches. I u. II. *Z. Hyg.* **1931**, 112, 680.
- HALE, W. and G. GRABFIELD: The action of certain depressant drugs on the sensory threshold for faradic stimulation in human subjects and the effect of tobacco smoking on this action. *J. of Pharmacol.* **21**, Nr 2, 77 (1923).
- HAMET, R.: Influence de la nicotine sur l'action hypertensive de l'adrenaline. *C. r. Soc. Biol. Paris* **109**, 875 (1932).
- HANNAN, D.: Tobacco Angina. *Brit. med. J.* **1934**, Nr 17, 912.
- HARKAVY, J.: Tobacco sensitiveness in angina pectoris and coronary artery disease. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **30**, 683 (1933).
- Skin reactions to tobacco antigen in smokers and non smokers. *J. Allergy* **5**, 131 (1934).
- and M. L. ROSENBERG: Skin hypersensitiveness to extracts of tobacco leaf, tobacco pollen, tobacco seed and to, other allergen in 200 normal smokers. *J. Allergy* **6**, 56 (1934).
- HATSDHER, R. and H. CROSBY: The elimination of nicotine in the milk. *J. of Pharmacol.* **1927**, Nr 1, 1.
- HAZARD, R. et CH. VAILLE: Recherches sur le mecanisme de l'hyperglycémie nicotinique. *Arch. internat. Pharmacodynamie* **51**, 321 (1935).
- HERMANN, M.: Sur l'effect de la nicotinisierung d'un nerv. *C. r. Soc. Biol. Paris* **120**, 601 (1935).
- HERRMANN, G. u. G. WODKE: Die Beeinflussung des Tremors bei Encephalopathia postgripposa durch Nikotin. *Med. Welt* **1925**, Nr 49, 1842.
- HERZOG, E.: Experimentelle Studie über die Einwirkung des Nikotins und einiger anderer Gifte auf die peripherischen sympathischen Ganglien. *Z. Neur.* **145**, 541 (1933).
- HEYMANS, C.: Sinus carotidiens et actions stimulantes respiratoires de la nicotine et de la lobeline. *C. r. Soc. Biol. Paris* **106**, 469 (1931).
- J. J. BOUCKAERT et L. DAUTREBRANDE: Au sujet du mecanisme de la bradycardie par la nicotine, de la lobeline, le cymure, le sulfure, de sodium, les nitrites et la morphine, et de la bradycardie asphyxique. *Arch. internat. Pharmacodynamie* **41**, 261 (1931).
- — — Sinus carotidiens et reflexes respiratoires. *C. r. Soc. Biol. Paris* **106**, 1270 (1931).
- HICKS, C.: Further observations on the chemistry of d-nor-nicotine, an alkaloid of *Duboisia Hopwoodii*. *J. exper. Biol. a. med. Sci.* **14**, 39 (1936).
- HILDEBRANDT, W.: Lungenauskultation bei Lungenrauchern. *Münch. med. Wschr.* **1931 I**, 524.
- HIPPEL, B. v.: Die Krankheit der Sehnerven. GRAEFE-SÄEMISCH' *Handbuch der gesamten Augenheilkunde*, 2. Aufl., Bd. 7 B. Berlin: Julius Springer 1921—1923.
- HOESSLIN, H. v.: Beobachtungen über Nikotinwirkungen auf den Blutdruck. *Münch. med. Wschr.* **1934 I**, 48.
- HOFFMANN, K. FR.: Hygiene des Tabakrauchens. *Korresp.bl. Zahnärzte* **53**, 372 (1935).
- HOFSTÄTTER, R.: Die rauchende Frau. Wien-Leipzig: Hölder-Pichler-Tempsky A.G. 1924.
- Über das Abgewöhnen des Rauchens (Abstinenzerscheinungen). *Wien. klin. Wschr.* **1933 II**.

- HOFSTÄTTER, R.: Über Schäden des Nikotinmißbrauches. Wien. klin. Wschr. 1934 I.  
— Über Gewöhnung und Toleranz bei Tabakrauchern. Münch. med. Wschr. 1934 I, 439.  
— Abstinenzerscheinung bei Einstellen des Tabakrauchens. Wien. med. Wschr. 1936 I.  
HOLTH, S.: Amblyopia centralis eines diabetischen Kettenrauchers geheilt unter Insulinbehandlung, trotz wieder aufgenommenem Nikotinismus. Acta ophthalm. (Københ.) 1927, 195.  
HULL, CH.: The influence of tobacco smoking of mental and motor efficiency. Psychologic. Monogr. 33, 1 (1924).  
JAITSCHNIKOW, I. S.: Über die Wechselwirkung zwischen Casein und Nikotin. Biochem. Z. 259, 381 (1933).  
JOFE, C.: Beitrag zum Studium des vorderen Augenabschnittes bei Arbeitern der Tabakindustrie. Russk. oftalm. Ž. 4, 305 (1930).  
JOHNSON, W. M.: Tobacco smoking — a clinical study. J. amer. med. Assoc. 93, 665 (1929).  
JOOS, H. J.: Akute Nikotinvergiftung durch Parasitenvertilgungsmittel. Dtsch. med. Wschr. 1933 I, 773.  
JUNELLE, H.: Der Tombak-Tabak von Alatau. C. r. Soc. Biol. Paris 181, 163 (1925); 183, 585 (1925).  
KAFEMANN, R.: Die Rauchleidenschaft und die Ärzte. Königsberg: W. Koch 1932.  
— Was muß der ärztliche Sachverständige von der Wirkung des Tabakgenusses wissen? Ärztl. Sachverst.ztg 40, 187 (1934).  
KANOWOKA, SCH.: Influence of nicotine upon the blood coagulation time in rabbits. Tokoku. J. exper. Med. 24, 307 (1931).  
KARREBERG, C. L.: Nikotin-Überempfindlichkeit der Haut bei einer Tabakarbeiterin. Dermat. Z. 52, 30 (1928).  
KAWAHARA, D. u. TSUKAMOTO: Über den Einfluß des Nikotins auf die vestibulären Augen. J. of orient. Med. 15 (deutsche Zusammenfassung S. 7) (1831) (jap.).  
KISSLING, R.: Handbuch der Tabakkunde. Berlin: Paul Parey 1920.  
KÖHLER, E.: Nikotininjektionen in das Ganglion coelianum. Münch. med. Wschr. 1927 II, 1997.  
KOELSCH, F.: Lehrbuch der Gewerbehygiene. Stuttgart: Ferdinand Enke 1937.  
— Handbuch der Berufskrankheiten, Bd. 1. 1935; Bd. 2. 1937. (Gewerbehygienische Literatur.) Jena: G. Fischer 1935—1937.  
KOENIG, P.: Jean Nicot, der Entdecker des Tabaks. (Historisches.) Münch. med. Wschr. 1931 II, 1147.  
— Nikotinfrei gezüchtete Tabake und die psychische Hygiene. Z. psych. Hyg. 8, 99 (1935).  
— Chemisch und physikalische Unterschiede schwerer und leichter Tabake. Z. Nachforsch. Lebensmitt. 70, 26.  
— u. W. DÖRR: Über Tabakchemie I. Biochem. Z. 263, 295 (1933).  
— — Methodik der Nikotinbestimmung. Eine kritische Untersuchung. Z. Unters. Lebensmitt. 67, 113 (1934).  
— u. W. MÜLLER: Konservierungsmittel für Tabakwaren und ihre Wirkungsprüfung. Z. Unters. Lebensmitt. 71, 121 (1936).  
KOLLER, S.: Statistik der Kreislaufkrankheiten. Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 9, 27 (1936).  
KOPERINA, A. W.: Die Harze des Tabakrauches. Biochem. Z. 256, 134 (1932).  
KOSDOBA, A. S.: Zur Frage der pathologisch-anatomischen Begründung des Zusammenhanges einiger chirurgischer Erkrankungen des Blutgefäßsystems mit Nikotianismus. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 41, 687 (1928—1930).  
— Zur Frage der experimentellen Pathologie der Nebennieren bei intravenöser Nikotininjektion. Arch. klin. Chir. 156, 550 (1930).  
— Experimentelle Begründung einiger chirurgischer Erkrankungen des Blutgefäßsystems. Arch. klin. Chir. 159, 191 (1930).  
KOSTENKI, A.: Experimentelle Untersuchungen über die Schädigung des Gehörapparates durch Nikotin und Alkohol. Passow-Schaefer Beitr. 31, 451 (1935).  
KRAFT, B. u. S. STEINHOFF: Über die Nikotinbestimmung in Leichenteilen. Arch. Pharmaz. 267, 603 (1929).  
KRAINZ u. KUMMER: Die Raucherleukokeratose des Gaumens. Med. Welt 1933, Nr 31, 1120.  
KRATZ, B.: Tödliche Nikotinvergiftung. Slg Vergiftgsfällen 6, A, 482 (1935).

- KRIMSKY, E.: Symmetrie incomplet e annular scotoma of tobacco origin without integument of the blind spot. *Amer. J. Ophthalm.* **17**, 722 (1934).
- KRÜGER, ROSTOSKI u. SAUPE: Gewerbehygienische und klinisch-röntgenologische Untersuchungen in der Dresdener Cigarettenindustrie. *Z. klin. Med.* **107**, 363 (1928).
- KÜHN, G.: Nikotin und Blutdruck. *Münch. med. Wschr.* **1927 II**, 1707.
- KÜLBS, F.: Zur Symptomatologie des Cigarettengiftes. *Verh. dtsch. Kongr. inn. Med.* **32**, 309 (1921).
- Über Hypertonien. *Dtsch. med. Wschr.* **1922 I**, 1025.
- Zur Symptomatologie des Tabakabusus. *Z. klin. Med.* **99**, 258 (1924).
- Über Tabakschäden. *Ther. Gegenw.* **69**, 11 (1928).
- Über vorübergehende Hemiplegien durch Tabak. *Klin. Wschr.* **1931 I**, 47.
- LAMI, L.: Ein Fall von akuter tödlicher Vergiftung durch Verschlucken von Nikotin. *Giorn. Clin. med.* **13**, 365 (1932).
- LAMPSON, R.: A quantitative study of the vasoconstriction induced by smoking. *J. amer. med. Assoc.* **104**, 1363 (1935).
- LANDE, W.: Gewerbliche Erkrankungen der oberen Luftwege bei Arbeitern der Tabakfabriken. *Russk. Otol.* **1926**, Nr 5, 378.
- LAUBRY, CH., J. WALSER and L. DEGLAUDE: Action experimentale du tabac et de la nicotine sur le débit coronarien. *Bull. Acad. Méd. Paris* **3**, 97, 595 (1933).
- LAWES, F. A.: Acute nicotine poisoning. *Med. J. Austral.* **1**, Nr 3 (1928). *Zit. nach Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **12**, 18 (1928).
- LEE, Y.: Experimental studies on the relation between nicotine and sexual hormone. I.-V. *J. Saverance Un. med. Coll.* **2**, 80, 87, 108, 128, 156 (1935).
- The antidotal action of luterhormone on nicotine toxicity during anaphylaxie. *Transactions Soc. path. jap.* **25**, 201 (1935).
- LEIGOLA, E. u. EL. RAUTAVARA: Ist CO ein wichtiger Faktor bei dem durch Tabakrauch hervorgerufenem Steigen des Blutdrucks? *Duodecim (Helsingfors)* **48**, 643 (1932).
- LEIDNER, R.: Vestibulara und vegetatives Nervensystem. *M Schr. Ohrenheilk.* **69**, 1 (1935).
- LEONE, FR.: Ricerche sull'apparato neurofibrillare nell'intossicazione da tabacco et alcool. *Rass. Studi psychiatr.* **17**, 136 (1928).
- LESCHKE, ER.: Fortschritt in der Erkenntnis und Behandlung der wichtigsten Vergiftungen (Nikotin). *Münch. med. Wschr.* **1932 II**, 1317.
- LESCHTSCHINSKAJA, O.: Über Toxikologie des Nikotins. *Gig. Truda (russ.)* **4**, Nr 7/8 (1926).
- Zur gewerblichen Toxikologie des Nikotins. *Zit. nach Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **9**, 99 (1927).
- Über den Einfluß des Nikotins auf die Körpertemperatur und über den Mechanismus seiner Einwirkung. *Z. exper. Med.* **69**, 14 (1929).
- LEWA, J.: Über den Einfluß gewisser Gifte (Alkohol, Adrenalin, Nikotin) auf die Produktion spezifischer Immunsustanzen. *Med. Klin.* **1907 I**, 450.
- LICKINT, FR.: Über den Einfluß des Tabakrauches auf den Magen. *Arch. Verdgskrkh.* **35**, 230 (1925).
- Über Hautschädigungen durch Tabak und Tabakrauchen. *Dermat. Wschr.* **1929 II**, 1597.
- Tabak und Alkoholgenuß bei 100 über 90 Jahre alten Männern. *Med. Welt* **1929**, Nr 8, 261.
- Tabak und Tabakrauch als ätiologischer Faktor des Carcinoms. *Z. Krebsforsch.* **30**, 349 (1930).
- Über den Einfluß von Tabak und Tabakrauch auf das Gehörorgan und den Vestibularapparat. *Z. Hals- usw. Heilk.* **25**, 812 (1930).
- Über Beziehungen der Versicherungsunfallmedizin zur chronischen Nikotinvergiftung, insbesondere über Selbstschädigungen durch Tabak. *M Schr. Unfallheilk.* **37**, 151 (1930).
- Allgemeines zur Frage des Tabakgenusses und seiner erwünschten Einschränkung. *Münch. med. Wschr.* **1934 II**, 1766.
- Der Tabak als Keimgift. *Gesdh. u. Erziehung* **1934**, Nr 1, 15.
- Tbc. und Tabakrauchen. *Fortschr. Med.* **53**, Nr 14, 264 (1935).
- Tabakgenuß und Gesundheit. Hannover: Br. Wilkens 1936.
- LIPPMANN, A.: Seltene Tabakschäden. *Klin. Wschr.* **1931 I**, 169.
- LOSCHKINA, S.: Tabaktoxikosen. *Sovet Vesta-Oftalm.* **8**, 464 (1936).
- LUNDBERG, E. u. ST. THYSELIOUS-LUNDBERG: Die Einwirkungen des Tabakrauchens auf den Blutzucker. *Acta med. scand. (Stockh.)* **1931**, Suppl., H. 38, 65.

- MADDOCK, W. S. and A. C. FREDERICK: Periphral vasoconstriction by tobacco and its relation to thrombo-angiitis obliterans. *Ann. Surg.* **98**, 30 (1933).
- MAHLO, A.: Beziehungen zwischen der Entstehung der Gastritis und dem Magenschleim. *Dtsch. med. Wschr.* **1936 II**, 1216.
- MALAJCIC, M. R.: Die Tbc. in einer Tabakfabrik. *Liječn. Vijesn. (serbo-kroat.)* **57**, 211 (1935). *Zit. nach Kongreßzbl. inn. Med.* **1936**, 44, 93.
- MANGOLD, E. u. W. KITAMURA: Über die Lösung des Fibrins und die Hemmung der Blutgerinnung durch Nikotin. *Biochem. Z.* **147**, 1 (1924).
- MAYERHOFER, A., CH. SCHNEIDER u. A. WASITZKY: Biochemische Studien über Vorkommen von Jod und Fluor im Organismus. *Biochem. Z.* **251**, 70 (1932).
- MAZONÉ, H.: Action de la nicotine sur l'excitabilité nerveuse motorice. *C. r. Soc. Biol. Paris* **99**, 50 (1928).
- MCCORMICK, W. J.: The rôle of the glycemie response to nicotine. Tobacco smoking and blood sugar. *Amer. J. Hyg.* **22**, 214 (1935).
- MCCREA, F.: The stimulant action of nicotine upon the splen. *J. of Pharmacol.* **44**, 457 (1932).
- MENDENHALL, W.: A study of tobacco smoking. *Amer. J. Physiol.* **72**, 549 (1925).
- MENER, E.: Zahnkaries und Tabakkauen. *Dtsch. Ärztezg* **1935**, Nr 419.
- MERCIER, F. et J. DELPHAUT: Sur l'action expérimentale de la strychnine, de la caféine de la nicotine, de la lobéline administrées par voie sous-occipitale. *C. r. Soc. Biol. Paris* **121**, 1509 (1936).
- MGALOBELI, H.: Einfluß der Arbeit in der Tabakindustrie auf die Geschlechtssphäre der Arbeiterinnen. *Mtschr. Geburtsh.* **88**, 62 (1931).
- MICHALOWSKY, E.: Vergleich-Untersuchung über den Einfluß von Bo auf den Ni-Gehalt in Cigarren und Cigaretten. *Münch. med. Wschr.* **1932 I**, 827.
- MLETSCHIN, B. M. u. E. MICHLIN: Der Einfluß von Nikotin auf das innere Ohr. *Vesta. Sovet. Otol.* **27**, 306 (1934).
- MOCHIZUKI, O.: Mikroskopische Untersuchungen über die durch Nikotin verursachte Lähmung der Ganglienzellen des Herzens. *Zit. nach Kongreßzbl. inn. Med.* **52**, 538 (1929). (Japanische Arbeit.)
- MOLL, H.: Die Behandlung des postencephalitischen Parkinsonismus mit Nikotin. *Brit. med. J.* **1926**, Nr 3416, 1079.
- MORRA, S.: Studie über die chronische Nikotinvergiftung. Einfluß der experimentellen Vergiftung auf die Schwangerschaft. *Ginecologia* **1**, 996 (1935).
- MORAWITZ u. HOCHREIN: Angina pectoris. *Verh. Ges. inn. Med.* **43**, 278 (1931).
- MOSCHKOWITZ, E.: Tobacco angina pectoris. *J. amer. med. Assoc.* **90**, 733 (1928).
- MÜLLER, E. v. u. BERGHAUS: Tuberkulose und Tabakarbeit. *Z. Tbk.* **44**, 273 (1926).
- MÜLLER, FR. v.: Über das Tabakrauchen. *Münch. med. Wschr.* **1932 II**, 1878.
- MULINOS, M. G.: Blood pressure and intestinal motor response the splanchnic stimulation after nicotine. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **25**, 49 (1927).
- NAGY, V. L.: Untersuchungen über die Flüchtigkeit des Nikotins. *Biochem. Z.* **239**, 324 (1931).
- Wieviel Nikotin geht in den Cigarettenrauch über? *Biochem. Z.* **254**, 94 (1931).
- NAKASAWA, R.: Der Einfluß der chemischen Nikotinvergiftung auf die Funktion der Geschlechtsorgane der weiblichen Ratte. *Jap. J. med. Sci. Trans., Pharmacol.* **7**, 1 (1933).
- NALLY, MC. WM. D.: The tar in cigarette smoke and its possible effects. *Amer. J. Canc.* **16**, 1502 (1932).
- NEIDING, A.: Veränderung des Nervensystems bei Arbeitern der Tabakindustrie. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **81**, 272 (1924).
- NEUBURG, C. u. B. OTTENSTEIN: Übertritt von Methylalkohol in den Tabakrauch. *Biochem. Z.* **188**, 217 (1927).
- NEUSCHUELER, I.: Ambliopie nicotinic. *Lett. oftalm.* **5**, 399 (1928).
- NEUSTÄTTER: Zur Frage des Lungenrauchens. *Münch. med. Wschr.* **1931 I**, 794.
- NICOLAYSEN, R.: Über die Wirkung von Nikotintartrat auf den Blutzuckerspiegel. *Norsk. Mag. Lægevidensk.* **90**, 957 (1929).
- NIEUWENHUYZEN, F.: Pharmakologische Eichung des Nikotins an Ratten und Mäusen. *Proc. Soc. Acad. Amsterd.* **37**, 575 (1934).

- NOAH, G.: Über den Einfluß des Nikotins auf den Verdauungsapparat. Arch. Verdgskrkh. **37**, 319 (1926).
- NOWIKOW, N. A.: Erkrankungen der oberen Luftwege bei den Arbeitern der Tabakfabrik „Urtek“. Med. Mysl' (russ.) **1929**, Nr 22. Zit. nach Münch. med. Wschr. **1930 I**, 119.
- OETTEL, H.: Erzeugt Rauchen Sexualstörungen? Münch. med. Wschr. **1934 II**, 839.
- OIKAWARA, K.: The susceptibility of doubly suprarenalectomized rabbits to nicotine, ephedrine, and typhoid vaccine. Tokoku J. exper. Med. **18**, 27 (1931).
- PACINI, A. and MCGUIGEN: Detoxification of nicotine by ultravioletrays. J. of Pharmacol. **39**, 241 (1930).
- PAWINSKI, J.: Über den Einfluß unmäßigen Rauchens auf die Gefäße und Herz. Z. klin. Med. **80**, 284 (1914).
- PETRI, W.: Zur Beurteilung des Nikotingehaltes der Tabake. Z. Unters. Lebensmitt. **60**, 123 (1930).
- PFYL, B.: Zur Bestimmung des Nikotins in Tabakrauch. II. Z. Unters. Lebensmitt. **66**, 501 (1933).
- u. O. SCHMITT: Zur Bestimmung von Nikotin in Tabak und Tabakrauch. Z. Unters. Lebensmitt. **54**, 60 (1927).
- PICHLER, K.: Die Fleckung der Wangenschleimhaut des Tabakkauers. Wien. med. Wschr. **1927 I**, 191.
- PLENGE, K.: Tabakmißbrauch und Coronarsklerose. Dtsch. med. Wschr. **1930 II**, 1947.
- POPP, H.: Vorkommen von Arsen in Tabak. Z. angew. Chem. **41**, 838 (1928).
- PYRIKI, C.: Über das Auftreten von Nikotin im Cigarettenrauch. V. Z. Unters. Lebensmitt. **70**, 527 (1935).
- u. H. DITTMAR: Untersuchung von Tabakfabrikaten. Z. Unters. Lebensmitt. **70**, 297 (1935).
- RALLI, E. and B. S. OPPENHEIMER: Changes in the periphered circulation accompanying „tobacco angina“. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 9 (1928).
- RANSON, S. W.: Studies an muscletonus. III. J. comp. Neur. **40**, Nr 21, 23 (1926).
- RAVENTOS, J.: Action de la nicotine sur la conduction nerveuse dans la préparation neuro-musculaire. C. r. Soc. Biol. Paris **120**, 739 (1932).
- RAVERDINO: Angiosperme sitinien d'origine nicotinique. Rev. d'Otol. etc. **6**, 659 (1928). Ref. Zbl. Ophthalm. **21**, 246 (1929).
- REMINGTON, R.: Eine bisher unbeachtete Quelle von Arsenik in menschlicher Umgebung. J. amer. chem. Soc. **49**, Nr 6, 1410 (1927).
- RHODE, H.: Der Nikotingehalt von Kraut und Rauch einheimischer unbehandelte Tabake. Z. Unters. Nahr- u. Genußmitt. **45**, 112 (1923).
- RITZEL, J.: Poisoning by tobacco applied to the skin. Brit. med. J. **1926**, Nr 3419, 116.
- RIZZOLA, A.: Wirkung des Cocains, Morphiums und Nikotins auf die Erregbarkeit des Rückenmarkes. C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 1073 (1927).
- L'effet de la nicotine sur l'excitabilité de la substance blanche. C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 132 (1928).
- ROFFO, H.: Experimentelle durch Tabak hervorgerufene Leukoplakie. Revue sudamér. Méd. et Chir. **1931**, Nr 4. Ref. Münch. med. Wschr. **1931 I**, 508.
- ROMAN, S. O. u. A. S. KUSCHNIR: Funktionelle Veränderungen der Herz- und Nierengefäße bei chronischer Adrenalin- und Nikotinvergiftung der Kaninchen. Frankf. Z. Path. **36**, 614 (1928).
- ROMBERG, V.: Über die Tabakwirkung auf die Kreislauforgane. Münch. med. Wschr. **1925 II**, 1055.
- ROSAS, S. DE: Sull'ambliopia tossica de tabacco. Napoli: Gabr. Cacace 1927.
- RÜHL, A. u. P. LIN: Zur Frage der Kohlenoxydintoxikation bei starken Rauchern. Dtsch. med. Wschr. **1936 I**, 493.
- SANGUINETI, H.: Tobacco smoking and light blood pressure. Lancet **1930 II**, 1290.
- SANTORO, S.: Nystagmus durch Gefäßkontraktion (Adrenalin). Zit. nach Zbl. Ohrenheilk. **19**, 562 (1933).
- SAUER, H.: Die homöopathische Behandlung von Herzkranken. Med. Welt **1930**, Nr 19, 299.
- SCHERER, R.: Pathologie des Auges. Erg. Path. **21 II**, 2, 514 (1929).
- Über die Ursache der Neuritis. Klin. Mbl. Augenheilk. **83**, 169 (1929).
- SCHLOSSMANN, H.: Zur Pharmakologie des Rauchens. Med. Klin. **1932 II**, 1191.

- SCHLUMM, F.: Tabakmißbrauch und Hyperthyreoidismus. *Z. klin. Med.* **120**, 648 (1932).
- SCHMIDT, M.: Nikotin-Vergiftung. (Selbstmordversuch.) *Slg Vergiftsfällen* **2**, A, 92 (1931).
- SCHNEIDER, H. M.: Der Einfluß des Tabakrauchens auf die Mundflora. Inaug.-Diss. Leipzig 1933.
- SCHOENEBERG, S.: Plötzlicher Tod beim starken Cigarettenraucher. *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **24**, H. 6 (1935).
- SCHOENEMANN, H.: Beobachtungen bei Nikotinabstinenz. *Münch. med. Wschr.* **1931 II**. — Rauchgewohnheit, Nikotinsucht und Abstinenzerscheinungen. *Med. Klin.* **1934 II**, 1417.
- SCHRUMPF-PIERON, P.: Tobacco and physical efficiency. New York 1927.
- SCHÜRCH, O. u. A. WINTERSTEIN: Experimentelle Untersuchungen zur Frage Tabak und Krebs. *Z. Krebsforsch.* **42**, 75 (1935).
- SCZYGIELSKI, J.: Die adrenalin-absondernde Wirkung des Histamins und ihre Beeinflussung durch Nikotin. *Arch. f. exper. Path.* **166**, 319 (1932).
- SECHER, H.: Tabak und Magenkrankheiten. *Ugeskr. Laeg. (dän.)* **1934**, 1053.
- SEELIG, M. S. and Z. K. COOPER: A review of the recent literature of tar cancer, 1917 bis 1931 (Literaturverzeichnis). *Amer. J. Canc.* **17**, 589 (1933).
- SEIFERT, O.: Die Nebenwirkungen der modernen Arzneimittel, 2. Aufl. Leipzig: Curt Kabitsch 1923.
- SHANNON, C. E., L. McANDREWS: Diabetic and tobacco amblyopia. *Arch. of Ophthalm.* **11**, 757 (1934).
- SIEBECK, R., F. CURTIUS, R. ENGEL u. H. MARX: Über Erkrankungen des arteriellen Systems. *Schr.reihe z. Dtsch. med. Wschr.* **1935 I**.
- SIMICI, D. et J. MARCU: Recherches plethysmographiques sur l'action vasculaire de la fumée de tabac chez l'homme. *J. Physiol. et Path. gén.* **25**, 58 (1927).
- et M. POSSCO: Recherches graphiques concernant l'action de la fumée de tabac sur la motilité de l'intestin grêle chez l'homme. *Arch. des Mal. Appar. digest.* **26**, 295 (1936).
- SODANO, A.: Über den Einfluß des Nikotins auf die Genitalfunktion der Frau. *Arch. Ostetr.* **9**, 9 (1934).
- SSALISCHTSCHIEFF, A.: Über den Einfluß des Nikotins und der Stoffe des Tabakrauches auf den Blutzucker. *Z. exper. Med.* **74**, 14 (1930).
- SSALISCHTSCHIEFF, A. S. u. J. A. TSCHERNOGOROFF: Weitere Beobachtungen über die Veränderungen im E.K.G. und im Sphygmogramm beim Menschen unter dem Einfluß der Stoffe des Tabakrauchs. *Z. exper. Med.* **78**, 193 (1931).
- STAEMLER, M.: Die chronische Vergiftung mit Nikotin. *Virchows Arch.* **295**, 366 (1935).
- STARZENSTEIN, E. u. W. STEJSKAL: Über katalytischen Einfluß von Eisensalzen auf die Zersetzung des Nicotins beim Rauchen. *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **172**, 115 (1933).
- STAR-LAMPSON, R.: Quantitative Untersuchungen über die durch Tabak hervorgerufene Vasokonstriktion. *J. amer. med. Assoc.* **1936**, Nr 22, 108.
- STEIGER-KAZAL, D.: Über Beziehungen der Tabakindustrie zur Tuberkulose. *Tuberculosis (Berl.)* **1**, 348 (1929).
- STRAUSS, L. H.: Über den Einfluß des Nikotins auf die Schilddrüse. *Z. exper. Med.* **100**, 209 (1937).
- u. P. SCHEER: Einfluß des Nikotins auf Blutjod- und Blutcholesterin-Spiegel. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 187.
- STROMANN, S.: Über Adrenalinvermehrung im menschlichen Blute nach Nikotin. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **37**, 418 (1925).
- Über Wirkungen und Nebenwirkungen des Nikotins. *Med. Welt* **1934**, Nr 23, 810.
- Werden durch Rauchen Störungen der Sexualtätigkeit und Fortpflanzungstätigkeit erzeugt? *Münch. med. Wschr.* **1934 I**, 686.
- SUEMATSU, T.: Über den Einfluß des Tabakextraktes auf das Gewebe der innersekretorischen Drüsen. *Fol. endocrin. jap.* **1931**, 115. (Deutsche Zusammenfassung.)
- SULZBERGER, M. u. E. FEIT: Recent immunologie studies in hypersensitivity to tobacco. *J. amer. med. Assoc.* **102**, 11 (1932).
- — Studies in tobacco hypersensitivity. I. *J. of Immun.* **24**, 85 (1933).
- — Studies in tobacco hypersensitivity. II. *J. of Immun.* **24**, 425 (1933).
- TITKEMEYER: Darf ein Patient nach chirurgischen Eingriffen rauchen? *Dtsch. zahnärztl. Wschr.* **1934 I**, 352.
- TÖPPNER, R.: Der Einfluß von Nikotin auf den Blutzuckerspiegel. *Arch. f. exper. Path.* **159**, 223 (1931).

- TOURNADE et MALMEJAC: L'inhalation de la fumée de tabac. Etude expérimentale de ses effets toxiques. *Bull. méd. Belg.*, V. s. **10**, 653 (1930).
- TRAQUAIR, H. M.: Toxic amblyopia including retrobulbare neuritis. *Trans. ophthalm. Soc. U. Kingd.* **50**, 351 (1930).
- TRENDELENBURG, P.: Die Hormone, Bd. 1 u. 2. Berlin: Julius Springer 1929 u. 1934.
- TROMMER, H.: Multiple Dekubitalnekrosen bei Tabakmißbrauch. *Dtsch. med. Wschr.* **1930 II**, 1635.
- UHSER, C. M., J. TOCHER, J. RITCHIE and E. ELDERTON: An analysis of the consumption of tobacco and alcohol in cases of tobacco amblyopia. *Ann. of Eugen.* **2**, 245 (1917).
- UHTHOFF, W.: Augenstörungen bei Vergiftungen. GRAEFE-SÄEMISCH' Handbuch, 2. Aufl., Bd. 11, 2 A. 1901—1911.
- Sehgifte und pharmakologische Beeinflussung des Sehens. *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. 12, 2. Berlin: Julius Springer 1931.
- UNBEHAUN, G.: Untersuchungen über die Einwirkungen des Nikotins auf das Ovarium der weißen Maus. *Arch. Gynäk.* **147**, 371 (1931).
- VAS, FR.: Zur Kenntnis der chronischen Nikotin- und Alkohol-Vergiftung. *Arch. f. exper. Path.* **33**, 141 (1894).
- VASATURO, A.: Compostamento della fagocitosi in vitro ed in vivo nel tabagismo e nel nicotinisano sperimentale. *Fol. med. (Napoli)* **19**, 1499 (1933).
- VASCELLARI, G. u. V. PENNATI: Experimentelle Studien über Tabakwirkung. Wirkung des Tabakrauches auf die peptische Verdauung von Eiweiß und Fibrin. *Zit. nach Kongreßzbl. inn. Med.* **47**, 95 (1927).
- WACHTEL, C.: Tabakmißbrauch im Rentenkampf bei Berufskrankheit. *Med. Welt* **1929**, Nr 51, 1835.
- WADE, M.: A propos du rôle des médullo-surrénales sur l'action hypersensitive et hyperglycémiant de la nicotine. *Tohoku J. exper. Med.* **25**, 94 (1935).
- WAITZER, I.: Sportfeind Nicotin. *Start u. Ziel* **1930**, Nr 4, 101.
- WALLACE u. REINHARD OSBORNE: Einfluß hygroskopischer Beigaben zu Cigarettenabak. *Arch. of Otolaryng.* **1936**, Nr 3, 72.
- WASER, E.: Die Gefahren des Nikotins. *Schweiz. med. Wschr.* **1932 I**, 249.
- WATANABE, F.: Einfluß des Nikotins auf die Epinephrinabgabe der Nebenniere und auf den Blutzuckerhalt beim Hunde. *Tohoku J. exper. Med.* **27**, 335 (1935).
- WENUSCH, A.: Bonicot. *Dtsch. Ärztezg* **1931**, Nr 255.
- Über die Verteilung des Nicotins beim Rauchen von Cigaretten. *Chemztg* **1934**, Nr 20, 206.
- Über den Nachweis kleinster Mengen in Nikotin. *Z. Unters. Lebensmitt.* **67**, 601 (1934).
- Nicotin wird von frischer Leber nicht verändert. *Biochem. Z.* **278**, 349 (1935).
- Über das Auftreten von Harzen im Tabakrauch. *Z. Unters. Lebensmitt.* **69**, 81 (1935).
- Beitrag zur Kenntnis der Tabakwaren. *Z. Unters. Lebensmitt.* **70**, 506 (1935).
- Über die Anreicherung des Nikotins im Stummel von Cigaretten aus Orientabaken. *Z. Unters. Lebensmitt.* **70**, 536 (1935).
- u. R. SCHÖLLER: Über diuretische Wirkung des Tabakrauchens. *Med. Klin.* **1935 II**, 1336.
- WESTERMANN, H. H.: Hülsenfrüchte, Kohlgemüse und Nikotin als Magensaftlocker. *Münch. med. Wschr.* **1936 II**, 1935.
- WHITE, P. and T. SHARBER: Tobacco, alcohol and angina pectoris. *J. amer. med. Assoc.* **112**, 102 (1934).
- WINTERSTEIN, A. u. E. ARONSON: Beiträge zur Kenntnis des Tabakgenusses. I. *Z. Hyg.* **107**, 487 (1927).
- WOLTER, S. W.: Die Veränderungen der Alkali des Blutes bei der Nikotinvergiftung. *Arb. physiol.* **1**, 258 (1929).
- WRIGHT, J. S. and D. MOFFAT: The effects of tobacco on the peripheral vascular system. *J. amer. med. Assoc.* **103**, 318 (1935).
- YUN, S. and J. LEE: Experimental studies on the relation between nicotine and sexual hormone. *Fol. endocrin. jap.* **11**, H. 3 (1935). (Englische Zusammenfassung S. 9—12.)
- ZAPOTOZEZ, I.: Zur Frage der Tbc. bei Tabakarbeitern. *Vopr. Narkol. (russ.)* **8** (1930). *Zit. nach Kongreßzbl. inn. Med.* **36**, 324 (1932).
- ZILLIG, M.: Tödliche Nicotinvergiftung durch Schädlingsbekämpfungsmittel. *Münch. med. Wschr.* **1935 I**, 879.

## I. Einleitung.

Die enorme Steigerung des Tabakverbrauches in den letzten 15 Jahren und die Gegebenheit, daß man im öffentlichen Leben eine Trennung in mancher Hinsicht für Raucher und Nichtraucher, gleich aus welchen Gründen, vollzogen hat, ferner daß man in Erkenntnis der Schädlichkeit des Tabaks an Hand von Beobachtungen durch Ärzte und Kliniker ernstlich begonnen hat, den Anbau „nicotinarmer“ Tabaksorten zu erweitern, rücken die Fragen über Nicotineinwirkungen und -schädigungen in klinischer und biologischer Hinsicht wieder in den Vordergrund des Interesses. Einige Zahlen mögen diese Zunahme des Tabakkonsums veranschaulichen.

Es werden jährlich in Deutschland (nach Angabe des Statistischen Reichsamtes) etwa 8 Milliarden Zigarren, 36 Milliarden Zigaretten, 34 Millionen Kilogramm Pfeifentabak, 170 Millionen Stück Rolltabak und 1,7 Millionen Kilogramm Schnupftabak versteuert. Dieser Verbrauch bringt damit etwa 10% aller Steuergelder ein. Speziell der Zigarettenkonsum ist von 1922—1934 etwa um 82% gestiegen, und 1907 waren es jährlich 7 Milliarden, 1935 37 Milliarden. Der Alkohol- und Kaffeeverbrauch ist im Gegensatz dazu zurückgegangen.

Es gibt kaum ein Genußmittel, über das derartig verschiedene Auffassungen hinsichtlich seiner Annehmlichkeiten und Schädlichkeiten herrschen, wie beim Tabak, selbst in ärztlichen Kreisen. Ob dies in der Eigenart des Tabaks als Genußmittel begründet liegt oder in dem Umstand, daß die Symptome der Schädigung durch Tabak, die sich langsam und schleichend entwickeln, gegen Krankheitsbilder, wie das der Atherosklerose, Lues, Dyspepsie, Neurasthenie usw., recht schwer abzugrenzen sind und eine Sucht im Gegensatz zu gewissen anderen Genußgiften schwer feststellbar ist, wissen wir nicht sicher. Wir kennen auch keinen typischen Sektionsbefund für die Nicotinv Vergiftung. Infolgedessen fehlt es auch nicht an Überwertungen und Unterschätzungen der Nicotineinwirkungen und Schädigungen. Es soll hier an Hand der bisherigen Ergebnisse versucht werden, „sine ira et studio“ eine klare Stellungnahme zu diesen Fragen und Problemen, die uns in ärztlicher und volkshygienischer Hinsicht nahestehen müssen, einzunehmen. Wenn in diesem Rahmen kurz einige historische Momente gestreift werden, so geschieht dies lediglich, um auf die Schnelligkeit und das Maß der Ausbreitung des Tabakgenusses und damit auf eine völkerpsychologisch interessante Tatsache, die gerade mit dem Tabakgenuß verbunden ist, hinzuweisen.

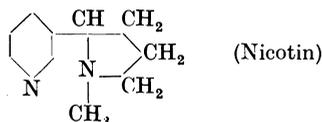
### Historisches.

Am 6. November 1492 sahen Columbus und seine Begleiter nach der Landung in Amerika zum ersten Male Menschen, Männer wie Frauen, aus einem Rohre rauchen, das die Eingeborenen „Tabacos“ nannten. Reisebegleiter des Columbus, vor allem Fray Romano Pane und Gonzalo Hernandez de Oviedo y Valdes, berichteten ausführlich über den Tabak, ebenso später Thevet, der vor Nicot den Tabaksamen nach Frankreich brachte. Der französische Gesandte am portugiesischen Hofe, Jean Nicot, verstand es aber durch Anraten des Medizinprofessors Nik. Monardes in Sevilla, bösartige Wunden, Geschwüre, Flechten usw. mit Tabakblättern zu heilen und somit die anfängliche Zierpflanze („Nicotiane“) zur Arzneipflanze zu erheben. Allen Versuchen zum Trotz, den Namen der Pflanze zu ändern, setzte sich die Bezeichnung „Tabak“ durch, und die Wissenschaft gab der Tabakpflanze Nicots zu Ehren den Namen „Nicotiana Tabacum“ (LINNÉ), und POSSELT und REIMANN (1828), die das wirksame Alkaloid darin zum ersten Male rein darstellen konnten, nannten dasselbe „Nicotin“.

Seit jener Zeit hat sich der Tabak und sein Genuß in Form des Rauchens, Kauens, Schnupfens, zum Teil auch Essens, über die ganze Erde verbreitet, bis zu den primitivsten Völkern, trotz der härtesten Maßnahmen von Kaiser, Papst und Regierungen und trotz vieler warnender Stimmen, die bereits Schädigungen erkannten. Es gibt heute nur wenige Bezirke der Erde, in denen nicht geraucht wird. In Deutschland soll der Tabak schon um 1559 in Suhl angepflanzt worden sein. Als Heilmittel wurde der Tabak hauptsächlich in der Volksmedizin verwandt zur Schmerzstillung, zur Geschwürsheilung, als Wundkraut, als Klystier, gegen Kopf- und Zahnschmerzen, Magenkrämpfe, gegen Darm- und Hautparasiten, Ekzeme, Flechten, Furunkulose, Acne, Geschlechtskrankheiten, Infektionskrankheiten (Cholera, Pest), gegen Blutungen, ferner als Abortivum und Antiaphrodisiacum bis in die letzte Zeit. Auch in der Homöopathie hat der Tabak Eingang gefunden. Von Interesse ist, daß in den letzten Jahren T.-Extrakte und reines Nicotin auch beim Menschen per injectionem zur Bekämpfung des postencephalitischen Parkinsons verwandt wurde. Von Dichtern gepriesen „als Gefährt in allen Lebenslagen“, in der Volksmedizin gelobt als Wunderkraut und von staatsführenden Stellen, Dichtern, Ärzten verwünscht und bekämpft als gesundheitsschädliches Genußgift, so schwankte das Urteil über das Für und Wider des Tabakgenusses hin und her bis zur Gegenwart. CORTI hat es zum ersten Male unternommen, als Historiker eine Geschichte des Tabakgenusses zu schreiben [es sei in historischer Hinsicht auf sein interessantes und literaturreiches Buch „Die trockene Trunkenheit“ (BALDES) verwiesen].

## II. Pharmakologische und hygienische Gesichtspunkte über Tabak und Tabakrauchen.

Zum Verständnis der Nicotinwirkungen und -schädigungen ist es notwendig, kurz auf die wichtigsten pharmakologischen und hygienischen Gesichtspunkte über das Tabakrauchen bzw. Nicotin einzugehen, weil sich dadurch gewisse Anhaltspunkte zur besseren objektiven Beurteilung dieser Wirkungen ergeben. Das reine Alkaloid Nicotin ist ein farbloses, geruchloses, flüchtiges Öl von brennendem Geschmack, das an der Luft sich bräunt und den typischen Tabakgeruch ausströmt. Die freie Base ist linksdrehend, die Salze, von denen das Tartrat für experimentelle Zwecke das geeignetste ist, sind rechtsdrehend und weniger wirksam. Die Flüchtigkeit des Nicotins ist praktisch von Wichtigkeit in bezug auf Nicotininlösung, Dämpfe, z. B. in Tabakfabriken und bei Nicotinpräparaten. VON NAGY stellte bei reinem Nicotin bei Zimmertemperatur eine Verflüchtigung von 6 mg pro 5 Minuten fest.



Diese Verflüchtigung des Nicotins ist auch von BURSTEIN u. a. in der Luft der Tabakfabrikräume und von LEHMANN in der raucherfüllten Zimmerluft nachgewiesen worden. Nicotin ist eines der stärksten Gifte, etwa 15mal so giftig als Coniin. Die exakte tödliche Dosis konnte nicht bestimmt werden, es genügen aber etwa 2—3 Tropfen reinen Nicotins, um den Tod herbeizuführen. Das

entspreche etwa einer Dosis von 30—60 mg, eine Menge, die in einer leichten Zigarre oder 5 Zigaretten an sich enthalten ist. Gewohnheitsraucher vertragen pro Stunde 16—20 mg.

Der Nicotiningehalt der Tabakblätter schwankt sehr und beträgt je nach Standort, Züchtung, Jahrgang, Düngungseinfluß usw. 0,6—6% Nicotin. In den Blättern tunesischer Pflanzen (*JUNELLE*) und in besonders gezüchteten findet sich ein Nicotiningehalt bis zu 12%. Die nicotinarmeren Zuchtpflanzen enthalten kein oder nur Spuren von Nicotin (*KÖNIG*).

Der Nicotiningehalt der ägyptischen Zigaretten . . . . .	0,7—1,2%
„ „ „ französischen Zigaretten . . . . .	2 —3,5%
„ „ „ englischen und amerikanischen Zigaretten . . . . .	2%
„ „ „ feinen mazedonischen Tabake . . . . .	0,3—0,5%
„ „ „ Zigarren allgemein . . . . .	3%
(Havanna Importen bedeutend weniger)	
z. B. Toscani . . . . .	5%

Die pharmakologische Wirkung des reinen Nicotins wie auch des Tabakrauches, die seit den Untersuchungen von *LANGLEY*, *DICKINSON*, *DIXON*, *LEE* und vieler anderer auf das Nervensystem, speziell aber auf das autonome, zentral wie peripher und damit auch auf die Regulation der einzelnen Organsysteme, auch auf die Muskulatur bekannt ist, wird durch die Erscheinungen der akuten Nicotinvergiftung bis zu einem gewissen Grade rasch veranschaulicht, die in Selbstversuchen *DWORZACK*, *HEINRICH* und *LESCHKE* nachgeprüft haben.

Der Tabakrauch enthält neben Nicotin auch noch Pyridinbasen (Pyridin, Kollidin), Picoline, CO, NH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>, Blausäure, Methylalkohol, Harzkörper (Brenzöle), Arsen und Spuren von Schwefelkohlenstoff (näheres s. bei *KISSLING*, *KÖNIG* und Mitarbeiter, *WENUSCH*, *KOPERINA*, *DIXON*, *GROSS* und *NELSON*, *REMINGTON*, *WASER* und *STÄHLI*, *NEUBURG* und *OTTENSTEIN*, *ERISMANN* und *ABEL* u. a.). Über die anderen Alkaloide und Basen außer Nicotin und Tabak, die bei der Nicotinbestimmung berücksichtigt werden müssen, s. bei *PFYL* und *SCHMIDT*. Wesentlich ist, daß nach fast übereinstimmender Ansicht fast aller Autoren seit den Untersuchungen *LEHMANN'S* Nicotin als der hauptwirksame Faktor im Tabakrauch für irgendwelche Schädigungen und für die Genußwirkung neben den Aromastoffen angesehen wird. Daß neben den reizenden schädlichen Wirkungen der Brenzöle (*KAFEMANN* und *TRAUBE* u. a.) auf die Schleimhäute, auch CO, speziell beim Inhalieren, als schädigende Komponente mit in Frage kommt, ist durch amerikanische Autoren und *RÜHL* und *LIN* nachgewiesen worden (nach *EHRISMANN* und *ABEL* entwickeln sich beim Rauchen pro Gramm Zigarettentabak 2,5—3 Vol.-% CO). Die übrigen bereits erwähnten Stoffe kommen wegen ihrer geringfügigen Menge für einen Wirkungseffekt nicht in Frage. Bezüglich des Methylalkohols ist diese Frage noch nicht genügend untersucht. (Über Pyridin- und Kollidinwirkungen im Experiment s. im Abschnitt Kreislauf.)

Wenn man alle Bestandteile des Tabaks außer dem Nicotin und seinen verwandten Basen in Erwägung zieht (zusammengestellt bei *KISSLING*), ebenso die leider unbekanntenen Beizstoffe und Saucen, mit denen der Tabak behandelt wird, und die Konservierungsstoffe (wie Chinosol, Benzoesäure usw.), so legt man sich unwillkürlich die Frage vor, ob diese Stoffe beim Rauchen nicht doch schädliche Produkte liefern?

Ebenso wichtig wie diese pharmakologischen und chemischen Momente ist der *Rauchprozeß* selbst. Der Rauchvorgang ist kompliziert und besteht aus der Kombination einer trockenen und Wasserdampfdestillation. Es wird bei hoher Temperatur über 250° dicht neben der Glimmzone der Zigarre oder Zigarette Nicotin frei (aus seiner salzartigen Verbindung) und geht in den Rauch über, d. h. direkt hinter der Glimmzone, wo die Temperatur so weit gesunken ist, daß Nicotin in frei gewordenem Zustande nicht mehr zerstört wird und dann angesogen wird. Es bildet sich beim Rauchen ein Haupt- und ein Neben-

strom. Ersterer führt in den Mund, letzterer steigt von der Glimmzone aus in die Luft. Der Hauptstrom bei Zigaretten ist sauer und bei Zigarren alkalisch, weshalb er auch nicht inhaliert wird, und beim Pfeifenrauchen meistens neutral. Ein Teil des Nicotins verbrennt in der Glutzone, bei langsamem Rauchen etwa 60% und bei raschem Rauchen etwa nur 20—40% (KÖNIG). Der übrige Teil des Nicotins geht in den Neben- bzw. Hauptstrom über. Bei gewöhnlichem intermittierendem Rauchen, z. B. bei einer Rauchdauer von 4 Minuten pro Zigarette, beträgt der Nicotingehalt im Hauptstrom etwa 20—35%, bei einer solchen von 2 Minuten rund 50%, bei Zigarren 30—50% und bei der Pfeife je nach Länge des Rohres 40—50% (KÖNIG, WENUSCH). Beim Inhalieren, das in der Wirkung und Schnelligkeit einer intravenösen Nicotininjektion gleichkommen soll (FLEIG und VISME), werden etwa  $\frac{7}{8}$  der Nicotinmenge des Hauptstromes resorbiert, während beim gewöhnlichen Rauchen ein Teil des aufgenommenen Nicotins durch Herausblasen des Tabakrauches wieder ausgestoßen wird. (Nach LEHMANN werden beim Inhalieren 79% resorbiert, nach LICKINT 4—5 mg pro Gramm verrauchten Tabaks.) Die unterschiedlichen Angaben über den Nicotingehalt im Haupt- und Nebenstrom beruhen wahrscheinlich darauf, daß nicht angegeben wurde, wie geraucht wurde, und an den Nicotinbestimmungsmethoden. (Hierüber vgl. die kritische Arbeit von KÖNIG.) Wieviel Nicotin in den Hauptstrom übergeht, hängt ab von: der Sorte des Tabaks, seinem Feuchtigkeitsgehalt, seinem Brand, von dem Rauchmaterial (ob Zigarre, Zigarette, Pfeife), der Form des Rauchmaterials, Stopfungsgrad und in erster Linie aber von der Art des Rauchens, nämlich der Rauchgeschwindigkeit (WENUSCH, PYRIKI, KÖNIG u. a.). Daß im Gegensatz zu der Ansicht von WINTERSTEIN und Mitarbeiter, BARTA, TOOLE und NAGY Nicotin teilweise in der Glutzone verbrannt wird, geht schon daraus hervor, daß ein Teil der Aromabasen des Rauches (Myosmin, Sokratin) aus Nicotin entstehen (WENUSCH). Von gewisser Wichtigkeit ist auch noch der Umstand, daß im Stummel der Zigarren Nicotin angereichert wird (nach PREISS 3—4,5%, nach WENUSCH 1,13—1,17%). Durch diese Anreicherung wird beim Rauchen der zweiten Hälfte der Zigarre der sog. Nicotinschub verursacht, denn der alkalische Hauptstrom des Zigarrenrauches enthält im Gegensatz zu dem sauren Rauchstrom der Zigaretten einen Teil des Nicotins in freier Form, das sich rasch in dem sich kondensierenden Wasser niederschlägt und in die Mundhöhle gelangt (alkalischer Tabak gibt beim Kochen mit H<sub>2</sub>O nicotinhaltige Dämpfe, saurer Tabak nicht). Man versuchte durch Zuckerzusatz dem alkalischen Tabak einen sauren Hauptstrom zu geben, um so den Nicotinschub zu verhindern; zudem sind die löslichen Kohlehydrate eine die Qualität des Tabaks fördernde wichtige Stoffgruppe.

Die Entscheidung, ob ein Rauchgut „schwer“ oder „leicht“ ist, liegt also im wesentlichen an der richtigen Führung der Glutzone (KÖNIG). In Unkenntnis dieser Tatsache hat man bisher versucht, mit einer Reihe von Verfahren den Nicotingehalt im Tabakrauch zu binden oder zu vernichten (z. B. durch Entlaugen, Erhitzen, Ultraviolettbestrahlungen, Einfügen von Filtern in die Rauchspitze (Watte, imprägnierte Watte mit Eisenchlorid, Tannin usw.) — Kohlenfilter, Kolloidfilter oder Einspritzungen von Flüssigkeit in das Ende der Zigarre oder Zigarette (H<sub>2</sub>O, Bonicot usw.)). Diese Verfahren sind praktisch beinahe ausnahmslos wirkungslos. Keines derselben hat sich durchsetzen können

(WENUSCH, KÖNIG, PYRICKI u. a.). Ebenso stand es mit der Frage der bisherigen sog. „nicotinarmen“ oder „freien“ Tabakwaren, die nachgewiesenermaßen ebensoviel Nicotin enthielten wie die anderen Sorten, abgesehen von vielleicht zwei Zigaretten (Zigarren)-Sorten usw. Diese Probleme des nicotinarmer Tabaks sind jetzt mit Sicherheit gelöst durch das Gelingen der Züchtung natürlicher nicotinarmer Tabaksorten seit 1928 (am Forchheimer Tabakforschungsinstitut, Direktor Dr. KÖNIG), nachdem man das Vorkommen alkaloidarmer wie -reicher Mutanten entdeckt hatte. Das Nicotin wird dabei in ungiftige Nebenalkaloide und Abbaukörper umgewandelt, ohne daß die Aromastoffe beeinträchtigt werden.

### III. Allgemeine Gesichtspunkte zur Beurteilung der Wirkungen und Schädigungen des Nicotins.

Über den Unterschied in der Schädlichkeit zwischen Zigarren-, Zigaretten- oder Pfeiferrauchen kann man geteilter Meinung sein. Der Zigarrenraucher kann mehr Nicotin aufnehmen infolge höheren Nicotingehaltes der Zigarren. Der Zigarettenraucher kann dies durch Inhalieren und das leichtere, gefälligere Mehrrauchen herbeiführen. ROMBERG hielt die kurze Pfeife für die schädlichste Raucharart, die in den anglo-amerikanischen Staaten vorherrschend benützt wird.

Es kommt nach dem oben dargelegten, individuell verschiedenen Rauchvorgang darauf an, wieviel Nicotin dem Körper zugeführt wird und wieviel davon von den Schleimhäuten des Mundes, der Luftwege, des Magens resorbiert wird. Beim Rauchen in Form des Inhalierens handelt es sich nicht um eine reine Nicotinwirkung, sondern um eine Art Mischintoxikation mit CO. Zur Beurteilung der Nicotinwirkung im allgemeinen und im besonderen gehören neben den oben dargelegten Momenten noch eine Reihe anderer Faktoren, die von Fall zu Fall zu berücksichtigen sind. Diese sind: Persönlichkeit, Geschlecht, Lebensalter und Lebensweise, der Konstitutionstyp, Labilität des vegetativen Nervensystems, vasonerotische Diathese, Erkrankung der inneren Organe, Störungen und Erkrankungen der innersekretorischen Drüsen, Infekte, Lues, Alkohol, Kaffee, Toleranz; ferner: die gleichzeitige Beschäftigung in Tabakbetrieben. Bei Kreislaufkranken, Vegetativ-Labilen, Neuropathen, Neurasthenikern, Schilddrüsenkranken, Unterernährten [vgl. Beobachtungen während des Krieges, bei der Hungerkatastrophe in Rußland (NEIDING) und bei Arbeitslosen in USA.] wird die Nicotinwirkung und -schädigung eine viel intensivere sein als beim gesunden und elastischen Menschen.

Es soll nicht mehr auf den Unterschied der einzelnen Begriffe Nicotinusus (DOPPLER), Nicotinabusus, Nicotinismus (LICKINT) usw. eingegangen werden. Wichtig ist, daß der einzelne Mensch durch die Berücksichtigung aller oben angeführten Faktoren seine bestimmte Menge Nicotin hat, die er subjektiv verträgt oder nicht. Diese Dosis kann außerordentlich schwanken und auch zeitweise bei einzelnen in sich wieder wechseln. Auch die Zeit, die notwendig ist, bis eine Nicotinschädigung eintritt, ist ebenso variabel. Wenn im folgenden von „Nicotinwirkungen und -schädigungen“ gesprochen wird, so fallen hierunter diejenigen, die durch Nicotinpräparate, in der Hauptsache aber durch Tabakrauchen aller Art, ferner durch Tabakkauen oder durch Aufenthalt in Tabakfabriken oder in raucherfüllten, geschlossenen Räumen entsteht, deshalb weil, wie erwähnt, das Nicotin der haupttoxische Faktor ist. Genügend

experimentelle und klinische Beweise liegen dieser toxischen Wirkung des reinen Nicotins zugrunde. Die akute Nicotinvergiftung mit ihren bekannten Symptomen interessiert hier in diesem Rahmen nicht so sehr wie die Frage nach den chronischen Einwirkungen und Schädigungen des Nicotins auf die einzelnen Organsysteme, und zwar vor allem in Mengen, die als toxisch bezeichnet werden müssen. Auch ist es unerlässlich, hierbei da und dort in den einzelnen Abschnitten experimentelle Resultate anzuziehen.

#### IV. Die Einwirkungen und Schädigungen des Nicotins bzw. Tabakrauchens.

##### 1. Herz- und Gefäßsystem und das Elektrokardiogramm.

Die Einwirkungen und Schädigungen des Tabakrauchens bzw. Nicotins auf Herz und Gefäße sind klinisch wie experimentell lange bekannt, und die Autoren stimmen in ihren Ergebnissen hierüber in den meisten Punkten überein. Es ist beachtenswert, mit welchem Interesse und mit welcher, zum großen Teil auch heute noch geläufigen Symptomatologie der Tabakmißbrauch auf Herz und Gefäßsystem früher beobachtet und beschrieben wurde. Es sei hierbei an Autoren wie STOCKES, TRAUBE, FRAENZEL, ROSENBAACH, FAVARGER, JAKOBY, GRASSMANN, HUCHARD, GAISBÖCK, TROITZKY, HIGIER, ERB, CLAUDE BERNARD, VON FRANKEL-HOCHWART, BRESSLER, STAHELIN, PAWINSKI u. a. erinnert. In neuerer Zeit haben sich mit diesen Fragen GALLVARDIN, FÜRBRINGER, HIS, KÜLBS, VON ROMBERG, EDENS, MORAWITZ, HOCHREIN, F. VON MÜLLER, HULL, STROOMANN, BRUGSCH, VEIL, NEISSER, SCHLESINGER, KATEMANN, LIPPMANN, VON HOESSLIN, LAMPSON, GROLLMANN, SIEBECK, DENEKE und KIRCH<sup>1</sup>, REITER<sup>1</sup>, HÄEBERLIN<sup>1</sup> u. a. beschäftigt.

Durch die ständige Zunahme des Tabakkonsums, besonders der Zigaretten, speziell bei Jugendlichen (von 1920—1934 etwa um 82%), durch das Ansteigen der Erkrankungen des Herzens und der Gefäße und der dadurch hervorgerufenen Todesfälle seit dem Kriege (s. Statistik KOLLER), durch die Gegebenheit, daß die Erkrankungen des „arteriellen Systems“ wissenschaftlich und klinisch heute im Mittelpunkt des Interesses stehen, ist den Problemen und den Ergebnissen über die Einwirkung besonders des chronischen Tabakgenusses auf das Kreislaufsystem eine besondere Aufmerksamkeit und Bedeutung zuzumessen. Es läßt sich aus der gesamten Nicotinliteratur erkennen, daß von den Wirkungen des Nicotins auf den Gesamtorganismus diejenigen auf Herz und Gefäßsystem mit an erster Stelle stehen.

**Wirkungen der akuten Nicotinvergiftung auf Herz und Gefäßsystem.** Die *akute* Nicotinvergiftung soll hier nur kurz gestreift werden, da ihr in diesem Rahmen infolge ihrer großen Seltenheit keine besondere Bedeutung zufällt. ESSER und KÜHN haben aus der Literatur der Zeit von 1850—1932 im ganzen 39 Fälle, davon 29 mit tödlichem Ausgang, zusammengestellt. Hierzu gesellen sich neuerdings etwa weitere 5 Fälle (davon 2 Todesfälle). Je nach Schwere der Vergiftung, sei es durch die Nicotineinwirkung, die der Jugendliche beim erstmaligen Rauchversuch erfährt, oder infolge Intoxikation durch Nicotinelösungen, Tabakextrakte, wie sie zu gewerblichen Zwecken mit mehr oder weniger großer Unvorsichtigkeit oder zu Suicidversuchen verwandt werden,

<sup>1</sup> Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 9, 93—97 (1936).

treten durchweg kardiovaskuläre Erscheinungen wie Blässe, Kälte der Extremitäten, teilweise Cyanose und in fast allen Fällen eine Bradykardie bis zu 35—40 p. M. (STRÜMPPEL, KÜLBS, CLOETTA, SCHMIDT, FRETWURST und HERTZ, KNACK, GENKIN und Mitarbeiter, SSALISCHTSCHEF und TSCHERNOGOROFF, BINET und ZAMFIR u. v. a.) mit kleinem fadenförmigen Puls auf. In wenigen Fällen trat eine Pulsbeschleunigung auf (JOOS, POPPER, LESCHKE, KÜLBS u. a.). Etwas häufiger waren Extrasystolien verschiedener Art und Sinusarrhythmie damit verbunden (KÜLBS, STAEHELIN und LOMMEL, NEUHOF u. a.). Der Blutdruck sank fast regelmäßig, meistens im Gefolge eines Kollapses. LESCHKE beobachtete diese Erscheinungen eingehend an Selbstversuchen. Ein objektiver krankhafter Befund am Herzen wurde dabei so gut wie nie erhoben. JOOS erwähnt lediglich ein systolisches Geräusch am Herzen, das, wie alle diese Erscheinungen, an Puls, Blutdruck und Vasomotoren vorübergehend war. FRETWURST, HERTZ und KNACK fanden im Elektrokardiogramm Veränderungen des S-T-Segmentes oder eine negative T-Zacke, denen sie nicht eine Myokardschädigung, sondern eine Vaguswirkung zugrunde legen. Auch hatten nicht alle Vergifteten subjektive Herzbeschwerden wie Herzklopfen, Beklemmungen mit und ohne Angstgefühl und Atemnot. Die Sektion ergab bei tödlich verlaufenen akuten Vergiftungsfällen makroskopisch keine charakteristischen Veränderungen. Bald war das Herz blutleer, bald blutüberfüllt (PETRI, WEIDANZ, MASCHKA). Andere Produkte des Tabakrauches neben Nicotin spielen bei der akuten Vergiftung nach Lage der Fälle keine Rolle. Die zum Teil bei der akuten wie chronischen Intoxikation auftretenden Erscheinungen kardiovaskulärer Art erklären sich durch eine zentrale wie periphere vasomotorische Erregung und durch die Angriffsweise des Nicotins an beiden Abschnitten des vegetativen Nervensystems, je nach konstitutioneller Eigenart.

Trotz des dadurch entstehenden vielseitigen Bildes lehnen sich die Symptomenkomplexe an Herz und Gefäßapparat nach akuter, besonders aber chronischer Nicotinvergiftung eng an bekannte Krankheitsbilder an (KÜLBS, DENNECKE u. a.).

**Wirkungen der chronischen Nicotinvergiftung auf Herz und Gefäßsystem.** Allgemein betrachtet sind zur Beurteilung der Einwirkung des *chronischen* Nicotingenusses, wie eingangs erwähnt, ebenfalls Faktoren einzubeziehen wie: Persönlichkeit, Konstitutionstyp und besonders damit verbundene etwaige Erbanlagen des Gefäßapparates, Labilität des vegetativen Nervensystems, vasonerotische Diathese (O. MÜLLER), Lebensalter, Geschlecht, Lebensweise (Beruf, soziale Verhältnisse), Alkoholismus, Erkrankungen des Kreislaufsystems, Infekte, Syphilis, Störungen der inneren Sekretion usw. Was die Frage anbelangt, welches Rauchmaterial am Kreislaufsystem schädlicher in seinem Wirkungseffekt ist, so neigt man allgemein dazu, den Zigaretten und den Zigarren die hauptschädigende Wirkung zuzusprechen. (ROMBERG hält die kurze Pfeife für schädlicher.) Es ist zum Verständnis und zum Teil zur Einsicht in den Mechanismus vieler Vorgänge und Veränderungen an den Kreislauforganen bei der chronischen Nicotinvergiftung notwendig, an entsprechender Stelle gleichzeitig auch die experimentellen und pharmakologischen Ergebnisse in Kürze hier und da heranzuziehen.

*Subjektive Beschwerden* (bei chronischer Nicotinvergiftung). Bei Männern zwischen 20 und 50 Jahren und bei Frauen speziell im Klimakterium stehen generell Beschwerden im Vordergrund, wie sie bei funktionellen Herzstörungen,

der Neurosis cordis vorkommen, weswegen sie ROMBERG und KÜLBS auch zu den Herzneurosen zählen. An erster Stelle sind zu nennen Herzklopfen, bei Frauen und Jugendlichen häufiger als bei Männern vorkommend, speziell nachts (KÜLBS), mit stürmischem Herzschlag, beschleunigter und erregter Aktion, Unruhe, Druckgefühl, dumpfe, schmerzhaft empfundene Angstgefühl in der Herzgegend, Schwindel und Ohnmachtsneigung, ferner, wenn auch nicht so häufig, Beklemmungsgefühl mit mehr oder weniger heftigen Schmerzen hinter dem Brustbein, Brennen in der Herzgegend oder gar mit „Präkordialangst“ und Atemnot, ausstrahlende Schmerzen in Schulter, Arm, Finger, linke Hals- und Gesichtseite, Kaltwerden der Extremitäten oder Hitzegefühl, Brennen, Kribbeln, Taubheitsgefühl in den Beinen, mit Gehbeschwerden oder migräneartigen Schmerzen im Kopf. Von vielen älteren Autoren werden die Angina pectoris-ähnlichen Beschwerden als geradezu charakteristisch für das „Nicotinherz“ angesehen. Diese Beschwerden treten individuell verschieden früher oder später auf, gleichgültig ob es sich um Gelegenheits-, Gewohnheits- oder Nichtraucher handelt. Hinsichtlich der Beobachtung dieser Beschwerden herrscht bei den älteren wie neueren Autoren fast vollkommene Übereinstimmung.

**Verhalten des Pulses.** Das Verhalten des Pulses bei der chronischen Nicotivergiftung ist verschieden, bald wird eine Tachykardie (90—160 pro Minute), die nach KÜLBS u. a. besonders nachts, nach NEIDING hauptsächlich mitten am Tage auftreten soll, bald eine ausgesprochene Bradykardie (bis 35 pro Minute) beobachtet oder nach anfänglicher Tachykardie eine nachfolgende Bradykardie und umgekehrt. Unter Umständen kann die Tachykardie auch noch längere Zeit nach Abstinenz fort dauern, ebenso die Bradykardie. Inwieweit neuropathische Zustände, Genußmittel wie Kaffee, Tee usw., Gewöhnung an Tabak mitspielen, muß von Fall zu Fall entschieden werden (ROMBERG). Dieses Verhalten des Pulses wird auch bei Arbeitern in Tabakfabriken, besonders bei Jugendlichen, besonders im Anfang ihrer Tätigkeit beobachtet. Die Tachykardie kann bereits in Ruhe oder erst nach Anstrengung auftreten. Auch über paroxysmale Tachykardien berichten schon ROSENBACH, JAKOBY, PAWINSKY, FAWARGER und FRAENTZEL u. a. Die Bradykardien überwiegen an Häufigkeit und werden von GENKIN und Mitarbeiter für ein wichtiges, diagnostisches Symptom angesehen, besonders bei den starken Rauchern. Bei Jugendlichen, Frauen, Gelegenheits- und Nichtrauchern beherrscht die Tachykardie das Bild. Hierzu treten häufig ventrikuläre, seltener aurikuläre Extrasystolen (KÜLBS und NEUHOFF) mit Reizleitungshemmung oder respiratorischer Arrhythmie und Ausfällen von Herzschlägen (KÜLBS, GENKIN und Mitarbeiter). Es kann bei Rauchern über 40 oder auch bei Jugendlichen durch solche Störungen der Schlagfolge und des Rhythmus scheinbar das Bild eines Delirium cordis vorge täuscht werden, jedoch dürfte dies eine Seltenheit bedeuten. Nach GENKIN und Mitarbeiter hatten von 55 = 26 den sog. minimalen Rhythmus (bis zu 35 pro Minute), während TROITZKY u. a. gegenüber den Nichtrauchern bei den Rauchern eine Pulsfrequenzerhöhung fand. Interessant in diesem Zusammenhang ist noch die Selbstbeobachtung von CZIKELI, der bei Abstinenz eine Bradykardie von 44 bekam, die sich mit nichts außer Zigaretten genuß wieder beheben ließ.

Diesen klinischen Befunden liegen eine größere Reihe experimenteller Untersuchungen an Tier und Mensch zugrunde, die sich mit dem Wirkungsmechanismus auseinanderzusetzen versuchen. DIXON und LEE haben am Menschen Versuche über das Verhalten des

Puls und Blutdruckes nach Tabakrauchen gemacht, und zwar bei Anfängern, mäßigen und übermäßigen Rauchern; bei den ersteren trat eine Beschleunigung mit nachfolgender, wechselnder Verlangsamung (zum Teil Kollaps), bei den mäßigen Rauchern eine Steigerung von 84 auf 106 Puls pro Minute und bei den übermäßigen eine Beschleunigung von 60 auf 78 pro Minute. Bei älteren Gewohnheitsrauchern war meistens gar keine Reaktion vorhanden. DIXON erklärt dieses Verhalten des Pulses durch eine Schädigung der peripheren intrakardialen Vagusganglien, der je nach Höhe der Nicotindosis eine Reizung im Sinne einer vorübergehenden Bradykardie vorausgehen soll. Bei intaktem Vagus soll diese Wirkung größerer Nicotindosen stärker sein, da noch eine Reizung der zentralen Nervenzellen im Vaguszentrum hinzutritt. Die Tachykardie ist also bedingt durch Depression und Lähmung des Vagusmechanismus, wahrscheinlich auch durch gleichzeitige Reizung der sympathischen intrakardialen Ganglien.

Anfängliche Pulsverlangsamung mit nachfolgender Beschleunigung wurde in Verbindung mit und ohne Extrasystolie (Bigemie) Vorhofflimmern, an Versuchstieren nach reinem Nicotin sowie nach Tabakrauch von CLERK, STAEHELIN und LOMMEL, ALESSIO, DOBRICANSKI, BINET und ZAMFIR, FROMMEL, TOURNADE und MALMÉJAC, MILOVANOVITSCH und PLAVCHITCH, GOTSEV u. v. a. beobachtet. In Versuchen an Menschen mit Tabakrauchen und im Tabakrauch sahen von FRANKL-HOCHWART, von HOESSLIN, SSALISCHTSCHEFF und TSCHERNOGOROFF, SIMICI und MARCU, HULL, GROLLMANN u. a. fast durchweg eine Steigerung der Pulszahl von wechselnder Stärke (40—80 Schläge pro Minute), seltener ein Sinken. Histologische Veränderungen im Reizleitungssystem oder an den Ganglien des Herzens sind, abgesehen von den Befunden von PAWINSKI und MOCHIZUKI, nicht mitgeteilt. Es sei ferner noch auf die zahlreichen kasuistischen Beobachtungen der älteren und neueren Literatur verwiesen, die das dargelegte Verhalten der Pulsfrequenz und des Herzrhythmus immer wieder verzeichnen, und zwar nach verschiedenen Graden des Tabakrauchens wie auch nach Vergiftungen mit reinem Nicotin.

Diese Wirkungen des Nicotins und Tabakrauchens stimmen mit dem, was man pharmakologischerseits davon erwarten durfte, überein. Die Nebenalkaloide des Nicotins wie Pyridin, Collidin oder andere Stoffe, die beim Rauchen entstehen, sind bezüglich ihrer Wirkung auf den Puls belanglos.

**Der Blutdruck bei der chronischen Nicotineinwirkung und -vergiftung.** Ein größeres klinisches Interesse bestand von jeher gegenüber der Einwirkung des Nicotins oder Tabakrauchens auf den Blutdruck. In der älteren Literatur wurden Fälle von Steigerung oder Senkung des Blutdruckes beobachtet, gleich ob es sich um schwere Raucher oder Nichtraucher handelte. Auch für das Einatmen von reichlichem Tabakrauch in geschlossenen Räumen gilt dies, wobei Kinder bezüglich Puls und Blutdruck besonders starke Reaktionen zeigten. Dasselbe wechselnde, zum Teil auch refraktäre Verhalten des Blutdruckes wurde bis in die neueste Zeit immer wieder von den verschiedensten Autoren bestätigt. Es fehlt aber auch nicht an einwandfreien, wenn auch prozentual geringen Beobachtungen, die eine erhebliche Steigerung des Blutdruckes (R/R) zeigten, bis zu Werten von 200 mm Hg und mehr für Tage und länger. KÜLBS sah 12 Fälle dieser Art, und SIEBECK bestätigt dies neuerdings an einigen, relativ jugendlichen Fällen, ebenso SANGUINETTI, STROOMANN u. a. Eine Reihe von systematischen Untersuchungen an Tieren und Menschen (TRAUBE, von BASCH und OSER, LANGLY und DICKINSON, RYDIN, GOTSEV u. a.) suchten Klarheit in dieses Verhalten des Blutdruckes zu bringen. Dabei fanden aber wiederum wechselndes Verhalten von FRANKL-HOCHWART, SACHETTO und MARTINELLI, HAMET, von MÜLLER, DIXON, LATZEL u. a. KAJAN stellte bei Tabakarbeitern ein höheres Blutdruckniveau fest als bei anderen Arbeitern. DEIS und GRIESBACH sahen wechselndes Verhalten des Blutdruckes bei Tabakarbeitern. Die Steigerung betrug durchschnittlich systolisch 10—30 mm Hg, diastolisch 10—15 mm Hg

und die Senkung bis zu 50 mm Hg (systolisch). Oft prägte sich auch hier ein typisches diphasisches Verhalten des Blutdruckes aus. KÜHNS Untersuchungen hierüber an zahlreichen Studenten verliefen negativ. Auch JOHNSON fand bei einer sehr großen Zahl von Menschen mit Durchschnittshöchstalter von 42 Jahren

	Systolisch R.R.	Diastolisch R.R.
bei Rauchern . . . .	128,33 mm Hg	78,87 mm Hg
bei Nichtraucher . . .	129,64 mm Hg	79,23 mm Hg

Er spricht mit ROMBERG u. a. dem Rauchen einen dauernden Einfluß auf den Blutdruck (R/R) ab. DIXON und LEE stellten eine variable Erhöhung des R/R nach Rauchen bei jüngeren Menschen von 10—20 mm Hg (für 1 Stunde, bei Absinken bis zu 50 mm Hg oft mit den Symptomen des Kollaps verknüpft) fest. Bei älteren Gewohnheitsrauchern blieb die Blutdruckveränderung aus. Die Autoren nehmen bei ihren Versuchen an, daß im Tabakrauch Nicotin allein die blutdrucksteigernde Substanz ist, während Pyridin und Collidin nur blutdrucksenkende Wirkungen, wenn auch in geringem Maße, durch Gefäß-erweiterung haben, die aber erst in der depressiven Nicotinwirkungsphase hervortreten kann. Daß auch CO im Tabakrauch neben Nicotin den R/R erhöhen soll, wie von LINDEGRÉN, LEIKOLA und RAUTAVARA angenommen wurde, ist nach den bisherigen Resultaten und den bisherigen Befunden von WENUSCH und SCHÖLLER nicht überzeugend. Ob diese Blutdruckwirkungen des Nicotins über die Vagus- oder Depressorenzentren (ALLESSIO, Blutdruck-zügler) gehen, ist zunächst nach den Experimenten PAGANOS, HEYMANs und Mitarbeiter nicht von der Hand zu weisen. Wenn auch Versuche von RYDIN und GOTSEV einwandfrei ergeben, daß die Blutdrucksteigerung nach Nicotin auch ohne Nebenniere, ohne Splanchnicusgefäßreaktionen und ohne zentrale Steuerung erfolgt, lediglich in Abhängigkeit von dem Zustand des Herzens, so muß nach den Ergebnissen von CANNON, DALE und LAIDLAW, STEWARD und ROGOFF, MANSFELD, EICHHOLTZ, ANITSCHKOW und KUSNETZOW, HUSSAY und MOLINELLI, SUGUVARA, DIXON, KOSDOBA, STROOMANN, LELOIR u. v. a. als sicher angenommen werden, daß am intakten Organismus die Adrenalin-ausschüttung durch Sympathicusreiz nach Nicotin mit wirksam ist. Allerdings wird nach den vielseitigen Untersuchungen über Vasokonstriktion bzw. Dila-tation der peripheren Gefäße und derjenigen der inneren Organe durch Nicotin und Tabakrauch (DIXON, VASCELLARIE, LAMPSON, RANSON, SIMICI und MARCU, VERNONI, TRUHARD, WERTHEIM und COLAS u. a.) die Ansicht DIXONs, BINETs und ZAMFIRS u. a. gerechtfertigt, daß neben dem Einfluß auf die motorischen Zentren im Herzen die dominierende Wirkung auf den Blutdruck nach Nicotin vor allem die periphere bzw. auch zentrale Erregung oder Lähmung der vaso-motorischen Nerven und Zentren darstellt, um so mehr als wir heute wissen, daß gerade das vegetative Nervensystem einen ungeheuer wichtigen Anteil am Tonus des Gefäßsystemes hat. Nicotin ist „das Gift des vegetativen Nerven-systems“.

**Einwirkungen und Schädigungen des Nicotins auf das Gefäßsystem.** Die Veränderungen an der Aorta (Arterien) von Tieren nach Nicotin, Tabakrauch und Extrakt, ferner nach Kondensationsprodukten des Tabakrauches, die BOVERI, ADER und HENSEL, GRASSMANN, BAYLAC, GOUGET, LEE, LEBROWSKI, KRYLOW, SCHEBROWSKY, KOSDOBA u. a. fanden, lassen daran denken, daß ein pathogenetischer Zusammenhang zwischen Nicotin und Arteriosklerose

einerseits und Hypertonie andererseits möglich wäre. Auch die vasculären Reaktionen beim Menschen in den peripheren Gefäßgebieten, die von SIMICI und MARCU, LAMPSON, SSALISCHTSCHIEFF und THSCHERNOGOROFF u. v. a. beobachtet wurden, ließen an einen ätiologischen Zusammenhang zwischen Nicotin und Hypertonie denken. Bewiesen ist in dieser Hinsicht weder klinisch noch statistisch etwas Sicheres. KLEMPERER, ERB, SCHLESINGER, BENECKE, KÜLBS, EDENS, SIEBECK und andere bekannte Autoren, auch aus der früheren Zeit, erkennen Nicotin lediglich als eine der mitfördernden Ursachen bei der Entstehung der Hypertonie und Arteriosklerose an. Die ätiologische Rolle des Nicotins für manche Formen der Gefäßschädigung und der Arteriosklerose, z. B. Angina pectoris, intermittierendes Hinken, dürfte wohl allgemein anerkannt sein. Tabakarbeiter erkranken aber nicht häufiger an einer allgemeinen Arteriosklerose als andere Arbeiter. Daß bei starken Rauchern im Alter von 40—50 Jahren der toxische Angiospasmus (KÜLBS, SIEBECK), der oft von einer beträchtlichen Blutdrucksteigerung für mehrere Tage begleitet ist, auf die Dauer mit einer Elastizitätsverminderung und Degeneration der Gefäße einhergehen kann, wäre verständlich. Jedenfalls, und das ist als sicher anzusehen, wird zunächst die Anpassungsfähigkeit der Gefäße geschädigt und ihre Innervation gestört (NICOLAI und STAEHELIN, GENKIN und Mitarbeiter). Nicotin dürfte in ätiologischer Hinsicht von den Giften neben Blei bei den Erkrankungen des arteriellen Systems mit an erster Stelle stehen (SIEBECK u. a.). Man kann Hypertoniefälle in entsprechendem Alter (auch Jugendliche), die nach Tabakabusus klar auftreten und die nach Abstinenz wieder schwinden, als durch Nicotineinwirkung bedingt ansehen, wenn sie auch prozentual gering sind (KÜLBS). Nach STROOMANN fallen unter diese Gruppe auch Menschen zwischen 40 und 50 Jahren, die schon an sich leicht zu Blutdrucksteigerungen neigen. Dabei tritt oft schon nach wenigen Zügen eine spontane Erhöhung für 20—30 Minuten mit Blutandrang nach dem Kopf und Herzklopfen auf. Viele Hypertoniker vertragen den Nicotinguß schlecht. Ob die bei den Jugendlichen jetzt häufiger anzutreffende Blutdrucksteigerung mit dem Nicotinabusus zusammenhängt, läßt sich nicht übersehen. Es finden sich jedenfalls unter ihnen Vegetativ-Labile mit deutlichen Zeichen innersekretorischer Störungen (Nebenniere, Sexualorgane ?), die infolgedessen sicherlich auf Nicotin viel stärker reagieren als normale. In dieser Richtung wäre ein Zusammenhang ohne weiteres gegeben. Bei Menschen mit Hypertonie und bei solchen mit Neigung zu Hypertonie wird Nicotin einen recht ungünstigen Einfluß ausüben. Wenn Nicotin, was als sicher anzunehmen ist, eine „Funktionsstörung“ (SIEBECK) an den Gefäßen macht und die Blutdruckhöhe von dieser Einstellung der Funktion abhängt, so ist es verständlich, daß durch diese Blutdrucksteigerungen einerseits (HUECH, RÖSSLE u. a.) und die besondere Reaktion auf das „Gift“ Nicotin andererseits die Entwicklung organischer Prozesse an den Gefäßen sehr begünstigt werden, besonders wenn eine entsprechende konstitutionelle Neigung zur Erkrankung des arteriellen Systems oder Lues besteht.

**Chronische Nicotininwirkung und Dyspraxia intermittens intestinalis angiosclerotica (ORTNER).** Die Dyspraxia intermittens intestinalis angiosclerotica durch Nicotinabusus ist sehr selten (PAWINSKI, KÜLBS). Die Schmerzen können dabei streng in einem Gefäßgebiet, z. B. Appendixgend, lokalisiert sein. Experimentelles über Gefäßreaktionen nach Nicotin im Splanchnicusgefäßgebiet berichten DIXON, GOTSEV u. a.

### Intermittierendes Hinken im Zusammenhang mit chronischem Nicotinabusus.

ERB hat in überzeugender Weise dargelegt, daß neben der Lues Nicotinabusus die wichtigste Rolle unter den auslösenden Momenten in der von CHARCOT beschriebenen „Claudication intermittante“ spielt. SCHLESINGERs großangelegte Statistik und die zahlreichen Fälle, die zusammengenommen von FRANKL-HOCHWART, STRÜMPFEL, CURSCHMANN, EULENBURG, HOFSTÄTTER, KÜLBS und anderen Autoren, konnten dies insbesondere bei jugendlichen Zigarettenrauchern bestätigen. Oft sind Wadenkrämpfe oder Parästhesien in den Beinen die ersten charakteristischen Anzeichen, die später mit Temperaturempfindlichkeit (speziell gegen lokale Wärme), Cyanose und heftige, hartnäckige Neuralgien im Ischias- oder Cruralisgebiet kombiniert und gefolgt sind (KÜLBS). Der Endausgang kann eine Gangrän sein. Dazwischen können allerdings Jahre liegen. Bei Abstinenz bilden sich alle Erscheinungen, abgesehen von den ganz schweren, wieder zurück. Es genügt aber später oft das Rauchen einiger Zigaretten, um erneute charakteristische Beschwerden hervorzurufen. Die jüdische Rasse ist durch ihre stärkere angiospastische Diathese und neuropathische Disposition am häufigsten an dieser Erkrankung beteiligt. Die Gangrän wird hauptsächlich in Rußland und der Türkei beobachtet. KÜLBS beobachtete 17 Fälle von intermittierendem Hinken (= 3% der von ihm beobachteten Gesamtzahl von Nicotineschädigten), davon 4mal eine Gangrän (darunter 1 Arier im Alter von 28 Jahren). GENKIN und Mitarbeiter machten in letzter Zeit an ihren Nicotineschädigten die Beobachtung, daß gerade unter den Jugendlichen relativ häufig Gefäßstörungen und Veränderungen im Bereich der Bein-Fußarterien vorhanden waren. Es sind auch dieselben Erscheinungen an den Armgefäßen beobachtet worden. Die Claudicatio intermittens wird von vielen als die typische „Tabakkrankheit“ angesehen, da sie ätiologisch durch Nicotinabusus charakterisiert ist. Innervationsstörungen und Schädigungen der Gefäße mit besonderer Beteiligung des Sympathicus werden hierbei von ROMBERG als Ursache angesehen. Die fließenden Übergänge dabei von reversiblen Beschwerden (Spasmen) bis zur Gangrän sind das sinnfälligste Beispiel für die Wechselbeziehungen zwischen Spasmus und organischen Gefäßerkrankungen.

Erwähnenswert in diesem Rahmen sind die Untersuchungen von LAMPSON u. a., der beim Menschen nach Inhalieren einer Zigarette deutliche periphere Gefäßspasmen für die Dauer von 60 Minuten, beim gewöhnlichen Rauchen für die Dauer von 15 Minuten nachweisen konnte. Bei Menschen mit Thrombangiitis obl. war diese Reaktion nicht andersartig. Erscheinungen wie Blässe der Haut und Frieren nach akuter und chronischer Nicotinvergiftung sprechen ebenfalls für diese peripheren Gefäßreaktionen im Sinne eines Spasmus. Möglicherweise bilden Fälle von Jugendlichen mit Neigung zu Spasmen im Bereich der Bein-Fußarterien auch den Übergang zu solchen mit symmetrischem Brand der Beine bei Jugendlichen (Thrombangiitis obl. BÜRGER), bei denen Tabakmißbrauch ebenfalls als auslösender Faktor mit in Frage kommt (GRUBER).

Es sollen hierbei die interessanten Untersuchungen amerikanischer Autoren (HARWAKY und Mitarbeiter, HEBALD und SILBERT, SULZBERGER und FEIT) erwähnt werden, die ergaben, daß Fälle von Thrombangiitis obl. eine erhöhte „Empfindlichkeit“ gegen Tabak und entnicotinierte Tabakextrakte gegenüber den Kontrollen zeigten. (HARWAKY sieht im Tabak das dominierende Allergen bei der Thrombangiitis obl., und SULZBERGER spricht den Tabakextrakten eine ursächliche Rolle in der Pathogenese der Thrombangiitis obl. zu. Weitere größere Serienuntersuchungen hierüber wären erforderlich.)

**Angina pectoris und Nicotin.** Es ist hier nicht die Stelle, auf den Begriff der Angina pectoris (A. p.) einzugehen. Es soll jedoch vorausgeschickt werden, daß HEBERDEN der Natur nach die A. p. als spastisches Leiden aufgefaßt hat und daß sie ihm nicht der Ausdruck bestimmter anatomischer Veränderungen, sondern ein klinisches Krankheitsbild war. Der anatomische Befund entscheidet hier nicht, wenngleich auch da und dort eine Coronarsklerose dabei gefunden wird. Auch der Krampf der anatomisch gesunden Coronararterie kann zum Herzinfarkt oder dem Bilde der A. p. führen (EDENS, MORAWITZ u. a.). Man vergleiche hierbei auch die Untersuchungen von NEUBÜRGER, WOLLHEIM, SPIEGELMEYER, WIETUNG und COLISCH). Alle Kliniker geben heute zu, daß zwischen Tabakgenuß und A. p. Beziehungen bestehen, nur ist man sich noch nicht recht einig über die Bedeutung und Häufigkeit dieser Beziehungen.

VALLIN, HUCHARD („Tabakangina“), FAVARGER, VON FRANKL-HOCHWART („Pseudoangina“), PAWINSKI („Angina spuria“) beschrieben schon zahlreiche leichtere und schwerere Fälle von A. p. nach Tabakgenuß und nehmen ursächlichen Zusammenhang an. HUCHARD erblickt entweder darin einen gutartigen Spasmus oder ein Mittelglied zu einem echten sklerotischen Prozeß. PAWINSKI erwähnt: Diese Angina spuria, die bei Nervösen, besonders Frauen häufiger auftreten (HOFSTÄTTER), kann bei entsprechenden Exzessen zur wahren A. p. mit Coronarsklerose werden. Was jahrelang funktionell und spastisch war, kann später anatomische Veränderungen und Sklerose bedeuten. ROMBERG und VEIL messen dem Nicotin in diesem Rahmen nur wenig Bedeutung zu. Die Resultate von WITHE und SHARBER, nach denen ein Zusammenhang zwischen A. p. und Nicotinabusus nicht besteht, sind bei dem großen Material des In- und Auslandes, das, wie dargelegt, diesen ätiologischen Zusammenhang bejaht, nicht überzeugend.

NEISSER, EDENS, MORAWITZ, BRUGSCH u. a. erkennen Nicotin ätiologisch als auslösende Ursache der A. p. schon in erhöhterem Maße an (GALLARVARDIN, MOSCOWITZ, RALLI und OPPENHEIMER, PLENGE, STROOMANN, LIPPMANN, KAFEMANN, HOCHREIN, FRÜHAUF, SCHÖNBERG u. a.).

Demgegenüber stehen eine Reihe von Autoren, vor allem aber KÜLBS, der immer wieder auf die Folgen des Nicotinabusus hinweist, insbesondere auf die Fälle mit A. p. und in allerletzter Zeit auch DENECKE. Beide Autoren betonen besonders das Auftreten der vasomotorischen A. p. bei Jugendlichen. MORAWITZ, HOCHREIN u. a. bestätigen diese Beobachtungen. KÜLBS sah bei seinem Material 13% mit A. p. im Alter von 44—65 Jahren, darunter auch Fälle mit 42, 34 und 28 Jahren mit vollentwickeltem Symptomenkomplex der A. p. mit besonderer Heftigkeit nach Nicotinabusus, die bei Abstinenz verschwanden und Jahrzehnte nicht wiederkehrten. Diese Tatsache ist fast als mathematischer sicherer Beweis anzusprechen. Im höheren Lebensalter hören die Anfälle nach Abstinenz nicht immer auf, wahrscheinlich infolge stärkerer Schädigung der Gefäße zusammen mit bereits präsklerotischen Prozessen. Auch bei fetten Menschen mit emphysematösem Habitus sollen die Symptome weniger schnell abklingen als bei mageren. Einige zeigten auch wellenförmiges oder kontinuierliches Auftreten der Schmerzen über der Aorta mit Blutdrucksteigerung bis zu 200 mm Hg oder auch einer Senkung desselben. DENECKE fand an seinem großen Material die Ergebnisse von KÜLBS bestätigt. Er führte 75% der leichteren, auf vorübergehenden Spasmen beruhenden A. p.-Anfälle und Beschwerden der

Jugendlichen und wenigstens 50% der schweren A. p.-Anfälle mit Arteriosklerose der Coronargefäße verbunden und oft zu Herzinfarkt führenden Fälle des mittleren und höheren Alters auf das „Schuldkonto“ des Tabaks zurück. Die Empfindlichkeit schwankte besonders im Alter von 45—50 Jahren (oder später), wenn bereits arteriosklerotische Veränderungen an den Kranzadern beginnen. Diese Beobachtungen machte bereits HUCHARD, der die plötzliche Intoleranz im Alter von 40—50 Jahren an erster Stelle auf die Arteriosklerose zurückführte. DENECKE nimmt nicht zu Unrecht an, daß ein Teil der 50—60jährigen, die so auffallend häufig eines plötzlichen Herztodes sterben, in der Hauptsache durch Nicotin geschädigt waren. Hierhin gehören auch die Todesfälle von PLENGE (im Alter von 46 und 40 Jahren), wo ein unbedingter Zusammenhang mit Tabakabusus bestand. Histologisch fanden sich starke Veränderungen an der Media der Coronaria descendens rechts. Ferner die Fälle von SCHÖNBERG (5 Obduktionsfälle, davon ein 34jähriger, bei dem der Exitus durch Auslösung eines stenokardischen Anfalles infolge Nicotinabusus bedingt war). Hierbei sei auch an die akuten Kollapse mit Schweißausbruch, Tachykardie, Bewußtseinsstörungen bei asthenischen Jugendlichen (16—25 Jahren) mit niedrigem Blutdruck und bei fetten Menschen mit emphysematösem Habitus (35—50 Jahren), die nach reichlichem Mahle, Alkohol, Kaffee usw. auftreten, erinnert. Diese können bei geeigneten Umständen auch zum Tode führen (KÜLBS, DENECKE).

Bemerkenswert ist noch, daß bei älteren Patienten nach Aufhören der A. p.-Anfälle bei Abstinenz die volle Leistungsfähigkeit des Kreislaufes erst nach Wochen zurückkehrt im Gegensatz zu den Jugendlichen und daß ein Rückfall nach Nicotinguß oft schwerste Anfälle, sogar mit Herzinfarkt und Exitus nach sich ziehen kann (DENECKE).

Symptomatologisch bestehen bei der Tabakangina fließende Übergänge von der leichten Beklemmung bis zum ausgeprägten schwersten Symptomenkomplex mit demselben Schmerz und Angstgefühl wie bei der A. p. auf organischer Basis. Nur das Vernichtungsgefühl soll nicht in dem starken Maße vorhanden sein. Wesentlich ist, daß es nicht auf die Art des Rauchmaterials ankommt, sondern auf das „individuelle Zuviel“. Asthma cardiacum-artige Zustände, die ältere Autoren mit toxischer Neuritis des Plexus cardiacus, HOFFMANN und HUCHARD u. a. mit angiospastischer Wirkung des Nicotins zu erklären versuchen, sind wohl als eine kombinierte Wirkung des Nicotins auf die Kranzadern und den nervösen Atemmechanismus, was auch bei Nichtrauchern nach längerem Verweilen in tabakerfüllten Räumen beobachtet werden kann, anzusehen. Die Diagnose der A. p. infolge Tabakabusus kann also lediglich aus der Vorgeschichte und dem Erfolg der Behandlung (Abstinenz) erkannt werden, dann aber mit ziemlicher Sicherheit.

Die fast elektiv vasoconstrictorische Wirkung des Nicotins auf die Kranzgefäße, die diesen A. p.-Anfällen zugrunde liegt, ist auch experimentell untersucht worden. RALLI und Mitarbeiter konnten z. B. den A. p.-Anfall nach Rauchen durch Nitroglyceringaben verhindern. Es sei vor allem an die Untersuchungen von REIN und HOCHREIN, DIXON und HOYLE, MORAWITZ und ZAHN, SATO, ROMAN und KUSCHNIR, LAUBRY und Mitarbeiter, die in gewissem Gegensatz zu den Ergebnissen von MANSFELD und HECHT stehen, in dieser Richtung verwiesen.

Der Wirkungsmechanismus der Coronargefäßspasmen nach Nicotin bei Menschen ist noch nicht geklärt. Sicherlich spielt neben peripheren und zentralen Momenten auch eine Vagusreflexerregbarkeit (RADNAI und MOSOUGI)

eine Rolle. Anatomische Veränderungen an den Coronargefäßen im Sinne einer Sklerose durch Nicotin oder Tabakrauch konnten OTTO, BOVERI u. a. erzeugen.

**Nicotin und Herzmuskel.** Eine primäre schädliche Einwirkung von Tabakrauchen (Nicotin) auf den Herzmuskel (Herzmuskelzellen, nicht auf die motorische Endigung der Nerven im Herzmuskel) im engeren morphologischen Sinne ist außer den Fällen von NEUSSER und LATZEL, wo neben Dilatation des Herzens eine Atrophie der Papillarmuskel und Verfettung der Vorhöfe usw. vorlag, eine große Seltenheit. Sekundäre Schädigungen durch Blutdruckerhöhung nach Nicotin mit Dilatation des Herzens oder solche infolge Veränderungen der Coronargefäße sind verständlich, aber recht selten.

Die Tierexperimente von OTTO und WASSLIEFF ergaben degenerative Veränderungen am Herzmuskel, während diejenigen von ESSER u. a. niemals Veränderungen lieferten. Wohl beobachtete ESSER und WASSLIEFF degenerative Veränderungen am Nervus vagus.

Pharmakologische Untersuchungen von DIXON, MEZEY und STAUB, CHENEY deuten auf eine tonuserhöhende (stark positive, inotrope) Wirkung des Nicotins auf den Herzmuskel (isolierter Streifen) hin, während die Nebenalkaloide wie Kollidin und Pyridinbasen eine tonusvermindernde Eigenschaft besitzen (DIXON). MANSFELD und HECHT sahen keine Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit des Myokards, es sei denn in Dosen, wie sie praktisch nie genossen werden könnten.

MATTIOLI stellte bei chronischer Nicotinvergiftung eine Verminderung oder Schwund des Glykogens im linken Ventrikel und Hissehe Bündel fest.

Wesentlich für die Klinik der Nicotinvergiftung ist, daß in vielen Fällen bei höheren Dosen Nicotin neben Steigen des Blutdruckes eine Vermehrung des Minutenvolumens und gleichzeitige Frequenzsteigerung eintritt, d. h. daß der Herzmuskel zu einer enormen Mehrleistung gezwungen wird bei gleichzeitiger Verschlechterung seiner Ernährungsbedingungen durch die Coronargefäßdrosselung (STROOMANN). NICOLAI und STAEHELIN sahen oft schon lange Zeit, bevor es zur Veränderung am Herzen kam, eine Verschlechterung der Anpassungsfähigkeit des Herzens. Nach GROLLMANN soll neben der Pulszahl und dem Blutdruck auch das Herzschlagvolumen nach starkem Tabakabusus sinken. KÜLBS fand in 75% seiner Nicotinfälle die Herzmaße unverändert, dagegen die Aorta bei älteren Personen fast immer verbreitert. Die übrigen Fälle zeigten etwas über mittelgroße Herzmaße, ebenso leicht verbreiterte Aorta.

Eine Dilatation des linken Ventrikels oder etwaige herdförmige Veränderungen im Herzmuskel, wie sie BÜCHNER bei der Epilepsie sah, sind sekundären Charakters, aber noch zu wenig in diesem Rahmen beobachtet. Ein Spasmus der Kranzgefäße bzw. Blutdrucksteigerung durch längere Zeit hindurch könnten auch hier als Ursache praktisch in Frage kommen (z. B. Infarkt).

**Nicotinwirkungen auf das Elektrokardiogramm.** Die Einwirkungen des Nicotins oder Tabakrauches auf Mensch und Tier wurden in dieser Richtung systematisch zum ersten Male von SSALISCHTSCHIEFF und TSCHERNOGOROFF und FROMMEL untersucht. Es zeigte sich, daß Höhe und Form der einzelnen Zacken im Elektrokardiogramm in der Mehrzahl nicht charakteristisch verändert waren. Die P-, R-, S- und T-Zacke waren meist leicht erhöht (um 2,5 bis 8 mm), oder T war diphasisch (erst positiv, dann negativ). Bei den Tierversuchen herrschte meistens eine Bradykardie, bei Versuchen mit Menschen (Gewohnheits- und Nichtraucher) stets eine Tachykardie von 14—80%. In einem Falle erfolgte ein Sinken der Nachschwankung auf dem Höhepunkt der

Intoxikation. Als Zeichen der verschlechterten Myokardfunktion war der systolische Index erhöht. Daneben trat in vereinzelt Fällen sinoaurikulärer Block oder ventrikuläre Extrasystolen vom Bigeminustyp auf. KÜLBS beobachtete diese Erscheinungen im Elektrokardiogramm ebenfalls an einer Reihe von Fällen. Er registrierte neben ventrikulären und aurikulären Extrasystolen, die nach Abstinenz schwankten, auch noch ein Alternieren der Höhe der Zacken der einzelnen Schläge in bestimmtem Rhythmus. Dabei zeigten sich Gruppenbildungen von je 4 Schlägen durch Blockierung der Reizleitung vom Zentrum des Extrareizes zum Sinus. FRETWURST und HERTZ sahen nach akuter Nicotinvergiftung (Nicotinslösung) neben Bradykardie vorübergehende Senkung des S-T-Segmentes in der ersten und zweiten Ableitung. GENKIN und Mitarbeiter konnten im Elektrokardiogramm keine für eine Myokardschädigung charakteristische Veränderung finden. In vereinzelt Fällen zeigte sich eine Voltage (Abnahme der Zackenhöhe) von P und T. Der ASCHNERSche Effekt blieb bei einem Drittel der Fälle aus. In den letzten Jahren konnten wir wie auch andere Autoren häufiger bei starken Rauchern mit stenokardischen Beschwerden (bei Jugendlichen und Älteren) im Elektrokardiogramm eine vorübergehende Senkung des S-T-Segmentes oder der T-Zacke beobachten, die man als Vaguswirkung und Spasmus der Coronargefäße deuten darf. Die Studien von EINTHOVEN, HERING u. a. über den Einfluß des vegetativen Nervensystems auf Größe und Form der Zacken im Elektrokardiogramm und ihre pharmakologischen Studien hierüber stützen die Ansicht, daß es sich bei diesen elektrokardiographischen Veränderungen nach Nicotin um eine vagotrope und sympathicotrope Wirkung des Nicotins handelt. Zwei Beobachtungen von uns über einen vorübergehenden Schenkelblock nach starkem Rauchen sprechen ebenfalls für die Wirkung des Nicotins im Sinne einer vegetativen Beeinflussung bzw. Dystonie, wie sie analog von MENTZINGER, HARTL u. a. beobachtet wurde.

**Zusammenfassung.** Die chronischen Wirkungen und Schädigungen des Nicotins auf Herz und Gefäßsystem, besonders in der Form des Rauchens, stehen von sämtlichen Nicotinschäden zahlenmäßig mit an erster Stelle. Bei den akuten Vergiftungen ist der Angriffspunkt mehr ein zentraler, bei den chronischen mehr ein peripherer. Die subjektiven Beschwerden lehnen sich mit ihrem Symptomenkomplex an bekannte Krankheitsbilder, wie Neurosis cordis, Angina pectoris usw., an. Das Verhalten der Pulsfrequenz und des Herzrhythmus kann wechselnd sein, jedoch überwiegend die Bradykardien. Einwirkungen auf den Blutdruck und ein ätiologischer Zusammenhang zwischen Nicotinabusus und nichtnephrogenen Hypertonieformen darf man annehmen. Die Gefäßschädigungen und Beeinflussungen treffen fast elektiv die Gebiete der Coronargefäße und die der Bein-Fußarterien und zeigen sich unter dem Bilde der Angina pectoris vasomotorica, des intermittierenden Hinkens und in selteneren Fällen der Dyspraxia intermittens intestinalis angiosclerotica. Im Elektrokardiogramm bieten sich die Zeichen vorübergehender Rhythmusstörungen, vegetativer Reizleitungsstörungen und die eines flüchtigen Angiospasmus im Bereich der Coronargefäße.

## 2. Wirkungen und Schädigungen von Nicotin auf die Verdauungsorgane.

Der Einfluß des Nicotins bzw. Rauchens sowie des Tabakkauens auf den Verdauungsapparat darf heute als allgemein bekannt vorausgesetzt werden.

Diese Störungen durch übermäßigen Genuß von Tabak stehen zahlenmäßig mit denjenigen von Herz- und Gefäßsystem an erster Stelle. CLAUDE BERNARD, FAVARGER, BOAS, BILLROTH, JANKAU, v. ORTNER, v. FRANKL-HOCHWART, v. BERGMANN, BRESSLER u. v. a. haben schon früher auf die häufigen Störungen und Beschwerden von seiten des Magen-Darmkanals bei starken Rauchern hingewiesen, aber seit den Arbeiten von KRAEMER, KÜLBS, LICKINT, NOAH, KÖHLER, KREY u. a. und in letzter Zeit von FRIEDRICH haben sich unsere Kenntnisse über diese Einflüsse und Störungen stark erweitert.

Schon im Bereich der Mundhöhle treten Störungen infolge Rauchens oder Kauens auf, wie vermehrter Speichelfluß, besonders bei rauchenden Frauen (HOFSTÄTTER), Vermehrung des Rhodangehaltes des Speichels, belegte Zunge, Durstgefühl, Gingivitis, Stomatitis, Leukoplakie der Zunge, Lingua nigra, Leukokeratose des Gaumens (KRAINZ und KUNNER), Pharyngitis und Abstumpfung des Geschmacks. BOSCO fand im Experiment Herabsetzung des amylytischen Vermögens des Speichels und LICKINT eine Vermehrung des Rhodankaliums. Die Pigmentflecken an der Wangenschleimhaut bei Tabakkauern, die PICHLER beobachtet hat, sind anderer Genese und nicht durch Kautabakeinwirkung bedingt. (Über Carcinom der Mundhöhle, der Lippen und Entartung der Leukoplakie in diesem Zusammenhange s. später!)

Vereinzelte Berichte über Todesfälle durch Nichteinhalten des Rauchverbotes nach Zahnextraktionen oder über Beeinflussung der Leitungs- oder Lokalanästhesie durch Rauchen sind als nicht glaubhaft anzusehen (TITKEMEYER, FISCHER). Daß Rauchen und Kauen die Bildung der Zahncaries hemmt (MENER), ist nach vielen Beobachtungen nicht erwiesen. Amerikanische Autoren fanden bei Rauchern in 15% Caries, in 13% Zahnfleischschwund und in 27% Pyorrhöe. TITKEMEYER verlangt nach seinen Untersuchungen mit Rücksicht auf die heilungsverzögernde Wirkung des Rauchens auf die Zahnwunden nach Extraktion ein Rauchverbot bis zum Abschluß der Granulation der Wunde. Neben Nicotin sind es auch die Brenzölprodukte (Teer, Ammoniak, Pyridin usw.), die schädigend auf die Mund- und Rachenschleimhaut einwirken. Auch der Einfluß dieser Substanzen auf den Magen-Darm bedarf noch näherer Untersuchung.

Die subjektiven Symptome nach Nicotinschädigung von seiten des Magen-Darmes bestehen in: Druckgefühl und Schmerzen in der Magengegend, Völlegefühl (CRAEMER), bitterem, saurem Aufstoßen, vor allem Sodbrennen (JANKAU sah dies in 75% seiner Fälle), Appetitlosigkeit, Schwinden des Hungergefühles oder Heißhungergefühl, Übelkeit mit Brechreiz, Erbrechen, Singultus, ferner Schmerzen, starke Gastralgien (v. ORTNER, CRAEMER, SCHOTTEN, BOAS, KÜLBS), daneben zuweilen Diarrhöen mit Tenesmen, öfters jedoch Obstipationen. KÜLBS und SKALLER sahen zum Teil ein gesetzmäßiges Auftreten der Schmerzen etwa 1—3 Stunden nach dem Essen (zwischen 5 und 7 Uhr nachmittags und nachts zwischen 12 und 2 Uhr). Diese Schmerzattacken traten auch bei fleischfreier Kost auf (KÜLBS) und besserten sich oft nach Genuß von Speisen. Der Sitz war im Epigastrium mit Ausstrahlung in den Rücken. Oft waren die Schmerzen so heftig, daß sie ihrem Charakter nach an Nephrolithiasis, Cholelithiasis (speziell bei Männern von 40—50 Jahren) oder tabische Krisen erinnerten (KÜLBS). Trotzdem diese vielseitigen Symptome eine lokale Erkrankung auszuschließen scheinen, erinnern sie oft genug an ein Ulcus duodeni (duodenaler, pylorischer

Symptomenkomplex), besonders bei solchen Menschen, die morgens nüchtern rauchen [CRAEMER, KÜLBS (in 13%), WAGNER, v. BERGMANN u. a.]. FRÜHAUF gibt an, daß einige seiner Nicotingeschädigten genau wie die Ulcusträger in Frühjahr und Herbst wegen ihrer Beschwerden bei gleicher Tabakmenge ihn aufsuchten. Der Angriffspunkt des Nicotins am parasymphatischen, besonders aber am sympathischen Nervensystem des Verdauungstraktes erklären diese Vielseitigkeit der Symptome, auch einen Teil der objektiven Befunde, die allerdings nicht allen subjektiven Beschwerden zugrunde liegen. Die subjektiven und objektiven Erscheinungen wie Speichelfluß, Erbrechen, Durchfälle, Druckgefühl im Magen usw. bei der akuten Nicotinvergiftung sollen hier nicht berücksichtigt werden.

Bei diesen chronischen Störungen des Magens durch Nicotin (Tabak) können Veränderungen der Magensekretion und der Magenmotilität eintreten. Durch die Reizzustände an der Magenschleimhaut kommt es zunächst zu einer Hypersekretion (vermehrte Schleimbildung) mit und ohne Hyperchlorhydrie, wie sie von CRAEMER, PLESCH, SKALLER, KUTTNER, ORTNER, FRIEDRICH u. a. beschrieben wurde. KÜLBS sah in 50% seiner Fälle normale, in 20% erhöhte und in 30% subnormale Aciditätswerte. FRIEDRICH fand auch bei Gastroenterostomierten während des Rauchens erhöhte Säurewerte. Diese hyperacide Phase wird auch häufig bei Tabakkauern (bei Seeleuten, Bergarbeitern) gesehen. An einem größeren Material beobachtete GRAY eine Superacidität; dies war in einem Drittel seiner Magenulcusfälle; bei den Magengesunden war das Verhalten der Säurewerte individuell verschieden. CRAEMER, WOLFF, CLOETTA, DALTON u. a. sahen meistens eine Hypochlorhydrie. Im zweiten Stadium kann diese Hyperchlorhydrie je nach dem Grad der Magenschleimhautveränderung in eine Hypochlorhydrie oder Achylie übergehen, zum Teil verbunden mit Abmagerung und Anämie. Unter den Kriegsgastritiden befanden sich viele mit Anacidität (CRAEMER). Es sei noch erwähnt, daß Nicotin in kleinsten Mengen Magensaftlocker sein kann. Bei größeren Dosen vermehrt sich aber noch vor der Hyperacidität das Leukocyten-Epithelverhältnis um das Dreifache als Ausdruck einer Dysfunktion (WESTERMANN, MAHLO).

Auch die verdauende Kraft des Magensaftes kann bei Nicotinabusus herabgesetzt werden, so z. B. durch eine Verzögerung der Labfermentproduktion (SHDANPUSCHKIN, SKALLER), ferner durch Herabsetzung der Eiweißverdauung (LICKINT, CRAEMER, SACHETTO, RATNER u. a.). In neuester Zeit ergaben Versuche von VASCELLARI und PENNATI, daß auch Pyridin (1 : 200) jede Pepsinwirkung aufhebt und Nicotin,  $\text{NH}_3$  oder Pyridin die Eiweißverdauung (bei Verdünnung bis 1 : 1000) verzögern.

Neben den Sekretionsanomalien und teilweise Gastritiden finden sich bei Gewohnheitsrauchern nicht selten Zeichen gestörter Motilität und Peristaltik des Magens. Bei den akuten Vergiftungen besteht eine stürmische Peristaltik des Magens mit Erbrechen. Bei der chronischen Vergiftung kann die Peristaltik anfänglich vermehrt, krampfartig mit Gastralgien verbunden sein, später herabgesetzt sein. Dies kann individuell wechseln. KÜLBS, der röntgenologisch meist normale Motilität beobachtete, sah die Magenentleerung im Gegensatz zu SHDAN PUSCHKIN u. a. bei einem Teil herabgesetzt oder verkürzt, manchmal sogar eine Atonie je nach Aciditätsgrad. KRÄMER beschreibt relativ häufig bei magengeschädigten Rauchern Störungen der Magenentleerung (von 410 Fällen

hatten 85 eine motorische Insuffizienz. Andere (SCHWARZ, KLEE, GLÄSSNER, KRANZFUSS) erwähnen Pylorusinsuffizienz oder Pylorusspasmen, auf deren Sitz am Oesophagus und Cardia auch v. MÜLLER hingewiesen hat. Viele subjektive Beschwerden finden in diesen Sekretions- und Motilitätsstörungen und Spasmen ihre Erklärung. DANIELOPOLU und Mitarbeiter stellten nach etwa 10 bis 15 Zigaretten eine Paralyse der Magenbewegung bis zu einer Stunde fest, bei kleineren Dosen hingegen eine Anregung.

Es sei hierbei auch an den, wenn auch selten vorkommenden Symptomenkomplex der *Dysbasia intermittens angiosklerotica intestinalis* (ORTNER) mit heftigen Leibschmerzen, Angst, Atemnot, Meteorismus erinnert. KRÄMER erwähnt, daß bei solchen Fällen die Obduktion vielfach eine Sklerose der Darmarterien zeigt. Nach KÜLBS können die Schmerzen hierbei streng in die Appendixegend lokalisiert sein.

Die Durchfälle bei der akuten Nicotinvergiftung, die Wirkung des Rauchens morgens nüchtern auf die Stuhlentleerung deuten schon auf die besondere Einwirkung des Nicotins auf den Darm hin. Es ist, wie auch früher von vielen Autoren erwähnt, eine feststehende Tatsache, daß Nicotin eine darmtätigkeitsfördernde bzw. hemmende Wirkung ausübt. Die Darmfunktionsstörungen scheinen nach Nicotin noch empfindlicher zu sein als die des Magens. Auch hier offenbart sich die oft entgegengesetzte Wirkung des Nicotins im Sinne einer Diarrhöe oder einer hartnäckigen Obstipation. Diese Eigenart der Wirkung hat zu den bekannten Meinungsverschiedenheiten, ob es sich doch nicht um einen überwiegend psychischen Einfluß des Nicotins auf den Darm handelt, Anlaß gegeben. Wenn man aber die Ansprechbarkeit des vegetativen Nervensystems einzelner Individuen auf Nicotin, Rauchart und Menge usw. in Rechnung setzt, sind diese entgegengesetzten Wirkungen verständlich. Bei dem einen wirkt Nicotin peristaltikanregend, bei dem anderen darntonusverstärkend bis zum Spasmus bzw. Tetanus. Viele verlieren ihre Obstipation nach Rauchabstinenz (KRÄMER). Andere wieder können Durchfälle abwechselnd mit Obstipationen aufweisen (FAVARGER, KÜLBS u. a.). Auch Fälle von sicher festgestellter Colitis (rektoskopisch gesichert) mit Tenesmen, heftigen Spasmen sind von SCHMIEDEN-SCHEELE und KÜLBS beobachtet. KRÄMER macht auf die spastischen Kontraktionen der Sphinkteren (idiopathische Analkrisen) mit Stenosestuhl aufmerksam, die wir an einer Reihe von Fällen bestätigen konnten. HOFSTÄTTER sah diese Angaben über Verdauungsstörungen und Darmstörungen besonders für starkrauchende Frauen zutreffen.

Eng mit diesen Störungen verknüpft sich die Frage nach einem ätiologischen Zusammenhang zwischen Nicotin und Ulcus. FAVARGER, KRÄMER, ORTNER, LUNDAHL, v. BERGMANN, LICKINT, NOAH, FRIEDRICH, BANDEL u. a. haben übermäßigen Nicotinguß als ursächlichen Faktor für die Ulcuse Entstehung gelten lassen. Da Nicotin nach klinischen experimentellen Ergebnissen am Magen sowohl im Sinne der spasmogen-neurogenen (v. BERGMANN), der mechanischen (ASCHOFF und BAUERS) wie der Gastritistheorie (KONJETZNY) wirksam sein kann, geht es nicht an, die Ulcuse Entstehung durch Nicotin durch eine der Ulcuse Theorien allein zu erklären. Wenn KRÄMER, ESSER u. a. im Gegensatz zu v. NOORDEN blutige Ekchymosen, lokale Entzündungen, Erosionen der Magenschleimhaut beschreiben, so konnte einwandfrei ein Ulcus anatomisch-pathologisch am Rauchermagen nie festgestellt werden.

Die Arbeiten von BANDEL und besonders von FRIEDRICH in letzter Zeit haben die Aufmerksamkeit wieder auf die Frage Ulcus und Nicotin gelenkt. BANDEL stellt Vergleiche an zwischen Zunahme des Tabakkonsums (speziell der Zigaretten) und Magengeschwür und fand wie FRIEDRICH bis zum Kriege ein Überwiegen bei den Frauen in der Häufigkeit der Ulcuserkrankung, nach dem Kriege eine Umkehr zuungunsten der Männer.

Tabelle 1.

Jahr	Zigaretten pro Kopf im Jahr (nach BANDEL)	Ulcera auf 1000 Einwohner in Preußen (nach BANDEL)		
		Jahr	Anzahl	
			Männer	Frauen
1906—1909	100	1911—1913	5,12	9,4
1913—1915	266	1914—1916	6,08	9,62
1916—1918	385	1920—1922	15,1	10,7
1928—1930	493	1929	23,5	8,77

FRIEDRICH fand, daß rund 80% (79,9%) seiner männlichen Ulcuskranken starke Raucher waren und inhalierten. Zahlreiche Statistiken stellen eindeutig fest, daß sich die Ulcuskrankheit um das Doppelte vermehrt hat, und zwar speziell die pylorusnahen Ulcera und Duodenalulcera. FRIEDRICH studierte unter anderem besonders den Einfluß des Nicotins auf die Sekretion und Funktion des operierten Magens. Danach beeinflußt Nicotin in „übermäßigen Mengen“ die Sekretion des operierten Magens (Steigerung der Sekretionsmenge und Säurekonzentration, bei Gastro-Enterostomie stärker als beim Magensumpf) und den Ablauf der einzelnen Magenfunktionen, besonders bei Gastro-enterostomie. Er glaubt, daß es sich analog wie beim Experiment der Scheinfütterung in der Ulcusätiologie um einen reflektorischen Wirkungsmechanismus des Nicotingenusses, besonders bei dem gefährlichen Rauchen auf den nüchternen Magen handelt. Wenn man die Motilitäts- und Sekretionsstörungen des Magens durch stärkeres Rauchen, die Gefäßwirkungen des Nicotins auf die Magenschleimhaut, das Ansteigen des Zigarettenkonsums (besonders des Inhalierens) und gleichzeitig das Ansteigen der männlichen Ulcusträger berücksichtigt, ferner den Umstand, daß diese Ulcusträger häufig psychisch labile Menschen und in einem hohen Prozentsatz Raucher sind, dann kann man bei vorsichtiger Beurteilung mit FRIEDRICH, SECHER u. a. sagen, daß Nicotinabusus bei der Entstehung des Ulcus stark begünstigend mitwirkt, und den operativen Erfolg durch Störungen der postoperativen Nachbehandlung in Frage stellt. Mäßiges Rauchen auf den vollen Magen wird als verdauungsfördernd und als nicht schädlich angesehen. STROOMANN und CRAEMER halten ein Ulcus bei jüngeren Leuten durch Nicotinmißbrauch für sichergestellt. CRAEMER und CORINALDI nehmen an, daß starker chronischer Nicotinabusus direkt zur Geschwürsbildung im Magen und Duodenum, in dem Nicotin ausgeschieden werden soll, führen kann. Nach GRAYS zahlreichen Untersuchungen sprachen allerdings nur vegetativ Erregbare auf Tabak subjektiv und objektiv an. Bei Magencarcinom sah er keine Wirkung nach Rauchen; bei Ulcus war die Nüchternsekretion sehr häufig gesteigert und beim Magengesunden war das Verhalten der Sekretion recht verschieden.

Auch einige experimentelle Resultate sind zur Beleuchtung der Probleme dieser klinischen Beobachtungen von Interesse. FRIEDRICH beobachtete an den Präcapillaren der Magenschleimhaut nach Nicotiningaben in die Blutbahn sofort eine deutliche Kontraktion der Capillaren unter nachfolgender Dilatation, ferner stärkere Spasmen der Muskulatur bis zur tetanischen Kontraktion des ganzen Magen-Darms bei Tieren im Gegensatz zu den Kontrolltieren nach mechanischer Berührung. Bei längerer Reizung der Vasoconstrictoren kann es zu Ischämie der Schleimhäute und Nekrose derselben, eventuell zur peptischen Eröffnung der Capillaren mit Blutungen durch Sprengung der peptisch angestauten Capillaren kommen. HAGASHI beschreibt geschwürige Entartung des Magens nach chronischer Nicotivergiftung bei Tieren infolge Vagusreizung.

Den oben dargelegten klinischen Beobachtungen über den Einfluß des Nicotins auf den Magen-Darmkanal liegen zahlreiche experimentelle Untersuchungen an Mensch und Tier zugrunde, die sich auch mit dem Wirkungsmechanismus dieser Vorgänge befassen und für das Verständnis derselben nicht unwichtig sind. WOLFF erhielt durch Nicotineinführung in den Magen die gleiche Hypersekretion wie SKALLER auf hämatogenem Wege durch subcutane Injektionen von Nicotin. In dieser Richtung sind viele Versuche, auch am Menschen nach Rauchen gemacht worden (CRAEMER, FRIEDRICH, WESTERMANN, GRAY u. a.), die erwartete Resultate ergaben. Betreffs der Einwirkung des Nicotins auf die verdauende Kraft des Magens sei an die bereits erwähnten Untersuchungen von SACHETTO, SKALLER, CALCATERRA, SHDAN PUSCHKIN, CRAEMER, RATNER, LICKINT, BOSCO, VASCELLARI, PENNATI u. a. erinnert. Weit umfangreicher sind die Untersuchungen über die Motilitätsstörungen nach Nicotin, und zwar am Darm in situ und im isolierten Zustande. Durch MAGNUS, besonders aber TRENDELENBURG, ferner KRESS, BÖHM, BAYLISS und STARLING u. a. konnten allgemeingültig feststellen, daß nach einer eingangs vorübergehenden Hemmung (je nach Tierspezies) eine Steigerung der normalen Bewegungen des Magen-Darms folgt. Ringmuskeltonus und Peristaltik sowie Längsmuskelkontraktion sind vermehrt. Dann folgen lebhaft pendelbewegungen mit Nachlassen des Tonus und der Peristaltik (TRENDELENBURG). Jedoch sind die Ergebnisse der letzten Jahre in verschiedenen Punkten anscheinend widersprechend. Nach MULINOS bewirken kleine Dosen Nicotin am intakten Tier Lähmung und Stillstand des Darmes mit zeitweiser Tonusverminderung, nach HAMET Hemmung der Motilität und Senkung des Darmtonus, ohne daß die Ganglien des entsprechenden Gebietes einen Einfluß entfalten. DANIELOPOLU und Mitarbeiter beobachteten als Hauptphänomen nach Rauchen einer Zigarre eine Paralyse der Magenbewegungen bis zu 1 Stunde, d. h. solange geraucht wurde, danach ein Stadium erhöhter Peristaltik. Bei kleinen Dosen Anregung der Magenmotilität. SMICI und POPESCO registrierten mittels Sondenball bei Rauchern wie Nichtraucher stets eine Anregung der Dünndarmbewegung, einsetzend mit den ersten Zügen. Atropin hemmte diese Wirkung. Diese Befunde stimmen mit den klinisch-röntgenologischen Beobachtungen überein. Die Unterschiede in den Ergebnissen der einzelnen Autoren liegen wie KATSCH experimentell zeigen konnte, in der Höhe der Nicotindosis und der individuellen Empfindlichkeit.

TRUHART, SEE, VON BASCH, OSER, NASSE u. a. beobachteten diese Erscheinungen auch am Dün- und Dickdarm. Den Angriffspunkt des Nicotins sehen viele Autoren zum Teil die peripheren Sympathicusäste in der Darmwand, zum Teil in der Darmwand allein (bzw. AUERBACHSchen Plexus, DIXON). Durchschneidung des Vagus oder des Splanchnicus hatte keinen Einfluß auf die Nicotinwirkung, wohl aber die Anklebung der Bauchorta oder der betreffenden Darmarterien. Neuerdings konnte BERKSON zeigen, daß bei abgeklemmten Darmgefäßen nach Nicotinzufuhr die Elektrogrammkurve des Darmes gestört war, solange die Zirkulation aufgehoben war. V. BERGMANN, KATSCH und BORCHERS u. a. sahen durch ein experimentell angelegtes Bauchfenster nach subcutanen oder intravenösen hohen Dosen Nicotin neben einer Hemmung eine Anämie des Darmes. — Diese Gefäßreaktionen wurden auch von anderen Autoren (DIXON, FRIEDRICH, GOTSEV u. a.) studiert. Die Splanchnicusgefäße zeigten dabei nach anfänglicher starker Kontraktion eine Dilatation.

Von besonderem Interesse dürften in diesem Zusammenhang die klinisch-therapeutischen Maßnahmen KÖHLERS und seiner Mitarbeiter sein, die durch Injektionen von Nicotin (5—8 mg in 50,0 Aqu. dest.) in das Ganglion coeliacum bei paralytischem Ileus die Darmperistaltik wieder in Gang brachten (in 28 Fällen 19mal). Sie gingen von Beobachtungen an Tierversuchen aus, die eine starke

Peristaltik des gesamten Darmes nach Nicotininjektion in dieser Weise ergaben. Diese Befunde stehen in gewissem Gegensatz zu den Versuchen HERRMANNs, der nach Bepinselung des Splanchnicus mit Nicotin (1 : 60) die darmhemmende Wirkung nicht schwinden sah; denn KÖHLER ging davon aus, daß bei Hemmung des Splanchnicus der Vagotonus noch ausreichen müßte, um die Darmperistaltik in Bewegung zu setzen.

Experimentell wie klinisch werden also je nach dem Grade der Korrelationsstörungen des Sympathicus und Parasympathicus im Bereiche des Magen-Darmkanales und je nach Störung in der Gefäßfunktion die entsprechenden dargelegten Dysfunktionen auftreten.

Es darf also als feststehend angesehen werden, daß diese Magen-Darmstörungen mit ihren subjektiven Symptomen, wie dargelegt, mit Gastritis, oft erheblicher Abmagerung, Obstipation, Colitis nach übermäßigem dauerndem Nicotinguß relativ häufig beobachtet werden, durch klinischen Befund genügend erklärt sind und ätiologisch durch Abstinenz gesichert werden. Vom Standpunkt des Gutachters und Vertrauensarztes aus gesehen, haben diese Störungen eine nicht zu unterschätzende Bedeutung. Die Frage, ob übermäßiger Nicotinguß die Entwicklung (Entstehung) eines Ulcus fördert, muß bejaht werden.

**Tabak und Carcinom des Verdauungstraktes.** Unter diesem Abschnitt soll aus Gründen der Übersicht und Einheitlichkeit auch das Lippencarcinom mit abgehandelt werden. Nach dem großen Material der verschiedenen Zeiten, das HAASE neben eigenen Erfahrungen in seiner eingehenden Abhandlung über Leukoplakie, Lippencarcinom und Zungenkrebs bearbeitet hat, geht hervor, daß der Tabakgenuß in Form des Pfeifen-, Zigarren-, Zigarettenrauchens und Tabakkauens als eine bedeutsame Gelegenheitsursache für die Entstehung der Leukoplakie, des Lippen-, Zungen-, Zahnfleisch- und Wangenkrebses angesehen werden muß. Über die umfassende Literatur hierüber siehe bei HAASE und LICKINT. Eine Reihe von Autoren sehen das Rauchen als die wichtigste Gelegenheitsursache an, anderer dagegen nur in Kombination mit äußeren Reizfaktoren, wie cariöse Zähne, Leukoplakie, Lues, Alkohol usw. In diesem Rahmen kann nur auf die allerwichtigsten Punkte eingegangen werden.

Nach Zusammenstellung von HAASE waren unter einem großen Material von Lippencarcinomen 46% und Zungencarcinomen 46,15% Raucher, bei ersterem vor allem Pfeiffenraucher. Man hat im Rauchen die Gelegenheitsursache zur Entwicklung eines solchen Carcinoms aus folgenden Gründen gesehen: Es werden von Leukoplakie, Lippen-, Zungencarcinom fast nur rauchende Männer befallen. Frauen werden nach HAASE von der Leukoplakie nur in 1,9%, vom Lippencarcinom in 9,93% und vom Zungencarcinom in 11,03% betroffen. Der Sitz des Lippenkrebses beim Raucher ist fast in allen Fällen die Unterlippe, und zwar überwiegend die Stelle, wo das Pfeifenrohr gehalten wird. HUTCHINSON, v. HABERER, WARREN sahen auch häufiger Auftreten von Lippencarcinom bei rauchenden Frauen und KRAFFT, CZERNY sahen ein Zurückgehen des Lippencarcinoms dort, wo auch das Rauchen eingestellt wurde. Im Gegensatz hierzu stehen die Mitteilungen des englischen Gesundheitsministeriums und die Verhältnisse im Orient, wo viele Frauen rauchen. Über statistische Untersuchungen bei Frauen in der Nachkriegszeit in dieser Hinsicht liegen leider keine Erhebungen vor. Es mag hierbei der Umstand mitspielen, daß

Frauen, die eine Disposition zum Carcinom haben, nicht das Alter erreichen, in dem das Lippen- oder Zungencarcinom auftritt (STUTZER, HAASE), sondern vorher zum größten Teil von einem Genital- oder Mammacarcinom befallen werden. Auch der durch das Rauchen bevorzugte Sitz des Krebses bei den einzelnen Raucharten könnte ebenfalls für die erwähnte Annahme sprechen.

Die Leukoplakie des Rauchers, die ebenfalls eine ausgesprochene Männerkrankheit ist (nach HAASE bei Frauen nur in 1,99% vorkommend), die bezüglich ihrer Tabakätiologie durch die Versuche von ROFFO erhärtet ist, gehört in diesen Rahmen, weil sie in ihrer Bedeutung als „Präcancerose“ heute durchweg anerkannt wird (HUTCHINSON, JACOBSON, DARRIER, ORTH, BORST, HOFFENDAHL, SCHÜRCH, LICKINT). LICKINT und PAGET halten dies in analoger Weise auch bei den Raucherflecken für möglich. HAASE hat einen allgemeinen Durchschnitt von 25,9% der Fälle mit Leukoplakie (Leukoplakie der Zunge in 15,74%), die zum Carcinom entarten und sich in nichts von dem Krebs anderer Genese unterscheiden, errechnet. In noch viel höherem Maße soll dies der Fall sein, worauf früher ERB und FOURNIER hingewiesen haben, wenn ein starker Raucher gleichzeitig eine Lues hatte. Die Franzosen prägten deshalb den Ausdruck „Mundkrebs der syphilitischen Raucher“. Daher wird im allgemeinen Luetikern mit Narben und Leukoplakien im Munde vom Rauchen abgeraten.

Ätiologisch kommen für die Leukoplakie und die erwähnten Carcinomarten beim Tabakabusus mechanische, chemische und thermische Einflüsse bzw. Schädigungen in Frage (also kein einheitliches irritierendes Moment). Am wichtigsten scheint nach den bisherigen Ergebnissen wohl der chemische Einfluß zu sein. Es handelt sich hierbei beim Rauchen um gewisse Produkte der unvollkommenen Verbrennung und beim Kauen die in ihrer Zusammensetzung leider meist unbekannt, reizenden Imprägnierungssaucen. HAASE, TERBRÜGGEN und ROFFO lehnen das Nicotin als solches als Reizfaktor für die Entstehung der Leukoplakie und des Carcinoms ab, im Gegensatz zu SCHLEICHER und PHILIPPSON, der alle diese Krebsformen lediglich auf Nicotinschädigung zurückführt („Nicotinkrebs“).

In Analogie des Teerkrebses und zahlreicher experimenteller Untersuchungen über Tabakteerpinselungen (Zusammenfassendes siehe bei SCHÜRCH und WINTERSTEIN), sind es wohl vor allem die teerartigen Produkte, mit den in ihnen enthaltenen Pyridinbasen (HAASE), die beim Rauchprozeß entstehen und die für die Bildung von Leukoplakie und Carcinom in Frage kommen. Diese Substanzen entstehen aber zum Teil aus der Zerstörung des Nicotins und damit wäre das Nicotin als mittelbarer Faktor bei diesen Vorgängen (FREUND-KAMINER, ROFFO) anzusehen. Andere sehen in der Carbolsäure (NEDOPIL u. a.),  $\text{NH}_3$ , Blausäure (VOGEL, REISCHAUER), Methylalkohol (NEUBERG), Formaldehyd ebenfalls Faktoren für die Krebsentstehung. ROFFO hat durch Tabak- und Teerpinselungen experimentell Krebs erzeugen können, und zwar mit einer wäßrigen Lösung des Verbrennungsrauches des Tabaks, in dem nach ihm als wirksame Substanzen essentielle Öle, Pyridine, empyrheumatische Substanzen, ferner Kal. carbon., bicarbon. und nitric. enthalten sind (vgl. auch SCHÜRCH und WINTERSTEIN und LÜ-FU-HUA). Nach BLUMENTHAL kann der chemische Reiz auch auf dem Wege der Zirkulation an eine entfernte, krebsempfindliche Stelle getragen werden. Allerdings gehören hierzu noch entsprechende biologische Faktoren.

Für das mechanische Moment als zweitwichtigsten Faktor im oben erwähnten Sinne spricht der Sitz des Lippen-, zum Teil auch Zungencarcinoms. Dieses Moment tritt aber meist nur in Verbindung mit dem chemischen Faktor auf. Beim Lippencarcinom spielt dieses mechanische Moment die wesentlichste Rolle. Es liegen hierüber genügend Beobachtungen vor. Andere Schädlichkeiten können sich dabei natürlich bei krebsdisponierten Rauchern mit hinzugesellen (HAASE).

Zu diesen chemischen, mechanischen Irritationsmomenten tritt an dritter Stelle das thermische. Die Temperatur der Glimmzone bei Zigarren beträgt 300—500°, bei Zigaretten 100—300°. Mit Heranrücken der Glimmzone an den Mund beim Rauchen wird der Rauch, der zum Munde gelangt, immer heißer; so hat z. B. bei der Zigarette der Rauch am Ende derselben eine Temperatur von nahezu 65° (LICKINT). Dies stellt einen nennenswerten thermischen Reiz dar. Ähnlich ist es bei der kurzen Pfeife; HAASE u. a. glauben, daß das Rauchen aus der kurzen Pfeife am schädlichsten ist, obgleich auch Lippen- und Zungencarcinome bei Zigaretten- und Zigarrenrauchern beobachtet wurden. Beim Pfeifenrauchen überwiegt das Lippencarcinom, bei der Zungenkrebsentstehung ist Pfeifen-, Zigarren-, Zigarettenrauchen gleichmäßig zu werten, während das Tabakkauen hier seltener, dafür aber für das Wangenschleimhautcarcinom um so häufiger in Frage kommt.

Das Carcinom der Speiseröhre und des Magens kommt beim Manne erfahrungsgemäß ebenfalls häufiger vor als bei der Frau, und seine ätiologische Entstehung, besonders das der Speiseröhre auf dem Boden einer chronischen Raucherösophagitis bzw. Gastritis (ROSENHEIM, CRÉPIN, MERKEL, LÜDIN, FLEINER) wird im Zusammenhang mit dem Tabakgenuß erwogen und vermutet (LICKINT u. a.). Der Auffassung PHILIPPSONS u. a. über ätiologischen Zusammenhang zwischen Nicotin, Darm und Rectumcarcinom kann in keiner Weise beigepflichtet werden.

Von Interesse mögen hierbei die Resultate von SCHÜRCH und WINTERSTEIN aus letzter Zeit sein, die ergaben, daß Tabakteer auf Haut und Schleimhäute bei Tieren allein und in Verbindung mit mechanischen, thermischen Schädigungen kein Carcinom erzeugte. (Auch nach Zerlegen des Tabakteers in verschiedene Fraktionen nicht. Nach ihnen enthält der Tabakteer keine polycyclischen Kohlenwasserstoffe.) Erst beim „allgemein“-geschädigten Tier durch Steinkohlenteer und Cholesterinzufuhr gelingt es, durch Tabakteer ein Carcinom zu erzeugen. Sie bestätigen also in Übereinstimmung mit anderen Autoren, daß im Experiment der Tabakteer erst bei bestehender Disposition eine Gelegenheitsursache für die Carcinomentstehung ist.

Zusammenfassend wäre zu sagen: daß das Rauchen und Tabakkauen neben anderen äußeren Faktoren bei entsprechender vorhandener Disposition eine nicht zu unterschätzende Gelegenheitsursache für die Entstehung der Leukoplakie des Lippen-, Zungen-, Zahnfleisch- und Wangenschleimhautcarcinoms anzusehen ist.

### 3. Nicotinwirkungen auf Leber und Milz.

Über Zusammenhänge zwischen Nicotinguß bzw. Abusus und Störungen und Veränderungen an Leber und Milz ist nur wenig bekannt. Es ist nahelegend, daß die Leber als Hauptentgiftungsorgan des Nicotins in vereinzelt Fällen durch diese Inanspruchnahme in Mitleidenschaft gezogen werden kann. GAUTRELE, GY, v. NOORDEN, KELLOW, LICKINT u. a. halten einen ätiologischen

Zusammenhang zwischen Nicotin und Lebercirrhose für möglich. GUILLEAUN und GY haben eine Lebercirrhose mit Nicotin im Tierexperiment angeblich erzeugt. KÜLBS sah nach Abusus bei 40—50jährigen Männern cholelithiasis-ähnliche Anfälle mit Lebervergrößerung, die nach Abstinenz zurückgingen und die er zum Teil auf Spasmen der Gallenblase zurückführte. GENKIN und Mitarbeiter vermuten ebenfalls eine Lebervergrößerung nach Nicotin bei einigen ihrer Fälle. SCHWEINITZ und EDSALL sahen bei 7 Tabakamblyopiekranken 3mal eine Lebervergrößerung mit Urobilinurie als sekundäre Folge des gestörten Verdauungsapparates auf die Leber. Auch CRAEMER erinnert an diese Erscheinungen und Leberschmerzen mit nervösen „Leberkoliken“ bei Rauchern.

LAUTENBACH, DIXON und LEE fanden in ihren Versuchen eine nicotinzerstörende Komponente im Leberextrakt, die WENUSCH an der frischen Leber nicht bestätigen konnte. Allerdings sprechen die Untersuchungen von BIBEL, ESSEX und MANN an hepatektomierten Tieren dafür, daß die Leber einen Teil des Nicotins zerstört, wenigstens die Blutdruckwirksamkeit des Nicotins herabsetzt bzw. aufhebt. DIXON und LEE gewannen durch Destillation Nicotin aus der Leber zurück. Normale und entmilzte Frösche erholten sich nach Nicotinvergiftung rascher als hepatektomierte. Die Galleausscheidung wurde experimentell durch Nicotin nicht verändert (ADACHI). Sicherer ist also über die Einwirkung des Nicotins auf die Leber kaum bekannt, ebensowenig wie auf die Milz. Es sind hier weitere aufklärende Arbeiten notwendig. Wir wissen lediglich, daß die Milzgefäße und Milz (CREA) sich nach Nicotinzufuhr stark kontrahieren und später dilatieren (GOTSEV, HERRMANN). Über eine entgiftende Rolle der Milz ist nichts bekannt. Auch über das Pankreas, soweit es nicht als innersekretorisches Organ in Frage kommt, ist nichts Sicherer erkannt. CRAEMER erwähnt lediglich das Vorkommen einer chronischen Pankreatitis mit heftigen Schmerzen im Leibe, Abmagerung und Fettstühlen und vermutet als Ursache eine Nicotinschädigung, hervorgerufen durch Zirkulationsstörungen im Bereiche der Arteria pancreatica.

#### 4. Harnorgane (Niere, Harnleiter, Blase).

Wohl als erster beobachtete JAKOBY bei einem starken Raucher leichte Eiweißausscheidungen, die sich nach Abstinenz verloren. Er nahm als Ursache eine direkte Reizung der Nieren durch das ausgeschiedene Nicotin an. In demselben ätiologischen Sinne berichtet STERN über eine transitorische Glykosurie, die im allgemeinen häufiger beobachtet wird. Beide Autoren vermuten neben der Nicotinwirkung auch eine solche des Kohlenoxyds. Nach PAWINSKI soll Nicotin auch bei der Entstehung der Nierengefäßsklerose eine Rolle spielen. Solche Fälle mit transitorischer Albuminurie oder Glykosurie, zum Teil auch mit geringfügigem Erythrocytenbefund im Sediment wurden immer wieder bei schweren Rauchern beobachtet, besonders bei der akuten Nicotinvergiftung (JOOS und WOLF, in einem Falle 2,4% Zucker, KNACK u. a.).

Wir haben klinisch feststellen können, daß starkes Rauchen oder Inhalieren von 1—2 Zigaretten genügt, um bei Fällen von Herdnephritis oder abheilender Nephritis eine stärkere Albuminurie oder Verschlechterung des Sedimentbefundes hervorzurufen. Es ist anzunehmen, daß besonders die Nierengefäße der geschädigten Niere sehr empfindlich gegen Nicotin sind. Ob noch andere Produkte des Tabakrauches auf die Nieren wirksam sind, ist unbekannt.

GOTSEV sah im Experiment eine Volumenverkleinerung, später Vergrößerung der Nieren nach Nicotin. ROMAN und KUSCHNIR fanden nach Nicotin eine Verengerung der Nierengefäße von 40% gegenüber 5% nach Adrenalin beim gesunden Tier und beim chronisch vergifteten 22% gegenüber 17%. BUN-ICHI, HASAMA u. a. stellten Veränderungen bzw. gänzlichliches Aufhören der elektrischen Vorgänge (Ströme) am Harnleiter nach Nicotin fest und zum Teil eine Beschleunigung und Verstärkung der Harnleiterperistaltik bis zu 81%. Interessant sind aus letzter Zeit die Untersuchungen von WENUSCH und SCHÖLLER in diesem Rahmen. Beide fanden bei Nichtrauchern einen deutlich diuretischen, bei starken Rauchern (Inhalieren) nur einen geringfügigen diuretischen Effekt. Diese Wirkung kann man sich entweder über die erregende bzw. lähmende Wirkung des Nicotins auf die Nierengefäße oder über den Weg einer Schilddrüsen- bzw. Hypophysenwirkung im Sinne der funktionellen Oligurie CURSCHMANN'S erklären. Auf die Blase wurden Wirkungen beobachtet, wie größere Reizbarkeit, z. B. bei stark rauchenden Frauen (HOFSTÄTTER). Experimentell ist die spastische Wirkung des Nicotins auf die Blasenmuskulatur bekannt. Die angeblich experimentell hervorgerufenen Neubildungen durch Tabak in der Blase (lokale Einwirkung) sind noch nicht spruchreif.

### 5. Wirkungen und Schädigungen des Nicotins auf die Atmungsorgane.

Bei der Beurteilung der Einwirkung und Schädigung des Tabakrauchens bzw. des Nikotins und Tabakstaubes auf die Atmungsorgane sind auch die Arbeiter der Tabakindustrie und bis zu einem gewissen Grade die Menschen, die passiv dem Tabakrauch ausgesetzt sind, zu berücksichtigen. Bei den letzteren kann es sich nur um einen graduellen Schädigungsunterschied handeln (NEUSTÄTTER, v. FRANKL-HOCHWART u. a.). Es herrscht heute kein Zweifel mehr darüber, daß bei diesen Gruppen die chronische Rauch- bzw. Tabakstaubeinwirkung recht häufig ein Katarrh der oberen Luftwege (Rhinitis, Pharyngitis, Laryngitis, Tracheitis) auslöst und unterhält, der zuweilen auch zur hartnäckigen chronischen Bronchitis führt, besonders wenn, wie dies bei den meisten Rauchern von Zigaretten der Fall ist, „inhaliert wird“ (BRESSLER, KÜLBS, FÜRBRINGER, KRÜGER, ROSTOSKI und SAUPE, GROSS, KAFEMANN, LICKINT, HOFSTÄTTER, CLOETTA, v. MÜLLER und BERGHAUS, KÖLSCH u. a.). NOWIKOW sah ebenso wie andere bei Tabakarbeitern in den ersten Jahren hypertrophische Prozesse in Nase, Rachen und Kehlkopf, die später zu atrophischen Katarrhen führten und die bei rauchenden Tabakarbeitern häufiger auftraten. Im Alter soll auch eine Förderung des Emphysems durch Nicotin erfolgen. LANDE u. a. bestätigen diese Angaben. Er glaubt, daß durch Aufenthalt in den Räumen der Tabakbetriebe auch eine hemmende Wirkung auf die Rückbildung der adenoiden Vegetationen ausgeübt werde und spricht von „professionellen Leiden“. KRÜGER, ROSTOSKI und SAUPE fanden bei der Hälfte ihrer untersuchten Tabakarbeiter Klagen über Husten. Nach GROSS soll bei den Tabakarbeitern später eine Gewöhnung an diese anfänglichen Katarrhe eintreten. KÜLBS hat an einem großen klinischen und Gutachtenmaterial durch lange Jahre hindurch diese Katarrhe der oberen Luftwege in großer Häufigkeit immer wieder beobachten können. HILDEBRANDT fand bei seinen Untersuchungen über die Lungenauskultation bei Lungenrauchern entweder das Bild der chronischen Bronchitis, des Bronchospasmus oder der Bronchiektasen. Daß neben dem Nicotin auch noch Nebenprodukte des Tabakrauches, wie Phenolkörper, Pyridinbasen, vor allem Ammoniak und die teerigen Produkte schädigend und reizend auf die Schleimhäute einwirken, ist sichergestellt.

Nach LEHMANN ist Pyridin gleichgültig, aber  $\text{NH}_3$  stark reizend. Nach LIP-SCHÜTZ soll  $\text{NH}_3$  auch die Schleimhäute und das Lungenepithel (beim Inhalieren)

durchdringen. Neuerdings beobachteten WALLACE und OSBORNE, daß Glycerin im Zigarettentabak die Ursache mancher Reizerscheinungen auf die Schleimhäute ist und daß nach Ersatz desselben durch andere Mittel bei Mensch und Tier keine Reizerscheinungen mehr auftreten.

Auch Wirkungen des Nicotins bzw. Rauchens auf die Atmung und den Atmungsmechanismus selbst sind immer wieder beschrieben worden, z. B. eine dem CHEYNE-STOKESSchen Atmen analoge Form (FONSSARD), Verlangsamung der Atmung mit Pausen bis zu 79 Sekunden (PICK und HOFSTÄTTER, ersterer glaubt dabei an Blausäurewirkung und Nicotinwirkung auf das Atemzentrum). MERCIER und DELFAUT sahen CHEYNE-STOKESSches Atmen nach suboccipital injiziertem Nicotin. Oder es werden Veränderungen, wie Abflachung der Atmung (JOOS und WOLF), kurzes, kleines Inspirium und lang anhaltendes Expirium (SCHMIDT) oder steigende Atemnot mit Lähmung des Atemzentrums (KRATZ, bei akuter tödlicher Vergiftung mit nicotinhaltenen Mitteln) angeführt.

Zahlreiche Experimente von FRANKE und THOMAS an Tieren konnten neuerdings feststellen, daß ein Erhalten des Lebens bei tödlicher Nicotindosis nur dann möglich war, wenn bei genügend intaktem Kreislauf eine künstliche Atmung so lange gemacht wurde, bis die Lähmungserscheinungen der Atemmuskulatur vorüber waren (auch bei Atmungsstillstand). Diese Atmungsstörungen wurden ebenfalls experimentell zu ergründen versucht. Nach ESSER wird die Atmung anfangs beschleunigt, später verlangsamt bis zum Stillstand (nach Nicotinvergiftung), dabei fanden sich öfters Degenerationserscheinungen im Nervus vagus. Auch nach Einblasen von Tabakrauch in die Trachea kam es zu ähnlichen Vergiftungserscheinungen (DOBZANSKI). Oftmals tritt bei Tier und Mensch beim Einblasen von Rauch in die Nase eine Apnoe (Schutzreflex) ein (MILOVANOVITSCH und PLAVCHITCH), die HEYMANNs als unmittelbare reflektorische Erregung des Atemzentrums ansehen. Diese Apnoe nach Nicotininjektion ist nach GOLD und MODELL zentral bedingt und führt zum Erlöschen der Phrenicusströme, während der Atemstillstand nach tödlicher Dosis peripher verursacht sein soll. Aus den großen Versuchsreihen von FRANKE und THOMAS, die sich mit der Todesursache bei der akuten Nicotinvergiftung befaßt, ergibt sich ebenfalls, daß der Tod dabei durch Atemlähmung erfolgt (Atemmangel), aber nicht durch Lähmung des Atem- oder Vasomotorenzentrums, sondern wahrscheinlich durch die des neuro-muskulären Mechanismus der Atemmuskulatur. Beim Menschen muß aus den Beobachtungen bei akuter Nicotinvergiftung in der Hauptsache eine zentrale Wirkung auf das Atemzentrum angenommen werden. Erwähnenswert sind noch die Versuche von HEYMANNs, die eine Wirkung des Nicotins auf die Atmung (Hyperventilation) als Reflexwirkung durch Einfluß des Nicotins auf den sensiblen Apparat des Carotissinus ansehen. Auf die Lungengefäße selbst sollen nach DIXON und HOYLE Nicotin nur schwach bzw. unmittelbar einwirken.

Neben diesen Atmungsstörungen berichtet LICKINT von einigen Fällen, bei denen sehr wahrscheinlich die Nebenprodukte des Tabakrauches ( $\text{NH}_3$ , Brenzöle) durch Wirkung auf die oberflächlichen Gefäße der Schleimhäute in Bronchien und Trachea bei starken Raucherkatarrhen zu vorübergehenden Hämoptysen geführt haben. Jedoch dürften solche Fälle selten sein.

Von gewissem Interesse ist auch die Frage über den etwaigen Zusammenhang zwischen Rauchen und Kehlkopf- und Lungencarcinom. Das Kehlkopfcarcinom soll wie das Lippen-Zungencarcinom beim Manne entschieden häufiger auftreten als bei der Frau (CHIARI, JUNGHANNs). Besonders sollen Raucher betroffen werden (MARTIN, LUPLINSKI, EULENBURG, KANGGIESSER, SCHMIDT, FÜRBRINGER, SCHERCH, PHILLIPSON, YUNG, RUSELL, BROWALEE und COLLIS u. a.). FISCHER-WASELS hat kürzlich darauf aufmerksam gemacht, daß bei den Entstehungsbedingungen des Lungencarcinoms auch an Nicotin (Rauchen) gedacht werden müßte, besonders an die Verstärkung der Carcinombereitschaft durch Nicotin. LICKINT fand das Bronchialcarcinom beim Manne fünfmal

häufiger auftreten nach seinen Zusammenstellungen als bei Frauen. Es sollen dabei Berufe, wie Kellner, Gastwirte nach Ansichten früherer Autoren erhöht gefährdet sein. FERRARI glaubt, daß die Verwendung der Tabakrippen mit ihren holzigen Bestandteilen und der damit verbundenen erhöhten Teerproduktenentstehung beim Rauchen eine ätiologisch wichtige Ursache für die Entstehung des Lungencarcinoms ist. Nach den experimentellen Ergebnissen spielen nach NALLY u. a. die Teerprodukte und  $\text{NH}_3$  neben Nicotin die wesentliche Rolle. Die Versuche von CAMPBELL in letzter Zeit mit Tabakrauch und Teersubstanz gleichzeitig ergaben, daß allerdings nur der Teerstaub zu einer beträchtlichen Steigerung der Zahl der Lungentumoren bei Tieren führen kann.

FLECKSEDER stellte bei seinen Fällen mit Bronchialcarcinom (davon 85% Männer) fest, daß 94% davon Raucher, davon wieder 68,5% starke Raucher waren. Man darf sagen, daß das Tabakrauchen, wenn auch nicht häufig, so doch zu den Entstehungsursachen des Kehlkopf- und Bronchial-Lungencarcinoms bei entsprechender Disposition gehört. Besonders der starke Anstieg des Zigarettenkonsums und die Zunahme des Inhalierens ließen an einen Zusammenhang wie eben dargelegt denken (LICKINT).

Daß sich die Einwirkungen und Schädigungen des Tabakrauchens, wie sie eingangs erwähnt wurden, auf bereits beschädigte Atmungsorgane noch ungünstiger auswirken, bedarf keiner Erörterung, speziell nicht bei Lungen- und Kehlkopftuberkulose. Trotzdem finden sich relativ viele Raucher unter den Tuberkulösen. LICKINT und HOFSTÄTTER glauben sogar, daß unter Umständen das frühzeitige Rauchen eine gewisse Disposition für den Tuberkuloseinfekt schaffen kann. Genügende Anhaltspunkte hierüber liegen nicht vor.

WRIGHT fand den Tuberkulose-Opsininindex im Blute bei Rauchern vermindert. ASHER sah in seinen Tierversuchen eine begünstigende Wirkung des Tabakrauches auf die experimentelle Tuberkulose bei Tieren.

Praktisch und vom hygienischen Standpunkte aus wichtig ist die Klärung der Frage der Tabakstaublunge und Tuberkulose bei Tabakarbeitern. Der Tabakstaub, der bei der Verarbeitung des Tabaks in den verschiedenen Abteilungen beim „Aufreißen“, Ausschütten, Mischen, Stampfen, Mahlen des Tabaks oder an der Zigarettenmaschine usw. entsteht, wird angeschuldigt, neben Störungen am Kreislaufsystem, Verdauungsapparat, Nervensystem, den oberen Luftwegen eine Tabakstaublunge (Pneumokoniose) und Tuberkulose zu verursachen. Dieser Tabakstaub, der zum organischen, vegetabilischen Staub gerechnet wird, besteht aus Blatttrümmern und Erdstaub (Tabakrippen, Blatteile einschließlich Drüsen- und Gliedhaare, Rippengefäße, Rundzellen mit Calciumoxalateinlagerungen). Verschiedene Autoren fanden verschiedene Mengen Tabakstaub im Kubikmeter je nach Arbeitsort im Betriebe (HEUKE, AHRENS, HESSE u. a.). Der Tabakstaub enthält nach LEHMANN und BURSTEIN 1—2% Nicotin, nach anderen 0,6—0,76% Nicotin. Wesentlich ist, daß LEHMANN und BURSTEIN beim getrockneten Tabak auch ohne Erwärmung ein Übergehen von Nicotin in die Luft der Tabakindustrierräume feststellen konnten. Nach BURSTEIN sollen die Körpersäfte das Nicotin des eingeatmeten Tabakstaubes zu 60% das im Verdauungskanal gelangende zu 85% alkalisieren. Die Nicotinwirkung des eingeatmeten Tabakstaubes ist nach ihm stärker als die des Tabakrauches. 30 mg des eingeatmeten Tabakstaubes sollen der Nicotinwirkung einer gerauchten Zigarette entsprechen.

Nach den bisherigen Ergebnissen kommt man zu dem Resultat, daß es im Tabakgewerbe eine Staublunge so gut wie überhaupt nicht gibt. Die Untersuchungen von MÜLLER und BERGHAUS, KÖLSCH, LANDIS, SCHMIDT, KRÜGER, ROSTOSKI und SAUPE und die Silicosekonferenz 1930 in Johannesburg bestätigten dies. KRÜGER, ROSTOSKI und SAUPE haben einen einwandfreien Fall nicht finden können, und leichteste Formen von Pneumokoniose bei einigen Fällen halten sie für sehr fraglich, da diese eher für eine chronische Bronchitis sprechen. Es ist einwandfrei festgestellt, daß Tabakstaub Luftröhrenkatarrh und später Atrophie der Bronchialschleimhaut zur Folge haben kann, aber niemals eine Fibrose wie bei der Steinstaublunge.

Rein theoretisch wäre dies bei ungarischem Tabakstaub denkbar, da er reichlich Kieselsäure enthält.

Auch pathologisch-anatomisch ist kein einwandfreier, sicherer Fall von Tabakstaublunge bekannt. Das anatomische Bild der Tabaklunge, wie es von ZENKER beschrieben wurde, ist seitdem nicht mehr beobachtet worden. Erwähnenswert in diesem Rahmen sind noch die experimentellen Untersuchungen an Tieren von JÖTTEN-KORTMANN mit Tabakstaubeinatmungen Monate hindurch. In den Lungen sollen sich geringe pneumokoniotische Prozesse ohne Zerstörung des elastischen Gewebes und ohne stärkere tuberkulosefördernde Wirkung gefunden haben.

Über den Zusammenhang zwischen Lungentuberkulose und Tabakarbeit bestanden schon früher recht verschiedene Meinungen. Einige sahen in der Tuberkulose die „Gewerbekrankheit“ der Tabakarbeiter, andere erblickten dagegen in dem Aufenthalt in den Arbeitssälen der Tabakfabriken ein Heilmittel gegen die Schwindsucht (RUEFF. Hierüber siehe bei BRESSLER.)

Daß tatsächlich nach zahlreichen Untersuchungen die Tuberkulosemorbidity und -mortalität (die sich seit 1900 gebessert hat) bei den Tabakarbeitern größer ist als bei den anderen Bevölkerungsschichten, besonders in Baden, ist richtig. Dies legte BRAUER hauptsächlich der Beschäftigung und ihrer gewerblichen Schädigung zur Last. Aber die neueren Untersuchungen und Angaben von LEHMANN, DÖRNER, HOLTZMANN, THIELE-VARELL, BEINTKER, v. MÜLLER und BERGHAUS, KRÜGER, ROSTOSKI und SAUPE, GROSS, BOESCHTSCHESKY, ZAPOTOZEZ, MALOJCIC ergeben eindeutig, daß schlechte wirtschaftliche und hygienische Verhältnisse, körperliche Minderwertigkeit, erhöhte Frauenarbeit bereits vorheriges Erkranktsein an Lungentuberkulose, familiäre Disposition der Tuberkulose (Infektionsquelle vielfach in der Familie) und leichtere gegenseitige Ansteckungsmöglichkeit bei offener Tuberkulose in den Betrieben) die Ursachen dieser erhöhten Erkrankung und Mortalität an Lungentuberkulose in einzelnen Bezirken sind. In Baden war z. B. die erhöhte Tuberkulosesterblichkeit bereits vor der Einführung der Tabakindustrie nachweisbar. Bei der Lungentuberkulose der Tabakarbeiter handelt es sich bei einer Reihe von Autoren fast durchweg um inaktive, vernarbte, nicht ausgebreitete Prozesse. Die Tabakarbeiter als solche soll demnach weder eine Begünstigung der Entstehung, der Ausbreitung noch eine Verschlimmerung der Lungentuberkulose verursachen (v. MÜLLER und BERGHAUS, KRÜGER, ROSTOSKI und SAUPE, GROSS, ZAPOTOZEZ u. a.). Eine Auswahl der Tabakarbeiter auf Grund ärztlicher Untersuchung vor Einstellung in den Betrieb und während der Beschäftigungszeit würde hier eine Änderung der Statistik herbeiführen.

GROSS, KÖLSCH u. a. lehnen es ab, diese Erkrankungen bei Tabakarbeitern in die Gruppe der entschädigungspflichtigen Berufskrankheiten mit einzu-beziehen, im Gegensatz zu LICKINT u. a., die sich für die Anerkennung gewisser Tabakstaubschädigungen als Berufskrankheiten im Sinne der R.V.O. über die Ausdehnung der Unfallversicherung auf Berufskrankheiten einsetzen. GROSS hält überhaupt eine Schädigung durch Arbeit in der Tabakfabrik, ohne zu rauchen für praktisch nicht nennenswert. Es wäre unseres Erachtens zum Teil recht schwierig, gerade bei Nicotin- und Tabakstaubschädigungen objektiv genaue Grenzen zu ziehen gegenüber anderen vorhandenen Schädigungen. Dieser Frage (Berufsschädigung) wird man erst näher treten können, wenn man das Material sämtlicher Tabakbetriebe, auch das der Heimindustrie, klinisch wie anamnestisch genau erfaßt und durch etliche Jahre beobachtet hat, wie es z. B. BORSCHTSCHESKY bei einem kleinen Material erprobt hat.

Um auf Schwierigkeiten, die sich vielleicht nach Anerkenntnis durch die Berufsgenossenschaft ergeben könnten, abgesehen von der Diagnose, hinzu-deuten, sollen einige Versuche der Selbstschädigung durch Nicotin und Tabak angeführt werden. Das Verschlucken von Tabakrauch, Tabak bei Soldaten als Kunstgriff (STOKES), um durch entsprechende Herzbefunde vom Dienste frei zu kommen, war in früherer Zeit und während des Krieges in verschiedenen Ländern bekannt. HOFSTÄTTER beobachtete Conjunctiviten bei Soldaten durch Einträufeln von Tabaksaft ins Auge, PICK berichtet von tripperähnlichen Erscheinungen nach Einführen von Tabaksaft in die Harnröhre. LUNDHAL, DEACON beschreiben, daß Soldaten durch Einlegen von Tabakblättern in die Achselhöhlen schwere Exantheme hervorriefen. Eine rezidivierende Otitis media wurde durch Einführen von Watte mit pulverisiertem Tabak ins Ohr erzeugt (IMHOFER). WACHTEL klärte einen Fall auf, bei dem eine abgeheilte Bleivergiftung durch Verschlucken von Tabak, der im Stuhl nachgewiesen wurde, vortäuschte.

## 6. Wirkungen und Schädigungen des Nicotins auf das Nervensystem.

Wie aus dem pharmakologischen Teil der vorhergehenden Kapitel hervor-geht, hat Nicotin eine wichtige Bedeutung sowohl für das autonome, vegetative wie auch für das übrige Nervensystem. Man darf nicht vergessen, daß Nicotin ein ausgesprochenes „Nervengift“ ist und die Störungen an Herz- und Gefäß-system, Magen-Darmkanal, Sinnesorganen usw. beruhen zum größten Teil auf den Einwirkungen des Nicotins über das vegetative Nervensystem. Die Störungen und Schädigungen treffen den Raucher wie den Tabakfabrikarbeiter und in geringem Maße auch den dem Tabakrauch ausgesetzten Nichtraucher. Gift-wirkungen des Nicotins nervöser Art abzulehnen, wie es einige Autoren ver-suchten, geht heute nicht mehr an. Bei den akuten chronischen Intoxikationen zeigen sich Erscheinungen am Nervensystem, die dies bestätigen, gleich, über welchen Wirkungsmechanismus diese Störungen zustande kommen, ob durch direkte Wirkung auf die verschiedenen Nervenzellen, auf die Synapsen des vegetativen Nervensystems oder sekundär über eine Gefäßwirkung. Frauen sollen im allgemeinen von diesen nervösen Beschwerden und Störungen durch Nicotinabusus leichter und häufiger betroffen werden (HOFSTÄTTER, KÜLBS) als Männer, bei denen häufiger Herzbeschwerden auftreten. Auch früher befaßte man sich näher mit diesen Fragen und in der eingehenden und klassischen Arbeit von v. FRANKL-HOCHWART und der Abhandlung von BRESSLER sind zusammen-

fassend die Ergebnisse bis dahin anschaulich niedergelegt. Wenn auch dabei in Rechnung zu ziehen ist, daß man manche Fälle von Lues in Ermangelung serum- und liquordiagnostischer Methoden nicht einwandfrei und sicher abzutrennen vermochte, so sind doch eine Reihe von Beobachtungen auch heute noch gültig. Allerdings stehen die Psychiater der Nicotinpsychose, dem Tabakdelirium mit Halluzinationen, Bilder, die KJELLBERG, SAULLUS, PEL u. a. zu schaffen suchten, Entstehung asozialer Gesinnung und verbrecherische Neigung durch chronischen Nicotinabusus (BONNE) mit Zurückhaltung und Skepsis gegenüber. Aber in Anlehnung an Beobachtungen von hemiplegieartigen Zuständen nach Nicotin an die Kohlenoxydeinwirkung auf das Zentralnervensystem, die bereits JAKOBY als Ursache vorübergehender Geistesstörungen beim Rauchen ansah, und die Beeinträchtigung der geistigen Leistungsfähigkeit durch stärkere Nicotindosen, ferner in Berücksichtigung der zentralen Wirkung des reinen Nicotins, wie des Tabakrauchens mit Gedächtnisschwäche, Bewußtseinsstörungen, Schlafstörungen, wäre theoretisch in geeigneten Fällen eine solche psychische Störung möglich. LOHDE nimmt ganz richtig an, daß der Tabakabusus Nervosität hervorrufen kann, daß aber erfahrungsgemäß gerade viele Neurastheniker rauchen, um sich zu beruhigen. Daß bei neurasthenischen, psychopathischen Menschen, besonders bei neuropathischen Frauen, vielfach Stimmungsanomalien, hypochondrische, depressive Zustände, Angstzustände (HOFSTÄTTER) usw. an sich schon vorliegen ohne Nicotinabusus, braucht nicht betont zu werden. Nicotinabusus kann aber diese Zustände ungünstig beeinflussen und sie verstärken. Je nach ungünstigem Zusammentreffen von Tabakmißbrauch mit entsprechenden neurasthenischen psychopathischen Zuständen (vielleicht in besonderem Maße bei vegetativ Stigmatisierten) kann dann eine Art Nicotinpsychose vorgetäuscht werden. Hier irgendwelche Grenzen zu ziehen, ist fast unmöglich und retrospektiv kann auch hier die Abstinenz allein Klärung bringen. v. FRANKL-HOCHWART teilte in seiner Darstellung diese Art von Nicotingeschädigten in cerebrale Typen mit allgemeinen und Herdsymptomen, in spinale-periphere Typen und in solche mit nervösen Affektionen der inneren Organe ein. Diese Einteilung läßt sich zum Teil auch jetzt noch aufrecht erhalten.

**Allgemeine Symptome.** Zu den konstantesten und häufigsten Symptomen gehören die Kopfschmerzen, die auch beim mäßigen Zigarettenraucher auftreten können, zum Teil diffuser Art sind, zum Teil in der Schläfen-, Nacken- und Stirngegend lokalisiert sein können, oder bei Frauen und Mädchen halbseitig auftretend gelegentlich an Migräne erinnern (v. FRANKL-HOCHWART, HOFSTÄTTER, NEIDING, KÜLBS). Bei Frauen kann eine Migräne erheblich durch Nicotin verschlimmert werden. (Nach KELLER sollen Reflexe von den Trigeminasästen der Nasenschleimhaut zu denen der Dura gehen, ähnlich wie die reflektorische allgemeine Erregung auf die vasomotorischen Nerven der Kranzadern besonders bei Frauen überschlagen können.) Zu diesen Kopfschmerzen treten häufig: Blässe des Gesichtes, Blutandrang nach dem Kopf und Schwindel mit Flimmern vor den Augen oder Kopfsausen und Schlafstörung, ferner allgemeine nervöse Übererregbarkeit und Reizbarkeit, Neigung zu Schweißausbrüchen, vorübergehende Depressionszustände, Verstimmungen, Somnolenz, Angstgefühle, Gedächtnisschwäche, erschwerte Aperzeption, bei schweren Vergiftungen, besonders der akuten Bewußtseinsstörungen mit bulbär bedingtem

Erbrechen und Bradykardie. Bei der akuten Nicotinvergiftung, wo die zentrale Nicotinwirkung vorherrscht, verbunden mit tonisch-klonischen Krämpfen und eventuell Delirien (nach reinem Nicotin) und bei Selbstversuchen (LESCHKE) kamen diese Erscheinungen ebenfalls zum Ausdruck, so daß man annehmen darf, daß bei diesen nervösen Störungen Nicotin der hauptwirksame Faktor ist. Daß daneben bei Zigarettenrauchern, die inhalieren, auch eine CO-Wirkung mitspielt (Mischintoxikation, RÜHL und LIN), wäre denkbar. Es ist nicht genügend ergründet, ob Nicotin neben den sympathischen Ganglien des Mittelhirns (LESCHKE) auch die Nerven-elemente des Mittelhirns, der Brücke und des verlängerten Markes reflektorisch erregt.

Neben den eben dargelegten Symptomen können auch in selteneren Fällen Herdsymptome wie: motorische, bzw. sensorische Aphasie und Krämpfe, Hemiparästhesien auftreten. v. FRANKL-HOCHWART beobachtete 2 einwandfreie Fälle mit Reizerscheinungen meningealen Charakters mit erhöhtem Liquordruck. (In einem Falle wurde durch besondere Apparatur 120—200 Zigaretten geraucht.) KÜLBS sah 4 Fälle mit vorübergehender Hemiplegie und Aphasie bei jüngeren Leuten. Die früher von GILBERT und CORDIER beschriebenen Fälle von Hemiplegie sind nicht sicher zu werten, da sie bei älteren Personen gesehen wurden. Etwas häufiger sind Erscheinungen, wie Hyperästhesien, Parästhesien, Kribbeln, Taubheitsgefühl in Beinen und Armen, motorische Reizerscheinungen, wie Zittern (Tremor) seltener Schreib- und Wadenkrämpfe. Ferner neuralgische Beschwerden, besonders bei chronischem Zigarettenmißbrauch. Diese Neuralgien können sich auf das Trigemino-gebiet, Lendenmuskulaturgebiet (KÜLBS, Lumbago vortäuschen!) oder auf den Ischias und das Schultergebiet, Occipital- und Intercostalgebiete erstrecken (NEIDING, KÜLBS u. a.). v. FRANKL-HOCHWART beobachtet relativ häufig auch diffuse Neuralgien (etwa 110 Fälle von 1500 Untersuchten) mit rheumatischem Charakter, und zwar am häufigsten in den Extremitäten. Es wurden auch vereinzelt Fälle von Tabakpolyneuritis von BUCELLI, JACOBY, GY, v. FRANKL-HOCHWART, NEIDING, beschrieben. Einige ähnelten sogar dem Bilde der multiplen Sklerose. Die Erscheinungen an den Pupillen, Sehstörungen und das intermittierende Hinken wurde bereits an anderer Stelle besprochen. Erwähnenswert ist noch die von STRÜMPFEL beschriebene „Nicotintabes“. Diese Pseudotabes soll nach LESCHKE auch in amerikanischen Tabakfabriken beobachtet worden sein. Der Symptomenkomplex soll dabei dem der echten Tabes auffallend ähnlich gewesen sein. KÜLBS macht darauf aufmerksam, daß bei heftigen Gastralgien und aufgehobenen Patellarreflexen die bei chronischer, wie akuter Nicotinvergiftung beobachtet wurden, das Bild stark an tabische Krisen erinnert. (Der Mechanismus des Schwindens der Patellarreflexe ist nicht ganz klar. Ob periphere Wirkungen oder solche auf die Vorderhörner.)

Objektiv ist neben diesen Störungen der Patellarsehnenreflexe, Pupillenstörungen, CHWOSTEK'schem Symptom (Steigerung der Muskeleerregbarkeit, GENKIN) den Zeichen allgemeiner nervöser und vasomotorischer Übererregbarkeit, den erhöhten Reflexen, Sehstörungen, Bradykardie, Gedächtnisschwäche, manchmal erhöhtem Liquordruck, ferner Hyperästhesien, auch bei den chronischen wie akuten Nicotinvergiftungen neurologisch an objektiven Zeichen nicht viel zu erwarten. Der Liquor, der in solchen Fällen untersucht wurde, zeigte zum Teil erhöhten, zum Teil normalen Druck und außer Erhöhung des

Gesamteiweißgehaltes (CARROL) im allgemeinen keine Veränderungen. Es ist interessant, im Zusammenhang über die Wirkungen des Nicotins auf das Nervensystem zu erfahren, daß MOLL, HERRMANN und WOTKE Fälle von postencephalitischem und postgrippösem Parkinson mit kleinsten Dosen Nicotin bzw. Zigarettentabakdekot subcutan mit Erfolg behandelt haben ( $3 \times 2$  mg täglich steigend bzw. 0,5 g Trockensubstanz pro die). In 13 bzw. 11 von 14 Fällen trat ein Erfolg ein. Tremor und Rigidität des Muskels besserten sich. Löwy sah ähnliches bei einer rauchenden Frau. Echter Parkinson reagierte allerdings nicht auf diese Behandlung. Über den Wirkungsvorgang konnte keine Erklärung abgegeben werden.

Diese Störungen am Nervensystem (funktionellen Charakters) sind durch Einwirkung des Nicotins auf sympathisches und parasympathisches Nervensystem mit entsprechenden vasomotorischen und zirkulatorischen Störungen zentraler wie peripherer Art, ferner durch Einflüsse auf entsprechende Zentren durch unmittelbare toxische Reizung des Zentralnervensystems selbst zu erklären. Für die Differentialdiagnose ist dies von Wichtigkeit. Es sei bemerkt, daß die dargelegten Störungen am Nervensystem auch an Tabakfabrikarbeitern beobachtet werden (BRESSLER, NEIDING, KÖLSCH u. a.); bekanntlich sind die meisten Tabakarbeiter auch gleichzeitig starke Raucher.

Es hat auch hier nicht an experimentellen Untersuchungen gefehlt, die diese Wirkungen des Nicotins auf das Nervensystem zu klären suchten. Es sei an die klassischen Untersuchungen von LANGLEY über die elektiven, erst erregenden, dann lähmenden Wirkungen des Nicotins auf die Synapsen des vegetativen Nervensystems erinnert, ferner an die Experimente von LEE, DIKINSON, die die einzelnen Phasen der Nicotinwirkung auf das Nervensystem des Frosches, wie Erregung, Krämpfe, Schläffheit und Lähmung des Zentralnervensystems wie der motorischen Nervenendigungen bei noch vorhandener Muskeleerregbarkeit und Herzaktion dargestellt haben. Beim Säugetier wurde dies von DIXON (HEIDENHEIM, BERNHARD, LANGLEY, TRUHARD) untersucht. Neuerdings soll nach RAVENTOS-PIJOAN, CHAUCHARD und Mitarbeiter Nicotin nicht allein auf Ganglienzellen und Nervenendigungen, sondern auch auf Nervenfasern selbst einwirken, so wie dies ESSER, BARRY für den Vagus annahmen (Wirkung auf den Achsenzylinder der Nerven). Nach BOLLSI und VISENTINI wäre auch eine Wirkung auf das präganglionäre Neuron denkbar. Die direkte Wirkung des Nicotins auf Rückenmark und Medulla (LANGLEY) riefen direkte und indirekte Erregung der motorischen Nervenzellen, und zwar der Vorderhornzellen mit sekundärer Lähmung hervor. Direkte Applikation von Nicotin suboccipital (MERCIER und DELFAUT) in den Lumbalsack, Zisterne, Großhirnrinde, Stabkranzfasergebiet (DIXON, RIZZOLO u. a.) bewirkten ebensolche Reizerscheinungen mit Muskelkrämpfen usw. RIZZOLO beobachtete dabei Steigen der Chronaxiewerte. RAVENTOS und MAZONÉ untersuchten ebenfalls die Chronaxiewerte und Leitfähigkeit der Nerven für motorische Erregung und fanden Veränderungen nach lokaler Nicotinapplikation. FRANKE und DENVIER glaubten, daß die Lähmung nach Nicotin nicht durch Rückenmarkslähmung, sondern durch periphere Herabsetzung der Erregbarkeit erfolge. Selbstverständlich versuchte man derartige Veränderungen und Störungen auch histologisch zu erfassen. VAS beschreibt Veränderungen der Vorderhornzellen und Degeneration der Chromatinstruktur der sympathischen Ganglienzellen. MOCHIZUKI fand Veränderungen der Färbbarkeit der Herzganglien nach Nicotinapplikation und LEONE Veränderungen der Neurofibrillen im Rückenmark und Chromatolyse der Ganglienzellen (nach Nicotininjektion). Aber die eingehenden experimentellen Untersuchungen in letzter Zeit von HERZOG an sympathischen Ganglien von DELORENZI an Groß-, Kleinhirn, Rückenmark und sympathischen Ganglien und die von DELFINI ergaben keinerlei histologische Veränderungen. Erwähnenswert sind noch die Versuche von BINET und ZAMFIR an Stichlingen, die nach Nicotin bestimmte bedingte Reflexe beim Füttern vorübergehend verloren und an Schmetterlingen, die eigenartige Flügelstellungen einnahmen, ferner die Untersuchungen von MATTHIEU und MERKLEN über verändertes Verhalten bei Mäusen.

**Zusammenfassung.** Der chronische übermäßige Nicotinguß sowie die akute Nicotinvergiftung rufen am Nervensystem bekannte Störungen hervor, denen vielfach, abgesehen von den außerordentlich wichtigen Einflüssen auf das vegetative Nervensystem, vasomotorische Erscheinungen zugrunde liegen. Es sind auch direkte Wirkungen auf das zentrale Nervensystem anzunehmen. Diese allgemeinen, funktionellen Nervenstörungen, die beim Neurastheniker und Neuropathen besonders hervortreten, werden auch bei Tabakarbeitern beobachtet und sind differentialdiagnostisch für Kliniker und Gutachter von gewisser Bedeutung.

### 7. Wirkungen und Schädigungen des Nicotins auf die Sinnesorgane, Gehörorgane, Augen.

In der Symptomatologie der akuten und chronischen Nicotinvergiftung treten die Störungen im Bereich des Gehörorganes wie Schwerhörigkeit, Schwindel, besonders Ohrensausen und Gefäßgeräusche usw. immer wieder mehr oder weniger hervor. LONGHI erwähnte bereits, daß durch Tabakrauchen schwere Formen von Tubenkatarrhen bis zur Otitis media mit Trommelfellperforation usw. entstehen könne. TRIQUET, HAGEDORN u. a. beobachteten nach übermäßigem Rauchen Schwerhörigkeit, Überempfindlichkeit des Gehörs gegen Geräusche, auch Musik, Verlust der hohen Töne oder Baßtaubheit. Die schädlichen Einwirkungen können sich demnach mehr oder weniger auf alle Teile des Gehörorganes erstrecken. Es ist naheliegend und auch beobachtet worden, daß Nicotin und seine Verbrennungsprodukte durch ständige Reizerscheinungen neben chronischem Nasen-Rachenkatarrh ein Übergreifen des Katarrhs auf die Tuba Eustachii bewirken kann. Durch diese Reizerscheinungen und Katarrhe der Tubenschleimhaut ist eine Beeinträchtigung der Hörfähigkeit gegeben (LONGHI, TRIQUET, HAGEDORN, STEINBRÜGGE, WINGRAVE, JANKAU u. a.). Der Wirkungsmechanismus bei diesen Vorgängen ist nicht völlig geklärt, wahrscheinlich handelt es sich hierbei um eine mehr lokale, exogene Wirkung des Tabakrauches. Mit dem Ergriffensein der Tuben ist eine Affektion der Paukenhöhle möglich. Es sind solche Fälle von Otitis media, und zwar, ohne wie auch mit direkter oder indirekter bakterieller Infektion beschrieben sowohl durch Rauch- wie durch Schnupftabak und Tabakstaub (STEINBRÜGGE, LONGHI, HAGEDORN, KÖLSCH). SCHEIBE, KESSLER und KIESELBACH, HAUKE, LICKINT teilen Fälle mit, bei denen im Eiter des Mittelohres sich Tabakpartikelchen (Körner) befanden. Solche Fälle sind wohl als äußerst selten zu bezeichnen. Die dabei entstehenden sekundären Beschädigungen des Trommelfells und anderer Gehörteile sind unspezifische Folgen der Otitis media. Einwirkungen des Tabakrauches auf den äußeren Gehörgang (MACCIOLI, LICKINT, TRIQUET) sind praktisch mehr von theoretischem Interesse. Nach MACHT soll im Tierexperiment allerdings Nicotin durch den Gehörgang resorbiert werden.

Von größerem klinischen Interesse aber sind die indirekten Wirkungen des Nicotins und der Verbrennungsprodukte des Tabaks auf dem Umwege über Gefäße und Nervensystem (Irritationen?) auf das Innenohr und den Vestibularapparat. Am häufigsten wird erfahrungsgemäß subjektiv über Ohrensausen, lästige Gefäßgeräusche, Hämmern in den Ohren und Schwerhörigkeit mit Schwindel bei der akuten wie chronischen Nicotinvergiftung geklagt. Objektiv wurden Dysakusis (TRIQUET, BROWN, HAGEDORN u. a.), Überempfindlichkeit

gegen hohe Töne (RICHTER), Parakusis (v. FRANKEL-HOCHWART), Hyperakusis (DORNBLÜTH, TRIQUET, HAGEDORN, KELLER, HOFSTETTER), aber noch häufiger Hyp- und Anakusis beobachtet. Die Ursachen der Schwerhörigkeit bzw. Taubheit können durch Erkrankungen der Tuben- oder Paukenhöhle oder des Nervus acusticus selbst infolge Nicotineinwirkung verursacht sein. TRIQUET, SCHOTTEN, ALT, DELIÉ, FLODQUIST, WINGROOVE, GATSCHER, HAGEDORN u. a. wiesen auf eine Reihe von Fällen dieser Art zum Teil mit Schwindel und Gleichgewichtsstörungen hin und vermuteten als Ursache Schädigung des Hörnerven. ALT gab sogar diagnostische Regeln und Anhaltspunkte zur Erkennung der Acusticusneuritis an. Meistens bildeten sich die angeführten Störungen nach Nicotinabstinenz mehr oder weniger ganz zurück. Treffen die Nicotinschädigungen die Gefäße in einem Alter, in dem dieselben bereits präsklerotisch oder gar sklerotisch sind, so ist eine Besserung nach Abstinenz kaum zu erwarten. Ob eine Nicotinsklerose (LICKINT) die Blutversorgung des schallempfindlichen Apparates und damit diesen selbst schädigt, ist denkbar, aber nicht zu objektivieren. Fälle mit diesen dargelegten Gehörbeeinträchtigungen oder -schädigungen sind durchaus möglich, werden aber im allgemeinen selten beobachtet und dann nur wenig beachtet.

In jüngerer Zeit sprachen sich mehrere Autoren für eine Neuritis des N. acusticus (bzw. N. cochlearis) als Ursache der Gehörschädigung durch Nicotin aus, und zwar auf toxischer Basis ähnlich der, die durch chronische Alkoholintoxikation oder Chinin-Salicylvergiftung hervorgerufen wird (v. FRANKEL-HOCHWART, HOFER, FÜRBRINGER, KELLOG, ZAVISKA, KERRISON, CARROL, IRELAND). Allerdings sind histologische Nachweise für eine Neuritis noch nicht erbracht worden (DENKER). Eine spezifische Nicotinempfindlichkeit eines Teiles der Acusticusbahn ist nicht bekannt. Die Experimente von JONKHOFF ergaben eine Bevorzugung der Kerngegend des N. acusticus bei der Nicotinschädigung.

Die Untersuchungen von RHESE (zackiges Hörrelief, relativ schlechte Perception hoher Töne und auffallend gute Knochenleitung, inselförmiger Defekt im Audiogramm) lassen in ausgesprochenen Fällen auf Befallensein des Nervenstammes schließen. MLESCHTIN und MICHLIN fanden neuerdings bei ihren Tierversuchen, daß chronische Nicotinvergiftung histologisch einen Zerfall der Nervenzellen bzw. Fasern in Ganglionsspirale, N. cochlearis in geringem Maße im Ganglion scarpae und N. vestibularis, ferner gleichmäßige Affektion der Zellen in allen Schneckenwindungen bei völligem Fehlen dieser Erscheinung im CORTISCHEN Organ und Neuroepithel der Crista und Macula bedingt. KOSTENKI dagegen beobachtete in analogen Versuchen in Übereinstimmung mit SCHRÖDER und HINSBERG keinerlei morphologische nachweisbare Veränderungen an der peripheren Hörbahn nach Nicotin, abgesehen solche von dem Bilde der sog. akuten NISSELSCHEN Zellveränderung. Auf Grund der Versuche von MOORE und ROW, PREOBRASCHENSKI, MIFONTOW und SKRYPNIK, ferner der generellen Gefäßwirkung des Nicotins und klinischen Beobachtungen gelangt man heute zu der Ansicht, daß die Gefäßwirkung des Nicotins in der Hauptsache eine Neuritis acustica verursacht und dadurch die peripheren wie zentralen Hörbahnen (Labyrinth, Vestibularis usw.) mitbetrifft, sei es durch einen Spasmus oder später durch echte anatomische Veränderungen der Gefäße. KOSTENKI denkt dabei seinerseits an eine vasomotorische, allergische Komponente. Neben diesen

Gefäßwirkungen spielt auch der Einfluß des Nicotins auf das sympathische Nervensystem im Innenohr, vielleicht auch über den Weg des Adrenalins mit eine Rolle; denn SANTORO und REGULES sahen während einer Operation am Mittelohr eine direkte Erregung des Labyrinthes durch Adrenalin, das an einem Tupfer haftete. Unter diese Gefäßwirkungen des Nicotins kann man auch die Fälle von Angioneurose mit Ohrensausen und Taubheit von WLADAR und POLITZER rechnen. In engstem Zusammenhang mit diesen angioneurotischen Erscheinungen stehen nach unseren heutigen Anschauungen vasomotorische Störungen und Reflexe (PUPILLI) im Bereich der Labyrinthgefäße bei starken Rauchern, die sich unter dem Bilde des MENIÉRESchen Symptomenkomplexes darbieten können. Dafür spricht das Schwinden derselben nach Tabakabstinenz (OPPENHEIMER, ALT, PÖTZEL, v. FRANKL-HOCHWART, der 11 Fälle dieser Art gesehen hat, u. a.). Verschiedene Autoren nehmen an, daß auch der gewöhnliche Nicotinschwindel vestibulären Charakters ist. Ebenfalls ist in diesem Zusammenhang der Nystagmus bei akuter Nicotinvergiftung beschrieben worden (BALDI, HUSEMANN u. a.). Experimentelle Versuche über diese Zusammenhänge zwischen Nicotin, Vestibularapparat und Nystagmus und Lokalisation der Nicotinwirkung im Reflexbogen seien des Verständnisses halber kurz erwähnt: HÖGYES sah die kompensatorischen Augenbewegungen, welche die Bewegungen des Kopfes und Körpers begleiten, auf der Höhe der Nicotinwirkung schwinden. DE KLEYN und VERSTEEGH suchten ebenfalls die Lokalisation der Nicotinwirkung (ob zentral oder peripher oder im Labyrinth selbst) in dieser Richtung festzustellen mit dem Ergebnis, daß ein Einfluß auf den Augenmuskel selbst, auf Augenmuskelkerne, Vestibularkerngebiet, aber keine isolierte periphere Wirkung auf das Labyrinth erfolgt. SCHWARTZ sah bei depressiven wie erregend wirkenden Nicotindosen eine frühzeitigere Schädigung der schnellen Phase des spontanen wie calorischen Nystagmus als der langsameren Phase. KAWAHARA und SHUKAMOTO bestätigten ebenfalls diesen Einfluß auf den vestibulären Augennystagmus und nehmen an, daß der Angriffspunkt des Nicotins auf den Reflexbogen der vestibulären Augenbewegungen vornehmlich im Kerngebiet des N. vestibularis und der Augenmuskelkerne liegt. Zu erwähnen wären noch die labyrinthären vasomotorischen Reflexe, die durch die Arbeit von LEIDNER über „Vestibularapparat und vegetatives Nervensystem“ wahrscheinlich eine besondere Bedeutung erlangen werden. CAMIS und PUPILLI beobachteten nach calorischer Reizung des Labyrinths eine Blutdrucksenkung, die nach Nicotininjektion in eine Erhöhung umschlug. LEIDNER sieht den Vestibularis als Antagonisten des Halssympathicus bzw. der vasoconstrictorischen Komponente an und erklärt durch diesen parasympathischen labyrinthären Gefäßtonus während der Reizung des Labyrinthes die Blutdrucksenkung, die Miosis während des Nystagmus und die reflektorische Einwirkung auf Atmung, Verdauungsapparat, Sinken des Blutzuckers usw. BARAC fand auch bei einem klinisch beobachteten Falle von chronischer Nicotinvergiftung vestibuläre Nystagmus, zentrale Taubheit und Abnahme der Labyrinthreflexivität. Klinische Untersuchungen in dieser Richtung fehlen leider so gut wie ganz.

Übersieht man die gesamten klinischen und experimentellen Ergebnisse, so läßt sich sagen, daß die schädigende Wirkung des Nicotins auf das Gehörorgan, abgesehen von seltenen Tubenkatarrhen und noch selteneren Affektionen der Paukenhöhle sich in der Hauptsache in toxischer Hörschädigung (Taubheit

verschiedener Grade infolge toxischer Neuritis des N. acusticus bzw. cochlearis), in vasomotorischen Erkrankungen des inneren Ohres (Otitis interna vasomotorica) und daneben auch in Einwirkungen auf den Vestibularapparat (MENIÉREScher Symptomenkomplex, Nystagmus) äußern kann. Im Vordergrund steht vor allem die vasomotorische Komponente. Eine zentrale Wirkung ist allerdings, wenn auch noch nicht sicher bewiesen, doch mit hoher Wahrscheinlichkeit anzunehmen.

**Sehorgan.** Es ist heute zur feststehenden Tatsache geworden, daß Nicotin, gleich in welcher Art, dem Körper zugeführt, das Sehorgan in Form der „Tabakamblyopie“ schädigen kann.

Bereits in der Zeit, in der man den Tabak noch als Heilmittel gepriesen hat, wurden Sehstörungen beobachtet. BEER hat im Anfang des vorigen Jahrhunderts bereits auf diese Störungen hingedeutet, eine Beobachtung, die später von MACKENZIE neu aufgegriffen und von SICHEL, FORSTER, LEBER, HUTCHINSON, NETLESHIP, NUEL und von MORETTI unter dem Bilde der Neuritis retrobulbaris u. a. weiter geklärt und behandelt wurde. HUSEMANN, DE SCHWEINITZ, BARETT beschreiben Erblindungen, auch bei Pferden nach Genuß von *Nicotiana suaveolens* (Australien). Experimente von BARETT stellten dabei die Identität dieser Pflanze mit *Nicotiana tabacum* fest.

Seit den eingehenden Arbeiten von UHTHOFF war es klar, daß es eine Tabakamblyopie gibt. Unter seiner Abhandlung sind alle Ergebnisse bis 1911 mit einer überaus reichhaltigen Literatur (ab 1771) zu finden. Die akute Tabakamblyopie (T.A.) mit entsprechenden Sehstörungen ist äußerst selten. Sie wurde in Form vorübergehenden undeutlichen Sehens, Abschwächung der Sehkraft vereinzelt bei akuten Nicotinvergiftungen und Selbstversuchen mit Nicotin von MACKENZIE und später von LESCHKE beobachtet.

Totale Sehnervenatrophie mit dauernder Amaurose nach Nicotinvergiftung, wie sie von SICHEL, WORDSWORTH, HUTCHINSON, PANAS, FORST, YATES u. a. beschrieben wurde, ist möglich (LEVIN), aber nicht als sicher zu betrachten. Es ist von diagnostischem Interesse, daß Tabak klinisch gesehen dieselbe Amblyopie verursacht wie Alkohol. Beide Formen sollen differentialdiagnostisch nicht voneinander unterscheidbar sein. Jedoch ist die reine T.A. sicher erwiesen. Speziell im Kriege wurden darüber reichliche Erfahrungen gesammelt. Diese Feststellung drängt die Frage auf, ob Nicotin überhaupt allein das schädliche Agens für den Sehnerven ist. Man darf diese Frage dahin beantworten, daß Nicotin toxisch wohl der Hauptfaktor ist. Das papillo-maculäre Bündel im N. opticus ist gegenüber Nicotin sehr empfindlich. Die Mutmaßungen ARMSTRONGS, daß auch Kohlenoxyd (CO) beim Rauchen eine schädigende Rolle am Sehorgan mitspielt und die Vermutung LOSCHKINAS in neuester Zeit, daß es sich um eine Mischintoxikation durch Nicotin und Methylalkohol handelt, sind nicht von der Hand zu weisen. Hierüber sind weitere Untersuchungen notwendig. LOSCHKINA weist darauf hin, daß die Methylalkoholmenge, die sich aus der Pektingruppe in den Tabakblättern bildet, nicht gering ist. Beim Veraschen von 50 Zigaretten z. B. habe sich der Raucher 100 g Methylalkohol zugeführt! Zudem soll der Opticus gerade gegen Methylalkohol besonders empfindlich sein, der im Organismus ziemlich lange zurückgehalten wird (Cumulation?). Die Untersuchungen DIXONS, ARMSTRONGS, HANSONS und HARTINGS,

RÜHLs und LINs in allerletzter Zeit sichern die Tatsache, daß der CO-Gehalt im Blut beim Inhalieren des Rauches auf die Höhe toxischer Mengen ansteigt.

Bei Nichtrauchern Mittelwert . . . . .	0,06 Vol.-%
Bei Rauchern ohne Inhalation . . . . .	0,12 Vol.-%
Bei Lungenrauchern . . . . .	0,26—0,52 Vol.-%

Der Umstand, ob jemand raucht oder kaut und dazu in der Tabakfabrik tätig ist (Schnupfen schaltet aus), ist nicht so wesentlich als die Art des Rauchens, Rauchmaterial, Qualität und Quantum [selbstgezogener Tabak (SATTLER), feuchter Tabak (DE VINCENTIIS)], individuelle Empfindlichkeit, Disposition und Nebenumstände, wie: Alkohol, Rasse, körperliche Verfassung und seelischer Allgemeinzustand, Erkrankungen, wie Lues und Diabetes (HOLTH, SHANNON u. a.). Jugendliche, kräftige Menschen werden weniger befallen. HOLTH beobachtete eine Vermehrung der T.A. bei streikenden Arbeitern in schlechtem Ernährungszustande. Ob Übersichtige häufiger befallen werden als Kurzsichtige (COSSU u. a.) oder umgekehrt (DÖLLINGER) ist nicht sicher zu sagen. Interessant ist die Angabe MAYERHOFFs, daß in Ägypten, wo die Alkoholkomponente wegfällt, es sozusagen keine T.A. gibt.

Nach dem Kriege ist allgemein eine bedeutende Zunahme der Sehstörungen durch Tabak etwa um das Dreifache zu verzeichnen. SATTLER stellte von 1913 bis 1921 eine sechsfache Zunahme fest. Diese Steigerung ist zum größten Teil wohl durch die Kombination mit Alkohol, durch Tabakqualität, durch den erhöhten Konsum und die Zunahme des Inhalierens bedingt. Es werden Männer wie Frauen von der T.A. befallen, letztere zahlenmäßig weniger. UHSER und Mitarbeiter sahen unter 1160 Fällen mit Sehstörungen nur 27 Frauen. Das Alter, in dem die Sehstörung am häufigsten auftritt, liegt allgemein zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr (UHTHOFF). TRAQAIR errechnete ein Durchschnittsalter von 56 Jahren, LEVIN beschreibt auch einige Fälle von 15- und 16jährigen. Die Entwicklungszeit der T.A. kann individuell Wochen bis zu einer Reihe von Jahren betragen.

Was die Häufigkeit der T.A. betrifft, so wurde sie nach UHTHOFF zu 0,7%, nach VOIGT in 1‰ und TRAQAIR in 1,12—1,55% auf sämtliches Material berechnet, beobachtet. In England und USA. soll sie häufiger auftreten. LESCHKE berichtet, daß in amerikanischen Tabakfabriken etwa 10% der Arbeiter, Raucher wie Nichtraucher, an Sehstörungen leiden.

Das Wesen der Tabakschädigung auf das Auge ist noch nicht geklärt. Es sind erst wenige Fälle in frischem Zustande anatomisch-pathologisch untersucht. NUEL u. a. glauben an eine primäre Erkrankung der Macula lutea und der retinalen Ganglien; andere denken an primäre Erkrankung des Gefäßsystems oder primäre Degeneration der Nervenfasern des maculo-papillären Bündels mit sekundärer Erkrankung der Ganglienzellen in der Maculagegend, wieder andere sprechen von primärer Erkrankung des Netzhautzentrums mit sekundär aufsteigender Degeneration des maculo-papillären Bündels. RÖNNE und v. HIPPEL nehmen elektive primäre Entartung des maculo-papillären Bündels an. Die meisten Autoren entscheiden sich mit UHTHOFF und NETLESHIP für eine primäre interstitielle Entzündung des Bündels. Für letztere Ansicht sprechen die histologischen Befunde, die heute als feststehend anzusehen sind:

Atrophie des papillo-maculären Bündels, wo noch einzelne Nervenfasern erhalten sind mit Verdichtung der Gliafasern und starker Vermehrung des

Bindegewebes der Septen. Die Intensität dieser Vorgänge schwankt im Verlauf des Bündels und erreicht oft ihren höchsten Grad im Caniculus opticus oder hinter dem Bulbus. Die Degeneration der Nervenfasern erstreckt sich bis in die Papille, Retina und Fovea. In diesem Bezirk ist zugleich die Ganglienzellschicht durch Ausfall von Zellen verdünnt (ABELSDORF).

Experimentell fand FORTI eine Neurolyse des papillo-maculären Bündels in Nicotininlösung und SCHANZ eine Sensibilisierung der Netzhaut für ultraviolette Licht nach Nicotin. Bei Versuchstieren wurden ebenfalls degenerative Erscheinungen am Nervus opticus und je nach Tierart Ödeme des Retinaendothels, Trübung der Ganglienschicht, Zerfall des Bündels usw. festgestellt.

Klinische Symptome und Befunde bei der T. A. sind: beiderseitiges, zentrales Skotom, in erster Linie für Grün und Rot, dann für andere Farben wie Weiß, Blau usw. (papillo-maculares Skotom, SAX, SATTLER). Dieses Skotom mit Gesichtsfeldeinengung (ADAMS) ist hinreichend beschrieben worden und wurde subjektiv oft mit den Erscheinungen eines Flimmerskotoms eingeleitet. TRAQUAIR erwähnt ein auf der nasalen Seite des blinden Fleckes beginnendes paracentrales Skotom als charakteristisch für die T. A., ebenso CORDES. Ferner gehören hierhin Lichtsinnstörungen wie Nebelsehen, Nachtblindheit (BÄR, SATTLER, DOWLING, LUNDSGARD u. a.), und Nachtsichtigkeit (FUCHS u. a.), dazu Nachlassen der zentralen Sehschärfe. Ophthalmoskopisch wird Abblässung des temporalen Abschnittes der sonst normalen Papille beobachtet. In älteren Fällen kann sie gelblich verfärbt sein. Es werden Hyperämie, Ödem der Netzhaut mit kleinen Blutungen (LEWIN) als große Seltenheit bezweifelt. Letzterer Autor sah bei 61 Fällen mit Netzhautblutung fünfmal eine T.A.

Nach unseren heutigen Kenntnissen über die Gefäßwirkung des Nicotins fragt es sich, inwieweit funktionelle Gefäßstörungen bei diesen Sehstörungen mitbeteiligt sind. Auf die Bedeutung dieser Gefäßstörungen haben PARSONS, HIPPEL u. a. hingewiesen. DOWLING beobachtete erst eine Rötung, dann Blutleere und Schwund der Sehnerven. KRÜGER und BROWN sahen Gefäßveränderungen der Netzhautmitte. Eine Reihe von Autoren (PAGNIERZ, RUATA, DE ROSA, RAVERDINO, FARNARIER, CORDES) sehen in den Gefäßspasmen grundlegende Störungen bei der Tabakschädigung des Auges. Ein Teil der heutigen Therapie mit gefäßerweiternden Mitteln baut sich darauf auf. Die oft vorübergehenden Sehstörungen, besonders bei akuter Vergiftung, sprechen ebenfalls für diese Annahme.

Augenmuskelstörungen, wie sie von JOHN und DALICHOW, WILKINSON, FONTAN, STRÜMPFEL durch Nicotin verursacht beschrieben wurden, und wie sie experimentell von LANGLEY und ANDERSON und DE KLEYN und VERSTEEGH bei Tieren erzeugt wurden, sind klinisch nicht überzeugend.

Die Pupillen zeigen, wie es pharmakologisch gesehen zu erwarten ist, je nach Überwiegen des Dilatatoronus Erweiterung oder Verengerung. Untersuchungen an großem Material ergaben teilweise Erweiterung mit leichter Anisocurie (GRAFE, JOFE, UTHOFF, v. FRANKEL-HOCHWART), zum Teil Verengerung (LEVIN und GUILLERY), HOFSTÄTTER u. a.) mit gewisser Trägheit der Lichtreaktion bei erhaltener Konvergenz. Eine typische reflektorische Pupillenstarre wird bezweifelt. Experimentell ist dies an Tieren nachgeprüft und bestätigt worden (TANNOSSIA, GYRI, RAWA, HEUBEL, ROGOW, LEVIN u. a.). Einträufeln von Nicotin ins Tierauge erzeugt eine Miosis, die nach 15—30 Minuten in eine

Mydriasis übergeht. Ein typisches Verhalten der Pupille bei der Nicotineinwirkung gibt es also nicht.

Entzündungen der Conjunctiven werden sowohl beim Aufenthalt in Tabakrauch, beim Schnupfen und in der Tabakfabrik beobachtet; es können dabei auch Hornhautgeschwüre und Trübungen auftreten. Demgegenüber berichtet JOSE über Unempfindlichwerden der Hornhaut und negativen Befund an den Conjunctiven trotz Vorhandenseins von Tabakstaub in denselben.

Die Prognose der T.A. ist im allgemeinen eine gute, in den meisten Fällen verlieren sich bei Abstinenz alle Erscheinungen, jedoch bleibt bei vielen eine äußerst starke Überempfindlichkeit des Sehorgans gegenüber Nicotin zurück.

Nach dem Dargelegten ergibt sich, daß Nicotin, wenn auch nicht häufig, so doch in gewissem Prozentsatz, den Nervus opticus schädigen kann und schädigt. Praktisch wichtig ist diese Tatsache für Berufe wie Chauffeure, Lokomotivführer usw., ferner für den Gutachter und nicht zuletzt für Diabetiker und Luetiker.

### 8. Wirkungen und Schädigungen des Nicotins (Tabak, Tabakrauchens) auf die Haut, Nägel und Haare.

Zufällige Beobachtungen über schädliche Wirkung des Tabaks aus früherer Zeit, als man die Giftwirkung des Nicotins noch nicht recht erkannt hatte, ferner Beobachtungen aus Tabakfabrikationsbetrieben, aus der Landwirtschaft, aus dem täglichen Leben lenkten die Aufmerksamkeit auf die schädlichen Wirkungen des Tabaks (Nicotins) auf die Haut. Daß die Haut die Fähigkeit besitzt, Nicotin zu resorbieren, beweisen zahlreiche Beobachtungen; so z. B. schwere Vergiftung durch Auflegen von Tabakblättern auf die Haut zu Heilzwecken oder zum Schmuggeln (GALLAVARDIN, MARTIN, POLKO, CALLAS, POULSON, HILDEBRANDT, FOVILLE, DEACON, LUNDAHL u. a.) oder durch Dekokte, ferner durch Benutzung von Nicotinseifen oder Salben oder anderen Gemischen zur Bekämpfung von Ungeziefer und Ekzem (TAENGER und Mitarbeiter, JOOS und SEIFERT, JONES und MORRIS). RITCHIE beschreibt Vergiftungen durch Resorption von Nicotin durch die Kopfhaut bei Soldaten, die Tabak im Tschako trugen. Der Fall FAULKNER beweist eine Resorption eines 40%igen nicotinhaltenen Insektenbekämpfungsmittels durch die Beinhaut. Auch Tiere, die mit Tabaklauge zur Behandlung oder zur Bekämpfung des Ungeziefers gewaschen wurden, bekamen leichte bis tödliche Vergiftungserscheinungen (FRÖHNER). Über den Mechanismus dieses Resorptionsvermögens der Haut ist nichts Sicheres bekannt. DIXON nimmt sogar eine Resorption von Tabakrauch durch die Haut der Finger an. Die Versuche von SCHREUS, ZURHELLE, HOFFMANN und BERGERHOFF bestätigten in Tierversuchen die percutane toxische Wirkung des Nicotins. Ob die Haut die Fähigkeit hat, auch Nicotin auszuscheiden, ist nicht bewiesen. FRÜHAUF u. a. erwähnen zwar, daß der Schweiß in Fällen von Tabakvergiftung nach Nicotin riechen würde und bringen dieses in einen Zusammenhang mit der von KOBERT und BRESSLER empfohlenen Therapie, Schwitzkuren bei chronischer Tabakvergiftung zu machen. MAUTHNER hat in der Haut von den Versuchstieren HOFSTÄTTERS Nicotin nachgewiesen. Erwähnenswert sind in diesem Zusammenhang noch die Untersuchungen von JENA, HAUPT, SCHREIBER und KEESER an Tieren, die ergaben, daß die die Decksubstanz bildende Eiweißgruppe der Haut in Fraktion gewonnen (Detoxin)

auf Nicotin entgiftend wirkt. Die Tiere vertrugen nach Injektion dieser Substanz die tödliche Dosis ohne weiteres.

Über oberflächliche Schädigungen der Epidermis durch Nicotin bzw. Rauchen ist außer der rein äußerlichen Verfärbung der sog. „Nicotinfinger“, die durch Nicotin, Brenzöle und teerartige Verbrennungsprodukte des Tabaks hervorgerufen sind, und als harmlos zu betrachten sind, kaum etwas bekannt. Die Einwirkungen auf die Schweißdrüsentätigkeit der Haut, wobei man sich über den Angriffspunkt des Nicotins nicht völlig im klaren ist, bedürfen keiner besonderen Erwähnungen. Nach Gewöhnung an Nicotin fallen die Erscheinungen, wie Neigung zur Schweißbildung und Kühle der Haut nicht bei allen Menschen fort (KÜLBS und HOFSTÄTTER). Die Blässe und Kühle und das blaßgelbe Verfärbtsein der Haut bei akuter wie chronischer Nicotinv Vergiftung beruht in der Hauptsache auf vasomotorischen Störungen. WRIGHT und MOFFAT stellten bei der überwiegenden Mehrzahl von Patienten nach Rauchen ein Absinken der Hauttemperatur von 3—8° C in Finger- und Zehenspitzen (nicht an Stirn und Rumpf) fest. Gleichzeitig sahen sie eine Verlangsamung des Blutstromes in den Capillaren der Nagelfalze. LESCHTSCHINSKAJA sah bei seinen Experimenten (an Tieren) ein paralleles Absinken der Haut- und Rectaltemperatur nach Nicotin und schließt daraus, daß es sich um eine reduzierte Wärmebildung zentralen Ursprungs handelt, die nach Vagektomie erlöschen soll. Eine Steigerung der Temperatur ereignet sich nur in seltenen Fällen. Schädigungen der Haut im Sinne von Trocken- bzw. Atrophischerwerden (HOFSTÄTTER) sind wahrscheinlich durch Schilddrüsenbeeinflussung bedingt. Es liegen hierüber, wie auch über die Beeinträchtigung der Abwehrmaßnahmen der Haut gegen Infekte infolge Nicotinschädigung noch zu wenig exakte Beobachtungen vor. Eine Beeinflussung der Hautfurunkulose oder Acne (WEINBRENNER, HOFSTÄTTER) konnten wir bei der Acne vieler Jugendlicher beider Geschlechter nicht beobachten. HABERLAND sah eine schwere Phlegmone nach Abstinenz abheilen. PICK beschreibt Hautnekrosen nach starkem Nicotinabusus und TRÖMMER multiple Decubitalnekrosen an Fersen, Ellenbogen, Hinterkopf usw., die der Ausdruck trophischer Störungen über den Sympathicus bei Nicotinv vergiftung sein sollen. Hierbei ist auch die Beobachtung GERSONs erwähnenswert, daß die Heilung des Hautlupus durch Rauchen verzögert oder aufgehoben wird. Über schwere Hautschädigungen bei arteriosklerotischen und thrombangiitischen Gefäßerkrankungen auf der Basis von Tabakmißbrauch gibt es reichlich Mitteilungen. Erwähnt sei noch die Erythromelalgie der Haut, die meistens bei Männern an Händen und Füßen beobachtet wurde, nach Abstinenz verschwand und durch Schädigungen der Blutversorgung der Haut verursacht sein sollen. Praktisch und theoretisch wichtig sind die in letzter Zeit in den Vordergrund des Interesses gerückten Hautveränderungen, die auf Überempfindlichkeit gegen Tabak bzw. Nicotin beruhen.

Hierher gehören bereits die Beobachtungen von HOPPE, v. FRANKL-HOCHWART u. a. über hartnäckige Dermatitis (Tabakhändlerflechte) bei Tabakhändlern und Tabakarbeitern. Es sind zahlreiche derartige Fälle in der Literatur beschrieben, die in Form von Asthma, Migräne oder einer Hautallergie selbst auftraten. Man teilte sie (LEWANDOWSKY) in vasculäre Allergie und vasculoepitheliale Allergie der Haut ein. Zur ersteren Form zählte man Erytheme, Urticaria, besonders bei Frauen (HOFSTÄTTER, KÜLBS, MORAWITZ, KARRENBERG u. a.)

und QUINKESCHES Ödem (STEINER, DRYSDAL, KÜLBS, MORAWITZ) zum Teil mit heftigem Pruritus. Zur vasculoepithelialen Allergie der Haut rechnet man die ekzematiformen Erkrankungen der Haut. Mehr Licht in diese Vorgänge werfen die neueren und interessanten Untersuchungen von SULZBERGER und FEIT, HARVAKY und ROSENBERG, HEBALD und SILBERT und vor allem die von KARRENBERG, der die erste genau untersuchte Tabakdermatose beschreibt. Er sah bei einer Tabakarbeiterin („Löserin“) mit intakter Haut eine Überempfindlichkeit gegen bestimmte Tabakblätter, gegen das Autolysat aus diesen und das Nicotin daraus. Es trat nach anfänglicher und vorübergehender juckender Rötung an der Gesichts- und Händehaut später eine akute Dermatitis an Händen, Gesicht, Halsschnitt mit Gesichtsoedem von nässendem Charakter auf, die sich nach Niederlegen der Arbeit wieder besserten. Nach Aufbinden von Blättern auf die Haut oder Auftropfen von Nicotininlösung dieser Blätter auf die scarifizierte Haut trat im ersteren Falle eine Dermatitis, im letzteren schon bei an sich wirkungslosen Dosen Nicotin ein bedrohlicher Kollaps auf.

Dieser anfänglichen Idiosynkrasie folgte später nach jedem Schub eine zunehmende Desensibilisierung der Haut. Derartige Fälle spontaner Empfindlichkeit gegen Tabak oder Tabakdermatosen sind nach Erhebungen in Tabakfabriken minimal oder sehr selten. KARRENBERG konnte feststellen, daß die Tabakflora nicht der auslösende Faktor sein konnte. Das Antigen befindet sich nach seiner Meinung im Tabakblatt oder Tabakstaub und nicht im Nicotin selbst, oder in letzterem nur äußerst selten.

Die eingehenden Untersuchungen der letzten Jahre von SULZBERGER, HARVAKYE und Mitarbeiter über diese Probleme ergaben, daß bei Rauchern mit Tabakschäden am Kreislaufsystem (Thrombangiitis obliterans, Angina pectoris) zahlenmäßig viel häufiger eine Hautreaktion mit entnikotisiertem Tabak und Tabakextrakten und nicht mit Nicotin selbst stattfand als bei den Kontrollen ohne regelmäßige Beziehungen zu Asthma Heufieber. Die Hautreaktion war urticarieller oder ekzematöser Natur. Tabakreagine konnten allerdings regelmäßig, abgesehen von 2 Fällen von SULZBERGER, nicht nachgewiesen werden. Untersuchungen in dieser Richtung auch mit Tabakrauch, die in größerem Maßstabe an Tabakrauchern und Tabakarbeitern durchzuführen wären, könnten viele Unklarheiten über diese Dinge beseitigen, besonders über das Problem: latente Überempfindlichkeit gegen Tabak und seine Beziehungen zu bestimmten Tabakschäden.

**Tabak und Hautkrebs.** Über die Frage Tabak und Hautcarcinom liegen lediglich eine Reihe tierexperimenteller Untersuchungen vor. BROSCHE konnte mit Tabaksafteinreibungen atypische Epithelwucherungen erzeugen, ebenso WACKER und SCHEMNICKE nach Pinselung mit Tabakteer. Dieselben Resultate erzielten HOFFMANN, SCHREUS und ZURHELLE mit entnikotisiertem Tabakteer, aber es entstand kein Carcinom. FREUND und CAMINER beobachteten, daß Rattenhaut, die in Kochsalzlösung ihr Zerstörungsvermögen gegenüber Carcinomzellen behält, diese aber in Tabaksaft verliert. BERNUCCI und BOGEN konnten mit Tabaksaft oder Rauch keinen Krebs erzeugen; ROFFO gelang es mit Tabakrauch Leukoplakie hervorzurufen, besonders nach Cholesteringaben und nach 3jähriger Behandlungszeit ein Carcinom am Kaninchenohr durch Aufblasen von Tabakrauch zu erzeugen. Dasselbe erzielt CHIMATSU nach 225tägigem

Pinselfeln mit Tabakteer. Weitere Versuche in dieser Hinsicht stammen von COOPER, LAMB, SANDERS und HIRTH. In letzter Zeit zeigte LÜ-FU-HUA, daß das Tabakteercarcinom erst nach vorheriger Behandlung mit Steinkohlenteer entsteht. Es wären demnach also nur 3 Fälle bekannt, in denen es gelungen ist, mit Tabakrauch oder Teer ein Carcinom zu erzeugen. Die Resultate werden angezweifelt und sind zu geringfügig im Vergleich zu der riesigen Versuchsreihe, als das sie ausgewertet werden könnten (SEELIG und COOPER). In allerneuester Zeit wurden Untersuchungen von SCHÜRCH und WINTERSTEIN angestellt, die ergaben, daß die im Steinkohlenteer enthaltene krebserzeugende Kohlenwasserstoffe im Tabakteer nicht vorhanden sind und daß Tabakteer (auch in seinen verschiedenen Fraktionen) allein oder in Zusammenwirkung mit mechanischen und thermischen Schädigungen kein Carcinom erzeugt werden konnte. Erst bei Tieren, die „allgemein“ geschädigt waren durch Gaben von Cholesterin oder Pinselfelungen mit Steinkohlenteer konnte mit Tabakteer ein Carcinom erzeugt werden. Tabakteer erzeugt zwar atypische Epithelwucherungen, ist aber nur bei bestehender Dispositin eine Gelegenheitsursache für die Krebsentstehung (SCHÜRCH und WINTERSTEIN). Diese Ergebnisse stimmen auch mit den Beobachtungen am Menschen überein. Trotz oft jahrzehntelangen Bestehens von Nicotinfingern infolge Rauchens wurde nie ein Carcinom an den Rauchfingern gesehen. Außer den Angaben von BLOCH und CHEATLE, daß Rauchen von Zigaretten Hautcarcinom hervorrufen könnte und Tabakarbeiter an Hautkrebs leiden sollten, ist in der Literatur nichts bekannt.

**Einfluß des Nicotins auf Haare und Nägel.** Über Beeinflussung und Schädigung der Haare und Nägel durch Tabak und Nicotin ist wenig bekannt. Einige Autoren (GARRET, HAIG, SCHACHT u. a.) berichten über beschleunigten Haarausfall, andere wieder (CHEVALIER, DORVAULT u. a.) über beschleunigtes Wachstum (daher rührte in früherer Zeit die Verwendung von Tabakpomade). Die experimentellen Untersuchungen von HOFFMANN, SCHREUS und ZURHELLE (lokale Pinselfelung mit Tabakteer) ergaben Haarausfall, ebenso subcutane Injektionen (HOFSTÄTTER, Wirkung über die innersekretorischen Drüsen). ABELS empfiehlt eine Nachprüfung seiner Beobachtungen an einem starken Raucher mit frühzeitig gebleichtem Haupt- und Barthaar. Über derartige Fälle ist kaum etwas bekannt, ebensowenig wie über professionelle Veränderungen an den Nägeln von Tabakfabrikarbeitern, die mit Tabakstaub in Verbindung kommen. Nach LISTENGARTEN sollen sich die Nägel am freien Rande hauchdünn abschleifen und abstoßen, nachdem sie an diesen Stellen brüchig geworden sind. Entweder sind einzelne oder alle Finger betroffen. LISTENGARTEN nimmt neben mechanischen Ursachen auch chemische Einflüsse an.

Am Ende des Abschnittes lassen sich im wesentlichen als gesichert folgende Punkte niederlegen, die Haut hat die Fähigkeiten, toxische Dosen Nicotin zu resorbieren. Die Schweißdrüsensekretion wird speziell bei der akuten Nicotinvergiftung stark angeregt. Nicotin beeinflusst den vasomotorischen Apparat der Haut. Es gibt eine Überempfindlichkeit (allergische Reaktion der Haut gegen Tabakblätter und Tabakrauch (Erythem, Urticaria, QUINCKESCHES Ödem, Dermatose). Die experimentelle Forschung ergab, daß Tabakteer keine krebserzeugende Komponente enthält, wohl aber, daß Tabak (Nicotin) die Krebsdisposition erhöht. Beim Lippencarcinom, das an anderer Stelle besprochen wird, liegen besondere Verhältnisse vor.

### 9. Wirkung und Schädigung des Nicotins auf Blutbild und Chemismus des Blutes.

In der älteren Literatur finden sich hier und da spärliche Angaben über Chlorose in Verbindung mit Rauchen, vor allem aber mit der Beschäftigung in den Tabakbetrieben. Besonders sollen weibliche Personen betroffen sein (KOSTIAL, BRESSLER, ROCHS, HIRSCH u. a.). HOFSTÄTTER fand unter den rauchenden Frauen keinen einzigen schweren Fall von Chlorose. Etwas häufiger wurden Anämien beobachtet. THIELE nahm sogar an, daß fast jeder Tabakarbeiter bzw. -arbeiterin von der Blutarmut befallen würde. HOFSTÄTTER sah mehrere Fälle von schwerer Anämie nach starkem chronischem Nicotinabusus bei Frauen. Solche Fälle werden bisweilen bei unmäßigen Rauchern wie bei Tabakarbeitern beobachtet.

Neben mutmaßlicher Wirkung des Nicotins auf den blutbildenden Apparat dürften bei den früher angeführten Fällen körperliche Verfassung — es gingen viele Schwächliche und sozial Schlechtgestellte ins Tabakgewerbe — sekundäre Wirkungen auf die Verdauungsorgane, hygienische Verhältnisse dabei eine wesentliche Rolle gespielt haben.

Die tierexperimentellen Versuche von VAS zeigten nach chronischer Vergiftung mit reinem Nicotin mittels Magensonde ein stetiges Absinken des Hämoglobingehaltes, der Erythrocytenzahl und ein Ansteigen der Leukocyten. BARAC u. a. bestätigen an Fällen von chronischer Nicotinvergiftung beim Menschen diese Reduzierung des Hämoglobins. Nach MORETTI waren auch Entartungserscheinungen an den Erythrocyten vorhanden. FRETWURST und HERTZ stellten bei „akuter“ Nicotinvergiftung beim Menschen eine leichte Hämoglobinsteigerung, nach ihrer Meinung wahrscheinlich durch Reizung des hämatopoetischen Systemes, fest.

Inwieweit eine Kohlenoxydwirkung unter Umständen mitwirksam sein kann, muß noch entschieden werden.

Über den Mechanismus dieser Intoxikationsvorgänge am hämatopoetischen System herrscht noch Unklarheit. Von gewissem Interesse ist hierbei die Untersuchung BURSTEINs (an Hundeblood), nach der die Formelemente des Blutes Nicotin in subtoxischen Dosen = 0,3 mg/kg restlos adsorbieren und dann wieder allmählich als Plasma abgeben (1 g Formelemente soll etwa 0,006—0,007 mg Nicotin adsorbieren).

Von klinisch-diagnostischem Werte sind die Veränderungen des differenzierten Blutbildes beim Menschen nach chronischem Nicotinabusus. Es ist das Verdienst von KÜLBS, gerade darauf besonders hingewiesen zu haben. Er fand, wie es später von SCHLUMM u. a. bestätigt werden konnte, eine Lymphocytose bis zu 45%, die zwar nicht immer absolut sicher mit der Stärke des Abusus parallel ging, aber doch bei Verdacht auf Nicotinabusus eine gute Stütze war und ist. Häufig waren auch die großen Mononukleären (nach BARAC bis zu 34%!), jedoch nie die Eosinophilen vermehrt. Dieses Blutbild paßt auffallend gut auf das der Hyperthyreose. Die Leukocyten- und Erythrocytenzahl zeigten kein charakteristisches Verhalten. Ob diese Veränderung im Blutbild der Ausdruck einer Nicotinwirkung über die Nebenniere ist (analog der Adrenalwirkung, NOWODROWSKI), bedarf noch der Klärung. Erwähnenswert sind noch folgende experimentelle Ergebnisse: BACKMANN, EDSTRÖM, GRASS und HULTGREEN und Mitarbeiter erzielten nach großen Dosen Nicotin eine starke Ver-

minderung der Thrombocytenzahl bis zu 52%, für Stunden mit wechselnder Leukocytose. MANGOLD und KITAMURA konnten durch Zusatz von Ni. puriss. zum Fibrinnetzwerk eine Fibrinolyse oder Verlangsamung bzw. Verhinderung der Gerinnung mit Veränderung der Fibringebildeformen erzielen. Dies bestätigt auch zum Teil KANOWOKA bei seinen Blutgerinnungsversuchen mit Nicotin und die Beobachtung früherer Autoren, z. B. MELIÈRE und KISSLING u. a. über längeres Ungeronnen- und Flüssigbleiben des Blutes nach chronischer Nicotinvergiftung. CHILLA beschreibt bei akuter und chronischer Vergiftung beträchtliche Steigerung der Viscosität des Blutes. VAS, LEWA und WOLTER konnten durch Versuche an Tieren und Menschen eine Abnahme der Blutalkalireserve nach Nicotin für 1—3 Stunden feststellen. Ferner zeigte LEWA, daß Nicotin als ein starkes Blutgift mit seiner schädigenden Wirkung auf die blutbildenden Zellen des hämatopoetischen

Apparates, die Zellen, welche die Antikörperbildung bewerkstelligen, schädigte. BRUNI fand eine erhebliche Leistungsverminderung der Phagocyten bei akuter wie chronischer Vergiftung ohne Verminderung des Opsoningehaltes im Serum, VASATURO dagegen eine stärker

Tabelle 2. CO-Gehalt des Blutes bei Rauchern in Vol.-%. (Tabelle nach RÜHL und LIN.)

Vor dem Rauchen	Während des Rauchens	Vol.-%	Zeit nach dem Rauchen	Vol.-%
0,45	1½ Zigaretten	1,00	5 Minuten	0,75
0,60	2 „	1,00	5 „	0,85
0,70	1½ „	2,00	5 „	1,70
0,20	1 „	0,65	10 „	0,45

Erniedrigung des opsonischen Indexes als die der Phagocytose. Bei akuter Intoxikation sollen mehr die Leukocyten, bei chronischer mehr das Serum betroffen werden. Eine Umfrage ergab, daß das Positivwerden der Wa.R. im Blut bei Nikotinismus als nicht genügend geklärt zu verneinen ist (MEINICKE, LANGE).

Was den Chemismus des Blutes (die Konstanz der Blutzusammensetzung) betrifft, so mögen neben der bereits erwähnten Erniedrigung der Alkalireserve, dem senkenden oder erhöhenden Einfluß des Nicotins auf den Blutjodspiegel (STRAUSS und SCHEER), dem geringfügigen Einfluß auf den Reststickstoff (LATZEL), die vorübergehende Senkung des Calciumspiegels nach Nicotin (BOMSKOW und FALK), dem negativen Einfluß auf den Milchsäuregehalt des Blutes beim Menschen (DILL, EDWARDS und FORBES) und Cholesterinspiegel (STRAUSS und SCHEER) und die Schwankungen des CO-Gehaltes des Blutes (s. Tabelle 2) die Wirkung des Nicotins auf den Blutzuckerspiegel hier besprochen werden.

BURSTEIN, GOLDENBERG und CAMPONETTO fanden fast zu gleicher Zeit ein Ansteigen des Blutzuckers je nach Größe der Nicotingaben. Letzterer beobachtete dies auch nach 1 mg Nicotin intramuskulär bei normalen Menschen wie beim Diabetiker. Eine Depression der Glykolyse sahen sie nicht. Später wurden diese Resultate im Prinzip an Tier- und Menschenversuchen von NIKOLAYSEN, SSALISCHTSCHIEFF, TÖPNER, WADA, WATANABE, CORMIEK, HAZARD, VAILLE und vor allem v. LUNDBERG und THYSELIOUS-LUNDBERG bestätigt. Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtraucher bestanden nicht. TÖPNER fand eine übereinstimmende Wirkung des „Tabakrauches“, auf den Blutzuckerspiegel bei Tieren und Menschen. Die Blutzuckerkurve war diphasisch, anfangs hyperglykämisch, später hypoglykämisch. Die alimentäre und diabetische Hyperglykämie wird im Gegensatz zum normalen Blutzuckerspiegel durch Nicotin

nur unbedeutend verstärkt, dagegen aber die hypoglykämische Phase. Im Intoxikationsstadium soll stets eine Hypoglykämie bestehen. Die eingehenden und vielseitigen Versuche an Menschen von LUNDBERG und THYSELIUS-LUNDBERG gewähren einen guten Einblick in die Einwirkung des Nicotins auf den Blutzuckerspiegel. Diese Autoren konnten zeigen, daß unmittelbar nach dem Beginn des Rauchens der Blutzucker rasch anstieg bis zu einer Höhe von 25 bis 50% des Ausgangswertes. Das Maximum fiel im allgemeinen noch in die Zeit des Rauchens, dann erfolgte wieder Abstieg (etwas langsamer als der Anstieg), so daß in einer halben Stunde das normale Niveau wieder erreicht war. Bei

nicotinfreiem Rauchmaterial erfolgte keine Reaktion.

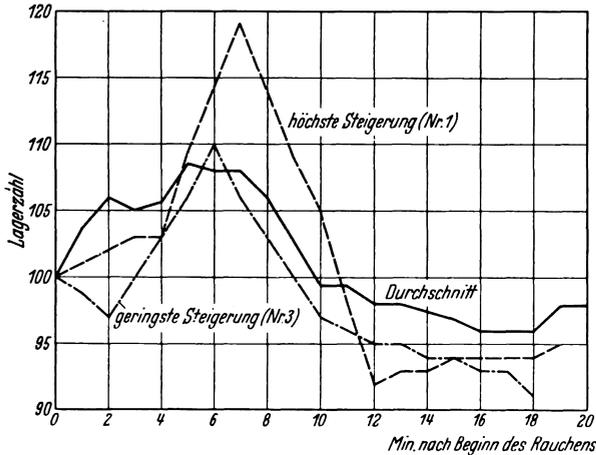


Abb. 1. Blutzuckerkurven (nach LUNDBERG und THYSELIUS-LUNDBERG).

Bei zunehmendem Tabakkonsum verlängerte sich die Zeit der Rückkehr des Blutzuckers zur Norm, während bei Diabetikern bei jeder neuen Zigarette sich die Dauer des Blutzuckeranstieges verkürzte und daß bei innersekretorisch Gestörten, z. B. Diabetikern der Organismus viel kräftiger in der dargelegten Weise reagierte. Sie fassen diese Wirkung des Nicotins auf den Blutzucker wie SSALISCHTSCHEFF u. a. hauptsächlich als Adrenalin-

wirkung auf. HAZARD und VAILLE nehmen auf Grund ihrer Ergebnisse nach Nebennierenentfernung eine Nicotinwirkung auf die zentrale Zuckerregulation oder eine Leber- und Gewebswirkung an. CORMICK sieht in der Nicotinhypoglykämie eine Schutzreaktion des Organismus (Ausschüttung des im Muskel und Leber gespeicherten Glykogens).

Resultate. Die chronische und zum Teil akute Einwirkung des Nicotins (Rauchens) auf das differenzierte Blutbild im Sinne einer Lymphocytose, die vorübergehenden Einwirkungen auf den Blutzuckerspiegel und auf die Alkalireserve des Blutes kann man als feststehend betrachten. Ein Rauchverbot für leichte Diabetiker wäre nicht unbedingt erforderlich (TÖPNER), wohl für mittelschwere bis schwere Fälle.

### 10. Nicotin und innersekretorische Drüsen.

Das Nicotin bzw. Rauchen ist in dieser Richtung nur wenig erforscht, obwohl man durch die Eigenschaft des Nicotins als „Gift des vegetativen Nervensystems“ innigere Zusammenhänge zwischen der Funktion der innersekretorischen Drüsen, Störung ihrer Regulation und der Nicotineinwirkung annehmen müßte. Wie überhaupt bei der Nicotinvergiftung, so läßt sich auch hier recht schwer klinisch-diagnostisch Sicheres und Exaktes erfassen. Am ehesten kommen die schädigenden Wirkungen bis zu einem gewissen Grade an der Schilddrüsen- und Genitalorganfunktion zum Ausdruck. Es ist in diesem Rahmen von

Wichtigkeit, daß sowohl die klinischen wie experimentellen Ergebnisse dargelegt werden, um weiteren Erforschungen und klinischen Erkenntnissen auf diesem Gebiete der Nicotinschädigung Anregungen zu geben.

**Nicotin und Nebenniere.** Seit den Arbeiten von CANNON, AUB, BINGER, MANSFELD, DIXON, DALE und LAIDLAW, STEWART und ROGOFF, HOUSSAY und MOLINELLI, MELTZER-AUER, EICHHOLTZ, ANITSCHKOW und KUSNETZOW, KUDRJAWZEW, SUGUWARA, KOSDOBA, STÄMMLER u. a. wissen wir, daß Nicotin eine Ausscheidung von Adrenalin aus der Nebenniere bewirkt. Diese Wirkung des Nicotins erfolgte aus der Nebenniere in situ sowie nach Splanchnicusdurchtrennung und auch am isolierten Organ. Die von HOUSSAY und MOLINELLI und STÄMMLER beobachtete völlige Erschöpfung der Nebenniere an Adrenalin konnte von SZCYGIELSKI nicht bestätigt werden, da er durch Histamin noch eine kräftige Adrenalinausschüttung trotz vorheriger anscheinender völliger Lähmung durch Nicotin erzeugen konnte. Narkotica der Fettreihe sollen die Empfindlichkeit der Nebenniere gegen Nicotin herabsetzen (ANITSCHKOW). Der Angriffspunkt des Nicotins soll in den chromaffinen Zellen der Nebenniere selbst liegen. „Die erst erregende und dann hemmende Wirkung des Nicotins auf die Zellen des Nebennierenmarkes ist wohl nur ein Spezialfall der gleichen Wirkung auf die sympathischen Ganglienzellen, zu denen die Markzellen genetische Beziehungen haben“ (TRENDLENBURG).

Neben diesen Erscheinungen wurden aber auch makroskopische und mikroskopische Veränderungen an der Nebenniere nach Nicotinvergiftung gefunden (LESCHTSCHINSKAJA, KOSDOBA, SUEMATSU, STÄMMLER u. a.). Das Nebennierengewicht war oft um das 5—12fache erhöht, je nach Zeitdauer der Vergiftung und Höhe der Dosis. Bei weiblichen Tieren waren diese Veränderungen stärker ausgeprägt. STÄMMLER fand bei seinen eingehenden Untersuchungen nach lang dauernden hohen und mittleren Nicotindosen in beträchtlichem Prozentsatz anschauliche Veränderungen im Sinne einer knotigen Hyperplasie der Epithelzellen der Marksubstanz, sogar echte Adenombildungen bei normalem Bild der Nebennierenrinde. Er nimmt in Analogie zu dem Adenom anderer innersekretorischer Drüsen mit entsprechender funktioneller Mehrleistung auch hier diese knotigen Veränderungen im Mark als Ausdruck einer gesteigerten Überfunktion an.

Diese experimentell festgestellten Einflüsse des Nicotins auf die Adrenalinsekretion haben eine Reihe von Autoren die Vermutung aufgedrängt, daß auf dieser Adrenalinausschüttung die blutdrucksteigernde Wirkung des Rauchens beruhe (MANSFELD, DALE und LAIDLAW, LÉLOIR, STROOMANN u. a.), während die Gefäßveränderungen bei chronischer Vergiftung an Tieren sowohl auf Nicotin wie Adrenalinwirkungen auf die Gefäßwände beruhen. In gewissem Gegensatz zur ersteren Vermutung stehen die kürzlich gemachten Versuche von RYDIN und GOTSEV, die ergaben, daß Nicotin dieselbe Wirkung auf Herz, Gefäße und Blutdruck auch noch nach Nebennierenexstirpation hatte wie beim normalen Tier. Nebennierenexstirpation soll erhöhte Nicotinempfindlichkeit hervorrufen (TRENDLENBURG).

STROOMANN konnte beim Menschen mit Hilfe des LÄVEN-TRENDLENBURG'schen Präparates zeigen, daß das Serum nach Genuß von Nicotin stärker vasoconstrictorisch wirkte als vorher. Er führt die spontane Blutdruckerhöhung besonders bei Menschen, die leicht zu Blutdrucksteigerungen neigen, schon nach

einigen Zügen auf eine Adrenalinwirkung zurück. Diese Ansicht teilen mehrere Autoren mit ihm. LESCHKE führt nicht allein die Blutdruckerhöhung, sondern auch die anregende Wirkung des Nicotins, die Blutzuckersteigerung, Leistungssteigerung, Behebung von Durst- und Hungergefühl und der Müdigkeit auf eine Adrenalinwirkung zurück, die OETTEL nur nach sehr großen Nicotinmengen anerkennt. Der Verlauf der Blutdruckkurve bei Mensch und Tier, auch zeitlich gesehen nach Nicotineinwirkung, lassen auf einen Einfluß des Adrenalins schließen (DIXON u. a.). Es wären weitere ausgedehntere Untersuchungen im Sinne STROOMANNs zur Klärung dieser Fragen notwendig.

**Nicotin und Schilddrüse.** Das klinische Bild des nicotineschädigten Menschen, besonders der Frau, ähnelt in manchen Fällen dem der Hyperthyreose, mit dem es oft genug verwechselt wird. Es finden sich dabei fast die gleichen Erscheinungen wie z. B. kardio-vasculäre Symptome (Tachykardie, Herzbeschwerden, vorübergehende Blutdrucksteigerung, starkes Schwitzen, feuchte Hände, Grundumsatzsteigerung bis zu 77% (SCHLUMM) (nach DILL, EDWARDS und FORBES eine O-Verbrauchsteigerung von 10—15%), Abmagerung, Haarausfall, nervöse Symptome, wie Tremor, glänzende Augen, Erregungszustände, Durchfälle, Blutbildveränderung und stärkere Anschwellung der Schilddrüse, besonders bei jungen Leuten (KÜLBS, NEIDING, HOFFSTÄTTER u. a.). [Nicotin soll nach Schilddrüsenzufuhr (Präparaten) stärkere Pulsbeschleunigungen machen (TRENDLENBURG).] Differentialdiagnostisch entscheidet die Nicotinabstinenz. Gerade Frauen, die an sich viel nicotinempfindlicher sind als der Mann (HOFSTÄTTER), sind bei gleichzeitigem Vorhandensein von Schilddrüsenstörungen viel empfindlicher als Schilddrüsengesunde. Auch Hyperthyreosen (Basedow, Thyreotoxikosen verschiedener Grade) zeigen fast allgemein eine große Empfindlichkeit gegen Tabak, vielfach schon passiv gegen den Tabakrauch. Dies trifft auch für das Stadium der Pubertät, Gravidität und Klimakterium zu. Es wurde von HARTOGE, HOFSTÄTTER, LORAND u. a. beobachtet, daß Nicotinabusus nach anfänglicher Hyperthyreose zur Hypothyreose und myxödemähnlichen Bildern führten. Viele Menschen mit Hypothyreosen wie sekundäre Schilddrüsenatrophie, Myxödem, ferner nach Schilddrüsenbestrahlungen zeigen im Gegensatz zu den Hyperthyreosen eine erhöhte Nicotintoleranz.

STRAUSS und SCHEER konnten an Menschen und Tieren in ihren Versuchen feststellen, daß nach Nicotin bzw. Rauchen der Blutjodspiegel je nach Reaktionstyp und Dauer der Schädigung anstieg oder sich senkte und die Schilddrüse bei Tieren makroskopisch verkleinert oder vergrößert war und histologisch entsprechende Veränderungen im Sinne einer Thyreoiditis oder Atrophie zeigten. Ähnliche Veränderungen fand SUEMATU. Ferner konnte in weiteren Versuchen nachgewiesen werden, daß bei Tieren und Menschen mit Überfunktion der Schilddrüse nach Nicotinschädigung auch Schilddrüsenhormon ins Blut abgegeben wurde (STRAUSS). Daß Nicotin hierbei die im wesentlichen wirksame Substanz ist und nicht CO, wie man beim Inhalieren von Zigaretten und nach den Versuchen von SCHULTZE vermuten könnte, geht aus den Versuchen mit reinem Nicotin hervor.

**Nicotin und Genitalorgane.** Die Ansichten über die Sexualstörungen durch Nicotinabusus gründen sich im wesentlichen einmal auf die Beobachtungen an Tabakarbeiterinnen, die trotz gesteigerter Sexualität und Fruchtbarkeit zu

Aborten neigten und häufig steril bleiben und dann auf die Überlieferungen früherer Autoren bzw. auf Tierexperimente.

Diese Fragen über den Einfluß des Nicotins auf die Geschlechtsorgane sind in den letzten Jahren klinischerseits Gegenstand des Interesses gewesen. Es sei kurz der Übersicht halber an die früheren experimentellen Ergebnisse von DEFIRIS (an Hähnen), WRIGTH und PETIT, PERAZZI, BENIGNI, HOFSTÄTTER u. a. (Schrumpfung und Atrophie der Hoden und Ovarien, Herabsetzung der Zahl reifer Follikel usw.), MERTENS (Aufhören der Spermatogenese), HERTWIG (schlechtere Befruchtungsergebnisse nach Nicotin, Mißbildungen), KELLOG (an Hühnern) und an die Veränderungen der Spermabildung (SUEMATSU) und Bewegungen erinnert. KÖLLIKER und GÜNTHER sahen keinen lähmenden Einfluß des Nicotins auf das Sperma von Pferd, Hund oder Stier. In neuerer Zeit fand UNBEHAUN neben degenerativen Prozessen an den Ovarien (reifenden Follikeln) bei Versuchstieren Ausbleiben des Oestrus, ebenso NAKAZAWARA, der nebst Herabsetzung der Geschlechtsfunktion, Atrophie der Genitalorgane und lebensschwachen Würfen nach Nicotininjektionen in der Graviditätszeit auch Übergehen von Nicotin in Placenta und Fetus beobachtete. Dieses Übergehen von Nicotin in den Fetus durch die Placenta wurde auch von MORRA bestätigt, der außerdem eine schwangerschaftverkürzende Wirkung des Nicotins bestreitet. LESCHTSCHINSKAJA erzeugte mit Nicotin keine Sterilität, aber eine große Sterblichkeit der Jungen (etwa 60—65%). BEHREND und THIENES und SODANO lehnen irgendwelche Einwirkungen auf die Genitalorgane und Sexualfunktion ab. STAEMMLER hat in eingehenden Untersuchungen an Tieren nachgewiesen, daß die bei wenigen festgestellte Hodenatrophie nicht mit Sicherheit auf Nicotinwirkung zurückzuführen sei, im Gegensatz zu HOFSTÄTTER. Die Ovarien zeigten keine Veränderungen. Erschwert werden diese Fragen noch durch die Tatsache, daß Nicotin am Uterus Erregungen bis zur tetanischen Kontraktion mit Gefäßverengerungen hervorrufen kann (DIXON, SUGIAMOTO, RYDIN, FRÖHLICH u. a.) und daß im Volke Tabakaufgüsse als Abortivum mit Erfolg benützt wurden. Nähere Studien über Einwirkungen, Schädigungen auf den Fetus, Nachkommenschaft (FLEIG, BONNE) nach Nicotin sind in verwertbarem Maßstabe nicht vorhanden. Beweiskräftig wären erst großangelegte Versuche im Stile STOCKHARDS. Nicotin gehört nach FRETTS, LICKINT u. a. zu den Keimgiften. LENZ hält Nicotin möglicherweise ebenso wie den Alkohol in idiokinetischem Sinne wirksam. Nach BAUER-FISCHER-LENZ ist Nicotin der Keimschädigung „verdächtig“.

Nicotin im Übermaß genossen wird beschuldigt, Störungen, wie Schwinden der Libido sexualis, Potenzschwäche und Schädigung, Einbuße der Zeugungsfähigkeit beim Manne, bei der Frau ungünstige Beeinflussung und Störung der Menstruation, vermehrter Fluor, teilweise erhöhte Sexualität, teilweise Abstumpfung bis zur Sterilität, erhöhtes Abortieren, außerdem erhöhte Säuglingssterblichkeit hervorzurufen. Nach LICKINT soll sich die Geburtenziffer der rauchenden Ehen gegenüber den nichtrauchenden wie 0,66 : 2,4 verhalten. Hierüber wären Erhebungen, soweit das möglich ist, über ein großes Material erforderlich. Bei THIELE, JEHLE, FRANKL-HOCHWART und BRESSLER sind die früheren Meinungen hierüber niedergelegt. Bei näherer Betrachtung und Untersuchung dieser Fragen bleiben allerdings objektiv von diesen Störungen nur wenige übrig. Dies bestätigt zum Teil eine Rundfrage vor etlichen Jahren

unter Gynäkologen und Pharmakologen. OETTEL beurteilt diese Störungen sehr kritisch. SCHRÖDER erkennt nur die antierotisierende Wirkung an. ALBRECHT konnte keinen sicheren Fall von Abortus nach Nicotin beobachten, ebenso HOFSTÄTTER nicht. Jedoch lassen Beobachtungen von FÜRBRINGER, von FRANKL-HOCHWART, KÜLBS, STROOMANN, MGALOBELI, LESCHKE, UNBEHAUN und besonders HOFSTÄTTER und die Gegenprobe durch Abstinenz daraus schließen, daß Erscheinungen wie Störungen der Libido, der Potenz, der Menstruation und ihre Folgen als sicher anzusehen sind. Der ursächliche Zusammenhang zwischen der Erhöhung der Zahl der Aborte, Tabakarbeit und Nicotin ist noch als nicht völlig geklärt zu betrachten. UNBEHAUN fand bei normaler Fruchtbarkeit eine hohe Abortfrequenz, allerdings anderer Genese. GROSS erwähnt bei seinen Untersuchungen ungünstigere Erkrankungsziffern für die Erkrankungen der Genitalorgane bei Tabakarbeiterinnen. HOFSTÄTTER, der in seinem Buche „Die rauchende Frau“ wertvolle Beiträge über die Psychologie des Rauchens und vor allem über die Zusammenhänge zwischen Nicotin, Sexualität und Genitalstörungen der rauchenden Frau wie der Tabakarbeiterin bringt, beobachtete einwandfreie Fälle von vorübergehender Sterilität nebst den oben angeführten Störungen, sah aber nie einen Abort in diesem Zusammenhang.

Es sind, abgesehen von drei Beobachtungen UNBEHAUNS, die von ALBRECHT als nichtspezifische Nicotinschädigungen gehalten werden, keine anatomischen Veränderungen an Hoden oder Ovarien von Menschen nachgewiesen worden (HOFSTÄTTER, ALBRECHT u. a.).

In diesem Zusammenhange mag noch kurz die Frage gestreift werden, ob Nicotin in die Milch und damit auf den Säugling übergeht oder nicht. EMANUEL stellte nach Genuß von 7 Zigaretten einen Übertritt von Nicotin in die Milch fest und nach 15 Zigaretten auch Übergehen von schädigenden Mengen durch die Milch auf den Säugling. Beobachtet wurde dies auch durch HATSCHER und CROSBY und GREINER, der Unruhe, Erbrechen, Koliken, enge Pupillen usw. eines Säuglings beschreibt, der von einer Mutter gestillt wurde, die täglich 30—40 Zigaretten rauchte. Die von SOKOLOW angeführte Beobachtung über ungünstige Beeinflussung der Lactation wurde nicht von allen Seiten bestätigt. HATSCHER und CROSBY konnten durch Nicotininjektion an Kühen die Milchsekretion zum Versiegen bringen. Sie wiesen in der Milch dieser Tiere und in der Milch einer jungen, stillenden Mutter, die täglich 20—25 Zigaretten rauchte, Spuren von Nicotin nach. Interessant im Rahmen dieser Fragen sind auch die experimentellen Untersuchungen von LEE und YUN, die ergaben, daß Corpus luteum-Hormon eine Schutzwirkung gegen die Nicotintoxikation ausübt, während Follikelhormon die Nicotiningiftigkeit steigern soll. Sie fanden auch, daß die Ovarien der längere Zeit mit Nicotin behandelten Tiere bis zu 100% vergrößert waren und die Vaginalschleimhaut und Endometrium degeneriert war. Die Autoren schließen daraus, daß in diesem Hormon die erhöhte Widerstandsfähigkeit (Toleranz) der weiblichen Tiere gegen Nicotin zu suchen ist.

**Nicotin und Hypophyse.** Über diese Zusammenhänge ist kaum etwas bekannt. HOFSTÄTTER fand lediglich bei Akromegalen eine Intoleranz gegen Nicotin, die sich je nach Besserung des Krankheitszustandes ebenfalls besserte. Ferner sah er eine solche Nicotintoleranz bei Patienten, die mit Hypophysininjektionen behandelt wurden (etwa in  $\frac{2}{3}$  der Fälle). Wir fanden bei einigen Fällen von

hypophysärer Magersucht keine Toleranzstörungen gegen Nicotin. Experimentell sind die Untersuchungen von SUEMATSU über Verminderung und Atrophie der chromophilen Zellen des Vorderlappens (bei Ratten) zu erwähnen, ferner die Mitteilung von AIRILA, daß die Hinterlappenblutdrucksteigerung nach Lähmung der vasomotorischen Ganglien durch Nicotin erhalten bleibt. STRAUSS und SCHEER haben experimentell diese Frage untersucht. Die ausführlichen Resultate erscheinen demnächst. Es ergab sich auch hierbei, wie bei der Schilddrüse, eine Wirkung im Sinne einer Hyper- bzw. Hypofunktion des Vorderlappens. HOFSTÄTTER und KOSDOBA fanden die Hypophysen bei nicotinvergifteten Tieren zum Teil hyperämisch und kolloidarm, zum Teil vergrößert.

Über Einwirkungen und Schädigungen des Nicotins auf Pankreas, Thymus und die anderen innersekretorischen Drüsen liegen, abgesehen von den geringen Befunden von SUEMATSU, keinerlei Mitteilungen vor.

**Zusammenfassung.** Eine sichere Wirkung und zum Teil Schädigung des Nicotins auf die Nebenniere, Schilddrüse und Genitalorgane bei Tieren muß angenommen werden. Bei Menschen sind bisher derartige Schädigungen objektiv anatomisch an diesen Drüsen nicht nachgewiesen, aber eine Überfunktion bzw. eine Unterfunktion derselben durch eine Dystonie des vegetativen Nervensystems im Bereiche desselben nach chronischer starker Nicotineinwirkung ist nicht von der Hand zu weisen. Einwirkungen und Schädigungen auf die übrigen innersekretorischen Drüsen sind noch nicht geklärt und spruchreif. Auch die Fragen über die schädigenden Wirkungen des Nicotins auf Schwangerschaft und Nachkommenschaft müssen noch an einem größeren Material systematisch nachgeprüft werden. Ein Übergehen von Nicotin in die Muttermilch bei rauchenden Frauen erfolgt erst nach Genuß größerer Mengen Tabaks.

### 11. Einwirkung auf die allgemeine körperliche und geistige Leistungsfähigkeit.

Es hat nicht an Versuchen an Mensch und Tieren gefehlt, die Einwirkungen oder Schädigungen des Nicotins auf die körperliche und geistige Leistungsfähigkeit zu untersuchen.

Nicotin kann in geringen Dosen auf Körper und Nervensystem infolge seiner anregenden Sympathicuswirkungen mit Adrenalinausschüttung und Blutzuckersteigerung anregen und vorübergehend leistungssteigernd wirken. Diese angenehmen Wirkungen können bei entsprechend höherer Dosis gemäß der pharmakologischen Eigenart in eine Lähmung umschlagen. SEEVER konnte an Studenten nach 3½-jähriger Untersuchung feststellen, daß Gewicht, Wuchs und Brustumfang, Vitalkapazität beim Rauchen deutlich zurückblieb, gegenüber den Nichtraucherern (s. Tabelle 3).

Tabelle 3. (Tabelle nach SEEVER.)

	Gewichtszunahme	Wuchs	Brustumfang	Lungendehnbarkeit
Nichtraucher . . . .	100	100	100	100
Gelegenheitsraucher .	94	91,1	82,6	72
Gewohnheitsraucher .	90,6	80,6	78,8	56,5

Die angenehmen Wirkungen können bei entsprechend höherer Dosis gemäß der pharmakologischen Eigenart in eine Lähmung umschlagen. SEEVER konnte an Studenten nach 3½-jähriger Untersuchung feststellen, daß Gewicht, Wuchs und Brustumfang, Vitalkapazität beim Rauchen deutlich zurückblieb, gegenüber den Nichtraucherern (s. Tabelle 3).

Von englischer Seite stimmen Untersuchungsergebnisse von 2000 Sportlern (Läufern), die durch 10 Jahre beobachtet wurden, in gewisser Hinsicht hiermit überein. Die mäßigen, besonders die schweren Raucher, zeigten deutlich, eine absolute Leistungsverminderung. MENDENHALL sah in seinen Versuchen die lähmenden Wirkungen ausgeprägter als die anregenden. Ob bei Menschen eine

ungünstige Wirkung des Nicotins auf die „rezeptive Substanz“ im Muskel (LANGLEY), auf Koordination der Muskulaturfunktionen, oder ob inkretorische Faktoren die Ursache hierbei sind, wäre noch näher zu untersuchen. [Größere Dosen Nicotin sollen die erregende Wirkung des Adrenalins auf die glatte und quergestreifte Muskulatur hemmen (TRENDLENBURG)!] Die Ergebnisse von HULL zeigen keinen überzeugenden, günstigen Einfluß auf körperliche und geistige Leistungsfähigkeit. RÜHL und LIN konnten eindeutig nachweisen, daß nach stärkerem Nicotinguß (Inhalieren) eine deutliche HöhenflugeLeistungsverminderung eintritt. Sie vermuteten als Ursache eine CO-Vergiftung im Sinne einer Beeinträchtigung der Leistungsbreite der O-Versorgung. LICKINT beobachtete an der Schuljugend, daß bei rauchenden Schülern, deren Prozentsatz relativ hoch ist, im Alter von 14—20 Jahren die körperlichen Leistungen deutlich schlechter waren als bei Nichtrauchern (Näheres s. bei LICKINT). Wenn man berücksichtigt, daß der jugendliche Organismus im allgemeinen intolerant, sowohl gegen das Tabakrauchen als auch schon gegen den Tabakrauch selbst in geschlossenen Räumen ist, so muß man an Hand der dargelegten Tatsachen eine ungünstige, vielleicht sogar schädigende Einwirkung des Nicotins auf den jugendlichen Körper und seine geistige Leistungsfähigkeit, in geringerem Maße vielleicht bei Erwachsenen, annehmen. Eine lebensverkürzende Wirkung läßt sich durch Tabakgenuß im Gegensatz zu anderen Autoren insofern nicht feststellen, als trotz enormer Steigerung des Tabakverbrauchs die Lebenserwartung in den letzten Jahren bedeutend gestiegen ist. Aber ein absolutes Rauchverbot bis zum 18. Lebensjahre müßte aus guten Gründen durchgeführt werden, so wie es kürzlich bis zum 16. Lebensjahr allgemein (amtlich) eingeführt wurde.

### V. Nicotintoleranz und Abstinenzerscheinungen nach Nicotinentzug.

Die meisten Autoren nehmen keine Abstinenzerscheinungen nach Entzug von Nicotin an. Andere dagegen glauben eine solche beobachtet zu haben (FRÖHLICH, FRIEDLÄNDER, BANDS, KOLLERT u. a.), z. B. bei Gefängnisinsassen, Operierten (BOLTON und BANGS). Nach CLARK können auch Tiere Abstinenzerscheinungen bekommen. BEER beschreibt bei plötzlichem Entzug des Nicotins bei einem Gewohnheitsraucher leichte motorische Unruhe, Abnahme der Konzentrationsfähigkeit. Bei Frauen sollen diese Erscheinungen anderen Charakter tragen; wie: vorübergehende Depressionen, Obstipationen, Durchfälle, Verstimmungen (psychoseähnlich) (BEER, HOFSTÄTTER). Die psychische Komponente spielt auch hier wie beim Rauchen eine große Rolle. SCHÖNEMANN hat diese Erscheinungen genauer beobachtet. Die Abstinenzerscheinungen je nach Grad der Süchtigkeit liegen nach ihm auf dem Gebiete der Allgemein-gefühle. Es sollen sich Gefühle wie: innere Leere, Spannungslosigkeit, Kopfdruck, Arbeitsunlust, Rauchsünder auch noch nach Monaten bis zu 1 Jahr usw. einstellen. Die Willenskraft soll nicht so sehr betroffen sein wie bei anderen Genußgiften. Die oben gestellte Frage läßt sich dahin beantworten, daß es echte Abstinenzerscheinungen wohl nicht gibt, sondern lediglich Beschwerden des Entzuges (SCHOENEMANN). Ein sicheres Mittel zur künstlichen Entwöhnung vom Rauchen (z. B. Transpulumin, GUTTMANN, AgNO<sub>3</sub>-Spülungen, Jodkali usw.) gibt es nicht, jedoch sind die genannten oft recht wirkungsvoll.

**Nicotintoleranz.** Über eine Nicotintoleranz bzw. Immunität ist nur wenig Zuverlässiges bekannt, darum sollen diese Fragen nur kurz gestreift werden. HOFSTÄTTER unterscheidet eine primäre und eine sekundäre Nicotintoleranz, wobei letztere durch Gewöhnung an das Alkaloid entstehen soll und die Konstitution und innere Sekretion eine Rolle spielt. Bei Tieren versuchte man eine Toleranz ohne sicheren Erfolg zu erzeugen. Die verschiedenen Tierspezies sind darin recht verschieden. Außerordentlich empfindlich sind z. B. Vögel, bei denen kurzes Einatmen von Nicotindämpfen tödlich wirken kann, und fast vollkommen unempfindlich gegen Nicotin sind Ziegen. Ein gewisses Maß von Toleranz kann allerdings erworben werden. DIXON und LEE glauben, daß eine Fermentwirkung der Leber die Fähigkeit hat, Nicotin zu zerstören und daß das Schritthalten dieser Zerstörung des Alkaloids mit der Resorption die Toleranz und ihre Breite bestimmt. Es soll auch Beweise geben (DIXON), daß gewisse Gewebe (Nervengewebe, Muskulatur) die Fähigkeit haben, Nicotin aufzunehmen. Über eine Speicherung oder Kumulation des Nicotins im Körper ist nichts Sicheres bekannt. Höhensonnenbestrahlungen sollen Nicotin ebenfalls entgiften (VENDT, ORTH, BURZE, PRIMI und GUIGEN). Die Ausscheidungsuntersuchungen über Nicotin von NOETHER machen eine Speicherung unwahrscheinlich. Die interessante Feststellung, daß auch der Gewohnheitsraucher zeitweise durch ein wenig „zuviel“ plötzlich intolerant werden kann mit den Vergiftungserscheinungen wie beim ersten Rauchversuch, deutet auf die Schwierigkeiten der Toleranzprobleme. LEWIN glaubt an ein Antitoxin im Blut, STRAUSS und SCHEER vermuten einen Gegenstoff von der Schilddrüse her. Im höheren Alter ist oft die Toleranz auffallend gut. Frauen können, wenn sie intolerant sind, stürmische Idiosynkrasien zeigen, wie sie der Mann nicht kennt. Junge Mädchen sind viel intoleranter als Knaben, speziell in der Pupertät, gegen deren Ende sich beim Jüngling die Toleranz steigert. Auch im Klimakterium, in der Gravidität, bei Störungen der inneren Sekretion, z. B. bei Hyperthyrosen, sind Frauen besonders intolerant. Menschen mit Schilddrüsenunterfunktion zeigen eine erhöhte Nicotintoleranz. BÜTTNER fand diese Intoleranz bei Kranken mit Ödemen, Thrombosen, Anämien, nach Höhensonne und Röntgenbestrahlung oder intravenösen Traubenzuckerinjektionen. Aus allem geht hervor, daß die Fragen und Probleme der Toleranz gegen Nicotin absolut ungeklärt sind und daß sie wahrscheinlich durch konstitutionelle Momente und durch innersekretorische Faktoren in der Hauptsache bedingt ist. Dafür könnten die Experimente von OIKAWARA u. a. sprechen. Sie ergaben, daß Tiere nach Nebennierenexstirpation die tödliche Nicotindosis herabgesetzt ist, ferner die Beobachtungen, daß *Insulin* die Nicotintoleranz erhöhen kann die Versuche von LEE und YUN und nicht zuletzt die klinischen Beobachtungen an Kranken mit Störungen der inneren Sekretion.

## VI. Schluß.

Übersieht man diese gesamten Beobachtungen und Resultate pharmakologischer, hygienischer, experimenteller und klinischer Art, so kommt man zu folgenden Ergebnissen:

Bei Tabakgenuß, gleich in welcher Form, ist das Nicotin der hauptwirksame und alleinige toxische Faktor. Eine Ausnahme bildet das „Inhalieren“, bei dem eine Mischintoxikation angenommen werden muß. In geringem Maße

wirken auch Nebenprodukte auf die Schleimhäute der Luftwege ein. Ob noch Einwirkungen bzw. Schädigungen durch andere Rauchprodukte oder dem Tabak beigemischte Substanzen entstehen, ist bisher noch nicht geklärt, aber unwahrscheinlich.

Wieviel Nicotin dem Körper zugeführt wird, hängt von dem Rauchgut, vor allem aber dem individuellen Rauchvorgang und dem Umstände ab, wieviel Nicotin durch die Schleimhäute resorbiert wird.

Nicotin in kleinen Mengen genossen wird durch seine leicht erregende Eigenschaft auf die Funktionen des sympathischen Nervensystems und der Nebennieren die bekannte anregende, ermüdungshemmende und vorübergehend leistungssteigernde Wirkung entfalten und als unschädlich zu bezeichnen sein. Im Übermaße zugeführt, besonders in der Form des systematischen, chronischen Tabakmißbrauches, der individuell, wie bereits erwähnt, recht verschieden sein kann, bilden sich auf die Dauer Störungen der Regulation einzelner Organfunktionen heraus, die unter Umständen später zu echten Schädigungen führen können. In der Hauptsache liegen diese im Bereich der Dysfunktionen des vegetativen Nervensystems. Denn Nicotin ist „das Gift“ des vegetativen Nervensystems. Der Angriffspunkt ist ein komplizierter. Autonomes Nervensystem und die innersekretorischen Drüsen zeigen trotz ihrer verschiedenartigen Struktur und Leistungen ein inniges Zusammenspiel und Zusammenhänge, die in ihrer Gesamtheit durch die Nicotinwirkung beeinflußt werden. Diese dadurch entstehenden Störungen bzw. Schädigungen können das Herz- und Gefäßsystem, den Verdauungstractus, den Respirationsapparat, das Nervensystem, die Sinnesorgane, die innersekretorischen Drüsen und die allgemeine körperliche und geistige Leistungsfähigkeit betreffen. Es handelt sich vielfach dabei nicht etwa um bunte oder unübersichtliche Bilder infolge der chronischen Nicotinschädigung, sondern vielfach um Symptomkomplexe, die sich oft eng an bekannte Krankheitsbilder anlehnen. Eine exakte Diagnose kann nur durch die Abstinenz gestellt werden.

# VIII. Die Klinik des rheumatischen Fiebers<sup>1</sup>.

Von

**GUNNAR EDSTRÖM**-Lund.

Mit 3 Abbildungen.

## Inhalt.

	Seite
Literatur . . . . .	439
Einleitung . . . . .	449
I. Der arthritische Typus der Febris rheumatica . . . . .	458
1. Die prodromalen Krankheitsbilder . . . . .	458
2. Die Gelenksymptome . . . . .	460
3. Die Affektion des Herzens und des Gefäßsystems . . . . .	463
4. Die Affektion der Atmungsorgane. . . . .	470
5. Die Affektion der Baueingeweide . . . . .	473
6. Die Affektion des Nervensystems . . . . .	475
7. Die Affektionen der Haut und der Subcutis . . . . .	481
8. Die Affektion der Lymphdrüsen . . . . .	485
9. Die Veränderungen des Blutes . . . . .	485
II. Der kardiovaskuläre Typus der Febris rheumatica . . . . .	487
III. Die Prognose . . . . .	489
1. Die Mortalität . . . . .	489
2. Die variierende Prognose während verschiedener Lebensalter . . . . .	495
3. Die „Rezidiv“-Tendenz . . . . .	500

## Literatur.

- AITKEN: Aneurysmen of abdom. Aorta in a boy aged 9 years. Brit. med. J. 1898 I, 1655.
- ALLARD: Über die tuberkulösen Folgezustände der Pleuritis idiopathica. Beitr. Klin. Tbk. 16, 205 (1910).
- och KÖSTER: Tuberkulos efter pleurit. Hygiea (Stockh.) 1911.
- ALPERN: Le problème du rhumatisme considéré sous le point de vue de l'inflammation hyperergique des articulations. Acta rheumat., Appendix 1934, Nr 20/21, 4.
- ALZHEIMER: Zit. nach SCHRÖDER.
- ARNETH: Die qualitative Blutlehre. Leipzig 1920.
- ARON: Rheumat. cerebral. Vorgestellt in der südostdtsh. pädiatr. Ges. 1928.
- ASCHOFF: Zur Myocarditisfrage. Verh. dtsh. path. Ges. 1904. Zbl. Path. 15, 46 (1905).
- Die „rheumatischen“ Leiden im Lichte der deutschen Pathologie. Dtsch. med. Wschr. 1934 I, 7.
- Über die Ursachenforschung der Myocarditis rheumatica. Rheumaprobleme, Bd. 3, S. 1. 1934.
- Ist der Rheumatismus infectiosus specificus (GRÄFF) eine allergische Krankheit. Ref. V. internat. Rheuma-Kongreß 1936.
- u. TAWARA: Die heutige Lehre von den pathologisch-anatomischen Grundlagen der Herzschwäche. Jena 1906.

<sup>1</sup> Aus der Medizinischen Klinik des Universitätskrankenhauses in Lund. Direktor: Prof. Dr. SVEN INGVAR.

- BACH: On acute rheumatism as a manifestation of rheumatic heart disease. *Acta paediatr.* (Stockh.) **11**, 547 (1930).
- BAEHR and SCHIFRIN: Rarity of glomerulonephritis in rheumatic fever and its significance. *Lib. Anniv.* **1932 I**, 125.
- BAIN and HAMILTON: Electrocardiographic changes in rheumatic carditis. *Lancet* **1926 I**, 807.
- BAMBERGER: *Krankheiten des Herzens.* Berlin 1857.
- BANTIN: Zur Klinik der akuten und rezidivierenden Formen des Rheumatismus. *Acta rheumat.* **1935**, Nr 25, 2.
- BARLOW and WARNER: *Trans. 7th internat. Med. Congr. Lond.* **4**, 116 (1881).
- BAUDET: *Bull. Soc. nat. Chir. Paris* **60**, 5 (1934). *Ref. Brit. med. J.* **1934 I**, 491.
- BAUER: *Der sogenannte Rheumatismus.* Dresden 1929.
- BELL: Glomerular lesions associated with endocarditis. *Amer. J. Path.* **8**, 639 (1932).
- BERETERVIDE y DELFINO: Rhumatisme polyarticulaire aigu et insuffisance mitrale. *Press. méd. argent.* **1933**, No 22.
- BERNER: Rheumatische Aneurysmen der Aorta. *Z. klin. Med.* **1910**.
- BERTANI: *Fiebre Reumatica.* Buenos Aires 1934.
- BESNIER: Rhumatisme cérébral avec complications cardiaques et pleuropulmonaires, etc. *Union méd.* **1882**, No 17/18.
- BEZANCON: L'orientation de la question actuelle du rhumatisme articulaire aigu. *Acta rheumat.* **1932**, Nr 15, 2.
- et WEIL: La spécificité de la maladie rhumatismale. *Ann. Méd.* **19**, 81 (1926).
- — La maladie rhumatismale, cardiopathie chronique à poussées successives sur le système sereux. *Ann. Méd.* **19**, 92 (1926).
- — La cortico-pleurite rhumatismale. *Ann. Méd.* **19**, 184 (1926).
- BIELING: Herdinfektion und Immunität. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1930**, 438.
- Experimentell erzeugte chronische Infektarthritiden. *Rheumaprobleme*, Bd. 2, S. 20. 1931.
- BLACK: Rheumatism in children. *Brit. med. J.* **1935 I**, 1234.
- BOAS and SCHWARTZ: Some modes of infection in rheumatic fever. *Amer. Heart J.* **2**, 375 (1927).
- BORELIUS: On the question of pleurisy and pulmonary tuberkulosis. *Acta med. scand.* (Stockh.) **79**, 391 (1933).
- BOULLAUD: *Traité clinique du rhumatisme articulaire.* Paris 1840.
- BRANSON: The avenues of rheumatic infection. *Brit. med. J.* **1912 II**, 1429.
- BREEMEN, VAN: Siehe FOX a. VAN BREEMEN.
- BRENNER: Observations on acute rheumatism and rheumatic heart disease. *Birmingham Med. Rev.* **9**, 193 (1934).
- BREUER: *Herzranke Kinder im späteren Leben.* Inaug.-Diss. Heidelberg 1910.
- BROGSITTER: Zur Histologie und Genese der akuten und infektiösen Polyarthritiden. *Verh. Path.* **90**. Verslg dtsh. Naturforsch. **1928**. *Ref. Zbl. Path.* **44**, H. 5.
- BROOKS and O'REGAN: Manner of onset in acute rheumatic fever as seen in New York City. *Ann. int. Med.* **6**, 717 (1932).
- CABOT: *Facts on the Heart.* Philadelphia 1926.
- CASTRÉN: Zur pathologischen Anatomie des akuten Chorea. *Arb. path. Inst. Helsingfors* (Jena), N. F. **3**, 371 (1925).
- CAUSSADE et TARDIEU: Classification clinique et thérapeutique des pneumopathies rhumatismales. *Paris méd.* **2**, 157 (1930).
- CHAZREWIN: *Klinische Studien über den Gelenkrheumatismus.* Inaug.-Diss. Zürich 1910.
- CHESTER and SCHWARTZ: Skin lesions in rheumatic fever. *Amer. Heart J.* **9**, 105 (1933).
- CHIARI: Über Veränderungen in der Adventitia der Aorta und ihrer Hauptäste im Gefolge von Rheumatismus. *Beitr. path. Anat.* **80**, 336 (1928).
- Über Mesopulmonitis rheumatica. *Beitr. path. Anat.* **88**, 1 (1931).
- CHURCH: Rheumatic fever. *Albutt a. Rollestons System of Med.* **1908 II**, 1, 594.
- CLERC et LÉVY: Sur certain anomalies électrocard. observ. au cours des maladies infectieuses aiguës. *Presse méd.* **1930**, 1257.
- et VIALARD: Troubles du rythme cardiaque au cours du rhumatisme articulaire aigu. *C. r. Soc. Biol. Paris* **101**, 107 (1929).
- et VIALARD: Remarques sur certains troubles du rythme cardiaque dans le rhumatisme articulaire aigu. *Soc. Méd. Hôp.*, 11. Juli 1930.

- COBURN: The factor of infection in rheumatic state. Baltimore 1931.
- and KAPP: Observations on the development of the high sedimentation blood rate in rheumatic carditis. *J. clin. Invest.* **15**, 715 (1936).
- and MOORE: Experimental induction of Erythema nodosum. *J. clin. Invest.* **15**, 509 (1936).
- and PAULI: Studies on the relationship of streptococcus haemolyticus in the rheumatic process. *J. of exper. Med.* **56**, 609 (1932).
- — Studies on the immune response of the rheumatic subject and its relationship to the activity of the rheumatic process. *J. of exper. Med.* **62**, 129, 137, 159 (1935). — *J. clin. Invest.* **14**, 755, 763, 769, 783 (1935).
- COHN and SWIFT: Electrocardiographic evidence of myocardial involvements in rheumatic fever. *J. of exper. Med.* **39**, 1 (1924).
- COLLIS: The contagious factor in the etiology of rheumatic fever. *Amer. J. Dis. Childr.* **44**, 485 (1932).
- A new conception of the aetiology of Erythema nodosum. *Quart. J. Med.* **25**, 141 (1932).
- CONTA: Zit. nach MÜLLER.
- COOMBS: The myocardial lesions of the rheumatic infection. *Brit. med. J.* **1907 II**, 1513.
- Rheumat. Myocarditis. *Quart. J. Med.* **2**, 26 (1908).
- The microscopic or "submiliary" nodules of active rheumatic carditis. *J. of Path.* **15**, 489 (1911).
- The histology of rheumatic carditis and other rheumatic phenomena. *Brit. med. J.* **1911 I**, 620.
- The incidence of fatal rheumatic heart disease in Bristol 1876—1913. *Lancet* **1920 II**, 226.
- Rheumatic heart disease. Bristol 1924.
- What proportion of organic disease of the heart is due to rheumatism. *Acta rheumat.* **1932**, Nr 14, 22.
- COULAND: De l'érythème papuleux dans ses rapport avec le rhumatisme. *Arch. gén. Méd.*, Januar 1873.
- CRACIUM, VISENEANU, GINGOLD et URSU: Localisation rénale de la maladie de Bouillaud. *Ann. d'Anat. Path.* **10**, 363 (1933).
- CURSCHMANN: Dyskinetische Erkrankungen. MOHR u. STAEHELIN: Handbuch der inneren Medizin, Bd. 5, 2, S. 1397. 1926.
- DAWSON: A comparative study of subcutaneous nodules in rheumatic fever and rheumatoid arthritis. *J. of exper. Med.* **57**, 845 (1933).
- and BOOTS: Subcutaneous nodules in rheumatoid arthritis. *J. amer. med. Assoc.* **95**, 1895 (1930).
- and LINGG: The course of rheumatic heart disease. I.—III. *Amer. Heart J.* **10**, 459, 478, 630 (1934/35).
- DETRICH: *Münch. med. Wschr.* **1922 II**, 1449. — *Z. exper. Med.* **50**, 85 (1926).
- DIMITRACOFF: Péricardite exsudative et myocardite rhumatismale d'origine primitive (rhumatisme cardiaque primitif). *Arch. Mal. Cœur.* **27**, 337 (1934).
- DORY: Rhumatisme articulaire aigu et appareil digestif. Thèse de Paris 1925.
- DUROSIEZ: De la pericardo-pleurite dans le rhumatisme articulaire aigu. *Union. méd.* **1881**, No 130, 131.
- EBBECKE: *Pflügers Arch.* **169**, 1 (1917).
- EDSTRÖM: Why do so-called rheumatic pains arise on certain changes in the weather? *Acta rheumat.* **1932**, Nr 12.
- The influence of housing and working conditions upon the course of chronic rheumatic infective arthritis. *Acta rheumat.* **1932**, Nr 14.
- Investigations into the effect of unipolarly charged air on the surface temperature. *Acta med. scand.* (Stockh.) **83**, 523 (1934).
- Studies in natural and artificial atmospheric electric ions. *Acta med. scand.* (Stockh.) **84**, Suppl., 61 (1935).
- Febris rheumatica. Lund 1935.
- Mechanisches Trauma und nachfolgende Febris rheumatica. *Acta med. scand.* (Stockh.) **88**, 342 (1936).
- EHRSTRÖM: Über Polyarthrititis rheumatica. *Z. ärztl. Fortbildg* **1924**, 125.
- och WAHLBERG: Polyarthrititis, Hjärtaffektioner och Salicylterapi. *Finska Läk.sällsk. Hdl.* **65**, 15 (1923).

- EICHHORST: Zit. nach GERKE.
- EIMANN and GOULEY: Rheumatic pneumonitis. *Arch. of Path.* **5**, 556 (1928).
- ERNBERG: Das Erythema nodosum, seine Natur und seine Bedeutung. *Jb. Kinderheilk.* **95**, 1 (1921).
- Erythema nodosum. *Nord. med. Tidskr.* **4**, 230 (1932).
- ÉTIENNE: Les formes ab-articulaires de l'infection rhumatismale. *Rev. Rhumat.* **1**, 173 (1934).
- FAHR: Beiträge zur Frage der Herz- und Gelenkveränderungen bei Gelenkrheumatismus und Scharlach. *Virchows Arch.* **232**, 134 (1921).
- Vergleichende Herzuntersuchungen bei Scharlach, Streptokokkeninfektion und rheumatischer Granulomatose. *Beitr. path. Anat.* **85**, 445 (1930).
- Herz und akuter Gelenkrheumatismus bei Kindern. *Acta rheumat.* **1934**, Nr 20/21, 39.
- FAXÉN: La chorée et le rhumatisme. *Revue franç. Pédiatr.* **9**, 809 (1933).
- FEER: Zur Ätiologie des Erythema nodosum. *Schweiz. med. Wschr.* **1926 I**, 682.
- Lehrbuch der Kinderheilkunde. Jena 1928.
- FINDLEY: The rheumatic infection in childhood. New York: William Wood & Co. 1932.
- FISCHER: Beiträge zur Klinik der „rheumatischen“ Erkrankungen. *Z. klin. Med.* **117**, 443 (1931).
- Über Pathogenes und Therapie der Infektarthritis. *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1313.
- Rheumatismus und Grenzgebiete. Berlin 1933.
- FLATAU: Chorea luetica. *Münch. med. Wschr.* **1912 II**.
- FOX and VAN BREEMEN: Chronic Rheumatism. London 1934.
- FRANK: Über den Rheumatismus nodosus mit besonderer Berücksichtigung des pathologisch-anatomischen Befundes. *Berl. klin. Wschr.* **1912 II**, 1358.
- FRASER: Das ASCHOFF-Knötchen bei rheumatischer Lungenentzündung. *Lancet* **1930 I**, 70.
- FREDERIKSEN: Studien über Pleuritis exsudativa. *Erg. ges. Tbk.forsch.* **6**, 619 (1934).
- FREUND: Über rheumatische Knötchen bei chronischer Polyarthrit. *Wien. Arch. Med.* **16**, 73 (1928).
- Gelenkerkrankungen. Berlin 1929.
- FRIEDBERG u. TARTAKOWER: *Z. klin. Med.* **116**, 759 (1931).
- FRIEDLANDER: *J. amer. med. Assoc.* **104**, 297 (1935).
- FRIEDMAN and HOLTZ: Behavior on eosinophils in rheumatic fever. *J. Labor. a. clin. Med.* **21**, 225 (1935).
- FROLA et BERIO: Contribution à l'étude des rapports entre le rhumatisme articulaire eigu et la tbc. *Giorn. Clin. Med.* **30 III** (1933).
- FULCI: Zit. nach ROLLY.
- GARBER: Rheumatic heart disease without valvulitis. *Amer. J. Path.* **9**, Nr 4 (1933).
- GARROD: A treatise on rheumatism and rheumatoid arthritis. London 1890.
- GEIPEL: Untersuchungen über rheumatische Myokarditis. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **85**, 75 (1905).
- Über Myokarditis und Veränderungen der quergestreiften Muskulatur bei Rheumatismus. *Münch. med. Wschr.* **1909 II**, 2469.
- GERHARDT: Herzklappenfehler. Wien 1913.
- GERKE: Die Ätiologie der Perikarditis. *Virchows Arch.* **278**, 1 (1930).
- GIERTSEN: 4 cases of Erythema nodosum and „Frühinfiltrat“. *Acta med. scand. (Stockh.)* **82**, 55 (1934).
- 93 cases of Erythema nodosum. *Acta med. scand. (Stockh.)* **82**, 87 (1934).
- GLAHN, VON and PAPPENHEIMER: Spezifische Veränderungen der Gefäße beim Rheumatismus. *Amer. J. Path.* **2**, 235 (1926).
- GLANZMAN: Die rheumatische Infektion im Kindesalter. Berlin 1935.
- GLOVER: Incidence of acute rheumatism. *Lancet* **1930 I**, 499. — *Brit. med. J.* **1934 II**, 210.
- GOTTSEGEN: Zerebrale Störungen im Verlaufe des akuten Gelenkrheumatismus. *Schweiz. med. Wschr.* **1935 I**, 280.
- GOUGENHEIM: Érythème papuleux et noueux rhumat. subaigu. *Progrès méd.* **1880**, 206.
- GRÄFF: Zur pathologischen Anatomie und Pathogenese des Rheumatismus infectiosus. *Dtsch. med. Wschr.* **1927 I**, 708, 757.
- Pathologische Anatomie und Histologie des Rheumatismus infect. *Rheumaprobleme* **1** (1929).

- GRÄFF: Die Pathologie des akuten Rheumatismus. Acta rheumat. **1934**, Nr 20/21.  
 — Rheumatismus und rheumatische Erkrankungen. Berlin 1936.
- GRAY, FENDRICK and GOWEN: Rheumatic fever and rheumatoid arthritis. Texas State J. Med. **28**, 203, 317 (1932).
- GREENFIELD and WOLFSOHN: The pathology of Sydenhams chorea. Lancet **1922 II**, 603.
- GRENET: Aussprache zu GRÄFF. Acta rheumat. **1930**, Nr 7, 52.  
 — Les formes cliniques de la maladie rhumatismale. Monde méd. Paris **40**, 809 (1930).  
 — Les rhumatismes dans l'enfance. Rev. Rhumat. **1**, 321 (1934).
- GRIFFITHS: Lancet **1935 II**, 251.
- GROSS: Amer. J. Path. **11**, 631 (1935).  
 — and EHRLICH: Histological studies on the ASCHOFF body. Amer. J. Path. **6**, 621 (1930).  
 — — Studies in the myocardial ASCHOFF body. I., II. Amer. J. Path. **10**, 467, 489 (1934).  
 — and FRIED: Lesions in the atrioventricular conduction system occurring in rheumatic fever. Amer. J. Path. **12**, Nr 1 (1936).
- GUZZENT: Gicht, Rheuma, Aufbrauchskrankheiten. Dresden 1935.
- GUPTILL: Differential diagnosis of abdominal manifestations of acute rheumatic fever from acute appendicitis. Ann. Surg. **99**, 650 (1934).
- GUZMAN: Rev. méd. Chile **1887/88**. Zit. nach BERTANI.
- HALL: La degenerescence hepato-lenticulaire. Paris 1921.
- HAMILTON and HALLISEY: Brief analysis of 500 cases referred to Boston City Hospital out-patient Heart Clinic. Boston med. J. **187**, 139 (1922).
- HARRASS: Über die Häufigkeit der Komplikationen der Polyarthrits rheumatica acuta. Münch. med. Wschr. **1904 II**, 1551.
- HART, WOOD and DAUGHTON: Rheumatic fever in Piedmont, Virginia. Amer. J. med. Sci. **187**, 352 (1934).
- HARVIER et PINARD: Article Pleurésies rhumatismales. Nouv. Traité Méd. **12**, 403 (1923).
- HAWTHORNE: Rheumatism, rheumatoid arthritis and subcutaneous nodules. London: Churchill 1900.
- HEBRA u. KAPOSÍ: Hautkrankheiten. VIRCHOWS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. III, S. 249. 1874.
- HEGLER: Der akute Gelenkrheumatismus. In MOHR-STAEHELINS Handbuch der inneren Medizin, Bd. 1, 2. Berlin 1925.
- HENCH, BAUER, FLETCHER, GHRIST, HALL and WHITE: The present status of the problem of „Rheumatism“; a review of recent american and english literature on „Rheumatism“ and arthritis. Ann. of internal Med. **8**, 1315, 1495, 1556 (1935); **9**, 883 (1936); **10**, 754 (1936).
- HESSE: Chorioiditis gonorrhoeica. Klin. Arch. Augenheilk. **91**, 631 (1933).
- HOCHREIN: Eine neue Methode zur Erkennung der Perikard-Adhärenzen. Münch. med. Wschr. **1930 I**, 588.  
 — Zur Frühdiagnose der rheumatischen Myokarditis und Perikarditis adhaesiva. Klin. Wschr. **1931 II**, 2161.  
 — u. LAPLACE: Der pneumotachographische Nachweis der Perikarditis adhaesiva. Dtsch. Arch. klin. Med. **176**, 113 (1934).  
 — u. SCHNEYER: Pneumotachographische Untersuchungen. Erg. Med. **18**, 1 (1933).  
 — u. SEGEL: Erkennung und Beurteilung des rheumatischen Herzschadens. Dtsch. Arch. klin. Med. **176**, 425 (1934).
- HOLST: Rheumatisk myocardit og dens Forhold til rheumatismus acutus. Norsk. Mag. Laegevidensk. **1921**, 833.  
 — Contribution casuistique à l'étude de la pancardite rhumatismale. Acta med. scand. (Stockh.) **65**, 751 (1927).  
 — Rheumatismus acutus. Nord. med. Tidskr. **1933 I**, 5.
- HOLSTI: Beitrag zur Kenntnis der Tonsillen bei den rheumatischen Gelenkaffektionen. Arb. path. Inst. Helsingfors (Jena) **1925**, 413.  
 — The course of acute rheumatic arthritis after treatment of inflamm. processes in the upper air passages. Acta med. scand. (Stockh.) **65**, 352 (1927).  
 — Beiträge zur Kenntnis der entzündlichen Klappenaffektionen usw. Arb. path. Inst. Helsingfors (Jena) **1928**, 401.  
 — u. RANTASALO: Über den Gelenkrheumatismus in Finnland. Brambacher internat. ärztl. Fortbildg. In GUZZENT: siehe oben.

- HOWARD: The rheumatic lung. *Ann. int. Med.* **7**, 165 (1933).
- HUGHES: Digest of one hundred cases of chorea. *Guy's Hosp. Rep.* **2**, 360 (1846).
- and B. BROWN: Digest of 209 additional cases of chorea. *Guy's Hosp. Rep.* **3**, 217 (1855).
- IBRAHIM: Akuter Gelenkrheumatismus. PFAUNDLER-SCHLOSSMANN: *Handbuch für Kinderheilkunde*, Bd. 2. 1906.
- FEERS *Lehrbuch für Kinderkrankheiten*. Leipzig 1928.
- INTHORN: Endophlebitis hepatica obliterans unter dem Bild rheumatischer Wandveränderungen. *Inaug.-Diss.* Berlin 1932.
- IRNIGER: Chronische Polyarthritus rheumatica und aktives Mesenchym. *Schweiz. med. Wschr.* **1929 II**, 1183.
- IRVINE-JONES: *Amer. J. Dis. Childr.* **1933**, 1184.
- ISRAEL-ROSENTHAL: Om renale komplikationer vid giftfeberen og deres betydning for behandling. *Nord. Med. Ark.* (schwed.) **1900**, Nr 27.
- JACOB: Über Peritonitis rheumatica. *Zbl. inn. Med.* **1934**, Nr 31.
- JANSEN: Gigten og dens bekaempelse. *Ugeskr. Laeg.* (dän.) **1930**, 806.
- JOHN u. NOBEL: Die Prognose der rheumatischen Vitien im Kindesalter. *Z. Kinderheilk.* **36**, 335 (1923).
- JONES: The rheumatic child. *Med. J. Austral.* **11**, 273 (1934).
- and BLAND: The course and prognosis of rheumatic fever and chorea. *Amer. Heart J.* **9**, 106 (1933). — *J. clin. Invest.* **14**, 706 (1935).
- JORDAN: Aneurysm of the ascending arch of the aorta in a small boy. *Lancet* **1903 I**, 515.
- JOSEPHSEN: Beiträge zur Beleuchtung der Ätiologie von Erythema nodosum. *Acta med. scand.* (Stockh.) **78**, 42 (1932).
- JUNGHANS: Das Ganglion Gasseri beim Rheumatismus. *Virchows Arch.* **194** (1934).
- KÄFER: *Rev. Circ. méd. del Oeste*, Dez. **1931**. Zit. nach BERTANI.
- KAHLMETER: Om förekomsten av anämier vid akuta och kroniska polyartriter. *Sv. Läk.-sällsk. Förh.* **8**, Nov. 1921.
- Den vita blodkroppsbilden vid akuta och kroniska artriter. *Hygiea* (Stockh.) **1924**, 449.
- The relation between chronic and acute rheumatism. *Acta rheumat.* **1929**, Nr 3.
- The significance of serological and blood examination in rheumatic disease. *Acta rheumat.* **1929**, Nr 3.
- Quelques essais de culture par le procédé de LÖWENSTEIN de bacilles tuberculeux provenant du sang, et de tuberculo-réaction de WASSERMANN-BESREDEKA. *Acta rheumat.* **1932**, Nr 14.
- Le sang dans le Rhumatisme chronique progressif généralisé. *Conf. sci. internat. rhumat. chronique Aix-les-Bains* 1934.
- Rhumatisme tuberculeux. *Nord. med. Tidskr.* **8**, 1211 (1934).
- KAISER: The relation of the tonsils to acute rheumatism during childhood. *Amer. J. Dis. Childr.* **37**, 559 (1929).
- Factors that influence rheumatic disease in children, based on a study of 1200 rheumatic children. *J. amer. med. Assoc.* **103**, 22. Sept. 1934.
- KAPOSI: *Pathologie und Therapie der Hautkrankheiten*. Erythema nodosum, S. 303. Wien 1893.
- KARSNER and BAYLESS: Coronary art. in rheumatic fever. *Amer. Heart J.* **9**, 557 (1934).
- KATZ: Subcutaner Knoten bei chronischer Gelenkentzündung. *Z. klin. Med.* **129**, 363 (1936).
- KERSLEY: *The rheumatic diseases*. London 1934.
- KLINGE: *Der Rheumatismus*. *Erg. Path.* **27** (1933). (Die übrigen Arbeiten von ihm und seinen Mitarbeitern sind da zitiert.)
- KLOTZ: Aortitis rheumatica. *Trans. Assoc. amer. Physicians* **27** (1912).
- KNOLLE: Siehe KLINGE, S. 81.
- KOCH: Zur Ätiologie des Erythema nodosum. *Z. Kinderheilk.* **40**, 584 (1925).
- KÖPPEN: *Virchows Arch.* **286**, 303 (1932).
- KONTCHALOWSKY: Les problemes principaux de la clinique du rhumatisme aigu. *Acta rheumat.*, Appendix **1934**, Nr 20/21.
- KROGIUS: Ist die bei dem akuten Gelenkrheumatismus auftretende Endokarditis als eine Komplikation oder vielmehr als eine primäre Erkrankung aufzufassen? *Münch. med. Wschr.* **1933 I**.
- KRÜCKMAN: Rheumatische Augenerkrankungen. *Veröff. dtsch. Ges. Rheumabekämpfg* **1929**, H. 4, 51.

- KUGEL and EPSTEIN: Lesions in the pulmonary artery and valve associated with rheumatic cardiac disease. *Arch. of Path.* **6**, 247 (1928).
- KUNDRATITZ: Zur Frage der Ätiologie des Erythema nodosum. *Jb. Kinderheilk.* **1921**, 113, 155.
- LANDAU: Erythema nodosum und rheumatische Affektionen. *Acta paediatr. (Stockh.)* **6**, 402 (1927).
- LANDOUZY: Érythème noueux et septicémie a bacilles de KOCH. *Presse méd.* **1913**, 941.
- LANGE: Studier over den akute Ledderevmatism. *Hosp.tid. (dän.)* **1866**, 121; **1877**, 65.
- LASÈGUE: Quelques considérations sur le traitement du rhumatisme. *Semaine méd.* **1882 II**, 53.
- *Études médicales.* Paris 1884.
- LEBERT: Klinik des akuten Gelenkrheumatismus. Erlangen 1860.
- LEHNDORFF: *Wien. med. Wschr.* **1930 II**, 1449.
- u. LEINER: *Z. Kinderheilk.* **32**, 46 (1922).
- LEICHTENTRITT: Die rheumatische Infektion im Kindesalter. *Erg. inn. Med.* **37**, 1 (1930).
- LENZ: Zur Frage des rheumatischen Chorea. *Wien. Arch. inn. Med.* **21**, 95 (1931).
- LESCHKE: Die Erkrankungen des Herzbeutels. KRAUS u. BRUGSCH' *Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten*, Bd. 4, 2.
- LEVY and TURNER: Impaired auriculoventricular conduction in rheumatic fever. *Arch. int. Med.* **43**, 267 (1929).
- LEWIS: *The soldiers heart and the effort syndrome.* New York 1919.
- Nature and significance of heart sounds and of apex impulses in bundle-branch block. *Arch. int. Med.* **53**, 741 (1934).
- *Herzkrankheiten.* Berlin 1935.
- LIAN et CALCENA: Les troubles myocardiques révélés par l'électrocard. pendant et après le rhumatisme art. aigu. *Presse méd.* **1932**, 1.
- LIBMANN: *Trans. Assoc. amer. Physicians* **10**, 188 (1928).
- LIEBER: *Beitr. path. Anat.* **91**, 594 (1933).
- LONGCOPE: *Amer. J. med. Sci.* **2**, 601 (1904). — *J. of exper. Med.* **18** (1913).
- Variation in manifestations of rheumatic fever in relation to climate. *Ann. int. Med.* **4**, 401 (1931).
- LUKOMSKI: Elektrokardiographische Beobachtungen bei akutem Rheumatismus. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **174**, 268 (1933).
- MACKENZIE: *Principles of diagnosis and treatment in heart affections.* London 1926.
- MACKIE: Rheumatic fever. *Amer. J. med. Sci.* **172**, 199 (1926).
- The prognosis and treatment of the rheumatic infection. *Amer. Heart J.* **3**, 31 (1927).
- MACLACHLAN and RICHEY: The histopathology of the tonsils in acut rheumatic fever and chorea. *Ann. int. Med.* **1**, 506 (1928).
- MARIE et TRETIAKOFF: Les lésions de la chorée. *Rev. neur.* **27** (1920); **36**, 428 (1926).
- MASTER and ROMANOFF: Treatment of rheumatic-fever-patients with and without salicylates. *J. amer. med. Assoc.* **98**, 1978 (1932).
- MCCLENAHAN and PAUL: A review of the pleural and pulmonary lesions in twenty eight fatal cases of active rheumatic feber. *Arch. of Path.* **8**, 595 (1929).
- MCEWEN, ALEXANDER and BUNIM: *J. Labor. a. clin. Med.* **21**, 453, 465 (1936).
- MCLEAN: Early manifestations of rheumatic infections in young children. *Ann. int. Med.* **6**, 1357 (1932).
- MEYER: Akuter Gelenkrheumatismus mit Erythema pustulosum. *Z. klin. Med.* **117**, 413 (1931).
- Die Stellung der Nodosis rheumatica im Ablauf der rheumatischen Infektion. *Z. klin. Med.* **123** (1933).
- Zum Krankheitsbild des akuten Gelenkrheumatismus. *Zbl. inn. Med.* **1934**, 225.
- MEYNET: *Lyon méd.* **20**, 495 (1875).
- MIRSKY: Rhumatisme aigu et septicémie rhumatismale. *Presse méd.* **1934 II**, 1227.
- MORQUIO: Rezidiv eines akuten Gelenkrheumatismus mit schwerer Herzaffektion nach Injektion von Tetanusserum. *Arch. lat.-amer. Pediatr.* **21**, 325 (1927).
- Erythème nouex et tuberculose. *Presse méd.* **1934 I**, 409.
- MOSLER u. VALENTIN: Siehe *Handbuch der Ophthalmologie*, Bd. 7, S. 193. 1932.
- MYERS and FERRIS: Pleurisy in rheumatic fever; clinical observations. *Arch. int. Med.* **52**, 325 (1933).

- MYERS and KEEFER: *J. clin. Invest.* **13**, 155 (1934).
- MÜLLER: *Kongr. inn. Med. Wiesbaden 1930*, S. 580. — Über den Rheumatismus. *Münch. med. Wschr.* **1931 I**, 173; **1933 I**, 1, 49.
- Die Grippe. *Münch. med. Wschr.* **1933 II**, 1842.
- NAISH: The rheumatic lung. *Lancet* **1928 II**, 10.
- NEALE and WHITFIELD: Rheumatism and its relation to arterial disease and periarteritis nodosa. *Brit. med. J.* **1934**, 104.
- NEERGAARD, VON: Grundsätzliches zur Rheumafrage und Rheumasystematik. *Helvet. med. Acta* **1**, 403 (1934).
- NEWMAN: Rheumatism and erythema nodosum. *Brit. med. J.* **1924 I**, 908. — Ministry of health Report, Nr. 44. 1927.
- NOBÉCOURT: La maladie de Bouillaud n'est pas un rhumatisme tuberculeux aigu. *Presse méd.* **1934 II**, 1697.
- et BOULANGER-PINET: Péricarditis et pancarditis rhumatismales dans les cardiopathies de la maladie de Bouillaud. *Bull. Soc. Pédiatr. Paris* **5**, 211 (1928).
- NOBEL u. ROSENBLÜTH: Über die Eigenserumreaktion im Kindesalter. *Z. exper. Med.* **36**, 169 (1923).
- — Über unspezifische Hautreaktionen. *Z. Kinderheilk.* **38**, 564 (1924).
- OETTINGER: Über die Diagnose der Mitralisfehler. *Z. Kreislaufforsch.* **27**, 122 (1935).
- PARCINSON, GOSSE and GUNSON: *Quart. J. Med.* **13**, 363 (1920).
- PASCHER: The tuberkulinreaktion in rheumatic fever. *Amer. J. med. Sci.* **188**, 537 (1934).
- PAUL: Pleural and pulmonary lesions in rheumatic fever. *Medicine* **7**, 838 (1928).
- PAYNE: Acute rheumatism and sedimentation rate. *Lancet* **1932 I**, 74.
- PEL: *Zit. nach VOLHARD.*
- PEMBERTON: Studies on arthritis in the army based on 400 cases. *Arch. int. Med.* **25**, 231, 335 (1920).
- Arthritis and rheumatoid conditions. London 1929.
- PERLA and DEUTSCH: *Amer. J. Path.* **5**, 592 (1929).
- PILLAT: Über Augenhintergrundbefunde bei akuter Polyarthrit. *Wien. klin. Wschr.* **1935 I**, 302.
- PIRQUET, VON: Allergie des Lebensalters. *Wien. klin. Wschr.* **1929 I**, 65.
- PLAZY et MARCON: *Presse méd.* **36**, 1481 (1928).
- POYNTON: *Brit. med. J.* **1920 II**, 858; **1925 II**, 788.
- AGASSIZ and TAYLOR: A contribution to the study of rheumatic infection. *Practitioner* **1915**, 445.
- and PAINE: *Researches on Rheumatism.* London 1913.
- PETERSON and SPENCE: Acute rheumatism in children under 12 years of age. *Lancet* **1920 II**, 1086.
- and SCHLESINGER: *Recent advances in the study of rheumatism.* London 1931.
- PORTA PEREYRA: *Arch. lat.-amer. Pediatr.* **1924**, 1978.
- PRIBRAM: *Der akute Gelenkrheumatismus. Spezielle Pathologie und Therapie von NOTH-NAGEL*, 1901.
- QUERVAIN, DE: *Med. Bezirksverein Bern* 4. März 1920. *Ref. Schweiz. med. Wschr.* **1920 II**.
- RABINOWITZ: Rheumatic pneumonia. *J. amer. med. Assoc.* **87**, 142 (1926).
- RAYMOND: Des complications pulmonaires du Rhumatisme articulaire aigu. *Progrès méd.* **1881**, No 49.
- Attaques antérieures du Rhumatisme articulaire aigu etc. *Progrès méd.* **1882**, No 12.
- REHN: Rheumatismus acutus. *GERHARDT's Handbuch der Kinderkrankheiten*, Bd. 3, S. 1. Tübingen 1878.
- REID and KENWAY: The value of the electrocardiogram in acute rheumatic fever. *New England J. Med.* **198**, 177 (1928).
- REITTER u. LÖWENSTEIN: Über den pathogenen Zusammenhang des akuten Gelenkrheumatismus und der Tuberkelbacillämie. *Wien. klin. Wschr.* **1932 I**, 1.
- RHEA: Rheumatic peritonitis. *Amer. J. Path.* **9**, Suppl., 719 (1933).
- RIBOLD: Zur Kenntnis der Komplikationen der Polyarthrit. *rheumatica von seiten der Haut.* *Dtsch. Arch. klin. Med.* **82**, 273 (1905).
- RINEHART: *J. of exper. Med.* **59**, 97 (1934).

- RÖSSLE: Zum Formenkreis der rheumatischen Gewebsveränderungen, mit besonderer Berücksichtigung der rheumatischen Gefäßentzündungen. *Virchows Arch.* **288**, 780 (1933).
- Allergie und Pathergie. *Klin. Wschr.* **1933 I**, 574.
- ROGATZ: The comparative value of the SCHILLING differential blood count and the sedimentation of the erythrocytes in acute rheumatic fever. in childhood. *J. of Pediatr.* **8**, 134 (1936).
- ROLLY: *Der akute Gelenkrheumatismus.* Berlin 1920.
- ROMBERG: Über die Bedeutung des Herzmuskels für die Symptome und den Verlauf der akuten Endokarditis und der chronischen Herzklappenfehler. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **53**, 141 (1894).
- *Lehrbuch der Krankheiten des Herzens und der Blutgefäße.* Stuttgart 1906.
- ROTH, VON: Endokarditis rheumatica etc. *Virchows Arch.* **54**, 375 (1872).
- ROTHSCHILD, KUGEL and GROSS: Incidence and significance of active infection in rheumatic fever during the various age periods. *Amer. Heart J.* **9**, 586 (1934).
- ROTNES: Untersuchungen über Erythema nodosum im erwachsenen Alter. *Acta dermatovener. (Stockh.)* **17**, Suppl., 3 (1936).
- SCHAEFER: Herzbeutelverwachsungen und Kardiolyse im Kindesalter. *Jb. Kinderheilk.* **1925**, 142.
- SCHITTENHELM: Polyarthritits enterica und verwandte Arthritisformen. *Med. Klin.* **1920 II**.
- SCHLESINGER: The aetiology of acute Rheumatism. *Brit. med. J.* **1933 I**, 697.
- Clinical aspects of acute rheumatism in childhood. *Acta rheumat.* **1934**, Nr 20/21.
- SCHMIDT: Wer ist zur Erkältung disponiert? *Dtsch. med. Wschr.* **1932 II**, 1913.
- u. KAIRIS: Über die Entstehung von Erkältungskatarrhen und eine Methode zur Bestimmung der Schleimhauttemperatur. Jena 1932.
- SCHNABEL: *Med. Klin.* **1933 I**, 438.
- SCHOTTMÜLLER: Zur Klinik der rheumatischen Infektion unter Berücksichtigung der Ätiologie und Therapie. *Rheumaprobleme* **1** (1929); **3** (1934).
- SCHRÖDER: *Klin. Wschr.* **1931 II**, 2239.
- SCHRÖTTER: Erkrankungen des Herzbeutels. *Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie von NOTHNAGEL*, Bd. 15, 2. 1894.
- SCHULTZ u. KLINGE: Das Gewebsbild des fieberhaften Rheumatismus. XIII. Über die rheumatische Aortensklerose. *Virchows Arch.* **288**, 717 (1933).
- SCHUR: Probleme der adhäsiven Perikarditis. *Erg. inn. Med.* **47**, 548 (1934).
- SCHWARTZ: Clinical study of rheumatic disease. *J. amer. med. Assoc.* **94**, 852 (1930).
- SÉE: Chorée et rhumatisme. 232 observ. *Méd. Monde* **2**, 733 (1891).
- SENATOR: *Der akute Gelenkrheumatismus.* ZIEMSENS Handbuch, Bd. 13. 1875.
- SENDROY and SCHULTZ: Studies on ascorbic acid and rheumatic fever. I.—II. *J. clin. Invest.* **15**, 369, 385 (1936).
- SHAMBAUGH: Azotemia due to low bloodpressure, its occurrence in an unusual case of acute rheumatic fever. *Arch. int. Med.* **6**, 921 (1932).
- SHAPIRO and SHAPIRO: Clinical studies in juvenile rheumatism. *Minnesota Med.* **18**, 370 (1935).
- SIMMONS: Rheumatic heart disease: clinical data as observed in Louisville, Kentucky. *Amer. J. med. Sci.* **187**, 773 (1934).
- SINGER: Die Pathogenese des akuten Rheumatismus. *Med. Klin.* **1934 I**, 675, 701.
- SMITH and WILLIUS: Pericarditis. *Arch. int. Med.* **50**, 171, 184 (1932).
- SPEHR: Die klinische Bedeutung der gespalteten Vorhofsacke im Elektrokardiogramm. *Z. klin. Med.* **123**, 85 (1933).
- STARR and PARRISH: Rheumatic pleurisy with particular reference to its demonstration by roentgen study. *Amer. J. Dis. Childr.* **1935**, 1 (1187).
- STENSTRÖM: Akuta myocarditer vid ledgångsreumatism. *Sv. Fören. inv. Med. Förh.* **1932**, 310.
- STÖREN: Om rheumatismus acutus med abdominalsymptomer, inkommet på kirurgis- och avdelninger. *Norsk Mag. Lægevidensk.* **1935**, 35.
- STOLL: *Klinische Studien über den Gelenkrheumatismus.* Inaug.-Diss. Leipzig 1892.
- STOLTE: Über Herzbeutelverwachsungen im Kindesalter. *Jb. Kinderheilk.* **1919**, 359.
- STRÜMPPELL: *Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie*, Bd. 11. Leipzig 1917.

- STRUTHERS and BACAL: Rheumatic infection in childhood: observation on the sedimentation rate and the SCHILLING count. *Canad. med. Assoc. J.* **29**, 470 (1933); **31**, 603 (1934); **35**, 258 (1936).
- SULZBERGER u. FEIT: *Klin. Wschr.* **1933 I**, 189.
- SUTTON: Observations on certain etiological factors in rheumatism. *Amer. Heart J.* **4**, 145 (1928/29).
- SVARTZ: *Nord. Med. Tidskr.* **1936**, 1448.
- SWIFT: Rheumatic fever. *Amer. J. med. Sci.* **170**, 631 (1925). — *J. amer. med. Assoc.* **92**, 2071 (1929).
- The chronicity of rheumatic fever. *New England J. Med.* **211**, 197.
- TACHAU: Zur Ätiologie des Erythema nodosum. *Extrapulmon. Tbk.* **2**, 1 (1927).
- TALALAJEW: Der akute Rheumatismus. *Klin. Wschr.* **1929 I**, 124.
- L'endocardite rhumatismale et le developpement de vitium cordis. *Acta rheumat., Appendix* **1934**, Nr 20/21.
- TALLERMAN: Abdominal manifestations in rheumatism. *Brit. med. J.* **1931 II**, 844.
- THAYER: Notes on acute rheumatic disease of the heart. *Bull. Hopkins Hosp. Rep.* **1925**, 99; **1926**, 1.
- THIS: Lidt statistik over rheumatismus acutus. *Norsk Mag. Laegevidensk.* **1909**, 1067.
- THOREL: Pathologie der Kreislauforgane. *Erg. Path.* **17**, 436 (1923).
- TODD: *Brit. J. exper. Path.* **13**, 248 (1932).
- TOULOUSE, MARCHAND et COURTOIS: *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **1931 III**, 1119.
- TROUSSEAU: *Gaz. Hôp.* **1854**, No 61; **1856**, No 85.
- u. LASÉQUE: Rheumatismus cerebrialis. *Allg. Wien. med. Ztg* **1859**, 97.
- ULLRICH: *Zit. nach MÜLLER.*
- VAILLARD: *Gaz. méd. et chir. Paris* **1876**, No 42.
- VECCHI, DE: La base anatomo patologica ed i concetti ezio-patogenici del reumatismo infectivo. *Rass. Clin. Sci.* **10** (1932).
- VEIL: Rheumatismus als Allgemeinerkrankung. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1713, 1753.
- u. BUCHHOLZ: Die Komplementschwunde im Blute. *Klin. Wschr.* **1932 II**, 2019.
- VIALARD: Les troubles du rythme cardiaque dans le cours du rhumatisme articulaire aigu. Thèse de Paris **1929**, No 56.
- VOLHARD: Die doppelseitigen hämatogenen Nierenentzündungen. MOHR u. STAEHELINS Handbuch der inneren Medizin, 2. Aufl. 1931.
- VOLK: Tuberkulose der Haut. Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten von JADASSOHN, Bd. 10. 1931.
- WAALER: *Nord. med. Tidskr.* **1936**, 1453.
- WALLGREN: Erythema nodosum. Ätiologie. *Dermat. Wschr.* **1934 I**, 624.
- Studies on Erythema annulare rheumaticum. *Acta paediatr. (Stockh.)* **17**, 447 (1935).
- WAQUEZ: *Maladie du cœur. Traité Méd. et Thér. Paris* **1921**.
- WARBURG: Zur Klinik der rheumatischen Infektion. *Acta med. scand. (Stockh.)* **77**, 502 (1932).
- WEBER: Über Erkältung und Rheuma. *Z. Kreislaufforsch.* **28**, 190 (1936).
- WEIL: Rhumatisme articulaire aigu et rhumatisme chronique. *Acta rheumat.* **1930**, Nr 4, 5.
- WEINTRAUD: Über die Pathogenese des akuten Gelenkrheumatismus. *Berl. klin. Wschr.* **1913 II**.
- WESTERGREN: On the clinical import of the red cell sedimentation. *Förh. 12. Nord. Kongr. inv. Med.* **1925**, 343.
- WHITE: Heart disease. New York 1931.
- Weakness and failure of the left ventricle without failure of the right ventricle. *J. amer. med. Assoc.* **100**, 993 (1933).
- WIESEL: Die rheumatische Infektion. *Med. Klin.* **1923 I**, 163.
- u. LÖWY: Die Erkrankung der peripheren Gefäße bei akuter und chronischer Kreislaufinsuffizienz. *Wien. klin. Wschr.* **1919 I**, 1083.
- WILD: Das Gewebsbild des fieberhaften Rheumatismus, XIV. *Virchows Arch.* **290**, 116 (1933).
- WILSON: Progressive lentikuläre Degeneration. LEVANDOWSKYS Handbuch der Neurologie, Bd. 5. 1914.
- LINGG and CROXFORD: Statistical studies bearing on problems in classification of heart disease. *Amer. Heart J.* **4**, 164 (1928).

WINKELMANN and ECKEL: Arch. of Neur. 28, 844 (1932).

WOOD, JONES and KIMBROUGH: The etiology of heart disease. Amer. J. med. Sci. 172, 185 (1926).

WYCKOFF and LINGG: Statistical studies bearing on problems in the classification of heart disease. Amer. Heart J. 1, 446 (1926).

ZEEK: Atheroma in rheumatic heart disease. Amer. J. med. Sci. 184, 350 (1932).

ZIMMER: Rheuma und Rheumabekämpfung. Arb. u. Gesdh. 1927, H. 8.

Motto: „Zusammengefaßt ergibt die allgemeine Betrachtung der rheumatischen Schäden im Körper, daß es sich bei dieser Krankheit um eine über den ganzen Organismus weit verbreitete Schädigung, in erster Linie des Mesenchyms und da wieder des gesamten Gefäß- und Bindegewebes handelt, die kein Organ verschont“ (KLINGE).

### Einleitung.

Die moderne **pathologische Anatomie** der rheumatischen Infektion baut sich zum großen Teil auf den zum erstenmal von ASCHOFF und TAWARA im Jahre 1904 beobachteten rheumatischen Granulomen auf, die auch lange Zeit als die einzige charakteristische morphologische Unterlage der rheumatischen Infektion galten. Zwar hatte auch schon ASCHOFF beobachtet, daß in den rheumatisch veränderten Organen und Geweben außer den charakteristischen Zellen und Zellanhäufungen auch entstehende Fibrinmengen vorkamen, doch wurde dies lange Zeit für weniger wesentlich gehalten.

Nach der heutigen Auffassung sind es eigentlich zwei Komponenten, die gemeinsam die rheumatische Gewebereaktion bilden, die *Fibrinbildung* und die *Zellproliferation*. Doch gehen die Meinungen bezüglich des Verhältnisses dieser beiden Komponenten auseinander. Eine Reihe von Forschern ist der Ansicht, daß die erste Reaktion aus einer Zellproliferation besteht, aus welcher sich später das Fibrin durch Nekrose und Ausschwitzung aus den Gefäßen bildet, während andere Forscher der Ansicht sind, daß das Primäre eine Beschädigung des Bindegewebes sei, auf welche dann eine Zellproliferation folge. Schließlich gibt es auch eine dritte Ansicht, laut welcher beide Wege möglich sind und auch vorkommen, wobei der Sitz des Prozesses im Organismus dafür entscheidend sei, welcher der beiden Wege aktuell werde.

Nach den Untersuchungen der letzten Jahre — besonders von KLINGE und TALALAJEW — ist man zu der Auffassung gelangt, daß das rheumatische Granulom dabei nicht die erste und wesentlichste Gewebsveränderung ist, sondern daß man zuerst eine primäre degenerative Veränderung des Bindegewebes, besonders der Grundsubstanz, erhält. Nach diesen Forschern ist also in der rheumatischen Gewebsschädigung das Primäre und Wesentliche eine degenerative Veränderung des Bindegewebes mit einer Schwellung der Grundsubstanz desselben. Aus dieser primären Schädigung entwickelt sich dann das rheumatische Granulom, dessen typischster Repräsentant das ASCHOFFsche Granulom im Myokard ist.

Laut KLINGE kann man in der pathologisch-anatomischen Entwicklung der rheumatischen Infektion drei Stadien unterscheiden:

1. *Das akute degenerativ-exsudative Stadium* oder das rheumatische „Frühinfiltrat“.

2. Das subakute-chronische Stadium, *das rheumatische Granulom*.

3. *Die rheumatische Narbe*.

Vor KLINGE ist diese Auffassung jedoch schon von mehreren Forschern vertreten worden, wie z. B. von FRANK, THOREL, DE VECCHI, GEIPEL, FAHR und TALALAJEW, weshalb man sie nicht als neu bezeichnen kann. Schon FAHR — sowie später besonders TALALAJEW und KLINGE — betont hierbei, daß die beiden Komponenten des rheumatischen Gewebsbildes — die exsudativ-degenerative und die proliferative — in gewissen Fällen fast parallel verlaufen können, während in anderen Fällen mal die eine, mal die andere dieser beiden Komponenten vorherrscht, was für das pathologisch-anatomische Bild von großer Bedeutung ist. Wie sich das Bild in dem einzelnen Fall gestaltet, hängt in erster Linie von der eigenen Virulenz und Natur des rheumatischen Prozesses ab, außerdem jedoch auch von dem Alter und der Konstitution des Kranken, sowie von der Lokalisation des Prozesses. Nach den Untersuchungen FRANKs und TALALAJEWs dominiert gewöhnlich die proliferative Komponente, wenn der Sitz des Prozesses das Myokard ist, während z. B. bei den rheumatischen subcutanen Noduli statt dessen die exsudativ-degenerative Komponente vorherrscht. Je mehr das Gewebe dabei aktiv oder passiv funktionell-mechanisch in Anspruch genommen wird, um so deutlicher und großartiger tritt nach KLINGE die Zellwucherung des rheumatischen Knötchens — die proliferative Komponente — in Erscheinung.

Nach diesen Forschern folgt nun auf dieses proliferative granulomatöse Stadium, oder als Abschluß desselben, ein Narbenstadium, das auch eine rheumatische Sklerose genannt wird. Bezüglich dieses Stadiums gehen jedoch die Ansichten etwas weiter auseinander. Manche Forscher sind der Ansicht, daß dieses Stadium an dem pathologisch-anatomischen Bild nicht mit Sicherheit zu diagnostizieren ist, sondern daß dazu auch eine klinisch sichere Anamnese erforderlich ist (z. B. GRÄFF). Sowohl KLINGE als auch TALALAJEW glauben jedoch auch ohne eine solche Anamnese zu einer sicheren pathologisch-anatomischen Diagnose kommen zu können.

Von Interesse ist auch die Frage, zu welchem Zeitpunkt diese verschiedenen Stadien auftreten. Nach TALALAJEW und KLINGE soll das exsudativ-degenerative Stadium in gewöhnlichen Fällen am Ende der 2. oder während der 3. Krankheitswoche mehr oder weniger deutlich hervortreten. Das granulomatöse Stadium kann man nach denselben Forschern bisweilen schon am Anfang der 3. Krankheitswoche sehen, doch kommt dieses Stadium gewöhnlich erst im Laufe des 2. Krankheitsmonats voll zur Entwicklung. Dann kann man es indessen bis über ein halbes Jahr nach dem Erkranken antreffen. Das sklerotische Stadium haben diese Forscher frühestens am Ende des 2. Krankheitsmonats festgestellt, meist vergeht jedoch bis zum Auftreten desselben eine bedeutend längere Zeit.

In neuerer Zeit haben besonders amerikanische Forscher, wie GROSS und EHRLICH, das rheumatische Granulom in verschiedene Typen einzuteilen versucht, die zu verschiedenen Zeitpunkten der Entwicklung des rheumatischen Prozesses vorkommen sollten. Ihrer Ansicht nach durchläuft das rheumatische Granulom in seiner Entwicklung 3 verschiedene Phasen. Die erste Phase haben sie bis zur 4. Woche nach Ausbruch der Krankheit festgestellt, die zweite Phase zwischen der 4. und 13. Woche und die letzte von der 9. Woche an. Doch haben sie in ihrem Material keinen Fall, dessen rheumatische Krankengeschichte über 16 Wochen alt ist. Diese Forscher haben auch die Beobachtung

gemacht, daß die erste Phase dabei deutlich durch die Reaktivität des Gewebes beeinflußt wird, je nachdem, ob es der erste klinische Anfall ist oder ein späteres „Rezidiv“, aber auch je nach dem Zustand des Kollagens in dem interstitiellen Bindegewebe in jedem einzelnen Fall. Sie glauben nun, an ihrem Material die rheumatischen Granulome in 7 verschiedene Typen aufteilen zu können, je nach dem Aussehen und der Verteilung der kollagenen Substanz, der argentophilen Fibrillen, des Zellcytoplasmas und der Zellkerne, und sie glauben gefunden zu haben, daß sich diese 7 Typen sehr gut in die drei obengenannten Entwicklungsphasen einordnen lassen.

Der vornehmlichste Sitz der rheumatischen Gewebsverletzung ist nun bei dem rheumatischen Fieber — wie schon oben bemerkt — das Myokard, außerdem kann sie ihren Sitz jedoch in jedem beliebigen mesenchymalen Gewebe des Organismus haben. *Die rheumatische Infektion ist eine Mesenchymkrankheit.* Außer der Lokalisation dieser Krankheit am Herzen sind andere gewöhnliche Lokalisationen der typischen rheumatischen Gewebsreaktion das subsynoviale und das subseröse Bindegewebe — vgl. die klassische klinische Triade, Herzaffektion, Polyarthritits und Polyserositis bei dem rheumatischen Fieber, bei der chronischen rheumatischen Arthritis dominiert mehr die reine Gelenkaffektion — das Unterhautbindegewebe, in Aponeurosen und ähnlichen Geweben, besonders häufig bei Kindern, in Fascien, im Periost, im peritendinitischen und perineuritischen Bindegewebe. GEIPEL fand typische rheumatische Gewebsschäden in der reinen Muskulatur (M. gastrocnemius, M. quadriceps, M. iliopsoas, M. sternohyoideus), auch KLINGE (im M. diaphragma). KLINGE fand außerdem solche Gewebsschäden in den Geweben des Nasopharynx besonders in dem retropharyngealen Bindegewebe. Schließlich ist auch die Lokalisation an den Gefäßen ein sowohl wichtiger als häufiger Befund. Die Bedeutung dieser Lokalisation, nicht nur für das augenblickliche Stadium der Krankheit, sondern auch vom prognostischen Gesichtspunkte aus, wird allmählich immer besser erkannt, und in der letzten Zeit ist die Frage erörtert worden, inwieweit diese durchgemachten rheumatischen Gefäßverletzungen mit nachfolgenden rheumatischen Narben und Sklerosen die Grundlage einer sich später entwickelnden Gefäßsklerose von mehr oder weniger athero-sklerotischer Natur werden kann.

Wie KLINGE in hohem Grade unsere Kenntnisse über die pathologische Anatomie der rheumatischen Infektion bereichert hat, so auch die über die **Pathogenese** der rheumatischen Infektion. Von den Arbeiten seines Lehrers RÖSSLE über Allergie und Pathergie ausgehend, hat er die ursprünglich von WEINTRAUD vorgebrachte Theorie, das Bild der rheumatischen Infektion sei seinem Wesen nach in vielem eine allergische Reaktion, erweitert und vertieft. Laut KLINGE ist das übergeordnete Prinzip bei dem rheumatischen Krankheitsbilde das allergische oder hyperergische Reaktionsvermögen des Kranken, und die Art dieses Individuums zu reagieren ist es, welche die rheumatischen Krankheitsbilder erzeugt, im großen ganzen unabhängig von der Natur des schädlich beeinflussenden Agens. Er stützt sich hierbei auf experimentelle Untersuchungen, in denen er an durch artfremdes Eiweiß sensibilisierten Versuchstieren morphologische Veränderungen hervorruft, die mit den bei der menschlichen rheumatischen Infektion entstehenden histologisch übereinstimmen, und die er mit diesen identifizieren will. Er vertritt die Ansicht, daß bei der rheumatischen

Infektion des Menschen dieselbe allergische oder hyperergische Reaktionsweise wie in diesen Tierexperimenten vorliege, daß hier aber das auslösende Allergen bei einer primären oder prodromalen Infektion erzeugt werde.

Obwohl diese Theorien anfangs starker Kritik begegneten, haben sie doch allmählich immer mehr Anerkennung gefunden, wenigstens insofern, als sich mehr und mehr die Auffassung durchzusetzen begonnen hat, daß *das rheumatische Krankheitsbild seinem Wesen nach eine allergische Reaktion ist*. Von klinischer Seite spricht ja auch so viel hierfür. Denkt man zunächst an das Alter, in welchem man an der rheumatischen Infektion erkrankt, so finden wir ja niemals rheumatische Krankheitsbilder während der ersten Lebensjahre (EDSTRÖM). Schon PIRQUET stellt im Anschluß daran die Frage: ist die rheumatische Infektion, analog der Tuberkulose und der Lues, nur eine Sekundärmanifestation des pathologischen Geschehens, ist der Organismus in den ersten 3 Lebensjahren nicht imstande, durch die rheumatische Infektion infiziert zu werden, oder ist er nicht imstande, Sekundärmanifestationen zu ergeben? Meiner Auffassung nach spricht die Wahrscheinlichkeit für die letztere Erklärung, daß das rheumatische Infektionsbild, ebenso wie Tuberkulose und Lues, eine Sekundärmanifestation, eine allergische Reaktion ist. Auch die Diskrepanz zwischen dem Blutbilde laut ARNETH-SCHILLING einerseits und der hohen Senkungsreaktion laut FÄHREUS-WESTERGREN andererseits sowie der beeinflusste Allgemeinzustand bei der rheumatischen Infektion sprechen hierfür, ebenso wie die häufig später auftretende Eosinophilie (BAUER, v. NEERGAARD) und die hohen Lympho-Histiocytenzahlen in KAUFMANNs Cantharidiversuch (IRNIGER, v. NEERGAARD) sowie die starke Komplementverminderung (VEIL und BUCHHOLZ, SCHNABEL). „Es handelt sich offenbar um die stürmischste Immunkörperantigenreaktion, die es in der menschlichen Pathologie gibt“ (VEIL).

Auf dem letzten internationalen Rheumakongreß in Lund-Stockholm (September 1936), dessen Hauptdiskussionsthema die Rolle der Allergie bei der rheumatischen Infektion war, gingen die Meinungen zwar immer noch auseinander, vor allem insofern, als man von angelsächsischer Seite (SCHLESINGER, FREEMAN, DAWSON, COBURN) immer noch stark an der ätiologischen Bedeutung der Streptokokken festgehalten und nur zugegeben wurde, daß das Krankheitsbild als spezifische Streptokokkenallergie allergisch sei. Doch schienen die meisten Forscher sich wenigstens im Prinzip der KLINGESCHEN Auffassung anzuschließen, obgleich man immer noch sagen muß, daß die Frage, was das auslösende Allergen — GUDZENT und PEWSNER hoben z. B. die Bedeutung der Nährstoffallergie hervor — und das primäre ätiologische Moment der rheumatischen Infektion ist, bei weitem noch nicht endgültig gelöst erscheint.

Diese morphologische und pathogenetische Grundlage ist es, auf der man nun die **Klinik** der rheumatischen Infektion aufbauen und unsere alten klinischen, leider recht diffusen, rheumatischen Krankheitsbegriffe revidieren muß. Diese Grundlage ist es auch, auf der die klinische Definition des Begriffes Rheumatismus aufgebaut werden muß. *Rheumatisch sind die Krankheitsbilder, bei denen man bei pathologisch-anatomischer Analyse typische rheumatische Gewebsschäden gefunden hat.*

Man hat vorgeschlagen, für diesen neuen, scharf abgegrenzten Rheumabegriff eine neue Benennung zu schaffen, *Granulomatosis rheumatica* (FAHR), *Rheumatismus specificus*

(GRÄFF, FISCHER), *Rheumatismus verus* (v. NEERGAARD), *Rheumatismus infectiosus* (COBURN) usw. Es erscheint jedoch nicht notwendig, einen neuen Begriff zu schaffen, sondern bedeutend zweckmäßiger, den alten Rheumabegriff auf seiner gegebenen morphologischen Grundlage zu sanieren zu versuchen, ebenso wie es mit den meisten alten klinischen Krankheitsbegriffen im Laufe der medizinischen Entwicklung geschehen ist.

Vor allem scheint die Zeit reif dafür zu sein, den Begriff „rheumatischer Schmerz“ als Bezeichnung praktisch sämtlicher Schmerzsyndrome unbekannter Genese zu verwerfen. Dieser symptomatische Rheumabegriff stammt eigentlich von BALONIUS. Früher hatte man sich seit den Tagen des HIPPOKRATES der Krankheitsbezeichnung „Rheuma“ als eines Synonyms für das Wort „Katarrh“ bedient, und nach den Vorstellungen und der Auffassung der älteren humoral-pathologischen Zeit waren es in erster Linie Krankheiten der inneren Organe, die durch „Rheuma“ verursacht wurden. Auf diesen älteren Begriff des HIPPOKRATES müssen wir wieder mehr zurückgehen, den symptomatischen Begriff „Rheuma“ aufgeben und zu dem genetischen zurückkehren.

Kann man es also nicht mehr gutheißen, daß die Bezeichnung „rheumatisch“ auf ein Schmerzsyndrom Anwendung findet, das im Anschluß an eine Abkühlung eines bestimmten Körperteils aufgetreten ist, sondern dieses Schmerzsyndrom zweckmäßiger als „ischämisch“ bezeichnet, so braucht dies doch nicht zu bedeuten, daß der Zusammenhang zwischen Abkühlung und rheumatischer Infektion deshalb völlig aufgehoben werden müßte, da es nach den experimentellen Untersuchungen von BIELING und KLINGE, bei denen es ihnen gelang, an ihren Versuchstieren mit der rheumatischen Infektion beim Menschen histologisch völlig übereinstimmende und ihrer Ansicht nach identische Bilder durch Abkühlungseffekt an einem hyperergischen Tier hervorzurufen, so aussieht, als könne der Abkühlungseffekt bisweilen von beitragender ätiologischer Bedeutung für die Entstehung der Krankheitsbilder der rheumatischen Infektion sein. Für dasselbe spricht auch die klinische Erfahrung, daß oft ein rheumatisches Krankheitsbild — dessen wirklicher, echter rheumatischer Charakter bei der Sektion verifiziert werden konnte — in so engem Anschluß an einen Abkühlungseffekt aufgetreten ist, daß ein Kausalzusammenhang in hohem Grade wahrscheinlich sein dürfte, wenigstens insofern, als die Abkühlung das auslösende Moment gewesen zu sein scheint.

Die Erklärung für diesen Effekt der Abkühlung können wir vielleicht in den Untersuchungen von P. SCHMIDT und KAIRIS erkennen. Sie bestimmten durch Thermolemente die Körpertemperatur in verschiedenen Teilen des Organismus, unter anderem der Schleimhaut des Mundes, und fanden, daß die Temperatur des weichen Gaumens stark sinkt, wenn man kalte Luft einatmet, daß außerdem aber auch die Gaumentemperatur sinkt, wenn man z. B. die Füße des Individuums abkühlt. Schließlich fanden sie, daß diese Senkung der Gaumentemperatur auch relativ lange andauerte, nachdem die betreffende Person aufgehört hatte, kalte Luft einzuatmen oder an den Füßen abgekühlt zu werden, sowie daß die Zeit, die bis zum Wiedereintreten normaler Gaumentemperatur verstrich, bei verschiedenen Individuen in hohem Grade variierte und bei solchen am längsten war, die angaben, sich leicht zu „erkälten“.

Nun wissen wir ja durch die Untersuchungen EBBECKES, daß die Haut- und Schleimhauttemperatur durch den Kontraktionszustand der sub- und intracutanen Arterien bestimmt wird, sowie durch die Untersuchungen MÜLLERS,

daß Gewebe mit spastisch kontrahierten Gefäßen eine herabgesetzte Widerstandskraft gegenüber Bakterien und Bakterientoxinen aufweisen. Der Kausalzusammenhang ist also der, daß der Abkühlungseffekt einen Arterienspasmus sowie Zellschäden durch Ischämie hervorruft — nicht nur örtlich im Organismus und nicht nur während der Abkühlung selbst, sondern auch nachher — und auf diese Weise eine eventuelle Gleichgewichtslage zwischen den Schutzkräften des Organismus und dem Einfluß von Bakterien stört, wodurch ein Infektionszustand hervorgerufen wird. Von Interesse ist, daß ein unipolarer luftelektrischer Einfluß — ähnlich dem Zustand bei gewissen Witterungsfronten — denselben Einfluß auf Hauttemperatur und Hautarterien haben kann wie die Abkühlung (EDSTRÖM).

Bekanntlich betrachtet man Störungen der Hautzirkulation bei den rheumatischen Krankheitszuständen als äußerst gewöhnlich und von großer Bedeutung (VAN BREEMEN), besonders ist herabgesetzte Hauttemperatur an Händen und Füßen mit einem deutlich zu beobachtenden spastischen Zustand der dortigen intra- und subcutanen Kleinarterien ein gewöhnliches klinisches Symptom bei der chronischen rheumatischen Arthritis.

Es scheint somit ein deutlicher Zusammenhang zwischen Abkühlung und rheumatischen Krankheitszuständen zu bestehen, doch nicht in dem Sinne und dem Ausmaß, wie ihn die medizinische Wissenschaft seit BALLONIUS jahrhundertlang hat erblicken wollen, jedoch auch nicht in so geringem Ausmaß, wie man es während der Glanzperiode der bakteriellen Ära hat zugestehen wollen.

Betrachtet man nun die klinischen Krankheitsbilder, bei denen man bei pathologisch-anatomischer Analyse spezifische rheumatische Gewebsschädigungen gefunden hat, so sieht man, daß diese nach Vornahme einiger Berichtigungen ziemlich gut mit unseren alten klinischen rheumatischen Begriffen zusammenfallen, wenigstens mit den wichtigsten klinischen Bildern innerhalb des Rheumabegriffes. Man findet, daß sich die rheumatische Infektion klinisch teils als eine akut beginnende Form zeigt — die in vielem mit unserem alten Begriff „akuter Gelenkrheumatismus“ übereinstimmt — obgleich in tieferem Sinne auch hier der chronische Charakter der rheumatischen Infektion hervortritt, teils als eine chronische Form mit schleichendem Beginn — die im großen ganzen mit unserem alten Begriff „chronischer Gelenkrheumatismus“ übereinstimmt — sowie schließlich teils als eine Reihe spezieller, mehr örtlicher Krankheitstypen, die sich zwar ebenfalls unter die beiden vorigen Typen einreihen lassen, aber doch so spezifisch sind und einem Teil der Krankheitsformen entsprechen, die man früher unter dem Begriff „Muskelrheumatismus und Neuralgie“ einordnete, daß es, um nicht allzusehr mit den alten klinischen Bildern zu brechen, fortgesetzt berechtigt sein kann, sie als eine besondere klinische Krankheitsgruppe innerhalb der rheumatischen Infektion aufzustellen, doch bei weitem nicht von demselben Umfang, wie ihn der alte „Muskelrheumatismus und Neuralgie“-Begriff hatte.

Vom systematischen Gesichtspunkt aus erscheint es somit gerechtfertigt, die klinischen Krankheitsbilder der rheumatischen Infektion auf folgende 3 Gruppen zu verteilen:

1. Febris rheumatica.
2. Die chronische rheumatische Arthritis (Polyarthritus chronica rheumatica).

3. Die rheumatischen Muskel-, Nerven- und Sehnenentzündungen (Periarthritis rheumatica, Bursitis rheumatica, Peritendinitis rheumatica, Neuritis rheumatica usw.).

Diese auf morphologischer und pathogenetischer Grundlage ruhenden Begriffe entsprechen somit den alten Begriffen: 1. „Akuter Gelenkrheumatismus“, 2. „Chronischer Gelenkrheumatismus“ und 3. „Muskelrheumatismus und Neuralgien“. Aber die neuen und die alten Begriffe entsprechen einander doch nicht völlig, sondern nur teilweise, und sie umfassen auf beiden Seiten Krankheitszustände, welche die andere Gruppe von Krankheitsbegriffen nicht umfaßt. In der untenstehenden Abbildung wird ein Vergleich zwischen diesen verschiedenen Begriffen gegeben; die klinischen Krankheitsbilder stehen zu beiden

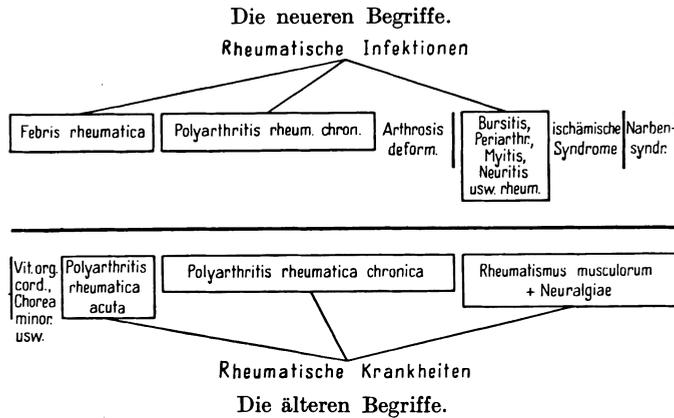


Abb. 1.

Seiten der horizontalen Mittellinie, auf der einen Seite nach der neuen, auf der anderen nach der alten Weise bezeichnet.

Ohne hier näher auf die übrigen klinischen Krankheitsbilder der rheumatischen Infektion einzugehen, wenden wir uns hier nun der **Febris rheumatica** zu. Man findet dann, daß dieser Begriff mehr umfaßt als den alten klinischen Begriff des „akuten Gelenkrheumatismus“. *Febris rheumatica ist die klinisch akut einsetzende Form der rheumatischen Infektion.* Sie umfaßt nicht nur solche Krankheitsbilder, bei denen der klinische Beginn der rheumatischen Infektion durch ein Gelenksyndrom beherrscht wird, sondern auch Krankheitsbilder, bei denen man kein klinisches Arthritis-Syndrom beobachten kann. Es kann daher nicht zweckmäßig sein, eine Bezeichnung wie „akuter Gelenkrheumatismus“ zu verwenden, die direkt auf das Vorhandensein eines Gelenksyndroms hinweist, bedeutend richtiger ist da die angelsächsische Bezeichnung „rheumatic fever“, die hier in ihrer lateinischen Form gebraucht wird. Die biologische Variationsbreite bringt es zwar mit sich, daß vereinzelte Ausnahmefälle vorkommen können, bei denen es schwierig sein kann, die erhöhte Körpertemperatur klinisch mit Sicherheit nachzuweisen, im großen und ganzen kann man jedoch sagen, daß während des akutesten Abschnittes der Krankheit eine erhöhte Körpertemperatur die Regel ist. Dagegen kann man nicht sagen, daß das Gelenksyndrom die Regel sei, laut LONGCOPE fehlt es in 23%, laut MIRSKY sogar in 40—50%, und BAUTIN hatte neben 310 Fällen von akuter rheumatischer

Polyarthritiden gleichzeitig 81 Fälle von akuter rheumatischer Karditis ohne Arthritis. Wenn auch diese Zahlen recht hoch erscheinen und kaum den klinischen Erfahrungen in Schweden entsprechen, so kommt doch noch ein weiterer Faktor von Bedeutung hinzu, nämlich der, daß das klinische Krankheitsbild mehr durch die Herzaffektion, als durch das Gelenksyndrom beherrscht wird.

Es wurde gesagt, die Febris rheumatica sei die klinisch akut einsetzende Form der rheumatischen Infektion. Klinisch beginnt sie akut mit im allgemeinen hohem Fieber, und häufig erinnert ihr ganzer klinischer Verlauf in hohem Grade an eine akute Infektion. Bei näherem Zusehen ist es jedoch nicht so. *Es sind Ausnahmen, wenn der ganze Krankheitsverlauf bei Febris rheumatica ein akuter ist.* Der chronische Charakter der rheumatischen Infektion zeigt sich auch hier in Form von „Rezidiven“ und chronischen Arthritis-Syndromen, aber tiefer gesehen vor allem in Form eines Jahre und Jahrzehnte hindurch vor sich gehenden Prozesses in den mesenchymalen Organen, besonders aber im Endokard, einer Valvulitis. COOMBS fand aktiv vor sich gehende Prozesse in der rheumatischen Valvulitis in nicht weniger als 51,6% seiner sämtlichen zur Sektion gekommenen Fälle von „rheumatic heart disease“. Unter den Fällen, die während des 1. Jahrzehnts nach der klinisch gesehen letzten akuten Attacke zur Sektion kamen, lagen solche Veränderungen in 87,5% vor, und die entsprechenden Zahlen für das 2., 3. und 4. Jahrzehnt waren 75,8%, 43,4% und 33,3%. Wenn auch wahrscheinlich hier viele leichtere „Rezidive“ übersehen worden sind, da die Fälle nicht kontinuierlich beobachtet wurden, bedeuten diese Zahlen doch ein starkes Memento. *Der Infektionsverlauf ist auch bei einem anscheinend akut verlaufenden rheumatischen Fieber chronisch, eine vom therapeutischen Gesichtspunkt aus äußerst wichtige Tatsache.*

Das klinische Symptombild des rheumatischen Fiebers ist ein äußerst buntes. In erster Linie begegnet uns zwar die klassische Triade — die Polyarthritiden, die Herzaffektion und die Polyserositis — mit entzündlichen Symptomen an Gelenken, Herz und serösen Häuten, außerdem sehen wir aber ein buntes Bild der verschiedensten Symptome seitens mehrerer anderer Organe.

Das Organ, das am häufigsten beteiligt ist und dessen Affektion das Krankheitsbild meist in mehr oder weniger hohem Grade beherrscht, ist das Herz. Sowohl Endokard als Myokard und Perikard neigen recht stark dazu, beteiligt zu werden, wenn die rheumatische Infektion in dieser Form das Individuum angreift. Vieles spricht übrigens für die Berechtigung der zuerst von KROGIUS, später auch von BEZANCON und WEIL sowie SWIFT vertretenen Auffassung, daß das Herz bei Febris rheumatica, wenigstens in jüngeren Altersklassen, zwangsläufig angegriffen sei.

Das Gelenksyndrom, dessen Verlauf bei dieser Krankheit man früher als etwas so Klassisches und Regelmäßiges ansah, zeigt ebenfalls dieselbe Launenhaftigkeit und Variabilität wie alle anderen Organsyndrome. Bei näherem Zusehen ergibt sich, daß man die klassisch reine akute Polyarthritiden relativ selten sieht. Oft sind die entzündlichen Prozesse in den Gelenken mit gleichartigen Prozessen in den umgebenden Muskelansätzen, Bursen, Sehnen usw. kombiniert, man findet rheumatische Periarthritiden, Bursitiden, Myotiden, Peritendinitiden, Perineuritiden usw.

Die Symptome seitens der serösen Häute sind ebenfalls äußerst verschieden und abwechslungsreich. Gewöhnlich treten sie in Form von Perikarditiden und Pleuritiden auf, aber auch das Peritoneum kann bisweilen angegriffen sein, und wie kürzlich von norwegischer Seite hervorgehoben wurde (STÖREN), können sich Bauchsymptome und Krankheitsbilder ergeben, die äußerst schwer von denen der akuten Appendicitis zu unterscheiden sind, und die bisweilen unter dieser Diagnose zur Operation gelangen. Die Leibschmerzen, das Erbrechen, die dyspeptischen Symptome stellen bisweilen einen integrierenden Teil des rheumatischen Krankheitsbildes dar. An der Haut treten Symptome nicht nur in Form des seit langem beobachteten Erythema nodosum, sondern auch in Form anderer Erytheme auf, wie Erythema marginatum und Erythema papulatum, in Form von urticaria- und purpuraähnlichen Krankheitszuständen sowie Petechien. Im subcutanen Bindegewebe findet man oft, besonders bei jüngeren Individuen, rheumatische Noduli.

Mundhöhle, Rachen und obere Luftwege bieten uns ein denkbar buntes Bild verschiedener Symptome. Seitens des Zentralnervensystems sehen wir außer der klassisch beobachteten Chorea minor auch andere encephalitis- und meningitisähnliche Zustände. Laut verschiedenen amerikanischen Forschern soll der akute rheumatische Krankheitszustand auch für eine Reihe von Zuständen pathologisch-manischen Charakters verantwortlich zu machen sein [vgl. die alten hyperpyretischen Zustände (s. z. B. GOTSEGEN)].

Es ist ferner festgestellt worden, daß ein Teil der Bronchopneumonien und Pneumonien, die wir bei dem rheumatischen Fieber sehen, nicht sekundärer infektiöser Natur sind, sondern auf Grund des pathologisch-anatomischen Bildes als spezifisch rheumatisch, „rheumatic pneumonitis“ (McCLENAHAN und PAUL, EIMANN und GOULEY usw.) bezeichnet werden können. An den Urogenitalorganen sehen wir außer der akuten diffusen Glomerulonephritis auch andere entzündliche Bilder wechselnden Charakters, und die mikroskopische Hämaturie gehört zu den häufigsten Krankheitssymptomen bei Febris rheumatica. Die Gefäßaffektion gehört zum Zentralen in diesem Krankheitsbilde, und die Blutveränderungen sind allgemein bekannt. Am Auge sehen wir Iritiden und Iridocyclitiden. Dies ist nur ein Teil des bunten Symptombildes, das uns unter den verschiedensten Manifestationen bei der Febris rheumatica begegnet.

Dazu kommt, daß das Auftreten dieser Symptome und Syndrome völlig regellos ist. Zwar glaubt man gewisse Regeln erkennen zu können; so treten Herz- und Gelenksymptome oft zu Beginn in den Vordergrund, ferner weist das rheumatische Krankheitsbild hier in den verschiedenen Lebensaltern gewisse Prototypen auf, doch sind dies Regeln mit ungeheuer vielen Ausnahmen. Man hat bisweilen den Eindruck, als ob alle diese Syndrome ohne irgendwelche Ordnung zueinander oder im Bilde des ganzen in einem einzigen Durcheinander auftreten. Ebenso ist die Malignität des Prozesses ungeheuer verschieden. Der eine bekommt eine Febris rheumatica, der er im Laufe von ein paar Wochen erliegt, bei dem anderen treten die ersten Symptome vielleicht im frühen Kindesalter auf, doch leidet er dann mit mehr oder weniger langen Intervallen dann und wann, bis zum Alter von 60—70 Jahren, an unaufhörlichen Manifestationen seiner rheumatischen Infektion. Man sagt, er bekomme „Rezidive“. Alle Wahrscheinlichkeit spricht indessen dafür, daß es sich um Manifestationen einer

fortlaufenden, obwohl zeitweilig klinisch latent verlaufenden chronischen Infektion handelt.

In diesem bunten Bild von Symptomen kann man jedoch gewisse Prototypen unterscheiden, und da man das alte klassische „akute Polyarthritidis“-Bild nicht aufgeben wollte, da es ja zweifellos klinisch in vielen Beziehungen ein gutes Rückgrat darstellt, pflegt man das rheumatische Fieber in zwei klinische Typen aufzuteilen:

a) *den arthritischen Typus*, dem klassischen Bilde des alten akuten Gelenkrheumatismus entsprechend, sowie

b) *den kardiovaskulären Typus*, der die klinischen Formen der Febris rheumatica umfaßt, bei denen ein Gelenksyndrom fehlt, und bei denen die Syndrome seitens des kardiovaskulären Systems noch stärker vorherrschen als bei dem vorigen Typus.

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, eine andere Typenaufteilung vorzunehmen. So hat z. B. LIBMANN folgende Typen aufstellen wollen:

- a) *den arthritischen Typus*, mit Gelenksymptomen,
- b) *den gastrointestinalen oder abdominalen Typus*, ohne Gelenksymptome, mit dem dominierenden Symptom seitens des Zirkulationssystems oder des Verdauungskanal,
- c) *den pulmonalen Typus*, mit demselben klinischen Verlauf wie Pneumonie,
- d) *den thyphoidalen Typus*, dessen einziges Symptom ein mehr oder weniger langdauernder Fieberzustand sein soll.

KLINGE hat vom pathologisch-anatomischen Gesichtspunkt aus eine Aufteilung in folgende Typen vornehmen wollen:

- a) *den klassischen polyarthritischen*,
- b) *den visceralen*,
- c) *den peripheren Typus*.

TALALAJEW schlägt noch eine andere Einteilung vor. Alle diese Einteilungsversuche haben sich jedoch als vom praktisch klinischen Gesichtspunkte aus weniger glücklich erwiesen, und gegenwärtig scheint es, als ob die Benutzung des alten klinischen Begriffes „akuter Gelenkrheumatismus“ vom klinischen Gesichtspunkt aus die klarsten Linien ergäbe.

## I. Der arthritische Typus der Febris rheumatica.

Unter dem Namen des „akuten Gelenkrheumatismus“ ist nun **der arthritische Typus der Febris rheumatica** seit langem klinisch ziemlich eingehend studiert worden. Als ein Beitrag zur Klinik desselben werden unten in 2 Tabellen teils die prodromalen Syndrome und teils die Syndrome angegeben, die während des klinischen Verlaufes dieses Krankheitsbildes an einem Material von insgesamt 850 Patienten beobachtet worden sind.

### 1. Die prodromalen Krankheitsbilder.

Wie aus der ersten dieser Tabellen hervorgeht, herrscht unter *den prodromalen Infektionsbildern* die akute Tonsillitis vor. Doch nicht völlig, vielmehr nehmen die anderen infektiösen Zustände im Naso-Pharynx und Umgebung ebenfalls einen bedeutenden Platz ein. In 524 Fällen oder 41 % lag eine akute Tonsillitis als prodromales Syndrom vor, in 284 Fällen oder 24 % lagen andere infektiöse Zustände in Nasopharynx, Larynx oder Ohrengend vor. Daß viele Tonsillitiden mit entzündlichen Zuständen im übrigen Nasopharynx verbunden waren, konnte ebenfalls festgestellt werden. Es ist wichtig, dies bei einer Erörterung der therapeutischen Bedeutung der Tonsillektomie zu beachten, und es ist dies eine Erklärung für den oft beobachteten Umstand, daß die

Patienten auch nach einer Tonsillektomie oft fortgesetzt an entzündlichen Zuständen im Nasopharynx leiden. BRANSON hat diese Gegenden „the avenue of rheumatic infection“ genannt, und die Straßenreinigung dürfte hier zweifellos bei vielen rheumatischen Zuständen von Bedeutung sein, doch läßt sie sich in manchen Fällen schwer rationell durchführen, die Tonsillektomie bedeutet nicht immer die wünschenswerte Saniierung.

Was die Zahninfektionen anbelangt, dürften die hier gefundenen Zahlen bis zu einem gewissen Grade irreführend sein, da nähere Untersuchungen über den Zustand der Zähne an diesem Material erst während der letzten 5 Jahre gemacht worden sind, und sämtliche festgestellten Fälle dieser prodromalen Infektion stammen aus diesen Jahren. Die Häufigkeit derselben dürfte also mit Sicherheit größer sein, als aus

Tabelle 1.

Bei 850 in der medizinischen Klinik des Universitätskrankenhauses in Lund während der Jahre 1911—33 unter der Diagnose „Polyarthritis rheumatica acuta“ gepflegten Patienten, die während dieser Jahre insgesamt 1227 Male<sup>1</sup> sicher unter diesem klinischen Krankheitsbild erkrankten, waren in der Zeit kurz vor dieser Erkrankungen folgende infektiöse Zustände vorhanden.

Infektiöser Zustand	Anzahl der Fälle
Angina tonsillaris . . . . .	524
Pharyngitis, Laryngitis, „Erkältung“, Otitis, Sinusitis usw. . . . .	284
Infektionen in den oder an den Zähnen	15
Thrombophlebitis . . . . .	5
Appendicitis acuta . . . . .	6
Gastritis acuta, Enterocolitis acuta . . .	7
Cholecystitis acuta . . . . .	4
Pyelocystitis, Cystitis . . . . .	5
Salpingitis acuta . . . . .	2
Dacryocystitis acuta . . . . .	1
Karbunkel, Furunkel, Absceß usw. . . .	6
Anzahl der Fälle, in denen kein voraus- gegangener infektiöser Zustand fest- gestellt werden konnte . . . . .	356

Tabelle 2.

Bei 850 in der medizinischen Klinik des Universitätskrankenhauses in Lund während der Jahre 1911—13 unter der Diagnose „Polyarthritis rheumatica acuta“ gepflegten Patienten lagen in Verbindung mit diesem klinischen polyarthritischen Krankheitsbild folgende klinische Syndrome vor — die Symptome der Gelenke, des Endo- und Myokards sind nicht einbegriffen.

Die Syndrome	Anzahl der Fälle	%	Die Syndrome	Anzahl der Fälle	%
Chorea minor . . . . .	43	5,1	Erbrechen oder andere diffuse gastrointestinale Syndrome . . . . .	29	3,4
Andere cerebrale Syndrome . . . . .	3	0,3	Glomerulonephritis diffus. acuta . . . . .	17	2,0
Neuritis, Polyneuritis . . . . .	15	1,8	Leichtere Nierenreizung . . . . .	177	20,8
Iritis, Iridocyclitis . . . . .	11	1,3	Orchitis . . . . .	1	0,1
Episkleritis . . . . .	2	0,2	Phlebitis, Thrombophlebitis . . . . .	9	1,1
Pleuritis . . . . .	31	3,6	Erythema nodosum . . . . .	48	5,7
Pneumonie, Bronchopneumonie . . . . .	17	2,0	Andere cutane Syndrome . . . . .	41	4,8
Perikarditis . . . . .	72	8,4	Subcutane Noduli . . . . .	92	10,8
Peritonitis . . . . .	5	0,6			
Appendicitisähnliche Syndrome . . . . .	4	0,5			

diesen Zahlen hervorgeht. Sie kommen in Form marginaler Paradentitiden und tieferer apikaler und periapikaler Prozesse vor. Bezüglich anderer schärfer

<sup>1</sup> Außerdem lagen bezüglich mehr als 100 Rezidiven so diffuse Angaben vor, daß diese nicht berücksichtigt werden konnten.

hervortretender prodromaler Syndrome, die festgestellt werden konnten, ist es von Interesse, darauf hinweisen zu können, daß akute Appendicitis in 6 Fällen sowie akute Infektion des gastrointestinalen Systems anderer Art in 7 Fällen vorkam. Indessen ist es von Bedeutung, hier zu betonen, daß diese Fälle nur solche wären, bei denen das enterogene Infektionsbild besonders stark hervortrat. Eine weniger hervortretende derartige enterogene Infektion lag bei einer ganzen Reihe der übrigen Fälle gleichzeitig mit einem Infektionsbild seitens der Tonsillen oder der übrigen Teile des Nasopharynx oder des oberen Teiles des Verdauungskanals vor. Es ist wichtig, diese multiple Lokalisation des prodromalen Infektionsbildes im Auge zu behalten — besonders in Anbetracht sanierender therapeutischer Maßnahmen — sie ist bei weitem nicht selten. In den meisten dieser Fälle ist es wohl wahrscheinlich so, daß eine Lokalisation primär ist und die übrigen sekundär sind, aber es ist dabei praktisch im allgemeinen doch äußerst schwer, sich in dem einzelnen Fall eine bestimmte Auffassung zu bilden. Man war früher nicht geneigt, der enterogenen Bakterienflora bei dem rheumatischen Infektionsbilde so große Bedeutung beizumessen. Eine entgegengesetzte Auffassung vertreten jedoch in letzter Zeit eine Reihe von Forschern, wie z. B. SCHITTENHELM, SVARTZ.

In 356 Fällen oder 29% ließ sich keine sichere prodromale Infektion nachweisen.

## 2. Die Gelenksymptome.

Die Gelenksymptome haben bei dem rheumatischen Fieber stets im Mittelpunkt des klinischen Interesse gestanden, und die alte klassische klinische Form des rheumatischen Fiebers ist zu allen Zeiten der akute Gelenkrheumatismus gewesen. Wenn auch die Gelenksymptome heute nicht mehr die überragende klinische Bedeutung besitzen, die man ihnen früher bei dieser Affektion beimaß, so muß man doch sagen, daß sie fortgesetzt zu den zentraleren klinischen Syndromen gehören. Das hier untersuchte Material umfaßt nur den arthritischen Typus des rheumatischen Fiebers. Hier kommen also in sämtlichen Fällen Gelenksymptome vor.

Die allermeisten dieser Patienten waren gerade wegen der Gelenksymptome in die Klinik gekommen. Im allgemeinen waren es polyartikuläre Symptome, nur in 5% oder 47 Fällen waren es monartikuläre, und nur in  $1\frac{1}{2}$ % oder 14 Fällen waren die Symptome während des ganzen klinischen Verlaufs monartikulär. In diesen 14 letztgenannten Fällen hatte die rheumatische Infektion in 10 Fällen das eine Kniegelenk, in 4 Fällen das eine Fußgelenk angegriffen.

Die am häufigsten angegriffenen Gelenke waren Knie- und Fußgelenke (je in 79% und 70%), danach Hand-, Schulter- und Ellbogengelenke (je in 50%, 44% und 45%), während Finger- und Metacarpophalangealgelenke (in 31%), Zehen- und Metatarsophalangealgelenke (in 24%) sowie Hüftgelenke (in 21%) weniger häufig angegriffen wurden, so auch die Gelenke des Rückgrates (in 17%), und die übrigen Gelenke wurden mehr ausnahmsweise betroffen.

Wie aus diesen Werten sowie aus entsprechenden Untersuchungen anderer Autoren hervorgeht, sind die Gelenke der unteren Extremitäten in bedeutend höherem Ausmaß angegriffen worden als die der oberen. Man hat dies sowie überhaupt das Ausmaß, in welchem die verschiedenen Gelenke angegriffen worden sind, mit mechanischen Faktoren in Zusammenhang bringen wollen,

mit dem aufrechten Gang und der Anstrengung, der die Gelenke in der täglichen Arbeit der betreffenden Individuen ausgesetzt sind (WEINTRAUD).

Das hier untersuchte Material hat keinen sicheren Beleg dafür gegeben, daß dies wirklich der Fall ist. Personen, die ihre Arbeit im Gehen und Stehen verrichten, sind, soweit das aus diesem Material ersichtlich ist, nicht in nennenswert höherem Grade von Symptomen an den Gelenken der unteren Extremitäten befallen worden als Handarbeiter. Handarbeiter sind nicht nennenswert mehr an den Handgelenken angegriffen worden als andere. Eine Regelmäßigkeit konnte in dieser Beziehung nicht mit Sicherheit festgestellt werden.

Hinsichtlich der Lokalisation dieser Gelenksymptome sowie betreffs ihrer übrigen Eigenschaften trat in hohem Grad dieselbe Variabilität und dieselbe Flüchtigkeit hervor, die man als ein so charakteristisches Zeichen aller Syndrome des rheumatischen Fiebers gefunden hat. Sowohl hinsichtlich des Prozesses als des Regresses dieser Gelenksymptome wechselte der Verlauf in hohem Grade, aber im großen ganzen hat man doch im allgemeinen einen schubweisen Verlauf beobachten können. Zuerst erkrankten ein oder mehrere Gelenke, dann traten nach einigen Tagen ein neues Fiebermaximum und Erkrankung weiterer Gelenke auf, dann folgte wieder eine stationäre Periode von einigen Tagen, worauf wieder ein Schub mit mehreren neuen Symptomen folgte, und in der Zwischenzeit waren die ersten Gelenksymptome in der Mehrzahl der Fälle schon in mehr oder weniger hohem Grade zurückgegangen. Gewöhnlich zeigt das einzelne Gelenk nur einige Tage lang, höchstens eine Woche, Symptome, doch konnten die Gelenksymptome, da sie auf diese Weise von Gelenk zu Gelenk schritten, recht viele Wochen anhalten. Daß ein Gelenk einmal angegriffen und wieder gesund geworden war, verhinderte nicht, daß es bei einem nachfolgenden Schub wiederum angegriffen wurde. In einer ganzen Reihe der Fälle glaubte ich auf Grund der Krankengeschichte eine gewisse Neigung zur Aszendenz feststellen zu können, d. h. ein Fortschreiten der Symptome von mehr peripher zu mehr zentral gelegenen Gelenken der Extremitäten, doch war dies bei weitem nicht die Regel.

In Übereinstimmung mit FREUND und FISCHER konnte auch bei dieser Untersuchung festgestellt werden, daß ein Erguß in den Gelenken am häufigsten in den Kniegelenken vorkam, während Fuß- und Handgelenke oft eine sehr kräftige Kapselschwellung, dagegen selten einen Erguß aufwiesen. Überhaupt kam im ganzen jedoch ein Erguß selten vor.

Bei näherer Untersuchung des Materials zeigte es sich, daß die reinen Gelenksymptome in Form von Kapselschwellung, Bewegungsschmerzen, Druckschmerz sowie lokaler Rötung und Wärme, eventuell mit einem Erguß im Gelenk, in relativ großem Ausmaß mit Symptomen an den benachbarten Sehnenansätzen, Sehnen, Bursen, Fascien, Aponeurosen usw. sowie außerdem an den Muskeln kombiniert waren.

Diese Neigung der rheumatischen Infektion, sich nicht nur auf die eigentlichen Gelenke, sondern auch auf diese anderen Organe zu lokalisieren, unter Bildung von Peritendinitiden, Bursitiden, Periarthritiden, Myitiden, Perineuritiden usw., ist ja unter anderem von KAHLMETER beleuchtend geschildert worden und dürfte eine Eigenschaft des rheumatischen Fiebers sein, die eingehender und mehr beachtet zu werden verdient. Daß es sich in diesen Fällen wirklich um rheumatische Veränderungen handelt, ist durch die pathologisch-anatomische Analyse

gezeigt worden. Man findet nämlich sowohl in dem subsynovialen als in dem peritendinitischen, perineuritischen usw. Bindegewebe typische rheumatische Granulome (COOMBS, SWIFT, TALALAJEW, GRÄFF, BROGSITTER, FAHR, KLINGE).

Man hat gesagt, charakteristisch für diese Gelenksymptome bei dem rheumatischen Fieber sei ihre Flüchtigkeit, ihre Variabilität sowie ihre relative Unschädlichkeit, ebenso wie man überhaupt der Ansicht war, daß diese Eigenschaften für die akute rheumatische Affektion in ihrer Gesamtheit charakteristisch seien. Nach dem hier untersuchten Material dürfte das jedoch nur bis zu einem gewissen Grade berechtigt sein. In der überwiegenden Zahl der Fälle waren die Gelenksymptome flüchtig, variabel und relativ unschädlich, doch

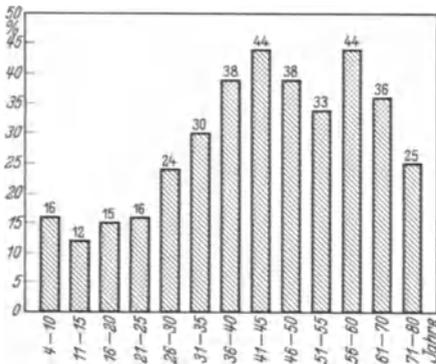


Abb. 2. Prozentsatz nachuntersuchter Patienten mit chronischem Arthritis-Syndrom von sämtlichen nachuntersuchten, in Gruppen nach dem Alter, in welchem sich das erste klinische rheumatische Syndrom zeigte, aufgeteilt.

sind diese scheinbar flüchtigen Symptome in nicht so wenigen Fällen in eine chronische Arthritis übergegangen.

Die Frage, wie oft die akute Gelenkaffektion bei dem akuten Gelenkrheumatismus in einen chronischen Zustand übergeht, ist von verschiedenen Forschern sehr verschiedentlich beantwortet worden. ULLRICH, MÜLLER, KAHLMEYER, JANSEN, FISCHER, PEMBERTON, und übrigens die meisten Autoren sind der Ansicht, daß eine chronische, invalidisierende Arthritis mit mehr oder weniger hochgradig deformierten Gelenken als Endresultat eines akuten Gelenkrheumatismus ein klinischer Befund ist, den man ab und zu sieht, während CONTA

und WARBURG einen solchen Verlauf des akuten Gelenkrheumatismus als eine große Seltenheit betrachten. Aber bei diesem hier untersuchten Material war dieser Verlauf durchaus keine Seltenheit, wie aus vorstehendem Diagramm zu ersehen ist (Abb. 2).

Wie aus diesem Diagramm hervorgeht, war die Tendenz eines chronischen Arthritis-Syndroms im Gefolge einer akuten rheumatischen Affektion in diesem Material bei solchen Patienten stärker, die in höherem Alter zum ersten Male von ihrer rheumatischen Infektion befallen wurden, als bei in den Kindes- und Jugendjahren erkrankten. Es machte sich hier bezüglich des chronischen Arthritis-Syndroms die umgekehrte Tendenz geltend wie — was unten gezeigt werden soll — bei dem Auftreten einer bleibenden Herzaffektion. LEICHTENTRITT sagt auch treffend: „Bei der rheumatischen Infektion leidet in der Kindheit das Herz, im Alter die Gelenke“, wenn man dabei an den Zustand nach dem eigentlichen oder den eigentlichen akuten Attacken denkt.

Die Tendenz des Auftretens eines chronischen Arthritis-Syndroms variiert jedoch nicht nur mit dem Alter, in welchem das Individuum an dem rheumatischen Fieber erkrankte, sondern auch noch in einer anderen Beziehung. Bei dieser Untersuchung wurde nämlich festgestellt, daß die Tendenz des Auftretens eines chronischen Arthritis-Syndroms mit der Zahl der durchgemachten klinischen Anfälle des rheumatischen Fiebers größer wird, wie aus der nachstehenden Tabelle zu ersehen ist (Tabelle 3).

Tabelle 3.

Von 694 Patienten, die in den Jahren 1911—33 in der medizinischen Klinik des Universitätskrankenhauses in Lund unter der Diagnose „akuter Gelenkrheumatismus“ gepflegt und in der Zeit von Oktober 1934 bis Mai 1935 nachuntersucht worden sind<sup>1</sup>, zeigten folgende dabei Symptome von chronischer Arthritis in einem oder mehreren Gelenken. Die Patienten sind in Gruppen eingeteilt, nach dem klinischen „Rezidiv“, nach welchem das chronische Arthritis-Syndrom auftrat.

	Anzahl der Fälle				Sämtliche nachuntersuchten Fälle
	Ohne „Rezidiv“	Mit			
		ein „Rezidiv“	zwei „Rezidiven“	drei oder mehreren „Rezidiven“	
Sämtliche nachuntersuchten Fälle . .	346	195	67	86	694
Anzahl Fälle, die ein chronisches Arthritis-Syndrom bekommen haben .	30	43	28	47	148
Anzahl der Letzteren in Prozent der Ersteren . . . . .	9	22	42	55	21

In diesem Zusammenhang ist indessen zu erwähnen, wie häufig man klinisch Übergangsformen zwischen dem rheumatischen Fieber und der chronischen rheumatischen Infektarthritis findet, Übergangsformen, die klinisch ein solches Symptombild haben, daß es absolut unmöglich zu entscheiden ist, ob sie dem einen oder dem anderen dieser beiden klinischen Krankheitsbilder zuzurechnen sind. In der hier vorgenommenen Untersuchung sind solche Übergangsformen nicht berücksichtigt worden, und die 30 Fälle oder 4%, die schon nach dem ersten klinischen Anfall der rheumatischen Infektion ein chronisches Arthritis-Syndrom bekamen, sind Fälle, deren erster klinischer Verlauf völlig typisch für das rheumatische Fieber war, also nicht reine Übergangsformen. Diese klinischen Übergangsbilder stellen meines Erachtens den stärksten klinischen Beweis für die Richtigkeit der Ansicht von TALALAJEW und KLINGE dar, die sich auf pathologisch-anatomische Analysen begründet, daß das rheumatische Fieber und die chronische rheumatische Infektarthritis verschiedene klinische Formen derselben Infektion sind; man kann klinisch Bilder sehen, die sich sukzessiv aneinander anschließen, von einer typischen chronischen rheumatischen Infektarthritis mit einem vollständig dominierenden Gelenksyndrom, bis zu einem rheumatischen Fieber von kardiovaskulärem Typus mit reiner Karditis ohne Arthritis.

### 3. Die Affektion des Herzens und des Gefäßsystems.

Man muß sagen, daß — als Prinzip betrachtet — die rheumatische Herzaffektion in dem rheumatischen Fieber das zentralste ist. Daraus folgt jedoch nicht, daß sie das auch in jedem einzelnen Fall sein muß. Die Buntheit des Bildes des rheumatischen Fiebers zeigt sich auch hier.

Wie bereits erwähnt, ist es für das rheumatische Fieber charakteristisch, daß es in verschiedenen Lebensaltern verschieden verläuft. Dies ist auch in den letzten Jahren besonders von SCHLESINGER und POYNTON, SWIFT sowie COBURN hervorgehoben worden. In den verschiedenen Lebensaltern sind die

<sup>1</sup> Eigentlich 600 nachuntersuchte und 94 bis zu der Nachuntersuchung gestorbene Patienten, deren Schicksal in Erfahrung gebracht werden konnte.

verschiedenen Organe und Körperteile verschieden hochgradig und verschieden häufig beteiligt, und das gilt auch für das Herz.

Speziell in der Kindheit und Jugend ist das Herz äußerst oft beteiligt. Nach FEER ist es in 80—90% der Fälle beteiligt, nach IBRAHIM in etwa 80%, nach MACKIE in 78%. An dem hier untersuchten Material wurde bei der Nachuntersuchung von 167 Individuen, die im Alter von 4—15 Jahren zum erstenmal an akuter rheumatischer Affektion erkrankt waren, festgestellt, daß 136, also 81%, einen organischen Herzfehler oder eine andere organische Herzkrankheit bekommen hatten, während von 117 im Alter von 21—25 Jahren zum erstenmal erkrankten Individuen nur 64, also 55%, eine derartige Herzschädigung erlitten hatten. Mit Rücksicht auf solche Zahlen muß man sich fragen, ob *man nicht praktisch immer während der Kinder- und Jugendjahre eine Beteiligung des Herzens annehmen muß*. Ich muß mich der Auffassung KROGIUS', BEZANCONS und WEILS, SWIFTS und FISCHERS anschließen, daß das Herz in diesen Jahren obligat angegriffen wird. SCHAEFER ist auch zu dieser Ansicht gekommen, und nach seiner Auffassung handelt es sich um eine Fehldiagnose, wenn ein Kind von einem rheumatischen Fieber mit gesundem Herzen gesundet, das Kind hat nie rheumatisches Fieber gehabt. Er ist auch zu dem Ergebnis gekommen, daß 50—60% der Kinder, die an rheumatischem Fieber erkrankten, während der nächsten Jahre an ihrer Herzaffektion sterben. Auch BREUER vertritt einen annähernd ebenso pessimistischen Standpunkt.

Aber auch bei jüngeren Erwachsenen wird das Herz in einem sehr hohen Prozentsatz der Fälle angegriffen. Nach den nach dem akuten Stadium auftretenden organischen Herzfehlern zu urteilen, nimmt die Endokarditisfrequenz vielleicht ein wenig ab — siehe die hier erhaltenen Zahlen —, die Myokarditisfrequenz ist jedoch sehr hoch. So findet STENSTRÖM, daß von seinen 35 Fällen im Alter von 20—21 Jahren 31 während des akuten Verlaufs elektrokardiographisch nachweisbare Veränderungen im Myokard bekamen, und MASTER und ROMANOFF, deren Klientel ebenfalls hauptsächlich aus diesen Altersklassen stammt, finden derartige elektrokardiographisch zu registrierende Veränderungen in 100%.

Bei den höheren Altersklassen verhält es sich etwas anders. In dieser Untersuchung konnte festgestellt werden, daß das Herz hier nur in begrenztem Ausmaß beteiligt wird — wenigstens soweit wir dies mit den heutigen klinischen Untersuchungsmethoden beurteilen können — und daß die Herzaffektion häufig ihre zentrale Bedeutung in dem rheumatischen Krankheitsbilde verloren hat. Bei der Nachuntersuchung zeigte sich, daß von 47 in einem Alter von über 50 Jahren an ihrem rheumatischen Krankheitsbilde erkrankten Patienten nur 15, d. h. 32%, von ihrer rheumatischen Affektion eine klinisch nachweisbare Herzschädigung zurückbehalten hatten, und außerdem war die rheumatische Natur dieser Herzschädigung in ein paar von diesen Fällen problematisch.

Die in dieser Untersuchung festgestellte prozentuale Frequenz der organischen Herzaffektion in den verschiedenen Altern ist aus untenstehendem Diagramm ersichtlich (Abb. 3).

Leider muß man feststellen, daß unsere klinischen Hilfsmittel für die Feststellung einer Endokarditis oder Myokarditis immer noch mangelhaft sind. Die Elektrokardiographie hat uns jedoch in dieser Hinsicht einen beträchtlichen Schritt vorwärts gebracht, und man kann nun dank dieser Methode auch

klinisch häufig leichte Formen von Myokarditis mit Sicherheit feststellen. Aber auch diese Methode hat ihre Begrenzung, da sie ja nur solche Veränderungen im Myokard registriert, die Störungen im Reizleitungssystem hervorrufen, weshalb viele Myokardveränderungen auf diese Weise nicht feststellbar sind. Außerdem findet man bei der rheumatischen Myokarditis durchaus dieselbe Variabilität und Inkonstanz wie bei den übrigen rheumatischen Krankheitsbildern. Will man daher feststellen, ob bei einem gewissen rheumatischen Krankheitsprozeß Myokardveränderungen vorhanden sind, so genügt es also nicht, nur einzelne Elektrokardiogramme in langen Abständen aufzunehmen, da viele Myokardaffektionen auf diese Weise gar nicht klinisch diagnostiziert werden, sondern man muß regelmäßige Serienuntersuchungen vornehmen. Dazu kommt noch, daß die Veränderungen im Elektrokardiogramm, die in mehreren Fällen zu erwarten sind, nicht so stark hervortreten, daß das Studium einer einzelnen Elektrokardiogrammkurve eine bestimmte Diagnose gestattet.

Derartige regelmäßige Serienuntersuchungen von Elektrokardiogrammen sind an dem von mir nachuntersuchten Material nur in den letzten Jahren ausgeführt worden, und es ist daher ohne Interesse, hier näher auf die prozentuale Frequenz derartiger Myokardveränderungen einzugehen, aber solche Untersuchungsreihen sind von mehreren Untersuchern durchgeführt worden, so z. B. von PARCINSON, GOSSE und GUNSON, COHN und SWIFT, SWIFT, ROTHSCHILD, SACHS und LIBMANN, REID und KENWAY, LÉVY und TURNER, VIALARD, LIAN und CALCENA, MASTER und ROMANOFF, STENSTRÖM, KAHLMETER, LUKOMSKI, HOCHREIN und SEGCEL usw. (zusammengestellt in EDSTRÖM).

Wie man aus dieser Literatur ersehen kann und auch in meinen Fällen findet, kann man äußerst häufig eine Verlängerung der Überleitungsdauer vom Vorhof zur Kammer finden. Dagegen findet man, daß eine partielle oder komplette atrioventrikuläre Dissoziation relativ selten ist. LUKOMSKI findet jedoch unter seinen 100 Fällen 18 derartige Veränderungen. SPEHR sowie HOCHREIN und SEGCEL heben hervor, daß Veränderungen der P-Zacke bei der rheumatischen Myokardaffektion nicht selten sind und messen ihnen eine gewisse Bedeutung zu. Arborisationsblöcke, die nach den meisten Autoren sehr selten sind, haben jedoch HOCHREIN und SEGCEL in 12% ihrer Fälle gefunden. In diesem Material waren sie sehr selten. Ich fand auch sehr oft Veränderungen der T-Zacke. Die Angaben darüber variieren sehr stark. COHN und SWIFT sind der Ansicht, daß eine diphaseische T-Zacke für die rheumatische Myokardschädigung recht charakteristisch ist, ebenso finden LUKOMSKI, HOCHREIN und SEGCEL und STENSTRÖM wie ich sehr häufig Veränderungen der T-Zacke, während LIAN und CALCENA derartige Veränderungen bei dieser Affektion für sehr selten halten.

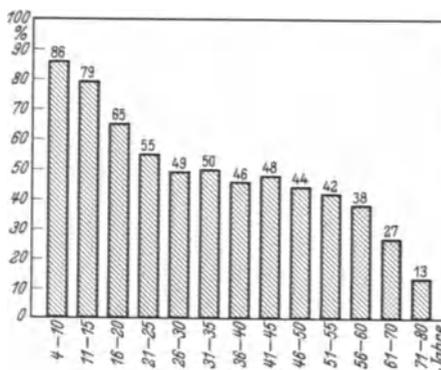


Abb. 3. Prozentsatz nachuntersuchter Patienten mit Symptomen einer organischen rheumatischen Herzaffektion von sämtlichen nachuntersuchten, in Gruppen nach dem Alter, in welchem sich das erste rheumatische Syndrom zeigte, aufgeteilt.

Laut STENSTRÖM läßt die allgemeine Kenntnis des Verhaltens des Myokards zu Infektionen kaum einen Zweifel darüber bestehen, daß die Elektrokardiogrammveränderungen mit Myokarditiden im eigentlichen Sinne mit multiplen kleinen entzündlichen Herden, die irgendwo das Reizleitungssystem interessieren, in Zusammenhang stehen. Die Sprache der Kurven, die dafür spricht, daß in den Kammern die Äste des linken Schenkels unvergleichlich am häufigsten angegriffen werden, richtet die Aufmerksamkeit darauf, daß der Prozeß in den meisten Fällen hauptsächlich auf das Endokard lokalisiert ist und von dort aus die in der Nähe der Klappen unmittelbar subendokardial belegenden, weit ausgedehnten Äste der Reizleitung erreicht.

Aber wenn nun eine akute Myokarditis, besonders ohne Elektrokardiogramm, schwierig klinisch festzustellen ist, so kann man kaum sagen, daß eine akute Endokarditis leichter festgestellt werden kann. Natürlich kann man auch hier durch Serienuntersuchungen, indem man den Herzstatus Tag für Tag physikalisch und röntgenologisch feststellt, bisweilen wichtige Aufschlüsse erhalten, doch muß man wohl leider WARBURG darin recht geben, daß es gegenwärtig in den meisten Fällen völlig unmöglich ist, zu entscheiden, ob ein Patient an einer akuten Endokarditis leidet oder nicht. Wegen dieser Schwierigkeiten habe ich darauf verzichtet, mir an Hand des hier untersuchten Materials eine Auffassung über die prozentuale Frequenz der akuten rheumatischen Endokarditis — über das oben schon Gesagte hinaus — zu bilden und mich statt dessen darauf beschränkt, festzustellen, in welchem Ausmaß bei diesen Patienten bei der Nachuntersuchung ein organischer Herzfehler vorhanden war, welches auch schwierig ist (s. WARBURG und EDSTRÖM). In der nachstehenden Tabelle (Tabelle 4) wird deswegen das Resultat der Nachuntersuchung mit einem gewissen Vorbehalt gegeben.

Wie aus dieser Tabelle hervorgeht, wurden bei 345 dieser 600 Patienten, also bei 57½%, bei der klinischen Nachuntersuchung Symptome einer organischen

Tabelle 4.

Von 600 Patienten, die während der Jahre 1911—33 in der medizinischen Klinik des Universitätskrankenhauses in Lund unter der Diagnose „akuter Gelenkrheumatismus“ gepflegt und in der Zeit von Oktober 1934 bis Mai 1935 nachuntersucht worden sind, zeigten 345 bei dieser Nachuntersuchung Symptome eines organischen Herzfehlers oder einer anderen organischen Herzkrankheit. Diese Fälle verteilen sich hinsichtlich des Herzbefundes bei der Nachuntersuchung folgendermaßen.

Der krankhafte Herzzustand	Anzahl der Fälle		%
<i>Mitralfehler</i> . . . . .		271	78½
Mitralinsuffizienz . . . . .	177		
Mitralstenose . . . . .	63		
Mitralinsuffizienz + Stenose . . . . .	31		
<i>Aortafehler</i> . . . . .		24	7
Aortainsuffizienz . . . . .	16		
Aortastenose . . . . .	5		
Aortainsuffizienz + Stenose . . . . .	3		
<i>Kombinierte Herzfehler</i> . . . . .		35	10
Mitralinsuffizienz + Aortafehler . . . . .	22		
Mitralstenose + Aortafehler . . . . .	5		
Mitralinsuffizienz + Stenose + Aortafehler . . . . .	8		
<i>Myokarditis, schwielige Perikarditis usw.</i> aber nicht Symptome von Klappenfehler . . . . .		15	4½

Herzaffektion festgestellt. Indessen waren noch in weiteren 40 Fällen, also 7%, unbestimmte oder unsichere Symptome eines organischen Herzfehlers in Form eines systolischen Geräusches an der Spitze oder andere verdächtige Symptome vorhanden, doch konnte in diesen Fällen die Diagnose „Vit. org. cord.“ nicht mit Bestimmtheit gestellt werden. Unter 94 Fällen, deren Schicksale man zwar auch verfolgen konnte, die jedoch in der Zwischenzeit zwischen Behandlung und der obengenannten Nachuntersuchungsperiode zum Exitus gekommen waren, war auch in 74 Fällen eine konstatierte organische Herzaffektion vorhanden. Bis zu der genannten Nachuntersuchung hatte sich also in 419 Fällen, d. h. in 60% sämtlicher 694 Fälle, deren Schicksale nach der Behandlung in Erfahrung gebracht worden sind, eine bestehende organische Herzaffektion entwickelt, und in 392 Fällen oder 57% derselben wurden Symptome eines organischen Herzklappenfehlers festgestellt.

Entsprechende ähnliche Prozentsätze finden wir bei HART, WOOD und DAUGHTON (69%), MACKIE (68,4%), KAISER (64,2%), SINGER (72%) und FISCHER (65%). ROLLY fand jedoch nur 35% und PRIBRAM 38,2%.

Ferner wurde in dieser Untersuchung festgestellt, daß der *Mitralfehler der häufigste organische Herzfehler nach der durchgemachten*

*rheumatischen Affektion war.* Meine Zahlen hier stimmen mit denen von SIMMONS, BRENNER und HART, WOOD und DAUGHTON recht gut überein. Ein entsprechendes Resultat ergab die pathologisch-anatomische Untersuchung der 36 Fälle der untersuchten Gruppe, die während dieser Jahre in der Klinik an ihrer rheumatischen Affektion zum Exitus gekommen und im Anschluß daran obduziert worden waren (Tabelle 5).

Vergleichsweise kann zu diesen Zahlen angeführt werden, daß COOMBS in 97 Fällen von „rheumatic heart disease“ in sämtlichen Fällen eine Beteiligung der Mitralklappen feststellte, eine Beteiligung der Aortaklappen in 57 Fällen, der Tricuspidalklappen in 35 Fällen und der Pulmonalklappen in 2 Fällen. CABOT fand bei 208 Fällen von „rheumatic valvular heart disease“, daß die Mitralklappen in 178 Fällen angegriffen waren, die Aortaklappen in 93 Fällen, die Tricuspidalklappen in 33 Fällen und die Pulmonalklappen in 4 Fällen. Nur betreffs der Tricuspidalklappen weichen diese Resultate eigentlich von den hier erhaltenen ab. Es ist zu bemerken, daß das hier Gesagte sich auf die makroskopischen Befunde bezieht. Bei mikroskopischer Untersuchung der Klappen in derartigen Fällen zeigt sich, daß eine Valvulitis mikroskopisch feststellbaren Charakters noch in weit größerem Ausmaß vorkommt (HOLSTI).

Tabelle 5.

In den 36 Fällen, die in den Jahren 1911—33 unter der Diagnose „akuter Gelenkrheumatismus“ in der medizinischen Klinik in Lund gepflegt und dort darin zum Exitus gekommen sind, wurden bei der Obduktion in der folgenden Anzahl von Fällen Veränderungen an den Herzklappen gefunden.

Veränderungen an	Anzahl der Fälle
Mitralis . . . . .	14
Mitralis + Aorta . . . . .	15
Mitralis + Aorta + Tricuspidalis . . . . .	1
Mitralis + Aorta + Tricuspidalis + Pulmonalis . . . . .	1
Aorta . . . . .	1
Ohne endokarditische Veränderungen . . . . .	4
	36

Wenn auch die rheumatische *Perikarditis* nicht ein so frequentes Syndrom wie die rheumatische Endokarditis und Myokarditis ist, so gehört sie doch zu den häufigeren. Von den hier untersuchten 850 Febris rheumatica-Patienten zeigten 72 oder 8,4% in Verbindung mit ihrer rheumatischen Infektion klinisch ein Perikarditis-Syndrom. Bei der Obduktion zeigten indessen weitere 14 von diesen Patienten perikarditische Veränderungen, während derartige Veränderungen bei einem klinisch diagnostizierten Fall fehlten, weshalb in diesem Material von 850 Fällen insgesamt 85, d. h. 10%, entweder klinisch oder pathologisch-anatomisch perikarditische Veränderungen aufwiesen.

Die Angaben über die Häufigkeit eines Perikarditis-Syndroms bei rheumatischem Fieber variieren. In der älteren Literatur findet man hohe Prozentsätze. So glaubte BOULLAUD ungefähr bei der Hälfte seiner Fälle ein Perikarditis-Syndrom feststellen zu können, BAMBERGER bei 30%, SCHRÖTTER ebenfalls bei 30%, LEBERT bei 20%, CHURCH bei 10—20%, LANGE bei 12,7% und STOLL bei 7,2%. Dagegen fand PRIBRAM dieses Syndrom nur bei 5,2%, CHAZREWIN bei 6,5%, HARRASS bei 7%, EICHHORST bei 5%, LESCHKE bei 4,8% und ROLLY bei 3,2%. Unter den neuesten Angaben trifft man einen so niedrigen Prozentsatz wie 3—4% bei FISCHER, während NOBÉCOURT und BOULANGER-PINET bei ihrem Kindermaterial in 13% ein akutes Perikarditis-Syndrom fanden.

Die rheumatische Perikarditis verläuft selten unter Bildung großer Exsudate, vielmehr handelt es sich hier im allgemeinen entweder um trockene Typen oder auch um ein kleines Exsudat, das ziemlich schnell ausheilt und statt dessen mehr oder weniger ausgedehnte Verklebungen und Adhäsionen mit sich bringt. STOLTE und LEICHTENTRITT haben beide diese Beobachtung gemacht, und soweit sich dies jetzt bei dem hier untersuchten Material entscheiden läßt, scheint das auch hier der Fall zu sein.

*Das rheumatische Perikarditis-Syndrom weist in vielen Beziehungen eine starke Ähnlichkeit mit dem rheumatischen Endokarditis-Syndrom auf.* Vereinzelt nehmen diese Syndrome einen tödlichen Verlauf, doch im allgemeinen überleben die Patienten das akute Stadium, und *die größte Bedeutung besitzen diese Syndrome für den Patienten auf Grund der Restzustände, die sie im Gefolge haben, in dem einen Fall in Form von Klappenveränderungen, in dem anderen in Form einer schwierigen Perikarditis.* In beiden Fällen leidet die Herzfunktion, und das Individuum kommt häufiger durch die mangelhafte Herzfunktion ad exitum als durch die akuten Syndrome.

Das klinische Bild einer solchen schwierigen Perikarditis mit mehr oder weniger starken Verklebungen und Adhäsionen wechselt natürlich in hohem Grade, je nach der Lokalisation, dem Umfang und der Nachgiebigkeit dieser Verwachsungen.

Die schwierige Perikarditis läßt sich in den leichteren Stadien, wenn der obliterierte Herzbeutel und die Schwielen noch dehnbar und elastisch sind, häufig klinisch recht schwer diagnostizieren. Alle Insuffizienzerscheinungen fehlen noch vollständig, die Herzpulsationen sind bei der Röntgendurchleuchtung zwar klein, brauchen jedoch nicht so hochgradig verändert zu sein, ein paradoxaler Puls braucht nicht vorhanden zu sein, und wenn auch der Venendruck erhöht und die Pulsamplitude klein ist, brauchen doch auch diese Symptome nicht so ausgesprochen zu sein. Als das deutlichste klinische Symptom in diesem

Stadium hat man die systolische Einziehung der Brustkorbwand beim Ictus betrachtet, doch sind HOCHREIN und VOLHARD und auch hier INGVAR der Ansicht, daß dieses Symptom nicht so häufig ist. Die pneumotachographische Methode ist nach HOCHREIN gegenwärtig die beste klinische Methode zum Diagnostizieren dieser frühen Zustände der schwierigen Perikarditis. Mit Hilfe dieser Methode glaubte HOCHREIN auch feststellen zu können, daß schon während des ersten Stadiums nach einer akuten rheumatischen Perikarditis derartige Adhäsionen und Verwachsungen in 10% der von ihm untersuchten Fälle vorkamen.

Erst wenn die Dehnbarkeit und Elastizität dieser Schwielen geringer wird, werden die klinischen Symptome konkreter. Dabei wird das klinische Krankheitsbild vor allem durch die Erscheinungen der mangelhaften Funktion der rechten Herzhälfte beherrscht — was besonders von VOLHARD und SCHMIEDEN und bei uns von INGVAR hervorgehoben wird. Das Herz kann sich nur mit Schwierigkeit in der Diastole weiten, besonders die dünnwandigere und schwächere rechte Hälfte, und es kommt zu einer hochgradigen Stauung im großen Kreislauf. Dies ist der Grund für das Auftreten der klinischen prägnanten Symptome, des erhöhten Venendruckes, der markanten Ausfüllung der Halsvenen, der Leberschwellung, des Ascites, der Ödeme, der Cyanose sowie in gewissen Fällen auch einer stauungsnephritischen Reizung.

STOLTE und LEICHTENTRITT sowie auch SCHUR heben indessen hervor, daß man bisweilen in diesem Stadium der rheumatischen schwierigen Perikarditis keine so ausgeprägte Disproportion zwischen einem Herzen von relativ normaler Größe und doch so ausgesprochenen Inkompensationsbeschwerden findet wie bei der tuberkulösen, da die rheumatische Endokarditis mit Klappenveränderungen und Dilatation oft älter ist als die Schwielenbildung. VOLHARD und SCHMIEDEN weisen auf das Symptom hin, das an den Halsvenen zu beobachten ist, wo man sowohl in der Systole wie in der Diastole einen doppelten Kollaps feststellen kann. SMITH und WILLIUS weisen auf das charakteristische COOPERsche Symptom hin.

Bei der postmortalen Untersuchung der 36 Fälle dieser Untersuchung, die an der rheumatischen Affektion ad exitum gekommen waren, war das Perikard in 22 Fällen oder 61% an der rheumatischen Affektion beteiligt. Ähnliche Zahlen haben McCLENAHAN und PAUL gefunden.

Die rheumatische Perikarditis kommt häufig als Teilsymptom eines rheumatischen Polyserositis-Bildes vor. Schon DUROSIEZ erwähnte dies, und später ist dies von mehreren Forschern (z. B. ROLLY, POYNTON und SCHLESINGER) festgestellt worden. Bei den hier untersuchten 72 Fällen mit klinischem rheumatischem Perikarditis-Syndrom lag in 13 Fällen ein klinisches Pleuritis-Syndrom vor, und außerdem wiesen 2 Fälle klinisch Peritoneum-Reizungen auf, die dem Bilde einer totalen Polyserositis angehörten. Unter den Fällen, wo die pathologisch-anatomische Untersuchung eine Beteiligung des Perikards an dem rheumatischen Krankheitsbilde ergeben hatte, waren gleichzeitig auch die eine oder beide Pleurae in 15 Fällen und das Peritoneum in 7 Fällen beteiligt. Insgesamt konnte hier in 24 Fällen entweder klinisch oder pathologisch-anatomisch sowohl ein Perikarditis- als ein Pleuritis-Syndrom festgestellt werden.

Außer dem Herzen greift die rheumatische Infektion bei Febris rheumatica in weitem Ausmaß die Gefäße an. *Die Gefäßaffektion gehört zu dem Zentralsten*

des rheumatischen Krankheitsbildes. „Der Gefäßrheumatismus ist nach dem Sektionsmaterial häufiger als der Gelenkrheumatismus und oft schwerer als der HerZRheumatismus“ (KLINGE). In erster Linie werden dabei die großen Gefäße, Aorta und Art. pulmonalis angegriffen (KLOTZ, v. GLAHN und PAPPENHEIMER, KUGEL und EPSTEIN, CHIARI, KLINGE, PERLA und DEUTSCH, GRAY-AITKEN, GROSS), und man hat von einer speziellen „Mesaortitis“ (WIESEL und LÖWY) und „Mesopulmonitis rheumatica“ (CHIARI) gesprochen. Indessen scheint es so, als ob auch die Coronargefäße (GEIPEL, COOMBS, KARSNER und BAYLESS) sowie die Nierenarteriolen (FAHR, KLINGE) recht leicht angegriffen werden könnten, was dann zu einer Myodegeneratio cordis bzw. primärer Nephrosklerose auf rheumatischer Grundlage führen könnte. Hierfür sprechen unter anderem die Untersuchungen von WILD. Er konstatierte, daß von 65 Sektionsfällen, bei denen man typische perivasculäre rheumatische Narben als Zeichen einer durchgemachten rheumatischen Infektion konstatieren konnte, nicht weniger als 47, also 74% eine typische Coronarsklerose hatten. Alles spricht dafür, daß die Auffassung KLINGEs, die rheumatischen Gefäßschäden seien von viel größerer Bedeutung für die Entstehung sich später allmählich entwickelnder gefäßsklerotischer Prozesse, als man ihnen jetzt beimessen will, richtig ist. Daß die rheumatische Aortitis ebenso destruktiv sein kann wie die rheumatische Valvulitis, zeigen unter anderem die Befunde rheumatischer Aneurysmen (WEIL, BERNER, AITKEN, JORDAN).

Die klinische Symptomatologie ist hier äußerst unklar, und man hat sich hier hauptsächlich mit den morphologischen Befunden begnügen müssen. Es ist indessen hervorzuheben, daß man sowohl pathologisch-anatomisch (ASCHOFF, KLINGE, RÖSSLE) wie klinisch (NEALE und WHITFIELD) Übereinstimmungen und Übergangsformen zur Periarteriitis nodosa bei der rheumatischen Infektion gefunden hat. Ein paar solcher Übergangsformen mit typischem rheumatischem Krankheitsbild, doch mit einer hochgradigen Eosinophilie konnten auch hier festgestellt werden, in einem Fall lag die Eosinophilie mehrere Monate konstant zwischen 40 und 44%.

In welchem Ausmaß die Venen bei dem rheumatischen Fieber der Sitz von Veränderungen werden können, ist weniger erforscht. VAQUEZ hat ein klinisches Bild beschrieben, das er „Periphlebitis rheumatica“ nennt, und INTHORN ein Bild, das er als „Endophlebitis hepatica obliterans“ unter dem Bild rheumatischer Wandveränderungen bezeichnet.

#### 4. Die Affektion der Atmungsorgane.

Studiert man die rheumatische Infektion näher, so fällt es einem auf, wie viele Parallelen zu der tuberkulösen Infektion man antrifft, Parallelen, die wahrscheinlich darauf zurückzuführen sind, daß beide in dem pathologischen Geschehen Sekundärmanifestationen darstellen. Indessen sind aber doch zahlreiche Verschiedenheiten vorhanden. Die eine von diesen ist, daß die rheumatische Infektion mit Vorliebe die Zirkulationsorgane angreift, während statt dessen die tuberkulöse mit Vorliebe die Atmungsorgane angreift. Die rheumatische Affektion der Atmungsorgane ist dagegen im Vergleich zu den weiter oben geschilderten Prozessen in den Zirkulationsorganen von relativ untergeordneter Bedeutung.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt wurde, kommt das Wort „Rheuma“ ursprünglich von „Katarrh“, und in diesem Sinne hat das Wort immer noch seine ursprüngliche Bedeutung, da *katarrhale Zustände in den oberen Luftwegen* bei der rheumatischen Infektion zwar kein dominierendes, jedoch ziemlich häufiges Syndrom sind. Oben sind bereits die prodromalen Syndrome geschildert worden, bei denen gerade diese katarrhalen Zustände einen so dominierenden Platz einnehmen, aber auch im weiteren Verlauf der rheumatischen Infektionen sind diese entzündlichen Prozesse bei weitem nicht selten. Während aber die Tonsillitis als prodromales Syndrom eine so vorherrschende Rolle spielt, kommt sie später kaum vor. Die Tonsillitiden, die man ab und zu bei Rheumakranken sieht, sind banaler Natur, und bei morphologischer Untersuchung findet man hier keine spezifischen rheumatischen Gewebsschäden (DIETRICH, MACLACHLAN, GRÄFF, KLINGE, KNOLLE). Die „Angina rheumatica“, die z. B. GRÄFF beschreibt, ist eine Peritonsillitis. Statt dessen kommt hier eine ausgedehnte Pharyngitis und Laryngitis vor, die klinisch in vielem einer gewöhnlichen banalen „Erkältung“ gleicht und sich von dieser eigentlich hauptsächlich durch eine stärker ausgesprochene Chronizität und Rezidivtendenz unterscheidet.

Bei morphologischer Untersuchung findet man hier ausgedehnte rheumatische Gewebsschädigungen mit zahlreichen Granulomen im Bindegewebe, im peritonsillären sowie im retropharyngealen und im Halse um die oberen Luftwege (HOLSTI, GRÄFF, MACLACHLAN, KLINGE). Wie diese Gewebe bisweilen wirklich von rheumatischen Gewebsschädigungen infiltriert werden können, hat besonders KLINGE an zahlreichen Beispielen gezeigt.

Aber auch die Lungen dürften von der rheumatischen Infektion angegriffen werden können. *Pneumonien* treten nicht so selten bei rheumatischem Fieber auf, besonders in den vorgeschritteneren Stadien, und sie verlaufen nicht so selten tödlich.

Da jedoch solche Bronchopneumonien und Pneumonien bei allen schwereren Infektionen relativ häufig auftreten, wenn der Allgemeinzustand des Patienten genügend stark gelitten hat, und dann oft einen letalen Verlauf nehmen, hat man dem früher nicht so große Aufmerksamkeit geschenkt.

Seitdem indessen zuerst von POYNTON und PAINE und später von NAISH, MCLENAHAN und PAUL, RABINOWITZ, EIMANN und GOULEY, BEZANCON und WEIL u. a. auf Grund des morphologischen Bildes geltend gemacht worden ist, daß diese Pneumonien häufig einen spezifisch rheumatischen Charakter zeigen, ist die Aufmerksamkeit mehr darauf gerichtet worden. Die meisten der oben genannten Autoren sowie auch FRASER glaubten dabei in gewissen Fällen rheumatische Granulome im Lungengewebe nachweisen zu können. Damit ist die Sache jedoch nicht voll entschieden, denn wie KLINGE hervorgehoben und auch festgestellt hat, können diese Granulome perivasal sein und dem rheumatischen Prozeß in der Adventitia der Gefäße angehören, über dessen rheumatischen Charakter dagegen kein Zweifel bestehen kann. Auch wenn solche spezifisch rheumatischen Pneumonien vorkommen sollten, schließt dies doch natürlich nicht aus, daß während eines rheumatischen Fiebers auch gewöhnliche banale Pneumonien und Bronchopneumonien als sekundäre Infektion auftreten können.

Stärkere Beachtung als diese zweifelhafte pulmonale Affektion verdient indessen die *pleurale Lokalisation* der rheumatischen Infektion. Eine Vorliebe

für die Pleura weist das rheumatische Fieber nicht auf. Denkt man die Lokalisation der rheumatischen Infektion in den serösen Häuten, so ist die rheumatische Perikarditis bedeutend häufiger als die rheumatische Pleuritis — in diesem Material kommt sie mehr als doppelt so oft vor. Bedenkt man ferner, daß die Anzahl Individuen, die nach den zugänglichen statistischen Angaben in Schweden jährlich an Febris rheumatica erkranken, ungefähr ebenso groß ist wie die Anzahl derjenigen, die an tuberkulöser Infektion erkranken (s. EDSTRÖM), und andererseits bedenkt, welche unbedeutende Zahl von Pleuritiden bei uns sicheren oder verdächtigen rheumatischen Ursprunges gegenüber den mit sicherer oder verdächtiger tuberkulöser Ätiologie (BORELIUS, ALLARD und KÖSTER, FREDERIKSEN u. a.), so muß man feststellen, daß die rheumatische Infektion eine bedeutend geringere Affinität zur Pleura zeigt als die tuberkulöse. Aber von hier aus ist es doch ein weiter Schritt bis zu der Behauptung, daß es keine rheumatischen Pleuritiden gäbe, sowie daß sämtliche Pleuritiden mit Ausnahme der bei Tumoren oder in Verbindung mit gewissen anderen direkt auf die Pleura übergreifenden pathologischen Prozesse entstehenden tuberkulös seien (LANDOUZY, HARVIER und PINARD). *Es gibt unzweifelhaft rheumatische Pleuritiden, doch sind sie klinisch nicht häufig, sofern es sich nicht um rheumatisches Fieber in sehr fortgeschrittenem Stadium handelt, in welchem man sie andererseits als relativ häufig bezeichnen muß* (hier oft Polyserositis-Syndrome).

Bei dem hier untersuchten Material (850 Fälle) kam ein klinisch diagnostiziertes Pleuritis-Syndrom in 31 Fällen oder 3,6% in direktem Zusammenhang mit dem rheumatischen Polyarthritid- oder Karditis-Syndrom vor, außerdem jedoch in 13 weiteren Fällen ohne einen derartigen direkten Zusammenhang. Außerdem wurde indessen in weiteren 7 Fällen bei der Sektion festgestellt, daß die Pleura angegriffen war, obwohl dies klinisch nicht konstatiert worden war. Unter diesen Fällen kam jedoch das Pleuritis-Syndrom in 2 Fällen im Zusammenhang mit einem hämorrhagischen Lungeninfarkt und in 5 Fällen zusammen mit einer Pneumonie oder Bronchopneumonie, und nur in den übrigen als freistehendes Pleuritissyndrom vor. Vom klinischen Gesichtspunkt aus kann man das Pleuritissyndrom also nicht als häufig betrachten. Vergleichshalber kann mitgeteilt werden, daß FISCHER die Häufigkeit des Pleuritis-Syndroms bei rheumatischem Fieber auf 3—10%, PAUL auf 5—10% beziffert, und daß COBURN 8 Fälle unter 162 Fällen hatte.

In ihrer zusammenfassenden Übersicht über den augenblicklichen Stand (1935) des Rheumaproblems sagen doch HENCH, BAUER, FLETCHER, CHRIST, HALL und WHITE: "rheumatic pleurisy occurs in 2 to 20 per cent of cases of rheumatic fever and, next to carditis, is one of the most frequent complications of the disease" und STARR und PARRISH sagen, daß "rheumatic pleurisy is commoner than supposed".

Bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung der 36 Fälle, die an ihrer rheumatischen Affektion gestorben und zur Sektion gekommen sind, erwiesen sich indessen pleurale Veränderungen als keineswegs selten. Man fand solche Veränderungen in 20 Fällen oder 55%. Bei einer entsprechenden Untersuchung von McCLENAHAN und PAUL, die 28 derartige Fälle umfaßte, kamen pleurale Veränderungen in 64% vor, und THAYER kam zu einem ähnlichen Ergebnis. In dieser Hinsicht sind also pleurale Veränderungen relativ häufig.

Die Frage, die für den Kliniker, wenigstens in unserem Lande, stets aktuell ist, sobald es sich um das rheumatische Pleuritis-Syndrom handelt, ist die differentialdiagnostische Abgrenzung gegen die tuberkulöse Pleuritis. Letztere ist ja so unvergleichlich viel häufiger, und die Differentialdiagnose kann hier oft äußerst schwierig sein. Einen gewissen Anhalt bietet dabei die Krankengeschichte, da die Anamnese des Rheumakranken häufig sowohl familiär wie individuell ebenso mit rheumatischen Krankheiten belastet ist, wie die des Tuberkulosekranken mit tuberkulösen, aber entscheidend sind dabei ja einerseits Symptome einer rheumatischen Infektion, wie subcutane rheumatische Noduli, Erythema annulare, Chorea minor, Myokarditis- oder Endokarditisanzeichen, und andererseits negative Befunde tuberkulöser Syndrome, negative Tuberkulinreaktionen, negativer Befund von Tuberkelbacillen bei Züchtung des Pleurapunktates am Meerschweinchen usw., sowie eventuell der Befund bei einer Thorakoskopie. Dagegen stellen Erythema nodosum-Efflorescenzen und kleinere perihiläre Infiltrate in dieser Hinsicht keine differentialdiagnostischen Syndrome von Wert dar. Ähnliche Gesichtspunkte legen CAUSSADE und TARDIEU sowie MYERS und FERRIS an, vor allem insofern, als sie die Bedeutung einer sorgfältigen Herzuntersuchung bei einer Pleuritis für die Entscheidung dessen, ob dieselbe tuberkulöser oder rheumatischer Natur sei, unterstreichen. FREDERIKSEN hebt hervor, daß man bei der rheumatischen Pleuritis durch Behandlung mit Salicyl einen plötzlichen Temperaturfall und gleichzeitig eine Steigerung der Diurese erhält, und er weist darauf hin, daß dies von einem gewissen differentialdiagnostischen Wert sei. Demgegenüber möchte ich bemerken, daß CAUSSADE und TARDIEU, GRENET sowie auch MYERS und FERRIS als ein Characteristicum der rheumatischen Pleuritis im Gegensatz zu der rheumatischen Polyarthritiden hervorheben, daß dieselbe meist nicht merkbar durch Salicylmedikation beeinflußt wird.

##### 5. Die Affektion der Baueingeweide.

*Diffuse Symptome seitens des gastrointestinalen Systems* in Form von Erbrechen und Unwohlsein kommen bei Febris rheumatica ab und zu besonders als initiale Symptome im jüngeren Alter vor, bei dem hier untersuchten Material in 29 Fällen oder 3,4%. Da indessen in den Kinder- und Jugendjahren eine sehr große Anzahl von Infektionen im Initialstadium diese Symptome aufweisen, kann man ihnen kaum differentialdiagnostischen Wert oder überhaupt eine größere Bedeutung beimessen. COBURN schenkt ihnen jedoch eine gewisse Beachtung.

Dagegen sind stärker ausgesprochene Symptome einer *rheumatischen Peritonitis* selten. Eine isolierte rheumatische Peritonitis gehört wohl zu den allergrößten Seltenheiten, kann jedoch bisweilen als das erste rheumatische Syndrom vorkommen (SCHOTTMÜLLER). Ihre größte Bedeutung hat die rheumatische Peritonitis dadurch, daß sie sich bisweilen unter einem klinischen Bilde zeigt, das in hohem Grade an das einer akuten Appendicitis erinnert und differentialdiagnostische Schwierigkeiten verursachen kann (DORY, TALLERMANN, RHEA, JACOB, BAUDET, GUPTILL, JONES, STÖREN), besonders wenn das Syndrom zu einem frühen Zeitpunkt des klinischen Verlaufs auftritt. Die differentialdiagnostischen Schwierigkeiten sind nicht ganz so groß, wenn die rheumatische Peritonitis — wie es oft der Fall ist — als Teilsymptom im Bilde einer rheumatischen Polyserositis auftritt. Bei dem hier untersuchten Material war

eine solche Polyserositis in 5 Fällen — von denen 2 infolge des Polyserositis-syndroms starben — und ein appendicitisähnliches klinisches Bild in weiteren 4 Fällen — von denen jedoch nur 2 wegen Verdacht auf akute Appendicitis zur Operation kamen — zu beobachten.

Die variierenden Angaben hinsichtlich der Häufigkeit der *Nierenaffektion* bei rheumatischem Fieber möchte ich zum großen Teil auf das Konto wechselnder Abgrenzung der klinischen Begriffe setzen. *Eine typische diffuse Glomerulonephritis bei Febris rheumatica ist selten.* An diesem Material konnte ein solches Syndrom in 17 Fällen oder 2% festgestellt werden<sup>1</sup>. BAEHR und SCHIFRIN fanden 3 Fälle unter 235 (1,3%), MCLEAN sowie BROOKS und O'REGAN sind ebenfalls zu der Auffassung gekommen, daß eine wirkliche typische diffuse Glomerulonephritis bei rheumatischem Fieber selten ist. Dagegen sind leichtere Symptome von Nierenreizung nicht so selten. Eine solche konnte in diesem Material in Form von leichter transitorischer Albuminurie oder einer ein paar Tage andauernden leichten mikroskopischen Hämaturie in weiteren 177 Fällen oder 20,8% konstatiert werden. ISRAEL-ROSENTHAL fanden eine solche in 55 Fällen von 420 oder 13%, ROLLY gibt für die Würzburger Klinik einen Prozentsatz von 7,2, für die Freiburger Klinik einen solchen von 16% und für die Göttinger Klinik 9% an. Daß GRAY, FENDRICK und GOWEN einen so hohen Prozentsatz wie 10—20% und BELL sogar 22% für renale Läsionen bei rheumatischem Fieber angeben, dürfte ebenfalls darauf zurückzuführen sein, daß sie diese leichteren Läsionen mitzählen.

Da die stärker ausgesprochenen diffusen Glomerulonephritide so selten sind, sind infolgedessen auch Urämie-Todesfälle bei dem rheumatischen Fieber selten. In dem untersuchten Material starben gleichwohl 4 Personen an Urämie, davon 2 im hyperakuten Stadium an Anurie und 2 im sekundären chronischen Nephritistadium. Ein solcher hyperakuter Todesfall an Anurie bei rheumatischem Fieber wird auch von SHAMBAUGH beschrieben.

Die morphologische Bestätigung dessen, daß die rheumatische Infektion wirklich spezifische rheumatische Gewebsschädigungen in den Nieren bewirkt, findet man in den Befunden FAHRs und KLINGES von perivasaler Lymphocytinfiltration nebst adventitiellen rheumatischen Granulomen bei solchen Fällen.

Daß die akute Nierenaffektion im akuten Stadium des rheumatischen Fiebers klinisch keine so große Rolle spielt, dürfte somit ziemlich klar sein, dagegen ist es jedoch bei weitem nicht klar, in welchem Ausmaß die Gefäßschädigungen bei der rheumatischen Infektion — wie vor allem FAHR und FRIEDLANDER sowie in gewissem Ausmaß auch KLINGE und ZEEK geltend machen wollen — die Grundlage eines später allmählich entstehenden Prozesses von nephrosklerotischem Typus werden können.

Daß die typische diffuse Glomerulonephritis bei Febris rheumatica so selten ist, verdient indessen alle Beachtung, weil zweifellos sowohl pathogenetisch als epidemiologisch ein ausgesprochener Parallelismus zwischen der diffusen Glomerulonephritis und der Febris rheumatica besteht. Daß die allergische Reaktionsweise, die für die rheumatische Infektion so typisch und wesentlich ist, auch das

<sup>1</sup> In 2 von diesen 17 Fällen war es etwas zweifelhaft, ob nicht eine Herdnephritis vorlag, und in 2 weiteren Fällen lag eine frühere nephritische Anamnese vor, obgleich sie laut Angabe in den letzten Jahren, bevor sie an rheumatischem Fieber erkrankten, „eiweißfrei“ gewesen waren.

klinische Bild der diffusen Glomerulonephritis beherrscht, ist ja vor allem von VOLHARD betont worden. Dagegen ist weniger beachtet worden, daß die geographische Ausbreitung, die jahreszeitliche Variation und bis zu einem gewissen Grade auch die Altersvariation — hier jedoch mit einer gewissen Verschiebung nach oben — der diffusen Glomerulonephritis mit der des rheumatischen Fiebers übereinstimmt (s. EDSTRÖM). Man hat deshalb diese beiden Krankheiten in einen gewissen ätiologischen Zusammenhang miteinander bringen wollen, doch sucht man dann nach einer Erklärung dafür, wie es kommen kann, daß das diffuse Glomerulonephritis-Syndrom bei Febris rheumatica so selten ist — seltener als z. B. bei Scharlach.

Daß eine *Orchitis* — außer als relativ häufiges Syndrom bei Parotitis epidemica — als relativ seltenes Syndrom bei mehreren Infektionskrankheiten vorkommen kann, ist bekannt. Das rheumatische Fieber soll eine solche Infektionskrankheit sein. Prüft man die Literatur, so wird man indessen finden, daß beschriebene Fälle von rheumatischer Orchitis äußerst selten sind. COBURN, FULCI, KÄFER und GUZMAN beschreiben je einen Fall, und in meinem Material trat ebenfalls in einem Fall während der rheumatischen Infektion eine Orchitis auf. Eine morphologische Bestätigung, daß es sich in diesen Fällen wirklich um spezifische Gewebsveränderungen in den Hoden gehandelt hätte, fehlt jedoch. Man kann daher nicht mit Sicherheit entscheiden, ob es sich in diesen Fällen wirklich um ein rheumatisches Syndrom und nicht um ein zeitliches Zusammentreffen zweier klinischer Krankheitsbilder ohne inneren Zusammenhang gehandelt hat.

#### 6. Die Affektion des Nervensystems.

Was die rheumatischen Syndrome des Nervensystems anbelangt, so begegnen wir hier in erster Linie der *Chorea minor*.

Daß zwischen der Chorea Sydenhami und den rheumatischen Krankheitsbildern ein Zusammenhang bestand, ist seit langem erwiesen. So fanden z. B. schon HUGHES und BURTON BROWN 1846, daß von 104 von ihnen untersuchten Fällen von Chorea Sydenhami 89 oder 85% in ihrer Krankengeschichte — wie sie es nannten — „rheumatische“ Krankheitsbilder aufwiesen. Ebenso fand SÉE, daß von 128 von ihm untersuchten derartigen Kranken 61, also 47,6%, auch rheumatische Krankheiten hatten. Andererseits fehlt es jedoch nicht an Untersuchern, die niedrigere Prozentsätze gefunden haben und den Zusammenhang nicht für so deutlich ansehen.

Unter den letzten einschlägigen Untersuchungen sind die von FAXÉN zu nennen. Er fand bei einem Kindermaterial von 117 Fällen von Chorea minor in 70 Fällen, d. h. 60%, eine anamnestiche oder gleichzeitige rheumatische Herz- oder Gelenkaffektion. Ferner fand FINDLEY, ebenfalls an einem Kindermaterial, einen entsprechenden Prozentsatz von über 80%. Andererseits konnte ROLLY nur bei 53 seiner 206 Fälle von Chorea minor, also in 25%, einen anamnestiche oder gleichzeitigen „Gelenkrheumatismus“ feststellen. In der hiesigen medizinischen Klinik sind in den Jahren 1911—1933 79 Fälle von Chorea minor behandelt worden, ein Teil davon zu wiederholten Malen. Von diesen wiesen 47 ein anamnestiche oder gleichzeitiges typisches akutes Polyarthritissyndrom auf<sup>1</sup>, weitere 16 ein anamnestiche oder gleichzeitiges typisches Endokarditis-

<sup>1</sup> Bei zweien von diesen handelte es sich um Chorea gravidarum.

Syndrom, das zu einem Mitralfehler führte, in 2 Fällen außerdem zu einem Aortenfehler. Von den übrigen 16 zeigten 4 zweifelhafte Endokarditis-Symptome, während nur in 12 Fällen oder 15% Gelenke und Herz klinisch keine Symptome aufwiesen (Elektrokardiogramm war jedoch nicht gemacht worden)<sup>1</sup>.

Auf der anderen Seite wiesen von den 850 untersuchten Fällen, die unter der Diagnose „akuter Gelenkrheumatismus“ in der Klinik behandelt worden sind, 43 oder 5,1% ein anamnestisches, gleichzeitiges oder folgendes Chorea minor-Syndrom auf. Vergleichsweise sei erwähnt, daß die entsprechenden Ziffern COBURNs 48 Fälle auf 162 waren, also 30%, wobei jedoch zu beachten ist, daß das Material COBURNs im Durchschnitt bedeutend jünger war als das hier untersuchte. Die prozentuale Choreafrequenz ist für die in jüngerem Alter erkrankten Rheumatiker bedeutend höher.

Die pathologisch-anatomische Unterlage des choreatischen Syndroms sind nun laut PIERRE-MARIE und TRETTIAKOFF entzündliche Veränderungen im Corpus striatum und der Regio subthalamica, hauptsächlich im Nucleus caudatus, wobei laut WILSON und HALL die cerebello-rubro-thalamo-corticale afferente Bahn, die vom Nucl. dentatus ausgeht, die oberen zerebellaren Pedunculi, die FORELSche Kreuzung zum Nucl. ruber auf der entgegengesetzten Seite und durch den Thalamus zur Rinde passiert, beschädigt sein muß. SCHRÖDER weist darauf hin, daß schon ALZHEIMER kleine „Zellknötchen“ in diesen Veränderungen gefunden hat, die laut SCHRÖDER dem rheumatischen Granulom im Myokard analog sein sollen. GREENFIELD und WOLFSOHN, CASTRÉN, LENZ und KLINGE betonen, daß in diesen Veränderungen die Gefäßschädigungen eine bedeutende Rolle spielen, und die Bilder stimmen in diesem Fall laut KLINGE hochgradig mit denen überein, die man bei rheumatischen Gefäßschädigungen anderswo im Organismus erhält, aber schon GREENFIELD und WOLFSOHN waren der Ansicht, daß das pathologisch-anatomische Bild in den von ihnen untersuchten Fällen in hohem Grade für die rheumatische Genese spräche.

Ob die Chorea Sydenhami stets eine rheumatische Genese hat, oder falls dies nicht so ist, wie oft sie eine solche hat, ist noch eine offene Frage. FLATAU beschreibt selbst einen Fall und führt Literatur über Fälle an, bei denen möglicherweise luische Ätiologie der Chorea minor vorlag, doch ist dies äußerst zweifelhaft<sup>2</sup>. Bei zur Sektion gekommenen Fällen hat man auch verschiedene bakteriologische Befunde gemacht (s. CURSCHMANN).

Die Chorea minor ausgenommen, muß man sagen, daß *cerebrale Syndrome* bei Febris rheumatica selten sind. Dies im Widerspruch zur Ansicht der alten

<sup>1</sup> Ein Fall, bei dem die Zwischenzeit zwischen dem akuten Polyarthrit-Syndrom und dem Chorea minor-Syndrom beträchtlich war und das Chorea minor-Syndrom in hohem Alter auftrat, verdient erwähnt zu werden. Mit 21 Jahren hatte Pat. ein typisches akutes Polyarthrit-Syndrom, mit 48 Jahren ein zweifelhaftes Rezidiv (Ischias-Syndrom?), mit 64 Jahren war sie unter der Diagnose Arteriosklerosis + Pericarditis ac. in der Klinik, mit 72 und 73 Jahren unter der Diagnose Arteriosklerosis + Chorea minor. Es liegt hier wohl am nächsten anzunehmen, daß das Chorea minor-Syndrom atherosklerotischer Natur war, doch ist es nicht sicher, ein frischer rheumatischer entzündlicher Prozeß ist ebenfalls denkbar, sowie ebenfalls, daß das Syndrom mit Gefäßschädigungen auf ursprünglich rheumatischer Grundlage zusammenhängen könnte. Pat. lebt noch.

<sup>2</sup> Ein solcher Fall befand sich auch in dem hier untersuchten Material. Pat. war mit 13 Jahren nach einer Angina tonsill. an einem typischen akuten Polyarthrit-Syndrom erkrankt, das ihn etwa 2 Monaten ans Bett fesselte. Nach ein paar Monaten ohne Symptome Rezidiv, wieder einige Monate ohne Symptome, dann Chorea minor. Man stellte nun in

Autoren, nach deren Auffassung diese cerebralen Störungen bei weitem nicht selten wären. So gibt z. B. LANGE an, daß cerebrale Störungen in 4,8% seines Materials von „akutem Gelenkrheumatismus“ vorkamen, TROUSSEAU und LASÉGUE hatten ähnliche Zahlen, und VAILLARD berichtet über 36 Fälle, die er in zwei Gruppen aufteilte, teils „rhumatisme cérébrale“ im engeren Sinne, teils „folie rhumatismale“. Inwieweit es das Verschwinden der Hyperpyretischen Zustände ist, das hierbei von Bedeutung ist oder nicht, ist nicht ganz klar, betrachtet man jedoch die Literatur der letzten Jahrzehnte, so muß man feststellen, daß die cerebralen Syndrome bei Febris rheumatica äußerst selten geworden sind. ARON, PEREYRA, PLAZY und MARCON, TOULOUSE, MARCHAND und COURTOIS, ROLLY beschreiben je einen Fall, WINKELMANN und ECKEL fünf und GOTTSEGEN zwei derartige Fälle.

Unter dem hier untersuchten Material befanden sich 3 Fälle mit cerebralem Syndrom. Einer mit einem meningitischen Syndrombild, mit Krämpfen und Bewußtlosigkeit, einer mit einem mehr encephalitischen Bild mit unter anderem transitorischem Doppelsehen — in diesem Fall trat jedoch das encephalitische Bild nicht gleichzeitig mit dem akuten Polyarthrit-Syndrom auf, sondern später — sowie ein Fall mit einer typischen akuten Psychose mit Halluzinationen und Delirium, die später gänzlich zurückging, während gleichzeitig die Syndrome von Herz und Gelenken abklangen. In keinem dieser Fälle handelte es sich um einen hyperpyretischen Zustand. Keiner der Fälle kam zum Exitus.

Der eine dieser Fälle betraf einen 20jährigen Maurer, der ohne Prodromalsyndrom akut an einem typischen Polyarthrit-Syndrom mit 38—39° Fieber erkrankte und nach 3 Tagen Krankheit in die Klinik kam. Bei der Aufnahme hatte er ein ausgesprochenes Polyarthrit-Syndrom, keine sicheren Herzsymptome, subfebrile Temperatur, Kopfschmerz, normalen Blutdruck, Spuren von Albumin im Harn und vereinzelt hyaline Zylinder im Sediment.

Während der nächsten Tage traten Endokarditissymptome auf. Am 4. Tage nahmen die Kopfschmerzen zu, er wurde ausgesprochen nackensteif, begann unruhig zu werden und bekam schmerzende Adenitiden an den Kieferwinkeln. Die Lumbalpunktion ergab einen Initialdruck von 300 mm H<sub>2</sub>O und im Punktat 4—5 Lymphocyten pro Quadratmillimeter.

An den folgenden Tagen war er fortgesetzt sehr unruhig, und nach ein paar Tagen bekam er fünf aufeinanderfolgende kurze Anfälle von Bewußtlosigkeit, rechtsgerichtetem Nystagmus und klonischem Krampf im rechten Facialisbereich, auf welche ein weiterer etwa 40 Minuten dauernder Anfall folgte. An den folgenden Tagen hatte er Parese des rechten unteren Facialisastes, Babinski positiv links, fortgesetzt Kopfschmerzen, wurde nach ein paar Lumbalpunktionen jedoch klarer. Die Gelenkbeschwerden waren jetzt ruhiger, sie waren von den großen auf die kleinen Gelenke übergegangen, und es waren wiederum keine pathologischen Symptome seitens des Herzens feststellbar.

12 Tage nach den Anfällen konnten die Facialisparese und der positive Babinski nicht mehr mit Sicherheit festgestellt werden, auch die Nackensteifheit war sehr wenig ausgesprochen und die Kopfschmerzen waren verschwunden. Nach weiteren 3 Wochen war das Gelenksyndrom fast verschwunden und nach 2monatigem Krankenhausaufenthalt wurde Pat. sowohl in bezug auf Herz, Gelenke und Nervensystem symptomfrei entlassen unter der Diagnose: *Polyarthrit rheum. ac.* + *Endocarditis ac.* + *Meningitis ac.*

wiederholten Proben positive Wa.R. im Blute fest. Keine anderen anamnestischen Tatsachen oder klinischen Symptome auf Lues. Vater seronegativ, Mutter nicht untersucht. Liquor des Pat. Wa.R. negativ.

Es ist hier mehr als unsicher, daß es sich um eine luische Affektion gehandelt hätte, und noch unsicherer ist die Frage, ob die eventuell luische Affektion etwas mit dem Chorea-Syndrom zu tun gehabt hätte.

Unmittelbar nach der Entlassung hatte er ein Rezidiv seines Gelenksyndroms und war infolgedessen während des nächsten halben Jahres nicht arbeitsfähig, im übrigen war er jedoch in den folgenden Jahren gesund, ohne Symptome seitens des Herzens, der Gelenke oder des Nervensystems. Bei der Nachuntersuchung im Januar 1935 wurden Symptome eines leichten, kompensierten Mitralfehlers (leichte Rundung der linken Herzkontur, rauhes systolisches Geräusch, akzentuierter zweiter Pulmonalton) sowie Crepitationen und mäßige Kontrakturen in beiden Schultergelenken festgestellt, im übrigen war er jedoch völlig ohne Symptome, und außer während des Krankenhausaufenthaltes hat er weder früher noch später in seinem Leben Anfälle von Bewußtlosigkeit gehabt. War voll arbeitsfähig.

Der zweite Fall betraf eine 27jährige Haustochter, die nach einer akuten Tonsillitis an einem typischen akuten Polyarthrit-Syndrom mit hohem Fieber sowie auch Endokarditis-symptomen erkrankte. Nach 2monatiger Pflege zu Hause kam sie in die Klinik. Bei der Aufnahme hatte sie 39° Fieber, etwas beeinflussten Allgemeinzustand, Cyanose, doch keine Dyspnoe in Ruhe, Zeichen einer Endokarditis sowie Polyarthrit und außerdem unsichere Reibegeräusche über dem Herzen, die jedoch nach ein paar Tagen völlig verschwanden. Nach einigen Tagen wurde die Temperatur subfebril, das Gelenk- und Herzsyndrom beruhigte sich bei gewöhnlicher Salicylmedikation ebenfalls.

9 Tage nach der Aufnahme, als die Affektion sich im übrigen beruhigt zu haben schien, begann sie psychisch etwas unruhig zu werden. Diese Unruhe nahm zu, so daß sie nach weiteren 5 Tagen eine typische akute Psychose mit Halluzinationen und Delirium zeigte, sie war völlig unklar, desorientiert in bezug auf Zeit und Raum. Während der nächsten Tage wechselte der Zustand, bisweilen war sie unruhiger, bisweilen mehr stuporös, sprach meist langsam, flüsternd.

Dieser Zustand dauerte mehr als 2 Wochen, worauf sie langsam klar wurde, so daß sie 3 Wochen nach Ausbrechen der akuten Psychose in bezug auf dieselbe wieder symptomfrei war. Inzwischen war auch das Gelenk- und Herzsyndrom völlig zurückgegangen und die Temperatur normal geworden.

Nach etwa 2monatigem Krankenhausaufenthalt wurde sie in bezug auf Herz, Gelenke und Nervensystem völlig symptomfrei entlassen unter der Diagnose: *Polyarthrit rheum. ac. + Endocardit. et Pericardit. ? ac. + Psychosis ac.*

Nach der Entlassung hat sie ein paar leichtere Rezidive ihres Polyarthrit-Syndroms und nach 12 Jahren ein schwereres gehabt, letzteres ebenfalls nach einer Tonsillitis, und nach diesem war sie mehrere Monate arbeitsunfähig infolge Atembeschwerden. Bei der Nachuntersuchung im Dezember 1934 wies sie Zeichen eines Mitralfehlers auf (präsysolisches Geräusch, akzentuierter zweiter Pulmonalton, röntgenologisch Dilatation des arteriellen Vorhofes sowie Atembeschwerden und Herzklopfen bei Anstrengungen), ihre Gelenke waren jedoch o. B. und sie hatte im Laufe der Jahre keine Symptome von Psychose oder Neurose gezeigt. In der Verwandtschaft ist kein Fall von Psychose bekannt. Sie versah ihren Haushalt und war hierfür arbeitsfähig.

In dem dritten Fall handelte es sich um eine 21jährige Frau eines Fabrikarbeiters, die ohne Prodromalsyndrom an einem typischen *akuten Polyarthrit-Endokarditis- und Perikarditis-Syndrom* erkrankte, weshalb sie 2 Monate in der Klinik war, worauf sie frei von Symptomen entlassen wurde. Kurz darauf erkrankte sie wiederum und kam wieder in die Klinik, wo sie jetzt ein typisches *akutes Encephalitis-Syndrom* mit Apathie und transitorischem Doppelsehen aufwies. Sie genas völlig und ist seitdem vollständig gesund gewesen. Bei der Nachuntersuchung im Januar zeigte sie keine sicheren Symptome weder von Herz- noch Gelenkaffektion, keine Anzeichen von Vitium oder adhäsiver Perikarditis, sowie keine postencephalitischen Symptome (seit der Encephalitis waren 9 Jahre vergangen).

In keinem dieser Fälle war die Temperatur während der Dauer der cerebralen Symptome hochfebril.

Das histologische Bild in solchen Fällen — das in hohem Grade an das bei Chorea minor mit ausgedehnten Gefäßschädigungen erinnert — finden wir bei WINKELMANN und ECKEL sowie bei TOULOUSE, MARCHAND und COURTOIS beschrieben.

Was die Bedeutung der rheumatischen Infektion für das periphere Nervensystem anbelangt, so ist zunächst festzustellen, daß hinsichtlich der Begriffe *Neuritis rheumatica* und *Neuralgia rheumatica* äußerst geteilte Meinungen

bestanden haben und noch bestehen, ohne hier näher auf Frequenz und Bedeutung dieser Syndrome als mehr isolierte Syndrome — die das betreffende rheumatische Krankheitsbild beherrschen — einzugehen, möge hier zunächst auf ihre Bedeutung und Frequenz in den typischen klinischen Krankheitsbild der Febris rheumatica eingegangen werden. In Übereinstimmung damit, was bereits bezüglich der Peridentinitiden, der Bursitiden usw. erwähnt wurde, kommen auch bisweilen in dem klinischen Krankheitsbild des rheumatischen Fiebers in gleicher Weise wie bezüglich dieser anderen entzündlichen Prozesse um die Gelenke Neuritiden und Perineuritiden vor, meist auch hier in direkterem Anschluß an das akute Polyarthritiden-Syndrom.

Typische Polyneuritiden sind selten — in dem hier untersuchten Material waren 3 derartige Fälle festzustellen, die sämtlich in unmittelbarem Anschluß an ein im übrigen typisches Polyarthritiden-Syndrom einsetzte und in 2 Fällen alle 4 Extremitäten angegriffen, in dem 3. nur die unteren — etwas häufiger, doch ebenfalls recht selten, sind die einfachen Neuritiden — in diesem Material kamen sie in 12 Fällen oder etwa 1,5% vor.

Daß es sich bei diesen Polyneuritiden und Neuritiden, die bei Febris rheumatica auftreten, wirklich um rheumatische entzündliche Prozesse handelt, ist durch die pathologisch-anatomischen Untersuchungen der letzten Jahre klargelegt worden. Zwar kann man hier ebensowenig wie bei der Chorea rheumatica Granulome beobachten, sondern die perivascularären Lymphocyteninfiltrate und Gefäßschädigungen in den perineuralen kleinen Gefäßen stehen im Vordergrund, aber die morphologischen Veränderungen sind doch laut KÖPPEN typisch für die rheumatische Gewebsschädigung, und KLINGE ist der gleichen Ansicht.

Wie KÖPPEN seine Untersuchungen bei Ischiasneuritis bei Febris rheumatica gemacht hat, so hat auch JUNGHANS dieselben Untersuchungen bei Trigeminusneuralgie unter denselben Verhältnissen ausgeführt und vollkommen mit denen von KÖPPEN übereinstimmende morphologische Befunde erhalten, hauptsächlich im Ganglion Gasseri. Auch hier stehen die perivasalen Lymphocyteninfiltrate und die Schädigungen der kleinen Gefäße im Vordergrund. Nach diesen Untersuchungen gibt es also bei Febris rheumatica bisweilen wirkliche rheumatische Neuritiden, Perineuritiden und Neuralgien. Inwieweit es berechtigt erscheinen mag, in diesem Zusammenhang den Ausdruck Neuralgie zu verwenden, wenn man wirkliche neuritische oder perineuritische Prozesse konstatieren kann, läßt sich jedoch diskutieren.

Auch seitens des Auges begegnen uns bei dem rheumatischen Fieber Syndrome, in erster Linie *Iritis* und *Iridocyclitis rheumatica*. Es ist natürlich unrichtig, alle Iritiden unbekannter Genese, wie man es eine Zeitlang getan hat, als „rheumatisch“ zu bezeichnen, andererseits aber treten bei der rheumatischen Infektion ab und zu Iritiden und Iridocyclitiden auf, deren ganzer klinischer Charakter so typisch rheumatisch ist und deren klinischer Verlauf der gleichzeitigen Gelenk- oder Herzaffektion so folgt, daß ihre rheumatische Genese wohl stets unbestritten gewesen ist. Solche rheumatische Iritiden sind von BAUER, FISCHER, FREUND, HEGLER, KRÜCKMANN beschrieben worden. Soweit ich habe finden können, sind jedoch noch keine pathologisch-anatomischen Untersuchungen ausgeführt worden, um in dieser Hinsicht die morphologische Grundlage sicherzustellen.

In dem hier untersuchten Material lag eine typische Iritis oder Iridocyclitis in 11 Fällen oder 1,3% vor. Dies ist jedoch meines Erachtens eine relativ niedrige Ziffer, und die Wahrscheinlichkeit spricht dafür, daß viele leichtere Iritiden hier — speziell aus den früheren Jahren des Materials — nicht beachtet worden sind. MOSLER und VALENTIN fanden unter 142 Fällen von „akutem Gelenkrheumatismus“ 5 Iritiden.

An übrigen Augensyndromen lagen in dem untersuchten Material 2 Fälle von *Episcleritis rheumatica* vor; beide waren typisch, traten in direktem Zusammenhang mit den Polyarthritiden- und Karditis-Syndromen auf, verliefen klinisch parallel mit diesen, und es lagen keine Symptome oder anamnestische Umstände vor, die auf tuberkulöse oder luische Infektion hindeuteten. KRÜCKMANN und BAUER beschreiben ähnliche Fälle. Dagegen ist kein Fall von *Neuritis optica rheumatica* beobachtet worden, was ja nicht so merkwürdig ist, da die Neuritiden in diesem Material überhaupt selten waren.

Unter den rheumatischen Augensyndromen nimmt die *Chorioiditis rheumatica* einen wichtigen Platz ein, obgleich dies in der Klinik nicht gebührend beachtet worden ist. Oft tritt sie gleichzeitig mit der rheumatischen Iritis auf und ist dann noch schwieriger festzustellen, bevor der iritische Anfall vorüber ist, so daß eine genauere Untersuchung des Augenhintergrundes möglich ist. Es war seit langem bekannt, daß solche peripheren Chorioiditiden bei Tuberkulose und Lues auftreten, daß sie aber auch bei der dritten der großen Infektionskrankheiten, nämlich der rheumatischen Infektion, auftreten wollten, ist nicht so klar gewesen. Man hat auch ohne direkt darauf eingestellte Untersuchung keine Vorstellung davon gewinnen können, wie oft sie bei letzterer auftritt. Eine solche Untersuchung ist indessen ziemlich kürzlich von PILLAT ausgeführt worden. Er fand, daß unter 28 von ihm untersuchten Fällen von „akutem Gelenkrheumatismus“ in nicht weniger als  $\frac{2}{3}$  der Fälle, nämlich 17, frische oder abgeheilte periphere chorioiditische Herde vorlagen. Im allgemeinen kamen die chorioiditischen Herde verstreut oder in Gruppen vor, nur in 2 Fällen lag eine ausgeprägte allgemein disseminierte Aussaat vor. In dieser letzteren Hinsicht unterschieden sie sich zwar etwas von den ausgeprägt tuberkulösen Chorioiditiden, im übrigen glaubte PILLAT jedoch keine ausgesprochenen Differenzen zwischen diesen Augengefunden und den bei tuberkulöser Infektion anzutreffenden finden zu können. Ohne die Auffassung PILLATS teilen zu können, daß dies ein Beweis dafür sei, daß die akute rheumatische Infektion Tuberkulose wäre (das Untersuchungsmaterial PILLATS stammt aus der REITTERschen Klinik in Wien), möchte ich diese Untersuchung noch als einen weiteren Stützpunkt für die Auffassung betrachten, daß auch das klinische Bild bei Febris rheumatica ebenso wie die tuberkulösen klinischen Bilder seinem Wesen nach allergisch ist. Wie bei Tuberkulose und Lues stößt man auch bei der rheumatischen Infektion ziemlich oft auf periphere Chorioiditiden. In diesem Zusammenhang kann es von Interesse sein zu erwähnen, daß HESSE kürzlich einen Fall von „Chorioiditis gonorrhoeica“ von demselben klinischen Typus veröffentlicht hat. Vielleicht wird sich die periphere Chorioiditis als eine typische allergische oder hyperergische Reaktion erweisen, die wir ebenso wie z. B. das Erythema nodosum bei mehreren hyperergischen Zuständen finden, obgleich sie infolge ihrer anatomischen Lage noch nicht genügend beachtet worden ist.

### 7. Die Affektionen der Haut und der Subcutis.

Die Hautsyndrome bei der rheumatischen Infektion, besonders bei dem rheumatischen Fieber, haben eigentlich nicht die ihnen gebührende Aufmerksamkeit erfahren. Sie treten teils als Erytheme verschiedenen Typus auf, teils in Form von Purpura oder purpuraähnlichen Prozessen sowie Petechien.

Seiters alters her hat man das Vorkommen von *Erythema nodosum* bei oder in engem zeitlichem Zusammenhang mit dem akuten rheumatischen Polyarthritissyndrom beobachtet. Verschiedene ältere Forscher, wie COULARD, GOUGENHEIM, KAPOSI, PRIBRAM, STRÜMPELL usw. waren der Ansicht, daß das *Erythema nodosum* oft, vielleicht meist, von rheumatischer Genese sei. Mit der Feststellung, daß man das *Erythema nodosum* häufig als Initialsyndrom bei der tuberkulösen Infektion beobachten konnte, wobei es häufig gleichzeitig damit auftrat, daß die Tuberkulinreaktion des betreffenden Individuums von negativ zu positiv überging, sowie daß dann in direktem Anschluß sichere tuberkulöse Syndrome folgten, änderte sich indessen diese Auffassung. Man verfiel nun statt dessen der entgegengesetzten Übertreibung, und gewisse Forscher sind gegenwärtig der Ansicht, das *Erythema nodosum* sei stets ein tuberkulöses Syndrom (ERNBERG, GIERSTEN, KOCH, KUNDRATITZ, MORQUIO, ROTNES usw.).

Ohne hier näher auf die sehr reichhaltige einschlägige Literatur nicht zuletzt der letzten Jahre einzugehen — für Literaturhinweise s. EDSTRÖM: Febris rheumatica — dürfte man sagen können, daß die Auffassung, das *Erythema nodosum* sei ein anaphylaktisches oder hyperergisches Syndrom, das bei zahlreichen verschiedenen Infektionen auftritt, die vorherrschende ist. Zu dieser Auffassung ist man vor allem deshalb gekommen, weil man außer bei der tuberkulösen und rheumatischen Infektion auch bei mehreren anderen Infektionskrankheiten typische *Erythema nodosum*-Ausschläge findet, so z. B. bei Lues, bei Gonorrhöe, bei Lymphogranuloma inguinale, bei Vulvitis aphtosa, bei Ulcus vulvae acutum, bei Sepsis, bei Scharlach usw. (Literatur s. EDSTRÖM).

Äußerst interessant ist von diesem Gesichtspunkt aus eine Untersuchung von ERNBERG, verglichen mit einer ähnlichen Untersuchung von COBURN und MOORE. Es gelang ERNBERG, bei Patienten, die kürzlich *Erythema nodosum*-Efflorescenzen gehabt hatten, durch intracutane Injektionen von Tuberkulin Rezidive derselben hervorzurufen. Auf dieselbe Art gelang es COBURN und MOORE, durch intracutane Injektionen von „hemolytic streptococcus nucleoprotein“ ebenfalls solche Rezidive hervorzurufen, nicht nur einmal, sondern sogar in ein paar Fällen zweimal hintereinander, bei 6 von 22 näher untersuchten *Erythema nodosum*-Patienten, von denen 2 stark auf Tuberkulin, negativ auf „hemolytic streptococcus nucleoprotein“, und 20 stark auf „hemolytic streptococcus nucleoprotein“ aber schwach oder negativ auf Tuberkulin reagierten. Diese beiden Untersuchungen sprechen ja stark dafür, daß, wie COLLIS sagt, das *Erythema nodosum* „produced by a soluble break-down product of certain organisms acting on already hypersensitive tissues“ ist. Aber die Untersuchungen von ERNBERG wie von COBURN und MOORE sprechen auch dafür, daß in dem nach TACHAU, NOBEL und ROSENBLÜTH, VOLK u. a. generell gesteigerten Hautreaktionsvermögen, das die *Erythema nodosum*-Patienten gegenüber allen intracutanen Injektionen aufweisen und das den Wert der verschiedenen Bakterientoxinreaktionen als differentialdiagnostisches

Hilfsmittel in diesem Fall reduziert hat, eine gewisse Spezifität vorhanden ist. Eine kürzlich von ROTNES vorgenommene Untersuchung spricht auch für ein solches generell gesteigertes Hautreaktionsvermögen bei den Erythema nodosum-Patienten, die in den untersuchten Fällen in weitem Ausmaß nicht nur auf Tuberkulin positiv reagierten, sondern auch auf Streptokokkenvaccine, 1% wässrige Glycerin-Bouillon-Lösung und in gewissem Ausmaß auch auf Staphylokokkenvaccine, obgleich der Autor selbst diesen Schluß nicht ziehen will.

Sieht man von der älteren Literatur ab, deren Angaben man vielleicht mit einer gewissen Vorsicht begegnen muß, so haben wir recht wenige Angaben darüber, wie oft Erythema nodosum bei Febris rheumatica auftritt. COBURN hatte 4 Fälle unter 162, und LANDAU fand bei einem Kindermaterial von 136 Fällen ein anamnestisches Erythema nodosum in 4 Fällen. Bei dem hier untersuchten Material zeigte es sich, daß 48 Fälle oder 5,7% in zeitlichem Zusammenhang mit ihrer rheumatischen Infektion und zwei weitere ohne einen solchen sicheren Zusammenhang ein Erythema nodosum gehabt hatten. Von diesen hatten 32 das Erythem während des Krankenhausaufenthaltes. Bei 23 dieser Patienten entwickelte sich nach dem Krankheitsbilde, mit dem der Erythema nodosum-Ausschlag vergesellschaftet war, ein sicheres Vit. org. cordis. Bei weiteren 8 Fällen bestanden während der Krankenhausbehandlung unsichere Zeichen einer Endokarditis. Eine Perikarditis kam während der Krankheitsverlaufes in Verbindung mit dem Erythem bei 4 Fällen, und eine Nephritis bei 2 Fällen vor. Eine anamnestische Chorea minor kam 3mal vor. Man sieht also, daß das Erythema nodosum-Syndrom in enger Wechselbeziehung zu den anderen rheumatischen Syndromen auftrat. Aber ebenso wie man beobachtet hat, daß das Erythema nodosum häufig als Initialsyndrom einer tuberkulösen Infektion vorkommt, konnte man hier dasselbe bezüglich des rheumatischen Krankheitsbildes feststellen. Die Erythema nodosum-Effloreszenzen traten oft kürzere Zeit vor dem Polyarthritissyndrom und den Herzsymptomen auf, zwischen der prodromalen Tonsillitis oder Pharyngitis und den ersten Gelenk- und Herzbeschwerden.

In keinem dieser Erythema nodosum-Fälle lag in der Krankengeschichte bis zur Nachuntersuchung eine konstatierte tuberkulöse Infektion vor, in dreien von ihnen jedoch eine tuberkuloseverdächtige vorübergehende Lungenauffektion, und in 4 Fällen eine exsudative Pleuritis, davon in 1 Fall als Teilsymptom eines Polyserositisbildes und in 2 Fällen gleichzeitig mit einer Endokarditis, nach der ein organischer Herzfehler zurückblieb. 5 dieser Fälle waren bei der Nachuntersuchung gestorben, davon 1 an postoperativer Lungenembolie und die übrigen an ihrer rheumatischen Infektion. In zweien von diesen letzteren Fällen wurde Sektion vorgenommen, bei der man typische rheumatische Veränderungen, jedoch keine Zeichen einer tuberkulösen Infektion beobachten konnte (s. EDSTRÖM).

Einen ähnlichen derartigen Fall beschreibt auch JOSEPHSEN. Dieser Fall wurde etwa 7 Wochen nach dem Auftreten des Erythema nodosum-Ausschlages obduziert, wobei man eine floride Endokarditis, Myokarditis, Perikarditis und Pleuritis feststellen konnte, dagegen keine Zeichen einer tuberkulösen Infektion, trotzdem besonders darauf geachtet wurde.

Auffallend war, daß das Erythema nodosum in diesen Fällen so oft rezidierte, nicht weniger als 9 der 48 Fälle waren rezidivierende, und dies spricht

ja dafür, daß das Erythema nodosum rheumatischer Genese eine recht bedeutende Rezidivtendenz besitzt. In einem Teil der Fälle kamen wiederholte Rezidive vor.

Ein paar dieser Erythema nodosum-Bilder könnte man möglicherweise als Übergangsformen zu *Erythema exsudativum multiforme* rubrizieren, typische Fälle dieses letztgenannten Erythems konnten jedoch in dem untersuchten Material nicht festgestellt werden. Dieselbe Erfahrung hat auch FREUND gemacht, auch er hatte keine Gelegenheit, einen typischen Fall von Erythema exsudativum multiforme bei „akutem Gelenkrheumatismus“ zu sehen. Andererseits sind HEBRA, RIBOLD, SINGER und LEICHTENTRITT der Ansicht, daß das Erythema exsudativum multiforme bei Febris rheumatica ab und zu vorkomme. SINGER spricht dabei von einer Form „Erythema urticatum“, MEYER von „Erythema pustulosum“. Urtikarielle Hauteffloreszenzen sind auch in diesem Material beobachtet worden, doch waren sie nicht von dem Typus, daß man sie als Erythema exsudativum multiforme hätte bezeichnen können, und meist traten sie so auf, daß sich schwer die Möglichkeit ausschließen ließ, daß es sich um ein Medikamentexanthem gehandelt haben konnte.

Andererseits waren in ein paar der untersuchten Fälle Erytheme unter dem Namen *Erythema marginatum* beschrieben, die vollständig mit dem später von LEHNDORF und LEINER beschriebenen *Erythema annulare* übereinstimmen. Seitdem LEHNDORF und LEINER als erste die Aufmerksamkeit auf diese Erythemform lenkten, ist später auch von LEICHTENTRITT, LEHNDORF und WALLGREN ihr Vorkommen und ihre relative Häufigkeit bei Febris rheumatica im Kindesalter noch weiter hervorgehoben worden. COBURN beschreibt dieses Erythem unter dem Namen Erythema marginatum. LEHNDORF stellte dasselbe bei etwa 10% seines Kindermaterials fest, WALLGREN bei etwa 12%, während LEICHTENTRITT — zwar bei einem sehr kleinen Material — zu einer so hohen Zahl wie 62,5% kam. Auf den anderen Seite ist es bei keiner anderen Infektion beschrieben worden, und es ist wahrscheinlich richtig, daß es ein für die rheumatische Infektion pathognomonisches Exanthem ist (LEHNDORF). LEHNDORF und LEICHTENTRITT halten es außerdem für ein äußerst malignes Symptom, das auf eine beträchtliche Malignität der rheumatischen Infektion hindeute, WALLGREN ist in dieser Hinsicht nicht ganz derselben Ansicht, und nach den hier vorliegenden Befunden dürfte es wohl bisweilen auch bei leichteren Fällen vorkommen können.

Außer in den beiden obengenannten Fällen, die Mädchen von 12 und 13 Jahren betrafen, ist dieses Erythem in dem hier untersuchten Material nicht beobachtet worden, was jedoch wahrscheinlich darauf zurückzuführen sein dürfte, daß man seine Aufmerksamkeit nicht darauf gerichtet hatte. Dagegen hatte ich in den letzten 5 Jahren Gelegenheit, in anderem Material nach demselben zu forschen. Ich bin dabei zu der Auffassung gelangt, daß man es ab und zu bei Kindern und jüngeren Personen bis zum Alter 20 Jahren findet, dagegen habe ich es niemals bei älteren Individuen beobachtet. Es scheint also ein typisch juveniles Syndrom bei Febris rheumatica zu sein.

Außer diesen erythematösen Effloreszenzen kommen nun eine ganze Reihe anderer polymorpher, exsudativer, urtikarieller oder purpuraähnlicher cutaner Syndrome bei Febris rheumatica vor. Ein Teil dieser Bilder dürfte sich wohl auf den Einfluß der starken Transpiration auf die Haut zurückführen lassen — eine äußerst kräftige Transpiration, meist stark sauren Charakters, ist ein äußerst häufiges Symptom des rheumatischen Fiebers. Bei anderen können vielleicht

therapeutische Maßnahmen beitragend mitgewirkt haben. Andererseits dürfte jedoch wohl nicht bestritten werden, daß *polymorphe Hautsyndrome ab und zu bei dem rheumatischen Fieber vorkommen und zum typischen Syndrombild desselben gehören* (SINGER, ROLLY). Was die Purpura- und purpuraähnlichen Syndrome betrifft, ist die Frage unklarer. Es ist ja nicht ungewöhnlich, daß man bei dem rheumatischen Fieber leichtere Petechien sieht, bisweilen kann man jedoch auch eine wirkliche Peliosis rheumatica oder Morbus maculosus Werlhofii beobachten, mit Blutungen, nicht nur in der Haut, sondern auch den Schleimhäuten besonders in denen des Mundes. In dem hier untersuchten Material kam das letztere Bild in 3 Fällen vor, während die leichteren Petechien in etwa 30 Fällen verzeichnet waren. Die Frage, die in diesen Fällen indessen nicht beantwortet ist, ist die, ob diese Bilder auf Grund der rheumatischen Infektion an und für sich entstanden sind, oder ob sie entweder ganz oder teilweise durch einen gleichzeitig mit dieser Infektion vorhandenen C-Vitaminmangel (oder P-Vitaminmangel!) zu erklären sind. Wie ich nämlich in den letzten Jahren habe feststellen können, ist C-Vitaminmangel bei den untersuchten Rheumakranken sehr verbreitet, und es mag in diesem Zusammenhang erwähnt werden, daß es amerikanische Forscher gibt, die den C-Vitamingehalt in genetischen Zusammenhang mit dem rheumatischen Krankheitsbegriff überhaupt bringen wollen (RINEHART; vgl. andererseits die Ergebnisse von SENDROY und SCHULTZ sowie von SCHULTZ).

Die *subcutanen Noduli* gehören zu den Symptomen bei dem rheumatischen Fieber, die relativ spät die Aufmerksamkeit auf sich gezogen haben. Die ersten Beschreibungen stammen von MEYNET (1875). REHN (1878) und BARLOW und WARNER (1881). Als jedoch erst die Aufmerksamkeit auf dieselben gerichtet worden war, erkannte man bald ihre große Bedeutung als *wahrscheinlich pathognomonische Symptome* der rheumatischen Infektion<sup>1</sup>, sowie daß sie bei dieser Infektion relativ häufige Symptome sind. Früher war man der Ansicht, daß sie eigentlich nur im Kindesalter vorkämen, doch hat sich dies bei näherem Zusehen als unrichtig erwiesen. Zwar kommen sie bei rheumakranken jüngeren Alters prozentual häufiger vor, doch sind sie auch bei älteren bei weitem nicht selten. Ebenso kommen sie zwar häufiger bei Febris rheumatica vor — die Prozentsätze schwanken hier zwischen 10 und 50—60% (DAWSON) — als bei den anderen Formen rheumatischer Infektion, kommen aber doch bei allen vor (FREUND, HAWTHORNE, DAWSON und BOOTS) — bei chronischer rheumatischer Infektarthritis hat DAWSON dieselben z. B. bei 66 von 245 Patienten oder in 25% gefunden. Untersuchungen des histologischen Baues der subcutanen Noduli haben dabei gezeigt, daß sie bei den verschiedenen klinischen Bildern etwas abweichende histologische Bilder zeigen können, die jedoch nicht stärker variieren, als daß man sie als verschiedene Phasen desselben fundamentalen pathologischen Prozesses bezeichnen könnte (KLINGE und GRZIMEK, DAWSON).

<sup>1</sup> KATZ weist auf die sowohl klinische als pathologisch-anatomische Ähnlichkeit zwischen den bei der chronischen rheumatischen Infektarthritis vorkommenden subcutanen Noduli und den bei Framboesie vorkommenden juxtaartikulären subcutanen Noduli hin, sowie daß man auch in einzelnen Fällen (DE QUERVAIN) ähnliche Bilder bei Lues nachgewiesen hat. Er bemerkt, daß sie hier, ebenso wie bei der rheumatischen Arthritis oft am Olecranon oder am Ulnarand sitzen. KATZ ist der Ansicht, daß diese Befunde die Allergielehre KLINGES stützen, und daß diese Befunde zeigen, daß auch Spirochäten „rheumatische Krankheitsbilder“ hervorrufen können.

Auch die alte Auffassung bezüglich ihrer größeren Flüchtigkeit hat man modifizieren müssen; bei dem rheumatischen Fieber sind sie zwar flüchtiger und variabler als bei den anderen Formen der rheumatischen Infektion, doch findet man bei *Febris rheumatica* ab und zu Noduli, die sehr resistent sind. Die Lokalisation an der Galea hat stets viel Aufmerksamkeit erweckt, untersucht man die Fälle jedoch näher, so wird man finden, daß die Lokalisation in der Ellenbogengegend und um die Kniegelenke bedeutend häufiger ist, was auch die Ansicht FINDLEYS ist.

In dem hier untersuchten Material wurden solche subcutanen Noduli in 92 Fällen oder 10,8% konstatiert, wobei die Lokalisation am Ellenbogengelenk die am häufigsten vorkommende war (58 Fälle), danach die Gegend um das Kniegelenk (31 Fälle), während die Lokalisation an der Galea nur in 9 Fällen angegeben war und im übrigen stark wechselnde Lokalisationen verzeichnet waren.

Außer der Haut können nun bei *Febris rheumatica* dann und wann auch die Schleimhäute angegriffen werden, besonders die des Mundes und des Rachens. Schon früher wurde von der rheumatischen Pharyngitis und Laryngitis gesprochen, aber v. NEERGAARD richtet die Aufmerksamkeit auf eine *rheumatische Glossitis*, die aus Rötung und Schwellung der Papillae filiformes an der Zungenspitze besteht. Die Patienten klagen darüber, daß es auf der Zunge brennt und sticht, ungefähr dasselbe Symptom, das man so häufig bei perniziöser Anämie findet, nachdem die Aufmerksamkeit hierauf gerichtet worden war, hat man auch hier Gelegenheit gehabt, dieses Symptom wiederholt festzustellen, es ist aber doch als weniger häufig zu rubrizieren. Die Feststellung KLINGES von rheumatischen Gewebsveränderungen in dem subepithelialen Bindegewebe der Zunge bei der rheumatischen Infektion schafft hier die pathologisch-anatomische Unterlage.

### 8. Die Affektion der Lymphdrüsen.

Eine andere Beobachtung, die man nicht so selten bei *Febris rheumatica* macht, ist die, daß man an den Kieferwinkeln, in den Submaxillarregionen, an den Seiten des Halses sowie bisweilen auch in den Achselhöhlen druckempfindliche, im allgemeinen recht kleine, erbsen- bis bohnen große Adenitiden findet, bei denen es nicht zur Absceßbildung kommt, sondern die mit dem Zurückgehen anderer Syndrome verschwinden. Untersucht man nach Probeexcision eine solche Lymphdrüse — was hier einige Male gemacht worden ist — so findet man einen ausgeprägten Sinuskatarrh. Systematische pathologisch-anatomische Untersuchungen der Lymphdrüsen bei der rheumatischen Infektion sind von SCHULTZ und KLINGE ausgeführt worden, welche gefunden haben, daß man bei dieser in den Lymphdrüsen einen Sinuskatarrh sowie eine Reihe anderer Veränderungen ähnlich denen bei anderen Infektionen findet, dagegen jedoch keine rheumatischen Granulome oder andere für die rheumatische Infektion spezifische Gewebsveränderungen.

### 9. Die Veränderungen des Blutes.

Die rheumatische Infektion bei *Febris rheumatica* verursacht auch gewisse Veränderungen des Blutes. Man findet hier in erster Linie ziemlich oft eine leichte *Sekundäranämie*, die in den allerersten Tagen des klinischen Verlaufes

auftritt. Sie ist im allgemeinen nicht hochgradig. Unter den Patienten des hier untersuchten Materials, die in dieser Hinsicht genauer untersucht worden sind, nämlich den 202 in den Jahren 1931—1933 zum erstenmal wegen ihres akuten klinischen Polyarthrit-Syndroms behandelten, zeigten 41 oder 20% einen Hämoglobinwert (reduziert Sahle) von zwischen 65 und 80% sowie rote Blutkörperchen zwischen 3500000 und 4000000 pro Kubikmillimeter, 129 oder 64% einen Hämoglobinwert zwischen 80 und 90% und rote Blutkörperchen zwischen 4000000 und 4500000 pro Kubikmillimeter sowie 32 oder 16% Werte über 90% und rote Blutkörperchen 4500000 pro Kubikmillimeter. KAHLMETER fand eine mehr ausgesprochenere Anämie, 65% lagen unter 80% Hämoglobin (nach AUTENRITH) und 4000000 rote Blutkörperchen pro Kubikmillimeter, aber auch er fand niemals hochgradige Anämien. Zu demselben Ergebnis kam auch WESTERGREN. Wie bei KAHLMETER konnte man auch hier beobachten, daß diese Anämie gleichzeitig mit dem Fieber und den anderen infektiösen Erscheinungen zurückging, meist ohne daß spezielle therapeutische Maßnahmen gegen dieselbe getroffen worden wären. Ebenso konnte man beobachten, daß sich von den 41 Anämiefällen 33 unter den 113 hochfebrilen Fällen mit einer S.R. über 100 mm/Stunden befanden, während nur 8 zu den übrigen 89 mit niedrigerem oder kürzer dauerndem Fieber und niedrigerer S.R. gehörten. Die Anämie scheint somit mit der Infektion in Zusammenhang zu stehen und von infektiöser Genese zu sein.

Was *das weiße Blutbild* anbelangt, so ist dieses zwar nur in einem Teil der Fälle aus den letzten Jahren genauer untersucht worden, doch findet man nach den erhaltenen Werten im akutesten Abschnitt des klinischen Verlaufs eine gewisse Linksverschiebung (ARNETH-SCHILLINGS „Kampfphase“ bei milder Infektion mit relativer Neutrophilie, einiger Steigerung der Anzahl der Stabkernigen, niedriger Anzahl Eosinophilen, normaler Anzahl Monocyten) sowie eine leichte Erhöhung der Gesamtzahl weißer Blutkörperchen (meist gegen 10000 und fast stets zwischen 8000 und 13000). Diese Veränderung tritt relativ schnell ein — schneller als die Steigerung der S.R. — verschwindet aber relativ schnell, und man konnte auch hier ebenso wie bei FRIEDMAN und HOLTZ feststellen, daß relativ schnell, in allen leichteren Fällen schon nach einigen Wochen, eine normale Anzahl weißer Blutkörperchen (5000—8000 pro Kubikmillimeter), normale Anzahl Stabkernige, aber eine oft erhöhte Anzahl Eosinophile und eine leichte Lymphocytose (etwa 40—45%) vorlag. Während des späteren Verlaufs kann man bisweilen eine recht ausgesprochene Eosinophilie (6—10%) sehen, jedoch nicht so oft und nicht so hochgradig wie bei dem entsprechenden Zustand chronischer rheumatischer Infektarthritis.

*Die Senkungsreaktion nach FÄHREUS-WESTERGREN* ist während des akuten Stadiums praktisch immer sehr hoch. KAHLMETER fand über 70 mm/Stunde in 78%, WESTERGREN fand fast stets über 100 mm/Stunde. Unter den oben genannten 202 Fällen war sie in 113 Fällen oder 56% über 100/1, in 40 Fällen oder 20% zwischen 70 und 100 mm/1 Stunde, in 23 Fällen zwischen 40 und 70, und in 26 Fällen zwischen 20 und 40 mm/1 Stunde. Diese Reaktion sank in den meisten Fällen viel langsamer, als die übrigen klinischen Symptome zurückgingen, und in mehreren Fällen war sie jahrelang über normal. *Eine ganze Reihe der nachuntersuchten 492 Patienten zeigten pathologische S.R.-Werte, trotzdem sie jahrelang keine sicheren klinischen anderen Symptome der rheumatischen*

*Infektion gehabt hatten.* Von den 492 in dieser Hinsicht nachuntersuchten Patienten hatten 63 oder 13% eine S.R. von über 20 mm/1 Stunde, und 93 oder 19% 12—20 mm/1 Stunde.

Auch diese Untersuchung dürfte somit für die Richtigkeit der Ansicht KAHLMEYERS, PAYNES, ROGATZ', STRUTHERS' und BACALS sprechen, daß die S.R. besser als die Veränderungen der morphologischen Blutelemente die wirkliche Aktivität der Krankheit zum Ausdruck bringt, das weiße Blutkörperchenbild liefert hier bei weitem nicht so gute Auskunft, was ja auch ARNETH selbst gegenüber allen Infektionen chronischen Charakters hervorhebt.

Indessen ist COBURN der Ansicht, daß auch die S.R. keinen vollwertigen Ausdruck für die Aktivität des Prozesses gibt. Natürlich ist es sehr schwer, die Aktivität des klinischen Prozesses auszudrücken, aber COBURN steht auf dem Standpunkt, daß man bei rheumatischer Karditis in dieser Beziehung bisweilen durch die elektrokardiographischen Veränderungen gewisse Aufschlüsse erhalten kann. COBURN und PAULI glauben nun gefunden zu haben, daß die S.R.-Kurve dabei etwas zu schnell verlaufe und daß auch sie zu schnell auf normale Werte zurückkehre. Sie haben statt dessen den *Antistreptolysintitre* untersucht, für den sie, wie auch mehrere andere angelsächsische Untersucher (TODD, GRIFFITHS, MCEWEN, ALEXANDER und BUNIM, MYERS und KEEFER) bei Febris rheumatica eine hochprozentige pathologische Steigerung gefunden haben, und sie haben dabei festgestellt, daß dieser mit dem klinischen Verlauf besser parallel geht, wenn er erhöht ist; derselbe ist dann während des akuten Stadiums sehr erhöht und kehrt parallel mit der Regression der klinischen Karditis auf normale Werte zurück.

Wie die Antistreptolysine, so sind auch die *Antifibrolysine* von MCEWEN, ALEXANDER und BUNIM untersucht worden. Laut deren Untersuchungen sollen die Fälle von Febris rheumatica solche in höherem Prozentsatz in pathologischer Menge aufweisen als die Fälle von chronischer Infektarthritis und die Arthrosen. Auch WAALER hat bei Febris rheumatica Antifibrolysine in pathologischer Menge gefunden.

Diese Untersuchungen über die Verhältnisse der Antistreptolysin- und Antifibrolysintitres sind noch in allzu geringem Ausmaß ausgeführt worden, als daß man sie sicher beurteilen könnte. Vorläufig muß man sich abwartend verhalten, und auch in der hiesigen Klinik sind gegenwärtig Untersuchungen im Gange, um zu einer eigenen Auffassung über diese Verhältnisse zu kommen. Nicht zuletzt deshalb, weil sie Licht darauf werfen können, in welchem Ausmaß die Streptokokke für die Entstehung der rheumatischen Krankheitsbilder eine Rolle spielt, sind sie natürlich von sehr großer Bedeutung.

## II. Der kardiovaskuläre Typus der Febris rheumatica.

Dies war bisher in der Hauptsache eine Schilderung des klinischen Bildes bei dem arthritischen Typus des rheumatischen Fiebers, was daran liegt, daß die geschilderte Untersuchung nur ein solches Material umfaßt. *Der kardiovaskuläre Typus des rheumatischen Fiebers* unterscheidet sich nun von dem arthritischen hauptsächlich durch das Fehlen von Gelenksyndromen sowie dadurch, daß bei diesem die Affektion des Herzens und der Gefäße noch mehr vorherrscht. Übrigens ist man erst in den allerletzten Jahrzehnten zu der

Einsicht gelangt, daß das rheumatische Fieber ohne Gelenksyndrome verlaufen kann, und auch hier sind es die pathologisch-anatomischen Untersuchungen, welche vor allem die veränderte Auffassung bewirkt haben. Bei diesen letzteren ist man auch zu der Ansicht gekommen, daß das Gelenksyndrom weniger häufig ist, als es die klinischen Untersuchungen ergeben haben. So fand z. B. TALALAJEW, daß Angaben über eine anamnestische Polyarthritits nur in 60% sämtlicher Fälle von rheumatischen Karditiden vorlagen, die er obduziert hat, während BANTIN bei klinischer Untersuchung gleichzeitig mit 310 Fällen von akuter rheumatischer Polyarthritits 81 Fälle von rheumatischer Karditis ohne Arthritis, SUTTON fand, daß keine Arthritis vorlag oder vorgelegen hatte bei 21% von 253 Mädchen und bei 14% von 174 Knaben mit "rheumatic heart disease", LONGCOPE fand Arthritis in 77% und COBURN in 85% der von ihnen untersuchten Fälle von Febris rheumatica. SIMMONS fand, daß von 206 Fällen von "rheumatic heart disease" 68% eine anamnestische Arthritis, 19% eine solche rezidivierende Tonsillitis, 4% eine frühere Chorea, aber 8% keines von diesen Symptomen gehabt hatten.

Wegen der großen klinischen Schwierigkeiten, in vielen Fällen eine akute rheumatische Affektion ohne Gelenksyndrom, die hauptsächlich durch das Herzsyndrom bestimmt wird, diagnostizieren zu können, dürfte es noch recht schwierig sein, die Frage, wie oft das Gelenksyndrom vorkommt, zuverlässig zu beantworten. Die Diagnostik bezüglich der Feststellung einer eventuell vorhandenen Endokarditis oder Myokarditis ist in den letzten Jahren zwar wesentlich verbessert worden, doch ist sie immer noch recht unvollkommen. Es ist eine keineswegs selten festzustellende Tatsache, daß man dann und wann Patienten wegen eines akuten Polyarthritits-Syndroms behandelt, bei denen man, trotzdem man die Aufmerksamkeit gerichtet hatte, nicht das geringste pathologische Symptom seitens des Endokards konstatieren konnte, und wo man doch bei der ein paar Jahre später vorgenommenen Nachuntersuchung ein sicher feststellbares Vitium findet. Bei der geschilderten Nachuntersuchung konnte man dies ab und zu auch in bezug auf Patienten feststellen, die während der letzten Jahre mit ihren besseren klinischen Möglichkeiten behandelt worden waren. Gegenwärtig sind wir leider nicht in der Lage, bevor 2—3 Jahre nach dem akuten Anfall verflossen sind, mit größerer Sicherheit festzustellen, daß keine zu einem bleibenden Klappenfehler führende Endokarditis vorgelegen hat.

Andererseits haben die Erkenntnis, daß das rheumatische Fieber in einem recht erheblichen Prozentsatz ohne klinisch nachweisbares Gelenksyndrom verlaufen kann, sowie die pathologisch-anatomischen Untersuchungen in dieser Hinsicht zu einer Änderung unserer Auffassung über die Ätiologie der Mitralfehler geführt. Es war seit langem recht klar, daß die Mitralfenster praktisch stets eine rheumatische Ätiologie hat. "It is as correct to regard mitralisstenosis as being always rheumatic as it is to speak of tabes as being without exception due to syphilis" (COOMBS). Man neigt nunmehr allmählich dazu, *alle Mitralfehler als durch rheumatische Affektion entstanden zu betrachten*. CABOT sagt z. B.: "Rheumatic fever is the only infection clearly related to deforming lesions of the mitral valve". Daß viele akute Infektionen, wie croupöse Pneumonie, Sepsis, Scharlach, Diphtherie, Gonorrhöe, in vielen Fällen durch Endokarditis kompliziert sein können, ist zwar bekannt. Daß aber die Fälle dieser Krankheiten, die zur Gesundung kommen, einen bleibenden Mitralfehler bekommen könnten,

betrachten viele als völlig unbewiesen (OETTINGER), und wenn es vorkommt, ist es jedenfalls äußerst selten und von sehr geringer praktischer Bedeutung.

Soviel ist jedenfalls klar, daß viele der Endokarditiden und Myokarditiden, die nach einer akuten Tonsillitis, nach einer Pharyngitis usw. auftreten, nichts anderes sind als Syndrome eines rheumatischen Fiebers, sowie daß *man stets bei Feststellung einer Myokarditis oder Endokarditis an rheumatische Ätiologie denken muß, wenn auch Gelenksyndrome vollständig fehlen.* Dies ist nicht zuletzt vom therapeutischen Gesichtspunkt aus von Bedeutung.

Die oben ausgesprochene Regel — wenn man nun überhaupt berechtigt ist, in bezug auf die Klinik des rheumatischen Fiebers von Regeln zu sprechen —, daß die rheumatische Infektion im Kindesalter mit Vorliebe das Herz angreift, in höherem Alter die Gelenke, gilt auch hier. *Das Prädilektionsalter des kardio-vasculären Typus ist das Kindesalter, und die prozentuale Frequenz desselben nimmt mit den Jahren ab.* Dies ist die Erklärung dafür, daß gewisse Symptome in der Klinik des rheumatischen Fiebers bei dem kardiovasculären Typus häufiger sind als bei dem arthritischen — es sind dies die ausgeprägt juvenilen Syndrome, Erythema marginatum und Chorea minor sowie in geringerem Ausmaß auch subcutane Noduli und Erythema nodosum —, dies ist die Erklärung dafür, daß man dem kardiovasculären Typus im großen ganzen eine etwas schlechtere Prognose zuspricht als dem arthritischen — die Prognose des rheumatischen Fiebers ist, wie unten gezeigt wird, in jüngeren Jahren ungünstiger als in älteren.

### III. Die Prognose.

Die Prognose des rheumatischen Fiebers ist nicht immer so ernst beurteilt worden. Teils infolge der Flüchtigkeit und Variabilität der klinischen Symptome, vor allem der Gelenkerscheinungen, teils infolge der häufig bestehenden Schwierigkeit, den Ernst der Herzaffektion während des akuten Stadiums klinisch richtig zu beurteilen, hat sich nicht nur unter den Laien, sondern auch bei manchen Ärzten die Auffassung geltend gemacht, daß die Prognose des rheumatischen Fiebers eine recht gute sei. Hierzu hat vor allem der Umstand beigetragen, daß der Sterblichkeitsprozentsatz bei der akuten Erkrankung unter dem klinischen Krankheitsbilde des rheumatischen Fiebers, das wir als den akuten Gelenkrheumatismus kennen, und der früher eigentlich das einzige klinische Krankheitsbild war, das man zu dem rheumatischen Fieber rechnete, relativ niedrig war.

#### 1. Die Mortalität.

Nach den älteren Autoren (EICHHORST, SENATOR, LEBERT, RAYMOND, ROTH, BESNIER) war der Mortalitätsprozentsatz des akuten Gelenkrheumatismus im allgemeinen 2—4%. Da nun die wichtigste unmittelbare Todesursache bei dem akuten Gelenkrheumatismus, die jene Zeit kannte, die Hyperpyrexie, infolge unserer modernen therapeutischen Möglichkeiten praktisch nicht vorkommt, würde die Prognose heute noch günstiger sein.

Indessen hat man während der letzten Jahrzehnte die Einsicht gewonnen, daß die Prognose des akuten Gelenkrheumatismus doch nicht so günstig ist, wie man früher annahm. Zu dieser veränderten Ansicht hat vor allem die Erkenntnis dessen beigetragen, daß das rheumatische Fieber in erster Linie eine Herzkrankheit ist, und zwar eine Herzkrankheit, auf welche die allermeisten

Fälle von erworbenem organischem Herzklappenfehler zurückzuführen sind. Ferner hat man auch erkannt, daß das rheumatische Fieber zwar während des akuten Stadiums nicht so häufig letal verläuft, häufiger jedoch unter dem Bilde von „Folgeerscheinungen“ oder Rezidiven“; die rheumatische Affektion ist mit anderen Worten also nicht vorüber, sobald das klinische Bild des akuten Gelenkrheumatismus gewichen ist, sondern sie ist mehr als eine chronische Infektion des Körpers aufzufassen, wie die Lues und Tuberkulose, welche Ansicht ja nicht zuletzt von nordischer Seite (EHRSTRÖM, KAHLMETER, KROGIUS, WAHLBERG, WARBURG) gegenwärtig vertreten wird.

Zu einem sehr großen Teil ist unsere im Laufe der letzten Jahre veränderte Auffassung hinsichtlich der Prognose des rheumatischen Fiebers auch auf die Resultate zurückzuführen, zu denen verschiedene englische Untersuchungen gekommen sind. Besonders haben zu dieser Änderung die Ergebnisse beigetragen, zu denen das englische Gesundheitsministerium in seinen offiziellen Untersuchungen in den Jahren 1923—24 gelangt<sup>1</sup> ist. Man kam hier zu dem Ergebnis, daß auf den britischen Inseln außer Irland jährlich etwa 20000 bis 25000 Menschen infolge des rheumatischen Fiebers sterben, sowie daß in diesen Ländern während der untersuchten Jahre 40% sämtlicher Todesfälle an Herzkrankheiten auf das Konto der rheumatischen Affektion zu setzen sind. Ferner wurde durch diese Untersuchungen festgestellt, daß etwa  $\frac{2}{3}$  sämtlicher Individuen, die an ihrer rheumatischen Affektion starben, den ersten klinischen Anfall dieser Affektion während der Kindes- und Jugendjahre, bis zum Alter von 15 Jahren, bekommen hatten. Weiter wurde konstatiert, daß der prozentuale Anteil der rheumatischen Affektion an der Gesamtzahl der Todesfälle bezüglich des wertvollen Alters vom 10. bis 15. Lebensjahr 16,2% betrug. Vergleichsweise sei erwähnt, daß die entsprechende Zahl für die tuberkulöse Affektion mit 20,7% festgestellt wurde (GLOVER).

Die Resultate dieser Untersuchungen veranlaßten NEWMAN und nach ihm mehrere andere englische Forscher, die nationalhygienische Forderung aufzustellen, daß *alle an Rheumatismus erkrankten jüngeren Personen teils eine genügend lange Zeit in einem Krankenhaus oder Genesungsheim behandelt werden sollten, mindestens ein halbes Jahr lang, und teils im Anschluß daran genau überwacht würden*. Aus diesem Grunde sind in England in letzter Zeit auch eine große Zahl von Krankenhäusern oder Genesungsheimen für rheumatische Kinder und Jugendliche errichtet worden, z. B. „*Heartsease*“ in West Wickham in Kent, „*Edgar Lee Home*“ in Broadstairs, ferner je eines in Carshalton, in Sutton, in Brentwood, in Baskerville, sowie an mehreren anderen Orten. Außerdem sind reine Überwachungszentralen eingerichtet worden, z. B. am *Paddington Green Children's Hospital*, am *Princess Louise Hospital* in Kensington, am *General Hospital* in Bristol usw., in denen nun jährlich Tausende von rheumatischen Kindern überwacht werden.

Verschiedene Untersuchungen in den Vereinigten Staaten sind zu denselben Ergebnissen gekommen wie die englischen; besonders in den nördlichen Teilen der Staaten fand man, daß die rheumatischen Erkrankungen einen sehr großen Teil sämtlicher organischer Herzkrankheiten darstellten. So fanden HAMILTON und HALLISEY, daß dieselben in Boston 58% einer Krankenhausclientel von

<sup>1</sup> Ministry of Health: The incidence of rheumatic disease. Reports on public health a. med. subj. Nr. 23. 1924.

Herzkranken ausmachten, CABOT fand eine entsprechende Zahl von 46%, und WOOD, JONES und KIMBROUGH stellten bei einem derartigen Material aus Massachusetts bei 40% rheumatische Ätiologie fest, obgleich dieser Prozentsatz bei einer entsprechenden Klientel aus den Südstaaten niedriger war (in Virginia 22%). Auch hier wurde die ungünstige Prognose der rheumatischen Herzkrankheiten und die große Bedeutung der rheumatischen Krankheiten für die Mortalität festgestellt. Auch hier wurden mehrere Krankenhäuser und Genesungsheime für rheumakranke Kinder eingerichtet, so z. B. *Irvington House, Martine Farm, Nichols Cottage, Pelham House, the Mary Zinn House* usw.

In der hier vorgenommenen Untersuchung war das spätere Schicksal der ehemaligen Patienten in 694 Fällen in Erfahrung gebracht worden. Von diesen waren bis zu der Nachuntersuchung 94 gestorben, davon 64 an ihrer rheumatischen Affektion oder „Folgeerscheinungen“ derselben, die übrigen 30 an anderen Krankheiten. Aus der untenstehenden Tabelle 5 geht dies hervor. *Die Anzahl der bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung an ihrer rheumatischen Affektion ad exitum gekommenen Patienten betrug also 9,2%.*

Diese Zahl stellt jedoch keinen adäquaten Ausdruck für den Mortalitätsprozentsatz bei diesen Patienten hinsichtlich ihrer rheumatischen Affektion dar. Die Patienten der letzten Jahre sind nämlich noch nicht genügend lange Zeit beobachtet worden, als daß sich bezüglich derselben der richtige Mortalitätsprozentsatz schon feststellen ließe.

Wenn man nämlich das Material in drei Gruppen aufteilt, einmal in solche, die während der Jahre 1911—20 zum erstenmal unter der obengenannten Diagnose in Krankenhausbehandlung waren, zweitens in solche, die während der Jahre 1921—30 zum erstenmal behandelt wurden, und drittens in eine Gruppe von Patienten aus den Jahren 1931—33, so findet man, daß von den 155 Patienten der ersten Gruppe 27, also 17,5%, an ihrer rheumatischen Affektion gestorben sind, von den 338 Patienten der zweiten Gruppe nur 32, also 9,4%, und von den 201 Patienten der dritten Gruppe nur 5, d. h. 2,5%, auf diese Weise ad exitum gekommen sind.

Dies ist dadurch zu erklären, daß die Individuen erst nach langer Zeit an ihrer rheumatischen Affektion sterben. Diejenigen, die diesen Krankheitsverlauf als eine fortlaufende chronische Infektion betrachten wollen, sprechen von einer langen Krankheitsdauer, diejenigen, die der rheumatischen Affektion diesen Charakter nicht beimessen wollen, sagen, daß die Individuen im allgemeinen erst nach wiederholten „Rezidiven“ oder auch an „Folgeerscheinungen“ der rheumatischen Anfälle erst nach langer Zeit ad exitum kämen. In der folgenden Tabelle ist diese „Duratio morbis“ bei dem hier untersuchten Material angegeben worden (Tabelle 6).

Tabelle 6.  
„Duratio morbis“.

Bei den 64 Fällen, die an ihrer rheumatischen Affektion ad exitum gekommen sind, betrug die Zeit zwischen der ersten Erkrankung an einem klinisch manifesten rheumatischen Syndrom und dem Exitus die folgende Anzahl von Jahren.

	höch- stens 1/2	1/2—3	3—5	5—10	10—15	15—20	20—25	25—30	30—35	35—40	40—50
Anzahl der Fälle	7	5	8	10	10	4	7	8	1	3	1

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß von den 64 Patienten, die an ihrer rheumatischen Affektion ad exitum gekommen waren, nur 30, also 47%, während des ersten Jahrzehnts nach dem ersten klinisch manifesten Anfall gestorben waren, 14 oder 22% waren während des zweiten Jahrzehnts gestorben, und 20 Fälle oder 31% wiesen zwischen dem ersten klinisch manifesten rheumatischen Anfall und dem Eintreten des Todes einen Zeitraum von über 2 Jahrzehnten auf. Da die meisten Patienten entweder wegen ihres ersten rheumatischen Syndroms oder wenigstens irgendwann während des frühen Verlaufs der rheumatischen Affektion in der Klinik behandelt worden sind, würde demnach also auch die Mortalitätszahl, die für die erste Jahresgruppe, 1911—1920, erhalten wurde, zu niedrig sein, und *der wahrscheinliche endgültige Mortalitätsprozentsatz dürfte etwa 25% betragen*, vielleicht noch etwas mehr. Dieses kleine Material gestattet natürlich nur eine äußerst approximative Berechnung.

Diese Zahlen sind jedenfalls nicht höher als die in den letzten Jahren von anderer Seite mitgeteilten. COOMBS hat bei einer Untersuchung von Patienten mit rheumatischen Herzaffektionen in Bristol in England für die ersten 10 Jahre nach dem Beginn der Krankheit einen Mortalitätsprozentsatz von 21,4% gefunden, und LEWIS stellte den entsprechenden Wert mit etwa 20% fest. JONES und BLAND haben bei einem Material von akutem rheumatischem Fieber und Chorea minor aus einem Krankenhaus in Boston während einer 8jährigen Observationsdauer einen Mortalitätsprozentsatz von 21% gefunden, wobei die Patienten, die eine Chorea gehabt hatten, eine bessere Prognose aufwiesen als die übrigen, und ASH während einer 7 $\frac{1}{2}$ jährigen Observationsdauer einen Mortalitätsprozentsatz von 22%.

Es ist indessen zu bedenken, daß alle diese Untersuchungen Krankenhausmaterialien betreffen, weshalb diese Zahlen nicht als der wahrscheinliche Mortalitätsprozentsatz des rheumatischen Fiebers oder des akuten Gelenkrheumatismus in seiner Gesamtheit angesehen werden kann.

Man fragt sich nun: gibt es eine Möglichkeit, zu einer Auffassung über die Mortalitätsfrequenz des rheumatischen Fiebers in meinem Lande, in Schweden, zu gelangen?

Exakte diesbezügliche Angaben sind bei dem Stande der gegenwärtig vorhandenen Statistik unmöglich zu erhalten. Doch kann man auf gewissen Wegen zu approximativen Zahlen kommen, welche angeben, in welcher Größenordnung diese Frequenz wenigstens zu finden sein dürfte.

In England ist man — wie oben erwähnt — auf Grund mehrerer Untersuchungen zu der Auffassung gekommen, daß etwa 40% sämtlicher Todesfälle an Herzerkrankungen auf das Konto der rheumatischen Affektion zu setzen sind. In Schweden starben während der Jahre 1911—20 66504 Personen an Herzkrankheiten (Mom. 60, 61, 62 und 65). Vorausgesetzt, daß die englischen Verhältnisse auf Schweden Anwendung finden könnten, würde man an Hand dieser Ziffern berechtigt sein, die Anzahl der während dieser Jahre in Schweden an rheumatischer Herzerkrankung gestorbenen Personen auf jährlich etwa 2700 zu schätzen. Es ist möglich, daß die englischen Verhältnisse nicht völlig auf Schweden anwendbar sind. Andererseits besteht jedoch kein Anlaß, anzunehmen, daß die Verhältnisse sehr verschieden wären, wenigstens hinsichtlich der südlichen, dichter bevölkerten Teile unseres Landes. Die oben erwähnte Zahl dürfte deshalb mit großer Wahrscheinlichkeit nicht allzu irreführend sein.

*Das Alter beim Eintritt des Todes* bei diesen Fällen geht außer aus diesen Diagrammen auch aus der folgenden Tabelle (Tabelle 7) hervor.

Wie aus dieser Tabelle zu ersehen ist, starben 13 Patienten oder 20% während der ersten beiden Lebensjahrzehnte, 29 Patienten oder 46% starben während der 3 ersten und 37 oder 58% während der 4 ersten Lebensjahrzehnte. Nach

Tabelle 7.

Das Alter beim Exitus in den 64 an ihrer rheumatischen Affektion ad exitum gekommenen Fällen.

	Alter beim Exitus in Jahren												
	5—10	11—15	16—20	21—25	26—30	31—35	36—40	41—45	46—50	51—55	56—60	61—70	71—80
Anzahl		3	10	12	4	5	3	2	7	6	6	4	2

den Werten dieser Tabelle ist die *Sterblichkeit an rheumatischer Affektion um das Alter von 20 Jahren herum am größten, und etwa  $\frac{2}{5}$  von sämtlichen an der rheumatischen Affektion gestorbenen Patienten starben im Alter von 11—25 Jahren.* Ungefähr  $\frac{1}{4}$  dieser Fälle starben erst nach dem 50. Lebensjahre an ihrer rheumatischen Affektion.

Als Vergleich seien zu diesen Resultaten die von COOMBS erhaltenen Werte hinzugefügt. Auch er stellte fest, daß das Prädilektionsalter für das Eintreten des Todes infolge der rheumatischen Affektion das Alter von etwa 20 Jahren sei. Auch von seiner Klientel starben gut  $\frac{2}{5}$  im Alter von 11—25 Jahren, doch waren nicht weniger als 80% seiner Klientel während der ersten 4 Lebensjahrzehnte gestorben.

Stellt man nun einen Durchschnittswert für sämtliche hier untersuchten, letal verlaufenen 64 Fälle fest, so findet man, daß das durchschnittliche Alter bei der ersten Erkrankung 23 Jahre beträgt, das Durchschnittsalter beim Eintritt des Todes 37 Jahre, daß also die „Duratio morbis“ bei diesen Fällen im Durchschnitt 14 Jahre beträgt. Der jüngste Fall war bei der Erkrankung 5 Jahre alt, der älteste 71 Jahre, und beim Exitus war der jüngste 13 Jahre und der älteste 74. Durchschnittlich vergingen nach dem ersten klinischen rheumatischen Fieberanfall 8—10 Jahre, ehe sich Symptome seitens des Herzens einstellten, so daß die Patienten hierdurch in ihrer Arbeitsfähigkeit beschränkt wurden, danach dauerte es durchschnittlich weitere 3—4 Jahre bis die Herzsymptome so weit fortgeschritten waren, daß sie bei den Fällen, die in ein herzinvalidisiertes Stadium übergingen, in dasselbe eingetreten waren, und dieses Invaliditätsstadium, während dessen die Patienten im allgemeinen ununterbrochen bettlägerig waren, dauerte bei den 39 Patienten dieses Stadiums durchschnittlich 3 Jahre.

Vergleichsweise seien zu diesen Zahlen die Resultate DEGRAFFS und LINGGS genannt, diese fanden bei den 644 von ihnen studierten Patienten, die an Herzkompensation infolge ihrer rheumatischen Affektion ad exitum gekommen waren, daß das durchschnittliche Alter zur Zeit der ersten Erkrankung an einem rheumatischen Syndrom 17 Jahre betrug, die Patienten waren dann seitens des Herzens durchschnittlich 11 Jahre lang völlig symptomfrei, die ersten funktionellen Herzsymptome bei der Arbeit traten im Durchschnitt im Alter von 28 Jahren auf, mit etwa 30 Jahren waren dieselben so weit fortgeschritten, daß die Patienten total inkompetent waren und in das Invaliditätsstadium kamen, nach welchem Stadium nach 3 Jahren der Tod eintrat. Das mittlere Alter beim Tode betrug etwa 33 Jahre, die „Duratio morbis“ 16 Jahre, FRIEDBERG und TARTAKOWER fanden eine „Duratio morbis“ von 19 Jahren. WHITE stellte bei einer Untersuchungsserie fest, daß die Patienten mit „rheumatic heart disease“, die einen Mitralfehler gehabt hatten, im Durchschnitt mit

Tabelle 8.  
Causa mortis

in den 64 an ihrer rheumatischen Affektion ad exitum gekommenen Fällen.

Causa mortis	Gestorbene während der folgenden Anfälle oder klinischen „Rezidive“ der rheumatischen Affektion					
	1.	2.	3.	4.	5. und folgende	Insgesamt
Incompensatio cordis . . . . .	10	12	9	4	5	40
Pneumonia s. Bronchopneumonia (+ Incomp. cordis) . . . . .	2		3	2	1	8
Embolia pulmonalis . . . . .	3	1	3		3	10
Nephritis (Uraemia) . . . . .	1	2			1	4
Polyserositis + Zirkulationsinsuffizienz . . . . .				1	1	2
Sämtliche . . . . .	16	15	15	7	11	64

30 Jahren starben. Das durchschnittliche Alter beim Tode der Patienten mit einem Aortafehler war 43 Jahre und der der Patienten mit einem kombinierten Mitral- und Aortenfehler waren beim Tode 32 Jahre.

Aus der vorstehenden Tabelle sind *die klinischen Todesursachen* ersichtlich (Tabelle 8).

Wie aus dieser Tabelle zu ersehen ist, ist hier keine Rubrik für die wichtigste der alten klinischen Todesursachen bei rheumatischem Fieber vorhanden, nämlich die Hyperpyrexie. Zwar bestand bei 3 von diesen Fällen eine Temperatur, die während der letzten Tage vor dem Tode über 40° betrug, im allgemeinen über 40,5°, die untere Temperaturgrenze für die laut CHURCH dieser Begriff Anwendung finden sollte. Doch wurde bei diesen Fällen als Todesursache nicht die hohe Temperatur, sondern die in diesen Fällen sowohl klinisch wie pathologisch-anatomisch festzustellenden Herzveränderungen betrachtet. Noch richtiger würde es sein zu sagen, daß sie an einem reinen Intoxikationszustand gestorben seien. Laut KLINGE kann man bei dem rheumatischen Fieber von drei verschiedenen Typen sprechen, nach denen das Individuum ad exitum kommen kann; teils kann der Patient in perakutem Stadium sterben, infolge von Allgemeinintoxikation des Organismus, teils in einem subakuten Stadium ad exitum kommen, gewöhnlich infolge von Herzinkompensation, Embolie oder dergleichen, und teils kann er in chronischem Stadium sterben, in welchem der Tod durch Sklerosen oder Zersetzungen in lebenswichtigen Organen wie Herz und Nieren verursacht wird, was laut KLINGE in weitem Ausmaß durch die rheumatische Atherosklerose geschieht, d. h. den Restzustand nach der rheumatischen Arteriitis. Nach dieser seiner Terminologie würden diese 3 Fälle im perakuten Stadium entstanden sein.

Wie aus der obenstehenden Tabelle hervorgeht, war die Herzinkompensation die häufigste klinische Todesursache. Nicht weniger als 40 Fälle oder 63% sämtlicher Fälle sind hauptsächlich infolge derselben gestorben. Aber außerdem trat die Herzinkompensation noch bei mehreren anderen Fällen als beitragende Todesursache auf, besonders bei den 8 Fällen, die infolge einer Pneumonie oder Bronchopneumonie starben, welche Krankheiten oder Syndrome zu dem im allgemeinen schon vorher schlechten Zirkulationszustand dieser Patienten hinzukamen. Hinsichtlich der Frage, ob diese Lungenaffektionen als hinzutretende Komplikationen zu betrachten sind oder zu dem rheumatischen Krankheits-

bilde selbst gehören „*Rheumatic pneumonitis*“, gehen die Ansichten auseinander (vgl. McCLENAHAN und PAUL, RABINOWITZ, EIMANN und GOULEY). In keinem dieser Fälle ist das Lungengewebe mikroskopisch untersucht worden, weshalb eine Entscheidung in der einen oder der anderen Richtung in dieser Beziehung unmöglich ist.

10 Fälle oder 15% sämtlicher waren infolge von Lungenembolie gestorben. Dagegen erwies sich die gestörte Nierenfunktion in keinem so großen Ausmaß als *Causa mortis*. 4 dieser Fälle sind an Urämie gestorben, und 2 derselben betrafen ältere Patienten. Die Polyserositis schließlich kam bei 2 Fällen als Todesursache vor. Bei beiden Fällen schien nach dem Obduktionsbefund die Perikarditis die Haupttodesursache zu sein.

## 2. Die variierende Prognose während verschiedener Lebensalter.

Die Prognose variiert nun je nach dem Alter, in welchem das Individuum zum erstenmal von der rheumatischen Affektion befallen wird. Der rheumatische Prozeß tritt ja während verschiedener Altersstufen klinisch verschiedenartig auf und diese verschiedenen klinischen Typen sind unter anderem von COBURN sehr anschaulich und klar beschrieben worden. Unter anderem werden ja das Herz und die Gelenke während der verschiedenen Lebensalter in wechselndem Ausmaß angegriffen, und auch der klinische Typus, nach welchem sie angegriffen werden, wechselt. Am deutlichsten zeigt sich dies vielleicht bei den Gelenksymptomen; beim Kinde sind diese häufig sehr diffus und flüchtig und stellen keinen stärker integrierenden Teil des klinischen Bildes dar, bei den Individuen über 50 Jahren treten sie dagegen oft völlig in den Vordergrund, und ihre Flüchtigkeit und Variabilität ist bei weitem nicht so ausgeprägt wie in der Jugend, vielmehr bleiben sie häufig auch noch bestehen, nachdem das akute Stadium vorüber ist. Es ist klar, daß unter diesen Umständen auch der weitere Verlauf des Krankheitsbildes nach dem akuten Stadium ein wechselnder ist, und es ist klar, daß auch die Prognose in verschiedenen Lebensaltern verschieden ist.

Sämtliche 694 Fälle der vorliegenden Untersuchung, deren späteres Schicksal kontrolliert werden konnte, sind nun in der folgenden Tabelle (Tabelle 9) in Gruppen je nach dem Alter aufgeführt worden, in welchem sich die ersten klinischen Symptome der rheumatischen Affektion in den Krankengeschichten dieser Patienten gezeigt hatten. Für jede derartige Gruppe ist dann berechnet worden, ein wie großer Prozentsatz der Fälle bei der Nachuntersuchung Symptome aufwies, die zum Stellen der Diagnose „organischer Herzfehler“ berechtigten, ferner ein wie großer Prozentsatz bei der Nachuntersuchung Symptome einer chronischen Arthritis zeigten, sowie bei einem wie großen Prozentsatz überhaupt keine objektiven klinischen Symptome, sei es seitens des Herzens, der Gelenke oder einer anderen Seite ihrer rheumatischen Affektion nachgewiesen werden konnte, die also mit anderen Worten völlig genesen waren, ein wie großer Prozentsatz infolge der rheumatischen Affektion Invaliden geworden waren, sowie ein wie großer Prozentsatz der Fälle an ihrer rheumatischen Affektion oder Folgeerscheinungen derselben ad exitum gekommen waren.

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß in dieser Untersuchung *die prozentuale Anzahl der Individuen, die durch ihre rheumatische Affektion einen organischen Herzfehler bekommen haben, um so höher ist, je jünger die Individuen zur Zeit der ersten Erkrankung sind. Im Durchschnitt haben  $\frac{2}{3}$  dieser Patienten einen*

Tabelle 9.

*Die Prognose.*

Zustand der 694 Patienten, die in den Jahren 1911—33 unter der Diagnose „akuter Gelenkrheumatismus“ in der medizinischen Klinik in Lund behandelt worden sind und deren späteres Schicksal in Erfahrung gebracht werden konnte, bei der Nachuntersuchung Oktober 1934 bis Mai 1935 (Betr. der Toten Status ante mortem hinsichtlich Gelenk- und Herzveränderungen). Die Patienten sind nach dem Alter bei der ersten Erkrankung an einem rheumatischen Syndrom in Gruppen eingeteilt.

		Sämtliche	Alter zur Zeit der ersten Erkrankung an einem rheumatischen Syndrom in Jahren													
			4 bis 10	11 bis 15	16 bis 20	21 bis 25	26 bis 30	31 bis 35	36 bis 40	41 bis 45	46 bis 50	51 bis 55	56 bis 60	61 bis 70	71 bis 80	
Sämtliche Fälle		694	63	104	156	117	71	54	39	27	16	12	16	11	8	
Fälle mit Herzaffektion	Anzahl	419	54	82	104	64	35	27	18	13	7	5	6	3	1	
	%	60	86	79	67	55	49	50	46	48	44	42	38	27	13	
Fälle mit chronischem Arthritissyndrom	Anzahl	148	10	13	24	18	17	16	15	12	6	4	7	4	2	
	%	21	16	12	15	16	24	30	38	44	38	33	44	36	25	
Gesunde	Anzahl	201	5	24	50	44	26	17	14	5	4	4	5	1	2	
	%	29	8	24	32	38	37	31	36	18	25	33	31	9	25	
Invalide	Anzahl	48	4	8	7	8	4	2	2	5	1	2	1	3	1	
	%	7	6	8	4	7	6	4	5	18	6	16	6	27	13	
Sämtliche Tote	Anzahl	94	18	13	16	4	8	5	7	5	3	3	2	6	4	
	%	14	29	13	10	4	11	9	18	19	19	25	13	55	50	
Tote an ihrer rheumatischen Affektion	Anzahl	64	16	11	11	2	7	4	3	4	1	2	2		1	
	%	9,2	25	11	7	2	10	8	8	15	6	17	13		13	

*organischen Herzfehler bekommen.* Von den Patienten jedoch, die schon bis zum 15. Lebensjahre ein erstes Symptom ihrer rheumatischen Krankheit gehabt hatten, haben rund 81% einen organischen Herzfehler bekommen.

Von anderen Untersuchern hat MACKIE für das Alter von 6—15 Jahren Herzveränderungen bei etwa 80% (78,1 und 79,2%) gefunden. CHURCH fand bei einem Material von 244 Fällen, daß 75% der Patienten, bei denen der erste Anfall vor dem 10. Lebensjahr aufgetreten war, Herzveränderungen bekommen hatten. POYNTON, PETERSON und SPENCER fanden bei einer Gruppe von 172 Kindern von unter 12 Jahren mit rheumatischem Fieber bei 66% klinische Symptome von Herzveränderungen, und bei einer entsprechenden Altersgruppe von 100 gestorbenen Kindern fanden POYNTON, AGASSIZ und TAILOR in 82% der Fälle Herzveränderungen. LEICHTENTRITT fand, daß von 37 Kindern 6 keine Herzsymptome bekamen. FEER kam zu der Auffassung, daß 80—90% der Kinder eine Herzaffektion bekamen.

Der Verlauf der Herzaffektion bei Kindern im Vergleich zu dem entsprechenden Verlauf bei älteren ist betreffs des rheumatischen Fiebers von BREUER folgendermaßen charakterisiert worden: „Das Herzleiden des Kindes verläuft nicht schlechter, aber auch nicht besser wie beim Erwachsenen, wohl aber radikaler. Alle Vorgänge sind markanter. — Entweder es geht ganz gut oder ganz schlecht. Mittelgut ist die Ausnahme. Die Dekompensation läßt dank der günstigen anatomischen und physiologischen Verhältnisse des kindlichen Herzens lange auf sich warten. Tritt sie aber ein, ist alles verloren.“

Weniger pessimistisch ist das Resultat von JOHN und NOBEL, die bei einer Nachuntersuchung von 78 Kindern, welche in einer Kinderklinik in Wien wegen akutem Gelenkrheumatismus behandelt worden waren, feststellten, daß nicht weniger als 42,8% seitens des Herzens gesund waren. — BLACK fand, daß von Kindern, die an rheumatischem Fieber erkrankt waren, 25% schon in der Kindheit starben und weitere 30% die ganze Zeit bis zum Exitus invalide blieben, obgleich sie nicht während der Kindesjahre starben.

Bei der hier nachuntersuchten Gruppe stellte sich heraus, daß ungefähr  $\frac{1}{4}$  der Fälle, die bis zum 10. Lebensjahre einschließlich erkrankt waren, zur Zeit der Nachuntersuchung an ihrem rheumatischen Fieber gestorben waren. Bei der Gruppe, in welcher sich die ersten rheumatischen Symptome im Alter von 11—15 Jahren gezeigt hatten, waren zu diesem Zeitpunkt erst 10% gestorben. Von sämtlichen Altersgruppen in dieser Untersuchung wies die erste Altersgrenze die größte Mortalitätszahl auf.

Auffallend groß ist bei diesen beiden jüngsten Altersgruppen die Anzahl der Fälle, bei denen sich allmählich Symptome einer chronischen Arthritis entwickelt hatten. Bei nicht weniger als 33 der 170 Fälle, also bei etwa 14%, hatte sich ein derartiges Syndrom entwickelt. Bei näherer Nachprüfung ergab sich jedoch, daß dieses Syndrom bei diesen Fällen im allgemeinen erst bei einem späteren Rezidiv zum Vorschein gekommen war. Das chronische Arthritis-Syndrom war übrigens in allen diesen Fällen relativ leicht und beeinflusste die Arbeitsfähigkeit der Patienten nicht in nennenswertem Grade. Wie aus der Tabelle hervorgeht, waren 12 Fälle dieser beiden Altersgruppen bei der Nachuntersuchung in das invalidisierte Stadium eingetreten, doch war die Invalidität in sämtlichen Fällen wesentlich durch den Herzzustand verursacht. Nur bei 3 Fällen war das chronische Arthritis-Syndrom beitragende Ursache, doch war das letztgenannte nur bei 2 von diesen 3 Fällen ein hochgradiges.

Von den Patienten waren schließlich bei der Nachuntersuchung 29% klinisch völlig gesund, während etwa jeder 14. Patient Invalide geworden war.

Indessen war die Invaliditätsursache für die verschiedenen Altersgruppen verschieden. Während bei den jüngeren Altersgruppen die Herzinkompensation die ausschließliche Invaliditätsursache darstellt, ist es bei den ältesten Altersgruppen statt dessen ausschließlich das chronische Arthritis-Syndrom, und bei den dazwischenliegenden Altersgruppen kommen beide Ursachen vor, teils getrennt, teils gemeinsam. Von den 48 Invaliden war die Invalidität bei 24

Tabelle 10.

*Ursachen der Invalidität.*

Verteilung der zu Invaliden gewordenen 51 Patienten, die zu dieser Untersuchung gehören, nach den Ursachen der Invalidität. (A Herzinkompensation, B Chronische Arthritis, C Herzinkompensation + Chronische Arthritis.)

	Sämtliche	Alter bei der ersten Erkrankung in Jahren												
		5 bis 10	11 bis 15	16 bis 20	21 bis 25	26 bis 30	31 bis 35	36 bis 40	41 bis 45	46 bis 50	51 bis 55	56 bis 60	61 bis 70	71 bis 80
A	24	4	6	4	5	2			1	1			1	
B	10			1	2			1	2		1	1	1	1
C	14		2	2	1	2	2	1	2		1		1	
Sämtliche	48	4	8	7	8	4	2	2	5	1	2	1	3	1

ausschließlich auf die Herzinkompensation zurückzuführen, bei 10 ausschließlich auf chronische Arthritis und bei 14 auf diese beiden Syndrome gemeinsam. *Die Herzinkompensation ist also eine etwas wichtigere Invaliditätsursache als die chronische Arthritis, beide sind jedoch von Bedeutung, der jüngere Rheumakranke wird hauptsächlich infolge von Herzinkompensation invalide, der ältere infolge chronischer Arthritis.*

Im Gegensatz zu dem Invaliditätsprozentsatz ist der Mortalitätsprozentsatz in den verschiedenen Altersgruppen recht verschieden. Von denen, die schon im Alter von 4—10 Jahren zum erstenmal an ihrer rheumatischen Affektion erkrankt waren, sind — wie oben bereits erwähnt — nicht weniger als 26%, also ungefähr jedes 4. Individuum, an dieser rheumatischen Affektion gestorben. Später sinkt dieser Prozentsatz etwas, doch liegt er dann im großen und ganzen bei diesem Material ungefähr in gleicher Höhe, bei etwa 10%.

Es ist nun zu beachten, daß all dies — sowohl bezüglich der Mortalitäts- und Invaliditätszahlen in erster Linie, jedoch auch der übrigen — nur relative Zahlen sind, die angegeben wurden, um eine relative Auffassung zu vermitteln. Es handelt um die bei der Nachuntersuchung bestehenden Verhältnisse, die hier registriert worden sind. Wie oben schon hervorgehoben wurde, ist die Observationsdauer bei diesen Patienten zu kurz, um hinsichtlich der Mortalitätszahlen einigermaßen definitive Werte liefern zu können. Die wirklichen Mortalitätszahlen liegen auch — wie bereits betont — bedeutend höher. Dasselbe gilt für die Invaliditätszahlen. Eine ganze Reihe von denen, die zur Zeit der Nachuntersuchung in vollem Umfange ihrer Arbeit nachgehen konnten, werden in einigen Jahren die ersten Inkompensationssymptome bekommen, und nach einer Reihe weiterer Jahre werden sie Invaliden sein. Andere werden „Rezidive“ bekommen, andere werden ein chronisches Arthritis-Syndrom bekommen usw. Deshalb sind die hier angegebenen Zahlen nur relative Werte, die darum mitgeteilt worden sind, um eine ungefähre Auffassung darüber zu vermitteln, wie die verschiedenen Lebensalter auf die rheumatische Affektion reagieren, und wie verschieden sich die Prognose während dieser verschiedenen Lebensalter gestaltet.

Untersucht man schließlich die Prognose dieser nachuntersuchten Fälle hinsichtlich der bei der Nachuntersuchung bestehenden Arbeitsfähigkeit, ist diese Arbeitsfähigkeit aus der folgenden Tabelle ersichtlich (Tabelle 11).

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß von den 694 Individuen bei der Nachuntersuchung 201, also 29%, völlig gesund waren, daß jedoch weitere 262 oder 37% trotz bestehender Herz- oder Gelenkveränderungen doch entweder völlig arbeitsfähig waren oder in ihrer Arbeitsfähigkeit nur an einer so geringen Beschränkung litten (weniger als 33  $\frac{1}{3}$ %), daß sie imstande waren, ihre tägliche Arbeit zu versehen und sich selbst durch Ausübung ihres Berufs ganz zu erhalten. *Etwa  $\frac{1}{3}$  dieser Individuen waren also bei der Nachuntersuchung praktisch voll arbeitsfähig*, oder waren in ihrer Arbeitsfähigkeit nur so wenig geschränkt, daß dies nicht nennenswert auf ihre Versorgungsmöglichkeiten einwirkte.

89 der übrigen wiesen eine Herabsetzung der Arbeitsfähigkeit zwischen 33% und 100% auf, und keiner von diesen war imstande, sich gänzlich selbst zu versorgen. 48 waren Invaliden oder für jede eigentliche Arbeit total unbrauchbar, jedenfalls für jede Erwerbstätigkeit und 94 waren tot. Diese 3 letzten Gruppen machten 13%, 7% bzw. 14% von sämtlichen Fällen aus. *Etwa  $\frac{1}{3}$*

Tabelle 11.

Zustand der 694 in den Jahren 1911—33 unter der Diagnose „akuter Gelenkrheumismus“ in der medizinischen Klinik in Lund gepflegten Patienten, deren spätere Schicksale festgestellt werden konnten, bei der Nachuntersuchung Oktober 1934 bis Mai 1935.

Zustand bei der Nachuntersuchung		Anzahl der Fälle						%
		Ohne klinische rheumatische Symptome	Arbeitsfähigkeit		Invalide	Tote Status ante mortem	Sämtliche	
			normal oder herabgesetzt 33%	herabgesetzt 33% 100%				
Ohne klinische rheumatische Symptome . . . . .	201				16	217	31	
Mit rheumatischer Herzaffektion . . . . .		203	37	24	65	329	47	
Mit chronischer rheumatischer Gelenkaffektion . . . . .		35	21	10	8	74	11	
Mit rheumatischer Herz- und rheumatisch-chronischer Gelenkaffektion . . . . .		24	31	14	5	74	11	
Summe	Anzahl	201	262	89	48	94	694	
	%	29	37	13	7	14		100

dieser Individuen war also bei der Nachuntersuchung entweder in der Arbeitsfähigkeit wesentlich beschränkt oder gestorben.

Man fragt sich auch, in welchem Grade die exogenen Faktoren von Einfluß auf die Prognose sein können. Ich habe in einer früheren Arbeit hinsichtlich des Einflusses der Wohn- und Arbeitsverhältnisse auf die Prognose der chronischen rheumatischen Infektarthritiden einen derartigen Einfluß nachweisen zu können geglaubt, nämlich daß schlechte oder weniger gute Arbeits- und Wohnverhältnisse die Prognose hochgradig verschlechterten. Bei dieser Nachuntersuchung ist es mir nicht gelungen, bezüglich dieser Verhältnisse eine bestimmte Einwirkung in dieser Richtung festzustellen, doch läßt die Untersuchung des Materials in dieser Hinsicht verschiedenes zu wünschen übrig. COOMBS glaubt indessen auch für das rheumatische Fieber einen solchen Einfluß festgestellt zu haben. Er stützt sich dabei auf seine Beobachtung, daß die akute rheumatische Affektion in London häufiger einen hochgradig malignen Verlauf nahm, wo die Wohnungsverhältnisse der betreffenden Klientel im großen ganzen schlechter sind, als in Bristol mit besseren Wohnungsverhältnissen.

Über den Einfluß der klimatologischen Verhältnisse auf die Prognose liegen zwar nicht so zahlreiche Untersuchungen vor, doch begnüge ich mich damit, auf den Versuch COBURNs zu verweisen, eine Anzahl an rheumatischem Fieber leidenden Schwerkranker aus New York nach den Tropen zu bringen sowie auf das Resultat dieses Versuches.

Die dabei von ihm festgestellte Wirkung des tropischen Klimas auf den Verlauf des rheumatischen Fiebers macht es in hohem Grade wahrscheinlich, daß die Prognose des rheumatischen Fiebers durch ein tropisches Klima günstig beeinflusst wird, sowie daß diese Prognose überhaupt durch klimatologische Verhältnisse beeinflusst wird.

### 3. Die „Rezidiv“-Tendenz.

Der Faktor, der die Beurteilung der Prognose des akuten rheumatischen Fiebers häufig so schwierig macht, ist die variierende und anscheinend launenhafte „Rezidiv“-Tendenz. Betrachtet man das rheumatische Fieber als eine chronische Infektion — ungefähr in derselben Weise wie die Lues und Tuberkulose, und auf Grund unserer heutigen Kenntnisse vor allem hinsichtlich des pathologisch-anatomischen Bildes des rheumatischen Fiebers als auch des klinischen Verlaufs desselben scheint man dazu berechtigt zu sein (s. z. B. BEZANCON und WEIL, HOLST, KAHLMETER, POYNTON und SCHLESINGER, COOMBS, COBURN usw.) — so handelt es sich bei diesen „Rezidiven“ nicht um wirkliche Rezidive, sondern um das Aufflammen klinisch manifester Syndrome und Symptome eines klinisch latenten pathologischen Zustandes. Verschiedene Verfasser sind jedoch fortgesetzt der Ansicht, daß es sich in diesen Fällen um wirkliche Rezidive handelt, daß die rheumatische Affektion zwischen diesen klinisch manifesten Krankheitszuständen vollständig ausgeheilt war und daß die Ursache dafür, daß dieselben so häufig bei demselben Individuum auftreten, in einer gewissen konstitutionellen Bereitschaft des Individuums für die akute rheumatische Affektion zu erblicken sei, doch ist die Zahl der Anhänger dieser letztgenannten Auffassung infolge der klinischen und pathologisch-anatomischen Ergebnisse der letzten Jahre immer kleiner geworden. Von der stärksten Bedeutung waren hier vielleicht die pathologisch-anatomischen Befunde typischer rheumatischer Gewebsveränderungen in floridem Stadium lange Zeit, nachdem die Affektion klinisch völlig ausgeheilt gewesen zu sein schien.

Tabelle 12.

Die „Rezidiv“-Tendenz bei den untersuchten Patienten. Nur „Rezidive“, die deutlich klinisch gewesen sind, sind berücksichtigt. Alle solchen „Rezidive“ von der Erkrankung bis zur Nachuntersuchung sind berücksichtigt. Die Fälle sind in Altersgruppen nach dem Zeitpunkt des Auftretens des ersten klinischen rheumatischen Syndroms eingeteilt.

Alter in Jahren	Anzahl der Fälle ohne klinische „Rezidive“	Anzahl der Fälle mit 1 „Rezidiv“	Anzahl der Fälle mit 2 „Rezidiven“	Anzahl der Fälle mit 3 „Rezidiven“	Anzahl der Fälle mit mehr als 3 „Rezidiven“	Sämtliche
4—10	2 <sup>1</sup>	17	15	13	16	63
11—15	35	35	18	8	8	104
16—20	77	53	13	5	8	156
21—25	59	41	6	3	8	117
26—30	36	22	8	1	4	71
31—35	37	10	2		5	54
36—40	28	6	3	1	1	39
41—45	17	5	1	3	1	27
46—50	12	2	1	1		16
51—55	10	2				12
56—60	14	2				16
61—70	11					11
71—80	8					8
Sämtliche	346	195	67	35	51	694
%	50	28	10	5	7	100

<sup>1</sup> Die Ursache der geringen Größe dieser Zahl ist auch darin zu suchen, daß Kinder unter 11 Jahren nur in Ausnahmefällen in der hiesigen med. Klinik, sondern statt dessen in der päd. Klinik behandelt worden sind.

Diese „Rezidiv“-Tendenz tritt nun, nach den auf Grund des hier untersuchten Materials gewonnenen Ergebnissen, in verschiedenen Lebensaltern verschieden stark auf. In vorstehender Tabelle ist das Material nach dem Zeitpunkt des ersten klinischen Syndroms der rheumatischen Affektion in Altersgruppen eingeteilt worden. Man erkennt deutlich, daß die „Rezidiv“-Tendenz mit den höheren Altersgruppen abnimmt. Während in der ersten und jüngsten von ihnen praktisch bei sämtlichen Fällen „Rezidive“ vorkommen, nimmt diese Tendenz später ab und hört in den ältesten Altersgruppen praktisch auf. Es wurden nur wirkliche klinische „Rezidive“ berücksichtigt.

Ferner ersieht man aus der vorstehenden Tabelle, daß *nicht weniger als 50% sämtlicher Fälle* während des hier beobachteten Verlaufs *klinische „Rezidive“ gehabt haben*, daß jedoch die Anzahl der Fälle mit mehr als einem klinisch manifesten „Rezidiv“ nicht einmal ganz  $\frac{1}{4}$  beträgt. Die Anzahl der Fälle mit mehr als 4 klinisch manifesten Anfällen der rheumatischen Affektion beträgt 7%. *Bei den jüngeren Altersgruppen ist die Tendenz, zahlreichere klinisch manifeste Anfälle zu bekommen, stärker als bei den älteren.* Diese Tendenz nimmt mit den Jahren ab, hört betreffs der vielen „Rezidive“ schon im Alter von etwa 40 Jahren auf und betreffs der „Rezidiv“-Tendenz in ihrer Gesamtheit etwa ein Jahrzehnt später. In diesem Material waren keine Patienten über 60 Jahre mit einer „rezidivierenden“ rheumatischen Affektion vorhanden.

Vergleicht man diese Resultate mit den von MACKIE erhaltenen, so findet man gute Parallelen. Auch er stellt fest, daß die „Rezidiv“-Tendenz mit steigendem Alter bei der ersten klinischen Manifestation der rheumatischen Affektion fällt, daß dieselbe für die Altersgruppe 5—10 Jahre über 90% beträgt und dann allmählich fällt. Für die allerjüngste Gruppe, bis zum 5. Lebensjahre einschließlich, findet er einen niedrigeren Prozentsatz als für die folgende. Doch gibt es in dieser Untersuchungsserie keinen damit vergleichbaren Wert, da ja, wie bereits erwähnt worden ist, die gesamte Anzahl der Kinder, die zwischen dem 4. und 5. Lebensjahre den ersten rheumatischen Anfall bekamen, hier nur 9 beträgt. Auch die Zeit, die zwischen dem ersten klinisch manifesten rheumatischen Anfall und dem ersten „Rezidiv“ vergeht, variiert. In folgender Tabelle ist nun das Material wie in der vorigen Tabelle in Gruppen eingeteilt und in dieser Hinsicht untersucht worden.

Studiert man diese Tabelle weiter, so findet man, daß die „Rezidive“ zwar meist während des ersten Jahres auftreten, da nämlich über  $\frac{1}{4}$  aller Fälle, die überhaupt „Rezidive“ bekommen, dieses innerhalb eines Jahres erhalten, daß jedoch die bis zum Auftreten eines „Rezidivs“ vergehende Zeit sehr gut verschiedene Jahre betragen kann. Zwar nimmt die „Rezidiv“-Tendenz mit den Jahren nach dem ersten Anfall ab, jedoch in keinem schnellen Tempo, und die Aussicht, ein „Rezidiv“ zu bekommen, besteht faktisch in nennenswertem Grade, solange nicht seit dem letzten klinisch manifesten Anfall 10 Jahre verflossen sind.

Man kann dies auch anders ausdrücken. Nach dieser Untersuchung und bei Außerachtlassung der verschiedenen Altersgruppen besteht für die, die zum erstenmal an einem klinisch manifesten rheumatischen Syndrom erkrankt sind, ebenso große Aussicht, ein „Rezidiv“ zu bekommen, wie von einem solchen verschont zu bleiben. Sind seit diesem Syndrom 10 Jahre ohne Rückfall verflossen, so ist die Möglichkeit, ein „Rezidiv“ zu bekommen 1:8.

Tabelle 13.

## Die „Rezidiv-Tendenz“.

In dieser Tabelle ist die Zeit angegeben, die zwischen dem ersten und dem zweiten klinischen rheumatischen Syndrom bei den in der vorstehenden Tabelle aufgeführten 348 rezidivierenden Fällen verfloßen ist. Die Fälle sind in denselben Altersgruppen angeführt wie in der vorstehenden Tabelle.

Alter in Jahren	Zwischenzeit in Jahren zwischen dem ersten und dem zweiten rheumatischen Syndrom								
	0-1	1-2	2-3	3-5	5-7	7-10	10-20	20-	Sämtliche
4-10	14	4	3	9	10	13	7	1	61
11-15	21	7	4	8	9	9	9	2	69
16-20	18	6	12	10	12	12	7	2	79
21-25	14	10	8	6	6	7	5	2	58
26-30	14	5	2	2	4	5	3		35
31-35	3	3	2	4	3	1	1		17
36-40	3	2	1	1	2		2		11
41-45	3	1	2	1	2	1			10
46-50	2				1	1			4
51-55	2								2
56-60	1				1				2
Sämtliche	95	38	34	41	50	49	34	7	348

Diese Verhältnisse waren auch der Gegenstand von Untersuchungen MACKIES. An seinem Material von 252 Fällen stellte er fest, daß 180 Fälle oder 71% wenigstens 1 „Rezidiv“ bekamen, und wenn er sein Material in 2 Gruppen einteilte, teils in Fälle, die vor dem 20. Lebensjahre und teils in Fälle, die nach dem 20. Lebensjahre erkrankt waren, betrug die „Rezidiv“-Tendenz bei der ersten Gruppe 78,2% und bei der letzteren 58,6%. Wenigstens für die letztere Gruppe ist also die von MACKIE gefundene „Rezidiv“-Tendenz höher als wie bei diesem Material festgestellte.

MACKIE hat ebenfalls die Länge des Zeitraumes zwischen dem ersten klinischen Anfall der rheumatischen Affektion und dem ersten „Rezidiv“ untersucht. Er fand dabei, daß von 144 Fällen praktisch  $\frac{1}{4}$  (34 Fälle oder 23,6%) ebenso wie bei diesem Material das erste klinische „Rezidiv“ während des ersten Jahres bekommen hatten, sowie daß diese Anzahl ebenso wie bei der hier untersuchten Klientel im ganzen genommen mit jedem Jahre abnimmt. Er fand, daß 15% während des zweiten Jahres nach dem ersten klinischen Anfall ein „Rezidiv“ bekommen hatten, 13% während des dritten Jahres, 5% während des vierten. Weiter dehnt er seine Untersuchungen jedoch nicht aus, sondern er begnügt sich mit der Angabe, daß die zwischen dem ersten rheumatischen Anfall und dem ersten „Rezidiv“ verlaufene Zeit bei 43% mehr als 4 Jahre betrug. — WILSON, LINGG und CROXFORD, die ein reines Kindermaterial untersucht haben, finden eine ebenso große „Rezidiv“-Tendenz (Rezidive in 73%), jedoch eine kürzere Zwischenzeit. In ihrem Material rezidivieren 50% der überhaupt „rezidivierenden“ Fälle während des ersten Jahres, und nur 15% weisen eine Zwischenzeit von über 4 Jahren auf.

Gerade diese „Rezidiv“-Eigenschaft der akuten rheumatischen Affektion war es, welche die Aufmerksamkeit der Forscher zuerst auf die Ähnlichkeit zwischen dieser rheumatischen Affektion und den anderen chronischen Infektionen, der Tuberkulose und der Lues gerichtet hat. Schon GARROD schrieb

hierüber im vorigen Jahrhundert: "The recurrent attacks of rheumatism, differing so widely in their characters . . . present certain analogies with the phenomena of syphilis". Die Ähnlichkeit mit der Syphilis ist vielleicht nicht ganz so häufig konstatiert worden wie die Ähnlichkeit mit der Tuberkulose. Hier haben SWIFT, HOLST, BEZANCON und WEIL, KONTSCHALOWSKY, SCHLESINGER, KAHLMETER u. a. die Übereinstimmung des klinischen Verlaufs der beiden Krankheiten hervorgehoben, und bekanntlich ist ja bisweilen auch die Ansicht vertreten worden, die akute rheumatische Affektion sei nichts anderes als eine Form von Tuberkulose (REITTER und LÖWENSTEIN, FROLA und BERIO).

REITTERs und LÖWENSTEINs Feststellung von Tuberkelbacillen im Blut von Patienten, die an einer akuten rheumatischen Affektion litten, schuf ja erst diesen Verdacht, daß die rheumatische Affektion in Wirklichkeit eine tuberkulöse Manifestation sei. Indessen zeigte sich, daß spätere Untersuchungen diese Befunde REITTERs und LÖWENSTEINs nicht bestätigen konnten (z. B. FISCHER, KAHLMETER u. a.) und die Richtigkeit dieser Auffassung ist später stark in Zweifel gezogen worden. Viele Tatsachen sprechen auch gegen die Richtigkeit derselben. PASCHER hat Tuberkulinreaktionen bis zu Mantoux 5 mg teils an einer Gruppe Kinder mit rheumatischem Fieber (245 Fälle), teils an einer Kontrollgruppe ausführen lassen und hat gefunden, daß er positive Reaktionen in gleich hohem Prozentsatz in beiden Gruppen bekommen habe. SULZBERGER und FRIT haben ähnliche Befunde erhalten. Analog den Ergebnissen ZIMMERS bezüglich der verschiedenen Teile Deutschlands, habe ich bezüglich der verschiedenen Teile Schwedens keine Übereinstimmung zwischen den prozentualen Häufigkeiten der tuberkulösen und der rheumatischen Krankheiten gefunden (s. EDSTRÖM).

Ferner ist der Parallelbefund sicherer tuberkulöser und sicherer rheumatischer sowohl pathologisch-anatomischer als klinischer Veränderungen bei demselben Individuum eine recht große Seltenheit. Wenn es sich um so weit verbreitete Krankheiten handelt wie bei diesen beiden, so muß man natürlich einzelne Fälle mit einem solchen Parallelbefund finden können (siehe z. B. BEZANCON und WEIL, KAHLMETER), aber trotzdem sind derartige Parallelbefunde doch relativ selten. Bei diesem Material kommt in 11 Fällen in den Krankengeschichten eine tuberkulöse oder tuberkuloseverdächtige Affektion vor und dabei wurde in 3 Fällen ein sicherer Tuberkelbacillenbefund konstatiert.

Wie man sieht, wurden in dieser Untersuchungsreihe nur in äußerst wenigen Fällen sowohl tuberkulöse als rheumatische Syndrome festgestellt, und dieser Umstand spricht meiner Ansicht nach gegen eine tuberkulöse Ätiologie des akuten Gelenkrheumatismus. Die fehlende Koinzidenz rheumatischer und tuberkulöser Krankheitsbilder ist meines Erachtens auffallend. Es kommt selten vor, daß man bei den Patienten einer Tuberkuloseheilstätte rheumatische Syndrome findet, und ebenso selten lassen sich bei der Klientel eines Heims für Rheumakranke tuberkulöse Syndrome feststellen, wenigstens gilt dies hinsichtlich der schwedischen Heilanstalten.

# IX. Die Sichelzellenanämie<sup>1</sup>.

Von

ERNST VAUBEL-Leipzig.

Mit 9 Abbildungen.

## Inhalt.

	Seite
Literatur . . . . .	504
1. Einleitung und Definition . . . . .	506
2. Historisches . . . . .	507
3. Klinik . . . . .	509
a) Eigener Fall . . . . .	509
b) Verbreitung und Auftreten . . . . .	511
c) Verlauf . . . . .	513
d) Besprechung der Symptome . . . . .	515
4. Hämatologische Untersuchungen . . . . .	520
a) Blutbild . . . . .	520
b) Untersuchungen in der feuchten Kammer . . . . .	524
5. Pathologische Anatomie . . . . .	531
6. Differentialdiagnose, Prognose, Therapie . . . . .	536
7. Pathogenese . . . . .	539

## Literatur.

- ALDEN, H. S.: Sickie-cell Anemia. Amer. J. med. Sci. **173**, 168 (1927).  
ANDERSON, H. B.: Sickie-cell Anemia. Amer. J. med. Sci. **171**, 641 (1926).  
ANDERSON, W. W. and R. L. WARE: Sickie-cell anemia. Amer. J. med. Assoc. **99**, 902 (1932).  
ARCHIBALD, R. G.: Case of sickie-cell Anemia in the Sudan. Trans. roy. Soc. trop. Med. Lond. **19**, 389 (1926).  
BELL, A. J., R. H. KOTTE, A. G. MITCHELL, T. B. COOLEY and P. LEE: Sickie-cell Anemia. Amer. J. Dis. Childr. **34**, 923 (1927).  
BENNET, G. A.: Splenic atrophy with Calcium and iron Incrustations (Nodular splenic atrophy). Arch. of Path. **7**, 71 (1929).  
— The reticulo-endothelial system in the infectious anemia of albino rats. Arch. of Path. **7**, 801 (1929).  
BERNHARDT: Berliner Medizinische Gesellschaft, Demonstration. Dtsch. med. Wschr. **53**, 1161 (1927).  
BRANDAUF, G. M.: Incidence of the sickie-cell trait in industrial workers. Amer. J. med. Sci. **180**, 813 (1930).  
BROWNE, E. Z.: Sickie-Cell Anemia. Med. Clin. N. Amer. **9**, 1191 (1926).  
CASTANA, V.: I gigantociti e le anemia semilunari. Pediatria **33**, 431 (1925).  
CHING, R. E. and L. W. DIGGS: Splenectomy and sickie-cell anemia. Arch. int. Med. **51**, 100 (1933).  
COMBY, J.: Anémie à cellules falciformes. Arch. Méd. Enf. **31**, 489 (1928).

<sup>1</sup> Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Leipzig (Prof. Dr. MORAWITZ †). — Dem Hospital des Rockefeller Institutes in New York und vor allem Herrn Dr. H. F. SWIFT danke ich recht herzlich für die Erlaubnis der Veröffentlichung des dort beobachteten Falles.

- COOKE and MEYER: Severe anemia with remarkable elongated and sickle shaped red blood cells and chronic leg ulcer. *Arch. int. Med.* **16**, 644 (1915).
- COOKE, J. V. and J. MAC KELLER: Sickle-cell anemia in a white american family. *J. Pediatr.* **5**, 601 (1934).
- COOLEY, T. B. and P. LEE: The sickle-cell phenomenon. *Amer. J. Dis. Childr.* **32**, 334 (1926). — *Trans. amer. pediatr. Soc.* **38**, 58 (1926).
- The sickle-cell phenomenon in a greek family. *Amer. J. Dis. Childr.* **38**, 103 (1929).
- DIGGS, L. W.: The sickle-cell phenomenon. *J. Labor. a. clin. Med.* **17**, 913 (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**, 538 (1935).
- C. F. AHMANN and J. BIBB: The incidence and significance of sickle-cell trait. *Ann. int. Med.* **7**, 769 (1933).
- DOLGOPOL, V. B. and R. H. STITT: Sickle-cell phenomenon in tuberculosis patients. *Amer. Rev. Tbc.* **19**, 454 (1929). — *J. amer. med. Assoc.* **92**, 1795 (1929).
- DREYFOOS, M.: Sickle-cell anemia. *Arch. of Pediatr.* **43**, 436 (1926).
- EMMEL, V. E.: A study of the erythrocytes 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. SCHWARZ: Sickle-cell anemia. *J. Labor. a. clin. Med.* **15**, 519 (1930).
- GRAHAM, G. S.: A case of sickle-cell anemia with nekropsy. *Arch. int. Med.* **34**, 778 (1924).
- and S. H. MC CARTY: Notes on sickle-cell anemia. *J. Labor. a. clin. Med.* **12**, 536 (1927).
- GRINNAN: Roentgenologic bone changes in sickle-cell and erythroblastic anemia. Report of nine cases. *Amer. J. Roentgenol.* **34**, 297 (1935).
- HAHN, E. V.: Sickle-cell Anemia. *Amer. J. med. Sci.* **175**, 206 (1928).
- and E. B. GILLESPIE: Sickle-cell anemia. *Arch. int. Med.* **39**, 233 (1927).
- HAMILTON, T.: A case of sickle-cell anemia. *U. S. vet. Bur. med. Bull.* **2**, 497 (1926).
- HARGROVE, M. D. and W. R. MATHEWS: A fetal case of sickle-cell anemia with autopsy findings. *J. Labor. a. clin. Med.* **19**, 126 (1933).
- HAYEM: *Zit. nach J. amer. med. Assoc.* **92**, 2105 (1929).
- HEIN, G. E., R. L. MC CALLA and G. W. THORNE: Sickle-cell anemia. *Amer. J. med. Sci.* **173**, 763 (1927).
- HERRICK, J. B.: Peckuliar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Arch. int. Med.* **6**, 517 (1910).
- HUECK, J. G.: Sickle-cell anemia. *Bull. Hopkins Hosp.* **34**, 335 (1923).
- HUECK, W.: *Pathologische Morphologie.* Leipzig: Georg Thieme 1937.
- JAFFE, R. H.: Die Sichelzellenanämie. *Virchows Arch.* **265**, 452 (1927).
- JAMISON, S. C.: Sickle-cell anemia. *South. med. J.* **18**, 795 (1925).
- JOSEPHS, H. W.: Sickle-cell anemia. *Bull. Hopkins Hosp.* **40**, 77 (1927).
- Clinical aspects of sickle-cell anemia. *Bull. Hopkins Hosp.* **43**, 397 (1928).
- LANDON and LYMAN: Sickle-cell anemia with case report of splenectomy. *Amer. J. med. Sci.* **178**, 223 (1929).
- 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).
- LEHNDORFF, H.: Die Erythroblastenanaemie. *Erg. inn. Med.* **50**, 568 (1936).
- LEIVY, F. E. and T. G. SCHNABEL: Abdominal crises in sickle-cell anemia. *Amer. J. med. Sci.* **183**, 381 (1932).
- LEVI, JOS.: The origin and fate of sickle-shaped red blood cells. *Arch. of Path.* **7**, 820 (1929). *Zit. nach Amer. J. med. Assoc.* **92**, 2105 (1929).
- LE WALD, L. TH.: Roentgen Evidence of osseus manifestation in sickle-cell anemia and in Mediterranean (erythroblastic) anemia. *Radiology* **18**, 792 (1932).
- MANDEVILLE: Roentgen-ray findings in sickle-cell (drepanocytic) anemia and in mediterranean (erythroblastic) anemia. *Radiology* **15**, 72 (1930).
- MARIE: L'anemie a hematies falciformes. *Presse méd.* **33**, 678 (1925).
- MASON, V. R.: Sickle-cell anemia. *J. amer. med. Assoc.* **79**, 1318 (1922).
- MILLIKEN: Case of active sickle-cell anemia. *Med. Rec. a. Ann.* **22**, 49 (1928).
- MIYAMOTO, K. and H. J. KORB: Meniscocytosis (latent sickle-cell anemia). *South. J. med.* **20**, 912 (1927).

- MOORE, S.: Bone changes in sickle-cell anemia with note on similar changes observed in skulls of ancient Mayan Indians. *J. Missouri med. Assoc.* **26**, 561 (1929).
- MOSER and SHAW: Sickle-cell anemia in northern negro. *J. amer. med. Assoc.* **84**, 507 (1925).
- MULHERIN, W. A., and R. W. HOUSEAL: Sickle-cell anemia. *Trans. Sect. Pediatr. amer. med. Assoc.* **1924**, 77.
- NÄGELI, O.: *Lehrbuch der Blutkrankheiten.*  
— *Differentialdiagnose innerer Krankheiten.* Leipzig: Georg Thieme 1936.
- PEABODY, F. W. and G. O. BROWN: Phagocytosis of erythrocytes in the bone marrow, with special reference to pernicious anemia. *Amer. J. Path.* **1**, 169 (1925).
- PILOT: Microscopic changes in sickle-cell anemia. *Trans. Chicago path. Soc.* **12**, 343 (1927).
- RICH, A. R.: The splenic lesion in sickle-cell anemia. *Bull. John Hopkins Hospital* **43**, 398 (1928).
- ROSENFELD, S. and B. PINCUS: The occurrence of sickle-cell anemia in the white race. *Amer. J. med. Sci.* **184** 674 (1932).
- SCRIVER, J. B. and T. R. WAUGLI: Studies on case of sickle-cell anemia. *Canad. med. Assoc. J.* **23**, 375 (1930).
- SIGHTS, W. P. and SIMON: Marked erythrocytic sickling in a white adult, associated with anemia, syphilis and malaria. *J. Med.* **12**, 177 (1931).
- SMITH J. H.: Sickle-cell anemia. *Med. Clin. N. Amer.* **11**, 1171 (1928).
- STEINFELD, E. and J. V. KLAUDER: Sickle-cell anemia. *Med. Clin. N. Amer.* **10**, 1561 (1927).
- STEWART, W. B.: Sickle-cell anemia. *Amer. J. Dis. Childr.* **34**, 72 (1927).
- SYDENTSRICKER, V. P.: Further observations on sickle-cell anemia. *J. amer. med. Assoc.* **83**, 12 (1924).  
— Sickle-cell anemia. *South. med. J.* **17**, 177 (1924). — *Med. Clin. N. Amer.* **12**, 1451 (1929).  
— Sickle-cell anemia. *Oxford loose leaf medicine* **2**, 849 (1930).  
— MULHERIN and HOUSEAL: Sickle-cell anemia. *Amer. J. Dis. Childr.* **26**, 132 (1923).
- TORRENCE, E. G. and T. G. SCHNABEL: Potassium sulphocyanate: a note on its use for the painful crises in sickle-cell anemia. *Amer. int. Med.* **6**, 782 (1932).
- VOGT and DIAMOND: Congenital anemias roentgenologically considered. *Amer. J. Roentgenol.* **23**, 625 (1930).
- WASHBURN, R. E.: Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Virginia Medicine* **15**, 490 (1911).
- WOLLSTEIN, M. and K. KREIDEL: Sickle-cell anemia. *Amer. J. Dis. Childr.* **36**, 998 (1928).
- YATER, W. M. and M. MOLLARI: The pathology of sickle-cell anemia. *J. amer. med. Assoc.* **96**, 1671 (1931).

## 1. Einleitung und Definition.

In der deutschen Literatur ist diese eigenartige Erkrankung des hämatopoetischen Apparates noch wenig bekannt, eine Tatsache, die darauf zurückzuführen ist, daß die Sichelzellenanämie (S.Z.A.) in ihrem Auftreten anscheinend auf die Angehörigen und Abkömmlinge der Negerrasse beschränkt ist und daher in Deutschland wohl kaum zur Beobachtung gelangt. Es finden sich in der deutschen medizinischen Literatur nur einige kurze Berichte und Hinweise in den Lehrbüchern der Hämatologie und der inneren Medizin. In der amerikanischen Literatur liegt dagegen eine größere Anzahl von Arbeiten vor, die das relativ häufige Vorkommen der Erkrankung beweist und ihr einen wichtigen Platz unter den Erkrankungen des erythropoetischen Systems zuerkennt. Die Bedeutung, die die Sichelzellenanämie mit ihren Beziehungen zum familiären hämolytischen Ikterus und zur Erythroblastenanämie als konstitutionellen Erkrankungen mit Recht beansprucht, sind der Anlaß zu dieser Mitteilung.

Aus der inzwischen auf etwa 70 Arbeiten angewachsenen Literatur sollen im folgenden die wichtigsten Berichte kurz referiert und damit zugleich ein Überblick über die Entwicklung und Kenntnis der Sichelzellenanämie gegeben

werden. Im weiteren soll an Hand einer eigenen Beobachtung ausführlich über Klinik und pathologische Anatomie, über Blutuntersuchungen und Pathogenese berichtet werden.

Die Sichelzellenanämie ist eine bisher mit Sicherheit nur bei Negern und ihren Abkömmlingen<sup>1</sup> festgestellte Erkrankung des erythropoetischen Systems, sie ist familiär, hereditär und kongenital bedingt und wird dominant vererbt. Ihr wesentliches Symptom besteht in der Eigenschaft der Erythrocyten, die sog. Sichelform unter bestimmten Bedingungen anzunehmen. Diese Eigentümlichkeit der roten Blutkörperchen wird als Ausdruck einer Mutation in der Erythropoese aufgefaßt. Sie kommt in zwei Formen vor, latent, d. h. Sichelbildung ohne Anämie, und aktiv mit den Zeichen einer hämolytischen Anämie. Die Sichelzellenanämie ist eine klinische Krankheitseinheit mit charakteristischem Symptomenkomplex, Blutbefund und anatomischen Veränderungen. Sie kann einhergehen mit hämolytischen Krisen und Ikterus, mit Milztumor bzw. Milzatrophy und abdominellen Schmerzattacken, mit Beingeschwüren, Gelenkschwellungen und Neigung zu interkurrenten Krankheiten. Die Anämie beschränkt sich vorwiegend auf das jugendliche Alter, schwere Anämieformen können durch interkurrente Krankheiten zum Tode führen. Eine spezifische Therapie ist bisher nicht bekannt.

## 2. Historisches.

J. B. HERRICK lenkte im Jahre 1910 als erster die Aufmerksamkeit auf eigenartige sichelförmige Erythrocyten, die er im gefärbten Blutausschlag bei einem Falle von schwerer Anämie beobachtete. Ohne eine endgültige Diagnose stellen zu können, beschrieb er ein Krankheitsbild, dessen verschiedenartige Symptome, wie er annahm, möglicherweise auf eine gemeinsame, noch unbekannte Ursache zurückzuführen seien. Unter dem Titel „Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia“ teilte er seine Beobachtungen an einem 20jährigen Neger mit, der in klassischer Weise die Hauptsymptome dieser Blutkrankheit zeigte. Der Bericht über diesen ersten Fall der Sichelzellenanämie sei daher hier kurz wiedergegeben.

Der Kranke stammte aus Westindien, wo er sich bis kurz vor seiner Aufnahme ins Krankenhaus aufgehalten hatte. Mit etwa 10 Jahren hatte er multiple, etwa markstückgroße Hautgeschwüre an den Unterschenkeln, die innerhalb eines Jahres unter Zurücklassung von Narben wieder abheilten. Mit 14 Jahren litt er an einer Otitis media purulenta rechts. Seit seinem 17. Lebensjahre zunehmende Ermüdbarkeit, Herzklopfen und Atemnot. Manchmal habe er eine geringe Gelbfärbung der Skleren bemerkt.

Im September 1904 kam er 20jährig nach NewYork. Damals ziehende Schmerzen in einem Sprunggelenk, die nach einer Woche wieder zurückgingen. In den letzten Wochen Klagen über Husten. Ein leichter Schüttelfrost und Fieber war die Veranlassung zur Krankenhausaufnahme.

Die Untersuchung zeigte eine akute Entzündung der oberen Luftwege und Bronchien. Das Herz war nach links verbreitert, ein leises systolisches Geräusch über Spitze und Basis. Leber und Milz nicht tastbar. Die Lymphdrüsen des Halses, der Axilla, der Epitrochlear- und Inguinalgegend deutlich vergrößert, hart und nicht schmerzhaft. Auffallend war die gelbliche Verfärbung der Skleren. Schleimhäute waren relativ blaß. An den Unterschenkeln etwa 20 Narben, einige mit einem Durchmesser bis zu 3 cm, scharf begrenzt und ähnlich den Narben luischer Geschwüre.

<sup>1</sup> Die unten angeführten Beobachtungen über das Auftreten der S.Z.A. bei Fremdrassigen, insonderheit bei der weißen Rasse, bedürfen noch der Bestätigung durch ausgedehnte Untersuchungen.

Die Temperatur schwankte zwischen 37 und 38,3°. Im Urin deutlich Spuren von Eiweiß und spärliche Zylinder. Die Blutuntersuchung zeigte eine Anämie mit 2570000 roten, 40% Hämoglobin, Färbeindex 0,78, Leukocyten 40000. Im gefärbten Ausstrich deutliche Anisocytose und Polychromasie und sehr viel Normoblasten (5000 im Kubikmillimeter). Auffallend war die große Zahl von ausgereckten schmalen, wie eine Sichel geformten Erythrocyten, deren Farbintensität gleich der der benachbarten Zellen oder eher etwas stärker war. In einer dieser Zellen fand sich noch ein Kern. HERRICK erwähnt ferner, daß die Erythrocyten im frischen hängenden Tropfen außerordentlich elastisch und formveränderlich waren und daß er manchmal den Eindruck hatte, daß sich eine der roten Scheiben in ein mehr bandförmiges Gebilde verwandelte.

Im Laufe der Beobachtungsdauer von 4 Wochen verschwanden Fieber und Bronchitis, das Blutbild besserte sich (3,9 Millionen rote, 58% Hämoglobin, 15000 Leukocyten), doch wurden stets die sichelförmigen roten Blutkörperchen, wenn auch in geringerer Zahl, gefunden, desgleichen die kernhaltigen Erythrocyten. Behandlung: Jodeisen.

Im Januar 1906 abermals Bronchitis, desgleichen im März 1906. Im Blutbild wieder Sichelzellen und eine stärkere Anämie von 2,7 Millionen Roten, 55% Hämoglobin, 30500 Weißen und 2270 Normoblasten im Kubikmillimeter. Weiter fand sich ein linksseitiger Kniegelenkerguß, der nach 10 Tagen wieder verschwand. Dezember 1906 bis Februar 1907 Muskelrheumatismus, der mit Ikterus und Fieber begann. Seitdem liegen keine Beobachtungen bei dem Kranken mehr vor.

HERRICK, der den Fall 1904 beschrieb, läßt die Diagnose offen, glaubt aber, daß es sich um die Symptome einer chronischen Erkrankung handelte, die nicht geklärt werden könne durch die Veränderungen an einem einzelnen Organ, die vielmehr einhergehen mit Herzverbreiterung, Albuminurie und Cylindrurie, allgemeiner Lymphknotenschwellung, Ikterus und sekundärer Anämie und die vor allem durch die Neigung der Erythrocyten, eine Sichelform anzunehmen, gekennzeichnet sei. Ferner sei es zu Hautgeschwüren, Eiterung des Ohres und mehrfachen Bronchitiden gekommen.

Dieser Bericht HERRICKS war der Anlaß zu ausgedehnten Untersuchungen über die Natur der Anämie. Unter dem gleichen Titel veröffentlichte WASHBURN 1911 den zweiten Fall. Eine 25jährige Negerin bot ein ähnliches klinisches Bild, wozu noch heftige Schmerzanfälle im Oberbauch traten. Eine definitive Diagnose wurde ebenfalls nicht gestellt.

COOKE und MEYER berichteten 1915 über einen weiteren Fall, eine 21jährige Mulattin, die seit Jahren an Beingeschwüren litt und ebenfalls im Blutausstrich die eigenartigen sichelförmigen Erythrocyten zeigte. Diese Autoren wiesen zum ersten Male auf die Möglichkeit einer familiären konstitutionell bedingten Erkrankung hin.

Das Blut der gleichen Patientin wurde von EMMEL näher untersucht, der die interessanten Ergebnisse im Jahre 1917 veröffentlichte und vor allen Dingen die Untersuchung des frischen Blutes empfahl, das er unter einem mit Vaseline oder Paraffin versiegelten Deckglas längere Zeit hindurch beobachtete. Er konnte mit dieser Methode die Entstehung und Vermehrung der Sichelformen in vitro feststellen, an denen vor allem die langen haarfeinen Ausläufer auffielen.

Der Name „Sichelzellenanämie“ (S.Z.A.) wurde zum ersten Male 1922 von MASON gebraucht, der den vierten Fall beschrieb.

SYDENSTRICKER und seine Mitarbeiter konnten in den Jahren 1923/24 über ausgedehnte Reihenuntersuchungen an 300 Negern berichten, bei denen sie keine Zeichen einer Anämie fanden. Im Blut von 14 dieser Neger traten im Laufe der ersten Stunden in der feuchten Kammer deutliche Sichelbildungen auf, was SYDENSTRICKER zur Einführung des Begriffes einer latenten Form der

S.Z.A. veranlaßte. Er konnte gleichzeitig über eine Autopsie berichten und fand erstmalig einen Milztumor. Von ihm stammt aus der gleichen Zeit auch die erste zusammenfassende Darstellung der S.Z.A., in der er ihren hämolytischen Charakter betont und annimmt, daß der Erkrankung wahrscheinlich ein primärer hereditärer Defekt der Milz und der blutbildenden Organe zugrunde liege.

Ebenfalls im Jahre 1923 erschien eine Arbeit von HUCK, der unabhängig von SYDENSTRICKER ebenfalls durch Reihenuntersuchungen zur Annahme einer latenten S.Z.A. kam und nachweisen konnte, daß es sich um eine nach MENDELS Gesetzen vererbte dominante Anlage handelte, die wahrscheinlich nur bei den Negern vorkommt. Seine Blutuntersuchungen führten ihn zu dem Schluß, daß die Sichelbildung eine inhärente Eigenschaft der roten Blutkörperchen ist.

COOLEY und LEE sind 1926 der Ansicht, daß es sich bei der S.Z.A. um eine andere Form des familiären hämolytischen Ikterus handele.

1926 berichtete ARCHIBALD über S.Z.A. bei einem Araber aus dem Sudan, dem ersten einwandfreien Fall, der außerhalb Amerikas beobachtet wurde, und zwar bei einem Angehörigen einer Nicht-Negerrasse, wenn auch hier die Möglichkeit einer negriden Blutbeimischung als wahrscheinlich angenommen werden muß.

In den folgenden Jahren mehrten sich die Arbeiten rasch, und es seien nur noch die ersten Berichte über Milzexstirpation bei der S.Z.A. erwähnt von STEWART und HAHN und GILLESPIE aus dem Jahre 1927, der jedesmal eine gute Erholung der Patienten folgte, wenn auch der therapeutische Enderfolg zweifelhaft blieb. Die beiden letztgenannten Autoren konnten ferner zeigen, daß das Auftreten der Sichelformen abhängig ist von der Sauerstoffspannung des Mediums. Sie schlagen weiter folgende Nomenklatur vor: für die Sichelzelle Drepanocyt (von *δρεπάνη* = Sichel), für latente S.Z.A. Drepanocytämie, für die aktive Form Drepanocytanämie. Diese Bezeichnungen werden wohl häufig gebraucht, haben sich aber bisher nicht allgemein durchsetzen können.

### 3. Klinik.

#### a) Bericht über eigene Beobachtungen.

Der im folgenden mitgeteilte Fall dient als Beispiel der mittelschweren Form der S.Z.A. mit typischem klinischen und Blutbefund.

Es handelt sich um ein im Jahre 1925 in New York geborenes Negermädchen, das im Oktober 1931 mit Gelenkschmerzen und leichtem Fieber im Hospital des Rockefeller-Instituts aufgenommen wurde.

Die Familienanamnese bietet nichts Charakteristisches und vor allen Dingen keinen Anhalt für familiäre oder konstitutionelle Erkrankungen. Vater und Mutter leben und sind gesund, Geschwister sind nicht vorhanden. Es finden sich keine Fehlgeburten oder Aborte in der Anamnese der Mutter. Keine venerische Erkrankung.

Nach Angaben der Mutter war die Patientin bis zum Jahre 1928 völlig gesund, hatte keine Kinderkrankheiten und nur gelegentlich leichte Halsschmerzen oder eine Erkältung.

Im November 1928 trat plötzlich hohes Fieber auf mit stark beschleunigter Atmung. Ein hinzugezogener Arzt hatte Verdacht auf eine Lungenentzündung. Kein Husten, kein Brustschmerz. Nach 3 Tagen verschwand das Fieber, das Kind fühlte sich wohl. In der Folgezeit bis Januar 1929 traten wiederholt Attacken milden Fiebers auf, die von wandernden Schmerzen und Schwellungen verschiedener Gelenke begleitet waren. Meist waren Finger und Fußgelenke befallen. Diese Anfälle dauerten 4 Tage bis 3 Wochen, in der Zwischenzeit schien das Kind völlig wohl. Eine gleiche milde Attacke wird vom Juli 1929 berichtet und war begleitet von einem trockenen Husten.

Im September 1929 abermals stärkere Schwellung und Schmerzen in den Finger-, Hand- und Fußgelenken mit Temperaturen bis 39°. Vom behandelnden Arzt wurde eine rheumatische Polyarthrits angenommen. Das verordnete Aspirin mußte wegen Auftretens eines Exanthems abgesetzt werden. 10 Tage nach Beginn der Gelenkerscheinungen wurde das Kind in die Abteilung für fieberhaften Rheumatismus des Rockefeller-Hospitals aufgenommen, trotzdem die Gelenkschwellungen zurückgegangen waren. Nach Angaben der Mutter hat das Kind seit November 1928, dem Beginn der Erkrankungsserie, erheblich an Gewicht verloren.

Bei der ersten Aufnahme in das Hospital war das damals 4jährige Mädchen allgemein unterentwickelt für ihr Alter, doch bestand kein Untergewicht. Die Kopforgane waren nicht verändert, von recht großen, nicht entzündeten Tonsillen abgesehen. Kein Zeichen für eine Lungeninfiltration. Das Herz zeigte eine leichte Verbreiterung nach links, ein scharfes systolisches Geräusch wurde über der Basis im Bereich der Pulmonalis gehört, bei akzentuiertem zweiten Pulmonalton. Die Leber war nicht vergrößert, die Milz nicht mit Sicherheit tastbar. Nervensystem: Muskulatur und Gelenke und Knochen zeigten keine Veränderungen. Blutdruck 108/70. Leukocyten 11600. Während der Beobachtungszeit im Krankenhaus schwankte die Temperatur zwischen 37 und 38,3°. Der Puls zwischen 90 und 130 pro Minute. Blutkultur negativ. Die Kranke fühlte sich vollkommen wohl und wurde nach 8 Tagen auf Wunsch der Mutter nach Hause entlassen.

Als Diagnose wurde ein polycyclisches rheumatisches Fieber angenommen mit Myokarditis und Endokarditis.

Im Sommer 1930 drei neue Attacken von eintägiger Dauer mit Gelenkschwellungen und Fieber. Gleichzeitig traten multiple dunkle Hautflecken an den Beinen auf von etwa Markstückgröße, etwas über das umgebende Niveau erhaben und schmerzhaft. Sie fanden sich vor allem im Bereich der Schienbeine, aber auch über den Metacarpophalangealgelenken. Nach einiger Zeit verschwanden diese Flecken ohne Zurücklassung von Narben oder Pigmentverschiebungen. Eine ambulante Untersuchung im November 1930 ergab eine deutlichere Linksverbreiterung des Herzens, ein systolisches und präsysolisches Geräusch über der Spitze. Es wird ein weiteres Fortschreiten des endo- und myokarditischen Prozesses angenommen. Auch werden unmotiviert Bewegungen beobachtet, die als choreiform gedeutet werden. Die Leukoctyenzahl war 10000, Temperatur 37,8, Leber und Milz nicht tastbar.

Im Oktober 1931 abermals Schmerzen in den Gelenken mit Schwellungen in der linken Hand, in den Knien und Fußgelenken. Die früher erwähnten Flecken an den Unterschenkeln waren nicht mehr aufgetreten.

Aufnahme in das Krankenhaus: Bei der Untersuchung findet sich nur eine Anschwellung am linken Handrücken. Die Bewegungen der Gelenke sind frei und schmerzlos. Trotzdem wird über ziehende Schmerzen in der Hand geklagt. An den übrigen Gelenken finden sich keine Veränderungen mehr. Die Tonsillen sind groß und zerklüftet. Hals- und Achsellymphdrüsen vergrößert. Der Herzbefund gleicht dem der Voruntersuchung. Das diastolische Geräusch wird nicht mehr gehört. Blutdruck 115/65. Puls 104 i. M. Deutliche respiratorische Arrhythmie. Leber nicht vergrößert, dagegen ist die Milz jetzt zwei Querfinger breit unterhalb des Rippenbogens zu fühlen, von fester Konsistenz und abgerundetem Rand. Die Haut über den Schienbeinen ist trocken und glänzend. Kein Zeichen für Ikterus. Abgesehen von den leichten Schmerzen in der linken Hand fühlt sich die Kranke wohl, sie ist lebhaft, intelligent, in gutem Ernährungszustand und eigentlich nicht unterentwickelt. Es wurde als vorläufige Diagnose eine neue Attacke des fieberhaften Rheumatismus angenommen mit einer Mitralinsuffizienz.

Auffallend war die Vergrößerung der Milz, für die anfangs eine definitive Ursache nicht gefunden werden konnte. Ausgedehnte Blutuntersuchungen ergaben keinen Anhalt für das Vorhandensein einer Malaria oder einer anderen Infektionskrankheit, eine Leukämie und ein hämolytischer Ikterus konnten ausgeschlossen werden. Es fand sich lediglich eine Anämie von 3 Millionen Erythrocyten, 60% Hämoglobin, 9000 Leukocyten, ohne Besonderheiten im differenzierten Blutbild. Die Senkung war nicht beschleunigt. Dagegen legte das Auftreten kernhaltiger roter Blutkörperchen und die gelegentliche Beobachtung von lang ausgezogenen halbmondförmig gebogenen Erythrocyten den Verdacht auf eine S.Z.A. nahe. Es wurde daher das Blut in der sog. feuchten Kammer untersucht: nach 24 Stunden waren nahezu 100% der Erythrocyten verändert und zeigten typische Sichelform.

Im weiteren Verlauf fühlte sich die Patientin wohl und zeigte keine subjektiven Krankheitssymptome. Sie konnte über ein halbes Jahr lang beobachtet werden. Während dieser Zeit veränderte sich die Größe der Milz nicht und war immer etwa zwei Querfinger breit unterhalb dem Rippenbogen tastbar. Bei einer früheren Untersuchung konnte, wie erwähnt, eine Milzvergrößerung nicht festgestellt werden.

Im März 1932 wurde Patientin wieder entlassen, ohne daß es zu einer wesentlichen Besserung der Anämie gekommen war trotz entsprechender Therapie mit Eisen-, Arsen- und Leberpräparaten.

Eine Woche später wurde das Mädchen abermals eingewiesen mit heftigen Schmerzen im linken Oberbauch und Schmerzen in der linken Hand, rechtem Knie und rechtem Fußgelenk. Temperatur 39°, 132 Puls. Die Milz wird diesmal nur bis zum Rippenbogen getastet. Lunge klinisch und röntgenologisch o. B. bei hohem Zwerchfellstand links. Nach 2 Tagen fand sich eine geringe Schallverkürzung im linken Unterlappen und Zeichen einer geringgradigen pneumonischen Infiltration, die im Laufe der nächsten 5 Tage wieder völlig abklang. Die heftigen kolikartigen Leibschmerzen verschwanden ebenfalls nach einigen Tagen, und die Patientin fühlte sich wohl. Mit Herabtreten des Zwerchfells kehrt auch die Milz wieder auf den früheren Tastbefund zurück.

Das Symptomenbild wurde aufgefaßt als eine sog. abdominelle Krise, ausgelöst durch eine Infektion im Respirationssystem. Auffallenderweise war während dieser Beobachtung die Anämie etwas geringer als bei den letzten Untersuchungen. Die S.Z. traten wieder mit über 90% nach 24 Stunden in der feuchten Kammer auf. Die Patientin wurde beschwerdefrei entlassen und kam später noch mehrfach zur Beobachtung ohne wesentliche Änderung des Befundes.

### b) Verbreitung und Auftreten.

Der überwiegende Teil der in der medizinischen Literatur mitgeteilten Fälle von S.Z.A. stammt aus den Vereinigten Staaten von Nordamerika, und zwar sind hier die Südstaaten in hervorragendem Maße beteiligt. Dies entspricht auch der Verbreitung der Negerbevölkerung in USA. Daß über das Auftreten der S.Z.A. in Europa und Afrika nur vereinzelte Mitteilungen erschienen sind, könnte zu dem Schluß führen, daß die S.Z.A. eine spezifische Einwandererkrankheit sei, die nur bei der amerikanischen Negerbevölkerung und ihren Abkömmlingen auftrete. Dies ist jedoch durchaus unwahrscheinlich (s. unten), und das Fehlen eines ausgedehnten Schrifttums über das Vorkommen der Krankheit bei den afrikanischen Negern erklärt sich durch die geringe Kenntnis der S.Z.A. und den Mangel systematischer Untersuchungen im Gegensatz zu den Vereinigten Staaten. Es ist zu erwarten, daß größere Untersuchungsreihen auch bei den nichtamerikanischen Negern die relative Häufigkeit der Erkrankung beweisen werden.

Wenn auch einige Berichte über Beobachtungen der S.Z.A. bei Angehörigen anderer Rassen vorliegen, die gegen die Rassengebundenheit zu sprechen scheinen, so sind derartige Beobachtungen immerhin mit besonderer Vorsicht zu beurteilen und geben zu berechtigten Zweifeln Anlaß, ob nicht doch zu irgendeiner Zeit eine schwarze Blutbeimischung erfolgt ist. Bei dem von ARCHIBALD 1927 veröffentlichten Fall einer S.Z.A. bei einem 10jährigen Araberjungen aus dem ägyptischen Sudan kann an der Diagnose wohl kein Zweifel sein, zumal die beigefügten Bilder eine deutliche Sichelung der Roten beweisen. Um so wahrscheinlicher ist hier aber das Vorhandensein einer Bastardierung in der Aszendenz. Auch der von STEWART 1927 veröffentlichte Fall ist äußerst zweifelhaft, wenn auch in den letzten drei Generationen eine eindeutige Blutmischung nicht nachgewiesen werden konnte. Immerhin stammte die Mutter des Mädchens aus Kuba, hatte, wie der Autor feststellte, eine etwas dunkle Hautfarbe und zeigte

eine latente Tendenz zur Sichelung. LAWRENCE beschreibt einen Fall einer 32 Jahre alten Frau von spanisch-schottisch-irischer Abkunft, doch scheint es sich hier nicht mit Sicherheit um eine S.Z.A. gehandelt zu haben. Die Bilder der Blutkulturen zeigten nur stechapfel- und wurstförmige Erythrocyten, aber keine echten Sichelzellen, und man ist wohl berechtigt, die Diagnose in diesem Falle in Zweifel zu ziehen. Bei dem von CASTANA beschriebenen Krankheitsbild bei einem Italienerkind kann es sich der Beschreibung nach wohl um eine S.Z.A. gehandelt haben, doch steht hier der Beweis für das Fehlen von Negerblut noch aus. Auch ist wohl eine Verwechslung mit der Erythroblastenanämie der Mediterranen möglich. Auch die beiden Fälle von COOLEY und LEE können nicht mit Sicherheit als S.Z.A. bezeichnet werden, vielmehr liegt die Vermutung nahe, daß es sich hier ebenfalls um eine Erythroblastenanämie gehandelt hat, die bei Griechenkindern häufiger beobachtet wird und die auch dem Vater des Patienten als in seiner Heimat häufiger vorkommend bekannt war. ROSENFELD und PINKUS veröffentlichten aus dem Jüdischen Hospital in Brooklyn 1932 Untersuchungen an einem 9jährigen Knaben mit S.Z.A. und nachweisbarer Tendenz zur Sichelung in 3 Generationen und stellten fest, daß wenigstens die letzten 5 Generationen in der Familie als weißrassig bekannt sind und aus einer praktisch negerfreien Gegend stammen sollen. COOKE und MACKELLER berichten über eine weitere Familie ohne Neger oder Südeuropäer in der Aszendenz, bei der sich bei mehreren Gliedern eine deutliche Sichelbildung beobachten ließ.

Wenn auch diese letzten Berichte aus Washington und New York das Auftreten der S.Z.A. bei Mitgliedern von Familien anscheinend weißer Rasse behandeln, so ist damit noch keineswegs die Annahme erschüttert, daß es sich um eine der Negerrasse eigentümliche Erkrankung handelt. Immerhin geben diese Beobachtungen Anlaß zu ausgedehnteren Untersuchungen auch bei der weißen Rasse, bei der bisher Reihenuntersuchungen von SYDENSTRICKER an 300 Weißen und von MIYAMOTO und KORB an 100 Weißen stets ein negatives Ergebnis hatten.

Es lag nahe, auch die Familienangehörigen der Anämiekranken zu untersuchen, was zuerst von SYDENSTRICKER und Mitarbeitern und vor allem von HUCK in ausgedehnterem Maße erfolgte. Dabei konnte dieser feststellen, daß die S.Z.A. eine hereditäre Erkrankung ist, die bei beiden Geschlechtern vorkommt und durch beide übertragen werden kann. Gemeinsam mit TALIAFERRO untersuchte HUCK zwei Stammbäume und kommt zu dem Schluß, daß die Anlage zur Sichelbildung nach MENDELSchen Gesetzen dominant vererbt werde (Abb. 1 und 2). Auch GRAHAM nimmt eine Konstitutionsanomalie, eine Rassen-eigentümlichkeit des blutbildenden Gewebes an, die er als Status haemicus bezeichnet und bei der eine Neigung zur Sichelbildung der Erythrocyten besteht. Interessant sind hier auch die Untersuchungen von MULHERIN und HOUSAL an zwei Neugeborenen, bei denen sie wie auch bei den beiden Müttern latente Form der Sichelbildung nachweisen konnten, und weiter von SYDENSTRICKER, dem es möglich war, im Blute aus der Nabelvene von zwei Neugeborenen und bei den beiden Müttern eine latente Sichelung festzustellen. Er fand 1924 bei 10 untersuchten Negerfamilien 80 positive Fälle. COOLEY und LEE halten die S.Z.A. ebenfalls für eine familiäre hereditäre und kongenitale Diathese, die wahrscheinlich vor allem durch die Mutter übertragen wird. Sie fragen, ob nicht

im Laufe der Zeit die Negerbevölkerung eine Majorität von Trägern dieser Anlage enthalten werde, wenn man mit HUCK annimmt, daß sich die S.Z.A. dominant vererbt. Auch halten sie es für möglich, daß es in Afrika einen bestimmten Negerstamm geben könne, der die Sichelbildung als Stammeseigentümlichkeit zeige und sie durch Blutmischung auf andere Negerstämme übertragen habe.

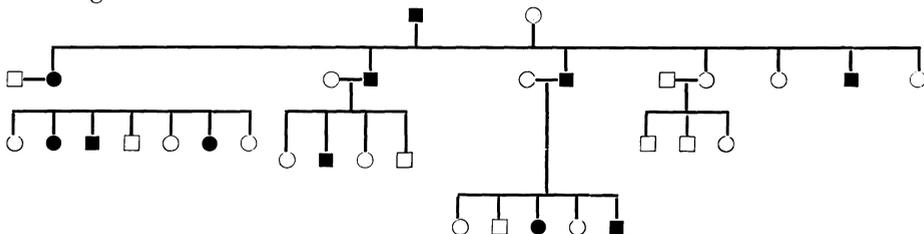


Abb. 1. Auftreten von Sichelzellen in der Familie des Falles T. (Nach HUCK.)

Wir haben auch in unserem Falle die Mutter der Patientin untersuchen können und bei ihr ebenfalls die latente Form der S.Z.A. ohne Krankheitserscheinungen gefunden. Weitere Familienangehörige konnten nicht untersucht werden.

Auch über die Häufigkeit des Auftretens der Sichelbildung bei den Negern finden sich Angaben, die sich auf Untersuchungsergebnisse an einer größeren Zahl anscheinend gesunder Neger stützen, so fand SYDENSTRICKER bei 300 Negern in 14 Fällen eine latente Sichelung, in 0,6% eine Anämie. COOLEY und LEE untersuchten 400 Neger in Detroit und fanden in 30 Fällen (7,5%) eine Sichelbildung, von denen nur 2 eine typische Anämie zeigten. MIYAMOTO und KORB fanden 6,3% latente Sichel bei 300 Negern, EMMEL in 8,6%, GRAHAM und MCCARTHY in 7,2%. Über gleiche Zahlen berichten WOLLSTEIN und KREIDEL. JOSEPHS fand zusammen 28 positive Fälle von 250 Untersuchten, und BRANDAU fand 6,6% bei 150 gesunden Negern.

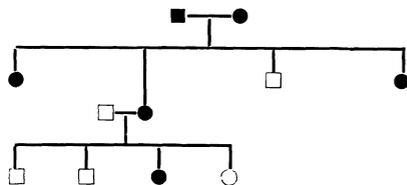


Abb. 2. Auftreten von Sichelzellen in der Familie des Falles C. T. (Nach HUCK.)

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß man bei etwa 6—8% der amerikanischen Negerbevölkerung mit einer Neigung zur Sichelbildung der Erythrocyten rechnen muß.

### c) Verlauf.

**Latente und aktive Form.** Schon mehrfach wurde bisher zwischen einer latenten und aktiven Form der S.Z.A. unterschieden. Es hat sich nämlich gezeigt, daß eine gewisse Zahl der untersuchten Neger einen positiven Blutbefund zeigte, ohne das Krankheitsbild der S.Z.A. zu bieten. Das Blut dieser Neger zeigte in der feuchten Kammer eine deutliche Neigung der Erythrocyten zur Sichelbildung, verhielt sich aber sonst ebenso wie das Blut gesunder Individuen ohne diese Eigentümlichkeit. Die Bezeichnung latente Sichelung wurde 1923 von SYDENSTRICKER und HUCK eingeführt, die zuerst ihre Existenz bei einer größeren Zahl sonst gesunder Neger feststellten, und in ihr nur einen graduellen Unterschied zur aktiven Form der S.Z.A. sahen. HUCK unterscheidet drei Gruppen, deren erste keine Symptome einer Anämie zeigt und auch dauernd

gesund bleibt. Die beiden anderen Gruppen unterscheiden sich durch milde und schwere Symptome der Anämie mit Neigung zu Remissionen und Rückfällen. Dieser Autor betont mit EMMEL die Möglichkeit eines Überganges der einen Form in die andere, so daß das gleiche Individuum zu verschiedenen Zeiten einmal die aktive, ein anderes Mal die latente Phase der Anämie zeigen kann. Nur der kleinste Teil der Träger der latenten Form gelangt in das aktive Stadium, meist bleiben diese Menschen gesund, und nur manchmal macht eine etwas grüngelbe Verfärbung der Skleren auf die Neigung zur latenten Sichelung und Hämolyse aufmerksam. Andererseits treten aber auch bei der aktiven Form Remissionen auf, die latente Phase kann vorübergehend erreicht werden oder sogar dauernd erhalten bleiben. Die Diagnose läßt sich dann nur durch die Blutkultur stellen. Im allgemeinen muß man nach SYDENSTRICKER mit einem Verhältnis von 1 Anämie auf 9 latente rechnen.

**Alter.** Am meisten gefährdet sind bei der S.Z.A. die ersten 2—3 Jahrzehnte, in denen die Anämie einen ernsten Charakter annehmen kann und interkurrente Krankheiten oft zum Tode führen können. Der jüngste Patient SYDENSTRICKERS war 3 Monate alt. Die meisten Anämiekranken kommen in den ersten 10 Jahren zur Beobachtung, doch sind auch Fälle von 33 Jahren (HAMILTON) und sogar 38 Jahren (STEINFELD und KLAUDER) beschrieben. Für Kinder ist also die aktive Form gefährlich, Erwachsene sterben dagegen nicht oder nur sehr selten an der Anämie (MULHERIN). Wenn Kinder mit aktiver S.Z.A. vor schwerer Erkrankung geschützt werden können und in das Erwachsenenalter kommen, so sind sie nach EMMEL im allgemeinen vor einem ernsteren Ausgang bewahrt. Im späteren Alter zeigt sich meist nur die latente Form, ohne den Träger im allgemeinen besonders zu gefährden. SYDENSTRICKER beobachtete latente Fälle von 72 und 78 Jahren, die wegen eines Herz- bzw. Nierenleidens ad exitum kamen und bei denen die Autopsie keine weiteren für S.Z.A. charakteristischen Zeichen aufdeckte.

Weder für die aktive, noch für die latente Form spielt das Geschlecht eine Rolle; beide Teile sind gleichmäßig vertreten. Auch die soziale Lage scheint keinen wesentlichen Einfluß auf das Auftreten der Anämie auszuüben, man findet sie auch bei Kindern aus wirtschaftlich günstiger gestellten Familien, doch scheint im letzteren Falle die Möglichkeit für das Fernhalten exogener Schädigungen den Verlauf zu begünstigen.

**Symptome.** Die ersten Erscheinungen einer aktiven S.Z.A. können schon im Säuglingsalter auftreten. Wie erwähnt, konnte SYDENSTRICKER bereits bei einem Säugling von 3 Monaten eine aktive S.Z.A. feststellen. Meist treten jedoch deutliche Krankheitserscheinungen erst mit 3—4 Jahren auf. Auch die erst im zweiten und dritten Jahrzehnt zur Beobachtung gelangenden Fälle haben in der Mehrzahl eine schon viele Jahre zurückreichende Anamnese. Die Kranken sind meist schwächliche Individuen, klagen über Kopfschmerz, Nasenbluten, gelegentliche Leibschmerzen und Erbrechen und neigen zu entzündlichen Erkrankungen der Luftwege. Häufig wird ein sog. Rheumatismus mit Schmerzen, Schwellungen der Gelenke angegeben, und bei einer größeren Zahl finden sich Geschwüre an den Unterschenkeln, die hartnäckig der Behandlung widerstehen und nur langsam unter Hinterlassung von Narben abheilen.

Gelangen die Kranken in ärztliche Behandlung, so kann der Untersucher oft eine etwas grüngelbliche Verfärbung der von Natur aus leicht bräunlichen

Skleren der Neger beobachten, die nach einiger Zeit wieder verschwinden kann, um später von neuem aufzutreten. Die Hautfarbe, vor allem des Gesichts, zeigt manchmal einen grauen Farbton, soweit dies bei der dunklen Pigmentierung der Neger überhaupt feststellbar ist; bei Negermischlingen wird dies öfters erwähnt. Die Schleimhäute sind blaß als Zeichen einer Anämie, die Lymphdrüsen können vergrößert sein, hin und wieder finden sich Ödeme an den Unterschenkeln. Auch die bereits erwähnten Geschwüre werden öfters beobachtet, oder es sind als ihre Residuen nur noch etwas heller gefärbte Narben festzustellen. Die Schwellungen und Ergüsse der Gelenke verleiten häufig zur Diagnose eines Rheumatismus. Die Untersuchung der inneren Organe ergibt meist eine geringe Verbreiterung des Herzens nach links und ein systolisches Geräusch über allen Ostien und den großen Gefäßen. Der 2. Pulmonalton ist oft verstärkt, der Puls beschleunigt und wechselnd in Zahl und Stärke, der Blutdruck relativ niedrig. An den Lungen werden häufig Zeichen einer Affektion der Bronchien oder auch pneumonische Herde gefunden; Tuberkulose ist nicht selten. Die Leber mag vergrößert sein, doch ist dies kein konstantes Symptom, sie ist auf Druck nicht schmerzhaft. Die Milz wird im allgemeinen verschieden beurteilt, ein Teil der Untersucher fand einen Milztumor, andere dagegen stellten eine Milzatrophy fest. Über diese Differenz der Beobachtungen wird später noch ausführlich berichtet werden. Am Magen-Darmkanal finden sich nur selten Veränderungen. Der Harn enthält manchmal etwas Eiweiß, das sogar in größeren Mengen ausgeschieden werden kann, und als weiteres Zeichen einer Nierenschädigung finden sich manchmal Zylinder und weiße und rote Blutzellen. Häufig findet sich eine Vermehrung der Ausscheidung der Urobilin-körper.

Im Verlauf treten auf der Höhe der Krankheit häufig Nachtschweiße auf, und Temperaturen bis 39° werden nicht selten festgestellt, ohne daß stets eine direkte Ursache gefunden werden könnte. Die Kranken neigen im vermehrten Maße zu interkurrenten Krankheiten, denen ein nicht geringer Teil erliegt. Auf der anderen Seite sind Remissionen im Verlauf nicht selten, ja es kann auch eine Anämie bedrohlichen Grades wieder völlig verschwinden, und der Kranke auf die Dauer symptomfrei bleiben. Sehr häufig treten auch die sog. abdominalen Krisen auf, d. h. schwere kolikartige Schmerzen in der linken Oberbauchseite bis zur Mitte und nach rechts ausstrahlend. Die Heftigkeit der Beschwerden und die Schwere des Krankheitsbildes lassen oft an eine Perforation eines Hohlorganes denken oder einen Nierenstein, eine Pneumonie u. dgl. Die Dauer solcher Attacken kann sich über Stunden und sogar Tage hin erstrecken und sich in kürzeren oder längeren Intervallen wiederholen.

#### d) Besprechung der Symptome.

Fällt das Auftreten der aktiven Form der S.Z.A. bereits in die Kindheit, dann läßt sich ein Einfluß auf das Wachstum und Entwicklung deutlich feststellen. Es wird immer wieder angegeben, daß die Kranken eine gewisse Unterentwicklung zeigen und daß sie im Wachstum zurückgeblieben sind. Dagegen scheint der Intellekt sich meist in normaler Weise zu entwickeln. In welcher Beziehung nun diese Hemmung der Entwicklung zur S.Z.A. steht, ist nicht sicher zu entscheiden. Einerseits besteht die Möglichkeit einer gemeinsamen Ursache, d. h. ein Faktor wahrscheinlich konstitutioneller Art bewirkt beide

Erscheinungen, die sich nebeneinander entwickeln. Andererseits kann man aber auch mit einer gewissen Berechtigung auf den Einfluß der Anämie selbst auf die Entwicklung hinweisen; die Störungen im erythropoetischen System und die folgende Anämie sind darnach die Ursache der Entwicklungshemmung, eine Folge, die auch bei anderen schweren Erkrankungen im Kindesalter beobachtet werden kann. Hierfür spricht auch das Fehlen einer Unterentwicklung bei latenten Fällen und bei Kranken, die erst im Erwachsenenalter die aktive Form erleben. Allem Anschein nach wird aber das Zurückbleiben in Entwicklung und Wachstum in späteren Jahren von vielen Kranken wieder eingeholt, bei anderen dagegen bleibt die Entwicklungshemmung deutlich, und sie zeigen vor allem eine Minder- oder fehlende Behaarung in Achseln und Pubes. Man kann bei dem hier vorliegenden Zustand mit LEHNDORFF von einem hämatischen Infantilismus sprechen, wie es dieser Autor für die Erythroblastenanämie tat, bei der ebenfalls eine Retardation in Wachstum und Entwicklung beobachtet wird.

**Ulcera.** Eine gewisse problematische Stellung nimmt auch heute noch das häufig beschriebene Auftreten von Geschwüren an den Unterschenkeln ein. Auffallend ist immerhin, daß es vorwiegend in den Südstaaten der Union beobachtet wird, während in nördlicheren Breiten nur selten darüber berichtet wurde. Häufig sind es Kinder oder Jugendliche, die an solchen Ulcerationen leiden, aber auch bei Erwachsenen sind sie beobachtet worden. Schon 1911 beschreibt WASHBURN eine 25jährige Negerin, bei der zum ersten Male mit 20 Jahren ein Beingeschwür auftrat, dem später mehrere andere Ulcera an anderen Stellen folgten. Ähnliches berichten auch COOKE und MEYER bei einer 21jährigen Mulattin, bei der im Laufe von 15 Jahren immer neue Geschwüre in längeren Intervallen auftraten und nur eine geringe Heilungstendenz zeigten. In einem Falle, den GRAHAM veröffentlichte, bestand ein Geschwür schon seit 15 Jahren, das sogar erfolglos operiert wurde. Der Sitz der Geschwüre ist vorwiegend die Vorderseite des Unterschenkels über dem Schienbein, sie können aber auch gelegentlich an den Knöcheln oder an anderer Stelle auftreten.

Das Beingeschwür scheint ein für die S.Z.A. typisches Symptom zu sein, mag oft Jahre der eigentlichen Anämie vorausgehen und wird gelegentlich auch bei latenten Formen beobachtet. Sein Auftreten ist nach KLAUDER ein Ausdruck der Blutdyskrasie, und die Entstehung nicht zu erklären. Die Auslösung erfolgt wahrscheinlich durch ein Trauma, das in der Anamnese eine gewisse Rolle spielt. Die Pathogenese der Beingeschwüre ist bisher noch nicht geklärt, Mikroorganismen wurden nicht gefunden, die man als Ursache ansprechen könnte. FRADKIN und SCHWARZ berichten über eine 26jährige Negerin mit Narben von Beingeschwüren, die dadurch entstanden seien, daß sie als Kind nacktbeinig am offenen Feuer gesessen habe und durch Funken an den Beinen verletzt wurde. Die Geschwüre sind äußerst hartnäckig und heilen nur langsam ab. Die Behandlung ist konservativ, Rezidive sind häufig.

Ob die oft beobachteten **Gelenkschwellungen** ebenfalls als ein für die S.Z.A. typisches Symptom zu werten sind, ist nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Immerhin spricht das häufige Vorkommen für einen direkten Zusammenhang. Es handelt sich hierbei um echte Ergüsse in den Gelenken mit Schwellungen der Kapsel und starker Schmerzhaftigkeit und Temperaturerhöhung in der

Umgebung der Gelenke, wie man sie auch vom Krankheitsbild der Polyarthrit<sup>is</sup> rheumatica kennt. Dabei pflegt die Körpertemperatur erhöht zu sein. Auch in unserem oben beschriebenen Falle wurde anfänglich die Diagnose eines akuten Gelenkrheumatismus gestellt, und erst die Untersuchung in der feuchten Kammer bewies das Vorhandensein einer S.Z.A. Die Frage, ob es sich hier um zwei selbständige Krankheitsbilder handelt, deren häufiges gemeinsames Auftreten durch die gesteigerte Anfälligkeit gegenüber Infektionskrankheiten erklärt werden könnte, oder um ein Symptom der S.Z.A., etwa als Ausdruck einer gesteigerten Gefäßdurchlässigkeit, ist noch nicht geklärt. Auch aus den veröffentlichten Sektionsberichten geht dies nicht hervor. Doch sind Veränderungen, wie sie für die Polyarthrit<sup>is</sup> rheumatica typisch sind (ASCHOFFSches Granulom, Myokardnarben, Verquellung der Grundsubstanz) nicht erwähnt.

**Knochen.** Über die Veränderungen am Skeletsystem ist noch wenig bekannt. Die amerikanischen Radiologen (GRINNAN, LEWALD, MOORE, VOGT und DIAMOND, MANDEVILLE) machen jedoch auf pathologische Erscheinungen im Röntgenbild aufmerksam, deren auffallende Ähnlichkeit mit Befunden bei der Erythroblastenanämie und auch beim hämolytischen Ikterus ebenfalls auf die Zusammengehörigkeit dieser Erkrankungen hinweist. GRINNAN betont, daß die Befunde seiner 4 Fälle von S.Z.A. nicht zu unterscheiden waren von den Veränderungen, die er bei der Erythroblastenanämie fand. Er beobachtete eine Verdickung der einzelnen Skeletteile, besonders der Schädeldecke, unter Bevorzugung der Parietalknochen, wobei innere und äußere Compacta extrem verdünnt waren und die Diploe nicht mehr differenziert werden konnte. Der Knochen zeigte eine einheitliche, etwas radiär gestreifte Struktur, die Verdickung erreichte teilweise enorme Grade unter Veränderung der Kopfform. Vom Scheitel ausgehend, nahmen die Parietalknochen nach der Seite zu an Dicke langsam ab, die Knochennähte nahmen nicht an diesen Vorgängen teil. In ausgesprochenen Fällen fand sich eine gleichsinnige Veränderung auch der anderen Schädeldachteile, während Basis und Gesichtsskelet unverändert waren. Die langen Röhrenknochen zeigten ebenfalls in einigen Fällen einen abnormen Befund, der den Veränderungen am Schädel entsprach. Verdickung der Wand mit völliger Verwischung der Grenze zwischen Compacta und Spongiosa und gelegentliche streifige Struktur, besonders an den Endabschnitten wurden häufig gefunden. Ähnlich war auch der Befund an den Beckenknochen. Über die Natur dieser Knochenveränderungen ist nichts Sicheres bekannt. Es sei hier zum Vergleich noch auf die Abbildungen LEHNDORFFS in seiner Arbeit über die Erythroblastenanämie hingewiesen.

**Kreislauf.** Bei ausgesprochener Anämie finden sich am Herzen die dafür charakteristischen Symptome, die häufig zur Annahme eines organischen Herzleidens führen. Fast regelmäßig findet sich ein systolisches Geräusch über allen Ostien, vorwiegend an der Spitze zu hören, das leicht als Mitralfehler aufgefaßt werden kann. Eine geringe Verbreiterung des Herzens nach links und eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Tachykardie sind regelmäßige Befunde. Die subjektiven Beschwerden bestehen in Herzklopfen, Atemnot und lästigem Druckgefühl in der Herzgegend, die als erste Krankheitserscheinungen den Patienten zum Arzt führen können. Mit zunehmender Anämie und vor allem bei interkurrenter Krankheit kann es leicht zu einem Versagen des Kreislaufes und zum Exitus kommen.

**Respirationstrakt.** Die Respiration ist sehr häufig, wenn auch nur sekundär am Krankheitsbilde beteiligt. Es besteht eine ausgesprochene Neigung zu Entzündungen und Katarrhen der oberen Luftwege, und Pneumonien sind vor allem bei schweren Anämien sehr gefürchtete Ereignisse, denen solche Kranke oft erliegen. Die Affektionen der Atmungsorgane können sich häufig wiederholen, und die Kranken sind vor allem während der Zeiten stärkeren Blutzerfalls besonders anfällig und gefährdet. Tuberkulose wird hin und wieder beobachtet, doch scheint keine besondere Disposition zu bestehen. Diese Erkrankungen heilen meist gut aus, selten entwickelt sich ein chronischer Katarrh. Gefährdet sind Kinder und Erwachsene in gleicher Weise.

Auch im Magen-Darmkanal finden sich häufig Störungen, die zum Teil wohl in direkter Beziehung zur Anämie stehen. Es findet sich Neigung zu Erbrechen und Durchfällen bei sonst meist vorhandener Obstipation. Appetitlosigkeit, Druck- und Völlegefühl im Magen führen oft zu Gewichtsvermindierungen. Der Magensaft zeigt fast in allen aktiven Fällen eine Herabsetzung der Säurewerte oder sogar eine Anacidität. Diese mit einer Gastritis verbundenen Erscheinungen sind natürlich geeignet, das Krankheitsbild und vor allem die Anämie weiter zu verschlimmern. Doch scheint ein ursächlicher Zusammenhang der Hypo- oder Achlorhydrie mit der Anämie nicht zu bestehen, da auch eine genügende Zufuhr von Salzsäure und Pepsin die Anämie nicht wesentlich zu beeinflussen vermag. Parasiten oder Wurmeier wurden im Stuhl nur selten gefunden, und kommen als Ursache für die Anämie nicht in Frage.

**Milz.** Von besonderem Interesse ist das Verhalten der Milz. Es muß auffallen, daß über die Milzgröße in der Literatur derart voneinander abweichende Angaben vorliegen. So betonen SYDENSTRICKER und Mitarbeiter, HUCK, GRAHAM u. a., daß die Milz bei der S.Z.A. nicht tastbar, ja sogar verkleinert und atrophisch sei. SYDENSTRICKER nimmt vor allem an, daß sie nur vergrößert sei, wenn noch eine andere Krankheit, besonders eine Malaria vorausgegangen sei, wie in einem von ihm beschriebenen Falle. Dagegen berichten auch HAHN und Mitarbeiter über Milzvergrößerungen, ohne daß eine Malaria nachgewiesen werden konnte, ähnlich auch DRYFOOS, JOSEPHS, COOLEY und Mitarbeiter u. a. über Milzvergrößerungen, die auch klinisch nachweisbar waren. Auch in unserem Falle fand sich ein deutlicher Milztumor. HAHN fand in 15% seiner Fälle einen Milztumor, SYDENSTRICKER in einer späteren Arbeit bei 11 von 71 Kranken und WOLLSTEIN und KREIDEL sogar in 13 von 15 Fällen. Auch in die deutsche Literatur haben diese Angaben Eingang gefunden, und LEHNDORFF bringt 1936 in seinem Referat über die Erythroblastenanämie eine Tabelle, aus der hervorzugehen scheint, daß die Milz bei der S.Z.A. stets vergrößert ist, und er schreibt „der Milztumor ist immer sehr groß“. Schon aus dem oben Berichteten geht hervor, daß davon keine Rede sein kann. Die Milzgröße kann bei dem gleichen Kranken starken Schwankungen unterliegen, worauf HAHN und WOLLENSTEIN und KREIDEL u. a. aufmerksam machen, und vor allem findet sich bei fortgeschrittenen Fällen eine hochgradige Atrophie des Organs, dessen Gewicht bei Erwachsenen mitunter nur wenige Gramm betragen kann. Ein Milztumor findet sich dagegen vorwiegend bei Kranken, die erst im Anfangsstadium der S.Z.A. stehen, bei denen es noch nicht zu einer Schrumpfung des Organs gekommen ist. In solchen Fällen wird man die Milz mitunter 2—3 Querfinger breit unterhalb dem Rippenbogen fühlen können,

bei Fortschreiten des Leidens wird sie kleiner und kann sich schließlich dem klinischen Nachweis völlig entziehen.

In engem Zusammenhang mit den Veränderungen der Milz stehen die sehr häufig beobachteten **abdominellen Krisen**, Schmerzanfälle in der linken Bauchseite, meist in der Milzgegend, aber auch manchmal in der Bauchmitte oder der rechten Seite angegeben. Diese Schmerzen haben kolikartigen Charakter, treten plötzlich und mit solcher Intensität auf, daß in einigen Fällen an eine Perforation eines Hohlorgans gedacht und sogar operiert wurde. Die Schmerzen sind oft anhaltend, bei Druck und tiefer Atmung stärker werdend und nachts an Intensität abnehmend. Ihre Dauer mag nur Stunden betragen, oft aber auch Tage anhalten, um langsam wieder zu verschwinden. Dann wieder haben sie den Charakter spastischer Krämpfe, die sich mehrmals am Tage, oft sogar stündlich, wiederholen. Mitunter wird auch eine Ausstrahlung der Schmerzen von der linken Oberbauchseite nach der Lebergegend angegeben. Diese abdominellen Krisen sind meist von Temperaturen bis 39° und 40° begleitet. Gleichzeitig wird eine stärkere Gelbfärbung der Skleren beobachtet. Wie später an Hand pathologisch-anatomischer Befunde gezeigt werden soll, faßt man mit Recht diese Krisen als Symptom von Infarkten der Milz auf. Auch die in unserem Falle beschriebenen heftigen Schmerzen in der linken Oberbauchseite wurden als Erscheinungen eines Milzinfarktes aufgefaßt; interessant war hierbei vor allem, daß bei der Aufnahme die Milz nicht tastbar war und erst nach Abklingen der akuten Erscheinungen wieder unterhalb des Rippenbogens erschien.

Die **Lymphdrüsen** sind bei den meisten Kranken vergrößert, doch können sie zu verschiedenen Zeiten in ihrer Größe variieren. Die Schwellung betrifft vor allem die Hals-, Achsel- und Inguinaldrüsen, die jedoch nicht schmerzhaft sind. Die Sektion zeigt häufig eine diffuse Hyperplasie des Lymphdrüsen-systems, über deren Natur noch keine Klarheit besteht.

In den meisten Fällen ist auch die **Leber** vergrößert und deutlich unterhalb dem Rippenbogen zu tasten. Auch ihre Größe unterliegt Schwankungen. Eine Cirrhose als Folge der S.Z.A. wurde bisher nicht beobachtet.

Eines der hervorstechendsten Symptome ist der in fast allen Fällen vorhandene **Ikterus**, der sich vor allem durch stärkere Gelbfärbung der Skleren bemerkbar macht. Die geringe gelbgrünliche Schattierung unterscheidet sich deutlich von der leicht bräunlichen Naturfarbe der Skleren der Neger. Der Hautikterus ist naturgemäß von der dunklen Pigmentierung verdeckt und mag manchmal bei vorhandener Anämie der Gesichtsfarbe einen grauen Ton verleihen. Der Ikterus wechselt in seiner Intensität entsprechend den Zeiten verminderten oder gesteigerten Blutzerfalls. Im Serum findet sich eine entsprechende Erhöhung des Bilirubinspiegels.

Im Harn findet sich auch etwas Eiweiß und als Zeichen einer Nierenschädigung manchmal auch einige granulierte Zylinder, Leukocyten und Erythrocyten. Im Laufe der Schmerzattacken und in Zeiten gesteigerten Blutzerfalles ist der Urin dunkel gefärbt, braunrot und enthält größere Mengen von Urobilin-körpern, dagegen keine Gallensäure. Während der Remission ist er hell, der Gehalt an Farbstoffen wird geringer. Nicht selten wird auch eine entzündliche Erkrankung an den Nieren beobachtet im Sinne einer LÖHLEINschen Herd-nephritis oder einer diffusen Glomerulonephritis. Beide sind jedoch nur als Sekundärerkrankung aufzufassen.

In der aktiven Phase sind uncharakteristische Fieberattacken mit Temperaturen bis 39 und 40° häufig, die mit gesteigertem Blutzerfall einhergehen und oft durch diesen bedingt oder aber Ausdruck einer interkurrenten Krankheit sind. Auch Nachtschweiße werden öfters beobachtet, die an eine Tuberkulose denken lassen.

#### 4. Hämatologische Untersuchungen.

##### a) Blutbild.

Die Veränderungen der Erythrocyten, von HERRICK zuerst beobachtet, sind noch immer das Hauptsymptom, das für eine Sichelzelle beweisend ist und das ihr den Namen gegeben hat. Dieses Phänomen wird in keinem Falle der latenten oder aktiven Form vermißt.

Während die ersten Beobachter (HERRICK, WASHBURN, COOKE und MEYER) nur an Hand der gefärbten Blutbilder, die bei vorhandener Poikilocytose eine gewisse Anzahl der sichelartigen Erythrocyten zeigten, die Diagnose stellten und HERRICK nur kurz über eine Beobachtung am hängenden Tropfen berichtet, führte EMMEL die systematische Untersuchung des frischen ungefärbten Blutes in der feuchten Kammer ein, die erst den Vorgang der Verwandlung der Diskusform des Erythrocyten zur sog. Sichelzelle der Beobachtung zugänglich machte und die Möglichkeit für ausgehende Laboratoriumsuntersuchungen schuf.

Im Ausstrich findet man bei der Blutuntersuchung eine gewisse Anisocytose, eine Poikilocytose und eine deutliche Polychromasie. Auffallend ist das Auftreten einer wechselnd großen Zahl von kernhaltigen Erythrocyten und Reticulocyten. Die Neutrophilen zeigen eine geringe Vermehrung der Gesamtzahl. Die Zahl der Roten und das Hämoglobin sind vermindert, der Färbeindex meist unter 1, nur selten höher. Die Veränderungen im roten Blutbild unterliegen Schwankungen, sie sind besonders ausgeprägt in Zeiten vermehrter Hämolyse, die von größeren Zahlen von Reticulocyten begleitet sind, und vor allem in schweren Fällen findet sich das Bild einer hochgradigen hypochromen Anämie. Die Sichelzellen finden sich im Ausstrich nur in geringer Zahl und erreichen erst in der feuchten Kammer Zahlen von 90—100%.

Die Anämie tritt im allgemeinen nur bei der aktiven Form der S.Z.A. in Erscheinung und kann in ausgesprochenen Fällen sehr hohe Grade erreichen. In Zeiten der Remission wird sie geringer, es können normale Werte auftreten, um im Laufe einer neuen hämolytischen Krise abermals stärker zu werden. Die Auslösung dieser Blutkrisen erfolgt meist durch eine interkurrente Erkrankung, die oft einen harmlosen Charakter tragen kann. Eine Erkältung, eine Nasen- oder Nebenhöhlenerkrankung, eine Cystitis können bereits Ursache einer Hämolyse sein, eine ernstere fieberhafte Erkrankung kann zu einer bedrohlichen Anämie führen.

Die Zahl der Erythrocyten liegt bei leichten Fällen etwa zwischen 3 bis 4 Millionen, bei mittelschweren Fällen um 2,5 Millionen, bei schweren Fällen kann sie unter 2 Millionen heruntergehen. So beobachtete HAMILTON einmal 1,8 Millionen, COOLEY und Mitarbeiter in einem Falle trotz Milzentfernung 1,2 Millionen, YATER und MOLARI fanden bei einer Frau, die wegen eines Abortus zur Beobachtung kam, anfangs nur 900000 Erythrocyten und DIGGS nur 700000 Rote bei einem dreijährigen Negermädchen, die später wieder auf 3—4 Millionen anstiegen. Auch in unserem Falle ist diese Schwankung der

Erythrocytenwerte deutlich, wenn auch nicht ganz so exzessiv; die Zahlen bewegen sich zwischen 2,1 und 3,8 Millionen während einer längeren Beobachtungszeit. Es ist bemerkenswert, daß selbst Kranke mit so extrem niedrigen Werten von unter 1 Million, wie sie oben angeführt wurden, noch zu Remissionen fähig sind und später wieder fast normale Blutwerte zeigen können.

Der Hämoglobingehalt ist entsprechend der Erythrocytenzahl ebenfalls stärkeren Schwankungen unterworfen, meist erniedrigt, in extremen Fällen können Werte von 10% (YATER und MOLARI) gemessen werden. Auch im

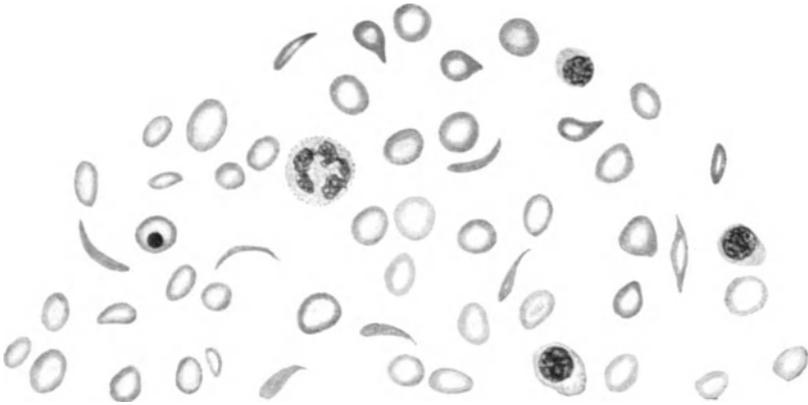


Abb. 3. Schematische Zeichnung eines gefärbten Ausstriches bei Sichelzellenanämie.

gefärbten Präparat ist die Hypochromie der Erythrocyten deutlich, und der Farbeindex ist meist unter 1, er erreicht nur selten Werte über 1.

Es findet sich ferner eine deutliche Anisocytose, die einzelnen Zellen zeigen manchmal auffallende Unterschiede in der Größe. Bilder, wie sie LEHNDORFF für die Erythroblastenanämie veröffentlicht hat, werden nur selten bei fortgeschrittenen Fällen beobachtet.

Von größerer Bedeutung ist die Poikilocytose. Es handelt sich hier um eine für die S.Z.A. charakteristische Formveränderung der Erythrocyten. Neben der bei fast allen Anämien anzutreffenden leichten Veränderlichkeit der Erythrocytenform finden sich jene von HERRICK zuerst beschriebenen eigenartigen in die Länge gezogenen und leicht sichelförmig geschwungenen roten Blutkörperchen (Abb. 3). Meist sind sie etwas intensiver gefärbt als normale Zellen von homogener Struktur, doch sieht man auch bei diesen Formen manchmal eine zentrale Eindellung. Die Zahl der so veränderten Zellen ist gering und beträgt nur gelegentlich mehr als 30%, so daß das mikroskopische Bild den Untersucher sofort auf die S.Z.A. hinweist. Immerhin ist diese Art der Zellveränderung nur in ausgesprochenen Fällen mit größeren Zahlen von Sichelzellen eindeutig, während sie sonst meist übersehen wird oder zu Verwechslungen Anlaß gibt (ellipsoide Formen, Ovalocyten). In unserem Falle finden sich nur spärliche Sichelformen, und Zahlen von 10% waren selten.

Polychromasie und Reticulocyten werden stets vermehrt gefunden. Sie sind Ausdruck stärkerer Blutneubildung und Blutausschüttung im Laufe hämolytischer Blutkrisen. Entsprechend wechselt ihre Menge sehr häufig, doch wird eine gewisse Basophilie einzelner Erythrocyten fast nie vermißt.

Auffallend ist ferner die große Zahl der kernhaltigen Erythrocyten, die ebenfalls in Zeiten des Blutzerfalls in großer Zahl beobachtet werden und in ausgesprochenen Fällen hohe Werte erreichen können. Das Blutbild wird gelegentlich von der großen Zahl der Normoblasten beherrscht, die eine überstürzte Ausschüttung anzeigen und in ihrem Alter gewisse Unterschiede aufweisen. Meist sind es typische Normoblasten, die sich in ihrer Größe von den Normocyten nicht unterscheiden und einen intensiv gefärbten Kern ohne Struktur enthalten. Daneben finden sich auch alle Formen der älteren Zellen mit kleinem Kern, zum Teil zerfallend oder einen oder mehrere JOLLY-Körperchen enthaltend. Andererseits finden sich in manchen Fällen auch jüngere Erythroblasten mit deutlicher Struktur des relativ großen Kernes und vereinzelt auch unreife Formen mit stark basophilem Protoplasma und großem locker strukturierten Kern. Typische Megaloblasten wurden in unserem Falle nicht beobachtet, doch werden sie von HUCK und SYDENSTRICKER erwähnt. Es scheint jedoch fraglich, ob es sich tatsächlich um typische Megaloblasten gehandelt hat oder um Makroblasten besonders unreifer Form. Man wird annehmen müssen, daß Megaloblasten bei der S.Z.A. nicht auftreten.

In den meisten Fällen ist auch das weiße Blutbild an den Veränderungen beteiligt. Die Leukocyten sind vermehrt, vor allem im Verlaufe einer interkurrenten Krankheit. Ein häufiger Wechsel im Befund ist die Regel. Im allgemeinen findet man Zahlen zwischen 10 und 20000, bei mittelschweren Fällen mit Infekten um 30000, in besonders ausgesprochenen Fällen 50000 und darüber. Ein direktes Verhältnis zwischen der Schwere der Anämie und der Leukocytenzahl besteht nicht. Die Erhöhung der Leukocytenwerte weist lediglich auf die bestehende Irritation des leukopoetischen Systems hin mit gesteigerter Reaktionsbereitschaft auf unspezifische Reize. Ebenso ist auch das Auftreten von jugendlichen Leukocyten, Myelocyten und Myeloblasten zu bewerten, die von vielen Autoren erwähnt werden und die auch wir gelegentlich beobachten konnten. SYDENSTRICKER findet dagegen eine scharfe Rechtsverschiebung mit außergewöhnlich starker Segmentierung der Kerne und Kernaussprossungen, die wir nicht beobachteten. Von manchen Autoren wird eine gewisse Eosinophilie angegeben, so von COOK und MEYER 26%, doch sind solche Zahlen als Ausnahmen zu betrachten und zeigen keine Beziehungen zur Schwere der Erkrankung. Die Lymphocyten sind im allgemeinen nicht vermehrt, nur gelegentlich findet sich eine geringe Lymphocytose. In unserem Falle bestand meist eine Leukocytose von 10—18000, und nur selten fand sich eine Lymphocytose von 40—48%. Die Zahl der Eosinophilen betrug nicht mehr als 1—3%.

Zusammenfassend kann man sagen, daß das weiße Blutbild keine für die S.Z.A. charakteristischen Veränderungen aufweist.

Resistenzbestimmungen der Erythrocyten wurden bereits von MASON 1922 angestellt, um einen hämolytischen Ikterus auszuschließen. Er fand den Beginn der Hämolyse bei 0,3 und vollständige Hämolyse bei 0,18 und nimmt an, daß die Sichelzellen weniger widerstandsfähig seien als normale Zellen. SYDENSTRICKER fand normale Werte, niemals oberhalb 0,46, vollständig meist um 0,26 bis 0,22. GRAHAM fand Hämolyse zwischen 0,34 bis 0,16. Ähnliche Werte geben COOLEY und LEE, HAHN und BIERMANN u. a. an, die trotz vermehrter Resistenz anfangs einen hämolytischen Ikterus annahmen. Auch die späteren Nachuntersucher fanden normale Werte oder sogar eine Erhöhung der Resistenz.

Blutungs- und Gerinnungszeiten sind normal, und auch die Thrombocytenzahlen bewegen sich innerhalb der Norm.

Das Serum ist vor allem in Zeiten gesteigerten Blutzerfalls stärker gefärbt. Es ist gelb bis bräunlich und zeigt eine Vermehrung des Bilirubins. Die indirekte Reaktion nach VAN DEN BERGH ist stets positiv, und man findet bis 10 Einheiten und darüber.

Bei der Untersuchung des Hämoglobin-Spektrums konnten wir bei mehrfacher Beobachtung keine Abweichung von der Norm feststellen.

Im Verlaufe der Krankheit kommt es zu häufigen hämolytischen Krisen mit gesteigertem Zerfall der roten Blutzellen und Auftreten eines Ikterus der Skleren. Im Harn, der dunkler gefärbt ist, ist der Gehalt an Urobilin und Urobilinogen stark vermehrt. Es folgt ein Sturz der Erythrocytenzahl mit oft hochgradiger Anämie, begleitet und gefolgt von einer starken Blutneubildung und Ausschwemmung von großen Mengen Reticulocyten und vor allem sehr zahlreichen Normoblasten. In unserem Falle konnten wir bis 22 Normoblasten auf 100 Leukocyten zählen oder 4400 im Kubikmillimeter. Von anderen Autoren werden noch höhere Zahlen angegeben. So fand DRYFOOS 260 Normoblasten auf 100 Leukocyten bzw. 37000 im Kubikmillimeter, GRAHAM sogar bei 28—53000 Leukocyten 24—150 Normoblasten auf 100 weiße. Die Zahl der Normoblasten wechselt sehr schnell, fast täglich findet man andere Zahlen, doch läßt sich bei längerer Beobachtung manchmal ein deutlicher Rhythmus feststellen mit Anschwellen der Zahl der Normoblasten und wieder Zurückgehen auf niedrige Werte oder völliges Verschwinden. So konnten wir mehrere aufeinanderfolgende Normoblastenkrisen beobachten, die jedesmal etwa 8 Tage nach Beginn ihren Höhepunkt erreichten, um im Laufe von weiteren 8 Tagen wieder zur Norm oder doch ganz niedrigen Werten abzusinken. Bezeichnend ist die stärkere Ausscheidung von Urobilin und Urobilinogen in diesen Tagen, während die Blutwerte nur unwesentlich absanken. Die hämolytische Krise konnte also durch ein noch funktionstüchtiges Knochenmark kompensiert werden. In anderen Fällen, besonders mit stärkerem Blutzerfall, sinken die Werte erheblich ab, und die langsame Remission wird eingeleitet durch das Auftreten der Reticulocyten- und Normoblastenschauer im Blut.

Die Frage nach dem Zusammenhang der Sichelbildung und dem Auftreten der Anämie und der hämolytischen Krisen wurde von verschiedenen Autoren diskutiert, die zur Klärung verschiedene Beobachtungen heranzogen.

So nimmt EMMEL an, daß große Lymphocyten oder Monocyten die roten Blutkörperchen phagocytieren, da er Erythrocytenbruchstücke in diesen Zellen fand. Auch HUCK findet im Ausstrich phagocytierende Monocyten, deren Herkunft er in die Leber oder die Milz verlegt, und SYDENSTRICKER hat Phagocytose oft und vor allem während eines Rückfalles beobachten können, wobei die Menge der phagocytierenden Zellen täglich wechselte. Diese Autoren nehmen an, daß die Sichelzellen leichter phagocytiert werden, während HAHN in diesen Befunden keinen Beweis für diese Annahme erblickt. Wir haben ebensowenig wie GRAHAM eine Phagocytose beobachtet. Es erscheint uns mindestens fraglich, ob man die immerhin relativ seltene Phagocytose für die Anämie verantwortlich machen kann. Wichtiger ist hier sicher ein zeitweilig auftretender gesteigerter Blutzerfall, wobei es möglich ist, daß die Sichelzellen irgendwelchen nicht bekannten hämolytischen Einflüssen gegenüber weniger

widerstandsfähig sind als normale Zellen. Hierfür spricht eine Beobachtung von COLLEY und LEE, die berichten, daß Sichelzellen im Brutschrank leichter hämolysieren als normale, dagegen ist, wie bereits erwähnt, die Resistenz gegenüber hypotonischen Salzlösungen nicht vermindert, sondern in manchen Fällen sogar vermehrt.

Auch der Abbau der Erythrocyten von S.Z.A.-Patienten oder Latenten ist nicht wesentlich beschleunigt. SYDENSTRICKER transfundierte 200 ccm Blut einer latenten Anämie in einen normalen Menschen, ohne daß eine Hämoglobinurie auftrat, und er konnte noch 23 Tage nach der Übertragung 9<sup>0</sup>/<sub>00</sub> Sichelzellen nachweisen, ein Befund, der gegen einen schnelleren Untergang dieser Zellen spricht.

#### b) Untersuchungen in der feuchten Kammer.

Das auffallendste Phänomen ist das Auftreten der Sichelzellen im gefärbten Ausstrich und vor allem aber die bizarre Formänderung der Erythrocyten in der feuchten Kammer. Nachdem HERRICH 1910 über eine Beobachtung am hängenden Tropfen berichtete, wurde diese Untersuchungsmethode 1917 von EMMEL bei der S.Z.A. ausgebaut, der auch als erster den Vorgang der Formveränderung der Roten beschrieb bei einem Falle, den COOKE und MEYER 1915 veröffentlichten.

Bei der Feucht-Kammeruntersuchung geht man im allgemeinen so vor, daß man auf einen Objektträger einen kleinen Tropfen Blut bringt, den man vorher mit NaCl- oder Citratlösung verdünnen kann. Diesen Tropfen bedeckt man mit einem Deckglas, dessen Rand man zur Verhinderung des Eintrocknens mit Vaseline abdichtet. Diese Blutkultur wird möglichst steril angelegt, wenn man sie über längere Zeit beobachten will. Sie wird bei Zimmertemperatur oder im Brutschrank bei 37° aufbewahrt und in verschiedenen Zeitabständen kontrolliert. Auf diese Weise gelingt es leicht, die Veränderungen der Erythrocytenform zu beobachten.

Nach EMMEL ist der Vorgang der Sichelbildung etwa folgendermaßen: Bei der Sichelbildung haben die roten Blutkörperchen eine strukturelle Veränderung erfahren, derart daß die Eindellung nicht mehr in der Mitte der bikonkaven Scheibe liegt, sondern an den Rand der Scheibe rückt. Entsprechend sammelt sich der Inhalt in Form einer Anschwellung an der anderen Seite, deren Ausläufer sich in der viel dünneren membranösen Seite vereinen. Durch Zurückziehung der dünnen Membran wird die randständige Anschwellung länglich und nimmt die Form eines geschwungenen Stabes an, dessen beide Enden sich weiter voneinander entfernen und oft lange Ausläufer zeigen. EMMEL fand alle Übergänge dieses Vorganges, die er durch Zeichnungen erläuterte. Auch HAHN gibt eine ähnliche Beschreibung seiner Beobachtungen: Zuerst bemerkt man eine Veränderung der Lichtbrechung, dann tritt eine fleckige dunkle Partie an einer Randstelle auf, die sich in radiärer Linie über die Zellscheibe ausbreitet. Mit dem Dunklerwerden dieser Stelle wird die gegenüberliegende Seite dünner und weniger gut sichtbar. Die Biegung der dunklen Seite wird geringer, sie wird zu einem Halbmond, in dessen beiden Spitzen die verdünnte andere Hälfte eingespannt ist. Beim Fortschreiten dieses Prozesses werden die Enden länger, die verdünnte Seite wird konkav, und es treten mehrere scharfe Fortsätze an der konvexen Seite auf.

Nach unserer Beobachtung stellt sich der Vorgang zum Teil etwas anders dar (Abb. 4—9). Im Gegensatz zu EMMEL und HAHN konnten wir nicht beobachten, daß die zentrale Eindellung der Erythrocyten nach dem Rande wandert, vielmehr konnten wir immer wieder sehen, daß ein Teil der roten Zellen anfangs an Größe etwas zunahm, sich ausbreitete und überhaupt die Eindellung verlor. Man hatte den Eindruck, als ob die Zellmembran ihre Spannung verloren hätte und die Zelle auseinander liefe wie ein Wachstropfen auf heißer Unterlage. Während

anfangs die runde Umgrenzung erhalten bleibt, wird der Rand bald unregelmäßig, es bilden sich kleine Buchten und Fortsätze, die mit Pseudopodien verglichen werden können. Die Fortsätze ziehen sich weiter in die Länge, es kommt zu einem sternförmigen flachen Gebilde, dessen Spitzen verschiedene Länge haben. Bei einem Teil der so veränderten Zellen kann sich der Rand etwas aufbiegen oder einrollen, es entstehen glockenförmige oder pilzhutähnliche Gebilde mit ausgezogenen Randzacken; oder sie nehmen Formen an, die man mit einem in der Hand zerknüllten Blatt Papier vergleichen



Abb. 4. Photographie eines Feucht-Kammerpräparates 2 Std. nach Entnahme und Aufbewahrung im Brutschrank bei 37°. (Vergr. 1000×).

könnte. Ein großer Teil der Zellen faltet sich mehr in einer Richtung zusammen, wobei die in der Längsachse liegenden Spitzen sich auffallend in die Länge ziehen und sich zu haarfeinen Ausläufern umbilden, die oft den Durchmesser eines normalen Erythrocyten um ein Mehrfaches an Länge übertreffen. Bei diesen Formen besteht allerdings häufig eine gewisse Ähnlichkeit mit einer Sichel, während man im allgemeinen mehr den Eindruck sternförmiger verbogener Gebilde bekommt. Durch das Zusammenfallen der ausgezogenen Scheiben kann wohl auch der Eindruck entstehen, daß der Zellinhalt an den Rand gedrängt sei, während auf der anderen Seite nur noch eine dünne Membran zurückbleibt, wie es EMMEL und HAHN beschrieben hatten.

Das Wesentliche des beschriebenen Vorgangs in der feuchten Kammer liegt nach unserer Ansicht in folgendem: Unter bestimmten Bedingungen verliert der Erythrocyt die Fähigkeit, die normale Scheibenform beizubehalten, er breitet sich zu einer außerordentlich dünnen Membran aus, deren Rand zahlreiche verschieden lange Ausläufer zeigt. Die so veränderte Zelle faltet

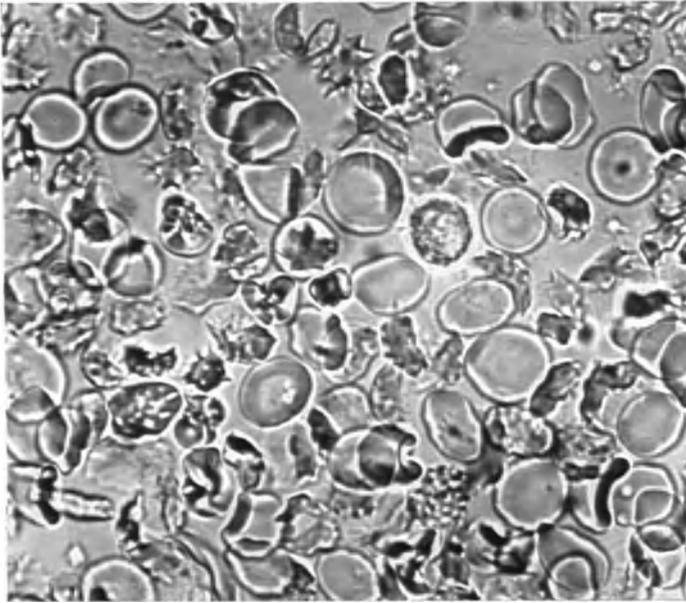


Abb. 5. Desgl. nach 3 Std. Etwa 60% aller Zellen sind bereits verändert, der Zelldurchmesser der Diskusformen hat anscheinend etwas zugenommen. Vorwiegend Knitter- und Stechapfelformen. Einzelne Zellen sind ausgebreitet und zeigen Randzacken.

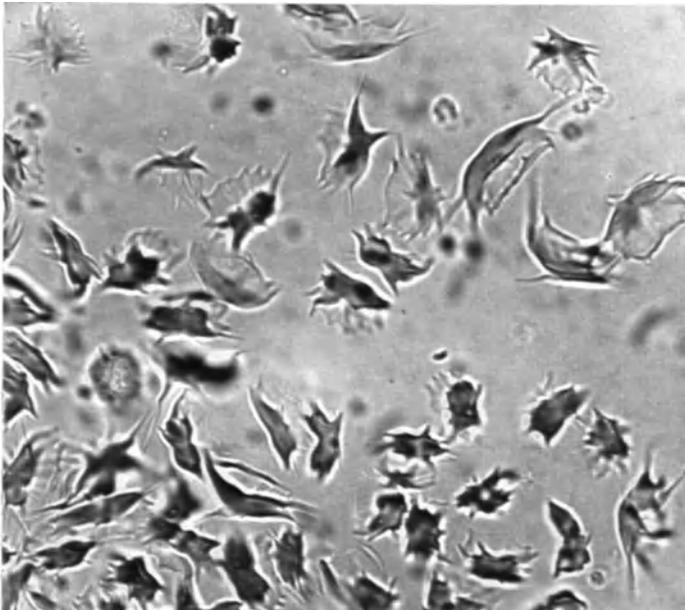


Abb. 6.

sich in verschiedener Weise zusammen, so daß unter anderem auch häufiger die bezeichnende Sichelform entsteht.

Die Umwandlung der Erythrocyten von der normalen bikonkaven Diskusform zur flachen Stern- und Sichelform geht im Laufe von einigen Stunden

bis 24 Stunden vor sich, wobei die einzelnen Zellen mehr oder weniger widerstandsfähig gegen den auslösenden Faktor erscheinen. Kurz nach Anfertigung einer Blutkultur sieht man noch keine Veränderungen im mikroskopischen Bild. Nach etwa zwei Stunden waren in unserem Falle etwa 30% der Zellen bereits deformiert; die Mikrophotographie (Abb. 4) zeigt deutlich die beginnende

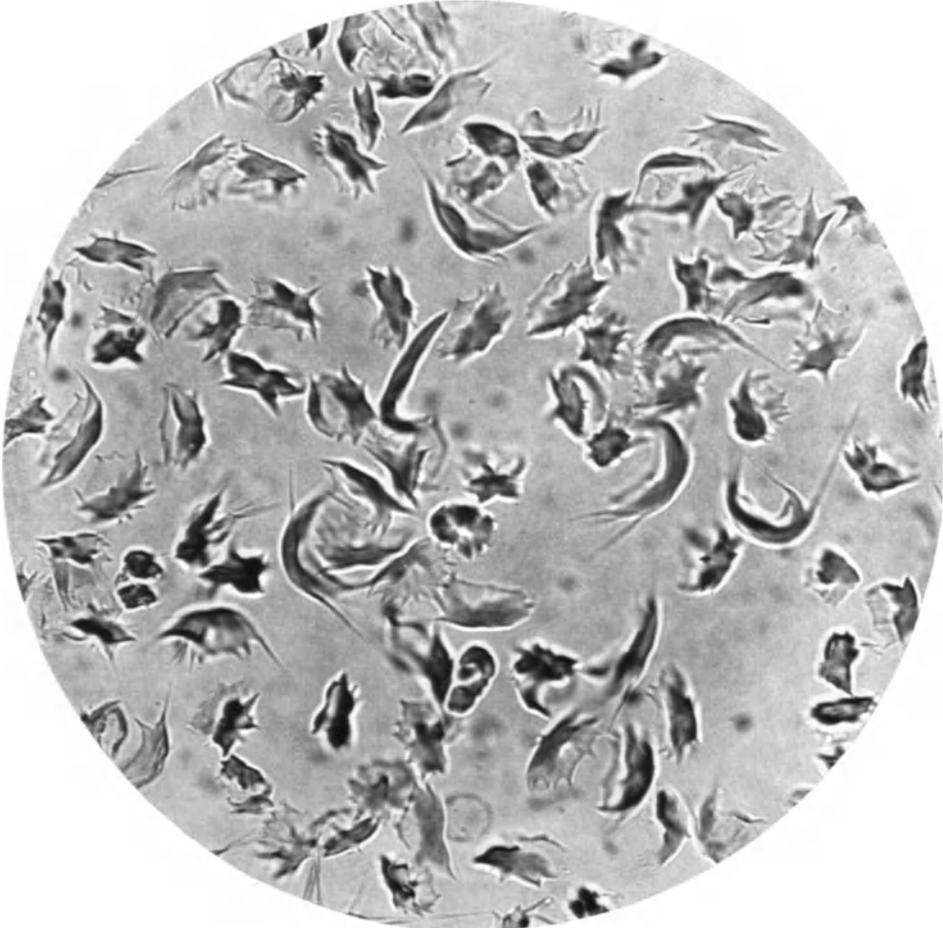


Abb. 7.

Abb. 6 u. 7. Desgl. nach 24 Std. Alle Zellen sind verändert. Deutliche Sichelformen mit lang ausgezogenen Fortsätzen, Stern- und Faltformen. Einrollung des Randes der zu feinsten Membranen ausgebreiteten Zellen.

Ausbreitung einzelner Zellen, die unregelmäßige Begrenzung des Randes als erste Formänderung und schon zahlreiche Knitterformen mit Einrollung des Randes. Nach 3 Stunden sind bereits über 50% der Erythrocyten verändert (Abb. 5). Man erkennt deutlich das Auftreten von Fortsätzen und findet stern- und stechapfelartige Figuren. Nach 24 Stunden sind praktisch alle Zellen verändert. Auf den beiden Abb. 6 und 7 finden sich keine normalen Zellen mehr. Einige Erythrocyten zeigen besonders deutlich die Größenzunahme und Ausbreitung des Protoplasma, das jetzt äußerst dünn ist, am Rande feine, zum Teil sehr lange Fortsätze zeigt und im allgemeinen eingerollt, gefaltet oder

geknittert ist. Auch die Sichelform ist deutlich zu erkennen, die der Veränderung den Namen gab.

Läßt man die Blutkulturen längere Zeit stehen, so verändert sich das Bild erst im Laufe von mehreren Tagen: langsam werden die Zellen kleiner, runden sich wieder etwas ab, verlieren ihre Fortsätze und bieten nach einiger Zeit wieder die runde Scheibenform. Die Abb. 8 zeigt eine Blutkultur nach 7 Tagen, das Bild hat sich jetzt wesentlich geändert, aber man erkennt noch immer die

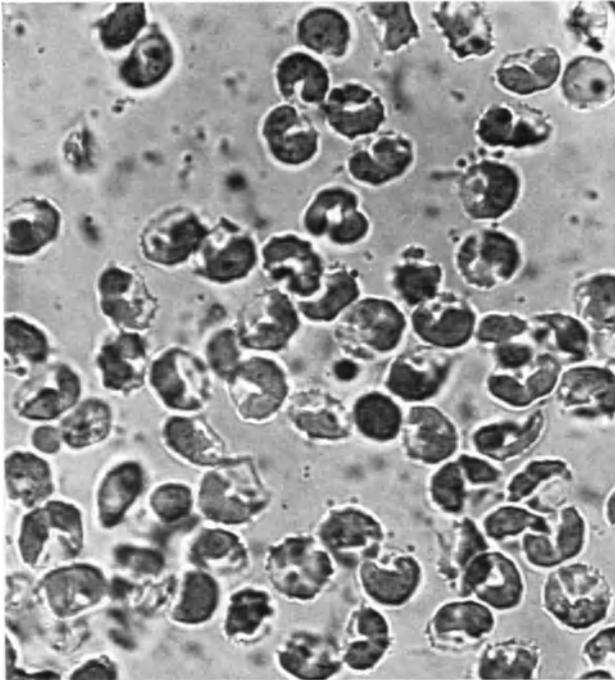


Abb. 8. Desgl. 7 Tage nach Entnahme. Rückbildung zu Rundformen. Auszackung des Randes und Glockenform noch angedeutet.

merkwürdige Glockenform als Endstadium der Einrollung des Zellrandes, auch Andeutungen von Fortsätzen sind noch vorhanden. Nach 9 Tagen (Abb. 9) ist die Rückbildung fast vollendet, die Mehrzahl der Zellen zeigt Rundformen von verschiedener Größe ohne Eindellung oder Fortsätze. Diese Beobachtung stimmt mit dem Bericht der anderen Autoren überein, die ebenfalls nach 1—2 Wochen die Rückbildung zu Rundformen beobachten konnten, die in einigen Fällen erst nach mehreren Wochen erfolgte (HUCK).

Die Zahl der veränderten Zellen nach Ablauf einer bestimmten

Zeit ist bei den einzelnen Fällen verschieden, und auch beim gleichen Kranken können zu verschiedenen Zeiten größere Unterschiede beobachtet werden. Diese Befunde gaben Anlaß, die Zahl der veränderten Zellen in einer Zeiteinheit als Ausdruck der Schwere der Erkrankung zu wählen. So schreibt HUCK, daß in den symptomlosen, also latenten Fällen nach 24 Stunden nur etwa 25% Sichelzellen auftreten, in milden Formen bis 75 und in schweren Fällen bis 100%. Diese Einteilung wird man jedoch nicht in allen Fällen aufrechterhalten können. Der von uns beschriebene Fall ist dem klinischen Bilde nach ein mittelschwerer Fall, zeigt aber nach 24 Stunden 100% Sichelung. In anderen Fällen, die als schwer bezeichnet wurden (HAHN und Mitarbeiter), treten Sichelzellen erst nach 24 Stunden auf, und 4 latente Fälle zeigen schon nach wenigen Stunden einen sehr großen Hundertsatz an veränderten Zellen. Man wird daher COOLEY und LEE und DIGGS beipflichten, die sich nicht überzeugen konnten, daß zwischen symptomloser und aktiver S.Z.A. in der Blutkultur eine eindeutige Unterscheidung getroffen werden könnte. Sie fanden bei dem gleichen Patienten

bei mehrfacher Untersuchung deutliche Unterschiede in der Zahl der Sichelzellen (desgl. GRAHAM, BRANDAU usw.). Immerhin läßt sich häufig beobachten, daß latente Formen geringere Zahlen von Sichelzellen aufweisen als aktive.

Durch die Einführung der Blutkulturen als wichtigste Untersuchungsmethode konnte das Phänomen der Sichelbildung durch eine große Zahl von Experimenten genauer untersucht werden. Es sind vor allem folgende Fragen, die besonderes Interesse beanspruchen und deren Lösung durch diese Untersuchungen gefördert

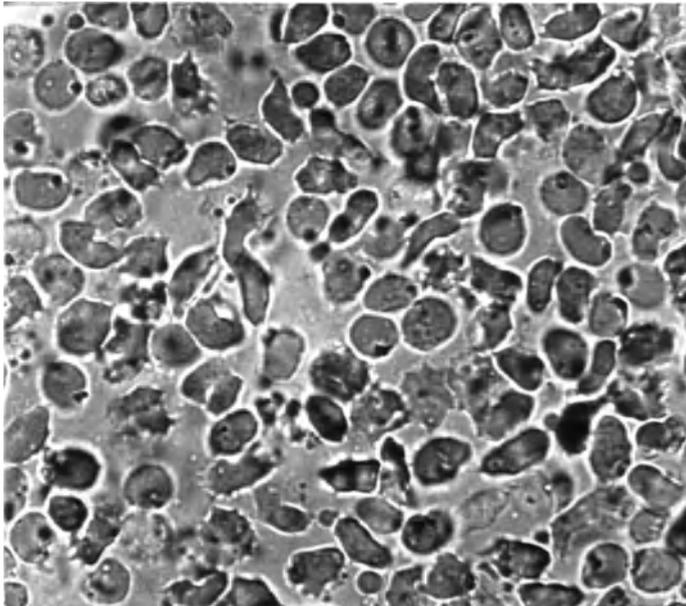


Abb. 9. Desgl. nach 9 Tagen. Rückbildung zur Rundscheibe fast vollendet. Verunreinigung durch Vaselinetropfchen.

wurde: Die Ursache der Veränderung der Erythrocyten, weiter die Bedingungen, unter denen es zur Sichelung kommt, und endlich der Zusammenhang zwischen Zellveränderung und Auftreten der Anämie.

Aus dem Gesagten geht hervor, daß die roten Blutkörperchen im strömenden Blut anscheinend die normale Scheibenform beibehalten und erst unter bestimmten Bedingungen der Veränderung unterworfen werden. Die Sichelform ist, wie auch aus den später angeführten histologischen Untersuchungen hervorgeht, also nicht im Knochenmark vorgebildet, sondern die Erythrocyten nehmen diese Form erst später an. Die Ursache für diese Veränderungen scheint nun mit Sicherheit in der roten Blutzelle zu liegen und nicht in dem umgebenden Medium; in diesem sind nur die auslösenden Faktoren zu suchen, wie aus zahlreichen Versuchen hervorgeht.

Werden die Erythrocyten eines S.Z.A.-Patienten in physiologischer NaCl-Lösung gewaschen und in das Serum eines gesunden Menschen ohne Sichelbildung gebracht, so tritt ebenfalls die Sichelform auf (SYDENSTRICKER, HUCK, HEIN, McCALLA und THORNE). Das gleiche tritt ein, wenn das Serum eines anderen S.Z.A.-Kranken oder eines an anderer Krankheit Leidenden verwendet wird.

Werden umgekehrt Erythrocyten eines normalen und gesunden Menschen in das Serum eines S.Z.A.-Kranken gebracht, so tritt keine Sichelung auf (SYDENSTRICKER, HUCK, COOLEY und Mitarbeiter).

Die Inaktivierung des Serums durch Hitze hat keinen Einfluß auf die Sichelbildung (SYDENSTRICKER).

Serum ist nicht notwendig für das Auftreten der Sichelzellen. Diese bilden sich auch, wenn Patienten-Erythrocyten gewaschen und in NaCl-Lösung gehalten werden (HUCK, HAHN).

Bedingungen und auslösende Faktoren. Die Temperatur hat auf die Sichelbildung in vitro einen deutlichen Einfluß. Sie wird durch Kälte gehemmt und durch Hitze sehr beschleunigt (SYDENSTRICKER).

Das Licht beeinflusst die Sichelung nicht. HUCK findet keinen Unterschied bei Aufbewahrung der Kulturen im Hellen oder Dunkeln. Dagegen fand er eine Rückbildung zur Diskusform im Dunkeln schon nach 2 Tagen, während im Hellen dieser Vorgang 3 Tage bis 4 Wochen benötigte. Hier scheinen jedoch große individuelle Unterschiede vorhanden zu sein, wir fanden in unserem Falle eine Rückbildung erst nach etwa 9 Tagen bei Aufbewahrung der Kulturen im dunklen Brutschrank, was mit den Befunden anderer Autoren übereinstimmt (s. oben).

Zugabe von gerinnungshemmenden oder Verdünnungsflüssigkeiten hat keinen Einfluß auf die Sichelbildung, wie Untersuchungen von HUCK mit 1,25%iger Citratlösung, isotonischer Salzlösung, physiologischer NaCl- und Oxalatlösung zeigten.

Galle- und gallenfarbstoffhaltiges Serum beschleunigt nach SYDENSTRICKER die Sichelbildung, ebenso Na-, Glykocholat in sehr starken Verdünnungen. Im Gegensatz zu diesen Befunden konnten HEIN, MC CALLA und THORNE keine Beschleunigung durch ein Serum mit Ikterusindex von 70 beobachten, während sie ebenfalls eine Beschleunigung durch Na-Glykocholat feststellten.

Die wichtigsten Untersuchungen über auslösende Faktoren der Sichelbildung stammen von HAHN und GILLESPIE aus dem Jahre 1927, die vor allem von der Voraussetzung ausgehen, daß durch die Wirkung des Stoffwechsels ein hervorragender Einfluß auf die Formänderung der Roten ausgeübt werde. Ihre Untersuchungen seien etwas ausführlicher mitgeteilt.

Durch eine einfache Anordnung gelang es ihnen, den Einfluß verschiedener Gase auf die Bildung von Sichelformen im Mikroskop zu beobachten. An der Decke einer Glaskammer wird das zu untersuchende Blut in Form eines hängenden Tropfens angebracht. Zwei seitliche Rohransätze dienen zur Zu- und Abfuhr des Gases, ein Dreiwegehahn am zuführenden Rohr gestattet abwechselnde Prüfung verschiedener Gase. Untersucht wurden folgende Gase in reiner Form: Kohlendioxyd, Kohlenoxyd, Stickoxyd, Wasserstoff, Sauerstoff, Stickstoff und Äthylen. Sichelbildung trat auf bei Kohlendioxyd in weniger als 2 Minuten, bei Stickoxyd und Wasserstoff in 2—5 Minuten, bei Äthylen war sie inkonstant, bei Stickstoff und Kohlenoxyd trat keine Sichelung auf, und bei Sauerstoff wandelten sich die Sichelzellen sofort in normale Diskusform zurück. Das gleiche trat ein durch Kohlenoxyd, wenn zuvor durch CO<sub>2</sub> eine Sichelung erzeugt wurde.

HAHN und GILLESPIE kommen auf Grund dieser Befunde zu dem Schluß, daß die drei ersten eine Sichelung bewirkenden Gase das Fehlen von chemisch wirksamem Sauerstoff gemeinsam haben, ihre Wirkung beruht also auf einer O<sub>2</sub>-Asphyxie. Die Sichelung sei ein reversibler Vorgang, abhängig von der

Sauerstoffspannung des Mediums. Da CO und O<sub>2</sub> feste Verbindungen mit dem Hämoglobin eingehen, sei die Sichelung abhängig von freiem oder gebundenem Hämoglobin. Bei gebundenem Hämoglobin (O<sub>2</sub> und CO) sei die Diskusform stabil, bei ungebundenem Hämoglobin die Sichelform. Bei einem Gasgemisch von O<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub> dürfen zur Stabilisierung der Sichelform höchstens 6% O<sub>2</sub> vorhanden sein.

Der Einfluß der H-Ionenkonzentration schien diesen Autoren ebenfalls von Bedeutung, und sie fanden bei ihren Versuchen, daß die Sichelung besonders leicht auftrat, wenn p<sub>H</sub> kleiner als 7,4 war. Eine Aufschwemmung roter Blutkörperchen in einer Pufferlösung mit einem p<sub>H</sub> von 6,8 wurde den Gasen ausgesetzt, die zuvor keine Sichelung bewirkten; es trat jetzt schon nach 5 Minuten eine Sichelbildung auf. Dagegen fanden sie keinen Einfluß des osmotischen Druckes bei Variierung der Konzentration der Suspensionsflüssigkeit.

Die interessanten Untersuchungen von HAHN und GILLESPIE können auch zur Erklärung einiger widersprechender Befunde anderer Autoren herangezogen werden. So fanden COOLEY und Mitarbeiter, GRAHAM, SYDENSTRICKER, JOSEPHS u. a. im Gegensatz zu HUCK und HAHN, daß mehrmals gewaschene Erythrocyten von S.Z.A.-Patienten keine Sichelung mehr zeigen. Dies scheint auf einer starken Sauerstoffübersättigung der Erythrocyten und des Mediums zu beruhen. Jedenfalls wird die Ansicht JOSEPHS', daß eine unbekannt Substanz als Ursache der Sichelung durch Waschungen entfernt worden sei, durch weitere Versuche HAHNS widerlegt, der nach zehnmaliger Waschung der Erythrocyten bei Einwirkung von CO<sub>2</sub> jedesmal sofort eine Sichelbildung beobachten konnte.

Die Frage, ob die Sichelbildung ein Kunstprodukt sei und daher nur in vitro zustande komme, ist schwer zu beurteilen. Immerhin erscheint es zweifelhaft, daß Sichelzellen in größerer Menge im strömenden Blut auftreten, da zur entsprechenden Sauerstoffverarmung in vivo so exzessive Grade notwendig sind, daß ein schädigender Einfluß auf alle Körpergewebe erwartet werden muß. Hierher gehört eine Mitteilung HAHNS, der gefärbte Blutausrüche vor und nach einer Strangulation des Armes bis zur Cyanose untersuchte, aber keinen Unterschied fand in der Zahl der sichelförmigen Zellen.

## 5. Pathologische Anatomie.

Über die anatomischen und histologischen Veränderungen bei der S.Z.A. liegen eine Reihe von Ergebnissen vor, die auf den Untersuchungen, vor allen Dingen SYDENSTRICKERS und Mitarbeiter, GRAHAM, WOLLSTEIN und KREIDEL, YATER und MOLARI, DIGGS u. a. beruhen, die Sektionsergebnisse mitteilten oder auch über Untersuchungen an exstirpierten Milzen berichteten. Vorweg sei gesagt, daß auch die pathologische Anatomie bisher nur wenig zur Klärung des Krankheitsbildes und des Sichelphänomens beitragen konnte.

Vor allem interessieren Veränderungen an Milz und Knochenmark, deren Funktion und Struktur bei Blutkrankheiten in erster Linie gestört sind. Die Veränderungen an anderen Organen sind im allgemeinen nur gering und vorwiegend sekundärer Natur.

Das Knochenmark ist makroskopisch meist hochrot und oft stark vermehrt. Das Fettgewebe in diesen Fällen vermindert. Mikroskopisch zeigt das Mark im Schnitt eine mehr oder minder hochgradige Steigerung der Erythropoese, und es finden sich dicht gelagert in Inseln oder Nestern rote Blutzellen

verschiedenen Alters in vermehrter Zahl, vor allem auch sehr reichlich kernhaltige Erythrocyten in allen Stadien der Entwicklung.

Über Knochenmarksuntersuchungen am Lebenden durch Sternalpunktion liegen bisher noch keine Mitteilungen vor, dagegen konnte SYDENSTRICKER den Ausstrich des Knochenmarks einer Leiche 2 Stunden nach dem Tode untersuchen. Er findet ähnlich wie im Blutausstrich zahlreiche Sichelzellen, eine starke Polychromasie und sehr viele kernhaltige Erythrocyten verschiedener Größe und unterschiedlicher Kerndichte. Solche Erythroblasten zeigten manchmal die längliche Sichelform, andere sind filiform ausgezogen, und ihre Länge beträgt oft das 10—20fache der Breite, bis zu 40  $\mu$ . Ähnliche Bilder fand er auch in Schnittpräparaten. Die Zellen zeigen sehr unregelmäßige Form und variieren in Größe und Alter. Normale Zellen fand er in etwa 60%.

Auch das weiße Knochenmarksbild zeigt eine deutliche Aktivierung mit vielen Myelocyten und Myeloblasten und gelegentlichen Mitosen, Eosinophilen in gewöhnlicher Zahl, Megacaryocyten vermehrt. PILOT beobachtete im Schnitt Phagocytose durch Makrophagen, die Zelltrümmer von Erythrocyten enthielten. Gelbes bis braunschwarzes Pigment wurde häufig gefunden, es lag extracellulär oder auch in großen mononukleären Zellen. An einigen Stellen konnte GRAHAM umschriebene Marknekrosen beobachten, die von lockerem Granulationsgewebe ersetzt wurden.

Das Auftreten von Sichelzellen im histologischen Präparat ist, wie GRAHAM nachweisen konnte, abhängig von der Art der Fixierungsflüssigkeit. Formolfixierung führt zur Sichelung, während bei der ZENKER-Fixierung keine Sichelbildung im Gewebe auftritt. GRAHAM hält diese Lösung für besser geeignet zur Zelldarstellung und glaubt, daß Sichelzellen im fixierten Gewebe Kunstprodukte seien, hervorgerufen durch chemisch-physikalische Vorgänge bei der Fixierung. Wahrscheinlich werden aber, wie aus den angeführten Arbeiten HAHNS hervorgeht, vorwiegend Verschiebungen in der Sauerstoffspannung die Ursache für das Auftreten der Sichelzellen bei der Fixierung sein.

Das Knochenmark zeigt also auch bei der S.Z.A. alle Zeichen einer intensiven Aktivierung des erythropoetischen Apparates, in geringerem Maße auch der Leukopoese. Es besteht eine weitgehende Übereinstimmung des Knochenmarkbildes mit den Beobachtungen beim hämolytischen Ikterus, der perniziösen Anämie, der Erythroblastenanämie usw. Auch eine chronische Infektion oder toxische Schädigung kann ähnliche Bilder hervorrufen.

**Milz.** Aus der Beschreibung des klinischen Bildes ging schon hervor, daß die Milz in ihrer Größe wesentlichen Schwankungen unterworfen ist. Dies wird auch durch die Ergebnisse der pathologischen Anatomie besonders deutlich, die sich auf die Befunde bei zahlreichen operativ entfernten Milzen und auf eine größere Zahl von Sektionen stützt. Man kann in den vorliegenden Berichten (eigenes Material steht nicht zur Verfügung) immer wieder die Beobachtung machen, daß in den Frühstadien der Krankheit, also vor allem in den ersten Lebensjahren, eine Vergrößerung der Milz gefunden wird, die im weiteren Verlauf zurückgeht und schließlich einer hochgradigen Atrophie Platz machen kann. Nicht alle Fälle erreichen das atrophische Stadium, vor allem die latenten Fälle können auch im Alter noch einen Milztumor oder ein normales Organ zeigen.

Ein Vergleich der in der Literatur dargelegten Befunde ergibt etwa folgendes Bild: Die Milzvergrößerung, die vor allem durch die Splenektomie der Unter-

suchung zugänglich wurde, kann das 3—4fache des Durchschnittsgewichtes erreichen (SYDENSTRICKER 460 g, HAHN und Mitarbeiter, DIGGS u. a.). In diesem Stadium ist das Organ von fester Konsistenz, der Rand ist ab und zu eingekerbt, die Kapsel ist straff und oft grauweiß verdickt. Auf dem Durchschnitt ist die Farbe dunkelrot, Trabekel und Follikel sind wenig deutlich und von der vermehrten Pulpa überdeckt. Mikroskopisch: das Bild einer starken Hyperämie oder Stauung, ausgehend vom arteriellen System; das Pulporeticulum ist mit Blut überfüllt, die Venensinus sind eng und scheinen in manchen Fällen kollabiert. Tritt eine zentrale oder portale Hyperämie hinzu, so werden auch die Venensinus aufgefüllt. Dieser Zustand ist rückbildungsfähig und drückt sich durch starke Schwankungen der Milzgröße aus. Die Trabekel sind weit auseinandergedrängt, die Lymphfollikel sind klein und spärlich, zellarm und scheinen durch die Blutmasse des Reticulums zusammengedrückt. Schreitet der Prozeß weiter fort, so kann es zu Vorgängen kommen, die von den verschiedenen Autoren als Blutungen oder Hämorrhagien bezeichnet werden (DIGGS, SYDENSTRICKER, GRAHAM, PILOT usw.). Wahrscheinlich infolge rascher arterieller Drucksteigerungen kommt es zu Zerreißen von Pulpakammer- und Gefäßwänden und zu Austritt größerer Blutmengen, die im mikroskopischen Bild als „Blutseen“ imponieren. Der Ort ihres Auftretens ist naturgemäß im Bereich der Kapsel- und der Trabekelarterien, in deren Adventitia zahlreiche Capillaren liegen, in Umgebung der Lymphknoten und im Gebiet des Pulpareticulums zu suchen. Als Folge dieser Blutungen entwickelt sich ein typisches Resorptionsgewebe durch Wucherung der Reticulumzellen mit schließlicher Umwandlung in ein Narbengewebe, das später vor allem durch die häufig beobachteten Eisenkalkinkrustationen gekennzeichnet ist. Durch solche Vorgänge können, wie erwähnt, die arteriellen Gefäßwände erheblich geschädigt werden, es kommt zur Hyalinisierung und Verdickung der Wandungen, die zu einer Verengung des Lumens und endlich zum Verschuß des Gefäßes führen können. Die so häufig beobachteten Infarkte der Milz, die sich in den oben beschriebenen abdominellen Krisen äußern, sind wahrscheinlich auf solche Gefäßveränderungen und Milzinfarkte zurückzuführen.

Bei der langen Dauer der Erkrankung muß es allmählich zu einer Vermehrung des Reticulums kommen, und zwar vorwiegend der roten Pulpa unter Zurückdrängung des Follikel- und Sinusgewebes, ein Vorgang, der anfangs mit zur Vergrößerung des Organs beitragen kann und später in den Zustand der Fibroadenie oder Sklerose der Milz übergehen kann. Das Organ wird zäh und fest, das Reticulum zeigt anfangs Zell- und Faservermehrung und später Übergang in ein zellärmeres fibröses Gewebe. Auch die Lymphknötchen werden langsam von den Zentralarterien aus durch ein faserreiches Gewebe ersetzt.

Ein Vorgang, der als sog. vasculäre Sklerose zur Vermehrung des Trabekelgewebes führt, steht aber wohl im Vordergrund des Geschehens und führt mit den Infarkten und Narbenbildungen schließlich zur Atrophie des Organs. Das Fasergewebe der Trabekel scheint in das Pulpareticulum auszustrahlen und es allmählich zu verdrängen. Die Pulpa wird von einem Bindegewebe ersetzt, das zur narbigen Schrumpfung neigt. Der Blutgehalt der Milz wird geringer, die Maschen der Pulpa sind kollabiert, und nur in den Venensinus findet sich noch Blut, das in seiner Menge abhängig ist vom Grad des venösen Druckes.

Diese Schrumpfung des Milzgewebes kann zu ganz erheblicher Atrophie des Organs führen, das sich sogar der Sichtbarmachung bei Operationen entziehen kann. So fand SYDENSTRICKER bei einem 5<sup>1/2</sup>jährigen Kinde ein Milzgewicht von 7,9 g und eine Größe von  $5 \times 3 \times 1-2$  cm, GRAHAM bei einem 30jährigen Neger ein Gewicht von 28 g, HARGROVE und MATHIEWS bei einem 21jährigen Neger eine Milzgröße von  $4 \times 1 \times 0,8$  cm usw.

Die geschilderten Vorgänge werden häufig gleichzeitig an den verschiedenen Stellen der Milz angetroffen, es resultiert daraus ein vielgestaltiges Bild, das der Deutung der Veränderungen vor allem bei Vergrößerungen des Organs einige Schwierigkeiten entgegensetzt und zu verschiedenartigen, zum Teil abwegigen Anschauungen führte (RICH). Mit Recht stellt DIGGS an Hand von Untersuchungen an 19 Milzen fest, daß die Veränderungen der Milz für die S.Z.A. nicht charakteristisch sind. Immerhin ist die Neigung zu hochgradiger Atrophie bemerkenswert.

Die Beziehungen der Milz zur Erythropoese und zum Blutzerfall sollen kurz besprochen werden. Daß sich die Milz an der Neubildung von Blutzellen bei der S.Z.A. beteiligt, ist wahrscheinlich, und GRAHAM beschreibt auch tumorartige Knoten in der Milzpulpa, die er als Regenerationsinseln bezeichnet und die von jungen roten Blutzellen überfüllt seien. Auch beobachtete er Knochenmarks- und Riesenzellen und zahlreiche jugendliche Erythrocyten. Doch bleibt es unsicher, ob diese Zellen in der Milz entstanden sind oder auf dem Blutwege eingeschwemmt wurden. Dagegen scheint ein vermehrter Zerfall roter Blutkörperchen in der Milz mit Sicherheit stattzufinden. Es sprechen dafür die großen Mengen Blutpigment, das sich teils im Gewebe, teils auch in den Zellen abgelagert findet. Weiter wird öfters über Phagocytose durch gewucherte Makrophagen des Reticulums und durch Gefäßendothelien berichtet. Aus den histologischen Bildern geht jedoch nicht hervor, daß, wie manche Autoren annehmen, in der Milz vornehmlich die Sichelzellen zerstört werden. Das Auftreten von Sichelformen ist, wie gesagt, abhängig von der Art der Fixierung und kann durch Behandlung mit ZENKER-Lösung verhindert oder auf ein Minimum reduziert werden.

Die Leber ist in vielen Fällen ebenfalls etwas vergrößert und zeigt entsprechend dem Blutzerfall auf dem Durchschnitt eine dunkle braune Färbung, histologisch findet sich reichlich meist eisenfreies Pigment in Leberzellen und Gefäßendothelien, vor allem in den KUPFFERSchen Sternzellen, die oft auch Einschlüsse von phagocytierten roten Blutzellen enthalten. Das perikordale Gewebe ist etwas vermehrt und zellreich, die Leberzellen oft verfettet. Selten einmal kann es wohl auch zur Entwicklung von Blutbildungsherden in der Leber kommen, wie es GRAHAM beobachtete, der große Mengen hernhaltiger Erythrocyten jeden Alters und auch Kernmitosen beobachtete, desgleichen in inselartigen Gruppierungen Frühformen der myeloischen Reihe.

Abhängig von der Art der interkurrenten Erkrankung kann die Leber unspezifische Veränderungen aufweisen, wie trübe Schwellung, Stauungserscheinungen mit Capillarerweiterung und Balkenatrophie usw.

Das hepatolienale Gefäßsystem kann sich ebenfalls an den pathologischen Veränderungen beteiligen. Wie oben bereits gesagt, wurden intralienale Gefäßveränderungen beobachtet, die auf dem Boden von Blutungen und Wandverdickungen zu Gefäßverschlüssen und Thrombosen mit anschließenden In-

farkten führen können. Diese Vorgänge mögen sich auch einmal in die Milzvene und das Pfortadergebiet vorschieben, ohne daß dabei ein völliger Verschuß dieser Gefäße auftreten müßte. Auch in der Leber können autochthon Thrombosen entstehen. YATER und MOLARI beobachteten Thrombosen der portalen Lebergefäße und der Arteria hepatica. Das öfters beobachtete Ausstrahlen des Schmerzes bei abdominellen Krisen von der linken Oberbauchseite nach der Mitte und der Lebergegend mag mit solchen Gefäßveränderungen in Zusammenhang stehen.

Das **Lymphsystem** zeigt meist eine generalisierte Vergrößerung der Lymphdrüsen, die oft reichlich Blutpigmente enthalten und ebenfalls sich an der Hämato-poese beteiligen können (GRAHAM). Er konnte überall in den Lymphdrüsen Knochenmarkszellen von frühem Typ mit stark basophilem Protoplasma finden, weiter Eosinophile und Neutrophile und Granulocyten, seltener auch Mitosen.

Die **Beingeschwüre** zeigen nach HUCK und STEINFELD und KLAUDER eine gewisse Ähnlichkeit mit den bekannten luischen Beingeschwüren, sie sind rund, wie ausgestanzt mit verhärtetem Rand. Die Narbe ist weich, atrophisch, glänzend und unpigmentiert. Der Durchmesser beträgt etwa 2—4 cm. HUCK konnte ein solches Ulcus bei der S.Z.A. histologisch untersuchen und bringt auch eine Abbildung in seiner Veröffentlichung. Nach ihm bilden die Epithelpapillen in der Nähe des Ulcusrandes, also noch im gesunden Gebiet, ein grobes Netzwerk und reichen abnorm weit in die Tiefe. Im Corium ist das Bindegewebe vermehrt, es finden sich zahlreiche Blutgefäße ohne Wandveränderungen. Einkernige Zellen verschiedener Größe sind diffus im Gewebe verstreut, vorwiegend Wanderzellen und kleine Lymphoidzellen, wenige Granulocyten. Am Geschwürsrand hört das Epithel plötzlich auf und zeigt keine Neigung, in die Tiefe zu wachsen. Im Geschwürsgrund findet sich unspezifisches Granulationsgewebe mit sauberer Oberfläche, ohne Nekrose. GRAHAM findet weiter im Bereich des Ulcus eine Verbreiterung der Corticalis und konzentrische Ausdehnung der Knochenverdichtungen bis zur Hinterwand. SYDENSTRICKER, HEIN, MCCALLA und THORNE fanden in Haut und Unterhaut der Umgebung des Ulcus eine besonders starke Rundzelleninfiltration und Fibrose als Ausdruck einer chronischen Entzündung. KLAUDER bringt vergleichsweise Abbildungen anderer Beingeschwüre, die differentialdiagnostisch in Betracht kommen, wie das Erythema induratum BAZIN, tuberkulöse Hautgeschwüre und Narben bei Skrophuloderma, luische Geschwüre und Narben, traumatisches und sekundär infiziertes Geschwür und Ulcus varicosum.

**Knochensystem.** Über die anatomischen Veränderungen des Knochens selbst ist nur wenig bekannt, und auch die vorhandenen Angaben sind keineswegs eindeutig. Nur GRAHAM gibt eine kurze Beschreibung der Oberschenkelknochen eines 30jährigen Negers. Er fand eine Verdickung der Corticalis von etwa 1 cm mit Einengung der Markhöhle. Die Corticalis zeigte eine konzentrische lamelläre Struktur der inneren 3 mm mit abwechselnden Schichten von tiefrotem Knochenmark und kompaktem Knochen. Er erklärt diesen Befund mit Schädigung und Reparatur des Knochens und gelegentlich überschießender Ossifikation, wodurch die Markhöhle eingeengt oder sogar verlegt wird. Andererseits taucht Knochenmark inselartig in der verdickten Cortex auf. Über die Natur dieser Veränderungen, vor allem ob es sich hierbei um für die S.Z.A. typische Vorgänge handelt, müssen erst noch weitere Untersuchungen Aufklärung bringen. Ein Vergleich mit den Knochenveränderungen bei hämolytischem Ikterus und vor

allen Dingen bei der Erythroblastenanämie liegt nahe, und die Ähnlichkeit wurde vor allem von amerikanischen Röntgenologen betont.

**Gelenke.** Anatomische Untersuchungen über die Gelenkveränderungen, die zu den klinischen Erscheinungen einer Polyarthritits rheumatica führen, sind nicht bekannt.

Die übrigen Organe zeigen, abgesehen von mehr oder weniger starker Ablagerung von Blutpigmenten und einer dem Verlauf entsprechenden Anämie keine für die S.Z.A. charakteristischen Veränderungen. Das Herz ist häufig linkshypertrophiert und erweitert und weist oft eine fettige Degeneration der Muskulatur auf, wie sie auch bei der perniziösen Anämie bekannt ist. Eine Endo- und Myokarditis gehören nicht zum typischen Bild und sind als interkurrente Erkrankungen zu werten. Das gleiche gilt auch für die häufig beobachteten entzündlichen und degenerativen Erkrankungen der Niere und ihre Folgeerscheinungen und ebenso für die Erkrankungen der Atemwege, zu denen die S.Z.A.-Kranken neigen und die auch oft den Tod herbeiführen. Innersekretorische Organe und Zentralnervensystem sind meist unverändert.

**Zusammenfassung.** Die anatomischen Veränderungen betreffen in der Hauptsache die Organe des hämatopoetischen Systems: Knochenmark, Milz, Leber, Lymphknoten; es findet sich eine Aktivierung und Vermehrung des blutbildenden Gewebes und weiter alle Zeichen eines vermehrten Unterganges von roten Blutzellen. Diese Vorgänge führen bei der Milz anfangs zu Organvergrößerung mit Stauung, Auftreten von Blutbildungsherden und Fibrose, später zur Blutung, Infarktbildung, Schrumpfung und maximaler Atrophie des Organs. Latente und aktive Form der S.Z.A. unterscheiden sich nur durch den Grad der Veränderungen, die bei der ersteren nur geringfügig sein oder gar fehlen können. Die übrigen Veränderungen sind für die S.Z.A. nicht charakteristisch.

## 6. Differentialdiagnose, Prognose, Therapie.

**Differentialdiagnose.** Wesentlich für die Annahme einer S.Z.A. ist vor allem das familiäre Auftreten und die Rassegebundenheit dieser Erkrankung, von der vorläufig noch angenommen werden muß, daß sie nur bei Negern und ihren Abkömmlingen auftritt, und weiter ist die Veränderung der Erythrocyten und ihre Neigung, die oben beschriebene Sichelform anzunehmen, ausschlaggebend für die Diagnose. Die S.Z.A. ist bei Beobachtung des Blutbildes und vor allem bei Anfertigung feuchter Kammerpräparate unschwer von anderen Anämien abzugrenzen, die in der Kultur auftretenden Veränderungen der Erythrocyten sind für die S.Z.A. absolut charakteristisch und können nicht mit anderen Formänderungen der roten Blutkörperchen verwechselt werden. Dagegen ist es oft nicht leicht, aus dem gefärbten Ausstrich eine S.Z.A. zu diagnostizieren, da die länglichen Erythrocytenformen sich nur durch ihr regelmäßiges und oft in größerer Zahl bemerkenswertes Auftreten von ähnlichen Formen der bei Anämie stets beobachteten Poikilocytose unterscheiden. Die Ovalocytenanämie ist ebenfalls leicht abzugrenzen durch die Untersuchung in der feuchten Kammer.

Die perniziöse Anämie kann gelegentlich Anlaß zur Fehldiagnose geben, zumal wenn der Färbeindex bei der S.Z.A. einmal größer als 1 ist, was in einigen Fällen beobachtet wurde, oder wenn großzellige Erythroblasten im Blute auftauchen. Typische Megaloblasten treten im allgemeinen jedoch nicht auf

(s. oben). Ikterus, Leukocytose und größerer Milztumor und Versagen der Lebertherapie sprechen gegen eine BIERMERSche Anämie, die bei Negern außerdem nur selten beobachtet wird.

Gegen einen hämolytischen Ikterus ist die S.Z.A. nicht immer leicht abzugrenzen, doch gelingt eine eindeutige Unterscheidung, wenn Zellform und Resistenz der Erythrocyten beachtet werden. Letztere ist bei der S.Z.A. nie vermindert, sondern sogar meist erhöht. Dagegen sind Milztumor, hämolytische Krisen und Ikterus und nicht zuletzt auch die abdominelle Schmerzattacke beiden gemeinsam, und auch das familiäre Auftreten mag zur Fehldiagnose verleiten. Bei der S.Z.A. erreicht die Milz jedoch selten die Größe eines Milztumors einer hämolytischen Anämie. Die abdominellen Krisen der S.Z.A. sind im linken Oberbauch lokalisiert und strahlen nur gelegentlich nach rechts aus, während die Schmerzattacken des hämolytischen Ikterus, die sog. Gallenkrisen, im rechten Oberbauch in der Lebergegend angegeben werden.

Anamnese und Krankheitsbild unterscheiden sich eindeutig von posthämorrhagischen und sekundären Anämien, und auch eine Leukämie wird kaum zur Verwechslung Anlaß geben können.

Auszuschließen sind ferner Infektionskrankheiten wie Malaria, Frambösie und kongenitale und erworbene Lues; letztere auch wegen der Ähnlichkeit der S.Z.A.-Beinulcera mit luischen Geschwüren. Eine gelegentliche Superinfektion eines S.Z.A.-Kranken mit einer der genannten Krankheiten wird aber kein seltenes Ereignis sein. Auf die Differentialdiagnose der Ulcera wurde oben bereits näher eingegangen.

Schwieriger gestaltet sich die Abgrenzung chronisch-septischer Infekte, der Endocarditis lenta, der Polyarthrits rheumatica usw., der Tuberkulose, die als interkurrente Krankheiten häufig bei der S.Z.A. beobachtet werden und einzelne Symptome mit ihr gemeinsam haben. Vor allem die Polyarthrits rheumatica wird häufig diagnostiziert, da Gelenkerscheinungen, Herzbeteiligung, Fieber und Allgemeinsymptome das Krankheitsbild beherrschen können. Ein Milztumor und das geringe Ansprechen auf Salicylate und Pyramidon usw. können hier richtungweisend sein.

Wesentlich ist eine genaue Diagnosenstellung aber bei Auftreten der sog. abdominellen Krisen, die keineswegs eindeutig sind und meist mit akuten Erkrankungen anderer Organe verwechselt werden, vor allem, wenn der Schmerz nach rechts ausstrahlt oder nur hier in Erscheinung tritt. Die Perforation eines Hohlorganes des Abdomens wird bei diffuser Peritonitis sich durch die brettharte Bauchdeckenspannung unterscheiden, bei gedeckter Perforation bei einem Ileus usw. ist der Verlauf entscheidend. Das gleiche gilt für akute Erkrankungen des Pankreas, die den gleichen Schmerztyp auslösen können. Auch eine Gallenblasenentzündung, eine Cholelithiasis, ein Nierenstein und parametritischer Absceß müssen ausgeschlossen werden, eine beginnende Pneumonie und eine Pleuritis vor allem diaphragmatica ist anfangs kaum sicher zu unterscheiden. Man wird in manchen unklar gelegenen Fällen im Anfang eine sichere Diagnose nicht stellen können und sogar gelegentlich zu einem operativen probatorischen Eingriff gezwungen sein.

**Prognose.** Die Prognose der S.Z.A. ist im allgemeinen nicht ausgesprochen schlecht. Latente Fälle sind in keiner Weise durch diese Anomalie gefährdet, leichte und mittelschwere Fälle neigen wohl zu interkurrenten Erkrankungen,

die sie aber meist gut überstehen. Die hämolytischen Krisen sind in diesen Fällen stets von ausreichenden Remissionen gefolgt, die Bluterkrankung führt selbst nicht zum Tode.

Dagegen sind Kranke der schweren Phase sehr gefährdet, die Anämie kann sehr hohe Grade erreichen, so daß interkurrente Krankheiten stets sehr ernst zu nehmen sind und häufig letal verlaufen. In seltenen Fällen tritt der Tod auch im Laufe einer abdominellen Krise ein. Besonders Kinder sind gefährdet, während Jugendliche und Erwachsene seltener an der S.Z.A. und ihren Begleiterscheinungen zugrunde gehen. Kranke mit ausgesprochen schweren Erscheinungen werden meist nicht älter als 30 Jahre. Haben die Kranken die ersten 3 Jahrzehnte gut überstanden, so ist in den meisten Fällen die unmittelbare Gefahr beseitigt, die Anämie kann normalen Blutwerten Platz machen, und nur die Formanomalie der Roten kennzeichnet die latente Phase. Die Größe der Milz ist nicht ausschlaggebend für das Stadium und den Verlauf des einzelnen Falles.

**Therapie.** Die latenten Fälle bedürfen keiner Behandlung, doch ist dafür Sorge zu tragen, daß sie nicht in eine aktive Phase übergehen. Sie sind vor Erkältungskrankheiten und Infektionen zu schützen, und ihre körperliche Konstitution ist möglichst zu kräftigen.

Die Neigung der Erythrocyten zur Sichelbildung läßt sich therapeutisch nicht beeinflussen ebensowenig wie die Kugelzellbildung und die Resistenzverminderung der Roten beim hämolytischen Ikterus.

Für die aktive Form gelten in der Behandlung gleiche Grundsätze wie für die latente; die Prophylaxe spielt hier die Hauptrolle, interkurrente Krankheiten sind zu verhüten bzw. mit besonderer Sorgfalt zu behandeln unter dauernder Kontrolle des Blutbefundes. Kranke der schweren Form wird man zweckmäßig laufend beobachten.

Bei stärkerer Anämie in der aktiven Phase führt man die übliche anti-anämische Behandlung durch mit Eisen, Arsen usw., wodurch es hin und wieder gelingt, die Blutwerte zu bessern und auch das Einsetzen einer Remission zu beschleunigen. Die Behandlung mit Leber in verschiedener Form als Frischleber und Extrakt, mit getrocknetem Schweinemagen und Knochenmarksextrakt usw. hat sich als wirkungslos erwiesen, worüber DIGGS berichtet, und auch in unserem Falle zeigte sich auf die Leberextraktbehandlung keine Änderung des Blutbefundes. In Fällen hochgradiger Anämie wird man auch eine oder mehrere Bluttransfusionen machen müssen, die unter Umständen einen bedrohlichen Zustand beseitigen können, aber sonst keinen Einfluß auf die S.Z.A. zu haben scheinen.

Die Ähnlichkeit der S.Z.A. mit der hämolytischen Anämie legte es nahe, auch hier die Milzexstirpation als therapeutische Methode zu versuchen. Die Operation wurde von SYDENSTRICKER und HUCK vorgeschlagen und von HAHN und GILLESPIE zuerst bei der S.Z.A. ausgeführt. Diese Autoren berichten über eine schnelle Erholung des 4jährigen Patienten nach der Operation. Die Zahl der Erythrocyten stieg von 2,1 Mill. vor der Operation auf 4,4 Mill. 4 Wochen nach der Milzexstirpation. Das Hämoglobin stieg von 30 auf 40%, Urobilin- und Urobilinausscheidung im Urin nahmen ab. Während der ersten Monate nach der Operation wurden keine Sichelzellen und kein Ikterus beobachtet. Später traten die Sichelzellen in gleicher Zahl wie zuvor im Blute auf. Noch ein Jahr nach der Operation war der Kranke in gutem gesundheitlichen Zustand.

COOLEY und Mitarbeiter berichten ebenfalls über eine Splenektomie mit gutem Resultat, sie gaben vor der Operation eine Bluttransfusion. 6 Monate nach der Operation fand sich jedoch wieder eine ausgesprochene Anämie mit 1,2 Mill. Erythrocyten und 69% Normoblasten. In einem anderen Falle hatte die Milzexstirpation keinen Einfluß auf das Blutbild.

In einem zweiten, von HAHN veröffentlichten Falle war der Erfolg der Operation noch besser. Innerhalb 8 Wochen nach der Operation wurde der schwerkranke Patient mit hochgradiger Anämie zu einem gut genährten und gesunden Kinde. Die Blutwerte besserten sich, die Neigung zur Sichelbildung wurde jedoch nicht beeinflußt. HAHN hält die Milzexstirpation für absolut angezeigt und sieht auch in der schwersten Anämie keine Gegenindikation. Die Entfernung der Milz mache die S.Z.A. weniger gefährlich durch Verminderung der Zerstörung der Erythrocyten.

In späteren Berichten werden die anfänglichen guten Erfolge der Milzexstirpation nicht in gleichem Maße bestätigt, und in den meisten Fällen war sie ohne dauernden Einfluß auf die Krankheit geblieben, eine Änderung des Charakters der S.Z.A. wurde nie beobachtet (CHING und DIGGS, LEIVY und SCHNABEL u. a. m.). Die Erfahrungen über die Wirkung der Milzexstirpation sind noch zu gering, um ein endgültiges Urteil zu fällen; immerhin ist man in der Beurteilung wesentlich vorsichtiger geworden, ähnlich wie auch bei dem hämolytischen Ikterus von verschiedenen Seiten die Erfolge der Splenektomie heute skeptischer betrachtet werden. So hält vor allem auch DIGGS eine Milzentfernung nicht für angezeigt, zumal, wie er sagt, durch die spätere Atrophie die Kranken sich selbst splenektomieren.

Die Behandlung der Beingeschwüre erfolgt am besten mit Bor- und Zinksalben oder feuchten Umschlägen. In hartnäckigen Fällen wird man ähnlich wie beim chronischen Ulcus cruris varicosum vielleicht am besten mit fixierenden Zinkleimverbänden u. dgl. eine Abheilung des Geschwürs erreichen.

Die abdominellen Krisen sind in erster Linie symptomatisch mit schmerzlindernden und beruhigenden Präparaten zu behandeln. TORRENCE und SCHNABEL empfehlen 0,08—0,16 Rhodankalium mit kleinen Dosen von Kaliumcitrat und Natriumbicarbonat, 3mal täglich zu geben, wovon sie eine günstige Einwirkung auf die Schmerzattacken sahen.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß es nicht gelingt, durch eine therapeutische Maßnahme die Anlage zur Sichelbildung der Erythrocyten zu ändern, daß die Anämie auf die üblichen Mittel meist relativ günstig reagiert, daß die Krankheit als solche aber nicht geheilt werden kann. Auch die Milzexstirpation ist nur von zweifelhaftem Erfolg und schützt nicht vor Rückfällen. Die Behandlung ist im wesentlichen eine symptomatische und prophylaktische und beschränkt sich darauf, die Remissionen einzuleiten und ihre Dauer zu verlängern. Dadurch gelingt es in vielen Fällen, die Kranken bis in das weniger gefährdete Alter am Leben zu erhalten.

## 7. Pathogenese.

Zwei Probleme sind bei der S.Z.A. von großem Interesse für Biologie und Pathologie, das ist das Auftreten der Formveränderung der Erythrocyten und ihre Erbllichkeit und weiter die Entstehung der Anämie und des Ikterus. Endlich sind auch die Beziehungen der S.Z.A. zu ähnlichen Krankheiten des erythro-

poetischen Apparates, der hämolytischen Kugelzellenanämie und der Erythroblastenanämie usw. von Bedeutung.

An der familiären Häufung der S.Z.A. kann nach den Berichten der amerikanischen Autoren kein Zweifel sein, und aus den Untersuchungen der Familien Anämiekranker geht die Erblichkeit eindeutig hervor. Latente Sichelung oder auch eine aktive S.Z.A. wird bei Familienangehörigen und vor allem direkten Vorfahren bei genauer Prüfung selten vermißt. Das Auftreten dieser Anomalie beschränkt sich außerdem auf die Negerrasse und ihre Abkömmlinge. Die oben zitierten Mitteilungen über das Vorkommen der S.Z.A. bei Angehörigen anderer Rassen ohne negroiden Einschlag sind bisher noch nicht anerkannt und bedürfen noch der Bestätigung durch ausgedehnte Untersuchungen. Erschwert wird die Beantwortung dieser Frage vor allem durch die fehlenden Berichte über Untersuchungen an den Negervölkern Afrikas, was zur Annahme einer Einwandererkrankheit der nach Amerika zur Zeit des Sklavenhandels eingeführten Neger führen könnte. Es ist immerhin denkbar, daß die Umstellung der gesamten Lebensweise durch Änderung des Klimas und der Ernährung, das Auftreten der S.Z.A. maßgeblich beeinflußt haben könnte. Gegen diese Annahme spricht aber das Fehlen der gleichen Erscheinungen bei Rassefremden und vor allem auch bei Negerfamilien, die den gleichen Einflüssen ausgesetzt waren, ohne daß eine Neigung zur Drepanocytenbildung entstanden wäre. Weiter konnten bisher keinerlei äußere Faktoren gefunden werden, die zur Sichelbildung bei vorher Gesunden führten, und ebensowenig gelang eine Übertragung auf Gesunde. Die Erythrocyten Gesunder zeigten auch *in vitro* keinerlei Sichelbildung in einem Milieu, das bei Trägern der Anomalie zur Sichelung führte. Vor allem spricht auch das Auftreten der sog. latenten Form der Sichelbildung bei Negern ohne irgendwelche Krankheitserscheinungen und bei Neugeborenen gegen eine erworbene Änderung durch exogene Faktoren. Alles weist vielmehr auf eine konstitutionelle Anomalie des blutbildenden Apparates hin, wie sie ähnlich auch beim hämolytischen Ikterus und neuerdings auch für die Erythroblastenanämie (LEHNDORFF) angenommen wird. Mit Recht bezeichnen die amerikanischen Autoren daher auch die S.Z.A. als eine familiär-hereditäre Erkrankung.

Die Frage der Entstehung dieser konstitutionellen Störung im hämatopoetischen Apparat ist jedoch nach wie vor völlig unklar, und es bleibt nur die Möglichkeit, auch bei der S.Z.A. mit NAEGELI eine Mutation als letzte Ursache anzunehmen, die zu einer fehlerhaften Erythropoese führt. Die Fähigkeit zur Drepanocytenbildung ist jedoch nicht als Krankheit anzusehen, sie ist vielmehr mit völliger Gesundheit vereinbar, aber sie prädisponiert zur hämolytischen Anämie.

Aus dem Gesagten geht hervor, daß die Erythrocyten bei der S.Z.A. und ihrer latenten Form primär abweichend von der Norm angelegt und aufgebaut sind, so daß es unter ganz bestimmten Bedingungen zu einer Formänderung, der Sichelung kommt. Es ist nicht mit Sicherheit festzustellen, ob dieser Vorgang nur *in vitro* im Laufe des Experimentes vorkommt oder ob Sichelzellen auch *in vivo* auftreten können; letzteres ist jedoch unwahrscheinlich, wenn man die Befunde der pathologischen Anatomen mit verschiedener Fixierung heranzieht. Diese haben, wie bereits erwähnt, ergeben, daß z. B. mit Zenkerlösung fixierte Gewebe keine Sichelzellen zeigten (s. S. 532). Diese Formänderung scheint vielmehr nur ein Symptom einer übergeordneten Aufbau-

anomalie der Erythrocyten zu sein, die nur unter den gegebenen Bedingungen der Untersuchung in Erscheinung tritt. Ein wesentlicher Faktor scheint die  $O_2$ -Verarmung des Milieus zu sein; die Anoxämie muß aber schon sehr hohe Grade erreichen, wie sie in vivo ohne stärkere Schädigung des Gesamtorganismus wohl kaum zustande kommen können. Im strömenden Blut wird also mit großer Wahrscheinlichkeit die ursprüngliche Diskusform beibehalten, und es ist anzunehmen, daß die roten Blutkörperchen der S.Z.A. im Knochenmark als abnorme Endphase der Erythropoese vorgebildet sind und bereits am Orte ihrer Entstehung jene Aufbauvariante zeigen, die bei extremer Anoxämie zur Sichelform führt.

Die Natur dieser Anomalie ist noch völlig unklar und mag mit einer Änderung der physikalisch-chemischen Struktur der Zellmembran zusammenhängen, die zu einer Änderung der Oberflächenspannung führt. Diese ist wohl für die Zellform entscheidend. Normalerweise nimmt der Erythrocyt die bekannte Diskusform mit zentraler Eindellung an, die nur durch Hyper- bzw. hypotonische Salzlösungen verändert werden kann. Bei der hereditären hämolytischen Anämie mag eine vermehrte Oberflächenspannung zur Kugelbildung und zur Mikrocytose führen bei gesteigerter Fragilität; während umgekehrt die S.Z.A. möglicherweise eine verringerte Membranspannung aufweist, die zur flachen Ausbreitung und Bildung von Fortsätzen führt und ebenso zu einer gewissen Steigerung der Resistenz. Die Zellipoide mögen hier von entscheidender Bedeutung sein, wie auch EMMEL annimmt. Nach COOLEY (zitiert nach LEHNDORFF) haben mikrochemische Untersuchungen bei S.Z.A., hämolytischem Ikterus und Erythroblastenanämie sehr weitgehende Abweichungen vom Normalen ergeben mit besonderer Beteiligung der Zellipoide.

Das Auftreten einer Anämie bei bestimmten Individuen ist ebenfalls noch nicht geklärt, doch gibt die geringere Geschwindigkeit der Sichelung der Roten und die kleinere Zahl der veränderten Zellen bei den latenten Fällen immerhin einen Hinweis. Dieser Unterschied der beiden Phasen mag bedingt sein durch einen geringeren Strukturfehler der Erythrocyten bei latenten Fällen, so daß unter gleichen Bedingungen nur eine geringe Zellzahl zugrunde geht oder es gar erst bei extremer Milieuänderung zum Zellzerfall kommt.

Aus dem Gesagten geht schon hervor, daß angenommen werden muß, daß die Strukturveränderung der Erythrocyten diese gegenüber Milieuänderungen empfindlicher macht und unter bestimmten Bedingungen, deren Natur noch nicht ganz zu übersehen ist, in größerer Menge zugrunde gehen läßt. Diese Hypothese, die die nahe Verwandtschaft zum hämolytischen Ikterus betont und die S.Z.A. in die Gruppe der hämolytischen Anämien einbezieht, hat sehr viele Faktoren für sich. Klinisch fallen die Milzvergrößerung und die hämolytischen Krisen auf, die mit Vermehrung des Bilirubins im Serum und Ikterus mit stärkerer Ausscheidung von Urobilinkörpern im Harn und Stuhl mit anschließender Senkung der Zellzahl und Auftreten von Reticulocyten und Normoblastenkrisen einhergehen. Pathologisch-anatomisch ist sie durch ausgedehnte Ablagerung von Blutpigmenten, vor allem in Milz und Leber und fast allen Organen gekennzeichnet.

Die Auslösung der hämolytischen Krise erfolgt in der Regel durch interkurrente Krankheiten, vor allem Infekte des Respirationstractus usw. Hierbei mag es zu Bedingungen kommen, die einen gesteigerten Blutzerfall hervorrufen.

HAHN und Mitarbeiter nehmen an, daß diese Bedingungen durch eine Milieuänderung im Sinne einer Anoxämie oder  $p_{\text{H}}$ -Verschiebung besonders im Laufe von Herz- und Lungenerkrankungen bestehen könnten, und bringt eine Tabelle seiner 13 Fälle, bei denen er in 60% Lungenveränderungen und in 100% Herzveränderungen findet. GRAHAM denkt ebenfalls an Reizwirkungen einer Infektion und nimmt als anämieauslösenden Faktor eine Toxinwirkung oder eine Stoffwechselstörung an.

Daß die Milz als primäre Ursache der Anämie in Betracht komme, kann wohl mit Sicherheit abgelehnt werden. Die Veränderungen, wie sie oben beschrieben wurden, entsprechen ganz den Befunden bei anderen Blutkrankheiten und Stauungserscheinungen der Milz, wie sie vor allem von HUECK beschrieben wurden. Es ist daher abwegig, von einem spezifischen angeborenen Milzdefekt zu sprechen, wie es RICH tat, der eine kongenitale Mißbildung der Milzsinus annahm. Daß die Milz andererseits als Hauptorgan und sozusagen als Schlammfang für die veränderten Erythrocyten in Betracht kommt, ist selbstverständlich und gilt nicht nur für die S.Z.A. Ihre operative Entfernung kann also diese Neigung zur Sichelformation in keiner Weise beeinflussen, wenn es auch möglich ist, wenigstens zeitweise den Abbau der veränderten Erythrocyten zu bremsen, bis genügend Ersatzgewebe vor allem in der Leber entstanden ist.

GRAHAM spricht von der Möglichkeit, daß ein Hypersplenismuselement bei der S.Z.A. eine Rolle spielen könne, und SYDENSTRICKER fand einmal, daß der Preßsaft der Milz eines latenten S.Z.A.-Falles eine vermehrte hämolytische Fähigkeit besitze. Diese Anschauung scheint jedoch nicht genügend gesichert und ist nicht sehr überzeugend, zumal wenn man jene Fälle heranzieht, bei denen es trotz extremer Atrophie des Organs zu den gleichen hämolytischen Krisen kommt.

Die Phagocytose ist sowohl im Ausstrich wie auch in histologischen Organpräparaten öfters gefunden worden und mag ebenfalls zum Blutabbau beitragen, doch dürfte dieser Vorgang keineswegs ausschlaggebend für die Blutzusammensetzung sein.

Die eigentliche Ursache des gesteigerten Blutzerfalls ist also noch durchaus problematisch, zumal die Resistenz der Erythrocyten nicht vermindert, sondern in vielen Fällen sogar vermehrt gefunden wurde.

Die Zugehörigkeit der S.Z.A. zur Gruppe der hämolytischen Anämien konstitutioneller Natur wird durch die Verwandtschaft mit dem hämolytischen Ikterus noch besonders betont, und NÄEGELI stellt in seinem Schema der konstitutionell bedingten Anämien eine Gruppe von Anämien zusammen, bei denen sich eine mutative Konstitutionsänderung der Erythrocyten findet. Außer den Sichelzellen rechnet er die Ovalocyten, die Kugelzellen des hämolytischen Ikterus und vielleicht auch die Elliptocyten der perniziösen Anämie hinzu. LEHNDORFF nimmt weiterhin an, daß auch die Erythroblastenanämie zu dieser Gruppe gehöre. Bei allen diesen pathologischen Zellformen handelt es sich demnach um auf hereditärer Basis durch Mutation entstandene anormale Erythrocyten, die den Anforderungen des normalen Lebens nicht ausreichend gewachsen sind und durch rascheren Zellzerfall zur Anämie führen. Alle diese Formen der pathologischen Erythropoese sind erblich und mehr oder weniger scharf auch rassisch bedingt und gehören in weiterer Beziehung zur übergeordneten Gruppe der Erythropathien.

# X. Moderne Methoden zur Untersuchung der Herzpulsation mittels Röntgenstrahlen<sup>1</sup>.

Von

KARL HECKMANN - München.

Mit 46 Abbildungen.

Inhalt.		Seite
Literatur . . . . .		544
A. Einleitung . . . . .		551
B. Besprechung der Methoden. . . . .		552
I. Die verschiedenen Verfahren zur Aufnahme des Kymogramms . . . . .		552
Methoden zur Aufnahme langgestreckter Kurven S. 552. — Methode mit zahlreichen kurzen Randkurven S. 553. — Vorschlag einer Methode zur Aufnahme „gezielter“ Einschlitzkymogramme S. 555.		
II. Die Densographie . . . . .		556
III. Die Ionographie . . . . .		557
IV. Die Aktinokardiographie . . . . .		558
C. Die Ventrikelbewegung . . . . .		559
D. Welche Faktoren führen dazu, daß im Kymogramm die Form der Randkurven von der reinen Ventrikelbewegung abweicht? . . . . .		564
I. Einfluß der Schrägstellung der Rasterschlitze zum Herzrand . . . . .		564
II. Der Einfluß der mitgeteilten Bewegungen auf die Form des Bewegungsraumes und auf die Randkurven . . . . .		565
1. Einfluß der GROEDEL'Schen Pendelbewegung (systolisches Rechtspendeln). Deformierung des Bewegungsraumes . . . . .		565
2. Interferenz der Eigenbewegung und der Pendelbewegung in den Randkurven		567
3. Einfluß der in der Systole nach links erfolgenden Verschiebung des Herzens (systolisches Linkspendeln) . . . . .		570
4. Einfluß der Umformung des Herzens auf die Randkurven . . . . .		574
5. Einfluß der übrigen Herzbewegungen . . . . .		577
6. Einfluß der Hebung der Herzspitze . . . . .		577
E. Bewegungsform im Ventrikelgebiet des kranken Herzens . . . . .		579
1. Die beiden Grundformen der Randkurven . . . . .		579
2. Das Symptom der lateralen Plateaubildung . . . . .		583
3. Die mediale Plateaubildung . . . . .		584
4. Das Symptom der Doppelgipfligkeit der Ventrikelkurven . . . . .		584
a) Durch eine Lageverschiebung des ganzen Herzens . . . . .		584
b) Doppelgipfel bei schwerer Herzmuskelschädigung . . . . .		585
c) Doppelgipfel beim Schenkelblock . . . . .		586
d) Doppelgipfel infolge Undulation der Perikardflüssigkeit . . . . .		587
e) Undulation der Perikardflüssigkeit im linken Phrenicokardialwinkel . . . . .		589
5. Veränderung der Form der Randkurven bei adhäsiver Perikarditis und Mediastinoperikarditis . . . . .		589

<sup>1</sup> Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik München (Direktor: Prof. Dr. STEFF). (Abgeschlossen am 15. April 1936.)

	Seite
F. Änderungen der Amplitude der Randkurven . . . . .	590
I. Der VALSALVA- und MÜLLERSche Versuch . . . . .	590
II. Änderung der Amplitude der Randkurven und des Schlagvolumens . . . . .	592
III. Verkleinerung der Amplitude an der Herzspitze . . . . .	592
IV. Verkleinerung der Schlagweite durch Vermehrung der Perikardflüssigkeit . . . . .	593
V. Vermehrung des perikardialen Fettgewebes . . . . .	593
VI. Vergrößerung der Amplitude beim Pneumothorax . . . . .	594
VII. Änderungen der Bewegungsform der Ventrikel unter dem Einfluß therapeutischer und pharmakologischer Mittel. . . . .	595
G. Bewegung der Vorhöfe . . . . .	595
I. Form der Randkurven im Vorhofgebiet . . . . .	595
II. Vorhofbewegung pathologischer Herzen . . . . .	597
III. Arrhythmia perpetua . . . . .	597
IV. Rückströmung durch die insuffizienten Atrioventrikularklappen . . . . .	599
H. Allorhythmie im Kymogramm . . . . .	601
I. Übereinstimmung der Befunde bei der Kymographie und der Aktinokardiographie . . . . .	602
1. Mitralfehler . . . . .	602
2. Aorteninsuffizienz . . . . .	605
K. Pulsationsvorgänge am Stamm der Art. pulmonalis. . . . .	607
1. Das Verhältnis der Schlagweiten der Aorten- zur Pulmonalispulsation . . . . .	607
2. Änderung der Bewegungsform bei Behinderung des Lungenkreislaufs . . . . .	609
3. Doppelpulsen im Gebiet der Art. pulmonalis . . . . .	609

### Literatur.

- ACHELIS: Das Herz der Tuberkulösen. Dtsch. Arch. klin. Med. **104** (1911).  
 — Über adhäsive Perikarditis. Dtsch. Arch. klin. Med. **115**, 419 (1914).  
 AHRENDT, I. u. H. BAUMANN: Größe und Lagebestimmung der einzelnen Herzteile mittels des Flächenkymogramms in der Ruhe und bei der Arbeit. Klin. Wschr. **1931 II**.  
 ARNHEIM: Persistenz des Ductus Botalli. Berl. klin. Wschr. **1903 II**.  
 ASSMANN: Die Röntgendiagnostik der inneren Krankheiten. Leipzig 1924.  
 ATZLER, E.: Dielektrographie. Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. 5, Teil 8, S. 1073—1084. 1935.  
 — u. G. LEHMANN: Über ein neues Verfahren zur Darstellung der Herztätigkeit (Dielektrographie). Arb.physiol. **5**, H. 6 (1932).  
 AUBERTIN, THOYER-ROZAT et FISCHGOLD: Diagnostic différentiel des aneurysmes aortiques et tumeurs du médiastin par la Radiokymographie. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **18** (1932, Juli).  
 AUFRECHT: Dtsch. Arch. klin. Med. **19**, 580 (1877).  
 BAMBERGER: Die Krankheiten des Herzens, 1857.  
 BÄUMLER: Behandlung der Erkrankungen des Herzbeutels. PENZOLD-STINTZINGS Handbuch der gesamten Therapie, 1910.  
 BAUER: Die Krankheiten des Herzbeutels. ZIEMSSENS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 6. 1879.  
 BAUMANN, H.: Die klinische Diagnose der Veränderungen am Herzmuskel. Med. Klin. **1931 II**.  
 BECKER, TH.: Elektrokardiographie und Kymographie. Arch. klin. Med. **1913**.  
 BERNARD, L.: La radiokymographie en pratique physiologique. Presse méd. **41** (1933).  
 BETHE, v. BERGMANN, EMBDEN u. ELLINGER: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 7. Blutzirkulation I. Herz.  
 BICKENBACH, O.: Die Messung des Querschnittes der Aorta ascendens. Ein Beitrag zur Schlagvolumenbestimmung nach BROEMSER. Arch. klin. Med. **1933**, H. 16.  
 — Die Kymographie des Herzens und der Gefäße. Verh. dtsh. Röntgenges. **1934**.  
 BÖHME, W.: Über die physiologischen und pathologischen Bewegungen der Vorhöfe. Sitzgsber. nordw.-dtsh. Ges. inn. Med. **1934**.  
 — Zur Frage des Rückstromes des Blutes zum Herzen. Zbl. inn. Med. **1935**.  
 — Zur Physiologie des Herzens, insbesondere der Vorhoffunktion. Untersuchungen mit und ohne Kontrastblut. Verh. dtsh. Röntgenges. **1935**, Kongreß-H.

- BÖHME, W.: Zur Physiologie des Herzens mit besonderer Berücksichtigung seiner Funktion als Saugpumpe während der Systole. *Klin. Wschr.* **1935 I**.  
— Zur Physiologie und Pathologie der Herzbewegungen. *Vortr. med. Ges. Rostock*, 6. Febr. 1936.
- BRAUER: Die Erkrankungen des Herzbeutels. *GRÖDELS Atlas und Grundriß der Röntgen-diagnose in der inneren Medizin.* 1909.
- BRAUNBEHRENS, H. v.: Röntgenkymogramme des Herzens. *Münch. med. Wschr.* **1933 II**.  
— Die Röntgenkymographie und ihre derzeitige praktische Bedeutung für die Diagnostik. *Z. ärztl. Fortbildg* **1934**, Nr 22.  
— Die Herzmuskelschwiele und das Herzwandaneurysma. *Fortschr. Röntgenstr.* **50**, Kongreß-H. (1934).
- BREDNOW, W.: Die Formveränderung des schlagenden Herzens. *Z. Kreislaufforsch.* **27**, H. 12 (1935).  
— u. DEPPE: Kymographische und elektrokardiographische Untersuchungen bei Rhythmusstörungen des Herzens. *Z. klin. Med.* **128**, H. 3 (1935).  
— u. SCHAARE: Kymographische Untersuchungen des normalen Herzens. *Z. klin. Med.* **125**, H. 5 (1934).
- BROADBENT: An unpublished physical sign. *Lancet* **1895**, 27. 7.  
— Adherent pericardium. London 1895.  
— Heart diseases, 3. ed. London 1900; deutsch 1902.
- BROEMSER: Lehrbuch der Physiologie. Leipzig: Georg Thieme 1934.
- BÜCHNER, HAAGER u. WEBER: Coronarthrombose, Coronarinsuffizienz. Leipzig: Georg Thieme 1935.
- CABELLO CAMPOS, J. M. e D. PAZZANESE: A. radiokymographia plana de PL. STUMPF. *Ann. Paul. Med. e Cir.* **27** (1934).
- CABOT: Facts on the heart, 1926.
- CARVALHO, R.: A improtanea da kymografia no estudo do coracao e pediculo vascular. Santiago 1934.
- CIGNOLINI, P.: Nuovo metodi di chimographia. *Riv. Radiol.* (v. V. 1<sup>o</sup>) **1931**.  
— Roentgenmiografia cardiaca. *Radiol. med.* **1932**, No 4.  
— Cardiac kymography, oblique displacement. *Radiol. med.* **1933**.  
— Io stato attuale della roentgenchimografia cardiaca. *Estr. Riv. „Nuntius Radiol.“* **6** (1933).  
— Cuore e costituzione. *Estr. Radiol. med.* **20**, H. 2, XI (1933).  
— L'onda contrattile del miocardio studiato con la roentgenchimografia. *Estr. Accad. Med.* **1934**, Nr 1.  
— Chimografia cardaca lo postamenta obloquo. *Estr. Radiol. med.* **21**, H. 2, XII (1934).  
— Die Röntgenkymographie mit unterbrochenem Schlitz. *Fortschr. Röntgenstr.* **1934**, H. 3, Nr 49.  
— Les resultats de ma methode de roentgenkymographie dans le normal et le pathologique. *Ref. 4. internat. Radiol.-Kongr. Zürich* **2** (1934, Juli).  
— Roentgenchimografia. *Estr. Radiol. med.* **22**, H. 8, XII (1935).  
— Illustrationi di Roentgenchimogrammi. *Estr. Radiol. e Fisica med.* **1 I**, H. 2.
- COTTENOT, P. et R. HEIM DE BALSAC: Une année de kymographie cardiovasculaire. Résultats obtenus. *Ref. 4. internat. Radiol.-Kongr. Zürich* **2** (1934, Juli).
- CRAMER, H.: Neuere Ergebnisse der Röntgenkymographie. *Ref. 4. internat. Radiol.-Kongr. Zürich* **2** (1934, Juli).  
— WILKE u. WEBER: Zur Röntgenkymographie der Thoraxorgane. *Klin. Wschr.* **1933 I**.
- DELHERM, P.: 1933, Nr 5.  
— Application clinique de la Roentgenkymographie. *Arch. Électr. méd.* **1933**.  
— Le kymographe. *Rev. Cie. Gen. Radiol.* **11**, No 3 (1933).  
— Note sur le reflexe oculo-cardiaque. *Bull. Acad. Méd.* **1934**.  
— THOYER-ROZAT, CODET et FISCHGOLD: Nouvelle methode pour enregistrer les batiments du coeur et des vaisseaux. *Bull. Acad. Méd. Paris* **1932**, Juli.  
— — — — La kymographie et ses applications cliniques. *Arch. Électr. méd.* **1933**.  
— — — — La radiokymographie. Aperçus cliniques dans les affections cardiovasculaires. *Paris méd.*, 4. Febr. **1933**.

- DELHERM, P., THOYER-ROZAT, FISCHGOLD et CODET: Abrégé de la nouvelle technique radiokymographique. Bull. Soc. Radiol. méd. France 1933.
- DENECKE: Die Bedeutung des Perikards für den Mechanismus der Herzbewegung und deren spez. Störung bei Pericarditis obliterans. Med. Klin. 1920 I.
- DIETLEN: Über Größe und Lage des normalen Herzens. 23. Kongr. inn. Med. 1906.
- Ergebnisse des med. Röntgenverfahrens für die Physiologie. Erg. Physiol. 10 (1910).
- Herz und Gefäße im Röntgenbild. Leipzig 1923.
- DONDERS: Über den Mechanismus des Atemholens und des Blutumlaufs im gesunden und kranken Zustand. Schmidts Jb. 68, 285 (1850).
- DRESSLER: Atlas der klinischen Elektrokardiographie, 1933.
- DUFAULT, P.: Kymographie recordings of artificial pneumothorax. Amer. Rev. Tbc. 1931, Sept.
- DUNCUING: Sur la radiokymographie. Bull. Soc. Radiol. méd. France 1933.
- DURAN, ARROM D.: Quimografía cardiaca en clinica. Imprenta Claraso Barcelona Villarroel 17 (1933).
- Aspects du kymogramme dans quelques états pathologiques. Ref. 4. internat. Radiol.-Kongr. Zürich 2 (1934, Juli).
- EBSTEIN, E.: Die Diastole des Herzens. Erg. Physiol. 3 II (1904).
- EDENS, E.: Pulsstudien. Dtsch. Arch. klin. Med. 100, 103.
- Über Herzhypertrophie. Dtsch. Arch. klin. Med. 111, H. 3/4, 288 (1913).
- Lehrbuch der Perkussion und Auskultation, 1920.
- Die Krankheiten des Herzens und der Gefäße. Berlin: Julius Springer 1929.
- FABER, B., H. KJAERGAARD: Det normale og patologiske Hjertes Röntgenkymografi. Saertryk af Hosp.tid. (dän.) 77, Nr 36.
- FETZER, H.: Die Lage des rechten Vorhofs und des rechten Ventrikel beim stehenden Menschen. Fortschr. Röntgenstr. 46, H. 1 (1932).
- Über das Prinzip der Röntgenkymographie und ihre Anwendung in der Kreislaufdiagnostik. Klin. Wschr. 1932 II.
- Die Anwendung der Röntgenkymographie in der Kreislaufdiagnostik. Fortschr. Röntgenstr. 46, H. 4 (1932); Erg. inn. Med. 45 (1933).
- Die Anwendung der Flächenkymographie in der Diagnostik der Herzerkrankungen. Fortschr. Röntgenstr. 45 (1933).
- FISCHGOLD, H.: L'étude fonctionnelle du coeur par la radiokymographie. Thèse de Paris 1933.
- Progress in heartkymography. Rev. méd. France 1934.
- L'exploration fonctionnelle du coeur par la Radiokymographie. J. Radiol. et Electrol. 18, No 10 (1934, Okt.).
- DELHERM, THOYER-ROZAT et CODET: Exposé de la méthode kymographique du Docteur STUMPF (de Munich). Bull. Soc. Radiol. méd. France 1932.
- FLINT: Diseases of the heart, 1870.
- FRANK, O.: Zur Dynamik des Herzmuskels. Z. Biol. 32, 370 (1895).
- Gibt es einen Herztetanus. Z. Biol. 38 (1899).
- Isometrie und Isotonie des Herzmuskels. Z. Biol. 41 (1901).
- Hämodynamik. Leipzig 1911.
- u. O. HESS: Über das Cardiogramm und den 1. Herzton. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 25, 285—291 (1908).
- — Untersuchungen der Bewegungen des normalen und pathologischen Herzens. Erg. inn. Med. 14, 359 (1915).
- FREY, W.: Z. Kreislaufforsch. 1921, 353.
- FRIEDLÄNDER: Über Panzerherz. Fortschr. Röntgenstr. 34, H. 1/2 (1926).
- FRIMANN, D.: Röntgenkymographie of heart and its diagnostic value. Norsk Mag. Laegevidensk. 1934.
- FÜRST, TH.: Methoden der individuellen Auslese für gewerbliche Berufe usw. Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. 5, 2. Hälfte. 1932.
- GARTEN: Beiträge zur Lehre vom Kreislauf. Z. Biol. 66 (1915).
- u. WEBER: Die Druckkurve des rechten Vorhofs in ihrem zeitlichen Verhältnis zum Elektrokardiogramm. Z. Biol. 66, 83 (1915).
- GEIGEL, R.: Lehrbuch der Herzkrankheiten, 1920.
- Rückstoß des Herzens. Münch. med. Wschr. 1921 II, 1079.

- GERHARDT, C.: Lehrbuch der Auskultation und Perkussion. Tübingen 1900.
- GERHARDT, D.: Die Herzklappenfehler. Wien u. Leipzig 1913.
- GÖTT: Über ein Verfahren zur Darstellung der Herzbewegung mittels Röntgenstrahlen (Herzkymographie). Münch. med. Wschr. **1912 II**.
- Studien über die Pulsationen des Herzens mit Hilfe der Röntgenstrahlen. Dr. TH. GÖTT, Habil.schr. 1913.
- u. ROSENTHAL: Röntgenkymographie. Münch. med. Wschr. **1912 I**.
- GOTTHARDT, P. P.: Kymodensographische Untersuchungen des Herzens. Fortschr. Röntgenstr. **39**, 1.
- GROEDEL: Röntgenkinematographische Studien über Herzgröße und Herzlage. Z. klin. Med. **72** (1911).
- Die Röntgendiagnostik der Herz- und Gefäßkrankheiten. Berlin: H. Mensser 1912.
- Ist das Herz im pericardialen Erguß sichtbar? Frankf. Röntgenges. Ref. Zbl. Herzkrkh. **14**, 139 (1922).
- Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch. **1933**, 127.
- GROEDEL, THEO u. F. M. GROEDEL: Studien über den Ablauf der Herzbewegung mittels röntgenkinematographischer und elektrokardiographischer Aufnahmen. 84. Verslg Naturforsch. u. Ärzte 1912; Dtsch. Arch. klin. Med. **109** (1912).
- HASENFELD, A. u. E. ROMBERG: Über die Reservekraft des hypertrophischen Herzmuskels. Arch. f. exper. Path. **39** (1927).
- HECKMANN, K.: Über Herzkymographie. Münch. med. Wschr. **1935 II**, 1079.
- Kymographische Untersuchungen normaler und pathologischer Aktionsformen der Ventrikel. Klin. Wschr. **1935 I**, 700—703.
- Über ein Pericardphänomen bei linksseitigem Pneumothorax und durch Flüssigkeitsbewegungen im Herzbeutel verursachte kymographische Befunde. Klin. Wschr. **1935 II**, 1422—1425.
- Pharmakologische Beeinflussung der Herztätigkeit im Kymogramm. Klin. Wschr. **1935 II**, 1709—1713.
- Ein Verfahren zur Untersuchung der Pulsationen des Herzens und anderer Organe mittels Röntgenstrahlen. Klin. Wschr. **1936 I**, 13—16.
- Über das Verfahren der Aktinocardiographie. Klin. Wschr. **1936 I**, 757.
- Graphische Darstellungen der Helligkeitsänderungen des Leuchtschirmbildes des Herzens (Aktinocardiogramm) bei Mitralfehlern. Klin. Wschr. **1936 I**, 928.
- Zur Frage der Doppelgipfligkeit der Randzacken im Flächenkymogramm. Klin. Wschr. **1936 I**, 644.
- Die Symptome des Perikardergusses. Münch. med. Wschr. **1937 II**.
- Die Lageänderungen des Herzens während der Pulsation. Fortschr. Röntgenstr. **1937**, Nr 4.
- HEER, J. L. DE: Die Dynamik des Säugetierherzens im Kreislauf in der Norm, bei Aortenstenose und unter Strophantin. Pflügers Arch. **148** (1912).
- HESSE: Beiträge zur Mechanik der Herzbewegungen. Arch. f. Anat. von HIS und BRAUNE **1880**.
- HIRSCH: The Examination of the heart by Röntgenkymographic Method. Brit. J. Radiol. **7**, 84 (1934).
- HITZENBERGER u. REICH: Beitrag zur Röntgenkymographie. Fortschr. Röntgenstr. **31**, 17 (1931).
- HOCHREIN: Der Mechanismus der Semilunarklappen des Herzens. Dtsch. Arch. klin. Med. **154**, H. 2/3 (1927).
- Nachweis und Behandlung der Pericarditis adhaesiva. Z. Kreislaufforsch. **27**, Nr 22 (1935).
- HOFFMANN, A.: Über Myokarderkrankungen. Jkurse ärztl. Fortbildg, Febr. **1921**.
- HOLST, L.: Flächenkymograph oder Einschlitzkymograph. Fortschr. Röntgenstr. **51**, H. 5 (1935).
- KLIONER, L. KOPPELMANN u. N. SPERANSKIJ: Die Flächenkymographie des Herzens. Fortschr. Röntgenstr. **51**, H. 5 (1935).
- HOLZKNECHT, G.: Die röntgenologische Diagnostik der Erkrankungen der Brusteingeweide. Hamburg 1901.
- HOLZLÖHNER: Zur Frage des Herzmuskeltonus. Med. Klin. **1925 II**.

- HUBER, G.: Die röntgenkymographische Untersuchung am normalen Herzen. Diss. Freiburg i. Br. 1933.
- JAKOBI, J., R. JANKER u. W. SCHMITZ: Klin. Wschr. 1931 II, 1264.
- JANUS: Über die Technik von Röntgenbewegungsbildern mit dem Kymoskop. Verh. dtsh. Röntgenges. 1930.
- Technik der Kymogrammaufnahmen. Verh. dtsh. Röntgenges. 1934.
- KALOCZAY, v.: Klin. Wschr. 1936 I, 310.
- KIESEL: Die Beziehungen zwischen Schlagvolumen, systolischem Rückstand und diastolischen Kammerinhalt und ihrer Abhängigkeit vom venösen und arteriellen Druck. Pflügers Arch. 198, 1 (1923).
- KIRCH, E.: Pathogenese und Folgen der Dilatation und der Hypertrophie des Herzens. Klin. Wschr. 1930 I.
- Der Entwicklungsverlauf der rechtsseitigen tonogenen Herzdilatation bei Mensch und Versuchstier usw. Virchows Arch. 219, 3 (1933).
- Über tierexperimentelle Erzeugung von tonogener Dilatation usw. Naunyn-Schmiedebergs Arch. 171, H. 6 (1933).
- Tierexperimentelle Erzeugung rechtsseitiger Herzhypertrophie durch Quecksilberembolie der Lungen. Zbl. Path., Sonderbd. zu 58 (1933).
- Das Verhalten des Herzens bei Embolien. Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch., 7. Tagg 1934.
- Anatomische Grundlagen des Sportherzens. Verh. dtsh. Ges. inn. Med., 47. Kongr. Wiesbaden 1935.
- KISCH, B.: Der Herzalternans. Erg. inn. Med. 19 (1921); Erg. Kreislaufforsch. 1932.
- KLIONER, J. u. N. IVANOW: Die normale Herzkurve und die physiologischen Veränderungen derselben im Flächenkymogramm. Fortschr. Röntgenstr. 51, H. 5 (1935).
- KOCH, E.: Kontraktionsablauf an der Kammer des Froschherzens usw. Pflügers Arch. 181, 16 (1921).
- KUDISCH, B. M. u. E. A. KAMENSKY: Röntgenologische Analyse der Herzklappenfehler. Fortschr. Röntgenstr. 51, H. 5 (1935).
- KÜLBS: Herz und Krieg. Erg. inn. Med. 17 (1919).
- Erkrankungen der Zirkulationsorgane. MOHR-STAEHELINS Handbuch der inneren Medizin, Bd. 2. 1914.
- LAMBARD: Das Kardiogramm. Diss. Gießen 1910.
- LAMY, R.: Le point G étudié par les nouvelles méthodes de radiologie cardiaque. Thèse de Paris 1933.
- LANGE, FR.: Das Herz bei Arteriosklerose. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden 1934.
- LAUBRY, C., P. COTTENOT et R. H. DE BALSAC: Etude kymographique du coeur normal. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 1933.
- LAURELL, H.: Röntgenologische Herzstudien. Uppsala Läk.för Förh. 34 (1928).
- LEHMANN, G. u. H. STEINHAUS: Die dielektrische Analyse des Erholungsvorgangs. Arb.-physiol. 6, H. 6 (1933).
- LEWIS, TH.: The effect of Vagal stimulation upon atrio-ventricular rhythm. Heart 5 (1914).
- The mechanism of the heart-beat. London 1911 u. 1925.
- LUCIANI: Physiologie des Menschen, Bd. 1, S. 148. Jena: Gustav Fischer 1915.
- LÜDERITZ: Ablauf des Blutdrucks bei Aortenstenose. Z. klin. Med. 20, 374 (1892).
- MACKENZIE: Diseases of the heart, 1913.
- MAGNUS-ALSLEBEN: Mechanik der Mitralklappe. Naunyn-Schmiedebergs Arch. 57.
- Zur Diagnose der Aortenstenose. Med. Klin. 1934.
- MENZEL, W.: Über die diagnostische Verwertbarkeit der Röntgenkymographie. Klin. Wschr. 1934 I, 245—249.
- MIDDELDORPF u. ADAM: Diagnostische Fortschritte bei intrathorakalen Erkrankungen durch das röntgenographische Bewegungsbild. Arch. klin. Chir. 180, Kongreßber. (1934).
- NICOLAI: Mechanik des Kreislaufs. NAGELS Handbuch der Physiologie des Menschen, 1905.
- NOLTE, F. A.: Über die Veränderung der Herzform und Größe unter Einwirkung intrapulmonaler Drucksteigerungen usw. Fortschr. Röntgenstr. 50, H. 3 (1934).
- PANNEWITZ, v.: Kontrastdarstellung und Beweglichkeit des Mediastinums. Fortschr. Röntgenstr. 52, Kongreß-H. (1934).
- PAZZANESE, D. e J. M. CABELLO CAMPOS: Estudo comperativo dos diversos metodos Quimographicos. Rev. de Ass. Paul Med., Mai 1934, No 5.

- PIPER, H.: Der Verlauf der Druckschwankungen in den Hohlräumen des Herzens und in den großen Gefäßen. *Zbl. Physiol.* **26** (1912).
- Über die Aorten und Kammerdruckkurve. *Arch. Anat. u. Physiol.* **1913**.
- Der Verlauf und die wechselseitigen Beziehungen der Druckschwankungen im linken Vorhof, linker Kammer und Aorta. *Arch. Anat. u. Physiol.* **1913**.
- POITTEVIN: Nouvelle méthode radiokymographique. Description d'appareil. *Bull. Soc. Radiol. méd. France* **1933**.
- PRESSMANN, A. P. et WORONESCH: Le kymogramme „en dos de chameau“. (Das Kamelrückenkymogramm.) *Arch. Mal. Coeur* **27**, 749 (1934).
- RAAB, B. u. E.: Die Elektrotherapie bei Erkrankungen des Herzens und ihre kymographische Kontrolle. *Fortschr. Röntgenstr.* **48**, H. 3 (1933).
- RAVINA, A. et P. COTTENOT: Opacification des cavités droites du coeur en systole et en diastole. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **1933**.
- READ, J. M.: Complete heart block: Röntgenkymography. *Arch. int. Med.*, Jan. **1930**.
- RENQUIST: Über die von der Herztätigkeit verursachten Druckveränderungen in der Brusthöhle. *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **45**, 1—2 (1924).
- ROMBERG: Lehrbuch der Krankheiten des Herzens und der Blutgefäße, 4. u. 5. Aufl. 1925.
- ROTHENBERGER u. MACKENZIE: Herzkrankheiten, 2. Aufl. 1923.
- SABAT: Über ein Verfahren der röntgenographischen Darstellung der Bewegungen des Zwerchfells, des Herzens, der Aorta usw. *Lwowski Tygodnik Lek.* **6**, Nr 28 (1911).
- Zur Geschichte der Röntgenkymographie und Ausarbeitung der Modifikationen der Methode. *Fortschr. Röntgenstr.* **50**, H. 3 (1934).
- SCHERF u. ZDANSKY: Röntgenkymographische Schreibung vom echten Herzalternans beim Menschen. *Fortschr. Röntgenstr.* **40**, 60 (1929).
- SCHILLING, K.: Die Anwendung der Flächenkymographie in der Diagnostik der Herzkrankheiten. *Fortschr. Röntgenstr.* **47**, H. 3, 241 (1933).
- SCHITTENHELM: Beobachtungen über den offenen Ductus Botalli. *Dtsch. med. Wschr.* **1920 I**, 1157.
- SCHMITZ, W. u. H. SCHÄFER: *Fortschr. Röntgenstr.* **45** (1932).
- — Die zeitlichen Beziehungen der Tätigkeitsäußerungen des Herzens. *Z. Kreislaufforsch.* **1935**, H. 15 u. 16.
- SCHÖNBERG, G.: Über Röntgenkymographie. *Med. Welt* **1934**, Nr 10.
- SKODA: Über den Herzstoß und die durch die Herzbewegung verursachten Töne. *Österr. med. Jb.* **13** (1838).
- Abhandlung über Perkussion und Auskultation. Wien 1839. (2. Aufl. 1842.)
- SOCHA-BOCZESTOWSKI, v.: Hat der Herzbeutel Beziehungen zur Saugwirkung des Herzens. *Fortschr. Med.* **45**, 6 (1927).
- STADLER, E.: Mechanik der Herzklappenfehler. *Erg. inn. Med.* **5** (1910).
- STARLING, E. H.: Das Gesetz der Herzarbeit. Bern u. Leipzig: Ernst Bircher 1920.
- STENSTRÖM, N. and N. WESTERMARK: A studie of the human Heart, simultani auskyreirded by X ray and Elektrocard. *Acta radiol. (Stockh.)* **1926**, Nr 27.
- STEPP: Grundsätzliches zur Flächenkymographie. *Dtsch. med. Wschr.* **1937**, **63**, H. 12.
- STRAUB, H.: Druckablauf in den Herzhöhlen. *Pflügers Arch.* **143**, 69 (1911).
- Verh. 31. dtsh. Kongr. inn. Med. **1914**, 413.
- Dynamik des Säugetierherzens. I. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **116** (1914).
- Dynamik des Säugetierherzens. II. Dynamik des rechten Herzens. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **116** (1914).
- Dynamik des rechten Herzens und kleinen Kreislaufs. *Zbl. Physiol.* **28**, Nr 12 (1914).
- Das Tachogramm der Herzkammerbasis. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **118**, 214 (1915).
- Zur Dynamik der Klappenfehler des linken Herzens. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **122**, H. 2/3 (1917).
- *Dtsch. Arch. klin. Med.* **130**, 1 (1919).
- Über Herzerweiterung. *Dtsch. med. Wschr.* **1919 I**.
- *Dtsch. Arch. klin. Med.* **133**, 253 (1920).
- Die klinische Bedeutung der neueren Anschauungen über Dilatation und Hypertrophie des Herzmuskels. *Zbl. Herzkrkh.* **1921**, Nr 13, 193.
- STUMPF, PL.: Die objektive laufende Messung der Schattentiefe von Röntgenbildern und ihre Bedeutung für die Diagnostik (Densographie). *Fortschr. Röntgenstr.* **36**, H. 3.

- STUMPF, PL.: Die Gestaltänderung des schlagenden Herzens im Röntgenbild. Fortschr. Röntgenstr. **38**, H. 6.
- Arrhythmien des Herzens im Röntgenbild. Verh. Kongr. inn. Med. Wiesbaden **1930**.
- Herzbewegung und Herzmessung. Verh. dtsh. Röntgenges. **1930**.
- Das röntgenographische Bewegungsbild und seine Anwendung. Leipzig: Georg Thieme 1931.
- Die Flächenkymographie in Forschung und Praxis. Ref. 4. internat. Radiol.-Kongr. Zürich, Juli **1934**.
- Die kymographische Analyse der Bewegungen des Herzens. Fortschr. Röntgenstr. **49**, H. 3 (1934).
- Die Erscheinungsformen der Herzmuskelerkrankungen im Flächenkymogramm. Vortr. Kerckhoff-Inst. Bad Nauheim, Sept. 1934.
- Was sind pathologische Herzbewegungen? Zbl. inn. Med. **56**, Nr 10 (1935).
- Die modernen Untersuchungsmethoden des Herzens und ihr Wert für die praktische Diagnostik. Fortschr. Röntgenstr. **51**, H. 3 (1935).
- u. FÜRST: Ergebnisse von Kreislaufuntersuchungen an Jugendlichen. Münch. med. Wschr. **1936**, Nr 26.
- WEBER u. WELTZ: Röntgenkymographische Bewegungslehre innerer Organe. Leipzig: Georg Thieme 1936.
- SUNDBERG, C. G.: The roentgenkymogramm of the normal heart. Read at the meeting of Nordisk Förening för Medicinsk Radiogi in Stockholm. Acta radiol. (Stockh.) **29** (1933).
- SCHWARZ, E.: Zur Dynamik der Mitralinsuffizienz. Wien. klin. Wschr. **1905 I**, 632.
- TIGERSTEDT, R.: Physiologie des Kreislaufs, 1893 (2. Aufl. 1921).
- THOYER-ROZAT, P., P. H. CODET et G. BONTE: L'étude radiokymographique de la configuration cardiovasculaire et mediastinale. Ref. 4. internat. Radiol.-Kongr. Zürich, Juli **1934**.
- VAQUEZ et BORDET: Discussion de la lecture des Drs DELHERM, THOYER-ROZAT, FISCHGOLD et CODET. Bull. Acad. Méd. Séance, Febr. **1933**.
- VALLEBONA, A.: Registro radiografico dei movimenti dei cuore. Radiol. med. **16**, No 10 (1929, Okt.).
- VIEIRA DE MORAES, C.: Radiokymografia do coracao. São Paulo med. **7 I**, No 4 (1934, Okt.).
- VIERORDT: Die angeborenen Herzkrankheiten. NOTHNAGELS Handbuch, Bd. 15.
- VOLHARD: Über Leberpulse und über die Kompensation der Klappenfehler. Berl. klin. Wschr. **1904 I**.
- WEBER, A.: Zur Frage der elastischen Diastole. Münch. med. Wschr. **1921 I**, 508.
- Elektrocardiographie. Berlin: Julius Springer 1926.
- WELTZ, G. A.: Die Bewegung des sagittalen Herz- und Aortenbildes bei der Atmung. Fortschr. Röntgenstr. **50**, H. 2 (1934).
- Die pulsatorische Bewegung der Brustorta. Fortschr. Röntgenstr. **51**, H. 2 (1935).
- WENKEBACH: Herz und Kreislaufinsuffizienz, 3. Aufl. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1934.
- WETH, G. v. D.: Kreislauf und Atmung bei der Lungentuberkulose. II. Z. klin. Med. **126**, H. 3.
- WEIL: Zur Lehre der Mitralinsuffizienz. Berl. klin. Wschr. **1881 I**.
- WEITZ, W.: Studien zur Herzphysiologie und -pathologie auf Grund kardiographischer Untersuchungen. Erg. inn. Med. **22**, 402 (1922).
- WEIZÄCKER, V. v.: Über die mechanischen Bedingungen der Herzarbeit. Pflügers Arch. **140**, 135 (1911).
- WILKE, A.: Untersuchungen des Herzens mittels Röntgenkymographie. Fortschr. Röntgenstr. **46**, 558 (1932).
- ZDANKY, E.: Röntgenkymographische Untersuchungen am Herzen. Ref. 4. internat. Radiol.-Kongr. Zürich **2** (1934, Juli).
- u. E. ELLINGER: Was leistet die Röntgenuntersuchung für die Diagnose der schwierigen Pericarditis. Fortschr. Röntgenstr. **47**, H. 6 (1933).
- — Analyse der kymographischen Kurven des rechten und linken Herzrandes. Fortschr. Röntgenstr. **1933**.
- — Röntgenkymographische Untersuchung am Herzen. II. Mitt. Fortschr. Röntgenstr. **49**, H. 3 (1934).
- ZIERACH, H. J.: Untersuchungen über die Konstanz der röntgenographisch darstellbaren Bewegungen des Herzens. Fortschr. Röntgenstr. **50**, H. 1, 16 (1935).

## A. Einleitung.

Bei den hier zu schildernden Methoden der Herzuntersuchung, in deren Vordergrund ich als die bisher am meisten bearbeitete, die Flächenkymographie gestellt habe, handelt es sich um Untersuchungsmethoden, bei denen lediglich die normale oder krankhaft veränderte *Funktion* in Erscheinung tritt, während die anatomische Veränderung erst indirekt erschlossen wird.

Wie bei allen funktionellen Untersuchungsverfahren besteht hier die Gefahr, daß die Wertigkeit der funktionellen Veränderungen hinsichtlich der ihnen zugrunde liegenden anatomischen Veränderung falsch eingeschätzt wird. Gerade beim Herzen ist die Frage nach der pathologischen Bedeutung der Funktionsstörungen besonders gegeben, da gerade hier die Mannigfaltigkeit derselben besonders groß ist und zum Teil noch mit unklaren Begriffen gearbeitet werden muß. Es sei an den Herzmuskeltonus erinnert. Wir wissen z. B., daß es nicht möglich ist, etwa aus einer Zunahme der Schlagweiten der Herzrandbewegungen auf eine Zunahme des Schlagvolumens zu schließen, hier hat vielleicht nur die während der Pulsation erfolgende Lageänderung des Herzens eine Zunahme erfahren. Wenn wir in einem anderen Fall eine Aufhebung der Herzrandbewegung in einem umschriebenen Bereich finden, so ist dies dagegen ein Symptom, welches man beim Herzwandaneurysma kaum jemals vermissen wird.

Es gibt jedoch eine Reihe von Veränderungen der Randkurven des Flächenkymogramms, wo wir uns über die pathologische Bedeutung derselben bisher weniger im klaren gewesen sind, ich möchte hier auf den ungemein häufigen Befund der Doppelgipfelbildung der Randzacken und an seine verschiedenen Ursachen hinweisen.

Zu dieser Schwierigkeit, aus der Funktionsstörung, welche wir im Kymogramm beobachten, auf die zugrunde liegende anatomische Veränderung zu schließen, kommt noch, daß wir es hier mit einem Verfahren zu tun haben, welches eine Reihe von mitunter schwer erkennbaren *Täuschungsmöglichkeiten* enthält.

Diese Täuschungsmöglichkeiten lassen sich alle darauf zurückführen, daß es unmöglich ist, den Bewegungen einer bestimmten Stelle des Herzrandes anzusehen, ob sie durch die aktive oder passive Bewegung des darunter gelegenen Abschnittes der Herzwandung als solche verursacht sind oder durch eine diesem mitgeteilte Bewegung. Ich möchte die erstere als *Eigenbewegung* bezeichnen und sie den *mitgeteilten Bewegungen* gegenüberstellen.

Um dies an einem einfachen Beispiel klarzumachen: Eine am linken Herzrand zu beobachtende Lateralbewegung kann verursacht sein durch Volumzunahme des linken Ventrikels in der Diastole, ebenso aber auch durch eine Totalverschiebung des Herzens nach links, welche vielleicht in der Systole erfolgt, so daß dadurch die systolische Verkleinerung des linken Ventrikels völlig überdeckt wird. Eine Nichtbeachtung dieser Fehlermöglichkeit führt zu Trugschlüssen, welche, wie mir scheint, in den Arbeiten über Kymographie nicht immer vermieden worden sind. Es liegt mir in dieser Arbeit gerade auch daran, diese Fehlerquelle der Herzkymographie klarzulegen. Es muß uns möglich sein, aus dem Kymogramm nicht nur die Eigenbewegung abzulesen, sondern auch die Lageveränderungen des Herzens und ihren Einfluß auf die Randkurven des Herzens festzulegen, sonst handeln wir bei der Interpretation der Rand-

kurven wie jemand, der eine Gleichung mit zwei Unbekannten durch Ignorierung der einen Unbekannten zu lösen versucht. Veränderungen der Bewegungen des Herzrandes, welche nicht durch Eigenbewegung des entsprechenden Herzabschnittes bedingt sind, sondern durch diesen überlagerte Lageveränderungen des ganzen Herzens, sind nach Möglichkeit als solche zu erkennen. Wenn wir dies nicht täten, würden wir echte und falsche Funktionsstörungen, d. h. durch Lageänderungen bedingte Randbewegungen, vermengen.

Es geht nicht an, zu erklären — wie es geschehen ist —, die Massenbewegung des Herzens aus der Randkurve abzuleiten, sei unmöglich, da diese aus Lageänderungen und Eigenbewegung zusammengesetzt seien und dann fast sämtliche am Herzrand zu beobachtenden Bewegungen auf die Eigenbewegung zurückzuführen. Das ist genau so sinnvoll, wie wenn man einer Gleichung mit zwei Unbekannten gegenüber erklären würde, sie sei unlösbar, aber den Versuch machen würde, wenigstens eine Unbekannte zu finden. Es bleibt nichts übrig, als durch Heranziehung einer zweiten Gleichung beide Unbekannten zu finden oder auf eine Lösung überhaupt zu verzichten.

## B. Besprechung der Methoden.

### I. Die verschiedenen Verfahren der Aufnahme des Kymogramms.

Das Prinzip der Kymographie, das zeitliche Nacheinander eines Bewegungsvorganges in das räumliche Nebeneinander *einer* Filmaufnahme zu verwandeln, läßt sich natürlich in verschiedener Weise verwirklichen. Es gibt bereits eine große Anzahl zum Teil sehr verschiedener Verfahren zur Aufnahme von Kymogrammen. B. SABAT, der sie einmal zusammengestellt hat, führt allein sechs Methoden an.

Sie alle lassen sich auf zwei Grundformen zurückführen, nämlich: 1. Kymogramme, bei denen von einer oder von mehreren Stellen des Herzrandes langstreckige, *kurvenartige Aufnahmen* gemacht werden; 2. Kymogramme, bei denen von möglichst zahlreichen Stellen des Herzrandes eng zusammengedrückte Bewegungsaufnahmen des Herzrandes entstehen.

Eingeschlagen wurde zunächst der erstgenannte Weg. B. SABAT sowie GÖTT und ROSENTHAL, die unabhängig voneinander das Verfahren als erste angaben (SABAT 1911, GÖTT und ROSENTHAL 1912), verwendeten zunächst den sog. *Einschlitzkymographen*, eine Bleiplatte zwischen der untersuchten Person und dem Film, die einen horizontalen Schlitz enthält, durch den der Film belichtet wird. Der Film läuft während der Aufnahme über eine größere Strecke ab und verzeichnet kurvenmäßig die Randbewegung des Organes, an einem beliebig eingestellten Punkt (Abb. 1a). SCHERF und ZDANSKY modifizierten diese Methode (1929), indem sie mit *zwei Schlitz* arbeiteten und so zwei Stellen *am rechten und linken Herzrand* registrierten. Sie hatten somit die Möglichkeit, beide Schlitz gegeneinander nach oben und unten zu verschieben und so die am meisten interessierenden Abschnitte des Herzrandes darzustellen (Abb. b in Abb. 1).

Mit zwei horizontal übereinander befindlichen Schlitz arbeitete READ (1929), der also vier Punkte (je zwei am rechten und am linken Herzrand) registrierte. Die beiden Schlitz waren 4 cm voneinander entfernt, so daß durch den unteren Schlitz die Tätigkeit beider Ventrikel, durch den oberen die des Gefäßstieles

aufgezeichnet werden konnten (Abb. 1 c). In neuerer Zeit haben dann L. DELHERM, P. THOYER-ROZAT und H. FISCHGOLD (1934) die Anzahl der Schlitze auf fünf vermehrt, um damit folgende Herzabschnitte einzustellen: Herzspitze, Herzbasis, linkes Herzohr, Gefäßband an zwei Stellen. Damit sind wir bereits bei der Methode der Kymographie mit zahlreichen Schlitzen angelangt.

Dieses Verfahren wurde von P. STUMPF (1928) ausgebildet. Er arbeitet mit dem sog. Flächenkymographen, der zahlreiche Schlitze enthält, so daß praktisch die Bewegung aller Herzabschnitte verzeichnet wird (Abb. 1 d). Die Schlitze rücken aber dafür auf einen geringen Abstand zusammen (gewöhnlich wird mit einem Schlitzabstand von 12 mm gearbeitet).

Die Einwendungen, welche gegen die Methode der Flächenkymographie vor allem von P. CIGNOLINI und E. ZDANSKY und E. ELLINGER erhoben wurden, beruhen auf dieser Tatsache, daß die zur Verzeichnung der Herzrandbewegung zur Verfügung stehende Strecke so klein ist, daß die Kurven zu stark zusammengedrängt werden, so daß Einzelheiten nicht mehr zu erkennen sind.

Es ist nicht zu bestreiten, daß gerade die subtilen Veränderungen der Herzaktion, deren Erkenntnis wir von der Kymographie erhoffen, bei

der Zusammendrängung der Kurven wieder verlorengehen müssen. Ich habe mich bemüht, bei der Aufnahme von Kymogrammen diese Zusammendrängung möglichst gering werden zu lassen, indem ich versuchte, die Ablaufgeschwindigkeit des Bleirasters so an die Herzfrequenz anzupassen, daß nur wenige (2—3) Herzrevolutionen verzeichnet wurden und die Randzacken also nach Möglichkeit auseinandergezogen wurden. Das ist aber trotzdem nicht in wünschenswertem Maße möglich. STUMPF hat selbst als Ausweg seine Methode der *Densographie* angegeben, bei der die im Kymogramm zusammengedrängten Randzacken wieder auseinandergezogen werden. Ich werde mich damit noch beschäftigen müssen.

Sind der Flächenkymographie mit zahlreichen Schlitzen methodische Mängel vorgehalten worden, so muß man andererseits sagen, daß die Verfahren, welche

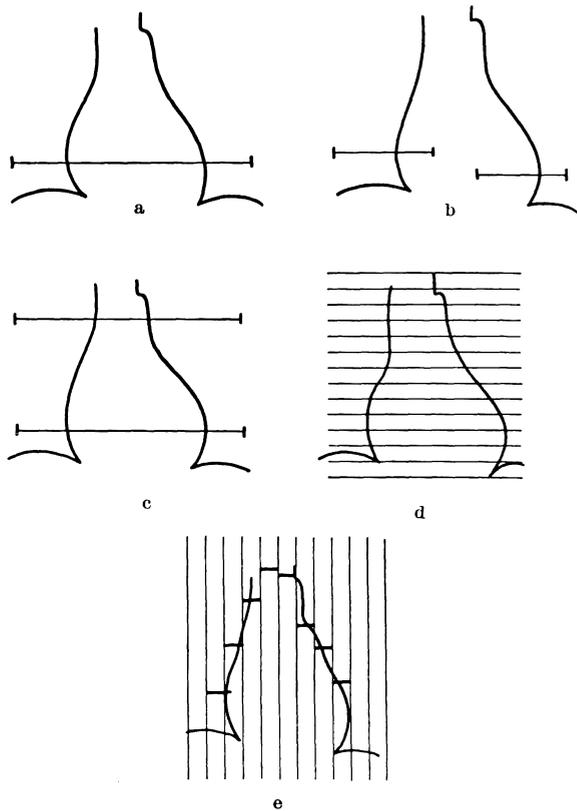


Abb. 1. Die verschiedenen kymographischen Methoden. a Ein-schlitzkymographie nach SABAT. b Zwei Schlitze nach SCHERF und ZDANSKY. c Methode nach READ (zwei Schlitze registrieren 4 Randpunkte). d Verwendung zahlreicher Schlitze (STUMPF, DELHERM und FISCHGOLD u. a.). e Methode CIGNOLINIS (zahlreiche verschieden einstellbare Schlitze).

mit einem oder wenigen Schlitzen arbeiten, zwar die Kurven durch Beschleunigung der Ablaufgeschwindigkeit beliebig *in die Länge ziehen* können, aber andererseits den Nachteil haben, daß nur *wenige Punkte des Herzrandes registriert werden* und daher eine synoptische Beobachtung des Herzens unmöglich wird. Ein Umstand, welcher wohl die Ursache dafür ist, daß zwar eine Reihe grundlegender wissenschaftlicher Untersuchungen mit diesen Methoden gemacht wurden, daß sie sich aber in der Praxis wenig eingeführt haben.

Einen Versuch, diesen beiden nicht voll befriedigenden Wegen der Kymographie gegenüber einen Ausweg zu finden, stellt die Methode P. CIGNOLINI'S dar. Da die Methoden, welche mit wenigen oder einem Schlitz lange Strecken registrierten, ebensowenig befriedigten wie die kurze Strecken aufzeichnenden Flächenkymogramme mit zahlreichen Schlitzen, baute er einen Kymographen, welcher zahlreiche Schlitze enthält und lange Strecken registriert (Abb. 1e).

In der aus der Abbildung ersichtlichen Weise werden zahlreiche senkrecht stehende Bleilamellen unmittelbar nebeneinander angebracht, und zwar werden

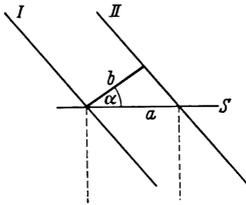


Abb. 2. Einfluß der Schlitzzrichtung auf die Schlagweite. a registrierte, b tatsächliche Schlagweite, S Schlitz, I Herzrand in der systolischen, II in der diastolischen Endstellung.

sie so angeordnet, daß die Schlitze der einzelnen Lamellen an zahlreichen Punkten der Herzperipherie (und am Zwerchfell) diese schneiden. Wir erhalten also von allen diesen Punkten langgezogene Kurven. Diese Methode kommt der Lösung des Problems bereits sehr nahe. Sie ist allerdings praktisch relativ umständlich, denn es müssen die Stellungen der Rasterschlitze mittels Durchleuchtung festgelegt, und weiter muß das Raster aus den einzelnen Lamellen, deren Schlitzhöhe verschieden ist, zusammengesetzt werden. Inzwischen darf der Kranke seine Lage nicht im mindesten verändern, sonst verunglückt die Aufnahme. Hinzu kommt, daß besonders bei steilgestellten Herzen nicht viele Punkte des Herzrandes

eingestellt werden können, da die Lamellen eine gewisse Breite haben. Es ist also oft nicht möglich, alle gewünschten Randpunkte zu registrieren.

Ferner ist es auch bei dieser Methode, ebenso wie bei allen anderen bisher geschilderten, nicht möglich, den Winkel des Rasterschlitzes zum Herzrand in gleicher Weise einzustellen. Da die untereinander parallelen Schlitze horizontal verlaufen, wird nur selten die Schlitzzrichtung *senkrecht zum Herzrand* stehen, der *Winkel*, den die Schlitze zum Herzrand einnehmen, wird bei den einzelnen sehr *verschieden sein*. Die Bewegung des Herzrandes wird aber nur dann *größenrichtig* verzeichnet, wenn die Schlitzzrichtung senkrecht zum Herzrand steht. Die Amplitude der Randzacken wird um so mehr über die wirkliche Amplitude der Bewegung hinausgehen, je schräger die Schlitze auf die Tangente des Herzrandes verlaufen, und zwar wächst die Verzerrung mit dem  $\cos$  des Winkels, den die Schlitzzrichtung mit der auf den Herzrand Senkrechten einnimmt. Wenn die Lage des Herzrandes in der Systole mit I, in der Diastole mit II angegeben ist und der Schlitz in Richtung der Linie S verläuft, so ist die tatsächliche Amplitude der Herzbewegung b, die aufgezeichnete Schlagweite entspricht der Strecke a (Abb. 2). Es gilt dann die Formel  $a = \frac{b}{\cos \alpha}$ ; je größer der Winkel  $\alpha$  wird, je mehr sich also die Rasterichtung der Tangente nähert, um so größer wird a, die Schlagweite.

Ich möchte daher eine Methode vorschlagen, welche alle diese Nachteile vermeidet. Das Prinzip beruht darauf, daß beliebig zahlreiche Punkte des Herzrandes eingestellt werden und von ihnen „gezielte“ *Einschlitzkymogramme* gemacht werden (Abb. 3). Dazu stellt man den aufzunehmenden Randabschnitt des Herzens mittels eines runden, etwa 6 cm im Durchschnitt messenden Leuchtschirmes ein. Dieser Leuchtschirm trägt ein Fadenkreuz, eventuell auch eine verstellbare Winkelmarkierung, so daß es möglich ist, den Kymogrammschlitz senkrecht auf den Herzrand oder in einem beliebigen Winkel dazu einzustellen. Es kann gerade so wie etwa bei einer gezielten Duodenalaufnahme in den Durchleuchtungsvorgang eine Kymogrammaufnahme eingeschaltet werden, indem man den Durchleuchtungsstrom unterbricht und gleichzeitig vor den kleinen Leuchtschirm eine Bleiplatte schiebt, welche einen 6 cm breiten Schlitz trägt. Hinter diesem Schlitz wird durch eine automatisch eingeschaltete Antriebsvorrichtung der Film vorbeigezogen, der zusammen mit der Bleiplatte hereingeschoben worden ist. Auf ihm entsteht dann ein Einschlitzkymogramm, wenn der Aufnahme Strom für die Röntgenröhre eingeschaltet wird.

In der Abb. 3 ist ein möglichst einfach dargestelltes Ausführungsbeispiel eines solchen Apparates skizziert. Er besteht aus einem runden Leuchtschirm a mit Fadenkreuz. Der Leuchtschirm ist drehbar aufgehängt. Daneben ist die Bleiplatte b befestigt, welche den Schlitz c enthält. Die Bleiplatte ist so mit dem Leuchtschirm verbunden, daß sie zusammen mit ihm um den Mittelpunkt Z gedreht werden kann. Hinter der Bleiplatte ist der Film d angebracht, der aus seiner Ausgangsstellung (--- gezeichnet) durch ein Uhrwerk oder einen sonstigen Antrieb, welcher nicht eingezeichnet ist, in die Endstellung (- - - - gezeichnet) verschoben werden kann. Die ganze Vorrichtung kann so klein dimensioniert werden, daß sie mit dem gewöhnlichen Leuchtschirm im Rahmen des Stativs ausgetauscht werden kann, ebenso wie ein Duodenalgerät. Sie wäre dabei so zu zentrieren, daß der Zentralstrahl der Röntgenröhre durch den Mittelpunkt des Leuchtschirmes fällt.

Mit dieser Vorrichtung lassen sich beliebig zahlreiche Randpunkte des Herzens bei gerader und schräger Stellung des Kranken während der Durchleuchtung mit größter Schärfe einstellen und so „gezielte Kymogramme“ dieser Punkte anfertigen. Die Technik dürfte kaum schwieriger oder zeitraubender sein als die einer Duodenalaufnahme.

Damit fallen alle die Unzulänglichkeiten der bisherigen Methoden weg, wir haben erstens die Möglichkeit, *sämtliche Herzpartien* (auch Vorder- und Hinterwand) aufzuzeichnen, zweitens erhalten wir die mit genügender Genauigkeit analysierbaren *Einschlitzkymogramme* und drittens läßt sich dieser Schlitz des Kymographen immer *im gleichen Winkel* auf den Herzrand einstellen, so daß eine der unangenehmsten Eigenschaften aller anderen Systeme wegfällt, nämlich die nicht konstanterweise wechselnde Schrägstellung des Schlitzes. Um eine genaue zeitliche Beziehung der einzelnen Kymogramme herzustellen, müßte man dann gleichzeitig das EKG. schreiben.

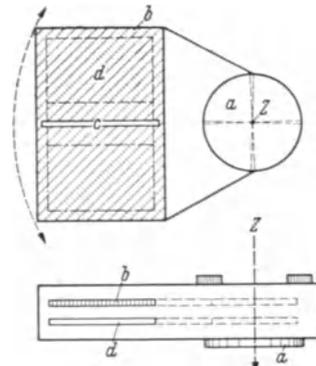


Abb.3. Schema einer Einrichtung zur Aufnahme „gezielter“ Kymogramme.  
a Leuchtschirm, b Bleischirm,  
c Rasterschlitz, d Film.

Hinzu kommt noch eine weitere sehr wichtige Möglichkeit, welche diese Methode bietet. Während sich die Randkurven durch rasches oder langsames Laufen des Films während der Aufnahme nach Wunsch in die Breite ziehen lassen, bietet das von mir angegebene Verfahren auch die Möglichkeit, die *Kurvenhöhe zu variieren*. Die Randzacken sind mitunter so flach, daß charakteristische Einzelheiten nicht zu erkennen sind. Es ist klar, daß eine Steigerung der Amplituden der Ausschläge eine Analysierung der Randkurven ebenso erleichtern und die Zahl der erkennbaren Details erhöhen wird, wie dies die Densographie gegenüber den einfachen Kymogrammen getan hat.

Diese Erhöhung der Amplituden der Randzacken läßt sich erreichen durch *Schrägstellung des Schlitzes* zum Herzrand. Steht der Schlitz senkrecht auf den Herzrand, so wird die Bewegungsgröße im Kymogramm richtig wiedergegeben. Ist die Schlitzrichtung gegenüber dem Herzrand geneigt, so tritt eine Vergrößerung der Amplitude der Randzacken auf.

Wir haben es in der Hand, den gleichen Neigungswinkel bei allen Aufnahmen einzustellen und damit die Vergrößerung der Schlagweiten konstant zu erhalten.

## II. Die Densographie.

Das Verfahren wurde von PL. STUMPF im Jahre 1927 angegeben als Hilfsmethode zur genauen Analyse seiner Flächenkymogramme, um trotz der starken Zusammendrängung der Kurven der Randausschläge auf den schmalen Zwischenraum zwischen den einzelnen Rasterstreifen (meist 12 mm) eine feinere Analyse zu ermöglichen.

Das Verfahren beruht darauf, daß ein feiner Lichtstrahl von einer Lichtquelle aus durch den Film hindurch auf eine photoelektrische Zelle geworfen wird. Er löst hier Stromschwankungen aus, welche über einen Verstärker einem Spiegelgalvanometer zugeleitet werden, welches die Lichtschwankungen in Form einer Kurve aufzeichnet. Wenn man nun den Lichtstrahl unmittelbar medial neben den Herzrand, also innerhalb des Herzschantens parallel zum Herzrand verschiebt, so werden die Schwärzungsdifferenzen des Films in der gleichen Weise registriert, wie dies bei der photoelektrischen Messung von Schwärzungsdifferenzen von Filmen üblich ist. Diesen Schwärzungsdifferenzen des Herzschantens im Kymogramm entsprechen Dichteänderungen desselben, welche durch die Herzpulsation hervorgerufen sind.

Es ist kein Zweifel, daß damit Einzelheiten erkennbar werden, von denen im Flächenkymogramm keine Spur zu sehen ist. Immerhin hat sich das Verfahren praktisch wenig eingebürgert. Es liegt das offenbar daran, daß es einen Umweg darstellt. Es werden die Randzacken der Herzaktion im Flächenkymogramm zunächst durch geringen Rasterabstand *stark zusammengedrängt*, um dann nachträglich mittels der *Densographie wieder auseinandergedrögen* zu werden.

Gegen diese Methode sind theoretische Einwände erhoben worden. So haben ZDANSKY und ELLINGER wiederholt darauf hingewiesen, daß man eine genaue Wiedergabe der Herzbewegung von den Densogrammen nicht erwarten dürfte. Sie stellten nicht Herzrandkurven dar wie Kymogramme, sondern Dichtigkeitsänderungen, die mit den Randbewegungen nicht parallel gehen brauchten.

Ich möchte hinzufügen, daß alle *schattengebenden Lungenteile*, welche in den Herzschanten fallen, ebenfalls zu einer Entstellung der Densogramme führen

müssen. In erster Linie wird es sich dabei um Hilusderivate, also im wesentlichen um Pulmonalarterienäste handeln. Sie sind überall am Herzrand in großer Dichte vorhanden, am dichtesten natürlich in der unmittelbaren Hilusgegend. Das ist aber leider gerade die Gegend der an sich sehr geringen und komplizierten Vorhofsbeugung, zu deren Erforschung gerade das Densogramm notwendig wäre. Aber auch noch an der Herzspitze dürfte die Störung durch Gefäßschatten ins Gewicht fallen.

Die pulsatorische *Bewegung der Pulmonaläste*, welche übrigens noch wenig studiert ist, erfolgt durchaus nicht immer gleichgerichtet mit der des Herzrandes, auch dann nicht, wenn die Bewegungsrichtung senkrecht zum Herzrand verläuft, was aber nicht oft der Fall ist. Die senkrecht zum Herzrand pulsierenden Gefäße machen bei der Pulsation Dreh-, Streck- oder Schraubenbewegungen, die sich in völlig unberechenbarer Weise zu den Dichtigkeitsänderungen des Herzschattens addieren.

Hinzu kommt meines Erachtens folgendes: Die Ablaufgeschwindigkeit des Flächenkymographen dürfte *nie absolut konstant* sein. Eine für kleinste Bruchteile von Sekunden eintretende Verlangsamung hat aber zur Folge, daß die entsprechende Niveaulinie des Kymogramms länger belichtet wird als ihr gegenüber der Belichtung der Nachbarzonen zukommt, d. h. diese Stelle wird zu stark geschwärzt. Der Densograph vergrößert diese vielleicht winzige Schwärzungsdifferenz um ein Vielfaches. Ferner möchte ich auf einen weiteren Umstand hinweisen, der möglicherweise zu einer Entstellung der Kurve führt: *Die Gradationskurve der Filme ist keine gerade Linie*. Sie verläuft an ihrem oberen und unteren Abschnitt gekrümmt. Die Filmschwärzungen fallen häufig in diese Zone. Während die Randbewegung die tatsächliche Bewegung richtig wiedergibt, erfolgt die Wiedergabe im Densogramm verzerrt, da die dieser zugrunde liegende Schwärzungskurve nicht linear verläuft.

Aus allen diesen Gründen scheinen mir die Kurven der Kymographen, welche stark auseinandergesetzten Randkurven zeichnen, zuverlässiger. CIGNOLINI, ZDANSKY und ELLINGER, DELHERM, THOYER-ROZAT und FISCHGOLD u. a. haben gerade damit außerordentlich subtile Befunde erhoben, welche weitgehend mit aus der Physiologie bekannten Erfahrungen übereinstimmen.

### III. Die Ionographie.

Einen anderen Weg schlugen JAKOBI, JANKER und SCHMITZ (1933) ein, die die bei der Herzpulsation entstehenden *Absorptionsdifferenzen* eines durch das Herz fallenden Röntgenstrahlenbündels dazu verwendeten, um in einer Ionisationskammer Schwankungen eines hindurchgehenden Stromes zu erzeugen, den sie dazu benützten, mittels eines Spiegelgalvanometers eine Kurve der Herzpulsation zu schreiben. Von v. KALOSZAY wird übrigens eine ganz ähnliche Methode verwendet.

Es handelt sich bei diesem Verfahren allerdings nicht nur um Volumenänderungen des durchstrahlten Herzens, welche zu Änderungen der in die Ionisationskammer fallenden Strahlung führen, sondern wahrscheinlich ebenso sehr um Lageänderungen der Organe.

Die Abb. 4 soll dies illustrieren. Die in die Kammer K fallende Strahlung nimmt sowohl ab, wenn das Organ sein Volumen von V auf V verringert, aber auch wenn es seine Lage verschiebt, so daß die durchstrahlte Masse geringer

wird. Letzten Endes stößt dieses Verfahren auf die gleichen Schwierigkeiten wie die Kymographie, nur daß hier die Ursache der Absorptionsänderung auf Lage- und Volumänderung beruhen kann, ebenso wie bei der Kymographie die Bewegung des Herzrandes.

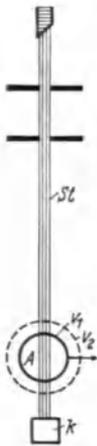


Abb. 4.

Abb. 4. Methode der Jonographie. (Abb. entnommen aus Klin. Wschr. 1936 I.)

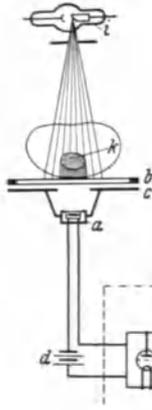


Abb. 5.

Abb. 5. Aktinokardiograph. a Photozelle, b Leuchtschirm, c Lichtblende, d Stromkreis der Photozelle, e Verstärker, f Spiegelgalvanometer, h Film. (Abb. entnommen aus Klin. Wschr. 1936 I.)

#### IV. Die Aktinokardiographie.

Das Verfahren ist erst vor kurzem angegeben worden (HECKMANN). Es beruht darauf, daß die *Helligkeitsschwankungen*, welche auf dem Leuchtschirm durch die Pulsation der Organe, besonders des Herzens, erzeugt werden, registriert, und zwar wird der Leuchtschirm mit einem lichtundurchlässigen

Papier bedeckt. Dieses enthält einen *Ausschnitt*, der nach einer vor dem Leuchtschirm hergestellten Pause herausgeschnitten wurde. Er läßt gerade den *Herzschatten in der Diastole frei*. Die bei der Pulsation auftretenden Helligkeitsänderungen des

Leuchtschirmes werden durch eine *Photozelle* und eine Registriervorrichtung in Form einer Kurve aufgeschrieben.

Die Einrichtung der Apparatur geht aus der Abb. 5 hervor. Die Photozelle a, welche für das Spektrum des Leuchtschirmes empfindlich sein muß, wird so vor dem Schirm b angebracht, daß die Helligkeitsschwankungen des Leuchtschirmes proportionale Lichtschwankungen in der Zelle bewirken. Das Schirmbild wird dabei mit lichtdichtem Papier (Blende c) bedeckt, welches gerade das zu untersuchende Organ bzw. den Organabschnitt frei läßt, dessen Pulsationen aufgeschrieben werden sollen. Die Photozelle wird durch die Batterie d gespeist. Die in diesem Kreis durch die Belichtung der Photozelle erzeugten Spannungsveränderungen werden, durch das Verstärkersystem e verstärkt, dem Spiegelgalvanometer f zugeführt, welches Ausschläge des Lichthebels g auf den Film h bewirkt. Wir erhalten so eine Kurve, welche zum mindesten in Beziehung stehen muß zu Volumänderungen des untersuchten Organes.

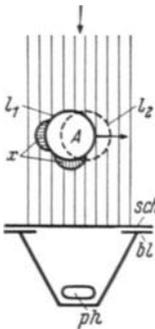


Abb. 6. Einfluß der Lage und Volumänderungen auf das A.K.G. Bewegung von  $l_1$  nach  $l_2$  ruft keine Helligkeitsveränderungen hervor. (Abb. entnommen aus Klin. Wschr. 1936 I.)

Diese Methode unterscheidet sich wesentlich von allen bisher besprochenen dadurch, daß *seitliche Verschiebungen des Herzens ohne Einfluß* auf die Kurven bleiben. Abb. 6 zeigt, daß das Herz im ganzen, nicht nur an einzelnen Punkten von den Röntgenstrahlen durchsetzt wird und daß eine Verschiebung von  $l_1$  nach  $l_2$  ohne Einfluß auf die durch das Herz fallende Strahlenmenge bleibt.

Vorläufig muß ich die Frage offenlassen, ob man die erhaltenen Kurven wirklich als *reine Volumkurven* des ganzen Herzens ansehen kann. Das wird

offenbar dann der Fall sein, wenn der Volumzuwachs  $x$  immer die gleiche Helligkeitsänderung bewirkt, gleichgültig, ob er in der Strahlenrichtung erfolgt oder mehr oder minder senkrecht zu dieser Richtung. Im ersteren Fall bewirkt er eine Zunahme der *Schattenintensität*, im zweiten eine Zunahme der *Schattenbreite*. Nach meinen bisherigen Versuchen möchte ich annehmen, daß das bei einer mittleren Strahlenhärte der Fall ist. Dann würde auch eine Bewegung des Herzens, welche z. B. zu einer stärkeren Querstellung der Herzachse führt, ohne Einfluß bleiben.

Wir hätten damit ein Verfahren, welches als einziges beim Menschen reine Volumkurven zu schreiben gestattet, was mit den übrigen Methoden nicht zu erreichen ist.

Ich glaube damit alle Verfahren besprochen zu haben, welche jetzt noch zur röntgenologischen Registrierung der Herztätigkeit in Verwendung sind. (Die *Röntgenkinematographie*, die in der Hand GROEDELs grundlegende Ergebnisse gebracht hatte, wurde in den letzten Jahren praktisch nicht mehr angewendet; erst neuerdings hat sich JANKER wieder mit ihr beschäftigt.)

### C. Die Ventrikelbewegung.

Wenn ich nun zunächst die Ventrikelaktion als die räumlichst ausgiebigste einer genauen Besprechung widme, so möchte ich, um in die außerordentliche Mannigfaltigkeit der Befunde Ordnung zu bringen und die zahlreichen Täuschungsmöglichkeiten abtrennen zu können, zwei Gruppen von Bewegungen des Herzrandes unterscheiden, welche grundsätzlich verschieden sind. Es ist 1. die *Eigenbewegung*, 2. die *mitgeteilte Bewegung* der betreffenden Wandstelle.

Unter der *Eigenbewegung* verstehe ich die Bewegung des Herzrandes, welche allein resultiert aus der Tätigkeit des Myokards und der dieser entgegengesetzte Widerstand in der betreffenden Herzhöhle, dem Innendruck. Im Gegensatz zur Eigenbewegung ist die *mitgeteilte Bewegung* dadurch gekennzeichnet, daß sie durch entferntere Herzabschnitte der untersuchten Randzone oder durch die Lageänderungen des ganzen Herzens erzeugt wird.

Im Kymogramm haben wir es sehr häufig mit *gemischten Bewegungen* zu tun. Hinzu kommt, daß diese Bewegungen beeinflußt und verändert werden a) durch das dem Herzen anliegende Lungenparenchym (dessen Elastizität weitgehende Veränderungen erfahren kann), b) durch den Perikardsack und die in ihm enthaltene Flüssigkeit, c) durch dem Herzen anliegende pathologische Veränderungen (Tumoren, Perikardschwien und Verwachsungen usw.).

*Eigenbewegung des Ventrikels.* Man wird von vornherein erwarten müssen, daß die Eigenbewegung des Ventrikels immer dann, wenn sie rein erhalten wird, wie es mitunter am linken Herzrand der Fall ist, den Volumkurven der Ventrikel ähnelt. Diese Volumkurven sind aus den Untersuchungen H. STRAUBs allgemein bekannt.

Tatsächlich erhalten wir ganz ähnliche Kurven in einigen Fällen, wie bereits ZDANSKY und ELLINGER gezeigt haben. Ein Beispiel einer solchen Kurve ist in Abb. 7 wiedergegeben. Die Übereinstimmung mit dem Volumkurven STRAUBs ist eklatant und die Deutung der Kurven einfach, sie ist bereits von den beiden Autoren in einer grundlegenden Arbeit gegeben worden.

Erst kürzlich haben ferner DELHERM und FISCHGOLD druckmanometrische Kurven veröffentlicht, welche die weitgehende Übereinstimmung zwischen der Bewegungskurve der Kammer mit der Bewegung des Herzrandes überzeugend beweisen.

Wenn demgegenüber STUMPF der Ansicht ist, daß z. B. am linken Herzrand eine solche Übereinstimmung nicht bestehe und daß der linke Ventrikel an verschiedenen Stellen verschiedene Bewegungen ausführe, so bin ich der Meinung, daß dafür ein Beweis nicht erbracht worden ist. Daß die Randkurven verschiedenes Aussehen zeigen, beweist das natürlich nicht. Ich werde noch darzulegen haben, daß diese Verschiedenheit durch Lageänderungen, Pendelbewegungen, Umformung des Herzens usw. erzeugt werden.

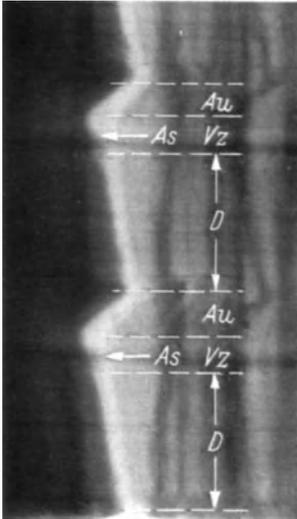


Abb. 7. Einschlitzkymogramm. Ventrikelbewegung. Au Ausreibungszeit, Vz Verharrungszeit, As Aortenschlußzacke, D Diastole, An Anspannungszeit.

Der steile Abstieg der Kurve entspricht der Austreibungszeit (Au). Ich bin mir allerdings im Zweifel, ob die hier meist sichtbare *flache Knickung des absteigenden Kurventeils*, wie ZDANSKY und ELLINGER glauben, als Ausdruck einer Eigenschwingung des Ventrikels aufzufassen ist. Eher möchte ich glauben, daß es sich hier um eine *Überlagerung der Eigenbewegung* dieses Herzabschnittes durch eine *mitgeteilte Bewegung* handelt. Und zwar glaube ich, daß *die sich in der Systole auffüllende Aorta* eine Streckung und Elongation erfährt, wodurch dem Herzen eine Art *Rückstoßbewegung* in der Richtung seiner Achse, also eine *Verschiebung nach links* erteilt wird, wodurch die Medialbewegung eine vorübergehende Verzögerung erfährt. Das erscheint mir deshalb wahrscheinlich, weil in pathologischen Fällen diese leichte Knickung zu einem steilen Gipfel werden kann, so daß wir dann zwei gleich hohe Kurven-

gipfel vor uns haben. Ich werde auf diese Erscheinung an anderer Stelle eingehen. STUMPF hat diese *Knickbildung* ebenfalls beobachtet und weist darauf hin, was auch mir aufgefallen ist, daß sie meist beim *Hypertoniker* zu beobachten sei, ein Umstand, der mir gerade für die Richtigkeit meiner Auffassung zu sprechen schien.

Es folgt dann die *Verharrungszeit* (Vz), die zweite isometrische Phase nach LEWIS. Hier findet sich meist in der Talsohle eine *kleine Zacke* (ebenso wie in den Volumkurven STRAUBS), die vermutlich auf den *Semilunarklappenschluß* bezogen wurde (ZDANSKY und ELLINGER). Eine auffallende Vergrößerung dieser *Zacke* wird beim *Hypertoniker* gefunden, die so bedeutend ist, daß sie sogar im STUMPFschen Flächenkymogramm deutlich zum Ausdruck kommen kann.

Ferner habe ich anlässlich pharmakologischer Studien mittels des Flächenkymographen die Beobachtung gemacht, daß dann, wenn man durch Adrenalininjektion eine Blutdrucksteigerung hervorruft, eine solche Aortenschlußzacke im Flächenkymogramm auftritt. Sie verschwindet wieder, wenn der Blutdruck zur Norm zurückgekehrt ist (HECKMANN).

An der Richtigkeit der Erklärung dieser Zacke als *Aortenschlußzacke* ist demnach wohl kein Zweifel mehr. Ich möchte allerdings glauben, daß sie nur zum geringen Teil einer Volumzunahme der linken Kammer ihre Entstehung verdankt, daß es sich vielmehr in der Hauptsache um eine *mitgeteilte Bewegung* handelt, nämlich eine *ruckartige Linksverschiebung* des Herzens im ganzen, durch die, auf die sich schließende Aortenklappe, aufrallende Blutsäule in der Aorta, also ebenfalls eine Rückstoßbewegung.

Wenn STUMPF demgegenüber glaubt, diese Zacke mit einer Rückströmung von Blut kurz vor dem Semilunarklappenschluß erklären zu können und sie geradezu als „Refluxzacke“ bezeichnet, so erscheinen mir Zweifel berechtigt. Die Zacke ist dazu häufig viel zu groß. Sie ist in den Volum- und Druckkurven STRAUBS eben nur angedeutet und wird bei steigendem Blutdruck nach STRAUB nicht wesentlich größer, verhält sich also anders als diese Zacke im Kymogramm.

Übrigens müßte dann bei der Aorteninsuffizienz, wenn diese Ansicht richtig wäre, eine enorme Refluxzacke auftreten, da hier die rückströmende Blutmenge am größten ist, dies ist aber nicht der Fall.

Schließlich kann das in den Ventrikel zurückströmende Blut, da es in ihm verbleibt, höchstens einen ruckartigen Anstieg des Volumens bewirken, nicht aber zu einer Zacke führen.

Ebenso interessant ist eine an der gleichen Stelle in der Talsohle — also in der Verharrungszeit — auftretende Zacke im Ventrikelkymogramm des *rechten Herzrandes*. Ich habe die Zacke besonders deutlich beobachtet bei einer ganzen Reihe von Kranken mit *Mitralfehler*. Obwohl es sich also um einen krankhaften Befund handelt, möchte ich ihn doch schon jetzt anführen, da dies zum Verständnis der normalen Kurve nötig ist. Und zwar war für diese charakteristisch, daß die Zacke sich vergrößerte, wenn der Kranke Arbeit leistete. Abb. 8 stellt den rechten Herzrand eines Kranken mit Mitralstenose in der Ruhe (Abb. 9), nach 15 Kniebeugen dar. Das Auftreten der erwähnten Zacke nach dem Arbeitsversuch ist sehr deutlich.

Ich halte es daher für sehr wohl möglich, daß sie ihre Entstehung dem *Pulmonalklappenschluß verdankt*. Da sie nur bei Kranken mit erhöhtem Druck im Pulmonalkreislauf zu beobachten war, möchte ich annehmen, daß sie durch das verstärkte Zuwerfen der Pulmonalklappe und eine dadurch verursachte Rückstoßwirkung auf das rechte Herz entsteht. Hinzu mag eine gewisse Volumvermehrung des rechten Ventrikels infolge verstärkten Reflexes kommen.

Mit der Vorhofbewegung, die sich ja am rechten Herzrand der Ventrikelbewegung überlagert, glaube ich jedenfalls das Auftreten dieser Zacke im Beginn der Diastole nicht erklären zu können, so daß mir die oben angeführte Ansicht die größte Wahrscheinlichkeit zu haben scheint.

Es ist allerdings so, daß dieser Befund deutlich erst nach dem Arbeitsversuch zu erheben ist, wie ich überhaupt empfehlen möchte, vom *Arbeitsversuch und nachfolgender kymographischer Untersuchung* bei leichteren Herzkrankungen häufig Gebrauch zu machen.

Ich habe in einigen Fällen das Auftreten dieser Pulmonalklappenschlußzacke nach Arbeitsbelastung als einziges röntgenologisches und kymographisches Symptom einer latenten Stauung im kleinen Kreislauf bei klinisch sicheren Mitralfehlern beobachten können.

Ich setze jetzt die Betrachtung der Kurven fort. An die Verharrungszeit (Vz) schließt sich (Abb. 6) der allmähliche diastolische Anstieg des Kurvenzuges. In einigen Kurven sieht man gegen Ende der Diastole einen steileren Anstieg. ZDANSKY und ELLINGER nehmen an, daß dies durch die Vorhofkontraktion und das Einströmen des Blutes in den Ventrikel verursacht sei.

Mit dem Einsetzen der Systole erfolgt zunächst noch keine Volumabnahme, da in der Periode isometrischer Kontraktion (*Anspannungszeit* An) noch kein Blut die Kammer verläßt. Daran schließt sich dann der bereits geschilderte Kurvenabfall der Austreibungszeit (Au).



Abb. 8.

Abb. 8. Rechter Herzrand bei einer Mitralstenose (Ruhe).

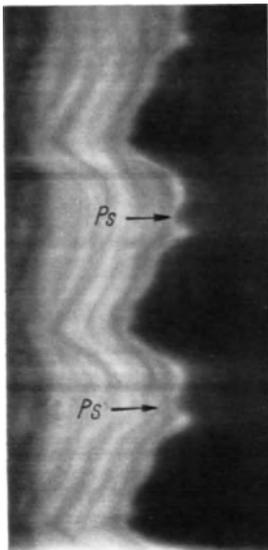


Abb. 9.

Abb. 9. Rechter Herzrand des Falles der Abb. 8, nach 15 Kniebeugen. Auftreten einer Pulmonalklappenschlußzacke (Ps).

der *Expiration*: die diastolische Auffüllung erfolgt rascher. Die Kurve verläuft nach oben konvex und gewinnt damit mehr Ähnlichkeit mit der von STARLING angenommenen Form der Auffüllung (*rapid inflow*), d. h. zunächst rasche, später langsame Volumzunahme in der Diastole. Es scheint mir daraus hervorzugehen, daß der Zustand der Lungen (verminderte Kompression des Herzens) von maßgebendem Einfluß auf die Auffüllungsform des Herzens ist.

Wie bereits gesagt worden ist, findet sich ein den Volumkurven STRAUBS weitgehend entsprechender Kurventyp nicht in allen Kymogrammen.

Vor allem ist es der diastolische Schenkel, der häufig Abweichungen aufweist. In einer kleinen Anzahl von Fällen findet sich nämlich an Stelle des allmählichen, fast geradlinigen Anstieges der Kurve eine deutliche *Knickbildung* im ansteigenden Teil, welche dadurch entsteht, daß der erste Teil rascher, der spätere langsam ansteigt. Der letztere kann sogar parallel der Abszisse oder gar leicht absteigend verlaufen, so daß eine *Plateaubildung* entsteht (ZDANSKY und ELLINGER). Es ist die Frage, ob dieses Verhalten der Kurve einem analogen

Mit der oben geschilderten Methode der *Aktinokardiographie* (AKG.) erhalten wir ähnliche Kurven (Abb. 10). Es ist dabei natürlich zu berücksichtigen, daß ihnen das Volumen des *ganzen Herzens*, also auch der Vorhöfe zugrunde liegt. Wir sehen eine gleichmäßige Auffüllung während der Diastole und den steilen Kurvenabstieg in der Austreibungszeit. Die *Vorhofsystole* markiert sich kaum, da dabei ja nur Blut aus dem Vorhof in den Ventrikel befördert, am Gesamtvolumen also nichts geändert wird. Es ist in der Kurve noch die P- und R-Zacke des gleichzeitig beschriebenen EKG. verzeichnet. Abb. 11 zeigt übrigens die Änderung der Herzkurve in

Verhalten der Kammervolumkurve entspricht. Es stehen sich hier zwei verschiedene Ansichten gegenüber.

Während STARLING annimmt, daß das Blut im Anfang der Diastole sehr rasch in die Kammer einströmt und daß dann etwa in der Mitte der Diastole die Ventrikel schon so weitgehend mit Blut gefüllt seien, daß die Einströmung sich verlangsamt, stehen andere Autoren (HOWELL u. a.) auf dem Standpunkt, daß sich die Blutzufuhr während der ganzen Diastole gleichmäßig vollziehe.

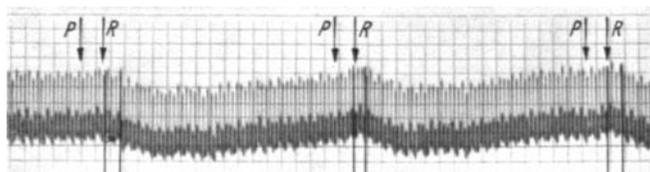


Abb. 10. Normales Aktinokardiogramm (im Inspirium). Die P- und R-Zacke des gleichzeitig geschriebenen EKG. sind angegeben. Gleichmäßige Auffüllung in der Diastole. Fehlende oder nur schwach angedeutete Vorhofsenkung.

(Die dritte [älteste] Theorie von HARVEY und HUXLEY, daß sich die Kammern erst durch die Kontraktion der Vorhöfe füllten, kann wohl als verlassen angesehen werden.) Die Ansicht STARLINGs findet in den Volumkurven STRAUBS keine genügende Stütze, die eine solche ungleichmäßige Auffüllung höchstens andeutungsweise erkennen lassen.

Der Befund einer solchen diskontinuierlichen diastolischen Volumzunahme im Einschlitzkymogramm muß also etwas stutzig machen.

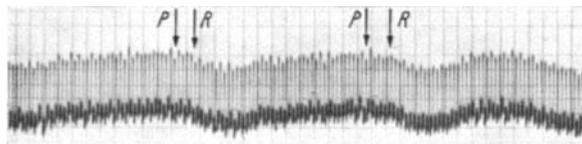


Abb. 11. AKG. im Expirium (rascherer Einstrom im Anfang der Diastole).

Hinzu kommt, daß die zu beobachtende diastolische Plateaubildung, wovon ich mich stets überzeugen konnte, bei Herzgesunden nur in den *caudalen Abschnitten* zu beobachten ist. Ich halte es daher für sehr wahrscheinlich, daß diese Plateaubildung bei normalen Herzen keiner tatsächlichen Eigentümlichkeit der Kammervolumkurven ihre Entstehung verdankt, sondern, daß es sich hier um eine *Überlagerung der Eigenbewegung durch mitgeteilte Bewegungen* handelt, welche diese Änderung der gewöhnlichen Kurvenbilder bewirkt. In welcher Weise wir uns das vorzustellen haben, wird später noch zu besprechen sein. Ich habe dieses Verhalten des diastolischen Kurvenabschnittes absichtlich eingehend besprochen, weil sich hier bei pathologischen Herzen sehr charakteristische und häufige Abweichungen ergeben, welche unter Umständen auch in einer *Plateaubildung* bestehen.

Damit habe ich die Eigenbewegung der Ventrikel erörtert. Es liegt an den Schwierigkeiten der kymographischen Methoden, daß eine klare Abtrennung der mitgeteilten Bewegungen nicht immer möglich war und es nicht selten unklar blieb, ob eine Eigentümlichkeit der Kurvenbilder der Eigenbewegung

zuzuschreiben war. Diese Grundschwierigkeit der Kymographie wird sich wohl niemals restlos beseitigen lassen.

## D. Welche Faktoren führen dazu, daß im Kymogramm die Form der Randkurven von der reinen Ventrikelbewegung abweicht?

### I. Einfluß der Schrägstellung der Rasterschlitzes zum Herzrand.

Die individuell sehr verschiedenen Winkel der einzelnen Schlitzes zum Herzrand verursachen sehr erhebliche Veränderungen der Randzacken. P. CIGNOLINI hat diesen Umstand ausführlich geschildert.

Nehmen wir willkürlich an, die Amplitude der Bewegung des ganzen linken Herzrandes, der in der Skizze der Abb. 12 schematisch angegeben ist, sei überall gleich groß und die Bewegung erfolge in allen Punkten gleichmäßig, so würden wir mit dem von mir angegebenen Einschlitzkymographen, der überall auf den

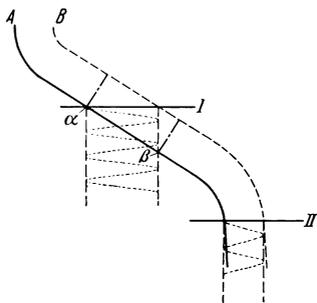


Abb. 12. Stellung der Rasterschlitzes zum Herzrand. Zunahme der Amplitude in den kranialen Herzabschnitten (Schlitz I). Während der Herzrand sich von A nach B bewegt, wandert der untersuchte Herzrandpunkt von  $\alpha$  nach  $\beta$ .

Herzrand senkrecht einzustellen ist, überall Randzacken von völlig gleicher Größe und gleichem Aussehen erhalten. Die zahlreichen horizontalen Schlitzes des Flächenkymographen stehen aber in *willkürlichen Winkeln zum Herzrand*. Der Rasterschlitz I wird Randkurven schreiben, deren Höhe annähernd doppelt so groß ist wie die wirkliche Amplitude der Herzrandbewegung, während ein zufällig senkrecht zum Herzrand stehender Schlitz (II) die Amplitude Größenrichtig wiedergibt (s. S. 554).

CIGNOLINI macht auf einen weiteren Umstand aufmerksam, der zu beachten ist. Für den Schlitz I ist zu Beginn der Diastole (wenn der Herzrand also die Stellung A einnimmt) der Randpunkt  $\alpha$  im Schlitz eingestellt. Am Ende der Diastole (in der Stellung B) dagegen der weit davon entfernt liegende

Punkt  $\beta$ . Während des Verlaufes der Diastole gleitet der die Randkurve zeichnende Punkt von  $\alpha$  nach  $\beta$  und in der Systole wieder zurück. Arbeitet man mit ablaufendem Raster bei stillstehendem Film, so kommt noch die Verschiebung durch den Rasterablauf hinzu.

Diese Eigentümlichkeit der Flächenkymographie dürfte an sich kaum zu Fehlerquellen führen. Aber beachtet werden muß, daß auch die Form der Randzacken eine Veränderung erfährt, worauf ich besonders hinweisen möchte, da ich später den Versuch unternehmen werde, aus der Form der Randzacken Schlüsse auf die Herzarbeit zu ziehen. Eine Überhöhung der Zacken hat natürlich zur Folge, daß die Form der Zacken schlanker und schmaler wird, wenn die Basis der Zacken gleichbleibt. Wir bekommen daher *in den kranialen Abschnitten schlanke Zacken*, an der Herzspitze breitere.

STUMPF hat CIGNOLINI erwidert, daß er für die Beurteilung der Amplitude der Kymogramme sich nicht nach der Höhe der Randzacken, sondern nach dem Abstand der Verbindungslinie B (in Skizze der Abb. 12) von der Linie A richte. Er bezeichnet den von den beiden Grenzlinien (die das Maximum der Systole und der Diastole darstellen) eingenommenen Flächenraum als den „*Bewegungsraum des Herzens*“. Wir werden noch sehen, daß auch damit über

das tatsächliche Ausmaß der Bewegung der Ventrikel nichts Sicheres auszusagen ist.

## II. Einfluß der mitgeteilten Bewegungen auf die Form des Bewegungsraumes und auf die Randkurven.

### 1. Einfluß der GROEDELschen Pendelbewegung (systolisches Rechtspendeln).

Diese rhythmische Pendelbewegung des Herzens gegenüber dem Thoraxraum ist gar nicht so selten bereits beim Durchleuchten deutlich zu beobachten. Sie wurde beim Menschen zuerst mittels der *Röntgenkinematographie* von GROEDEL beobachtet und später von ZDANSKY, FETZER, BREDNOW u. a. auch mittels der Kymographie bestätigt. Das Pendeln erfolgt fast ausschließlich in frontaler Richtung und ist daher nur bei sagittaler nicht bei frontaler Durchleuchtung erkennbar. Die Pendelbewegung erfolgt in der Systole nach rechts in der Diastole gegensinnig. Ich habe es in einem Fall von *doppelseitigem Pneumothorax* in ungemein starker Ausprägung beobachten können, die Bewegung des Massenmittelpunktes des hin- und hertanzenden Herzens betrug bis zu 2 cm.

Es ist besonders bei steil- und mediangestellten Herzen oder beim Tropfenherz zu beobachten, häufiger bei Jugendlichen und besonders deutlich beim *Pneumothorax*.

Diese *Pendelbewegung muß die Schlagweite der Randkurven begreiflicherweise sehr stark verändern*. Ihr Einfluß ist recht einfach zu übersehen, er ist bisher meines Wissens aber kaum berücksichtigt worden.

Abb. 13 gibt in der Linie a die Verbindung der lateralen Umkehrpunkte der Randzacken, in der Linie  $B_2$  die Verbindung der medialen Umkehrpunkte wieder. Nehmen wir an, der Herzrand stimme im Augenblick des Maximums der Diastole mit der Linie A, im Augenblick des Maximums der Systole mit der Linie B überein (daß dies nicht immer der Fall zu sein braucht, ändert nichts am Prinzip dieses Vorganges). Der Zwischenraum zwischen A und B wird von STUMPF als Bewegungsraum des Herzens bezeichnet.

Bekanntlich hat STUMPF die Form des Bewegungsraumes zur Aufstellung der *beiden Typen der Herzbewegung* benutzt: Verbreiterung des Bewegungsraumes in den caudalen Abschnitten bezeichnet er als Typ I und hält ihn für überwiegend bei leistungsfähigen Herzen, unter Typ II versteht er die Versmälerung des Bewegungsraumes im caudalen Bereich, sie sei bei wenig leistungsfähigen Herzen häufiger.

Zahlreiche andere Autoren haben sich diese Unterscheidungen zu eigen gemacht. Erst neuerdings hat C. ESSER sich dafür eingesetzt. Aber es sind doch eine Reihe ablehnender Stimmen vorhanden. So hat WILKE häufig bei muskulösen und pyknischen Männern den Typ II beobachtet, ohne daß die Herzleistungsfähigkeit irgendwie beeinträchtigt war. ZDANSKY und ELLINGER und besonders CIGNOLINI lehnen die Typeneinteilung STUMPFs völlig ab.

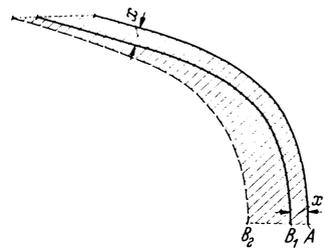


Abb. 13. Einfluß der pulsatorischen Lageänderungen auf die Form und Größe des „Bewegungsraumes“ beim systolischen *Rechtspendeln*. Die Volumverkleinerung würde eine Verschiebung des Herzrandes von A nach  $B_1$  bewirken, da das Herz gleichzeitig nach rechts schwingt, erreicht der Herzrand die Linie  $B_2$ . Obwohl die tatsächliche Bewegung überall die Amplitude  $x$  hat, wird doch die registrierte Schlagweite in den caudalen Abschnitten größer wie in den kranialen. Bewegungstyp I.

Ich möchte nicht so weit gehen. Tatsächlich beobachtet man bei *schwer myokardgeschädigten Herzen in der Regel den Typ II*. Dagegen kann man umgekehrt in sehr zahlreichen Fällen bei völlig intaktem Herzen nicht den Typ I, sondern Typ II feststellen. Es ist dabei natürlich nicht die absolute Höhe der Randzacken, sondern die korrigierte Höhe zu berücksichtigen.

Verschmälerung des Bewegungsraumes in kranio-caudaler Richtung beweist aber noch nicht, daß die Volumänderung des Herzens, die echte Schlagweite kleiner geworden ist. Die Größe und Form des Bewegungsraumes wird *nicht nur* durch die Volumänderung des Herzens bedingt, sondern vielleicht in noch größerem Maße *durch die Lageänderung des Herzens* bei der Pulsation. Nehmen wir an, in der Systole, während also der Herzrand eine Verschiebung von A nach  $B_1$  erfahren müßte, wird das Herz im ganzen nach medial verschoben, wie dies bei der GROEDELschen Pendelbewegung erfolgt. Der Herzrand erreicht also nicht die Linie  $B_1$ , sondern  $B_2$ . Der im Kymogramm abgelesene Bewegungsraum entspricht also der schraffierten Zone in der Skizze. Er ist daher in den kranialen Abschnitten schmal, *in den caudalen breit*, entsprechend dem Bewegungstyp I STUMPFs. Dabei ist aber, wie die Skizze zeigt, angenommen, daß die Verkleinerung des Herzens in den kranialen und caudalen Abschnitten völlig gleich ist (und zwar ist sie durch die Entfernung x angegeben).

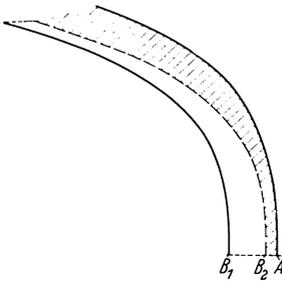


Abb. 14. Einfluß der systolischen Linksverschiebung des Herzens. Der Bewegungsraum verschmälert sich caudal. Bewegungstyp II.

Das umgekehrte Verhalten ist anzunehmen, wenn das Herz im ganzen eine Lageverschiebung nach lateral erfährt. Daß diese Bewegungen tatsächlich vorkommen, werde ich später noch eingehend besprechen (Abb. 14). Es erfolgt dann eine *scheinbare Verkleinerung der caudalen Bewegungen* gegenüber den kranialen, die dadurch zustande kommt, daß während der Volumabnahme des Herzens (die kranial und caudal gleich x ist) der linke Herzrand nach lateral wandert, so daß die Linie  $B_2$  erreicht wird. Der tatsächliche Bewegungsraum entspricht der schraffierten Zone.

Wir sehen also, daß ein Herz, dessen Bewegungsform an der Grenze zwischen Typ I und II steht (gleiche Höhe der kranialen und caudalen Amplituden), je nachdem, ob es eine Lageverschiebung während der Systole nach medial oder lateral erfährt, im ersteren Fall in den Typ I, im letzteren in den Typ II einrückt.

Ich glaube, daß man bei dem Versuch, aus der Typenzugehörigkeit des Herzens auf seine funktionelle Leistungsfähigkeit Schlüsse zu ziehen, diese Verhältnisse berücksichtigen müssen. So drängt sich z. B. diese Frage auf, wenn STUMPF die Umwandlung des Typs II in Typ I bei einem Herzen beobachtet, dessen Leistungsfähigkeit unter der Therapie zugenommen hat. Ist hier nicht vielleicht bei der zweiten Untersuchung nur das Ausmaß der Pendelbewegung größer geworden?

Ich habe Gelegenheit gehabt, eine große Anzahl sportlich trainierter und sicher herzgesunder Menschen bei Reihenuntersuchungen (auf Militärtauglichkeit) zu durchleuchten. Dabei habe ich speziell auf die GROEDELsche Pendelbewegung geachtet und mich davon überzeugen können, wie häufig sie ist und ferner davon, daß sie ausgesprochen abhängig ist vom Zwerchfellstand, der Herzfrequenz usw. Ich glaube daher, daß es sehr leicht vorkommen kann, daß dann, wenn

man den Übergang von Typ I zu Typ II feststellt, nicht die Aktionsform der Ventrikel sich geändert hat, sondern daß die Totalverschiebung des Herzens gegenüber dem Brustkorb eine Änderung erfahren hat, welche wiederum sich sehr bald ändert, je nachdem in stärkerer oder schwächerer Inspiration kymographiert wurde usw.

## 2. Interferenz der Eigenbewegungen und Pendelbewegungen in den Randkurven.

Aber nicht nur die Amplituden der Randzacken werden dadurch verändert, daß die Bewegung des Herzrandes eine *Mischbewegung* aus Eigenbewegung und mitgeteilter Bewegung (Lageverschiebung des Herzens im ganzen) darstellt, sondern auch die *Form der Zacken muß durch die Interferenz dieser beiden Bewegungen eine weitgehende Veränderung erfahren*. Und zwar wird das immer dann der Fall sein, wenn diese beiden unregelmäßigen Wellenbewegungen gegeneinander eine zeitliche Verschiebung aufweisen. Um mir darüber Klarheit zu verschaffen, habe ich zunächst versucht, *das Pendeln des Herzens mittels des Kymogramms* nachzuweisen. Dies geschah in folgender Weise: Abb. 15 stellt das Herz eines gesunden 20jährigen Mannes dar, bei dem vor dem Leuchtschirm Pendelbewegungen deutlich, jedoch nicht besonders stark zu erkennen waren. Es wurden drei Herzsilhouetten einer Herzrevolution eingezeichnet, indem zeitlich identische Randpunkte markiert und verbunden wurden. Und zwar stellt die schwarz ausgezogene Linie den Herzrand am *Ende der Systole* dar (kenntlich an der maximalen Lateralbewegung der Aortenausschläge), die weiß gezogene Linie entspricht dem *Maximum der Diastole* (die Aorta hat hier ihr Minimalvolumen). Die dritte Phase (weiß punktierte Linie) ist ein etwas vor dem Ende *der Diastole* gewählter Zeitpunkt. Er ist charakteristisch dadurch, daß das Aortenvolumen bereits abgenommen hat, aber sein Minimum noch nicht ganz erreicht hat.

Wir sehen nun, daß die Bewegung des linken Herzrandes dem entspricht, was wir a priori erwarten, nämlich einer Lateralbewegung im Verlauf der Diastole (wenigstens im Spitzengebiet). Anders ist dies am rechten Herzrand. Hier nimmt der Herzrand am Ende der Systole fast die gleiche Lage ein wie am Ende der Diastole, während im *Verlauf der Diastole ein Maximum der Medialverschiebung erreicht* wird. Dies Resultat steht einmal in Übereinstimmung mit den ganz ähnlichen Herzskeizen, wie sie GROEDEL mittels der *Röntgenkinematographie* gefunden hat, andererseits mit den Ergebnissen BREDNOW und SCHAAREs, aus denen eine Medialbewegung des rechten Herzrandes in der Diastole in manchen Fällen hervorging. Tatsächlich bedeuten diese Befunde auch nichts anderes als die *Pendelbewegung* GROEDELs. Da das Herz im ganzen in der Systole nach rechts schwingt, ist die systolische Volumverkleinerung am rechten Herzrand nicht mehr in einer Medialbewegung zum Ausdruck gekommen, weil sie durch die lateral gerichtete Pendelbewegung kompensiert wurde. Das Herz schwingt dann aber in der Diastole zurück und der Herzrand erreicht so das Maximum seiner Medialbewegung gegen Ende der Diastole.

Die diastolische Erweiterung führt dann nur dazu, daß die Stellung des Herzens am Ende der Systole wieder erreicht wird.

Hinsichtlich der durch das Herzpendeln verursachten *Beeinflussung der Randkurven* können wir aus diesen Ergebnissen neue Erkenntnisse ableiten. Und

zwar können wir sie als *Resultierende* in ihre beiden Bestandteile, 1. die Pendelbewegung, 2. die Volumbewegung, *zerlegen*. In der Skizze der Abb. 16 stellt die Kurve  $V_0$  die Eigenbewegung, die durch Volumänderung der darunterliegenden Kammer verursacht wird, dar.

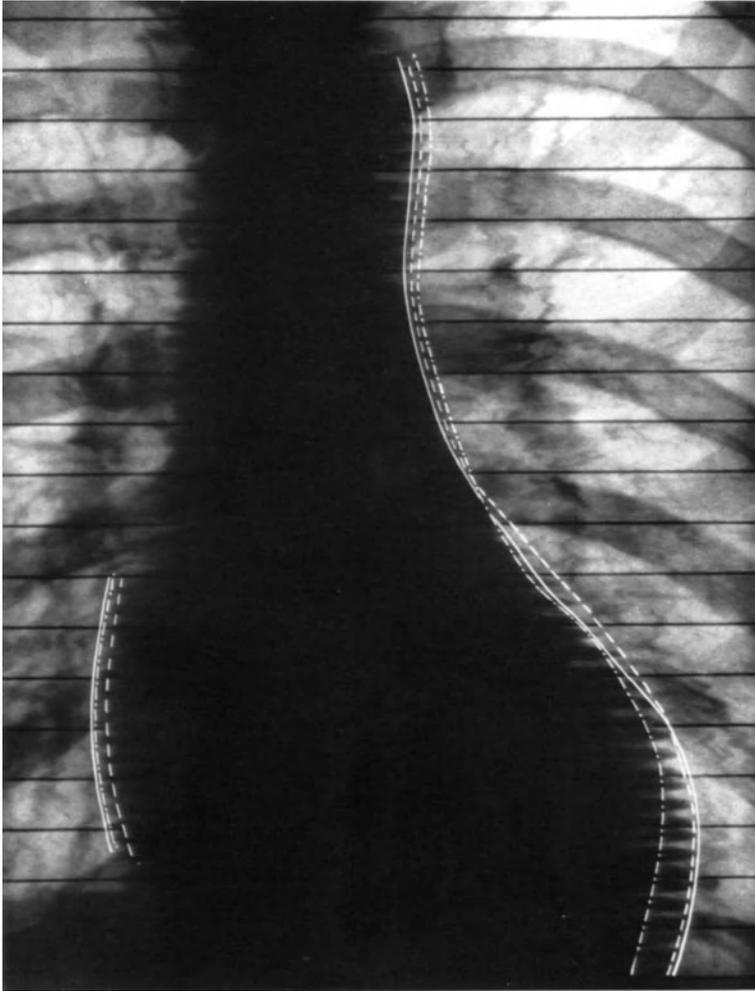


Abb. 15. Kymogramm eines in der Systole nach rechts pendelnden Herzens. — — — — Herzrand am Ende der Systole, ————— Herz am Ende der Diastole, — — — — zweite Hälfte der Diastole.

Mit dieser Bewegung mischt sich die durch das Pendeln des Herzens verursachte Bewegung der Kurve P. Diese Kurve hat folgende Bedeutung. Aus der Bewegung der Abb. 15 sehen wir, daß in der Systole das Herz sich im ganzen nach rechts verschiebt, so daß rechts die Medialbewegung infolge der Ventrikelkontraktion fast ausgeglichen wird (Abschnitt a der Kurve). Dann erfolgt die Verschiebung des Herzens nach links (Abschnitt b), die, wie wir gesehen haben, erst im Anfang der Diastole eintritt, da jetzt das Herz nach links zurückschwingt. In dieser Stellung verharrt das Herz wieder während

des Abschnittes c, um dann mit der neuen Systole sich wieder nach rechts zu verschieben.

Die tatsächlich erscheinende Randkurve, die eine *Resultante dieser beiden Bewegungen* ist (Res), ist durch die lateral konvexe Krümmung und das erst während der Diastole erfolgende (*pseudosystolische*) Einwärtsrücken des Herzrandes charakterisiert.

Anders sind die Verhältnisse am linken Herzrand: Wenn wir wieder die Volumkurve und die Kurve der Pendelbewegung P nebeneinander zeichnen (diese Kurven müssen am rechten und am linken Herzrand parallel laufen), so sehen wir zunächst, daß die *Kurven sich* bezüglich ihrer Amplitude *addieren* und auch hier der diastolische Abschnitt der Kurve eine *lateral konvexe Abrundung* erfährt.

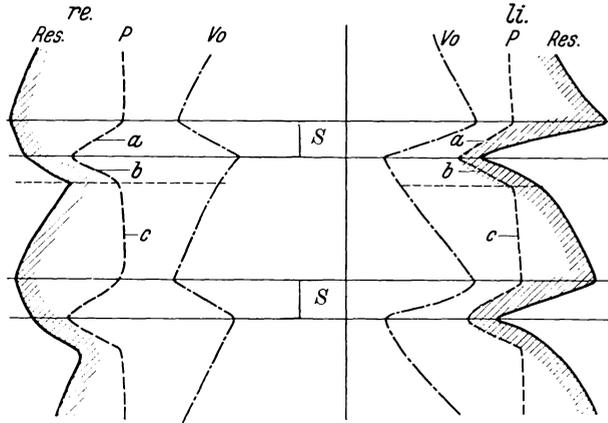


Abb. 16. Interferenz der Pendel und Eigenbewegungen. - - - - - Bewegung des Herzrandes, wie sie erfolgen würde, wenn nur die durch Volumänderung des Ventrikels verursachte Bewegung vorhanden wäre. — — — Bewegung des Herzrandes, wie sie durch die Pendelbewegung allein verursacht würde. ||||| tatsächliche im Kymogramm erscheinende *resultierende* Bewegung. Links für den rechten, rechts für den linken Herzrand. Diese Kurven stellen ein häufiges Beispiel der Interferenz dar, es ist natürlich z. B. auch denkbar, daß die Pendelbewegung die Eigenbewegung überwiegt und dadurch während der Austreibungszeit am rechten Rand kleine Zacken auftreten, die dann fälschlich auf Vorhofbewegungen bezogen werden.

Die *Übereinstimmung der theoretisch erhaltenen resultierenden Randkurven* am rechten und linken Herzrand mit dem *Aussehen der Randkurven der Abb. 15* ist wohl nicht zu bestreiten.

Von Wichtigkeit erscheint mir dabei, daß die hier *abgeleitete Form* der Randzacken am rechten und linken Herzrand *sehr häufig zu beobachten ist*. Ich möchte daher auch aus diesem Grunde glauben, daß die Pendelbewegung des Herzens häufig ist. Tatsächlich habe ich auch beim Herauspausen verschiedener Herzsilhouetten aus dem Kymogramm diese Bewegung *sehr oft gefunden*.

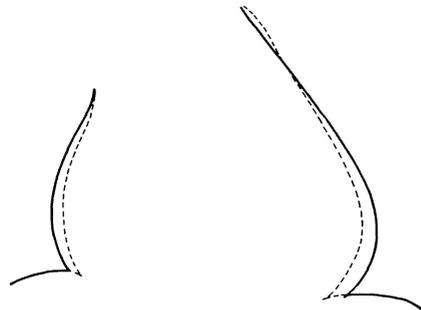


Abb. 17. Herzsilhouette in der Systole (— — —) und Diastole (—) bei einem Mitralfehler (herausgepaust aus dem Kymogramm der Abb. 39).

Aufgefallen ist mir, daß die *GROEDELsche Pendelbewegung* bei dilatierten Herzen völlig fehlt. In Abb. 17 sind die Herzsilhouetten eines Mitralfehlers am Ende

der Systole und am Ende der Diastole nach dem Kymogramm dieses Falles abgebildet. Die Herzbewegungen stellen hier reine Volumänderungen dar. Das *Trägheitsmoment dieser Herzen* ist infolge der vermehrten Blutfüllung so groß geworden, daß *Lageänderungen nicht mehr erfolgen können*. Sie liegen ferner dem Zwerchfell breit auf, während zur Pendelbewegung gerade die

hängenden, steilgestellten Herzen neigen. Wenigstens gilt dies für die GROEDELsche Form des Pendelns.

### 3. Einfluß der in der Systole nach links erfolgenden Verschiebung des Herzens (systolisches Linkspendeln).

Ich hielt es von vornherein für unwahrscheinlich, daß die von GROEDEL beschriebene Pendelbewegung die einzige Totalbewegung des Herzens während

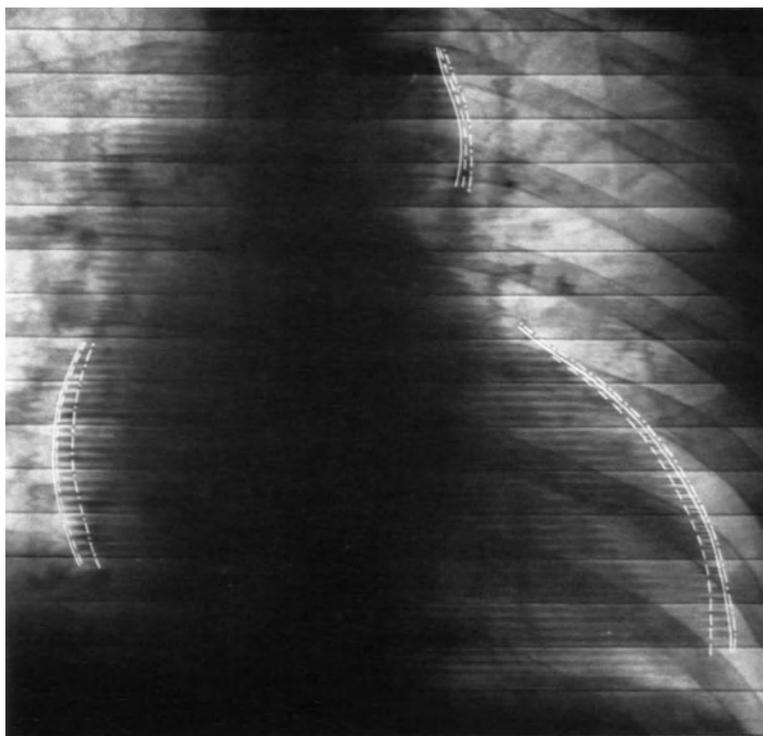


Abb. 18. Kymogramm eines Hypertonikerherzens mit systolischen Linksverschiebungen. Die eingezeichneten Herzphasen entsprechen denen der Abb. 16.

der Herzaktion ist. Dazu ist die Form der Randzacken auch bei normalen Herzen doch zu mannigfaltig. Besonders stößt man immer wieder auf die Erscheinung der *Doppelgipfel der Randkurven* in pathologischen Fällen. So ist für die Abb. 18 das Flächenkymogramm eines Kranken mit *Hypertension* und allgemeiner und *Aortensklerose* gewählt worden, das dieses Phänomen sehr deutlich erkennen läßt, es wird in den kymographischen Arbeiten der letzten Zeit häufig erwähnt. PRESSMANN und WORONESCH bezeichnen es als Kamelrückenkymogramm. In anderen französischen Arbeiten (DELHERM und FISCHGOLD) ist die Bezeichnung *signe l'M* gebräuchlich.

Wenn man hier ebenso verfährt, wie das oben für das rechts pendelnde Herz geschildert worden ist, so kommt man zu einem überraschenden Ergebnis. Am Ende der Diastole (weiß gezogene Linie) befindet sich der rechte und linke Herzrand im Maximum der Lateralstellung, der linke Aortenrand am weitesten

medial. Während der Systole (Maximum: -·-·-·-·-·-) rückt zwar der rechte Herzrand stark nach medial, der linke erreicht jedoch nach kurzem und geringen Medialrücken (daher die Incisur des Doppelgipfels) sofort wieder die *maximale Lateralstellung*, d. h. also *das Herz hat sich in der Systole* (und zwar gegen Ende derselben) *nach links verschoben*. Während der Diastole (ein Punkt etwa in der zweiten Hälfte der Diastole ist durch die Linie ---- angegeben) nimmt zwar die Gesamtbreite des Herzschatzens zu und der rechte Herzrand erreicht schon jetzt das Maximum der Lateralbewegung, der linke Herzrand



Abb. 19. Der gleiche Vorgang wie in Abb. 18 bei einem Fall von Aortensklerose. Durch die systolische Linksverschiebung des Herzens wird hier die Pulsationsbewegung am rechten Herzrand aufgehoben.

rückt jedoch weit nach medial. Das ganze Herz erfährt also *in der Diastole eine Verschiebung nach rechts*. Während der *Systole* erfolgt dann wieder eine Linksverschiebung. Wir haben es also mit einem Pendeln des Herzens in umgekehrter Richtung wie bei der bisher geschilderten GROEDELSENschen Pendelbewegung zu tun.

Dadurch, daß am Ende der Systole das Herz nach links verschoben wird, erreicht der linke Herzrand das Maximum der Lateralstellung, das er eben verlassen hat, von neuem.

Abb. 19 gibt einen zweiten Fall wieder, bei dem ebenfalls diese Lageverschiebung des Herzens als Ursache der Doppelgipfligkeit der Randzacken angenommen werden mußte. Es handelte sich um eine allgemeine und Aortensklerose.

Ich vermute, daß diese Form des Pendelns nach links durch die *Auffüllung der Aorta verursacht wird*. Bekanntlich kommt es in der Austreibungsperiode

zu einer Streckung (Gartenschlauchphänomen) und Verlängerung der oberen Abschnitte der Aorta (WELTZ u. a.). Diese kann meines Erachtens besonders bei herabgesetzter Elastizität der Aorta zu einer Rückstoßwirkung auf das Herz führen. Dieser Druck, der sich verlängernden Aorta wird sich in der Hauptsache von der Aortenwurzel aus in der Richtung der Herzachse auswirken, wird also eine systolische Verlagerung des Herzens nach links bewirken.

Eine Rückstoßbewegung des Herzens in der Austreibungszeit hat bereits AL. GEIGEL vermutet, er hat sie allerdings mit der Erhaltung des Massenmittelpunktes des Herzens erklärt und mit dem Rückstoß eines Geschützes verglichen.

Für die Annahme einer solchen Lageänderung des Herzens während der Systole sprechen aber nicht nur kymographische Befunde. SKODA nahm 1842 eine Rückstoßwirkung des Herzens gegen den Brustkorb an, dadurch sollte der Herzstoß zustande kommen. Ähnliche Vorstellungen wurden später von AUFRECHT (1877) und von KORNIETZER (1857) ausgesprochen. Nach W. FREY sind diese Vorstellungen mehr oder minder unrichtig, soweit sie annehmen, der Spitzenstoß des Herzens werde durch diese Bewegung bewirkt. Sie sind aber nicht bestritten worden, soweit sie sich auf eine erst nach der Anspannungszeit erfolgende Lageverschiebung des Herzens beziehen. Man glaubt heute, daß die größte Erhebung des Kardiogramms, die sog. Aortenwelle, oder Aortenöffnungswelle nach WEITZ, mit dem Gipfel des Aortenpulses zeitlich zusammenfällt. Sie entsteht durch eine Andrängung der Herzspitze im Augenblick der Aortenauffüllung. Wir dürfen wohl aus mechanischen Gründen vermuten, daß die dieser Andrängung des Herzens zugrunde liegende Bewegung etwa in die Verlängerungsrichtung der Aorta ascendens fällt, daß also dabei das Herz in Richtung der Herzachse verschoben wird. Es erfolgt dabei nicht nur eine Andrängung an die vordere Thoraxwand, sondern auch eine Verschiebung nach links.

In der Norm dürfte diese Verschiebung allerdings so gering sein, daß sie durch die systolische Volumverkleinerung überdeckt wird. Sie kann dann höchstens dazu führen, daß den Eigenbewegungen der einzelnen Abschnitte der linken Kammer eine erhebliche mitgeteilte Bewegung beigemischt und ihre Zackenform mehr oder minder verändert wird.

Zur Erklärung des Symptoms der Doppelzacken habe ich in der Abb. 20 die Eigenbewegung des linken Ventrikels entsprechend der Volumkurve angegeben (Vo). Dieser Bewegung überlagert sich die mitgeteilte Bewegung des Herzrandes infolge der Lageverschiebung des ganzen Herzens im Thorax. Nehmen wir an, diese Bewegung erfolge in der Weise, wie dies oben auseinandergesetzt wurde, also so, daß während der Systole infolge der Streckung der Aorta eine geringe Verschiebung des ganzen Herzens nach links erfolgt. Dann wird diese mitgeteilte Bewegung annähernd durch die Linie m. B. der Abb. 20 wiedergegeben werden können, d. h. es erfolgt in der Austreibungszeit eine Verschiebung des linken Herzrandes nach links, in der Diastole gleitet der Herzrand wieder nach medial. Der Beginn dieser Verschiebung erfolgt später wie die Verkleinerung des Volumens, und zwar nur um die Dauer der Anspannungszeit verspätet. Die tatsächlich vorhandene resultierende Bewegung (Res) muß dann mehr oder minder den Randzacken der Abb. 18 und 19 ähneln und besonders die Doppelpipfligkeit erkennen lassen. Um nochmals kurz zusammenzufassen,

kommt der obere Gipfel der Lateralbewegung dadurch zustande, daß die *Diastole* beendet ist und in die *Systole* übergeht, während der *untere Gipfel* durch die gleichzeitig mit *der Auffüllung der Aorta* ein wenig später eintretende Verschiebung des Herzens nach links bewirkt wird.

Ich möchte damit jedoch nicht behaupten, daß die Doppelgipfligkeit der Randexkursionen *nur* in dieser Weise zu erklären wäre. Ich habe vielmehr den Eindruck, daß mitunter auch noch andere Entstehungsmechanismen in Betracht kommen, da die Doppelgipfligkeit in manchen Fällen ein anderes Aussehen und andere zeitliche Beziehungen erkennen lassen wie hier. Es treten hier mehrere Erklärungen in Konkurrenz: das Phänomen entsteht durch Ausstülpung der Herzwand (STUMPF), durch eine Undulation der Perikardflüssigkeit (HECKMANN), durch nicht gleichzeitiges Schlagen beider Kammern beim Schenkelblock u. a. Ich werde auf diese Erklärungsversuche an späterer Stelle genauer eingehen.

Die oben entwickelte Anschauung geht also davon aus, daß die Doppelgipfligkeit, nicht durch die Eigenbewegung des linken Ventrikels erzeugt wird, sondern daß ihre Entstehung der Aorta zuzuschreiben ist. Sie ist mitunter *Ausdruck einer Aortenerkrankung*, nicht einer solchen des Herzens. In erster Linie wird wohl eine Aorta, welche infolge einer *Arteriosklerose* ihre Elastizität eingebüßt hat, dieses Phänomen aufweisen. Weiter dürfte eine Hypertonie den gleichen Effekt haben, da bereits die durchschnittliche Streckung des Aortenrohres hierbei größer ist als in der Norm. Eine bereits in der Diastole stark gestreckte Aorta wird in der Systole rascher ihr Maximum der Streckung erreichen und damit werden die Bedingungen für eine Rückwirkung auf das Herz eher gegeben sein. Es scheint mir sicher zu sein, daß auch die *Stufenbildungen* während der *systolischen Medialbewegung*, die man gerade beim Hypertoniker oft beobachten kann und die auch von STUMPF beschrieben wurden, einer solchen systolischen Linksverschiebung des Herzens ihre Entstehung verdanken.

Man wird sich also vor Augen halten müssen, wie leicht es passieren kann, daß kymographische Befunde auf Organabschnitte bezogen werden, mit denen sie gar nichts zu tun haben. Möglicherweise ist gar nicht der Herzabschnitt erkrankt, der den auffallenden kymographischen Befund aufweist (der linke Ventrikel), sondern ein weit entfernter Abschnitt (Aorta).

In den hier als Beispiel gewählten Fällen waren beide Faktoren (Hypertonie und Aortensklerose) vorhanden. Es ist übrigens auch häufig in solchen Fällen ein besonders deutliches Hervortreten der *Aortenschlußzacke* erkennbar. Wie bereits auf S. 18 ausgeführt worden ist, führt vor allem die Hypertonie zu diesem Symptom. Die Aortenschlußzacke kann dieselbe Höhe erreichen wie die beiden anderen Zacken, so daß wir dann im Kymogramm in jeder Herzrevolution *drei-gipflige Zacken* finden.

Diese Beobachtung leitet über zu einer weiteren, nicht selten feststellbaren Erscheinung, die in einer völlig *unregelmäßigen Aufsplitterung* der Kymogrammkurve beruht, ich werde dies später besprechen.

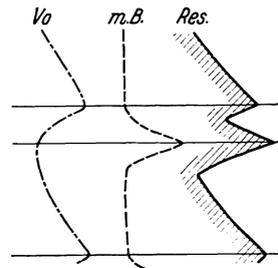


Abb. 20. Zerlegung der Herzrandbewegung bei der systolischen Linksverschiebung. Entstehung von Doppelzacken als Ausdruck dieser Bewegung. — — — — — Eigenbewegung Vo. — — — — — mitgeteilte Bewegung infolge der Lageverschiebung des Herzens. m. B. .... resultierende Bewegung. Res.

#### 4. Einfluß der Umformung des Herzens auf die Randkurven.

Wie wir aus der Physiologie wissen, erfährt das Herz *in der Anspannungszeit* eine *Umformung*, welche eine individuell verschieden ausgiebige Formveränderung zur Folge hat, und zwar erfolgt ein Übergang von der Form eines Ovoids in der Diastole zu einer mehr kugeligen Form in der Systole. Wahrscheinlich wird diese Umformung auch während der Austreibungsperiode noch fortgesetzt.

Aus der Skizze der Abb. 21 geht hervor, daß wir am linken Herzrand die Zone I und II unterscheiden können. In der Zone I erfolgt eine Medialverschiebung des Herzrandes nicht nur infolge der systolischen Verkleinerung des linken Ventrikels, sondern auch der Umformung des Herzens. In der Zone II dagegen ist die *systolische Volumverkleinerung* der *Umformungsbewegung* entgegengesetzt gerichtet. Auch wenn die Verkleinerung des Volumens ausgiebiger ist als die Umformungsbewegung und daher auch hier eine Medial-

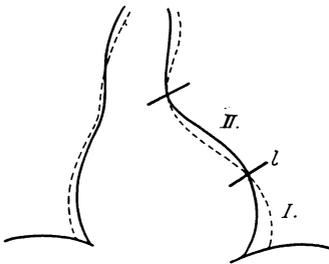


Abb. 21a. Skizze der Umformungsbewegung. — Herz in der Systole. - - - Herz in der Diastole. In der Zone I summieren sich die Umformungsbewegung und die Volumbewegung in ihrem Einfluß auf die Randbewegung, in Zone II wirken sie entgegengesetzt. 1 Grenzgebiet.

bewegung noch zustande kommt, werden wir doch eine erhebliche Veränderung der Form der Randzacken erwarten müssen. Die Umformung ist übrigens auch aus der Abb. 15 zu erkennen.

Betrachten wir zunächst die beiden Bewegungsformen in der Zone I. Hier ist, wie aus der Abb. 22 hervorgeht, die Umformungsbewegung der Volumänderung des Ventrikels gleichgerichtet. Die Bewegung des Herzrandes infolge der *Volumänderung* erfolgt entsprechend der ausgezogenen Linie und ähnelt den Volumkurven (s. S. 576, Linie a). Die Herzrandbewegung, wie sie erfolgen würde, wenn nur die Umformung des Herzens vorhanden wäre, entspricht der gestrichelten Linie b. Wir

sehen, daß im Verlauf oder auch gegen Ende der Diastole infolge der Umformung (Übergang zur Eiform) eine Lateralverschiebung eintritt, während in der Systole der Herzrand nach medial rückt. Die beiden Bewegungen (Volumbewegung und Umformungsbewegung) verlaufen gleichsinnig und summieren sich daher. Es entsteht so die resultierende *tatsächliche Randbewegung* (Res.).

In der Zone II sind die Verhältnisse anders. Hier verläuft die Umformungsbewegung (Linie b) der Volumänderung (Linie a) gegensinnig. In diesem Bereich bewegt sich der Herzrand, während das Herz sich der Kugelform nähert, nach lateral, das ist aber der Fall im Augenblick der Systole. Die Linie a (Volumänderung) verläuft ebenso wie in der Zone I. Die Linie b (Umformungsbewegung) bewegt sich jedoch *in der Systole nach lateral*, d. h. der Herzrand strebt hier der systolischen Endstellung zu. In der Diastole, wenn das Herz sich wieder der Eiform nähert, tritt eine umgekehrte Bewegung ein. Ob diese Medialbewegung am Ende (wie hier angenommen) oder bereits am Anfang der Diastole allmählich eintritt, ändert nichts am Prinzip dieses Vorgangs. Die resultierende tatsächliche Bewegung des Herzrandes ist sehr interessant.

Wir sehen nämlich, daß die Medialbewegung bereits *vor* Beginn der Anspannungszeit einsetzt und in der Systole nur noch wenig zunimmt, während in der Diastole eine Lateralbewegung erfolgt.

Während also die Form der Randkurven in der Zone I und II infolge der Umformung des Herzens eine weitgehende Veränderung erfahren muß, darf man erwarten, daß an der Grenze beider Zonen, in der Abb. 21 mit 1 bezeichnet, reine Volumkurven in den Fällen bestehen, welche keine Verschiebung des Herzens im ganzen aufweisen. Ich vermute, daß dann die Randkurven sehr weitgehend mit den Volumkurven und auch mit den mit der Aktinokardio-

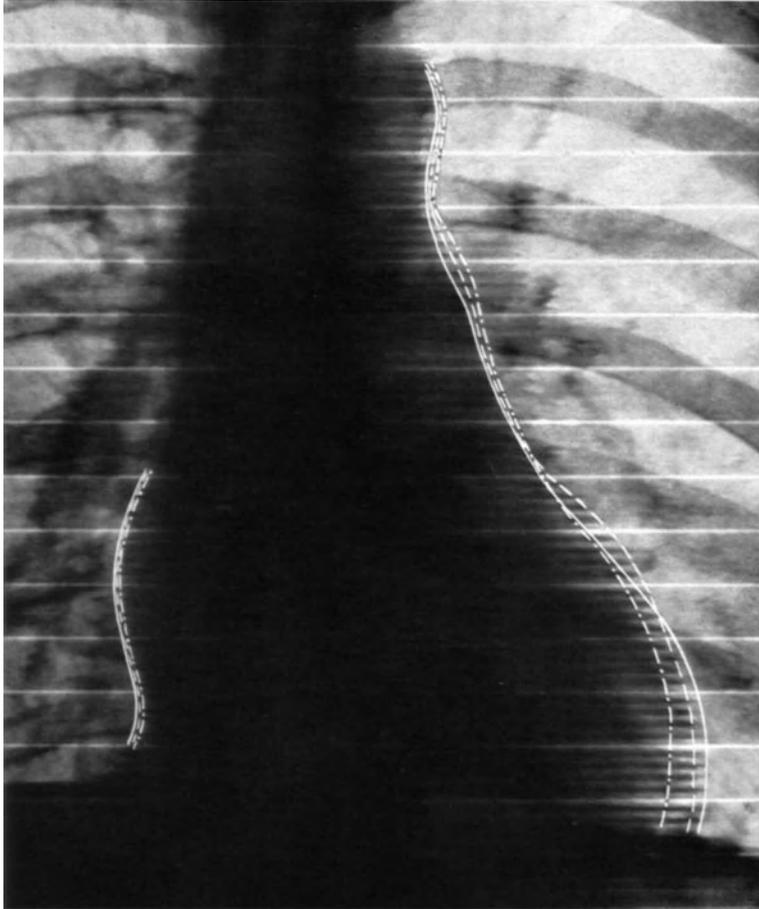


Abb. 21b. Kymogramm eines entsprechenden Falles.

graphie erhaltenen übereinstimmen werden. Je mehr wir uns in kranialer oder caudaler Richtung von diesem Punkt entfernen, um so mehr wird die Kurvenform davon abweichen.

Zunächst sieht man, daß die Form der Randkurven des linken Herzrandes sehr gut mit den schematisch abgebildeten Formen übereinstimmt (z. B. in Abb. 15). Daß diese Form nicht nur durch den bald mehr schrägen, bald mehr zum Herzrand senkrechten Verlauf der Rasterschlitze verursacht ist, ist klar. Man kann dies auch leicht nachweisen, wenn man die Rasterrichtung, wofür die Apparatur ja eingerichtet ist, ändert und mehrere Aufnahmen macht, so

daß mehrere Punkte des linken Herzrandes mit senkrecht darauf gerichteten Rasterstreifen aufgenommen werden.

Weiter erklärt sich auf diese Weise zwanglos eine Erscheinung, welche in der Literatur häufig angeführt wird. STUMPF hat auf Grund densographischer Befunde angegeben, daß die *Medialbewegung bei manchen Herzen* früher, und zwar

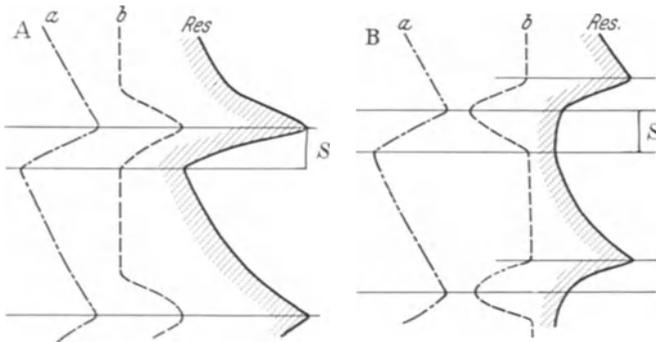


Abb. 22 A und B. Interferenz der Volumbewegung und der Umformungsbewegung. A in der Zone I, B in der Zone II. — — — — — Eigenbewegung (a). — — — — — durch die Umformung bewirkte Bewegung (b). — — — — — Resultierende Randkurve (Res.). S Austrittszeit. Die Medialbewegung beginnt prä systolisch.

bis zu 0,2 Sekunden, in den *kranialen Abschnitten* des linken Herzrandes beginnen kann gegenüber den *caudalen Abschnitten*, so daß dann also gewissermaßen eine peristaltische Bewegung in kranio-caudaler Richtung über das Herz hinweglaufen kann. Ein überraschender Befund, der noch erstaunlicher wird dadurch, daß die Medial-

bewegung kranial lange vor Beginn der Anspannungszeit einsetzen kann.

Dergleichen Beobachtungen sind in der Physiologie unbekannt. Im Gegenteil wird angenommen (unter anderem von LEWIS), daß die *Erregung* dem Septum entlang *nach der Spitze* zu sich ausbreitet und von dort in umgekehrter Richtung

entlang den Kammerwänden *gegen die Herzbasis verläuft* (s. das Schema der Erregungsausbreitung in den Kammern Abb. 23). Die Erregungsausbreitung erfolgt in noch nicht  $\frac{1}{100}$  Sekunde über alle Kammerabschnitte. Es ist auffallend, daß bisher auf diese Diskrepanz der kymographischen Befunde und der physiologischen Tatsachen so wenig hingewiesen worden ist. Man hat sich bemüht, durch mehr oder minder hypothetische Überlegungen eine Erklärung dafür zu finden.

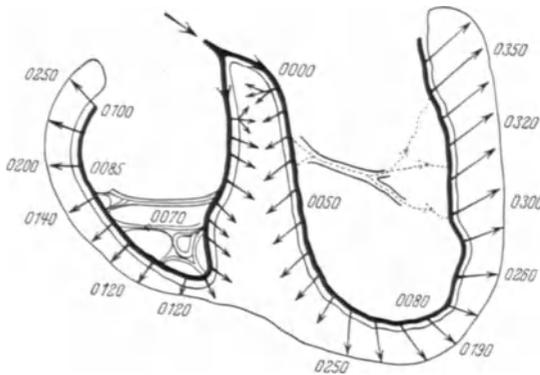


Abb. 23. Schema der Erregungsausbreitung in den Kammern nach LEWIS. Die Zahlen bedeuten den Eintritt der Erregung an den bezeichneten Punkten des Endo- und Epikards in Beziehung zur Sinuserregung.

So meint ESSER: „Der Grund für die zeitliche Versetzung in den unteren Partien ist vielleicht in einer Verlängerung der Zeit der latenten Reizung zu suchen.“ Warum die Latenz in den caudalen Abschnitten größer sein als in den kranialen, bleibt unverständlich. STUMPF hat in seinem kürzlich erschienenen Buche auch noch daran festgehalten, daß die Volumverkleinerung der linken Kammer in den kranialen Abschnitten beginne und sich caudalwärts fortsetze, das wäre also nichts anderes, als eine peristaltische Bewegung in

Richtung der Herzspitze. Nur macht er jetzt noch die Annahme, daß das Herz in der Diastole tiefer trete und in der Systole eine „schraubenförmige“ Bewegung ausführe. Das sollte den vorzeitigen Beginn und das Fortschreiten der Medialbewegung in caudaler Richtung erklären.

Die oben entwickelten Betrachtungen über die Bewegungen des linken Herzrandes machen diese Anschauungen entbehrlich. Wir können aus der Abb. 22 den präsysstolischen Beginn der Medialbewegung ohne weiteres ableiten, und verstehen auch, daß eine zeitliche Versetzung in kranio-caudaler Richtung erfolgt.

Nicht die Eigenbewegung, also nicht der Beginn der Systole führt zu der früh einsetzenden Medialbewegung, sondern die mitgeteilte Bewegung infolge der Umformung des Herzens. (Ich möchte hier diese durch den Übergang zur kugeligen Form bedingte Bewegung des Herzens in der Zone I der Einfachheit der Darstellung wegen zu den mitgeteilten Bewegungen rechnen, obwohl man sie richtiger als eine passive Eigenbewegung bezeichnen müßte.) Es geht weiter aus diesen Überlegungen hervor, daß die Umformungsbewegung zu einer Verbreiterung der caudalen Abschnitte des Bewegungsraumes führt, also das Auftreten des Typ I begünstigt.

Ich glaube, daß durch diese Vorstellungen eine Anzahl unklarer Hypothesen, welche mit physiologischen Vorstellungen im Widerspruch stehen, entbehrlich werden und daß die *am ganzen linken Herzrand weitgehend variable Form der Randzacken* von dem einheitlichen *Gesichtspunkt der Umformung und der Lageänderungen des Herzens her erklärlich wird.*

### 5. Einfluß der übrigen Herzbewegungen.

Darüber ist wenig zu sagen, weil unsere physiologischen und röntgenologischen Kenntnisse hierüber noch zu unsicher sind.

Zunächst ist hier zu erwähnen die *Drehung des Herzens* von außen nach innen (W. FREY), also eine Verkleinerung des von der Herzachse mit der Sagittalachse eingenommenen Winkels, welche dazu führt, daß größere Abschnitte des linken Ventrikels im Sagittalbild zum Vorschein kommen. Wenn diese Bewegung, wie wohl anzunehmen ist, mit der systolischen Kontraktion genau gleichzeitig verläuft, so kann dadurch eine Formveränderung der Randkurven nicht bewirkt werden. Sie wird dann nur zu einer Vertiefung der Amplituden führen, da der Herzrand infolge dieser Bewegung systolisch nach medial rückt, und zwar wird dies besonders in den caudalen Abschnitten der Fall sein, also das Auftreten des Typ I begünstigt werden.

Im übrigen dürfte es sich um eine räumlich nicht sehr ausgedehnte Bewegung handeln, deren Einfluß auf das Kymogramm gering zu sein scheint.

Schließlich ist zu erwähnen die *Rotation des Herzens*, um seine Längsachse im Augenblick der Systole (BRAUN), von der wir nicht sicher wissen, ob sie am uneröffneten Thorax des Menschen überhaupt vorkommt. Ein erheblicher Einfluß auf das Aussehen der Kymogrammkurven ist nicht wahrscheinlich und jedenfalls nicht nachzuweisen.

### 6. Einfluß der Hebung der Herzspitze auf die Randkurven.

Diese Bewegung der caudalen Herzabschnitte besteht bekanntlich in einer Annäherung dieser Abschnitte an die Herzbasis. STUMPF hat vermutet, daß

dadurch die abgerundeten Bogenformen an der Spitze entstehen. Ich möchte an Hand einer Skizze die hier auftretende Änderung der Randkurven und ihr Zustandekommen genauer betrachten (Abb. 24a).

In der Systole bewege sich die Herzspitze von der Stellung A nach B. Der Punkt  $P_1$  des Herzrandes, welcher in der Stellung A dem Schnittpunkt des Herzrandes mit dem Rasterschlitz R entspricht, wandert bei der Bewegung des Herzens nach  $P_2$ . Dabei verschiebt sich der im Rasterschlitz erscheinende Randpunkt von  $P_1$  nach  $Qu_1$ . Es laufen also während der Bewegung sämtliche Punkte der Strecke  $P_1—Qu_1$  durch den Rasterschlitz. Gleichzeitig verschiebt sich der Herzrand im Rasterschlitz von  $P_1$  nach  $Qu_2$  entlang der Strecke 1. Die Amplitude der Ausschläge entspricht also der Strecke 1. Die Geschwindigkeit der Verschiebung des Randpunktes im Rasterschlitz ist — eine an sich

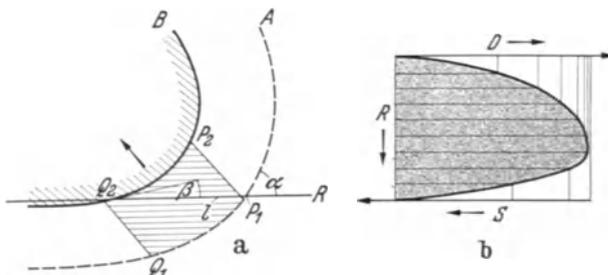


Abb. 24a und b. Abrundung der Randkurven an der Herzspitze infolge Hebung des Herzens. a: A Herzrand in der Diastole, B in der Systole, R Rasterschlitz, Verkleinerung des Winkels des Herzrandes zum Rasterschlitz ( $\alpha \rightarrow \beta$ ) infolge der Hebung der Herzspitze. b: D Richtung der diastolischen Bewegung (erfährt eine zunehmende Beschleunigung). S Richtung der systolischen Bewegung (zunehmende Verlangsamung). R gleichmäßige Rasterbewegung.

mit gleichbleibender Geschwindigkeit erfolgende Bewegung dieser Herzabschnitte vorausgesetzt — abhängig von der Größe des Winkels, den der Herzrand zum Rasterschlitz einnimmt (S. 564). Und zwar wird diese Geschwindigkeit um so größer, je kleiner der Winkel wird. Aus der Skizze geht hervor, daß der Winkel für den Punkt  $P_1$  gleich  $\alpha$ , für den Punkt  $Qu_2$  gleich  $\beta$  ist. Während der Bewegung des Herzrandes von A nach B verkleinert sich der Winkel von  $\alpha$  auf  $\beta$ , die Geschwindigkeit nimmt mit der Annäherung an die systolische Endstellung B dauernd zu, umgekehrt nimmt sie mit der Annäherung an A (während der Diastole) dauernd ab. Das bedeutet aber, daß wir an der Spitze nicht geradlinige Randkurven zu erwarten haben, sondern, daß sowohl der systolische wie der diastolische Kurvenabschnitt eine nach lateral konvexe Abrundung erfahren, d. h., daß die Randzacken im ganzen ein plumpes Aussehen annehmen.

Die Skizze der Abb. 24b gibt die Resultante aus zwei Bewegungen wieder, von denen die eine mit gleicher Geschwindigkeit abläuft (Rasterbewegung), während die andere (Herzrandbewegung in der Diastole) eine zunehmende Verlangsamung in der einen, eine zunehmende Beschleunigung in der anderen Richtung (Herzrandbewegung in der Systole) erfährt. Die daraus resultierende Bewegung entspricht den abgerundeten Bogenformen der Randkurven in der Gegend der Herzspitze.

Finden wir also diese Formen in den caudalen Abschnitten, so können wir auf eine ausgiebige Hebung der Herzspitze schließen; fehlen sie, so fehlt auch diese Hebung. Wir werden sehen, daß dies bei dilatierten Herzen der Fall ist, aber auch bei stärkerer Querlagerung des Herzens.

Alle bisherigen Ausführungen beruhen darauf, daß aus den bekannten Randkurven des Flächenkymogramms und der aus der Physiologie ebenfalls bekannten

Volumkurve eine *dritte Kurve*, nämlich der durch die Lageänderung des Herzens verursachten Bewegung *abgeleitet wird*.

Ich habe Wert darauf gelegt, die außerordentliche Mannigfaltigkeit der Randkurven im Flächenkymogramm herauszustellen, die aber doch in typischer Weise immer wiederkehren. Wenn überhaupt der Versuch unternommen werden soll, Abweichungen von diesen Formen festzustellen und in Beziehungen zu krankhaften Prozessen zu setzen, müssen wir zunächst einmal versuchen, die Formen der normalen Kymogramme restlos zu verstehen. Es war der Zweck meiner bisherigen Ausführungen, die hier liegenden Probleme, Schwierigkeiten und vor allem Fehlermöglichkeiten zu zeigen und den Versuch zu machen, über die anfängliche Anschauung hinauszukommen, daß alle Bewegungen des Herzrandes durch die recht einförmige Volumänderung dieser Herzabschnitte zu erklären. Es entsteht dann aus der Betrachtung der Randkurven das ungemein lebendige Bild der *tatsächlichen komplizierten Bewegungen des Herzens*.

## E. Bewegungsformen im Ventrikelgebiet des kranken Herzens.

### 1. Die beiden Grundformen der Randkurven.

Wenn wir sagen dürfen, daß die zahlreichen Formen der Randkurven der Ventrikel mittels der Betrachtungen des vorigen Kapitels über die Mischung der Eigenbewegungen und die verschiedenen mitgeteilten Bewegungen sich befriedigend verstehen lassen, so stoßen wir bei der Betrachtung der Kymogramme pathologischer Herzen auf Bewegungseigentümlichkeiten, welche sich hiermit nicht erklären lassen.

Zu erwähnen ist hier die Einteilung von KUDISCH, welcher kräftige, erregte, schlaffe und kleine Herzpulsationen nach der Kontraktionsamplitude und Kontraktionsdauer unterscheidet. Die Veränderung durch Änderung der *Herzfrequenz* ist ohne weiteres klar und braucht wohl nicht näher geschildert werden. Die Tachykardie führt zu einer Verschmälerung der Basis der Zacken und der Zacken selbst, die Bradykardie zu einer Verbreiterung.

Es sind aber vor allem zwei Richtungen, in denen sich die Grundformen der Randkurven verändern. Es scheint mir für das Verständnis der Kymogramme wesentlicher, diese beiden *Grundtypen* zu unterscheiden, als die Feststellung von geraden Hackenformen, Spitzhackenformen, abgerundeten Bogenformen usw.

Wir haben gesehen, daß auch beim normalen Herzen die Randkurven recht verschieden an verschiedenen Stellen des gleichen Herzens aussehen können. So werden die Randkurven von kranial nach caudal immer stärker nach lateral konvex gekrümmt und in der Gegend der Herzspitze abgerundet. Die Ursachen dieser Erscheinung (Schrägstellung der Rasterschlitze kranial, Überlagerung durch Pendelbewegung, Umformungsbewegungen, Hebung der Herzspitze) sind bereits ausführlich dargelegt worden.

Trotzdem fällt in zahlreichen Fällen auf, daß die *durchschnittliche Zackenform* verändert ist. Wir beobachten am linken Herzrand immer wieder den Übergang von der Randkurvenform A über B bis zur Form C (Abb. 26 b). Die Form B liegt also etwa in der Mitte des linken Herzrandes und dürfte der tatsächlichen Volumbewegung am nächsten kommen. Von einer plumpen abgerundeten *lateral konvexen* Randkurvenform ebenso wie von ihrem Gegenteil zu sprechen, halte ich

mich dann für berechtigt, wenn tatsächlich diese Form so überwiegt, daß dies auf den ersten Blick deutlich wird, z. B. kann kein Zweifel sein, daß in der Abb. 25 die plumpe Form vorherrschend ist, da man hier Randkurven vom Typ A überhaupt nicht und solche vom Typ B höchstens in den kranialsten Anschnitten sieht. Ich bin mir allerdings klar darüber, daß es Fälle gibt, wo man sich wird im Zweifel sein können, ob noch eine normale Durchschnittsform vorliegt und

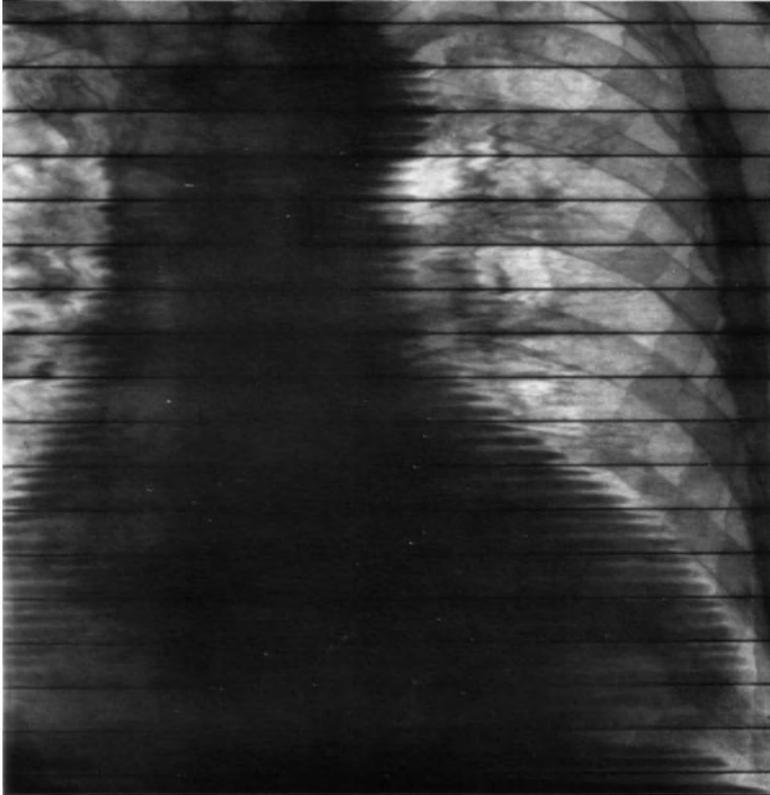


Abb. 25. Herz mit lateral konvexen Randkurven.

wo mitunter, wie auf allen Gebieten der Medizin, die subjektive Beurteilung eine Rolle spielen wird.

Man beobachtet vor allem bei insuffizienten Herzen eine Erscheinung, welche deutlich an der Abb. 25 zu erkennen ist. Sämtliche Randzacken zeigen eine nach lateral mehr oder minder starke *konvexe Ausbauchung* der (oberen) diastolischen Schenkel der Randzacken. Diese bekommen dadurch eine ausgesprochen plumpe Form. Die gleiche Erscheinung ist auch am rechten Herzrand zu beobachten. Während also beim normalen Herzen sich gewöhnlich etwa in der Mitte des linken Ventrikelgebietes die Grundform der Randkurven findet, mit gerade verlaufenden systolischen und diastolischen Schenkel, kranial davon mehr schlanke und caudal mehr abgerundete und plumpe Zackenformen, beobachten wir hier *an sämtlichen Abschnitten beider Ventrikel lateral konvexe Randkurven*.

Bezeichnet man die Lage des Herzrandes mit  $r$  und die Zeit mit  $t$ , so ist die Lage des Herzrandes eine (periodische) Funktion der Zeit, also  $r = f(t)$ .

Beim normalen Herzen erfolgt, wie oben angeführt wurde, die Lateralbewegung der Randpunkte im Durchschnitt entsprechend den Volumkurven des Ventrikels im ansteigenden Ast mit konstanter Geschwindigkeit, demnach ist

$$f_1(t) = \frac{dr}{dt} \text{ positiv.} \quad f_{II}(t) = \frac{d^2r}{dt^2} = 0.$$

Demgegenüber stellen sich der erste Differentialquotient ( $f_1$ ), sowie die zweite Ableitung der Funktion  $f_{II}(t)$  beim insuffizienten Herzen folgendermaßen dar:

$$f_1(t) = \frac{dr}{dt} \text{ positiv und } f_{II}(t) = \frac{d^2r}{dt^2} \text{ negativ.}$$

Der Herzrand verlangsamt also seine Bewegung in der Nähe der diastolischen Endstellung, mitunter ist (hier nicht deutlich ausgesprochen) auch im systolischen Schenkel dieses längere Verweilen in der Nähe der Diastole festzustellen. Man kann also sagen (HECKMANN), daß der zeitliche Durchschnitt der Füllung (d. h. der Lage des Herzrandes) in Richtung der Diastole verschoben ist.

Um die Unterscheidung von den Zackenformen, wie sie bei Änderung der Herzfrequenz auftreten, zu erleichtern, habe ich das zu den Zacken gehörige, diese *einhiüllende Rechteck* eingezeichnet (Abb. 26). Bei der Tachykardie ändert sich der Ausfüllungsgrad der Randzacken gegenüber dem einhiüllenden Rechteck nicht, es wird lediglich die Basis der Zacken, d. h. die lateralen Seiten des Rechteckes schmaler. Umgekehrt wird bei der Bradykardie die Basis der Zacken breiter bei gleichbleibender Ausfüllung des Rechteckes.

Der diastolische Schenkel verläuft im ersten Fall steiler, im letzten schräger, während der systolische kaum eine Veränderung erfährt. Man kann dann den vom Herzschatten eingenommenen Flächenraum in den medialen Abschnitten des einhiüllenden Rechteckes anordnen in der Weise, wie das aus der Skizze hervorgeht. Man erhält so die Linie  $H$ , welche der *durchschnittlichen Lage des Herzrandes* entspricht. In der Abb. 26 ist das Rechteck  $abcd$  flächengleich mit dem von der Randkurve  $aed$  eingenommenen Raum. Verschiebt sich die Linie  $H$  in Richtung der Diastole, so erhalten wir die lateral konvexen, *plumpen Zackenformen* wie die der Abb. 25.

Es ist aber auch der umgekehrte Fall einer *Verschiebung* der durchschnittlichen Lage des Herzrandes *in Richtung der Systole* mit *schlanken*, nach lateral konkaven *Randzacken* denkbar. Dies kommt auch zur Beobachtung, und zwar bei Anämien und geringer umlaufender Blutmenge (Abb. 27).

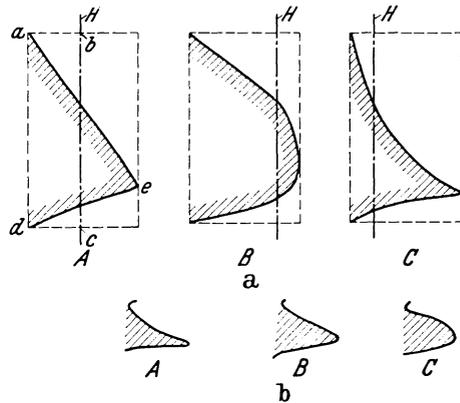


Abb. 26. a Verschiebung des zeitlichen Durchschnittes der Lage des Herzrandes (Linie  $H$ ) während einer Herzphase.  $A$  beim normalen Herzen.  $B$  Auftreten von lateral konvexen Randkurven bei Lateralverschiebung der Linie  $H$ .  $C$  lateral konkave Zacken bei Medialverschiebung. Die Linie  $H$  ist dadurch charakterisiert, das die Randkurve  $aed$  flächengleich ist mit dem Rechteck  $abcd$ , dessen laterale Seite sie darstellt. b Auch beim normalen Herzen beobachtet man am linken Herzrand verschiedene Formen der Randkurven, und zwar den Typ  $A$  in den cranialen, den Typ  $C$  in den caudalen Abschnitten, den Typ  $B$  zwischen beiden. Bei kranken Herzen überwiegt  $C$  oder  $A$ .

Den ersten Fall einer Verschiebung der durchschnittlichen Lage des Herzrandes in Richtung der Diastole beobachtet man, wenn das Verhältnis des *Widerstandes, der der Kontraktion entgegengesetzt* wird, zur *Leistungsfähigkeit des Myokards* zuungunsten der letzteren verschoben wird. Dies kann geschehen durch Vergrößerung des ersten Faktors (Stenosierung der Aortenklappen, erhöhter Widerstand in der Peripherie, Zunahme der Viscosität des Blutes)



Abb. 27. Herz mit geringer Blutfüllung bei Lungentuberkulose.

oder durch Abnahme des letzteren Faktors (Myokardschädigung, vielleicht auch konstitutionelle oder funktionelle Minderwertigkeit). Vielleicht wird es möglich sein, diese Vorstellungen in der Frage des „*Herzmuskeltonus*“ heranzuziehen und zu sagen, daß bei gesteigertem Tonus die Kontraktilität im Verhältnis zum Widerstand größer, beim herabgesetzten Tonus kleiner ist als in der Norm. Im ersten Fall wären also schlanke, im zweiten Fall plumpe Randzacken zu erwarten.

Am häufigsten kann man eine mehr oder minder ausgesprochene Abrundung der Randkurven bei myokardgeschädigten dilatierten Herzen beobachten. Ich halte sie für ein sehr charakteristisch und klinisch brauchbares Symptom. Das

Gegenteil, die abnorme Schlantheit der Zacken, erlaubt eine Myokardschädigung mit Sicherheit auszuschließen.

## 2. Das Symptom der lateralen Plateaubildung.

Die eben geschilderte Ausbildung plumper Zackenformen leitet fließend zu dem Phänomen der lateralen Plateaubildung über (HECKMANN.)

Abb. 25 läßt bereits diese *Plateauformen* erkennen. In noch ausgeprägteren Fällen sind sie auch in kranialen Abschnitten sichtbar (Abb. 39, S. 602). Die Plateaubildung besagt, daß der Herzrand schon ganz im *Anfang der Diastole* das *Maximum der Lateralbewegung* erreicht und dann hier stehenbleibt, bis die nächste Systole beginnt. Man darf vielleicht annehmen, daß diese Stellung mitunter dem Maximum der Dehnbarkeit des Ventrikels überhaupt entspricht.

Allerdings muß man die Einschränkung machen, daß es (selten) Fälle starker Bradykardie gibt, die das gleiche Symptom aufweisen, ohne daß eine Myokardschädigung vorliegt. Es ist dann offenbar damit zu erklären, daß der Herzrand zwar eine diastolische Bewegung von normaler Dauer ausführt, aber nun die nächste Systole noch nicht erfolgt, so daß erst eine „Pause“ — die *Diastase HENDERSONS* — eingeschaltet ist. Man kann also bei stärkerer Bradykardie dieses Symptom nicht in dem oben auseinandergesetzten Sinne verwerten.

Ich möchte hier erwähnen, daß ATZLER auf Grund von Ergebnissen seiner Methode der *Dielektrographie* zu abweichenden Resultaten kommt. Seine Methode beruht darauf, daß die Pulsationen des Herzens mittels zwei Kondensatorplatten und Registrierung der Änderungen eines zwischen ihnen bestehenden elektrischen Feldes infolge Änderung der Dielektrizitätskonstante durch die Herzpulsation kurvenmäßig aufgezeichnet werden. Er ist der Ansicht, daß die Vorstellung, das Herz fülle sich am stärksten im ersten Teil der Diastole, später bleibe die Füllung ziemlich gleich, zutreffe. Wäre das so, dann müßte man bei normalen Herzen Plateauformen erwarten, was nicht der Fall ist. Vielmehr sprechen die Randkurven gerade für eine gleichmäßig über die ganze Diastole verteilte Auffüllung. Ich werde später auf dieses Verfahren noch zu sprechen kommen.

Die Annahme einer gleichmäßigen Auffüllung entspricht auch der von HOWELL vertretenen neueren Auffassung. Schließlich möchte ich darauf hinweisen, daß die von mir angegebene Methode der *Aktinokardiographie* (S. 558) Kurven ergeben haben, welche völlig in Übereinstimmung mit den Kymogrammen für eine *allmähliche Auffüllung* der Ventrikel in der Norm sprechen (s. Abb. 10).

Häufig können wir in den Fällen mit ausgeprägter lateraler Plateaubildung eine unregelmäßige Aussplitterung auf der Höhe des Plateaus beobachten, die der Aufsplitterung der Ventrikelkomplexe im EKG. beim Arborisationsblock ähnlich sieht. STUMPF hat auf dieses Phänomen hingewiesen und glaubt es als ungleichmäßige Kontraktion einzelner Muskelfasergruppen erklären zu können. Ein Beweis für diese Ansicht läßt sich natürlich nicht erbringen.

Wir stehen wieder vor der gewöhnlichen Schwierigkeit, Eigenbewegung von mitgeteilten Bewegungen zu unterscheiden. Es besteht, wie bereits S. 573 gesagt worden ist, jedenfalls die Möglichkeit, daß auch hier sich den Herzrandbewegungen infolge der Volumänderung des Ventrikels dem Herzen durch die Auffüllung der Aorta und Pulmonalis mitgeteilte Schwingungen oder Erschütterungen *überlagern*. Auch an Erschütterungen des Herzens durch den verstärkten Spitzenstoß gegen die Thoraxwand könnte man denken.

Es wäre daran zu denken, daß eine sklerotische Aorta, welche nicht in der gewöhnlichen Weise eine laterale Ausweichbewegung ausführen kann, derartige Erschütterungen dem Herzen mitteilt. Es ist jedenfalls auffallend, daß dies Phänomen meist bei älteren Kranken zu beobachten ist.

Man kann aber doch sagen, daß diese Auffassung wenig Wahrscheinlichkeit hat, da diese Aufsplitterung meist nur am linken Herzrand und besonders in der Gegend der Herzspitze zu finden ist, was doch für eine umschriebene Myokardschädigung spricht. So ließe sich die Vermutung aussprechen, daß es bei diesen schwer myokardgeschädigten Herzen zu einer *unkoordinierten Tätigkeit der Papillarmuskeln* kommt, die

zu diesen unregelmäßigen Zuckungen des Herzrandes im Spitzenbereich führt.

Beweisende Gründe für die eine oder andere Ansicht anzuführen, dürfte jedoch nicht möglich sein und es soll daher auf die Aufstellung von Hypothesen verzichtet werden.



Abb. 28. Herz mit medialer Plateaubildung der Randkurven.

### 3. Die mediale Plateaubildung.

Dieses Symptom ist wesentlich seltener und nur bei stärkster Stauungsüberfüllung der Ventrikel zu beobachten. Abb. 28 zeigt einen Fall schwerer Dekompensation mit einem *Cor bovinum*. Er läßt das Phänomen der medialen Plateaubildung sehr deutlich erkennen (HECKMANN).

Es scheint hier eine so starke Drucksteigerung im linken Ventrikel zu bestehen, daß die *Systole* sich nicht voll auswirken kann und nach einer anfänglich geringen Verkleinerung des Ventrikels zum *Erlahmen* kommt. Der Ventrikel verkleinert dann sein Volumen bis zur nächsten Diastole nicht mehr, so daß die diastolischen Lateralbewegungen durch die breiten medialen Plateaus getrennt sind (Abb. 29). Der Ventrikel vermag eben in der Systole nur eine ganz geringe Blutmenge auszuwerfen. Leider verfüge ich bisher über kein Aktinokardiogramm dieser Formen der Dilatation.

Über die Ursachen, weshalb bald die eine Form der Dilatation mit lateralen Plateaus, bald die andere mit medialen zur Ausbildung kommt, wissen wir nichts. Nicht selten sehen wir aber am gleichen Herzen und der gleichen Stelle seiner Silhouette sowohl *laterale wie mediale Plateaubildungen*. Es erfolgt also eine Einengung des Bewegungsraumes des Herzens von medial und lateral her.

### 4. Das Symptom der Doppelgipfligkeit der Ventrikelkurven.

a) **Durch eine Lageänderung des ganzen Herzens.** Bereits auf S. 570 habe ich diese Erscheinung besprochen. Ich habe dort gezeigt, wie eine Aufspaltung

der Randkurven in zwei Gipfel immer dann erfolgen muß, wenn dem Herzen in der Systole eine Verschiebung nach links erteilt wird, weil dann, nachdem das Maximum der Lateralbewegung (erster Gipfel) erreicht ist, zwar eine Medialbewegung einsetzt, diese aber sofort durch eine noch während der Systole erfolgende Lateralbewegung unterbrochen wird. Diese ist dann verursacht (zweiter Gipfel) durch die Verschiebung des ganzen Herzens nach links, welche die systolische Verkleinerung überwiegt.

Ich habe bereits dort betont, daß es daneben auch noch andere Ursachen der Doppelgipfelbildung geben muß. Es ist klar, daß man diesen Entwicklungsmodus nur annehmen kann und darf, wenn am ganzen linken Herzrand diese Doppelgipfel zu beobachten sind, nicht aber, wenn sie nur an umschriebener Stelle auftreten. Dann werden wir uns nach anderen Erklärungen umsehen müssen.

**b) Doppelgipfligkeit bei schwerer Herzmuskelschädigung.** Wir stoßen da zunächst auf die Beobachtung, daß beim *Herzwandinfarkt*, und zwar in seinem Bereich, die Bewegungen völlig aufhören (C. SCHILLING), ein Befund, der sich in Parallele setzen läßt zu dem Abbrechen der Peristaltik an umschriebener Stelle beim Magenulcus.

BRAUNBEHRENS schildert ferner einen autoptisch kontrollierten Fall von Herzwandaneurysma, bei dem im Bereich des Aneurysmas *systolische Lateralbewegungen* zu beobachten waren. Ich muß allerdings auch hier die Frage aufwerfen, ob es sich um eine tatsächliche Ausstülpung der Herzwand handelte und ob nicht vielleicht auch hier eine systolische Linksverschiebung des Herzens vorgelegen hat, welche an den anderen Stellen des Herzrandes durch die systolische Verkleinerung des Ventrikels überdeckt wird und nur in der Zone fehlender Eigenbewegung zum Vorschein kommt.

Schließlich sind im Bereich des Infarktes *Doppelgipfel* beobachtet worden. Diese Erscheinung wird damit erklärt, daß der zweite Gipfel der Doppelzacken dadurch zustande kommt, daß die *Herzwand* im Bereich des Aneurysmas *nach außen gestülpt wird*, weil die myomalacische Wandung während der systolischen Druckerhöhung nachgibt (STUMPF). Die Doppelgipfligkeit bedeutet hier also eine extreme Wandschwäche.

Es geht aber nicht an, diese Erklärungsweise zu generalisieren und für alle Doppelzacken im Bereich des Ventrikels anzunehmen, daß sie durch eine Nachgiebigkeit und systolische Auswärtsbewegung der Herzwand verursacht seien.

Gegen diese Hypothese STUMPFs spricht meines Erachtens die Beobachtung, daß die Doppelgipfel mitunter (s. z. B. Abb. 18 und 19) am ganzen linken Herzrand zu sehen sind. Es ist schwer vorstellbar, wie es überhaupt zu einer Systole kommen soll, wenn eben in der Systole die Herzwandung im Bereich des ganzen linken Ventrikels nach außen getrieben wird. Das kann man sich für umschriebene Herzbezirke vorstellen, wenn andere Herzabschnitte die notwendige systolische Drucksteigerung im Innern des Ventrikels bewirken, *nicht* aber dann, wenn *der Bereich der Doppelzacken*, wie das häufig der Fall ist, *den ganzen linken Ventrikel einnimmt*.

Man müßte dann schon zu recht wenig fundierten Hilfsannahmen greifen, z. B. könnte man an folgende denken: bei einer hochgradigen Myokardschwäche

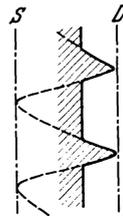


Abb. 29. Zustandekommen der medialen Plateaubildung infolge unzureichender Systole. Der Ventrikel enthält eine große Restblutmenge, die systolische Endstellung wird daher nicht erreicht.

könnten die systolischen Kontraktionen der äußeren Ventrikelwandung sehr klein werden. Wir wissen, daß die systolische Verschiebung des Atrioventrikulartrichters in Richtung der Herzspitze relativ sehr ausgiebig ist und vielleicht auch am wenigsten rasch beim Erlahmen der Herzkraft nachläßt. So wäre es denkbar, daß diese Bewegung allein zu einer systolischen Drucksteigerung führt, die zur Folge hat, daß die lateralen Herzwandungen, nach geringer Medialbewegung passiv nach außen gestülpt werden.

Wenn STUMPF die Erscheinung der Doppelgipfel auch bei „nervösen Herzstörungen“ beschreibt und eine „Ausstülpungsbewegung“ auch ohne morphologische Wandveränderungen auf Grund einer *functio laesa* annimmt, so kann man ihm schwer folgen. Gerade hier scheint mir doch die Annahme weit überwiegende Wahrscheinlichkeit zu besitzen, daß der untere Gipfel erzeugt wird durch eine Lageänderung des Herzens. Es ist sehr gut denkbar, daß diese Bewegung des Herzens gerade bei der „erregten Pulsation“ (DIETLEN) des nervösen Herzens besonders stark wird.

c) **Doppelgipfel beim Schenkelblock.** Weiter wäre eine Beobachtung zu erwähnen, die man mitunter beim Schenkelblock machen kann. Ich habe früher über einen Fall von *rechtsseitigem Schenkelblock* berichtet, bei dem sich am ganzen linken Herzrand ausgeprägte *Doppelzacken* fanden. Und zwar ließ sich nachweisen, daß der Abstand beider Gipfel zeitlich übereinstimmt mit der Breite des QRS-Komplexes im Elektrokardiogramm. Das veranlaßte mich zu der Annahme, daß hier das ungleichzeitige Schlagen beider Ventrikel im Kymogramm sichtbar geworden sei.

Infolge der Störung der Reizausbreitung schlägt der rechte Ventrikel etwas später wie der linke, der den Reiz direkt erhält. Am linken Rand ist dann zunächst (erster Gipfel) die Kontraktion des linken und später die mitgeteilte Kontraktion des rechten Ventrikels (zweiter Gipfel) sichtbar. Am rechten Herzrand sieht man dementsprechend dreigipflige Zacken, da hier die Vorhofkontraktion hinzukommt. Dieser Entstehungsmodus kommt aber naturgemäß sehr selten in Betracht gegenüber der großen Häufigkeit der Doppelgipfligkeit der Randkurven.

d) **Doppelgipfel infolge Undulation der Perikardflüssigkeit.** Zu der Annahme, daß die *Doppelgipfel* auch infolge einer *Wellenbewegung der Perikardflüssigkeit* entstehen können (HECKMANN), führte eine Beobachtung, welche beim *linksseitigen Pneumothorax* gemacht wurde: ich sah hier eine divertikelartige Vorwölbung in der Gegend der Herzspitze, welche sich in der Systole vorstülpte und in der Diastole verschwand. Dieses Phänomen verschwand bei tiefer Inspiration und vor allem beim Umlegen des Kranken. Ich glaubte mich daher zu der Annahme berechtigt, daß es sich um die bei horizontaler Lage nach hinten abfließende normale oder auch etwas vermehrte *Perikardflüssigkeit* handelte. Im Bereich dieser pulsierenden Vorstülpung ließen sich im Kymogramm Doppelzacken beobachten, für die sonst kein Grund zu finden war, da es sich um einen herzgesunden jungen Mann handelte. Ich hielt daher die Doppelzacken für den Ausdruck der bei der Durchleuchtung zu beobachtenden Pulsation im Kymogramm und nahm an, daß die Doppelgipfligkeit der Randkurven im Bereich der Spitze durch eine *Wellenbewegung der Herzbeutelflüssigkeit* entstände, in der Weise, daß die eine Zacke durch die Lateralbewegung des

Herzrandes in der Diastole, die andere durch eine *Vorstülpung des Perikard-sackes* durch die Herzbeutelflüssigkeit verursacht sei (Abb. 30) und daß dieses Phänomen durch die Entspannung der linken Lunge, den Wegfall des luftkissenartigen Widerstandes derselben und der Kompression des Herzbeutels bewirkt sei, in der Weise, daß der Herzbeutel sich nach hydrostatischen Gesetzen *in der Systole aussackt*, in der Diastole aber diese Aussackung infolge völliger Ausfüllung des Herzbeutels durch das Herz verschwindet. Da ich diese Vorgänge ausführlich beschrieben habe, möchte ich hier nicht weiter darauf eingehen und auf diese erwähnte Mitteilung verweisen.

Hier ist zunächst nur von Interesse, ob sich diese Erklärung des Phänomens auch *bei Herzkranken* anwenden läßt, wenn kein Pneumothorax besteht. Die



Abb. 30. Schematische Darstellung der Perikardausstülpung. Schraffiert die Bewegung des Herzens, punktiert die alternierende Bewegung der Perikardflüssigkeit (Undulationsbewegung).

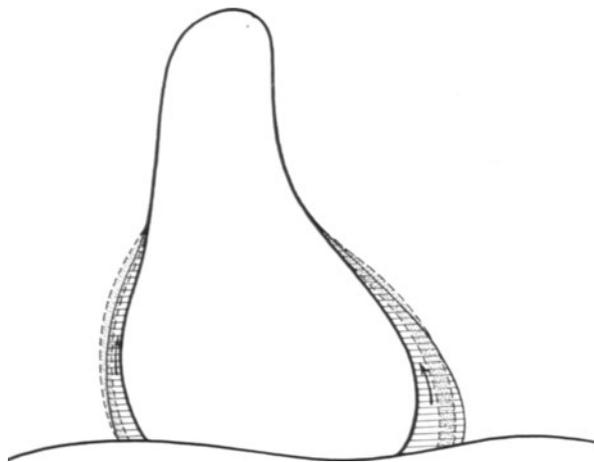


Abb. 31. Umformung des Perikardialraumes. Schraffiert: Perikardraum in der Systole (caudale Verbreiterung). Punktiert: Perikardraum in der Diastole (überall gleichmäßig dicke Flüssigkeitsschicht). Pfeil: Strömungsrichtung beim Übergang in die Diastole.

Perikardflüssigkeit ist meist bei dekompensierten Herzkranken mehr oder minder vermehrt. In der Abb. 31 ist diese Vermehrung der Deutlichkeit wegen absichtlich übertrieben.

In der Systole ist das Herzvolumen verringert, Herz und Perikardflüssigkeit spannen daher den Herzbeutel relativ wenig an, so daß er aus hydrostatischen Gründen eher die Form eines schlaffen Sackes einnimmt (in der Abb. 31 ist der Perikardraum in der Systole schraffiert). In der Diastole dehnt sich das Herz aus und setzt zusammen mit der Herzbeutelflüssigkeit den Perikardsack stärker unter Druck, dessen Form wird sich daher mehr der Kugelform nähern und die Tiefe des Perikardraumes (in der Abb. 31 punktiert) in allen Abschnitten annähernd gleich werden.

Wir sehen aus der Abbildung, wie sich *der von der Perikardflüssigkeit eingenommene Raum* während der Herztätigkeit umformt. Er verschmälert sich dabei caudal und verbreitert sich in seinen kranialen Abschnitten. Das ist nur möglich auf Grund einer *Strömung der Perikardflüssigkeit*, und zwar muß, wie aus der Abb. 31 hervorgeht, eine Strömung in caudo-kranialer Richtung (entsprechend dem Pfeil) in der Diastole, umgekehrt in der Systole erfolgen.

Bei der großen Geschwindigkeit, mit der die Herzbewegung erfolgt, ist zu erwarten, daß die Strömung der Herzaktion etwas *nachhinkt*, daß also, nachdem der Herzrand die diastolische Endstellung bereits erreicht hat, durch den Anstrom der Perikardflüssigkeit, welcher etwas später erfolgt, ein zweiter Gipfel im Kymogramm erzeugt wird.

Diese Undulation in der Perikardflüssigkeit scheint immer dann aufzutreten, wenn die Menge desselben mäßig vermehrt ist, wie bei infolge allgemeiner



Abb. 32. Pericarditis exsudativa. Eingezeichnet ist die Herzform, wie sie 8 Wochen früher bestanden hat.

Stauung leicht vermehrter Transudation in den Herzbeutel. Die nicht vermehrte Perikardflüssigkeit genügt dazu nicht. Es ist überraschend, wie wenig bisher von allen Autoren, die sich mit der Kymographie beschäftigt haben, von der Perikardflüssigkeit bei den verschiedenen Herzkrankheiten Notiz genommen worden ist. Diese ist doch nun einmal auch in der Norm vorhanden (etwa 30 ccm) und bei Herzkranken so gut wie immer vermehrt. Daß sie bisher in der Röntgenologie eine so geringe Rolle gespielt hat, ist nicht weiter verwunderlich, es wäre aber unverständlich, wenn sie auch in der Herzkymographie nun nicht in Erscheinung treten sollte. Dagegen sind bei großen Perikardergüssen, wie ja wohl auch zu erwarten ist, die Bedingungen für die Undulationsbewegung häufig nicht vorhanden.

Abb. 32 gibt ein Kymogramm eines Falles von *Pericarditis exsudativa* bei einem jungen Mann wieder. Hier war es zu einer rapiden Größenzunahme des ganzen Herzens im Verlauf von 10 Wochen gekommen, dabei waren die klinischen Erscheinungen auffallend gering. Dieses charakteristische Verhalten, sowie das Verschwinden des Spitzenstoßes und das Leiserwerden der Herztöne an der Herzspitze erlaubten die Diagnose mit Sicherheit zu stellen.

Auch das Kymogramm weist charakteristische Befunde auf. Die *Bewegung* am rechten Herzrand, sowie in den caudalen Abschnitten des linken Ventrikels hat *aufgehört*. In den kranialen Teilen des linken Ventrikels sieht man kleine und völlig regelmäßige Bewegungen, welche den reinen Volumkurven *sehr ähnlich sind*. Das ist ja a priori zu erwarten, denn es müssen Pendel- und Umformungsbewegungen fehlen.

e) **Undulation der Perikardflüssigkeit im linken Phrenicokardialwinkel.** Sehr häufig findet sich in der Herzspitze eine Ausfüllung des Phrenicokardialwinkels. Sie kann verursacht sein durch einen Fettbürzel (SCHWARZ), aber auch durch den Herzbeutel, der die Perikardflüssigkeit enthält und dessen Verbindung mit dem Zwerchfell noch ein Stück über die Herzspitze hinausreicht (ROEMHELD).

STUMPF erwähnt in seinem vor kurzem erschienenen Buche, daß diese Perikardaussackung eine andere Bewegung zeige als der Ventrikel. Diese Erscheinung ist von mir bereits in einer 1935 erschienenen Publikation<sup>1</sup> mitgeteilt und mit der Undulation der Perikardflüssigkeit erklärt worden. Ich entnehme dieser Arbeit die Abb. 33, welche deutliche *Doppelzacken im Bereich der Perikardaussackung* an der Herzspitze aufweist.

Die Beobachtung ist deshalb von Interesse, weil man damit mit Sicherheit einen Fettbürzel als solchen erkennen kann. Dieser zeigt nur stark gedämpfte Ventrikelbewegung ohne Aufspaltung der Randkurven.

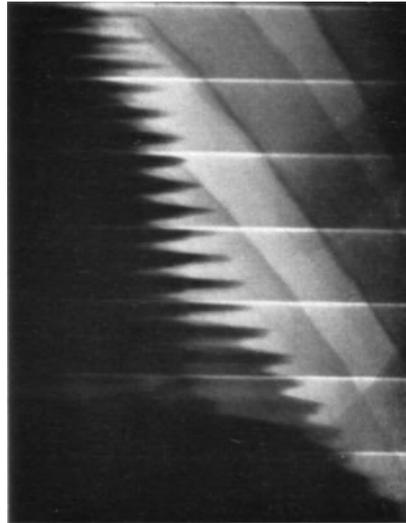


Abb. 33. Ausfüllung des linken Phrenicokardialwinkels durch den caudalen Teil des Perikardsackes. Vom Fettbürzel zu unterscheiden durch Undulationsbewegung in diesem Bereich.

##### 5. Veränderung der Form der Randkurven bei adhäsiver Perikarditis und Mediastino-Perikarditis.

Ob die gewöhnliche Obliteration des Herzbeutels, welche relativ häufig bei Sektionen gefunden wird und welche keine klinischen Erscheinungen zu machen braucht, Veränderungen im Kymogramm hervorruft, ist nicht bekannt. Es ist auch nicht wahrscheinlich.

Bei der schwierigen Ummauerung des Perikards, welche zu einer Einschränkung der Herzaktion und zu klinischen Erscheinungen führen, scheinen sehr charakteristische Veränderungen nie zu fehlen. Darüber hat FETZER berichtet. Es kommt nicht nur zu einer *Abnahme der Amplitudenhöhe*, sondern

<sup>1</sup> HECKMANN: Klin. Wschr. 1935 II.

auch zu einer sehr typischen Form der Randzacken, wie aus der Abbildung FETZERS hervorgeht. Sie sind meines Erachtens durch folgendes charakterisiert: sowohl die diastolischen, wie die systolischen Schenkel der Randkurven verlaufen *völlig geradlinig* ohne jede Abrundung an allen Herzabschnitten. Ferner sind sowohl der mediale wie der laterale Umkehrpunkt ganz scharfe Winkel. Die Abrundungen oder gar Plateaubildungen fehlen gänzlich.

Die Ursache dieser veränderten Form der Randkurven sehe ich einmal darin, daß die früher geschilderten *mitgeteilten Bewegungen aufgehört* haben. Das Herz ist durch seine Perikardschwielen so ummauert, daß die mit der Herztätigkeit verbundenen seitlichen Pendel- oder sonstigen Bewegungen, die Achsendrehungen, Hebungen der Herzspitze usw. eben nicht mehr möglich sind.

Es wären also die Bedingungen für die Entstehung reiner *Volumkurven* gegeben, nur daß diese *sehr stark gedämpft* sein werden. Die Umschielung des Herzens muß den Herzrand in einer mittleren Entspannungslage festzuhalten suchen und wird jede Bewegung, welche sich von dieser Lage entfernt, hemmen. Der Herzrand wird also das ihm zukommende Maximum der Lateral- und Medialbewegung nicht erreichen und immer bestrebt sein, sofort gegen die Entspannungslage zurückzuschwingen, wenn die ihn davon entfernende Kraft aufhört. Das entspricht ja eben dem Begriff der Dämpfung.

Naturgemäß wird diese Lage sich in der Nähe des diastolischen Umkehrpunktes befinden, da die zur Diastole führenden Kräfte gegenüber den systolischen gering sind. Je näher diese Ruhelage an das mögliche Maximum der Systole heranrückt, um so kleiner wird die Exkursionsmöglichkeit der Ventrikel, bis schließlich mit der völligen Vernichtung derselben infolge der Ummauerung das Bild der VOLHARDSchen Einflußstauung erreicht wird.

## F. Änderung der Amplitude der Randkurven.

### I. Der VALSALVA- und MÜLLERsche Versuch.

Ich möchte die kymographischen Erscheinungen bei diesen Versuchen *hier* besprechen, weil sie gerade für die Pathologie des Herzens von Bedeutung sind.

Die ersten Untersuchungen mittels des Kymogramms stammen von FETZER, der mit einem Flächenkymographen arbeitet, sowie von ZDANSKY und ELLINGER, die sich eines Einschlitzkymographen bedienen. Ferner ist eine sehr eingehende Analyse von NOLTE erschienen.

Diese Versuche bestätigten die Verkleinerung des Herzens unter dem Einfluß der Preßatmung und die Vergrößerung unter der Saugatmung, welche aus den Durchleuchtungsbefunden von DIETLEN, BÜRGER, BITTORF, BRUCK u. a. bekannt sind.

Während BITTORF einen Beginn der Verkleinerung im Bereich des Conus pulmonalis annahm und andere Autoren einen solchen Beginn am rechten Vorhof beschrieben, ergeben die wohl beweisenden kymographischen Untersuchungen NOLTEs eine gleichzeitig einsetzende Verkleinerung aller Herzabschnitte. Dieser Verkleinerung geht eine primäre Vergrößerung voraus, welche NOLTE mit dem Leerpressen der Venen des Brust- und Bauchraumes erklärt. Dadurch strömen dem Herzen anfangs vermehrte Blutmengen zu.

Verschiedene Erklärungen der darauffolgenden Verkleinerung des ganzen Herzens sind vorhanden. Man denkt an ein Leerpressen des Herzens durch die intrathorakale Drucksteigerung, an eine Kompression der Lungencapillaren

und an eine dadurch verursachte Behinderung des Blutzufusses zum linken Herzen, sowie schließlich an eine Blockade der Venen vor dem rechten Herzen. Es wirken wohl alle diese Faktoren zusammen. NOLTE ist allerdings der Ansicht, daß der „Leerpressung“ keine große Bedeutung zukomme, da sich die Pressung vor allem an den wandschwachen Herzpartien auswirken müßte, was zu einer anfänglichen Verkleinerung nur der Vorhöfe bei Größenzunahme der Ventrikel führen müsse, eine Erscheinung, welche man nie beobachten könne. An diese Verkleinerung schließt sich dann die bereits bekannte „postpressorische Vergrößerung“ des Herzens.

Nach den Beobachtungen von ZDANSKY und ELLINGER tritt zu Beginn des MÜLLERSchen Versuchs eine starke Vergrößerung des rechten Vorhofes ein, was damit erklärt wird, daß unter dem Einfluß der intrathorakalen Drucksenkung ein vermehrter Blutstrom nach dem rechten Vorhof erfolgt und daher die Verkleinerung bei dessen Systole ausbleibt. Es ist auch an die gefäßreflektorischen Vorgänge HOCHREINs zu denken. Die erste Kammerkontraktion nach Beginn des MÜLLERSchen Versuchs soll vertieft, die darauffolgende verkleinert sein. Zweifellos bestehen hier noch zahlreiche Unklarheiten. Ich möchte noch darauf aufmerksam machen, daß man, was z. B. auch aus den Kurven von ZDANSKY und ELLINGER hervorgeht, aus der Kurvenform während des Valsalva schließen kann, daß nicht nur im Bereich des Vorhofes, sondern auch der Ventrikel eine Verschiebung *des zeitlichen Füllungsdurchschnittes* besteht. Die Randkurven verlaufen so, daß eine eingezeichnete *durchschnittliche Lage* des Herzrandes (s. S. 581) *nach medial* rücken würde. Umgekehrt erfolgt nach Aufhören des Valsalva eine Zunahme des zeitlichen Füllungsdurchschnittes mit lateral konvexen Randkurven. Auch daraus können wir auf eine im Valsalva verminderte Einstromung in das Herz schließen.

Bei den *schlaffen Herzen*, bei denen eine entzündliche oder degenerative Wandschädigung besteht, kann man eine besonders *hochgradige Verkleinerung* des ganzen Herzens beobachten, was in Übereinstimmung steht mit den bereits bekannten Leuchtschirmbeobachtungen. Umgekehrt erfolgt beim MÜLLERSchen Versuch eine stärkere *Größenzunahme* als in der Norm, und es tritt dabei eine Verschiebung *des zeitlichen Füllungsdurchschnittes in Richtung der Diastole* auf, d. h. wir beobachten plumpe und lateral konvexe Randkurven und schließen daraus auf eine vermehrte Zuströmung von Blut zum Herzen.

Die Beobachtung ungewöhnlich starker Verkleinerung beim Valsalva und andererseits Vergrößerung beim MÜLLERSchen Versuch, wie wir sie beim kranken Herzen machen können, scheinen mir doch dafür zu sprechen, daß die Verkleinerung des Herzens in der Hauptsache durch die Preßwirkung der intrathorakalen Drucksteigerung bedingt ist. Denn es ist kaum vorstellbar, daß die Blockierung der unmittelbar vor dem Herzen gelegenen Venen oder die Drosselung der Lungencapillaren gerade beim pathologisch schlaffen Herzen einen stärkeren Verkleinerungseffekt haben sollten. Sehr wohl aber können wir uns einen solchen Effekt auf dem Wege einer *Leerpressung* des gestauten schlaffen Herzens denken.

Schließlich ist darauf aufmerksam gemacht worden (HECKMANN), daß beim *Perikarderguß* die Größenänderung des Herzschattens beim VALSALVA- und MÜLLERSchen Versuch ausbleibt, was zur Differentialdiagnose gegenüber dem dilatierten Herzen verwendet werden kann.

## II. Änderung der Amplitude der Randkurven und des Schlagvolumens.

Von den meisten Untersuchern ist betont worden, daß schon in der Norm die Schlagweite besonders im Ventrikelgebiet sehr wechselnd ist und auch beim gleichen Individuum in weiten Grenzen schwankt.

Es ist zunächst darauf hinzuweisen, daß es durchaus nicht so ist, daß etwa eine Zunahme des Bewegungsraumes gleichbedeutend ist mit einer Zunahme des Schlagvolumens.

Wir finden zwar eine solche *Vergrößerung der Schlagweiten* des linken Ventrikels *bei gleichzeitiger Erhöhung des Schlagvolumens*, z. B. bei schwerer körperlicher Arbeit oder bei der Aorteninsuffizienz. Übrigens auch dann, wenn zwar nicht das Schlagvolumen, wohl aber die in den Ventrikel einströmende und ihn wieder verlassende Blutmenge erhöht ist, wie das beim Mitralfehler infolge der Rückströmung des Pendelblutes in den Vorhof der Fall ist.

Andererseits gibt es *Vergrößerungen der Schlagweiten im Ventrikelgebiet*, denen *keine Zunahme des Schlagvolumens*, eventuell sogar eine Abnahme gegenübersteht.

Wenn man die Randkurven lediglich als Ausdruck der Volumänderung der betreffenden Herzhöhle ansehen würde, wäre das nicht verständlich. Man müßte schon die Annahme machen, daß die Zunahme der Bewegung der Herzwand durch eine Abnahme der Bewegung der Atrio-Ventrikularebene ausgeglichen wird, eine Annahme, die wenig Wahrscheinlichkeit für sich hat.

Wenn, wie z. B. bei nervösen Palpitationen, eine unter Umständen maximale *Vergrößerung der Schlagweiten* erfolgt *ohne gleichzeitige Zunahme des Schlagvolumens*, dann kann das nur auf Rechnung der Lageverschiebungen des Herzens während der Pulsationen kommen (s. S. 21).

Ja ich möchte die Vermutung aussprechen, daß das nervöse Herzklopfen nichts anderes ist als die *subjektive Empfindung dieser starken Lageänderung des Herzens* während seiner Tätigkeit. Sicher ist, daß man häufig bei der Durchleuchtung aufgeregter Patienten, die Herzklopfen haben, starkes Pendeln beobachten kann, das dann allmählich aufhört gleichzeitig mit der subjektiven Empfindung der Palpitationen. Ich erinnere daran, daß dann auch Doppelschläge auftreten können, die von mir ebenfalls mit der Pendelbewegung erklärt wurden (S. 567).

Es ist bereits auseinandergesetzt worden, daß eine Verschiebung des ganzen Herzens nach rechts eine scheinbare Vergrößerung der Ventrikelexkursionen, eine Zunahme der Schlagweiten, am linken Herzrand nur dann herbeiführen wird, wenn diese Verschiebung während der Systole erfolgt. In gleicher Weise wirkt naturgemäß eine Drehbewegung des Herzens in der Systole, welche dazu führt, daß die Herzachse steiler auf die vordere Brustwand gestellt wird, d. h. die Herzspitze nach medial rückt, da auch durch diese Bewegung eine Medialbewegung des hinteren Herzrandes bewirkt wird.

## III. Verkleinerung der Amplituden an der Herzspitze.

Im allgemeinen beobachtet man bei den myokardgeschädigten Herzen eine durchgehende Abnahme der Schlagweiten. Zunächst wird man sich aber klar machen müssen, daß eine Abnahme der Amplituden, falls das Schlagvolumen gleichbleibt, mit *zunehmendem Volumen* des linken Ventrikels eintreten muß.

Denn die Menge des aus dem linken Ventrikel ausgeworfenen Blutes hängt von der Volumabnahme des ganzen Ventrikels in der Systole ab, diese wird ausgedrückt durch den Weg, den der Ventrikel in der Systole zurücklegt (Schlagweite), sowie durch die räumliche Ausdehnung, innerhalb der sie erfolgt. Nimmt mit zunehmender Dilatation die flächenhafte Ausdehnung des Bewegungsraumes zu, so muß gleichzeitig bei gleichbleibender Volumverkleinerung die Tiefe desselben (Exkursionsbreite) abnehmen. Ferner habe ich bereits darauf hingewiesen, daß eine stärkere Dilatation zu einem Nachlassen und später völligen *Aufhören der Pendelbewegungen* des Herzens führt, wenigstens was das systolische Rechtspendeln betrifft. Wir haben gesehen, daß damit auch die Schlagweite *abnimmt*.

Daneben kommt es aber zweifellos auch zu einer Abnahme der Schlagweite infolge *Nachlassens der Kontraktilität*. Und zwar scheint dies zunächst in der Regel *im Spitzengebiet* zu beginnen, vielleicht zunächst kompensiert durch stärkere Exkursionen anderer Ventrikelabschnitte. Diese Beobachtung ist bei stärkerer Dilatation häufig geschildert und auch bereits auf die Erscheinung der *zonenweisen Atrophie*, welche von KIRCH beschrieben worden ist, zurückgeführt worden.

Die Beobachtung allmählicher Verkleinerung der Schlagweiten im Bereich der Herzspitze, die von verschiedenen Autoren (FETZER u. a.) bestätigt wurde, hat gerade zu der Aufstellung der beiden Bewegungstypen STUMPFs geführt. Ich möchte hier aber daran erinnern, daß auch durch die systolische Herzbewegung nach links eine Verkleinerung der Amplituden besonders in den caudalen Herzabschnitten bewirkt wird, womit ich aber die Bedeutung dieses wichtigen Zeichens schwerer Myokardschädigung nicht herabsetzen will.

Die stark verkleinerten Randkurven im Spitzenbereich zeigen auch sonst bei der Myokardläsion meist ausgesprochene Formveränderungen, plumpe Form, Plateaubildung, Verdoppelung und unregelmäßige Aufsplitterung. So kommt ein für die ausgesprochene Herzmuskelerkrankung sehr charakteristischer und häufiger Befund zustande. Die Ursache dieser caudalen Verkleinerung der Schlagweiten ohne weiteres auf die verminderte Kontraktilität der caudalen Myokardabschnitte allein zu beziehen, sind wir jedoch nicht berechtigt. Jedenfalls kommt noch eine Reihe anderer Faktoren hinzu, welche im folgenden besprochen werden soll.

#### IV. Verkleinerung der Schlagweite durch Vermehrung der Perikardflüssigkeit.

Aus der Schilderung der Umformung des Perikardraumes (S. 587) geht hervor, daß die *diastolische Volumzunahme* des Herzens gerade in den caudalen Abschnitten teilweise oder völlig *durch eine Verkleinerung des Perikardraumes ausgeglichen* werden kann, da in der Diastole Perikardflüssigkeit in die kranialen Herzabschnitte strömt. Es scheint mir doch wohl denkbar, daß dieser Umstand bei insuffizienten Herzen, deren Perikardflüssigkeit infolge Stauungstranssudation in den Herzbeutel vermehrt ist, eine Rolle spielt.

#### V. Vermehrung des perikardialen Fettgewebes.

Es wäre erstaunlich, wenn die oft enormen Fettpolster, welche das Herz bei der Adipositas cordis einhüllen, nicht zu einer Dämpfung der Herzbewegung

führen sollten. In der Tat sind auch die Schlagweiten der Herzpulsationen bei Fettleibigen oft sehr klein.

Dies mag zum Teil daran liegen, daß die Pendel- und andere Totalbewegungen des Herzens infolge der Umhüllung des Herzens durch den Fettgewebsmantel unmöglich gemacht werden. Sicherlich werden aber auch die echten Pulsationen geringer. Die Möglichkeit dazu ist trotz unverändertem Schlagvolumen gegeben. Es sei in diesem Zusammenhang an die Versuche BÖHMEs mit Kontrastblut erinnert, die uns gezeigt haben, daß die „Fassade“ des Herzens bei weitem nicht die in seinem Innern sich abspielenden Vorgänge wiedergibt oder ihnen parallel geht.



Abb. 34. Benigner Herztumor.

Als Beispiel dafür sei ein Fall hier erwähnt, bei dem es sich um multiple gutartige Herztumoren handelte. Der eine dieser Tumoren saß an der Herzspitze, der andere ist auf dem Bild (Abb. 34) nicht erkennbar, da er an der Vorderwand des Herzens in der Gegend der Atrioventrikulargrenze saß. Man sieht, wie die ausgiebigen und normal geformten Ventrikelausschläge am Rande des Tumors sofort abbrechen. Es existieren auf diesem Gebiet eingehende Untersuchungen von MIDDELDORFF und ADAM.

## VI. Vergrößerung der Amplituden beim Pneumothorax.

Hier beobachtet man, wie bereits von FETZER beschrieben wurde, sehr große Ausschläge auf der Seite des Pneumothorax. Es hängt das mit dem Wegfall des die Herzaktion hemmenden *Luftkissens der Lunge* zusammen. Die Änderung des negativen DONDERSSchen Druckes dürfte dabei kaum eine Rolle spielen, vielmehr handelt es sich offenbar nur um den elastischen Widerstand der

Die bereits ausführlich besprochenen Stempelbewegungen des Atrioventrikulartichters ermöglicht auch dann noch eine ausgiebige Blutbeförderung, wenn die Bewegung der Seitenwände des Herzens mehr oder minder unterdrückt ist, ein Umstand, der zweifellos auch bei der schwierigen Perikarditis eine Rolle spielt.

Von sonstigen Faktoren, welche die Schlagweite verkleinern, sind noch Lungenveränderungen zu nennen, und zwar kommen hier in Betracht dem Herzen anliegende *pneumonische Infiltrationen*, *Lungentumoren* und *pleuritische Adhäsionen*, welche dem Herzbeutel ansitzen, ferner Tumoren des Peri- und Myokards.

entfalteten lufthaltigen Lunge, welche beim Pneumothorax infolge des Kollapses der Lunge wegfällt.

Da dabei die Pulsationen auf der Seite der nicht kollabierten Lunge sehr klein werden oder ganz aufhören, kann man annehmen, daß jetzt zu den pulsatorischen Volumänderungen starke Lageänderungen des Herzens hinzukommen, in der Weise, daß die Diastole zu einer Totalverschiebung des Herzens in der Richtung des geringeren Widerstandes also nach der Pneumothoraxseite führt. Dabei dient die *nicht kollabierte Seite als Widerlager*, von dem sich das Herz bei seiner Vergrößerung in der Diastole gewissermaßen abstößt und auf das es in der Systole zurücksinkt. Die pulsatorischen Volumänderungen kommen also nicht mehr auf beiden Seiten zum Ausdruck, sondern fast ausschließlich auf der Pneumothoraxseite. Die dabei auf der Pneumothoraxseite auftretende Aufsplitterung und laterale Plateaubildung der Randkurven ist wohl durch Lageänderungen des Herzens (Vibration) zu erklären.

## VII. Änderungen der Bewegungsform der Ventrikel unter dem Einfluß therapeutischer und pharmakologischer Mittel.

Auf diesem Gebiet existieren nur wenige, vereinzelte Beobachtungen. Ich erwähnte bereits die Beobachtung, daß der Typ II in den Bewegungstyp I der Herzpulsation unter dem Einfluß der Behandlung übergegangen sei. Ferner wurde der Einfluß einer *Strophanthinbehandlung* im Kymogramm verfolgt und dabei eine Vertiefung der Systole, ein Verschwinden der medialen Plateaubildung, sowie eine Zunahme der Diastole beobachtet (HECKMANN).

Schließlich habe ich zur Stützung der oben entwickelten Anschauungen über die Entstehung des plumpen und schlanken Typs der Randkurven diese *durch pharmakologische Mittel zu beeinflussen versucht*. Obwohl es sich dabei um Beobachtungen bei gesunden Herzen handelte, möchte ich diese Befunde doch hier kurz erwähnen, da sie mit den bisherigen Erörterungen zusammenhängen.

Es ließ sich zeigen, daß unter der Wirkung von subcutan injiziertem *Histamin* gleichzeitig mit dem Absinken des Blutdruckes schlanke medial konvexe Randkurven, sowohl im Bereich der Aorta wie im Ventrikel auftreten, als Ausdruck einer *abnehmenden durchschnittlichen Blutfüllung* während einer Herzrevolution. Der abnehmende Innendruck äußert sich also in der gleichen Weise auf die Form der Randkurven, gleichgültig, ob er durch die Senkung des Blutdruckes unter Histamin oder eine Abnahme der umlaufenden Blutmenge, wie in Fällen, welche klinisch beobachtet wurden, bedingt ist.

Bei *Adrenalininjektionen* tritt dagegen mit dem Ansteigen des Blutdruckes keine plumpe Zackenform auf, es wird offenbar der erhöhte Entleerungswiderstand durch eine Zunahme der Kontraktionsleistung des Ventrikels kompensiert. Dagegen beobachtet man dann das Auftreten der *Aortenschlußzacke*.

## G. Bewegungen der Vorhöfe.

### I. Form der Randkurven im Vorhofgebiet.

Trotz eingehender Untersuchungen, die über die Bewegungsform der Vorhöfe angestellt worden sind, herrschen hier noch mitunter Widersprüche.

Es sind hier die Untersuchungen von ZDANSKY und ELLINGER zu erwähnen, welche mit ihrem Einschlitzkymographen sehr detailreiche Kurven erhalten

haben. Die von mir geschriebenen Einschlitzkymogramme stimmen damit völlig überein.

Die von STUMPF beschriebenen Bewegungen des Vorhofes, die mittels der Densographie untersucht wurden, zeigen zum Teil ein davon abweichendes Aussehen. Es liegt das wohl auch an den verwendeten Methoden. Gerade das Vorhofgebiet ist stark von pulsierenden Hilusgefäßen überlagert, deren Pulsation zu unkontrollierbaren Überlagerungen der Kurven führen muß. Das gilt nicht nur für das linke Herzohr, sondern auch für das rechte Atrium, da nur die höheren, bereits vom Hilus stark überlagerten Abschnitte desselben für die Untersuchung brauchbar sind, weil die zwerchfellnahen Partien nur mehr reine

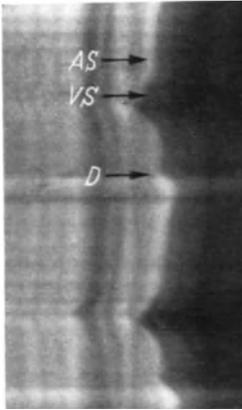


Abb. 35. Einschlitzkymogramm des rechten Vorhofes. VS Ventrikelsystole. D Beginn der Diastole. AS Vorhofsystole.

Ventrikelpulsation erkennen lassen. Dagegen ist wohl kein Zweifel daran, daß die *Einschlitzkymogramme* die *tatsächliche Bewegung des Herzrandes* in dem eingestellten Bereich fehlerfrei wiedergeben.

In Abb. 35 ist ein Einschlitzkymogramm des rechten Vorhofes in der oberen Hälfte des rechten unteren Herz Bogens wiedergegeben.

VS gibt den Beginn der Ventrikelsystole, D den Beginn der Diastole wieder, soweit sich das aus der Ventrikelpulsation erkennen läßt. Man sieht, wie die der Ventrikelpulsation vorausgehende *Vorhofkontraktion* AS sich nur als ganz leichte Einsenkung markiert. Bereits ZDANSKY und ELLINGER ist aufgefallen, daß diese Einsenkung sehr flach ist, so daß es schwer vorstellbar ist, wieso beim Durchleuchten die übereinstimmend von verschiedenen Autoren (DIETLEN, GROEDEL, ASSMANN, ARNSPERGER u. a.) geschilderte *Verdoppelung* des Herzschlages zustande kommt. Auch wissen wir doch aus dem Tierversuch, daß die präsysstolische Vorhofzuckung

sehr ausgiebig ist. Es liegt das wohl daran, daß wir vor dem Leuchtschirm in der Hauptsache die Vorhofkontraktion in Form einer zuckungsartig verlaufenden *Dichtigkeitsänderung* des Vorhofes beobachten, während die Medialrückung des rechten Vorhofes gering bleibt, vielleicht infolge gleichzeitiger Verschiebung des Vorhofes nach rechts, welche die Kontraktion zum Teil aufhebt.

Es erfolgt auf die Vorhofeinsenkung die systolische Vorhofauffüllung, die während der ganzen Systole anhält. Ihr sind häufig drei kleinere Wellen, oder wenn man will, zwei Einsenkungen überlagert. ZDANSKY und ELLINGER, welche diese Wellenbewegung während der Systole beschreiben, sprechen die einleuchtende Vermutung aus, daß die herzsitzenwärts gerichtete Bewegung des Atrioventrikulartrichters diese Bewegung der Vorhofwand verursache. LAURELL glaubte sogar eine *ansaugende Wirkung* dieser Stempelbewegung auf die Vorhofwand annehmen zu können.

An diesen Kurvenabschnitt schließt sich die durch die Entleerung des Vorhofes in den Ventrikel bedingte Einwärtsbewegung der Vorhofwandung im Anschluß an die Atrioventrikularklappenöffnung.

Ein Vergleich etwa mit dem Oesophaguskardiogramm nach EDENS zeigt, daß die Ähnlichkeit mit der Kurve der Vorhofwandbewegung nicht mehr sehr groß ist. Ferner fällt immer wieder auf, daß die Randkurven des rechten Herzens,

namentlich wenn man sie mit dem gegenüberliegenden Punkt des linken Herzens vergleicht, *unendlich variabler sind*, so daß man kaum zwei gleiche Kurven unter einem großen Material finden wird. Man kann aber unmöglich annehmen, daß die Pulsationsform der Vorhöfe und Ventrikel bei jedem Herzen andere sind. Im Gegenteil ist uns aus der Physiologie die Konstanz dieser Kurven genügend bekannt.

Ich sehe darin eine Stütze der früher gegebenen Ausführungen über den Einfluß der Lageänderungen des Herzens während der Pulsation auf die Form der Randkurven, denn daß diese Lageänderungen individuell sehr verschieden sind, wissen wir mit Sicherheit.

STUMPF beschreibt folgende Vorhofbewegungen: 1. 0,2 Sekunden vor der Ventrikelsystole erfolgt eine Einsenkung, die Vorhofsystole, 2. am Beginn der Systole eine Einsenkung, 3. mit dem Klappenschluß eine Erhebung mit folgender Senkung. Auch er weist auf die Verschiedenheit der Kurven hin.

Ich halte es daher nicht für ausgeschlossen, daß einige der oben geschilderten Bewegungen des rechten Herzrandes keine Bedeutung hinsichtlich der Vorhofbewegung als solcher zukommt, sondern daß es sich dabei einfach um mitgeteilte Bewegungen infolge einer Lageänderung des Herzens handelt. Aus diesem Grunde erschien mir auch eine Schilderung der unendlich zahlreichen Variationen der Kurven oder eine Aufstellung bestimmter Typen überflüssig.

## II. Vorhofbewegungen pathologischer Herzen.

Daß hier die Anzahl der gesicherten Beobachtungen so gering ist, dürfte mit der oben geschilderten physiologischen Variabilität der Kurven und ihren Ursachen zusammenhängen. Hinzu kommen die ebenfalls erwähnten Schwierigkeiten bei der kymographischen und densographischen Untersuchung der Vorhoftätigkeit.

Zu erwähnen ist hier nur die Beobachtung von ZDANSKY und ELLINGER, daß bei *Stenosen* des *Atrioventrikularklappenostiums* — sowohl der Mitralis wie der Tricuspidalis — der *kammerdiastolische Abfall* des Vorhofkymogramms *verspätet erfolge*, und zwar, wie diese Autoren glauben, deswegen, weil die Entleerung des Vorhofs in den Ventrikel behindert sei. Allerdings sind, wie gesagt, die zeitlichen Beziehungen bereits beim normalen Herzen infolge der Lageänderungen so variabel, daß die klinische Verwertbarkeit dieser Erscheinung in Frage gestellt wird.

STUMPF beschreibt besonders tiefe Einsenkungen bei der Vorhofkontraktion als Ausdruck der Vorhofhypertrophie.

## III. Arrhythmia perpetua.

Sehr interessant sind die Befunde bei der totalen Arrhythmie. Es liegen nur wenige Beobachtungen vor. In der Regel ist dabei *Vorhoftätigkeit nicht zu erkennen*. Dies ist stets am rechten Herzrand der Fall, mitunter wurden am linken Herzohr unregelmäßige Bewegungen beobachtet (FETZER).

Es ergibt sich hier die Frage, wie groß die Geschwindigkeit von Herzrandbewegungen sein darf, damit sie überhaupt im Kymogramm im günstigsten Fall noch zum Ausdruck kommen können. Folgende Beziehungen lassen sich aufstellen: damit die Randkurve eine Bewegung des Herzrandes zum Ausdruck bringt, darf sie mindestens nicht so rasch erfolgen, daß die Ausgangsstellung

wieder erreicht ist, bevor der Raster sich um die Schlitzbreite (0,5 mm) verschoben hat. Abb. 36 zeigt diese Verhältnisse: Der Herzrand bewege sich zwischen den Stellungen A und B hin und her, während sich der Rasterschlitz um seine eigene Breite, also von Stellung I nach Stellung II verschiebt. Hat in dieser Zeit der Herzrand einen Hin- und Hergang vollendet, oder hat er sich noch rascher bewegt, so wird die registrierte Lage des Herzrandes der Stellung A entsprechen, *der Herzrand steht also scheinbar still*, seine Bewegung wird im Kymogramm ausgelöscht.

Erst dann, wenn bei der Verschiebung des Rasters um die Schlitzbreite die Ausgangsstellung nicht völlig erreicht wird, entsteht eine Verschiebung der Randkurve nach medial. Die Kurve entspricht etwa der Randlinie in Abb. 36 b.

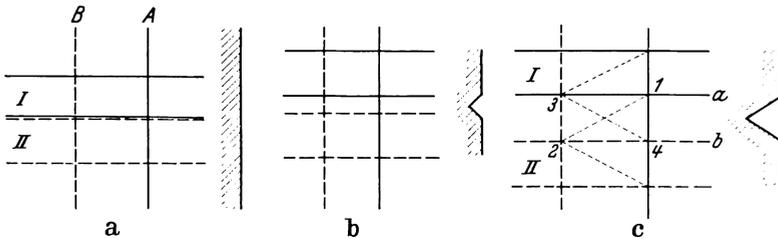


Abb. 36. Frequenz der Bewegung des Herzrandes und Geschwindigkeit des Rasterablaufes. a Verschiebung um die Rasterbreite während einer Phase: Die Bewegung wird ausgelöscht. b Verschiebung um etwas mehr als die Rasterbreite: Die Bewegung erscheint eben als Einsenkung des Randes. c Verschiebung um die doppelte Rasterbreite: Die Amplitude der Bewegung wird auf die Hälfte reduziert.

Die Einsenkung wird dann gleich der Hälfte der richtigen Schlagweite, wenn während eines Hin- und Herganges der Raster sich um die zweifache Schlitzbreite verschoben hat (Abb. 36 c). Während nämlich der untere Rand des Rasterschlitzes von a nach b wandert, hat der Herzrand sich von 1 nach 2 bewegt. Während nun der obere Rand des Schlitzes sich von a bis b bewegt und damit die Belichtung der Zone von a bis b beendet wird, bewegt sich der Rand des Herzschattens von 3 nach 4. Nehmen wir einen relativ raschen Rasterablauf von 2 Sekunden an, so legt der Raster in diesen beiden Sekunden 12 mm (die Rasterbreite) zurück, d. h. die Ablaufgeschwindigkeit beträgt 6 mm/Sek. Da der Rasterschlitz 0,5 mm breit ist, erfolgt eine Verschiebung um die Schlitzbreite in  $\frac{1}{12} = 0,083$  Sekunden. Es werden nur so hochfrequente Bewegungen ausgelöscht, deren Schwingungszahl über  $60 \times 12 = 720$  Bewegungen in der Minute liegt. Für diese Frequenz besteht also keine Möglichkeit der Aufzeichnung im Kymogramm, wenigstens mit den heute üblichen Kymographen. Das wird aber beim Vorhofflimmern nur relativ selten der Fall sein. Wenn aber langsamere Bewegungen ebenfalls verschwinden, so muß das andere Ursachen haben, die sich rechnerisch nicht erfassen lassen. Ich nehme an, daß es sich dabei darum handelt, daß die Randzacken so schmal werden und so nahe aneinander rücken, daß sie infolge ihrer *Unschärfe verschmelzen*.

Ein Mittel, diese Verhältnisse zu klären, wäre die bereits geschilderte *Aktinokardiographie*, da die Herzbewegung hierbei trägheitslos aufgezeichnet werden, abgesehen vielleicht von einer geringen Trägheit des Leuchtschirmes, die sich aber auch noch durch direkte Registrierung der Röntgenstrahlen (Jonographie) vermeiden ließe. Es wäre dazu nur ein *schlitzförmiges Feld* zu verwenden und dieses auf den Vorhof einzustellen.

Schließlich geht aus den angeführten Überlegungen hervor, daß nicht die ganze Schlagweite der Bewegung aufgezeichnet wird, sondern daß von den medialen Abschnitten um so mehr wegfällt, je rascher die Herzbewegung erfolgt und je langsamer der Film abläuft. In der Abb. 36c geht beispielsweise die Hälfte der Schlagamplitude verloren. Das wird unter Umständen bei Tachykardien zu berücksichtigen sein.



Abb. 37. Kymogramm bei totaler Arrhythmie und Mitralsuffizienz. Trotz Flimmern der Vorhöfe treten Doppelzacken im linken Vorhofgebiet auf, der zweite Gipfel entsteht durch Rückströmung in den Vorhof.

#### IV. Rückströmung durch die insuffizienten Atrioventrikularklappen.

Während man also beim Vorhofflimmern nur ausnahmsweise Bewegungen im Bereich des Vorhofes findet, kann man hier mitunter bei der Mitralsuffizienz einen sehr charakteristischen Befund beobachten.

Ich möchte einen dieser Fälle genauer schildern, da dieses Symptom meines Wissens bisher nicht beschrieben worden ist.

Es handelt sich um einen 40jährigen Mann, der mit den Zeichen eines alten Mitralfehlers und einer Hirnembolie (rechtsseitige Hemiplegie) zur Aufnahme kam. Das Herz war kugelig geformt (Abb. 37), dabei fiel eine *besonders starke Vergrößerung des linken Vorhofes* auf, der sich im Sagittal- und Frontalbild

stark vorwölbte und so eine ausgesprochene Mitralform des Herzens bewirkte. Über dem ganzen Herzen, besonders links neben dem Manubrium sterni, war ein rauhes systolisches Geräusch und eine Akzentuation des zweiten Pulmonaltones zu hören. Zeichen einer Stenose des Ostiums bestanden nicht. Eine Dekompensation fand sich nicht, der Kranke hatte auch vor seinem „Schlaganfall“ kaum Beschwerden gehabt.

Das Kymogramm ergab die Zeichen der unregelmäßigen Ventrikeltätigkeit: wechselnder Abstand der Ventrikelausschläge und verschiedene Form der einzelnen Randzacken als Ausdruck verschiedener Blutfüllung bei den verschiedenen lange dauernden diastolischen Perioden. In der Hilusgegend beiderseits ungewöhnlich starke Pulsation der Lungengefäße.

Bemerkenswert ist nun die *Bewegung* im Bereich des enorm vergrößerten und vorgewölbten *linken Herzohres*. Beherrscht wird diese Bewegung durch eine der Ventrikelbewegung entsprechende Bewegung, d. h. es handelt sich um

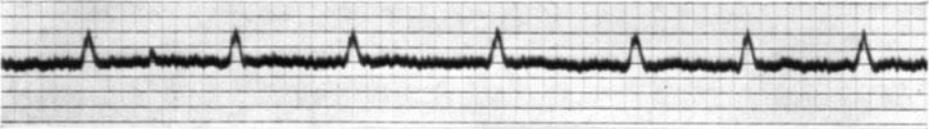


Abb. 38. EKG. des vorigen Falles.

eine in der Systole dem Vorhof mitgeteilte Medialbewegung. Diese Medialbewegung ist jedoch *unmittelbar gefolgt* von einer hohen *Lateralbewegung*, welche zeitlich sich dicht an die Austreibungszeit anschließt. Wir sehen also im Bereich des ganzen linken Herzohres soweit es im Sagittalbild sichtbar ist, *doppelgipflige Zacken*.

Die Bewegung kann bei flüchtiger Betrachtung und wenn man keine Bestimmung der zeitlichen Beziehungen vornimmt, *mit der gewöhnlichen Vorhofbewegung verwechselt werden*. Reguläre Vorhoftätigkeit fehlt aber in diesem Fall, denn das EKG. ergibt eben den Befund der *totalen Arrhythmie* mit unregelmäßigem Vorhofflattern (Abb. 38).

Im ganzen rechten Vorhofgebiet ist dagegen reine Ventrikelaktion erkennbar, *der flatternde rechte Vorhof hinterläßt keinen Bewegungseindruck*. Lediglich an der Cava superior sieht man neben den spitzen von der Aorta mitgeteilten Zacken in der Diastole die *Auffüllungswelle* des Venenpulses. Es handelt sich bei dem geschilderten Fall um keine Einzelbeobachtung, sondern um ein wiederholt bei Mitralinsuffizienz mit totaler Arrhythmie beobachtetes Symptom.

Diese Erscheinung am linken Vorhof läßt sich mit unseren Vorstellungen über die Strömungsverhältnisse bei der Mitralinsuffizienz sehr gut in Einklang bringen. Das durch die insuffiziente Mitralklappe *in den linken Vorhof zurückgeworfene Blut* — das Pendelblut — *führt zu einer plötzlichen Überfüllung und Ausweitung desselben*, welche im Kymogramm als der zweite Gipfel der Doppelzacke in Erscheinung tritt. Es folgt die Systole mit einer geringen Verspätung, da die Strömungsrichtung im Vorhof umgekehrt werden und die Volumabnahme desselben in eine Zunahme verwandelt werden muß.

Ob die entsprechende Erscheinung bei der Tricuspidalinsuffizienz am rechten Vorhof auch vorkommt, wäre noch zu untersuchen. Ich verfüge über keinen derartigen Fall.

Es ist klar, daß dieser Befund, so charakteristisch und deutlich er ist, leicht übersehen werden kann, da man gewohnt ist, im Vorhofgebiet Doppelbewegungen zu sehen. Er ist aber pathognomonisch für das Vorliegen einer schlußunfähigen Mitralklappe und die systolische Rückströmung größerer Blutmengen in den linken Vorhof bei gleichzeitigem Vorhofflimmern bzw. -flattern.

### H. Allorhythmie im Kymogramm.

Hier möchte ich mich kurzfassen, da, soweit sich bisher übersehen läßt, die Kymographie nicht mit der Exaktheit des Elektrokardiogramms in Konkurrenz treten kann und dies auch nicht braucht. Ihr Gebiet ist ein ganz anderes. Gelegentlich bringt sie aber doch neue Aufschlüsse.

Die *ventrikuläre Extrasystole* ist kenntlich dadurch, daß sie vorzeitig einsetzt und eine geringe Schlagweite aufweist (Abb. 44). Die durchschnittliche Lage des Herzrandes während der zur Extrasystole gehörenden Herzphase ist nach medial verschoben, da die Blutfüllung des Ventrikels geringer ist als die der übrigen Systolen.

Interessant ist dabei, daß die *Medialbewegung* einer Extrasystole am ganzen linken Herzrand *gleichzeitig* einsetzt oder, wie in dem von STUMPF mitgeteilten Fall, caudal etwas früher beginnt, während die regulären Schläge das umgekehrte Verhalten zeigen. Von den auf S. 574 entwickelten Vorstellungen über den Einfluß der Umformungsbewegungen auf die Form der Randkurven, ist das meines Erachtens leicht zu erklären: Die Extrasystole setzt vorzeitig ein, *bevor* noch die gegen Ende der Diastole sich auswirkende *Umformung* sich geltend macht, daher fehlt die Verschiebung des Beginnes der Medialbewegung in kranio-caudaler Richtung.

In den Fällen, in denen die Medialbewegung der durch die Extrasystole verursachten Zacke kranial verspätet einsetzt, scheint eine *verlangsamte Reizleitung* der Extrasystole in dem noch nicht erhaltenen Reizleitungssystem hinzuzukommen. Die Verzögerung erfolgt in der gewöhnlichen Richtung der Reizausbreitung, also in caudo-kranialer Richtung.

Die Befunde beim *totalen Herzblock* sind von BREDNOW und DEPPE untersucht worden. Das gesonderte Schlagen der Vorhöfe und Kammern läßt sich gut verfolgen.

Beim Verzweigungsblock sieht man mitunter eine Aufsplitterung der Randkurven, welche große Ähnlichkeit mit dem Aussehen des Ventrikelkomplexes im EKG. hat. Es ist ohne weiteres denkbar, daß die hochgradige Störung der Reizausbreitung zu ungleichzeitigen und diskordinierten Bewegungen der einzelnen Muskelbündel des Myokards führen kann. Es sei an die entsprechenden Befunde bei schwerer Myokardschädigung erinnert (S. 584). Die Analogie ist in die Augen fallend.

Die Erscheinung der Doppelzackenbildung beim *Schenkelblock* und ihre Erklärung mit ungleichzeitigem Schlagen beider Kammern habe ich bereits früher besprochen.

Ebenso sind die Befunde beim Vorhofflimmern bereits S. 597 genauer geschildert worden.

Schließlich wäre noch zu erwähnen die Beobachtung des *Herzalternans* durch ZDANSKY und durch FISCHGOLD, bei dem man eine regelmäßig alternierende Ventrikelfüllung beobachten kann.

## I. Übereinstimmung der Befunde bei der Kymographie und im Aktinokardiogramm.

### 1. Mitralfehler.

Die anfänglich und oft für lange Zeit normale Form der Randkurve erfährt in schweren Fällen eine immer stärkere *Abrundung*: die zeitlich *durchschnittliche Lage* des Herzrandes verschiebt sich immer mehr in *Richtung der Diastole* (Abb. 39

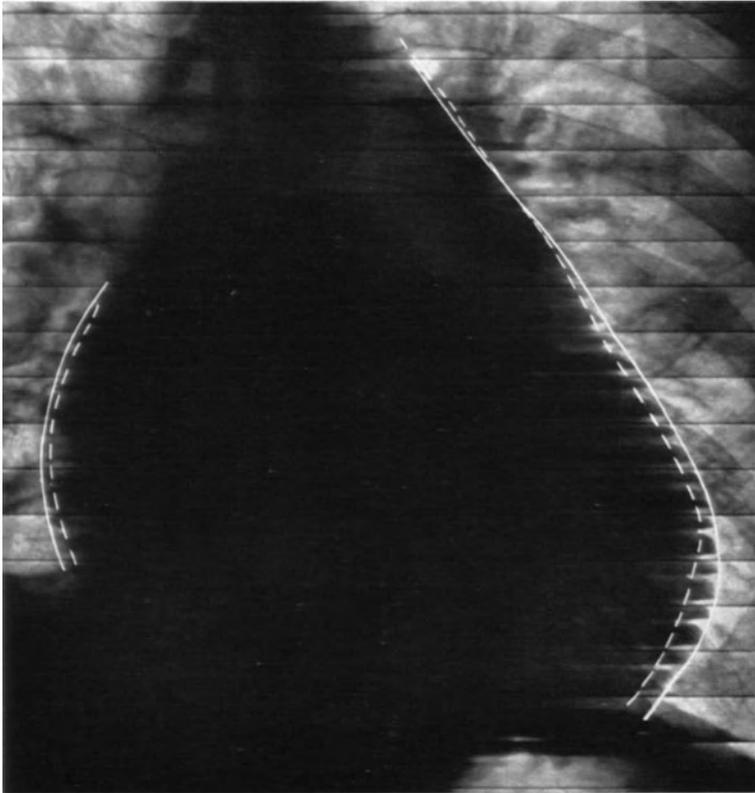


Abb. 39. Kymogramm eines Mitralfehlers.

und 25). Sowohl die in der Diastole dem linken Ventrikel vermehrt zuströmende Blutmenge wie die nachlassende Kontraktilität des Myokards wirken in dieser Richtung.

Es wird schließlich der Zustand der *lateralen Plateaubildung* erreicht, d. h., das zu Beginn der Diastole dem linken Ventrikel zuströmende Blut entfaltet ihn sofort, so daß im weiteren Verlauf der Diastole eine Volumzunahme nicht mehr möglich ist (HECKMANN). Man kann das auch so ausdrücken, daß man sagt, die erste *isometrische Phase* ist enorm bis in die vorangehende Diastole hinein verlängert. Während dieser Zeit erfolgt keine Volumzunahme mehr, sonst würde der Herzrand sich nach lateral bewegen, möglicherweise sind die Atrioventrikularklappen bereits geschlossen.

Mit dem Einsetzen der Systole tritt eine Volumabnahme ein, die jedoch nur von kurzer Dauer ist, da mit der nächsten Diastole der Herzrand sofort die diastolische Endstellung wieder erreicht. Die zweite isometrische Phase (Verharrungszeit) ist demnach verkürzt.

Es ist von Interesse, diese Beobachtungen in Beziehungen zu setzen zu aus der Physiologie bekannten Beobachtungen, welche bereits angeführt wurden. Nach Ansicht STARLINGS kommt es, wie wir gesehen haben, auch beim gesunden Herzen zu einem raschen Einströmen im Beginn der Diastole, dem rapid inflow. Wäre diese Ansicht richtig, dann müßte man auch im Kymogramm *normaler Herzen* die eben beschriebene laterale Plateaubildung erwarten. Das ist aber nicht der Fall, vielmehr ist dieser rapid inflow gerade, wie gezeigt worden ist, charakteristisch für das leistungsschwache Herz.

Die Ergebnisse der Kymographie und der Aktinokardiographie scheinen vielmehr die Ansicht der Mehrzahl der Autoren (HOWELL u. a.) zu bestätigen, die eine allmähliche Auffüllung, die über die ganze Diastole gleichmäßig verteilt ist, annehmen.

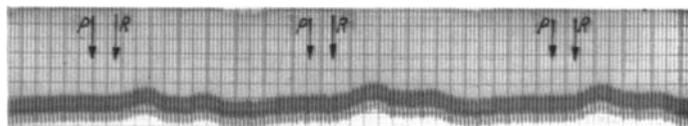


Abb. 40. Aktinokardiogramm dieses Falles. Der diastolischen Plateaubildung im Kymogramm entspricht die geringe Volumzunahme in der Diastole. In der Systole erfolgt infolge der starken Vorhofauffüllung keine Volumabnahme (inverser Typ der Kurve). Die Vorhofsenkung fehlt hier (Erlahmen des linken Vorhofes, der rechte Vorhof treibt das ganze Blut in die rechte Kammer, verursacht also auch keine Einsenkung).

Schließlich muß ich noch die abweichenden Ergebnisse, zu welchen ATZLER und LEHMANN mit ihrer Methode der Dielektrographie kommen, erwähnen. Diese Methode kommt aber für die Entscheidung dieser Frage kaum in Betracht, da diese Kurven von zu vielen unübersehbaren Faktoren beeinflusst werden: Form-, Volum-Lageänderungen des Herzens, mechanischer Herzstoß usw.

Aber auch eine *systolische Plateaubildung* ist möglich. Sie kommt, wie bereits ausgeführt wurde (S. 584), dadurch zustande, daß die Systole sich rasch erschöpft, so daß es zu einer ganz *unvollständigen Austreibung* des Blutes aus dem Ventrikel kommt. Man kann dann unter Umständen eine *Kombination* einer *medialen* und *lateralen Plateaubildung* beobachten.

Zwischen den Befunden bei der *Kymographie* und den im *Aktinokardiogramm* gefundenen Kurven besteht eine ausgezeichnete Übereinstimmung. In der Abb. 40 gebe ich die für die *Mitralinsuffizienz* charakteristische Kurve wieder. Die P- und R-Zacke des gleichzeitig geschriebenen Elektrokardiogramms sind zur Festlegung der zeitlichen Verhältnisse wiedergegeben. Man vergleiche damit die Abb. 10 eines normalen Herzens.

War das wesentliche Merkmal des Kymogramms der Mitralinsuffizienz die *fehlende Volumänderung* im größten Teil der Diastole, so finden wir das im AKG. völlig bestätigt. Das Volumen des ganzen Herzens zeigt in der Diastole gar keinen oder nur einen minimalen Anstieg. Ein Unterschied besteht dagegen in der Systole: hier sehen wir im Kymogramm eine Medialbewegung, die sofort von einer fast ebenso rasch erfolgenden Diastole abgelöst wird.

Dagegen zeigt sich im AKG. sowohl gegenüber dem Kymogramm wie gegenüber dem normalen AKG. ein abweichendes Verhalten. Bei diesen erfolgt eine systolische Volumabnahme.

Im AKG. der Mitralinsuffizienz *fehlt* diese Einsenkung nicht nur, sondern es erfolgt sogar ein Kurvenanstieg, eine *Volumzunahme (inverser Kurventyp)*. Diese Volumzunahme des ganzen Herzens zugleich mit der Volumverkleinerung der Ventrikel in der Systole muß notwendigerweise auf Rechnung der Volumzunahme der *Vorhöfe* kommen, die die systolische Verkleinerung der Kammern kompensiert.

Diese systolische Vorhofauffüllung erfolgt bekanntlich infolge der Stempelbewegung des Atrioventrikulartrichters (GEIGEL, v. LAURELL, BÖHME u. a.) auch beim normalen Herzen. Sie ist *besonders groß* beim Mitralfehler aus folgenden Gründen: 1. Infolge der bekannten hämodynamischen Veränderungen bei der Mitralinsuffizienz kommt es zu einer erheblichen *Massenzunahme* des linken, später auch des rechten Vorhofes, die allein wahrscheinlich genügen würde, die dominierende Rolle der Vorhöfe zu erklären. 2. Es strömt ein Teil des in der Systole den linken Ventrikel verlassenden Blutes in den Vorhof zurück (*das Pendelblut*), diese Blutmenge führt also nicht zu einer Verkleinerung des Gesamtvolumens des Herzens.

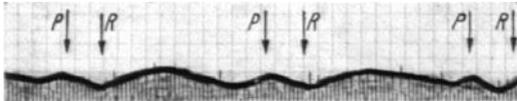


Abb. 41. AKG. bei einem anderen Mitralfehler mit vertiefter Vorhofeinsenkung.

3. Wenn gleichzeitig eine Steno-

sierung der Mitralklappe besteht, ist die *Einströmung des Blutes* in der Diastole aus dem linken Vorhof in den linken Ventrikel behindert, infolgedessen auch die Zuströmung des Blutes aus den Lungenvenen in den Vorhof, daher ist auch die diastolische Volumzunahme des Herzens relativ klein. Infolge der Stempelbewegung des Atrioventrikulartrichters wird die systolische Volumzunahme groß (da jetzt fast die ganze Blutzufuhr des linken Vorhofes in der Systole, nicht wie sonst auch in der Diastole erfolgt).

Alle diese Vorgänge wirken übereinstimmend im Sinne einer *Verkleinerung der Volumänderung* des ganzen Herzens (*Volumstarre*), so daß schließlich eine geringe systolische Auffüllung der in den Herzschaten fallenden Pulmonalarterienäste genügt einen Kurvenanstieg in der Systole zu bewirken.

Sehr interessant ist, daß die *Vorhofkontraktion* normalerweise kaum im AKG. zum Ausdruck kommt, weil sie Blut nur innerhalb des Herzens (aus dem Vorhof in den Ventrikel) verschiebt (Abb. 10). Beim Mitralfehler (besonders bei der Stenose des Ostiums) erscheint aber als Ausdruck einer Verkleinerung des Gesamtvolumens des Herzens häufig eine tiefe *Einsenkung*. Offenbar wird jetzt bei der Systole des Vorhofes Blut in das Venensystem *zurückgeworfen* (Abb. 41).

Ich habe aber einige Fälle schwerer Mitralfehler beobachtet, bei denen diese Vorhofeinsenkung fehlte. Ich erkläre mir diese Erscheinung mit einem *Erlahmen des Vorhofes*, die vielleicht dem Vorhofflimmern vorausgeht (Abb. 40).

Das Verschwinden der Vorhofbewegung infolge einer Erschlaffung desselben, das von DIETLEN angegeben worden ist, läßt sich also mittels des AKG. direkt nachweisen.

Die Besprechung allein dieses Kurventyps beim Mitralfehler scheint mir zu genügen, um die Behauptung, welche STUMPF in seiner „Röntgenkymographischen Bewegungslehre“ ausgesprochen hat, mit der Aktinokardiographie wäre praktisch gar nichts anzufangen, zu widerlegen. STUMPF kam bereits auf Grund meiner vorläufigen Mitteilung des Prinzips der Methode (die allerdings damals noch keine praktischen Ergebnisse enthielt) zu diesem abschließenden Urteil, das er damit begründete, daß in den Kurven nicht nur die Bewegungen der Ventrikel, sondern auch der Vorhöfe enthalten sei. Die eben entwickelten Befunde bei Mitralfehlern zeigen gerade, wie diese Verknüpfung der Volumänderungen der Vorhöfe und Ventrikel neue Gesichtspunkte und Befunde ergeben. Übrigens läßt sich STUMPFs Einwand ganz genau so gegen die Elektrokardiographie in Anwendung bringen, liefert doch auch diese „komplexe Kurven“, da in ihnen Vorhöfe und Ventrikel enthalten sind.

Schließlich muß ich die Behauptung STUMPFs berichtigen, ich hätte versucht aus den Dichtigkeitsänderungen des Herzschattens das Schlagvolumen zu bestimmen. In meiner Arbeit ist ein solcher Gedanke niemals ausgesprochen worden.

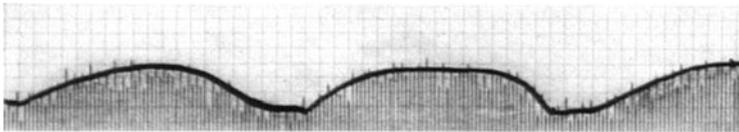


Abb. 42. A.K.G. bei Aorteninsuffizienz. Vergrößerte Amplituden. Nach oben konvexer diastolischer Abschnitt (beschleunigte Auffüllung im Beginn der Diastole).

Ich habe lediglich daran gedacht, aus der systolischen Helligkeitsabnahme des Lungenfeldes auf die vom Herzen aufgeworfene Blutmenge zu schließen.

## 2. Aorteninsuffizienz.

Die Randkurven der Kymogramme dieses Vitiums sind sehr ähnlich denen der Mitralsuffizienz (Abb. 39 und 25). Auch hier kommt es zu einer Verschiebung des zeitlichen Durchschnittes der Lage des Herzrandes in *Richtung* der *Diastole* und sehr bald zu einer *lateralen Plateaubildung*. Die *Schlagweiten* sind im allgemeinen *sehr groß*.

Die Erklärung dieser Erscheinung ist sehr naheliegend: durch die insuffizienten Aortenklappen stürzt das Blut im Anfang der Diastole in den linken Ventrikel zurück und bewirkt zusammen mit dem aus dem Vorhof einströmenden eine sehr rasche Volumzunahme. Der Herzrand erreicht im Beginn der Diastole das Maximum der Lateralbewegung und verharrt hier bis zum Ende der Entspannungszeit (laterales Plateau). STUMPF beschreibt bei der Aorteninsuffizienz ebenfalls abgerundete Bogenformen und erklärt sie mit der in die Kammer aus der Aorta zurückströmenden Blutmenge.

Die Kurve des *Aktinokardiogramms* stimmt weitgehend mit den Kymogrammen überein (Abb. 42). Hier sind im Gegensatz zu den Mitralfehlern die *Volumänderungen größer als in der Norm* (die Kurve der Abb. 42 ist mit relativ geringer Empfindlichkeit geschrieben worden, da aus apparattechnischen Gründen große Ausschläge vermieden werden mußten), trotzdem sieht man die große Höhe derselben. An die tiefe systolische Volumabnahme schließt sich sofort eine *rasche Volumzunahme im Beginn der Diastole* infolge der Regurgitation des Aortenblutes in den linken Ventrikel (rapid inflow). Die Kurve verläuft

daher im diastolischen Teil *nach oben konvex*. Daß die systolische Volumabnahme und die diastolische Volumzunahme so groß wird, hängt 1. mit dem vermehrten Schlagvolumen des Ventrikels und 2. mit dem geringen Einfluß der nicht vergrößerten Vorhöfe auf das Gesamtvolumen des Herzens zusammen.

Wir sehen also, wie zwei hämodynamisch völlig verschiedene Ventildefekte — die Mitralinsuffizienz und die Aorteninsuffizienz — zu fast übereinstimmenden Randkurven im Kymogramm führen, während die für beide Vitien typischen

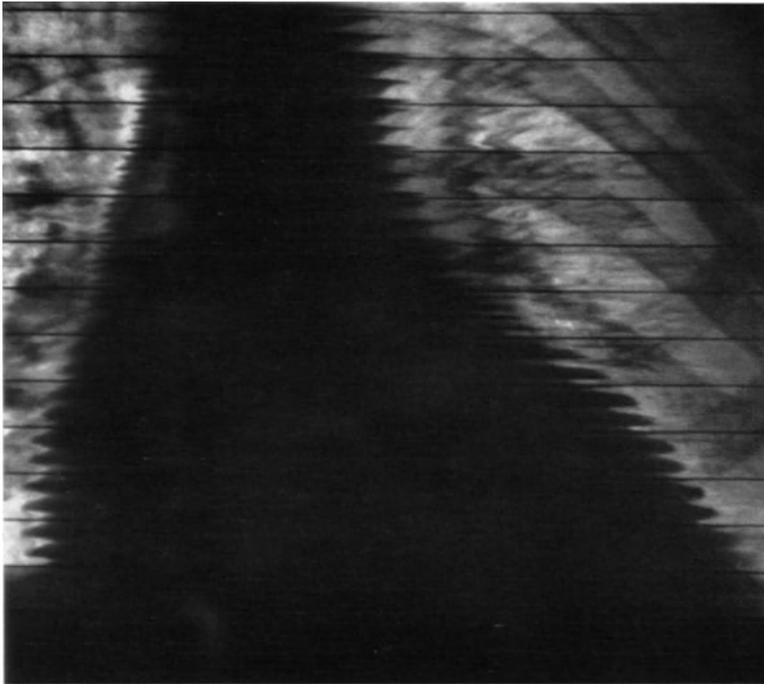


Abb. 43. Kymogramm eines Falles von Aorteninsuffizienz. Diastolische Plateaubildung in der gleichen Weise wie im AKG.

und konstanten Aktinokardiogramme ein verschiedenes Aussehen zeigen, das sehr gut mit unseren Vorstellungen der geänderten Strömungsverhältnisse bei diesen Klappenfehlern übereinstimmt.

Daß das AKG. bei Herzfehlern im Gegensatz zum Kymogramm *typische Kurven* zu liefern vermag, liegt gerade an dem von STUMPF beanstandeten Umstand, daß auf diese Kurven alle Herzhöhlen Einfluß nahmen und gerade das Verhältnis derselben zueinander und zum Gesamtvolumen bei den Herzfehlern geändert ist.

### K. Pulsationsvorgänge am Stamm der Arteria pulmonalis.

Es liegt nicht im Rahmen dieser Abhandlung, Pulsationsvorgänge am Gefäßstiel zu besprechen. Soweit es sich um die Aortenbewegung handelt, hat sie eine umfassende Darstellung durch WELTZ erfahren. Ich kann jedoch auf eine Besprechung der Pulsationen im Pulmonalgebiet nicht verzichten, da diese

weitgehend verknüpft ist mit der normalen und pathologischen Tätigkeit der Ventrikel. Es scheint mir das auch besonders deshalb zweckmäßig, da auf diesem Gebiet nur ganz vereinzelte Beobachtungen vorliegen.

Es ist hier nur zu erwähnen, daß bei Stauungen im Lungenkreislauf infolge von Mitralfehlern die *Pulsationsgröße* im Pulmonalgebiet zunimmt, sowie das Auftreten spitzer schleudernder Bewegungen (STUMPF) bei Pulmonalinsuffizienz und bei manchen kongenitalen Vitien (offener Ductus Botalli).

### 1. Das Verhältnis der Schlagweite der Aorten- zur Pulmonalispulsation.

In der Norm sind sie meist annähernd gleich, übrigens auch häufig bei schweren und leichten Mitralfehlern. Der Grund dürfte folgender sein: trotz der Hypertrophie der rechten Kammer kommt es zwar zu einer Drucksteigerung in der Art. pulm., aber nicht zu einer Zunahme der Amplitude, von der die Schlagweite abhängt, da auch der diastolische Druck ansteigt.

Zunächst sollte man erwarten, da im Lungenkreislauf der Blutdruck nur etwa ein Drittel des Aortendruckes beträgt und dementsprechend auch die Amplitude kleiner ist, daß die Schlagweiten wesentlich kleiner wären als am linken Rand der Aorta. Die Schlagweiten hängen lediglich von der Druckamplitude ab (DIETLEN, VAQUEZ-BORDET, WELTZ). Daß das nicht

der Fall ist, ist wohl damit zu erklären, daß die *Art. pulm. der Aorta unmittelbar anliegt* und daher bei der systolischen Volumzunahme derselben nach links verschoben wird, so daß diese Lageänderungen die pulsatorische Weiteänderungen des Pulmonalis verstärken. Auch wenn die Aorta ihrerseits durch die sich auf-füllende Pulmonalis nach rechts verschoben würde, wären doch die Ausschläge der Pulmonalis auf alle Fälle größer als wenn der Einfluß der Aorta nicht vorhanden wäre.

Ich möchte hier nochmals an meine frühere Darstellung der durch die Aorta dem Herzen mitgeteilten Bewegung anknüpfen (S. 570f.). Nimmt man eine solche *Rückstoßbewegung* nicht nur durch die Aorta, sondern auch durch die *Pulmonalis* in der Systole auf das Herz ausgeübt an, so würde daraus nicht nur eine Lageverschiebung in der Achsenrichtung, sondern auch eine Rotation

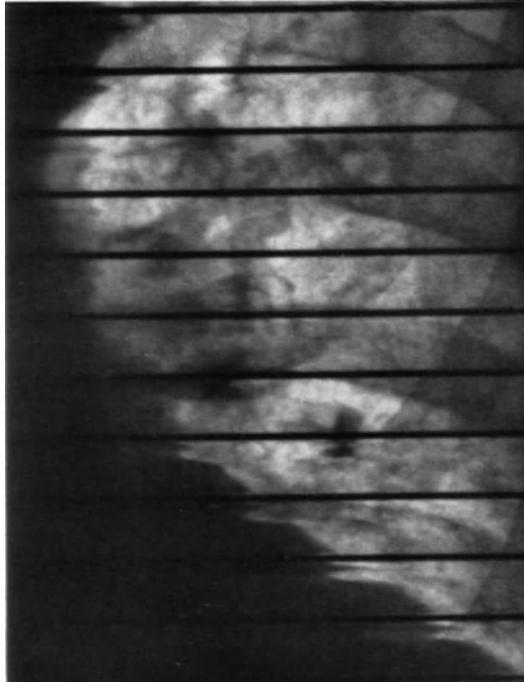


Abb. 44. Um die Form der Randkurven besonders deutlich zu machen, wurde eine Aufnahme des vorigen Falles mit raschem Rasterablauf gemacht (Zeitlupenaufnahme). Die kleine spitze Zacke ist eine Extrasystole. Es wurde nur der linke Herzrand abgebildet.

um die Längsachse, sowie eine Änderung des Winkels der Herzachse zur Medianebene, also alle die zahlreichen Bewegungen, welche das Herz tatsächlich ausführt, erklärt werden können. Die verschiedenen pulsatorischen Lageänderungen des Herzens können meines Erachtens damit verständlich gemacht werden, daß bald das eine, bald das andere Gefäß in seinem Einfluß wechselt und daß



Abb. 45. Fall von Aortensklerose und Lungenemphysem mit Trapezform der Randkurven in der Pulmonalgegend im Kymogramm. Starre Aorta.

auch die Abgangsrichtung der beiden großen Gefäße leichten Variationen unterworfen sind. Das heißt ich nehme an, daß nicht nur der Stoß der Systole des Herzens sich an der Aorta auswirkt (WELTZ), sondern umgekehrt auch die Auffüllung und *Streckung der beiden großen Gefäße* ihrerseits Lageänderungen des Herzens zur Folge hat, welche individuell verschieden sind.

## 2. Änderungen der Bewegungsform bei Behinderung des Lungenkreislaufes.

In der Norm erfolgt an der Pulmonalis eine rasche und geradlinige Lateralbewegung in der Systole, die von einer allmählichen Medialbewegung während

der Diastole abgelöst wird. Sie kann also annähernd als ein Negativ der Ventrikelbewegung bezeichnet werden.

Da bei allen *Stauungszuständen im kleinen Kreislauf*, also bei Mitralfehlern, aber auch bei Einengung des Stromgebietes der Lungen, wie wir es beim *Lungenemphysem* beobachten, besonders die Abströmung der in die Art. pulm. geworfenen Blutmenge behindert ist, wird man in der Hauptsache eine Veränderung des diastolischen Kurvenabschnittes erwarten müssen. Diese ist auch sehr charakteristisch, aber meist schwer erkennbar, da gerade bei den Mitralfehlern der gestaute linke Hilus den Conus pulm. verdeckt. In welcher Weise diese erfolgt, erkennt man sehr deutlich an der Abb. 45, welche von einer Patientin stammt, die an einem Lungenemphysem und einer Arteriosklerose der Aorta litt: der *diastolische Teil* der Randkurve verläuft im Pulmonalisgebiet nicht in Form einer geraden oder sogar leicht konkaven Linie nach medial wie in der Norm, sondern er ist *lateral konvex* und weist sogar am Ende der Diastole eine Abknickung auf, so daß eine *Trapezform* entsteht. Diese Form der Pulmonalispulsation dürfte durch die erschwerte Entleerung der Pulmonalarterien über die Lungencapillaren in die Lungenvenen verursacht sein.

Die Knickbildung im abfallenden Schenkel ist möglicherweise Ausdruck einer Abwärtsziehung der Pulmonalis im Beginn der Systole. Sie ist in der Regel weniger ausgesprochen wie in diesem Fall.

Im übrigen ist sehr deutlich in der Abbildung zu erkennen, wie die Aortenpulsation (Volumänderung und Lageänderung) bei der Aortensklerose sich verringert bzw. fast völlig aufhört (WELTZ). Hier sieht man Pulsationen fast nur noch am rechten Rand der Ascendens, welche durch den Schatten der rechtsskoliotischen Wirbelsäule und des Mediastinums hindurchscheint.

### 3. Doppelzacken im Gebiet der Art. pulmonalis.

Da die *Aorta* der Pulmonalis unmittelbar medial anliegt und bei ihrer systolischen Hebelbewegung noch stärker an diese angedrückt wird, muß ihre pulsatorische Volumänderung auf die *Pulmonalis* einwirken. (Umgekehrt dürfte der Einfluß der Pulsation der Pulmonalis auf die Aorta geringer sein.) Die Randbewegungen im Pulmonalisgebiet sind demnach zum Teil durch die Eigenbewegung der Pulmonalis, zum Teil aber auch durch die mitgeteilte Aortenpulsation bedingt.

In der Regel erfolgt der Druckanstieg und Abfall in der Aorta und Pulmonalis *gleichzeitig*. In allen Fällen jedoch, in denen die Druckkurven der beiden Gefäße *verschieden* verlaufen, wird die Randkurve im Pulmonalisgebiet die *Resultante* aus den beiden Kurven darstellen.

So wird man z. B. bei den Mitralfehlern oder bei Pulmonalstenose einen verschiedenen Druckablauf in den beiden großen Gefäßen und eventuell sogar doppelgipflige Pulmonalausschläge erwarten können.

Ich habe in einigen Fällen auch unregelmäßige Kurvenform und *Aufspaltung des Gipfels* im Pulmonalisgebiet bei Herzgesunden beobachtet, bei denen man eine *Verdoppelung des zweiten Tones* über der Pulmonalis hören konnte. Die Annahme, daß dabei der Klappenschluß der Aorten- und Pulmonalklappe nicht genau gleichzeitig erfolgt und der Druckablauf in beiden Gefäßen kleine Differenzen aufweist, würde damit im Einklang stehen Abb. 46.

Am deutlichsten aber war die Doppelgipfligkeit der Randkurve in einem Fall zu erkennen, bei dem klinisch eine *Persistenz des Ductus Botalli* angenommen wurde.



Abb. 46. Doppelgipfel an der Art. pulmonalis.

Hier ist die Doppelgipfligkeit wohl damit zu erklären, daß auf den systolischen Druckanstieg in der Art. pulm. ein weiterer Druckanstieg folgt in dem Augenblick, wo aus der Aorta, in der höherer Druck herrscht, *Blut durch den offenen Ductus in die Lungenarterie einströmt*.

# XI. Anaemia neonatorum.

Von

HEINRICH LEHDORFF-Wien.

Mit 2 Abbildungen.

## Inhalt.

	Seite
Literatur . . . . .	611
I. Begriffsbestimmung, Abgrenzung und Geschichte . . . . .	614
II. Allgemeines und Statistisches . . . . .	629
III. Klinik . . . . .	634
IV. Hämatologie . . . . .	638
V. Pathologische Anatomie . . . . .	652
VI. Diagnose . . . . .	656
VII. Prognose und Therapie . . . . .	660
VIII. Schlußbemerkungen . . . . .	663

## Literatur.

- ABBOTT, K. H. and F. F. ABBOTT: Idiopathic anemia of the new-born. Amer. J. Dis. Childr. **49**, 725 (1935).
- ABT: Mononuklear erythrophagocytosis in the blood of a new-born infant. Amer. J. Dis. Childr. **42**, 1364 (1931).
- Anemia of the new-born. Amer. J. Dis. Childr. **43**, 337 (1932).
- ÁKERRÉN: A contribution to the knowledge of 'primary' anemic states in early infancy. Acta paediatr. (Stockh.) **14**, 142 (1932).
- ANDERSEN: Om anaemia neonatorum. Hosp.tid. (dän.) **79**, 657 (1936).
- ANDREWS and MILLER: Erythroblastosis in the new-born. Amer. J. Dis. Childr. **50**, 673 (1935).
- BAAR: Diskussion zum Fall HETTI. Ges. Kinderheilk. Wien, 20. Jan. 1937.
- u. STRANSKY: Die klinische Hämatologie des Kindesalters. Wien: Franz Deutike 1928.
- BAHRDT: Vorstellung eines Falles. Dresden, 20. Sept. 1936. Ref. Mschr. Kinderheilk. **69**, 336 (1937).
- BALL: Über einen Fall von angeborener Anämie. Mschr. Kinderheilk. **32**, 283 (1926). (Identisch mit Fall SCHLEUSSING.)
- BARBOUR: Anemia of new-born. South. med. J. **24**, 107 (1931).
- BAUER: Anämie bei einem eineiigen Zwilling. Ver.igg sächs. thüring. Kinderärzte. Leipzig, 6. Dez. 1936. Ref. Mschr. Kinderheilk. **70**, 156 (1937).
- BERNHEIM-KARRER: Über Icterus gravis beim Neugeborenen. Z. Kinderheilk. **58**, 105 (1937).
- u. GROB: Zur Prophylaxe des Icterus neonatorum gravis. Z. Kinderheilk. **50**, 672 (1931).
- BONAR: Anemia in the new-born. Amer. J. Dis. Childr. **33**, 226 (1927).
- and SMITH: Anemia in the new-born. Amer. J. Dis. Childr. **45**, 594 (1933).
- BRANDBERG: Anämie bei Neugeborenen. Nord. Med. Tidskr. **1936**, 1919. Ref. Zbl. Kinderheilk. **33**, 281 (1937).
- BROWN, MORRISON and MEYER: Anemia of the new-born without erythroblastosis. Amer. J. Dis. Childr. **48**, 335 (1934).
- BUCHAN and COMRIE: Four cases of congenital anemia with jaundice and enlargement of the spleen. J. of Path. and Bact. **13**, 398 (1909).

- CATHALA: Note sur la signification nosologique des érythroblastoses à type familial du nouveau-né. *Rev. franç. Pédiatr.* **12**, 651 (1936).
- CANINO: Un caso di anemia in un neonato. *Pediatria* **35**, 1299 (1927).
- CLIFFORD and HERTIG: Erythroblastosis of the newborn. *New England J. Med.* **207**, 105 (1932).
- COHEN: Anemia of the new-born and erythroblastosis are they inseparable? *J. of Pediatr.* **7**, 220 (1935).
- CREVELD, VAN et HEYBROEK: Anémie de la mère et de l'enfant. *Rev. franç. Pédiatr.* **11**, 365 (1935).
- DALLDORF and RUSSEL: Anemia in the newborn. *N. Y. State J. Med.* **32**, 839 (1932).
- DEDICHEN: Case of primary anemia in the newborn. *Med. Bergen.* **52**, 164 (1935).
- DENNETH and ASHTON: Anemia of new-born. *N. Y. State J. Med.* **34**, 595 (1934).
- DIAMOND, BLACKFAN and BATY: Erythroblastosis fetalis and its association with universal edema of the fetus, icterus gravis and anemia of the newborn. *J. of Pediatr.* **1**, 269 (1932).
- DONNALLY: Anemia in the newborn. *Amer. J. Dis. Childr.* **27**, 369 (1924).
- ECKLIN: Ein Fall von Anämie bei einem Neugeborenen. *Mschr. Kinderheilk.* **15**, 425 (1919).
- EDITORIAL: The blood in the newborn. *J. amer. med. Assoc.* **96 I**, 197 (1935).
- EHRMANN: Anemia of newborn infant. *Amer. J. Dis. Childr.* **37**, 138 (1929).
- FANCONI: Die primären Anämien und Erythroblastosen im Kindesalter. *Mschr. Kinderheilk.* **68**, 129 (1937).
- FINKELSTEIN: Über die Anämien des frühesten Kindesalters. *Berl. klin. Wschr.* **1911 II**, 1829.
- FOOTE: Anemia primitiva en los recién natos. *Arch. amer. Med. (Buenos)* **4**, 39 (1928). — *Amer. J. Dis. Childr.* **39**, 1302 (1930).
- FRANK: Angeboren Anaemia door erythroblastose. *Nederl. Tijdsch. Geneesk.* **70**, 1384 (1926).
- GELSTON and SAPPINGTON: Primary anemia in the newborn. *Amer. J. Dis. Childr.* **39**, 807 (1930).
- GISMONDI: Contributo alla conoscenza delle anemie del neonati. *Prat. med.* **8**, 43 (1930).
- GORTER: Een geval van anaemie bij een pasgeborene. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **79**, Nr. 55, 5620 (1935).
- GREENTHAL: Anemia of the newborn. *Amer. J. med. Sci.* **179**, 66 (1930).
- GREGORY: Congenital anemia with jaundice. *Proc. roy. Soc. Med.* **21**, 1730 (1928).
- GUGLIELMO, DI: Le eritremie. *Haematologica (Palermo)* **17**, fasc. VI (1936).
- HAPP: Idiopathic anemia of the newborn infant. *Arch. of Pediatr.* **47**, 171 (1930).
- Round table conference on disorders of the blood and the hematopoietic system. *J. of Pediatr.* **1**, 638 (1932).
- Diskussionsbemerkung. *Amer. J. Dis. Childr.* **52**, 1275 (1936).
- HEISUNG: Besteht bei Placenta praevia Neugeborener eine nachweisbare Anämie? *Zbl. Gynäk.* **59**, 1691 (1935/II).
- HENRY: Anemia of newborn. *Canad. med. Assoc. J.* **33**, 656 (1935).
- HITTI: Vorstellung eines Falles von Neugeborenenanämie. *Ges. Kinderheilk. Wien*, 20. Jan. 1937.
- HONECKER: 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.
- HUENEKENS: Anemia of the newborn. *J. of Pediatr.* **9**, 427 (1936).
- LAMY: Les anémies des nourissons. *Rev. méd.-soc. Enf.* **4**, 1 (1936).
- LANGE, DE: Weiterer Beitrag zur Kenntnis des Icterus familiaris gravior. *Jb. Kinderheilk.* **142**, 255 (1934).
- LEHNDORFF: Die Erythroblastosen im Kindesalter. *Z. Kinderheilk.* **56**, 423 (1934).
- Les maladies érythroblastiques. *Sang* **9**, 206 (1935).
- Die Erythroblastenanämie. *Erg. inn. Med.* **50**, 568 (1936).
- Erythroblastenanämie und Neugeborenenerythroblastose. *Ges. Kinderheilk. Wien*, 28. Okt. 1936 und 20. Jan. 1937.
- LICHTENSTEIN: Hämatologic studies upon premature infants in their first year. *Sv. Läk. sällsk. Hdl.* **43**, 1533 (1917).
- LUKAS and FLEISCHNER: Clinical discussion of simple and secondary Anemia. *Abts Pediatrics*, Vol. 4, p. 501. Philadelphia und London: W. B. Saunders Company. 1924.

- MACKAY and O' FLYNN: Three types of hemolytic anemia in the newborn. *Proc. roy. Soc. Med.* **26**, 1360 (1933).
- MACKLIN: Erythroblastosis foetalis. A study of its mode of inheritance. *Amer. J. Dis. Childr.* **53**, 1245 (1937).
- McCLELLAND: Congenital anemia. *Amer. J. Dis. Childr.* **35**, 732 (1928).
- McNIEL: Primary anemia in the new-born. *Edinburgh. med. J.* **37**, 175 (1930).
- MADON: Anemia del neonato. *Boll. Soc. ital. Pediatr.* **1**, 509 (1932).
- MANNHEIMER: Case of anemia in the newborn. *Acta paediatr. (Stockh.)* **18**, 237 (1935).
- MARFAN: Diskussion zur Mitteilung von RIST und GUILLEMOT. *De l'oligosidémie . . .* Soc. méd. Hôp. Paris, 9. Nov. 1906.
- MONFORT and BRONCATO: Erythroblastosis neonatorum. *Arch. of Pediatr.* **52**, 52 (1932).
- NAEGELI: Allgemeine Konstitutionslehre, 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1934.
- NOLL: Anaemia neonatorum. *Z. Kinderheilk.* **57**, 21 (1934).
- NORDGREEN: Eigentümlicher Fall von schwerer Anämie beim Säugling. *Hygiea (Stockh.)* **90**, 981 (1928). *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **23**, 296 (1930).
- OPITZ: Erkrankungen des Blutes und der blutbereitenden Organe. *Handbuch der Kinderheilkunde von PFAUNDLER und SCHLOSSMANN*, 4. Aufl., Bd. 1. Berlin: F. C. W. Vogel 1931.
- PARSONS: Congenital anemia. *Acta paediatr. (Stockh.)* **13**, 378 (1932).
- HAWKSLEY and GITTINGS: The hamolytic (erythronoclastic) anemias of the neonatal period; with special reference to erythroblastosis of the new-born. *Arch. Dis. Childh.* **8**, 159 (1933).
- PASACHOFF and WILSON: Congenital anemia of the new-born. *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: Les érythroblastoses du foetus et du nouveau-né à type familial. *Arch. Mal. Cœur* **28**, 523 (1935).
- et NOËL: Sur les anémies du nouveau-né. *Sang* **11**, 445 (1937).
- PFAUNDLER, v.: Pathologie des Blutes und der Blutungsbereitschaft in FEERS Lehrbuch der Kinderheilkunde, 11. Aufl.
- PRITCHARD and SMITH: Case of severe anemia in the newborn infant. *Arch. Dis. Childh.* **6**, 325 (1931).
- SALOMONSEN: Om den fysiologiske haematopoese og hemolyse hos nyfødte børn. *Norks. Mag. Laegevidensk.* **91**, 1299 (1930). *Ref. J. amer. med. Assoc.* **96**, 197 (1931).
- Erythroblastosis neonatorum temporaria. *Acta paediatr. (Stockh.)* **18**, 357 (1936).
- SANFORD: Anemia in a newborn infant. *Amer. J. Dis. Childr.* **30**, 19 (1925).
- SAXL: 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). *Zbl. Path. Erg.-Bd.* **37**.
- SEGAR and STOEFFLER: Anemia of the newborn in three successive siblings. *J. of Pediatr.* **1**, 485 (1932).
- SIDBURY: Transfusion in infancy and childhood. *J. amer. med. Assoc.* **89**, 855 (1927).
- SIMONINI: Su di un caso di anemia congenita con splenomegalia in un lattante. *Pediatr. prat.* **8**, 225 (1931).
- SMITH: Severe anaemia in a newborn child. *Proc. roy. Soc. Med.* **26**, 1372 (1933/II).
- STRANSKY: Über die primäre Anämie der Neugeborenen. *Z. Kinderheilk.* **51**, 229 (1931).
- SÜSSTRUNK: Schwerste Anämie bei einem Neugeborenen. *Z. Kinderheilk.* **38**, 587 (1924).
- VELDHUYSEN: Over congenitale Anaemieën. *Maandschr. Kindergeneesk.* **4**, 197 (1935). *Ref. Zbl. Kinderheilk.* **30**, 338 (1935).
- VOLPE y BLOISE: Un caso di anemia grave del recién nacido o anemia idiopatica congenita (spanisch). *Arch. de Pediatr. Uruguay* **7**, 433 (1936).
- 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: Erythroblastosis in the newborn and in early childhood. Amer. J. clin. Path. 5, 226 (1935).
- YLLPÖ: Pathologie der Frühgeburt und des Neugeborenen. Mschr. Kinderheilk. 65, 174 (1936).
- Über die Pathologie und Mortalität der Frühgeburten und Neugeborenen. Mschr. Kinderheilk. 69, 410 (1937).
- YOULAND: Diskussionsbemerkung zum Vortrag WHITCHER: Erythroblastemia of infants. Arch. of Path. 7, 1129 (1929).

## I. Begriffsbestimmung, Abgrenzung, Geschichte.

*Neugeborenenanämien* sind Krankheiten, die sehr viel theoretisches aber fast gar kein praktisches Interesse erfordern; sie stellen ein Intermezzo in der ersten Lebensperiode dar, das meist folgenlos vorübergeht; sie spielen schon wegen der großen Seltenheit keine Rolle in der Pathologie der Neugeborenen und sind ohne Einfluß auf die Morbidität und Mortalität in dieser Epoche. Wenn ihnen trotzdem an dieser Stelle — abweichend von den Prinzipien der „Ergebnisse“ — eine eingehende Darstellung gewidmet wird, so bedarf dies einer Begründung. Die Anaemia neonatorum ist ein typisches Beispiel dafür, wie man bei einem anscheinend einfachen, klinisch gut umgrenzten Bild zu falscher Deutung und Klassifizierung gelangen kann, wenn ein Symptom, weil es besonders eigenartig und faszinierend erscheint, in den Mittelpunkt gestellt und in seiner Bedeutung überschätzt wird. Dies ist mit dem Phänomen der *Erythroblastose* geschehen.

Allgemein bekannt ist die Tatsache, daß in den ersten Lebensstagen physiologischerweise kernhaltige rote Blutkörperchen im Blut erscheinen und weiterhin, daß die hämatopoetischen Organe des Neugeborenen infolge ihrer Unreife und funktionellen Labilität die Tendenz haben, auf anämisierende Noxen überschießend zu reagieren und Normoblasten in die Zirkulation gelangen zu lassen. Die physiologische und reparative Normoblastose, quantitativ und temporär begrenzt, ist genetisch etwas völlig anderes als die *Erythroblastose*, wo dauernd große Mengen unreifer Erythroblasten das Blut überschwemmen.

Diese Erythroblastose hat in der Diskussion über die Pathogenese der Kinderanämien eine wichtige Rolle gespielt und war Schuld an mancher Verwirrung. Es dürfte daher zweckmäßig sein, einleitend kurz auf die Frage der Erythroblastose und der Erythroblasten-Krankheiten einzugehen. Dem Wortsinne nach bedeutet Erythroblastose zunächst etwas morphologisch Deskriptives, die Charakterisierung einer besonderen Blutveränderung. Der Terminus soll nach v. GIERKE nichts anderes aussagen, als daß sehr viele Erythroblasten vorhanden sind, ebenso wie „Leukocytose“ das Zirkulieren vieler Leukocyten ausdrückt. Vom Jahre 1912 an gewann diese Bezeichnung eine andere Bedeutung, seitdem RAUTMANN sie verwendete, um damit die anatomische Grundlage des Krankheitsbildes der angeborenen allgemeinen Wassersucht zu kennzeichnen. Er bewies mit überzeugenden Gründen, daß beim Hydrops universalis die Zellen in den Infiltraten in Leber, Milz und anderen Organen nicht Leukocyten und deren Vorstufen sind, sondern zum größten Teil Mutterzellen der roten Blutkörperchen, *Erythroblasten*. Noch einmal änderte das Wort Erythroblastose seine Bedeutung, als 1930 v. GIERKE die volle Identität der hämatologischen und histologischen Veränderungen beim Hydrops universalis und Icterus gravis familiaris feststellte und mit „Erythroblastose“ bzw. „Erythroleukoblastose“

eine Gruppe besonderer intrauterin entstandener *Blutkrankheiten* benannte. Da es sich nicht um „Blastosen“, Tumorbildungen, handelt und eine leukämieartige Systemerkrankung nicht erwiesen war, schien dieser Terminus nicht glücklich gewählt; er wurde allgemein angenommen. Zu den „*fetalen Erythroblastosen*“ gehörten anfangs die allgemeine angeborene Wassersucht und die maligne Gelbsucht der Neugeborenen. Als man beim Studium des Icterus gravis fast konstant eine Anämie — als Begleiterscheinung oder Folge — feststellte und weiterhin Fälle kennenlernte, wo die Gelbsucht milder verlief, so daß das Leiden nach Erscheinung und Verlauf als Anämie imponierte, wurde auch die *Neugeborenenanämie* in den Formenkreis der Erythroblastose einbezogen, und zwar jene Fälle, die mit ausgesprochener Vermehrung von Erythroblasten im Blute einhergingen.

Inzwischen war ein zweiter Typus einer Erythroblastenaffektion bekannt geworden, die *Anaemia erythroblastica*, die *COOLEYSche Krankheit*. Eine nur bei Kindern italienischer und griechischer Abstammung vorkommende schwere Anämie, ausgezeichnet durch eine Überfülle prägnanter Symptome: eine typische Facies, das Chinesengesicht, eine besondere Osteoporose mit pathognomonischen Röntgenbefunden, eine imposante Splenohepatomegalie und als Hauptmerkmal eine in der Hämatologie einzig dastehende Blutveränderung, die Überschwemmung des Blutes mit Zehntausenden pathologischer Erythroblasten. Es sei auf meine eingehende Darstellung dieser Affektion im 50. Bande der Ergebnisse verwiesen.

Eine besondere Steigerung des Interesses erfuhr das Problem durch die Arbeiten des italienischen Hämatologen DI GUGLIELMO, der die Erythrämien — die *Mielosi eritremiche* — als Primärerkrankungen des erythropoetischen Systems den Leukämien — den *Mielosi leucemiche* — gegenüberstellte. Die fetale Erythroblastose (Hydrops, Ikterus) sieht er als akute, den Morbus Cooley als chronische Verlaufsform der *Mielosi eritremiche* an.

Alle diese Forschungen gaben Anlaß, die Frage der *Anaemia pseudoleucaemica infantum* wieder zu studieren, jenes merkwürdigen Leidens, dessen Nichtexistenz zu erweisen Pädiater und Hämatologen schon oft bemüht waren.

In den letzten Jahren feiert sie ihre Auferstehung und wird wieder als Blutkrankheit anerkannt. In Italien ist sie eine Spezialform der Erythrämie bei älteren Säuglingen. In England wird sie von PARSONS und seinen Mitarbeitern in den Formenkreis der hämolytischen Anämien, wozu auch alle Neugeborenenerythroblastosen gehören, einbezogen.

Man hatte also eine Anzahl von Affektionen kennengelernt, die bei weitgehenden Differenzen im klinischen Bilde durch die gleiche Blutveränderung gekennzeichnet waren: die intensive und dauernde Vermehrung der kernhaltigen roten Blutkörperchen. Bei allen diesen Zuständen schien eine *primäre Erythroblastose* vorzuliegen zum Unterschiede von den symptomatischen Formen, wo die Vermehrung der Erythroblasten im Anschlusse an eine definierte Affektion in Erscheinung trat und als reparative Normoblastose, als Reaktion gedeutet werden mußte: die Erythroblastosen bei einer Blutkrise als Zeichen stürmischer Ersatzbildung, bei Marmorknochenkrankheit, ausgebreiteten Knochenmarkzerstörungen durch Tumoren usw.

In dem Bestreben, eine Übersicht über die *primären Erythroblastosen* zu gewinnen und in der Hoffnung, dadurch zu einem besseren Verständnis der

Pathogenese zu gelangen, machte ich im Jahre 1934 den Versuch, alle mit Erythroblastämie einhergehende Krankheiten zusammenzufassen, und schlug vor, sie nach dem Hauptsymptom „*Erythroblastenkrankheiten*“ zu nennen. Ungezwungen ergab sich eine Gruppierung nach dem Termin der Manifestation. Zu den *fetalen Erythroblastosen* wurde in Übereinstimmung mit allen Autoren gerechnet: 1. Hydrops universalis. 2. Icterus gravis. 3. Anaemia neonatorum. Von letzterer jene Formen, die mit erythroblastischer Blutalteration einhergehen.

Dieser bekannten und anerkannten Gruppe wurde eine zweite angeschlossen, die erst im Säuglings- und Kleinkindesalter manifest wird, die Gruppe der *infantilen Erythroblastosen*. Hiezu wurden gezählt: 1. *Anaemia erythroblastica Cooley*. 2. *Eritremia splenica familiaris*. 3. *Anaemia pseudoleucaemica infantum*. Für die Zusammengehörigkeit dieser Affektionen ließen sich eine Reihe sehr einleuchtender Gründe anführen. In *klinischer* Hinsicht die Identität der Hauptsymptome: die Erythroblastenkrankheiten aller Altersstufen sind Anämien mit sehr beträchtlicher Leber- und Milzschwellung.

Noch viel beweiskräftiger erschien die Gleichheit der *histologischen* Veränderungen: nicht nur ein hyperaktives rotes Knochenmark, sondern auch eine ausgebreitete extramedulläre Hämopoese; Blutneubildungsherde in Leber, Milz und anderen Organen, überall mit ausgesprochenem Überwiegen der Erythropoese.

Das Wesentlichste war die Übereinstimmung der *hämatologischen* Veränderungen: die außerordentliche Erythroblastose. Diese morphologische Identität bei allen Affektionen legte die Annahme einer nahen Zusammengehörigkeit auch in pathogenetischer Hinsicht nahe. Es schien sehr plausibel in dem faszinierenden Phänomen der Bluterthroblastose das einigende Band zu sehen, das die Erythroblastenaffektionen der Neugeborenen und die Erythroblastenanämie der älteren Kinder zu einer einheitlichen Gruppe zusammenfaßt. In meinen Vorträgen in Wien und Graz und in der Mitteilung in der Société hématologique in Paris (1934) vertrat ich diesen unitaristischen Standpunkt. Als ätiologische Grundlage wurde bei allen Erythroblastenkrankheiten eine konstitutionelle Alteration des Blutbildungsparenchyms angenommen, derzufolge dieses nicht imstande ist, die Reifung der roten Blutkörperchen bis zum kernlosen Normocyten durchzuführen, sondern ihn als unreife, noch kernhaltige Zelle in die Blutbahn abgibt.

Als ich daranging, die Erythroblastenkrankheiten für die Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde darzustellen, ergaben sich sogleich gewichtige Bedenken. Die großen Differenzen der klinischen Erscheinungsform, des Verlaufes und der Prognose waren nicht zu übersehen. In der Neugeborenenperiode manifestiert sich die Erythroblastenkrankheit als universelle Wasser sucht oder als intensive Gelbsucht; das Hämatologische tritt ganz in den Hintergrund. Eine Anämie ist nicht obligat und macht nicht das Wesen der Affektion aus.

Dagegen verlaufen die Erythroblastenaffektionen der späteren Kindheit ausnahmslos als schwere megalosplenische Anämien. Zur Erklärung dieser bedeutenden Unterschiede konnte die Hypothese eines verschiedenartigen Reagierens der hämatopoetischen Organe in den einzelnen Lebensperioden herangezogen werden. Es erschien vorstellbar, daß, je nach dem Manifestationstermin die Erscheinungsform des Leidens jeweils eine andere wäre. Beginnt das Abwegig-

werden der Erythropoese schon im Fetalleben, wo die Leber das wichtigste Blutbildungsorgan darstellt, so wird die Destruktion dieses Organes durch die Erythroblastenwucherungen Gelbsucht oder Wassersucht zur Folge haben. Wird das Leiden aber erst zu einem späteren Termin manifest, wo das Knochenmark bereits die Blutbildung übernommen hat, dann wird es sich als Anämie präsentieren. In dem Maße, als ich durch eingehende Studien der Blutmorphologie zur Überzeugung kam, daß bei der Anaemia erythroblastica eine *Mutationsanämie*, eine konstitutionell bedingte Anämie vorliegt, traten die prinzipiellen Divergenzen zwischen ihr und den Neugeborenenerythroblastosen immer schärfer hervor. Bei *Morbus Cooley eine genotypisch bedingte Störung der Blutbildung*, ein Knochenmark, das statt der einzig physiologisch richtigen kernlosen Scheiben dauernd für den Organismus unweckmäßige Erythroblasten produziert, Zellkrüppel, die zu rapidem Zugrundegehen bestimmt sind, und daher eine progrediente Anämie zur Folge haben müssen. Das Leiden ist daher unheilbar, die Alteration der Blutbildung irreversibel.

Ganz anders bei den Neugeborenenerythroblastosen. Hier ist die *Blutveränderung*, auch wenn sie noch so exorbitant aussieht, *reversibel*; sie kann *definitiv und restlos verschwinden*. Übersteht ein Säugling den Icterus gravis oder die Anaemia congenita, so wird er absolut gesund und bleibt es für das ganze weitere Leben. Mit dem Schwinden der kernhaltigen Erythrocyten wird das Blut normal und bleibt normal. Nicht einmal eine Labilität der Blutbildung oder eine Anämiebereitschaft zeigt sich in späteren Jahren. Die Erythroblastämie beim Neugeborenen kann daher nicht die Folge einer konstitutionellen Alteration des Knochenmarkes sein. Die Blutbildung ist nur vorübergehend gestört, und nach dem Wegfall der Ursache geht sie in normalen Bahnen vor sich; es sind passagere Reaktionen, heilbare, reversible Zustände. Schon in dem einleitenden Kapitel meiner Arbeit über Erythroblastenanämie (50. Band der Ergebnisse) habe ich diesen Standpunkt dargelegt.

Von dem Momente an, wo man zur Überzeugung kommt, daß die Erythroblastose des Neugeborenen nichts mit dem Wesen der Krankheit, der Wassersucht, Gelbsucht oder Bleichsucht zu tun hat, nichts anderes ist als der Ausdruck der besonderen Form, in der die Blutbildungsorgane des Neugeborenen auf Schädigungen aller Art antworten (YLLPÖ), ergibt sich die absolute Notwendigkeit, einen *energischen Trennungsstrich zwischen die Erythroblastenaffektionen der Neugeborenen und die Anaemia erythroblastica der älteren Kinder zu setzen*. Diese Überzeugung, die sich auf weitgehende morphologische Differenzen prinzipieller Art im Blutbilde stützt, habe ich in einem Vortrage in der Gesellschaft für Kinderheilkunde in Wien, im Oktober 1936 eingehend begründet.

Das Zirkulieren zehntausender kernhaltiger roter Blutkörperchen gibt ein Blutbild von solcher Eigenart, daß seine Überschätzung begrifflich scheint, imponiert es doch gleichsam als Gegenstück zur Leukämie, als „rote“ Myelose.

PÉHU und seine Mitarbeiter akzeptierten meinen Standpunkt und unterschieden folgende „Erythroblastenkrankheiten“: a) fetaler Typus: Hydrops universalis; b) beim Neugeborenen: Icterus gravis (Morbus Pfannenstiel), und als seltene Variante: Anaemia congenita; c) bei älteren Kindern: Morbus Cooley.

Eine ähnliche Einteilung trafen DIAMOND, BLACKFAN und BATY. Auch YAGUDA zählt zu den „Erythroblastosen“ sowohl die erythroblastischen Zustände

beim Neugeborenen als auch den Morbus Cooley. Am konsequentesten ist die Zusammenfassung bei DI GUGLIELMO durchgeführt. Die akuteste Form der Mielosi eritremiche entspricht den Neugeborenenerythroblastosen, die chronische Verlaufsform ist mit dem Morbus Cooley identisch.

Die Absicht, als zweiten Teil der Erythroblastenkrankheiten eine Darstellung der *Neugeborenenerythroblastosen* folgen zu lassen, wurde bald aufgegeben. Je mehr man sich mit den Blutkrankheiten der Neugeborenen beschäftigt, desto unwichtiger wird das Problem der Erythroblastose. Das Phänomen, das jahrelang die Pädiater und Hämatologen beschäftigt hatte, erscheint als etwas ganz Sekundäres. Es ist übrigens bei keiner Form der Neugeborenenerythroblastose obligat. Beim Hydrops universalis ist es wohl fast immer in imponanter Ausprägung vorhanden, aber es gibt schon einige Beobachtungen, wo weder im Blute, noch im Gewebe Erythroblastenvermehrung nachweisbar war (FANCONI, PASACHOFF und WILSON). Beim Icterus gravis wurde sie eine Zeitlang so konstant gefunden, daß sie als obligates, pathognomonisches Zeichen angesehen, und ihr Nachweis für die Diagnose gefordert wurde (KLEINSCHMIDT, ALTITZOGLOU). Das neuere Schrifttum bringt in steigender Zahl Beobachtungen von Icterus gravis ohne Erythroblastose (DE LANGE, COHEN u. a.). Bei der Anaemia congenita überwiegen, wie wir sehen werden, weitaus die Fälle ohne oder mit nur geringer, vorübergehender Vermehrung von kernhaltigen Erythrocyten. Derartige Beobachtungen gaben Anlaß zu energischer Opposition, die sogar im Titel der Mitteilungen Ausdruck fand: BROWN, MORRISON und MEYER „Anemia of newborn without erythroblastosis“. Und noch energischer und polemischer COHEN: „Anaemia of the newborn and erythroblastosis are they inseparable?“

Die Erythroblastosis verlor die Berechtigung, als Grundlage und Einteilungsprinzip angesehen zu werden, und wurde wieder zum Terminus für eine interessante blutmorphologische Reaktion; sie wurde zum Symptom, gleichwertig dem Ödem, der Gelbsucht und der Blutarmut. Ja, sie kann sogar für sich allein vorkommen, ohne jedes Kranksein, ohne Hydrops, ohne Ikterus, wie die Untersuchungen von SALOMONSEN über temporäres Erscheinen von Erythroblastenmassen im Blut während der ersten Lebenstage gezeigt haben.

Es bestehen aber zweifellos nahe Beziehungen zwischen Hydrops congenitus, Icterus gravis familiaris und Anaemia neonatorum. Beweis hierfür das alternierende Vorkommen von Ikterus und Anämie in einer Familie, die Kombination von Gelbsucht und Bleichsucht beim selben Kinde usw. Aber wir können nicht mehr in der Erythroblastose das einigende Band sehen, sondern *die Anämie erscheint als das Gemeinsame*. Beim Hydrops congenitus tritt sie nicht in Erscheinung, weil der hydropische Fetus entweder schon intrauterin oder wenige Stunden nach der Geburt stirbt, und seine Anämie gar nicht erlebt. Beim Icterus gravis ist die Anämie beinahe obligat. Daß ihr bisher nicht immer die gebührende Aufmerksamkeit geschenkt wurde, ist darin begründet, daß der dramatische Ablauf des Leidens, der rapide Verfall des sich dunkel verfärbenden Säuglings, die Benommenheit und die Krämpfe das ganze Interesse des Arztes auf sich ziehen.

Eine Anämie ist fast in jedem Falle nachweisbar; zuweilen erscheint sie zugleich mit der Gelbsucht als Begleitsymptom, häufiger entwickelt sie sich allmählich mit dem Abklingen des Ikterus. Je protrahierter der Verlauf eines Icterus gravis, desto deutlicher schiebt sich die Anämie in den Vordergrund.

Die milden Formen des Icterus gravis sind erst in den letzten Jahren genauer studiert worden. Das sind eigentlich keine „Icterus gravis-Fälle“, keine deletären Typen. Die Gelbsucht erreicht keine hohen Grade, verschwindet bald; es entstehen Varianten, wo es in dem Belieben des Beobachters steht, ob er sie als „Icterus gravis mit begleitender Anämie“ oder als „Anaemia neonatorum mit oder nach Ikterus“ benennen will. FANCONI empfindet gleichfalls die Notwendigkeit, diese gutartigen Formen besonders zu markieren und hat sie „*Icterus gravis non letalis*“ genannt. Von diesen führt eine fortlaufende Reihe bis zu jenen Formen, die man „*reine Anaemia neonatorum*“ nennen kann, wo Ikterus völlig fehlt, oder nicht über das Ausmaß einer physiologischen Neugeborenen gelbsucht hinausgeht.

Die *Anämie* rückt jetzt in den Mittelpunkt, wird zum Einteilungsprinzip und übernimmt die Rolle der erledigten Erythroblastose. Aus dem Bedürfnis zu schematisieren und klassifizieren, drohen aber wieder Gefahren. Sehr deutlich prägt sich diese Tendenz zur Überwertung eines Symptoms in dem Einteilungsschema aus, das PARSONS, HAWKSLEY und GITTINS aufgestellt haben. Sie betrachten die Anämien als Krankheiten des „*Erythrons*“. Erythron ist ein dem „Neuron“ nachgebildetes Wort; es sagt aus, daß die Erythrocyten in der Peripherie zusammen mit den Vorstufen im Mark als Einheit anzusehen sind. Anämie entsteht nach der Annahme der englischen Autoren entweder infolge ungenügender Zufuhr von Aufbaumaterial oder infolge gesteigerter Zerstörung. Die destruktiven Affektionen des Gesamterythrons werden mit dem nicht sehr wohlklingenden, aber kennzeichnenden Namen „*erythronoklastische Anämie*“ gekennzeichnet. Die bei diesen hämolytischen Anämien auftretende Erythroblastose ist nicht die Folge einer Reifungshemmung, sondern der Ausdruck einer besonders aktiven reparatorischen Blutbildung.

Zu den „erythronoklastischen“ Anämien werden von PARSONS und seinen Mitarbeitern gerechnet:

*I. Hämolytische Anämie des Neugeborenen.*

a) mit Hydrops fetalis; b) mit Icterus gravis; c) ohne Ödem und ohne Ikterus.

*II. Hämolytische Anämie der späteren Neugeborenenperiode.*

Zu den *hämolytischen (erythronoklastischen) Anämien des späteren Säuglings- und Kindesalters* rechnen sie:

1. Akute hämolytische Anämie (Typ LEDERER). 2. Subakute hämolytische Anämie. 3. Das JAKSCHSche Syndrom (subchronische hämolytische Anämie). Als Untergruppe: Erythroblastenanämie COOLEY. 4. Andere Formen hämolytischer Anämie (familiärer acholurischer Ikterus, Sichelzellenkrankheit und anderes).

Auf eine Kritik dieser Einteilung kann an dieser Stelle nicht eingegangen werden.

Die Zweckmäßigkeit der Zusammenlegung von Prozessen so ganz verschiedener Art und Ursache muß insoweit angezweifelt werden, als wir nichts über den Faktor wissen, der diese Hämolyse oder „Erythronoklasie“ veranlaßt und nicht sagen können, ob er bei allen Formen der gleiche ist.

Während die englischen und amerikanischen Autoren noch bis vor kurzem die Erythroblastose als Einteilungsgrund nahmen, und unterschieden:

*Erythroblastosis neonatorum:*

a) with Hydrops; b) with Icterus; c) with Anaemia

kommt jetzt eine neue Einteilung auf, und man unterscheidet:

*Anaemia neonatorum:*

a) with Hydrops; b) with Icterus; c) without Hydrops and Icterus.

Ob dies eine Förderung unserer Kenntnisse bedeutet, wird die Zukunft lehren. Es scheint, als wären solche Einteilungen nur insoweit zweckmäßig, als sie aufgestellt werden, um eine Übersicht zu bieten. Man muß sich der Gefahr bewußt bleiben, die darin liegt, daß ein gut passendes Schema allzu leicht dazu verleitet, aus der Identität des dominierenden Symptomes auf die Identität der Pathogenese zu schließen.

Ehe wir daran gehen, das Krankheitsbild der Anaemia neonatorum aufzustellen, muß eine Abgrenzung der einzelnen Blutarmutzustände der ersten Lebensperiode versucht werden. *Anaemia neonatorum* bedeutet zunächst nichts anderes als Blutarmut zur Zeit der Geburt; Anämien in den ersten Lebenstagen gibt es vielerlei; ein Zusammenfassen derselben würde eine Sammlung pathogenetisch differenter Affektionen ergeben. Eine Gruppierung nach der Altersstufe ist durchaus möglich und in didaktischer Hinsicht ganz zweckmäßig. Meint man Anaemia neonatorum in diesem Sinne, so hätte die Darstellung die Eigenart des kindlichen Organismus, die Unfertigkeit und funktionelle Labilität der Blutbildungsorgane hervorzuheben, die großen Anforderungen, die beim Übergang vom fetalen zum extrauterinen Leben an sie gestellt werden, zu betonen, und daraus die Besonderheiten der klinischen Erscheinungen und vor allem die Eigenart der anämischen Blutbilder, die reparativen Exzesse und das Wiederaufleben der embryonalen Erythropoese zu erklären. Damit wäre der Mechanismus der Blutveränderung verständlich geworden, für die Erkenntnis der Pathogenese aber nicht viel gewonnen.

Wenn wir die in der perinatalen Lebensperiode vorkommenden Anämien überblicken — im Vergleiche zum späteren Säuglingsalter sind solche in den ersten Lebenstagen sehr selten — so liegt für die große Mehrzahl die Ätiologie klar zutage. Es sind die *symptomatischen, sekundären Anämien* der Neugeborenenzeit. Zu diesen Formen, die hier nicht besprochen werden sollen, gehört als häufigste die *posthämorrhagische Anämie*, nach Blutungen aus Nabel, Magendarmkanal (Melaena), als Folge einer hämophilen Blutung; weiters die Anämie als Begleiterscheinung oder Folge von Infektionen, die mit Blutzerfall einhergehen: *Sepsis* und ganz besonders die angeborene *Lues*. Schließlich gibt es noch einige seltene Ursachen: *Malaria* kann angeboren vorkommen, ein erster *hämolytischer Insult bei konstitutioneller Kugelzellenkrankheit* kann schon in frühesten Lebenstagen zu beträchtlicher Blutarmut Anlaß geben. Mit diesen Anämietypen werden wir uns bei Besprechung der Differentialdiagnose zu beschäftigen haben; denn jeder kann bei Zurücktreten der für ihn spezifischen Krankheitszeichen als primäre Anämie imponieren. *Das erste Charakteristikum des Morbus „Neugeborenenanämie“ ist das Fehlen aller anämisierender Faktoren*, die erfahrungsgemäß in der ersten Lebensperiode Blutarmut hervorrufen.

Die amerikanischen Autoren führen noch einige weitere Momente als charakteristisch für die Neugeborenenanämie an: Erstens *das plötzliche Einsetzen der Blutarmut* bei gesunden, normal geborenen Kindern und zweitens *Symptomenarmut*: die Säuglinge sind nur sehr blaß und sonst nicht krank. Schließlich

wird noch die besondere *Tendenz zur Ausheilung* ohne therapeutisches Eingreifen hervorgehoben.

Wenn wir im folgenden von „*Neugeborenenanämie*“ im Gegensatz zu den verschiedenen „*Anämien der Neugeborenen*“ sprechen, so ist damit die *primäre, essentielle, idiopathische, kongenitale Neugeborenenanämie* gemeint. Die Beifügung dieser Adjektiva wurde mit Absicht unterlassen. Die Bezeichnung *kongenital* in dem Sinne, daß die Blutarmut schon im Moment der Geburt nachweisbar ist, trifft nur für einen sehr kleinen Teil der Fälle zu. Will man aber damit ausdrücken, daß eine angeborene Alteration der Blutbildungsorgane vorliegt, so würde man sich auf eine nicht haltbare Theorie festlegen; denn die Anaemia neonatorum ist ein vorübergehender heilbarer Zustand. „Primär“, „essentiell“, „idiopathisch“ — in der Pathologie der Blutkrankheiten vielfach gebrauchte Bezeichnungen — sind sehr in Mißkredit gekommen und sollen besser vermieden werden. Als Notbehelf haben sie nur solange Geltung, bis das Wesen und die Ursache des Leidens erkannt sind. Die meisten amerikanischen Autoren nennen die Krankheit „*Anaemia of the newborn*“ ohne Beifügung eines Adjektivs und ich halte dies für durchaus zweckmäßig; denn bei den Blutarmutzuständen in der ersten Lebensperiode, die aus bekannten Ursachen entstehen, wird man von „Sepsis“ oder „Lues“ sprechen und die Anämie als selbstverständliche Begleiterscheinung nicht besonders zu benennen haben.

Die Abgrenzung der idiopathischen Anaemia neonatorum von den symptomatischen Formen bietet nach der dargelegten Definition keine Schwierigkeiten. Nur in einer Richtung ist sie nicht leicht und hier besteht auch keine Übereinstimmung bei den einzelnen Autoren. Gemeint ist die Anämie, welche den Icterus gravis begleitet oder ihm nachfolgt. Eine Anzahl amerikanischer und deutscher Autoren betrachtet die „*postikterische Anämie*“ als einen besonderen Typus, als sekundäre Anämie, die mit der „reinen“, primären Neugeborenenanämie nichts zu tun hat.

In der Praxis ist eine solche scharfe Trennung nicht möglich. Ordnet man die im Schrifttum niedergelegten Fälle, so stehen an einem Ende der Reihe jene Formen, wo schwere Gelbsucht im Krankheitsbilde dominiert. Der sich von Stunde zu Stunde steigernde Icterus, die cerebralen Symptome, die Kollapszustände beherrschen die Situation; im Blute interessiert vielmehr die Erythroblastose als die Anämie. Diese Formen gehen in der Literatur als Icterus gravis familiaris.

Von hier aus kann man eine fortlaufende Folge aufstellen, wo die Gelbsucht allmählich immer milder wird; in dem Maße als sich ihre Intensität und Dauer verringert, tritt die *Anämie* immer mehr in den Vordergrund. Die Krankheit verliert ihren malignen Charakter und aus dem „*Icterus gravis letalis*“ wird ein „*Icterus gravis non letalis*“. Diese Zwischen- und Übergangsfälle lassen sich nur schwer klassifizieren. Man kann sie mit gleichem Recht als abgeschwächten, mild verlaufenden Icterus gravis bezeichnen, oder auch als Anaemia neonatorum in Begleitung oder als Folge von Neugeborenenengelbsucht; man könnte diese Formen als „*postikterische Anaemia neonatorum*“ ansprechen.

Es wird von der theoretischen Einstellung des Beobachters abhängen, ob er ein derartiges Krankheitsbild nach der Gelbsucht „*Icterus*“ oder nach der Bleichsucht „*Anämie*“ nennen will. Die Schwierigkeit stammt daher, daß mit dem Icterus gravis zwangsläufig die Prognose „*letalis*“ verbunden war:

Was sollte man mit einem Icterus gravis mit günstigem Ausgang anfangen? Diese Schwierigkeit ergab sich schon beim Falle ECKLIN, der ersten Mitteilung über schwere Neugeborenenanämie.

Das Kind stammte aus einer Familie, wo schon Fälle von maligner Gelbsucht vorgekommen waren und zeigte 12 Stunden nach der Geburt intensiven Ikterus. Ein Zweifel, daß hier ein *Icterus gravis familiaris* vorlag, kann überhaupt nicht aufkommen. Daß der Fall als Anaemia neonatorum und nicht als Icterus gravis in die Literatur eingegangen ist, verdankt er einzig und allein dem Umstand, daß der mit Sicherheit erwartete tödliche Ausgang nicht eintraf. Die Überraschung darüber wurde zum Anlaß, den Ikterus, der ausnahmsweise nicht gravis, nicht letalis war, zu vernachlässigen und die Affektion nach dem dominierenden Symptom als *Anämie* anzusprechen.

Der Autor fühlt sich bei dieser Deutung nicht recht wohl, wenn er den so evidenten Icterus gravis verleugnen muß. Er meint, es sei vielleicht doch nur ein gewöhnlicher Icterus neonatorum mit besonders frühem Beginn und abnorm langer Dauer gewesen. Er will auch Beziehungen zwischen der Gelbsucht und Blutarmut nicht anerkennen, „obgleich er diese Möglichkeit nicht von der Hand weisen will“ und betont, daß vom 8. Lebenstage an, das ist von dem Momente an, wo der Ikterus abzublassen begann, die Anämie im Vordergrund stand.

Am anderen Ende der Reihe stehen jene Fälle, wo die Gelbsucht wohl frühzeitig erscheint, aber ganz geringfügig bleibt und sehr bald verschwindet. Diese Formen figurieren im Schrifttum fast durchwegs als *Neugeborenenanämie*.

Ebensowenig wie in der Erythroblastose kann nach unserer Überzeugung im Ikterus ein Grund gefunden werden, die Anaemia neonatorum in zwei Typen zu zerlegen und daraus auf verschiedene Pathogenese zu schließen. Beides sind auffallende und interessante Phänomene, die dem Krankheitsbilde der Anämie eine besondere Note verleihen, aber an ihrem Wesen nichts ändern.

Die *Geschichte* der Neugeborenenanämie beginnt im Jahre 1919 mit der schon erwähnten Publikation von ECKLIN. In älteren amerikanischen Arbeiten findet sich die Bemerkung, daß vorher schon von FINKELSTEIN und von LICHTENSTEIN das Vorkommen einer angeborenen Anämie behauptet wurde. Hierzu ist zu bemerken: In einem klinischen Vortrag FINKELSTEINs im Oktober 1911 „Über die Anämien des frühesten Kindesalters“ findet sich folgender Satz: „Für die Praxis ist jedenfalls festzuhalten, daß es eine *angeborene* Form der Anämie gibt, die durch den Mangel von Drüsen und Milzschwellung, durch einen bis auf die Oligochromämie und gegebenenfalls mäßige Oligozytämie normalen Blutbefund und die gute Reaktion auf Eisentherapie gekennzeichnet ist.“ Damit ist etwas ganz anderes als die Neugeborenenanämie in unserem Sinne gemeint; es ist die Formulierung der alten BUNGESchen Hypothese von der Entstehung einer Anämie bei Säuglingen als Folge zu geringer Dotierung ihrer Eisendepots.

Gleichfalls ohne Berechtigung wird LICHTENSTEIN als erster Schilderer der Neugeborenenanämie zitiert. In seiner Monographie über „Hämatologische Studien an frühgeborenen Kindern“ (1917) findet sich die Bemerkung: „A priori möchte man erwarten, unter den Frühgeborenen eine angeborene Anämie zu finden, besonders, da in vielen Fällen auch noch die Mütter krank sind, aber das Beweismaterial zugunsten der Annahme einer kongenitalen Anämie ist recht zweifelhaft. Die bisher beschriebenen Fälle waren entweder Leukämien oder

sind, da nicht genügend studiert, nicht zu verwerfen.“ LICHTENSTEIN meint schließlich, man dürfe die Möglichkeiten nicht ausschließen, daß man einmal unzweifelhafte Fälle von Neugeborenenanämie finden werden. Kürzlich hat SAXL den französischen Pädiater MARFAN als denjenigen bezeichnet, der zuerst eine angeborene Anämie beschrieben hat. Eine Publikation MARFANs über dieses Thema konnte ich nicht finden, nur eine ausführliche Diskussionsbemerkung zum Vortrage von RIST und GUILLEMOT über die „Oligosiderämie“ der Säuglinge. Nach eingehender Schilderung der Eisenmangelanämie meint MARFAN, daß so ein „état anémique“ vielleicht auch einmal „kongenital“ vorkommen könne.

Es bleibt also die ECKLINSche Mitteilung aus der WIELANDSchen Klinik in Basel der erste Fall im Schrifttum, wo das Leiden als „Neugeborenenanämie“ angesprochen wurde. Der Säugling war das 7. Kind einer Familie, wo vorher ein Neugeborenes an Icterus gravis gestorben war. Auch beim Patienten erschien bald nach der Geburt eine intensive Gelbsucht. Nach dem Schwinden des Ikterus trat vom 8. Tage an die Blässe immer mehr in den Vordergrund, wobei Leber und Milz beträchtlich anschwellen. Die Blutuntersuchung am 5. Tage ergab: Hämoglobin 32%, Erythrocyten 2500000, Leukocyten 40000 mit vielen Myelocyten und Myeloblasten. Außerdem reichlich Normo- und Erythroblasten aller Art. Ohne jede Behandlung wurde das Kind vollständig gesund und entwickelte sich weiterhin ganz normal.

Seit dieser Beobachtung sind eine Anzahl von Anämien bei neugeborenen Kindern mit den gleichen klinischen und hämatologischen Symptomen und demselben Verlauf beschrieben worden. Man hat diesen Typus, gekennzeichnet durch Leber- und Milzschwellung, durch Gelbsucht wechselnder Intensität und Dauer, durch beträchtliche Anämie mit meist höhergradiger Erythroblastose „ECKLIN-Typus der Neugeborenenanämie“ genannt.

Die Mitteilung ECKLINs fand zunächst keinen Widerhall. Es vergingen 5 Jahre bis zum Erscheinen der nächsten Publikation. Das Jahr 1924 brachte zwei wichtige Publikationen.

DONNALLYs Beobachtung betraf ein kräftiges Neugeborenes gesunder Eltern, bei dem nach Angabe der Pflegerin schon von Geburt an eine auffallende Blässe bestand. Trotzdem diese von Tag zu Tag zunahm, wurde erst am 12. Lebenstag eine Blutuntersuchung vorgenommen, die einen katastrophalen Mangel an Zellen und Farbstoff aufdeckte: 20% Hämoglobin und nur 918000 rote Blutkörperchen im Kubikmillimeter, dazu ausgesprochene Erythroblastose. Nach zwei Bluttransfusionen komplette Heilung. Die Besonderheit des Falles liegt in dem Fehlen von Ikterus, der nicht einmal spurenweise vorhanden war. Leber und Milz waren auffallend vergrößert; es war eine erythroblastische Anämie, die selbständig, nicht im Gefolge von Ikterus auftrat.

Für jene Autoren, die den Fall ECKLIN nicht als primäre Neugeborenenanämie anerkennen wollen, sondern als sekundäre Anämie nach Icterus gravis, beginnt die Geschichte der Anaemia neonatorum mit dem Fall DONALLY (ÅKERRÉN, ABBOTT). SÜSTRUNKs Mitteilung ist in anderer Hinsicht von Wichtigkeit. Es ist der erste Fall von schwerer Anämie ohne Erythroblastose. Gelbsucht und Blässe waren schon von Geburt an deutlich ausgeprägt, Leber und Milz nicht nennenswert vergrößert. *Trotz schwerer Anämie keine Vermehrung der kernhaltigen roten Blutkörperchen.* Hämoglobin 26%, Erythrocyten 1150000,

Leukocyten 10600. Aniso- und Poikilocytose auffallend gering, Polychromasie nicht erheblich, keine Makrocyten oder Megaloblasten. Zum erstenmal ist hier das Blutbild beschrieben, das später bei den meisten Fällen von Neugeborenenanämie gefunden wurde. Es ist dies jener Anämietypus, den man so unzuweckmäßig als „*aplastisch*“ oder „*aregeneratorisch*“ angesprochen hat. Das wesentlichste Merkmal war das Fehlen von Erythroblasten und anderer Zeichen einer intensiven Blutregeneration, die man bei einer so schweren Blutarmut erwarten sollte. Dieser neue Typus der Neugeborenenanämie bildete das Gegenstück zum „*ECKLIN-Typus*“. SÜSSTRUNKs Fall kam zur Obduktion und als überraschenden Befund konstatierte man ein Fehlen von Blutbildungsherden.

Die Mitteilungen aus den nächsten Jahren waren Kasuistik; sie brachten manches klinische und hämatologische Detail, drohten aber die Grenzen des noch zu wenig bekannten und noch nicht scharf genug umrissenen Krankheitsbildes zu verwischen. Es bestand die Gefahr, daß man, weil die Bezeichnung zu bequem war, alle möglichen Zustände, bei denen Bleichsein in der ersten Lebenszeit das Hauptsymptom darstellte, „*Anaemia neonatorum*“ nannte. ABT's Zusammenstellung aus dem Jahre 1932 enthält 15 Fälle, und man kann bei etwa einem Drittel von ihnen die Zugehörigkeit zur Neugeborenenanämie anzweifeln. Sicher keine *Anaemia neonatorum* ist der von FOOTE beschriebene Fall. Ein Zwillingkind, frühgeboren und untergewichtig, bei dem erst im 2. Lebensmonate eine Blutuntersuchung gemacht wurde und dann eine hypochrome Anämie nachwies. Das war wohl ein Fall von Frühgeborenenanämie.

EHRMANNs Beobachtung ist wahrscheinlich eine konstitutionelle hämolytische Kugelzellenkrankheit gewesen; das Neugeborene erlitt die erste hämolytische Attacke schon in den ersten Tagen seines Lebens. Wenn auch über Mikrocytose und Familiarität nichts mitgeteilt wird, so spricht doch die beträchtliche Herabsetzung der osmotischen Resistenz auf 0,60% für die beginnende und 0,44% für die komplette Hämolyse und ferner die Angabe, daß im Alter von 5 Wochen wieder ein Ikterusanfall von 10tägiger Dauer einsetzte für die Zugehörigkeit zur hämolytischen Anämie.

Der Fall GREENTHAL wird von manchen Autoren aus mehrfacher Ursache nicht zur Neugeborenenanämie gezählt.

Die Mutter hatte während der Schwangerschaft eklamptische Anfälle, das Kind wurde instrumentell entbunden und erlitt dabei ein schweres Geburtstrauma. Am zweiten Lebenstage war es tiefblaß, apathisch, die Fontanelle gespannt und vorgewölbt. Die Annahme einer Hirnblutung wurde durch die Lumbalpunktion bestätigt; es wurden mehrere Kubikzentimeter Flüssigkeit entleert. Der Blutbefund lautete: 48% Hämoglobin, 1780000 Erythrocyten mit wenig Kernhaltigen. Zwei Tage später waren alle Zeichen des Hirndruckes geschwunden, das Allgemeinbefinden außerordentlich gebessert und nun ergab die Blutuntersuchung erstaunlicherweise schon wieder normale Werte: 80% Hämoglobin, 4150000 rote Blutkörperchen und 9400 Leukocyten.

Leider ist dieser Fall nicht so gründlich untersucht worden, wie er es verdient hätte. Man bedenke die kolossale Umwälzung innerhalb von 4 Tagen! In den ersten 48 Stunden des Lebens schwindet die Zahl der roten Blutkörperchen auf etwa  $\frac{1}{3}$  des Normalwertes und nach weiteren 48 Stunden ist sie wieder normal geworden. Eine derartig rapide Heilung einer so schweren Anämie ist nach aller Erfahrung nicht einmal durch die intensivste Blutkrise möglich. Aber in der ganzen Arbeit findet sich kein Wort über Zeichen von Regeneration; nichts von Kernhaltigen, Reticulocyten, Polychromasie usw. Bei diesem Fall

drängt sich zwangsläufig die Idee auf, daß die zweitägige schwere Anämie weder durch gesteigerten Blutzerfall noch durch eine gelähmte Erythropoese zustande gekommen ist. Viel eher kann man sich vorstellen, daß irgendein Faktor — durch Shockwirkung auf die Erythropoese — eine *Abbremsung der Ausschwemmung* von Blutzellen veranlaßt hat. Nach Wegfall dieser Sperre erscheinen sofort reichlich normale Erythrocyten im peripheren Blute. Die Hirndrucksymptome und die blutige Cerebrospinalflüssigkeit weisen auf eine zentrale Läsion hin; es wäre denkbar, daß eine Schädigung des Zentrums für die Regulation der Blutbildung und der Blutausschwemmung (DENECKE), das in der Gegend der großen Stammganglien gelegen sein dürfte, an diesem passageren Blutmangel in der Peripherie schuld war.

Die von HAPP mitgeteilte Beobachtung wird von einigen Autoren wegen der Krankheit der Mutter (tuberkulöse Pleuritis) und der schweren Geburtschädigung des Kindes nicht als primäre Neugeborenenanämie angesehen. Das Kind war infolge Strangulation durch die Nabelschnur asphyktisch geboren worden, so daß langdauernd künstliche Atmung und intrakardiale Adrenalininjektion notwendig erschien. Die Anämie setzte in ganz typischer Weise plötzlich in der 2. Lebenswoche ein.

Mit der zunehmenden Zahl von Mitteilungen und der genaueren Beachtung der Blutveränderungen trat die Inhomogenität des Materials immer deutlicher in Erscheinung. Unterschiede ergaben sich *nur* auf hämatologischem Gebiete; klinisch bestand stets der gleiche Aspekt: ein monotones, symptomarmes Bild, meist nichts anderes als ein Bleichsein in den ersten Lebenstagen; im Blutbild aber Differenzen, die für prinzipielle Verschiedenheiten sprachen: das eine Mal ein völliges Darniederliegen der Erythropoese, das andere Mal Zeichen höchster Aktivität.

Immer eindringlicher wurden die Zweifel, ob man die Anaemia neonatorum als eine einheitliche Krankheit auffassen dürfe; die Verschiedenartigkeit der Blutbefunde konnte der Ausdruck verschiedener Grade der Anämie sein, konnte aber auch bedeuten, daß hier zwei differente, pathogenetisch prinzipiell zu trennende Anämietypen vorliegen.

Es ist das Verdienst STRANSKYs, als erster dieses Problem aufgerollt zu haben. Eigene Erfahrungen und Literaturstudien führten ihn zu dem Schluß, daß zwei Typen zu unterscheiden seien. Der eine, zu dem die Mehrzahl der Fälle gehört, ist durch ein Blutbild charakterisiert, das bei beträchtlicher Reduktion der Werte für Hämoglobin und Erythrocyten Zeichen von Heilungstendenz vermissen läßt: Keine kernhaltigen, keine vitalgranulierten Erythrocyten, normale oder niedrige Leukocytenzahl ohne Linksverschiebung, also das Bild einer aregeneratorischen Anämie. Ein derartiger Blutbefund ist in der ersten Lebenszeit etwas ganz Ungewöhnliches. Nach immer wieder bestätigter Erfahrung wissen wir, daß anämisierende Einflüsse in dieser Altersstufe eine prompte, oft sogar überschießende Reaktion zur Folge haben; ist doch eine besondere Ansprechbarkeit der Blutbildungsorgane kennzeichnend für das frühe Säuglingsalter. Die Bezeichnung „aplastisch“ ist unglücklich gewählt und sehr geeignet Mißverständnisse herbeizuführen. Denn diese Anämie ist alles eher als aregeneratorisch. Im Gegenteil; sie zeigt höchste Heilungstendenz, sie schwindet spontan, ohne Therapie, in erstaunlich kurzer Zeit und das Blutbild bleibt im weiteren Leben normal. Es kann sich daher, wie STRANSKY richtig bemerkt, nur

um eine vorübergehende, auf kurzen Zeitraum beschränkte Insuffizienz der Hämopoese handeln, da mit fortschreitender Entwicklung des Kindes normale Erythropoese sich einstellt. Das ist die eine, die häufige Form der Neugeborenenanämie.

Daneben gibt es eine zweite, sehr viel seltenere Form, wo das Erscheinen einer ausgesprochenen Erythroblastämie, begleitet von Leber- und Milzschwellung und schwerem Kranksein, auf eine tiefgreifende Störung der Erythropoese hinweist. Bei diesem Typus ist die Prognose schlecht, die meisten Kinder erliegen dem Leiden. Als Paradigmen zitiert STRANSKY die Fälle von FRANK und SCHLEUSSING. Beide waren schwere erythroblastische Anämien im Gefolge von Icterus gravis familiaris, bei beiden ergab die Obduktion ausgebreitete extramedulläre Blutbildungsherde. In SCHLEUSSINGs Fall vorwiegend aus Erythroblasten zusammengesetzt, bei FRANK durch gleichzeitige Vermehrung der Myeloblasten und Myelocyten an fetale Leukämie, an die Erythroleukoblastose GIERKES erinnernd. Diese Fälle gehören zu den am weitesten links stehenden Typen der Neugeborenenanämie und bilden das Bindeglied zu den angeborenen Erythroblastosen. Wenn STRANSKY, um Ordnung in die Neugeborenenanämie zu bringen, eine Sonderstellung für diese Typen fordert, so war dies ganz berechtigt; leider wurde das Problem dadurch kompliziert und verwirrt, daß der Prognose eine zu wesentliche Bedeutung beigemessen wurde. STRANSKY meint, man könne die Fälle von ECKLIN und DONNALLY nicht mit denen von FRANK und SCHLEUSSING vergleichen und zur Neugeborenenanämie rechnen, weil Spontanheilung eintrat, trotzdem sie mit zahlreichen Erythroblasten und Myelocyten einhergingen. Da solche Anämieformen nirgends einzureihen waren, wird die Idee erwogen, ob sie nicht eine besondere Gruppe darstellen. Es dürfte aber doch nicht zweckmäßig sein, die erythroblastische Form der Neugeborenenanämie in zwei Untergruppen zu zerlegen und als Trennungsgrund die Prognose heranzuziehen, also etwa eine *Anaemia neonatorum gravis letalis* und eine „non letalis“ zu unterscheiden. Es wird so die Neugeborenenanämie in eine „aregeneratorische“ und in eine „erythroblastische“ Form zerlegt, als Ursache der ersteren eine vorübergehende Hemmung der Knochenmarksfunktion, als Grundlage der letzteren eine tiefgreifende Störung der Blutbildung angenommen, ähnlich der fetalen Erythroblastose. Es wäre nun naheliegend gewesen, die schweren Anämien, die den Icterus gravis begleiten oder ihm nachfolgen, in die erythroblastische Gruppe einzuordnen, da doch gerade diese postikterische Neugeborenenanämie mit der intensivsten Vermehrung von kernhaltigen roten Blutkörperchen einhergeht. Dem stand aber die Lehre von den „Erythroblastosen“ entgegen. Denn man verstand darunter mehr als eine Blut- und Organveränderung besonderer Art; es war eine fetale Blutkrankheit, eine Primärerkrankung des Blutbildungssystems damit gemeint und der Icterus gravis galt als Folge der Blutkrankheit, als ihre häufigste und typischste Manifestation. Folgerichtig mußte man diese Anämieform als *sekundär* ansprechen. Der Ikterus bzw. der erhöhte Blutzerfall erschien als das Primäre, die Anämie als ein Folgezustand, sie konnte daher nicht als „primär“ oder „idiopathisch“ angesprochen werden. Aber unter den von STRANSKY zitierten Fällen finden sich zwei Beobachtungen (BUHRMANN und SANFORD), wo schon 5 Stunden post partum eine hochgradige Blutarmut vorhanden war, die gleichzeitig mit dem Icterus gravis in Erscheinung trat, so daß sie unmöglich eine Folge der Gelbsucht sein konnte.

Ein weiterer Anlaß zu Mißverständnissen ergab sich aus der in den letzten Jahren öfters gebrauchten Bezeichnung „kongenitale Anämie“. Da jeder Autor etwas anderes darunter meint, erscheint dieses Adjektiv zur Kennzeichnung der Neugeborenenanämie höchst unzweckmäßig.

PARSONS versteht unter Anaemia congenita eine alimentäre Anämie, hervorgerufen durch Fehler und Mängel in der Nahrung der graviden Mutter. Die von ihm mitgeteilten Fälle gehören aber gar nicht zur Neugeborenenanämie. Die Blutarmut wurde meist erst nach einigen Wochen oder Monaten manifest, und auf das Angeborensein schließt PARSONS aus der Anamnese. Er meint, wenn man ein Kind mit ernster Anämie sieht und erfährt, es sei immer sehr blaß gewesen, so muß man einen solchen Fall als Anämie der Neugeborenen ansehen. Daß ein Defizit an Nährstoffen und Vitaminen in der Nahrung der Mutter zur Ursache einer Anämie beim Kinde werden kann, ist durch vielfache klinische Erfahrung und durch Tierversuche festgestellt. Diese Anämieformen treten erst nach Erschöpfung der Depots im 2. bis 4. Monat in Erscheinung, wie das bekannte Beispiel der Eisenmangelanämie zeigt.

Auch BUCHAN und COMRIE sprechen von kongenitaler Anämie. Ihre Fälle sind klassische Exempel von Icterus gravis familiaris: frühzeitig einsetzende schwerste Gelbsucht, großer Milztumor und mächtige Erythroblastämie. Nur weil die Anämie besonders hochgradig war, klinisch und hämatologisch sehr in den Vordergrund rückte, wurde sie und nicht der Ikterus als das Wesentliche angesehen und zur Namensgebung verwendet. Dasselbe ist zu sagen von den unter dem Namen „kongenitale Anämie“ publizierten Fällen von MAC CLELLAND, VELDHUYSEN und GREGORY. Ob der letztgenannte Fall zur Anaemia neonatorum idiopathica gehört, wird angezweifelt; es war eine schwere erythroblastische Anämie mit Leber- und Milztumor und hochgradiger Gelbsucht. Aber ausgebreitete Hautblutungen und der Nachweis von Streptokokken rücken den Fall eher in die Gruppe des *Icterus gravis infectiosus*, von dem FUCHS und SAXL instruktive Beispiele mitgeteilt haben.

PASACHOFF und WILSON bezeichnen ihre schöne Beobachtung, auf die wir noch eingehender zurückkommen werden, als kongenitale Anämie aus theoretischen Gründen, da sie einen angeborenen Defekt in der Entwicklung der hämatopoetischen Organe als Ursache der Neugeborenenanämie annehmen.

Auch FINKELSTEIN sei genannt, der in seinem Lehrbuch bei der Schilderung der Anaemia pseudoleucaemica infantum das seltene Vorkommen einer angeborenen Form dieser Krankheit erwähnt.

In anderem Sinne spricht SAXL von kongenitaler Anämie. Er bringt 10 Fälle von schwerer Gelbsucht und hochgradiger Anämie in den ersten Lebenstagen und demonstriert an ihnen, daß dasselbe Syndrom: „Icterus gravis mit Anaemia congenita“ durch die verschiedensten Ursachen zustande kommen kann: Sepsis, Lues, Melaena, hämolytische Insulte usw. Kongenitale Anämie ist kein einheitliches Krankheitsbild, sondern eine Reaktion auf die verschiedensten Reize und Schädigungen. Nimmt man den Rahmen so weit, dann ließe sich noch vielerlei zur Neugeborenenanämie rechnen: Anämie der Kinder nach Bleivergiftung der Mutter oder eine durch überdosierte Radium- und Röntgenbestrahlung während der Schwangerschaft hervorgerufene Schädigung der Frucht (C. DE LANGE). Bei solcher Betrachtungsweise zerfließt das Krankheitsbild der Neugeborenenanämie und man müßte HAPP recht geben, der 1932

auf der round table conference on disorders of the blood zu dem resignierten Schluß kam, „es sei nicht richtig, die Anämie der Neugeborenen als spezifische Gruppe oder selbständige Krankheit zu betrachten; es sei einfach eine Kollektion heterogener Gruppen von Anämien, die ähnlich, aber nicht notwendig identisch sind“.

Solange man die Anaemia neonatorum als seltene Erscheinungsform der Erythroblastose ansah, als „den dritten Ring der Kette, die mit dem Hydrops foetoplacentaris beginnt, und sich mit dem Icterus gravis familiaris fortsetzt“ (РѢНУ), wurde die Pathogenese nicht viel diskutiert; man sah in ihr wie bei den beiden schweren Manifestationen in der Erythroblastose das Primäre, eine Entwicklungshemmung der Erythropoese und erklärte die Blutarmut als Folge des Zerfalles der unphysiologischen, kernhaltigen roten Blutkörperchen.

Ein neuer Aspekt wurde gewonnen, als die Anämie mehr in den Mittelpunkt rückte und nicht mehr die Erythroblastose alle Aufmerksamkeit auf sich zog. Sobald die Überzeugung sich durchgerungen hatte, daß die Erythroblastenvermehrung im Blute und in den Organen nicht der Ausdruck einer primären Blutkrankheit sind, sondern die Form der Antwort des Organismus des Neugeborenen auf Noxen verschiedener Art, verlor das Problem der Erythroblastose seine überragende Bedeutung und wurde wieder nur ein interessantes, hämatologisches Phänomen.

Auf ganz neuen Wegen sucht man zu einem Verstehen des Wesens und der Genese der Neugeborenenanämie zu gelangen.

Durch die Arbeiten der letzten Jahre ist es gelungen, das Krankheitsbild der Anaemia neonatorum ziemlich gut zu umschreiben und abzugrenzen. Es ist ein wirklicher Morbus geworden, nicht nur ein vieldeutiges Syndrom. In klinischer Hinsicht ist sie folgendermaßen charakterisiert: *Eine Blutarmut, die meistens um das Ende der ersten Woche einsetzt, sehr oft plötzlich aus voller Gesundheit. Sie ist ein monosymptomatisches Leiden; es gibt außer Blassein kein anderes Krankheitszeichen. Ein weiteres Merkmal ist die ausgesprochene Tendenz zur Heilung, die spontan eintritt und definitiv bleibt. Schließlich ist noch ein negatives Moment, das Fehlen aller anämisierenden Faktoren hervorzuheben.*

Das Blutbild ist noch nicht so prägnant herausgearbeitet. Die Anämie ist fast immer hochgradig, geht mit beträchtlicher Reduktion der Zellzahl und des Hämoglobingehaltes einher. Ganz leichte Fälle gibt es nicht. Als pathognomonisches Zeichen möchte ich den *hohen Färbeindex und das Fehlen stärkerer Destruktion der roten Blutkörperchen hervorheben. Es ist eine hyperchrome Anämie*, bei der trotz hochgradigem Zellmangel die im Blute zirkulierenden roten Zellen normal an Größe, Form und Färbbarkeit sind.

In klinischer und hämatologischer Hinsicht werden also die Konturen einer bestimmten Krankheitsentität schon sehr deutlich sichtbar. Viel geringer sind unsere Kenntnisse über das Wesen und die Pathogenese dieser Affektion. Lange Zeit bestand nicht viel Interesse für dieses Problem. Die Anaemia neonatorum war eine Rarität, deren Besonderheit durch die Hypothese eines Stehenbleibens der Blutbildung auf der embryonalen Stufe umschrieben wurde; dann galt sie als mildeste Manifestation der fetalen Erythroblastosen und wurde wie diese als Blutkrankheit angesehen, deren Ursache ebenso unerkannt blieb wie die der Leukämie. Erst in allerletzter Zeit beginnt die Neugeborenenanämie eine Affektion zu werden, für deren Pathogenese man sich interessiert. Anstoß

dazu gab in erster Linie die epochale Entdeckung des Wesens der perniziösen Anämie, das Auffinden eines „Prinzipes“, das unumgänglich notwendig ist, um die Erythropoese in normalen Bahnen zu erhalten. Dazu kam die Entdeckung, daß dieses „Reifungsprinzip“ aus dem Zusammenwirken eines Stoffes von vitaminartigem Charakter, der in der Nahrung enthalten ist, mit einem fermentartigen Körper, der von den Magendrüsen sezerniert wird, im Organismus gebildet wird. Diese neuen Tatsachen lassen die Neugeborenenanämie in einem neuen Lichte erscheinen. Es wird bereits die Möglichkeit erwogen, ob nicht eine B-Avitaminose dem Leiden zugrunde liegt, also das Fehlen des *extrinsic factors* (FANCONI). Und mit ebenso gewichtigen Gründen wird die Hypothese verfochten, daß ein temporärer Mangel des *intrinsic factors* die Anämie der Neugeborenen veranlaßt (WINTROBE und SHUEMACKER). Neuerlich werden die Beziehungen zwischen mütterlichem und kindlichem Blute genauer studiert. Amerikanische Autoren stellen die Frage zur Diskussion, ob nicht vielleicht inter graviditatem bei erhöhtem Bedarf ein Quantum an Antiperniciosastoff zur Verfügung steht, das nicht immer für Mutter und Kind ausreichend ist. Wenn der Säugling für seine Blutbildung zu große Mengen an sich reißt, so kann ein Mangel für die Mutter entstehen und eine hyperchrome Schwangerschaftsanämie hervorrufen. Überläßt hingegen die Mutter zu wenig von diesem Stoff dem Fetus, so wird der Mangel des Reifungsstoffes eine Neugeborenenanämie zur Folge haben.

Diese und ähnliche Theorien werden wir auf ihren Wert noch zu prüfen haben. An dieser Stelle, als Abschluß des einleitenden Kapitels, sei eine Warnung vor zu frühzeitigem Festlegen auf Hypothesen vorgebracht. Es könnte der Neugeborenenanämie sonst ebenso ergehen wie der Perniciosa, die, wie ein geistreicher Franzose neulich gesagt hat, eine „Maladie des théories“ geworden ist.

## II. Allgemeines, Statistik.

**Häufigkeit.** Ob die Anaemia neonatorum ein häufiges oder seltenes Leiden ist, kann nicht mit Bestimmtheit gesagt werden. Nimmt man die Zahl der Publikationen zum Maßstab, dann wäre sie als Rarität anzusprechen. Denn selbst wenn man alle Fälle zusammenzählt, die seit ECKLINS Publikation (1919) als primäre, idiopathische, kongenitale Anämie der Neugeborenen mitgeteilt wurden, sind es nicht mehr als 60. Im Jahre 1935 sammelten die ABBOTTS 41, PASACHOFF und WILSON 50 Fälle und seither sind noch etwa ein Dutzend dazugekommen. Die letztgenannten Autoren fanden unter 6000 Geburten in einem Spitale dreimal Neugeborenenanämie. Sicherlich ist die Affektion viel häufiger; denn sobald ein Forscher ihr sein Interesse zuwendet, entdeckt er gleich mehrere Fälle (MONFORT und BRONCATO 9, DIAMOND, BLACKFAN und BATY 7, PASACHOFF und WILSON 6). Wie bei jeder neuen Krankheit werden anfangs nur die schwersten Fälle erkannt und mitgeteilt; zunächst nur jene, wo ein dramatisches Zustandsbild oder eine schwere Blutveränderung Anlaß zur Publikation bietet. Wenn einmal die Kenntnis des Leidens Allgemeingut geworden sein wird, wird man auch leichte und leichteste Fälle erkennen. Daß manche mildere Formen unbemerkt bleiben, ist vielleicht dadurch zu erklären, daß das Hauptsymptom der Krankheit, die Blässe, durch die in den ersten Lebenstagen physiologischen Verfärbungen der Haut, die rote Farbe der Erythrosis oder den gelblichen Farbenton des Ikterus maskiert sein kann. Dazu kommt noch ein äußeres

Moment: Das Entstehen der Neugeborenenanämien fällt gewöhnlich auf das Ende der ersten oder auf den Beginn der zweiten Lebenswoche. Das ist jener Zeitpunkt, wo die Kinder aus den geburtshilflichen Stationen entlassen werden, aber sich noch nicht unter Kontrolle von Kinderambulatorien befinden; leichte, schnell abheilende Formen können der Registrierung entgehen. Wenn man häufiger Blutuntersuchungen in den ersten Lebenswochen machen würde, würde man manche leichte Fälle von Neugeborenenanämie entdecken.

**Geographie und Rasse.** Die überwiegende Mehrzahl der Fälle betrifft amerikanische Kinder; diese Tatsache ist nicht durch irgendwelche geographische Faktoren bedingt, sondern nur durch das besondere Interesse, das man dort der Krankheit seit langer Zeit entgegenbringt. Einzelbeobachtungen liegen aus allen Ländern Europas vor. Es gibt keine Bevorzugung irgendeiner Rasse; auch bei Negerbabies wurde Anaemia neonatorum gesehen.

**Geschlecht.** Das Geschlecht spielt keine Rolle. Knaben und Mädchen sind in ungefähr gleicher Häufigkeit vertreten. Hierdurch unterscheidet sich die Neugeborenenanämie vom Icterus gravis familiaris, wo männliche Säuglinge in der Mehrzahl sind.

Auch das *Milieu* ist ohne Einfluß; Neugeborenenanämie wurde in allen Gesellschaftsschichten beobachtet. Daß bereits drei Arztskinder darunter sind, ist ein Zufall.

**Gesundheit der Eltern.** Von prinzipieller Bedeutung ist die Frage des Gesundheitszustandes der Erzeuger. Namentlich war es wichtig, Krankheiten der Mutter vor und während der Gravidität festzustellen, da bei den Neugeborenenerythroblastosen immer wieder die Theorie eines diaplacentaren Überganges einer Noxe oder eines Schwangerschaftstoxins als Ursache der Krankheit des Fetus diskutiert wurde. Trotz besonderer Aufmerksamkeit und genauester Untersuchungen wurde fast niemals eine Erkrankung bei den Eltern festgestellt, die ursächlich mit der Anämie der Früchte in Zusammenhang gebracht werden könnte. Lues in der Aszendenz lag niemals vor. Es wird von den meisten Autoren ausdrücklich betont, daß *die Eltern junge, gesunde, kräftige Individuen* waren.

Eine Erkrankung des Vaters kam niemals in Frage. Weder die Herzkrankheit (ECKLIN), noch ein Rezidivanfall einer Kriegsmalaria (eigene Beobachtung) kann mit der anämischen Blutveränderung des Kindes in Zusammenhang gebracht werden. Über Gesundheitsstörungen der Mutter liegen nur wenige Mitteilungen vor. Grippe während der Schwangerschaft (ECKLIN), rheumatische Endokarditis (GISMONDI), tuberkulöse Pleuritis (HAPP), Bronchitis (NOLL); keine dieser Affektionen kann irgendwie an der Anämie des Kindes schuld sein. Nur ein einziges Mal (bei GREENTHAL) findet sich in der Anamnese eine höhergradige Toxikose in der Schwangerschaft mit Hypertension und eklamptischen Anfällen. Aber gerade dieser Fall nimmt eine Sonderstellung ein (S. 624). Eine Nephropathie oder eine Schwangerschaftstoxikose, die in der Anamnese des Icterus gravis und Hydrops universalis eine so wichtige Rolle spielen, kommen in der Anamnese der Neugeborenenanämie überhaupt nicht vor; in vielen Krankengeschichten ist sogar ausdrücklich der beschwerdelose Verlauf der Gravidität hervorgehoben.

Noch wichtiger ist die Frage, ob in der Anamnese der Kinder mit Neugeborenenanämie *Blutarmut bei der Mutter* vorkommt. Es muß besonders betont

werden, daß in der übergroßen Mehrzahl der Fälle die Mütter *nicht die geringsten Zeichen von Blutarmut* während der Schwangerschaft geboten hatten, so daß gar kein Anlaß zu einer Blutuntersuchung gegeben war. Wenn eine solche stattfand, so hat sie normale Werte ergeben.

Im Schrifttum gibt es nur ganz wenige Fälle, wo eine Anämie bei der Mutter gefunden wurde. Eine interessante Beobachtung ist der Fall 2 von ABBOTT.

Die Mutter hatte wegen blutender Myome mehrere Operationen durchgemacht und war nach einer Röntgenbestrahlung durch zwei Jahre amenorrhöisch gewesen. Während der Gravidität wurde eine Anämie festgestellt. Hämoglobin 67%, 3 952 000 Erythrocyten. Hier war eine Schädigung der hämatopoetischen Organe der Frucht durch Strahlen denkbar.

Eine mäßige Anämie der Mutter intra partum beobachtete auch SANFORD: Hämoglobin 78%, 3 650 000 Erythrocyten. Dies war eine der seltenen Beobachtungen, wo das Kind schon anämisch zur Welt kam.

PARSONS berichtet über eine Frau, die infolge unzureichender Ernährung eine hypochrome Anämie aufwies; ihr Kind zeigte im 4. Monat gleichfalls Zeichen einer Anämie mit niedrigem Färbeindex; diese Form zählen wir nicht zur Neugeborenenanämie.

Die neuere Literatur beschäftigt sich intensiv mit den Wechselbeziehungen zwischen mütterlichem und kindlichem Blut. Man hat immer wieder festgestellt, daß die hyperchrome Anämie während der Schwangerschaft, die Graviditätsperniciosa, niemals eine Anämie beim Kind zur Folge hat. Der Fetus führt sein eigenes Blutleben. Es gibt einen einzigen Fall von Anaemia neonatorum, wo die Mutter an einer perniziösen Schwangerschaftsanämie gelitten hatte. Diese interessante Mitteilung stammt von CREVELD und HEYBROEK.

Die Mutter hatte schon in der ersten Schwangerschaft eine schwere Perniciosa: Hämoglobin 45%, 1 700 000 Erythrocyten, also ein Färbeindex von 1,45, Megaloblastose, Leukopenie usw. Das Kind war nicht blaß und wurde während des ersten Jahres nicht anämisch. Drei Jahre später wurde die Frau wieder schwanger und abermals zeigte sich eine schwere Graviditätsanämie. Hämoglobin 25%, 1 070 000 Erythrocyten, 4000 Leukocyten. Während dieser Gravidität war sie mit Leber in sehr großen Dosen behandelt worden. Das Kind wurde reif und lebensfähig geboren und zeigte am 2. Tage einen normalen Blutbefund. 10 Tage später setzte eine typische Neugeborenenanämie ein, die nach 3 Monaten zur Heilung kam; das Kind blieb dann dauernd gesund. Eine Erklärung für das merkwürdige Verhalten, daß von den Kindern einer perniciosakranken Frau das eine anämisch wird, das andere nicht, soll an anderer Stelle versucht werden (S. 663).

Es wurde die Frage aufgeworfen, ob das *Alter* der Eltern eine Rolle spielt. Dies muß verneint werden. Fast immer waren die Eltern jugendliche Individuen. Nur NOLL berichtet, daß das Kind nach einem Intervall von 15 Jahren zur Welt kam, die Eltern also schon etwas betagt waren. Hier könnte ein Erschöpfungszustand des mütterlichen Organismus von Einfluß gewesen sein.

MANNHEIMER war es aufgefallen, daß die anämischen Neugeborenen öfters von Frauen stammten, die schon in vorgerückterem Alter standen; er meint, hier könne eine Erschöpfung der mütterlichen Hormone vorliegen, die für die Blutbildung des Embryo von Bedeutung sind.

Im Schrifttum findet man ferner eine Anzahl von Mitteilungen, wo eine größere Anzahl von Entbindungen innerhalb weniger Jahre stattgefunden hatte, ehe das anämische Kind geboren wurde.

SÜSTRUNK: Die 39jährige Mutter hat in 20 Jahren 14 Geburten durchgemacht. BONAR und SMITH: 11 Entbindungen innerhalb 15 Jahren. Zahlreiche Geburten gingen der Geburt der anämischen Frucht voraus bei: ECKLIN, ABT,

DIAMOND und Mitarbeitern. Aber in der Überzahl der Fälle war die Zahl der Geburten absolut nicht auffallend groß. Bei der Neugeborenenanämie kommt die merkwürdige, nicht leicht verständliche *Fekundität*, die ein auffallendes Merkmal beim Icterus gravis und Hydrops universalis ist, ebensowenig vor wie die Polyletalität der Früchte.

Eine Eigenart der Neugeborenenanämie muß ganz besonders hervorgehoben werden: *Niemals ist es das erste Kind*, das von diesem Leiden befallen wird. Gewöhnlich lautet die Anamnese, daß zuerst ein oder zwei Kinder geboren werden, die nicht anämisch waren und daß später erst ein anämischer Säugling zur Welt gebracht wird. Das Verschontbleiben der Erstgeborenen ist sehr deutlich ausgesprochen; es gibt nur einmal in der Literatur ein erstes Kind mit Anaemia neonatorum. Das spricht entschieden dagegen, daß hereditär-konstitutionelle Alterationen der Blutbildungsorgane in der Pathologie des Leidens eine Rolle spielen. Eine Erbbedingtheit, die sich immer nur auf *ein* Kind in einer Geschwisterreihe beschränkt, gibt es nicht, das steht zu allen erbbiologischen Erfahrungen in Widerspruch (FANCONI).

Das Erbproblem hat für die Neugeborenenanämie wenig Interesse; denn in der übergroßen Mehrzahl der Fälle ist sie ein *sporadisches Ereignis*. Dadurch unterscheidet sie sich ganz prinzipiell von den Erythroblastosen, vor allem vom Icterus gravis; hier ist es die Regel, daß das Leiden immer mehrere Kinder desselben Elternpaares befällt, gehört doch das familiäre Auftreten zu den pathognomonischen Merkmalen der Krankheit.

Bei der Neugeborenenanämie kennt man nur wenige Beobachtungen von mehrmaligem Vorkommen in einer Familie. SEGAR und STOEFLER berichten über drei Säuglinge, von denen jeder zum gleichen Termine anämisch wurde, obwohl die Mutter während der Schwangerschaft in ärztlicher Überwachung stand und sowohl diätetisch als auch medikamentös antianämisch behandelt wurde. Bei allen 3 Kindern verlief die Anämie rasch und ohne erythroblastische Reaktion; es hat sich also nur um eine passagere Insuffizienz der Erythropoese gehandelt.

DE LANGES Bericht über eine familiäre Neugeborenenanämie stützt sich im wesentlichen auf die Angaben der verlässlichen Mutter, daß ihr erstes und ihr drittes Kind von Geburt an auffallend blaß waren.

Die interessanteste Mitteilung stammt von BONAR und SMITH und betrifft die schon erwähnte Familie,

wo 11 Entbindungen in 15 Jahren stattgefunden hatten. Zweimal, beim 7. und 11. Kind, bestand eine Anaemia neonatorum, beidemal ohne Gelbsucht und ohne Erythroblastose. Die Krankengeschichte lautet: 1.—4. normale gesunde Kinder, 5. am 8. Tag an Nabelblutung gestorben. 6. künstlicher Abortus. Das 7. Kind war bei der Geburt normal, wurde am 3. Tage plötzlich blaß und zeigte am 13. Tage einen Hämoglobingehalt von 31% und Erythrocytenzahl von 1200000. Die 8.—10. Entbindung waren Abortus und Frühgeburten. Da man beim 11. Kind wieder das Eintreten einer schweren Anämie befürchtete, wurde schon am 1. Tage das Blut untersucht und ergab einen normalen Befund. In der ersten Woche war das Kind vollständig normal, nicht blaß, nicht ikterisch. Am 8. Tage setzte plötzlich eine beträchtliche Anämie ein. Anämie blieb dauernd das einzige Krankheitszeichen.

Anhangsweise sollen hier einige Beobachtungen erwähnt werden, die von alternierendem Vorkommen von Icterus gravis bzw. Hydrops universalis und Anaemia neonatorum berichten.

DIAMOND, BLACKFAN und BATY (Fall 6—8). 1.—4. Kind normal, gesund.

5. Kind angeborener Ikterus, am 12. Tage Anämie, gestorben.

6. Kind am 2. Tage Gelbsucht, die rasch zunimmt und dann bis zum 13. Tage allmählich abnimmt. Mit dem Schwinden der Gelbsucht wird die Anämie immer deutlicher. Am 18. Tage 30% Hämoglobin, 1500000 rote Blutkörperchen, Heilung.

7. Kind reine Anaemia neonatorum vom 7. Tage an. Keine Gelbsucht, Heilung.

8. Kind schwerer Ikterus und Anämie sehr bald nach der Geburt. Schon 10 Stunden post partum 48% Hämoglobin, 1790000 rote Blutkörperchen, 61000 Kernhaltige. Heilung nach Transfusion.

Hier lag ein familiärer Ikterus vor, der sich im Lauf der Jahre zunächst allmählich abschwächte und zu einem Ikterus gravis non letalis wurde (Fall 6). Die Anämie trat allmählich immer mehr in den Vordergrund und bildete bei der 7. Entbindung das alleinige Krankheitssymptom. Dann erfolgte wieder eine Verschlechterung und das 8. Kind bot wieder die Zeichen einer schweren angeborenen Gelbsucht dar.

Unter den von HELEN MACKAY und O'FLYNN mitgeteilten Fällen von hämolytischer Anämie beim Neugeborenen ist einer, wo die Familiarität dadurch bedingt erscheint, daß es sich um eine Kugelzellenkrankheit gehandelt hat. Eine kritische Besprechung findet sich S. 659.

In einer zweiten Beobachtung derselben Autorinnen lag folgende Anamnese vor.

Die ersten 5 Kinder waren gesund, das 6. eine Frühgeburt, dann folgt als 7. ein Säugling mit schwerer tödlich endender Gelbsucht. Beim 8. Kind setzte am 6. Lebenstage eine schwere Anämie ein, ohne deutliche Gelbsucht, mit geringfügiger Erythroblastose, die in Heilung überging. Das Resultat der 9. Entbindung war eine totgeborene Frucht mit allgemeiner Wassersucht.

Ein augenfälliger Beweis für die nahen Beziehungen zwischen Wassersucht, Gelbsucht und Bleichsucht beim Neugeborenen, als er in diesem Falle durch das alternierende Vorkommen bei verschiedenen Kindern derselben Mutter erbracht ist, könnte gar nicht erdacht werden.

Während ein abwechselndes Vorkommen von Ikterus und Anämie recht häufig ist, zumal da bei milder, unscheinbarer Gelbsucht die begleitende Blutarmut zum führenden Krankheitszeichen wird, ist das alternierende Auftreten von Hydrops und Anämie eine Rarität, die noch größer wird, wenn sie beide Male ohne Erythroblastose verläuft.

Eine solche Beobachtung haben PASACHOFF und WILSON mitgeteilt.

Das erste Kind war gesund und lebt, das zweite Kind war eine schwere Neugeborenenanämie, die klinisch und hämatologisch genau beobachtet wurde und zum Tode führte. Die dritte Schwangerschaft endete mit einer Frühgeburt; der Fetus war ödematös und maceriert. Bei der fünften Schwangerschaft kam wieder eine hydropische Frucht zur Welt. Die histologische Untersuchung erwies sowohl bei der Anämie als auch bei der Wassersucht ein Fehlen einer erythroblastischen Reaktion.

Die Kinder mit Neugeborenenanämie kommen zum *richtigen Termin mit normalem Gewicht* zur Welt. Frühgeburten, unreife, untergewichtige Kinder sind Ausnahmen. Die von ECKLIN und DONALLY berichteten Fälle werden als Frühgeburten bezeichnet; sie hatten aber normales Gewicht und sind reife Kinder gewesen. Daß die Neugeborenenanämie fast ausnahmslos reife kräftige Kinder befällt, spricht entschieden gegen jene Theorie, die eine mangelhafte Dotierung oder Unreife der Blutbildungsorgane als Ursache der Anämie ansieht. Denn dann müßte man doch erwarten, daß die unreifen Frühgeborenen besonders häufig an Neugeborenenanämie erkranken. Selbstverständlich soll nicht

geleugnet werden, daß auch einmal ein Prämaturos an Anaemia neonatorum erkranken kann. Der Fall FOOTE könnte dazu gehören. Ein frühgeborenes Zwillingskind mit 1320 g Geburtsgewicht. Es soll nach der Anamnese schon von der zweiten Woche an blaß gewesen sein. Leider wurde erst im zweiten Monat eine Blutuntersuchung gemacht, die eine hypochrome Anämie nachwies. Ob es sich hier um eine abheilende Neugeborenenanämie oder um eine Frühgeborenenanämie gehandelt hat, ist nicht zu entscheiden.

Die Erwartung, daß man aus Beobachtungen an *Zwillingen* tiefere Einblicke in die Genese der Neugeborenenanämie gewinnen könnte, hat sich nur insoweit erfüllt, als sich daraus eine Bestätigung für die sehr nahen Beziehungen der Anaemia neonatorum zu den Neugeborenen-Erythroblastosen ergeben hat. C. DE LANGE hatte früher einmal eine Beobachtung mitgeteilt, wo von Zwillingkindern eines eine allgemeine Wassersucht, das andere eine schwere Gelbsucht aufwies. BAHRDT berichtete kürzlich über ein Zwillingspaar, wo das eine Kind an Icterus gravis starb, das andere später an Anaemia neonatorum erkrankte. Ein solches Geschehen kann nicht anders erklärt werden, als daß man annimmt, daß beide Feten von derselben Noxe befallen wurden; bei dem einen wirkte sie sich intensiv aus und führte zum Tode unter dem Bild der schweren Gelbsucht; der weniger schwer affizierte Partner überlebte und bot nur die Zeichen einer schweren Anämie.

Geburtstraumen spielen in der Ätiologie keine Rolle und in den allermeisten Fällen wird ausdrücklich die spontane Entbindung hervorgehoben. Nur ausnahmsweise boten die Neugeborenen Zeichen einer Geburtsläsion. Im Falle DONALLY zeigten sich am zweiten und dritten Lebenstag leichte Konvulsionen. HAPP berichtet über einen Säugling, der mittels Zange entbunden wurde und außerdem infolge Nabelschnurumschlingung hochgradig asphyktisch war; Prolongierte künstliche Atmung und sogar eine intrakardiale Injektion von Adrenalin erwies sich als nötig. In beiden Fällen kann die später einsetzende schwere Blutarmut nicht mit dem Geburtstrauma in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden. Der eigenartige Fall GREENTHAL mit der cerebralen Blutung wurde schon an anderer Stelle besprochen.

### III. Klinik.

Die Schilderung des klinischen Bildes ist eigentlich mit der Feststellung erschöpft, daß Haut- und Schleimhäute intensiv blaß sind. Die Anaemia neonatorum ist durch die *Symptomenarmut* ausgezeichnet. Es wirkt erstaunlich, wie eine Anämie mit einer Reduktion der roten Blutkörperchen auf eine Million und darunter so wenig die Funktionen des Organismus alteriert. Die *Geringfügigkeit der Störung des Allgemeinbefindens* ist ein pathognomonisches Zeichen dieses Leidens. Diese wenige Tage alten Säuglinge sind nur sehr blaß, aber sonst nicht krank. Immer wieder wird in den Krankengeschichten hervorgehoben, daß solche Kinder wie Leichen aussehen und dabei sich wie normale Säuglinge benehmen. Sie sind lebhaft, schreien laut, trinken gut, ihr Schlaf ist nicht gestört, Turgor und Tonus sind kaum alteriert. Ein derartiger Kontrast zwischen schwerer Blutarmut und geringer Gesundheitsbeeinträchtigung findet sich bei keiner anderen Anämie in dieser Altersstufe und dadurch unterscheidet sich die idiopathische Anaemia neonatorum von den Blutarmutzuständen nach Melaena, Lues oder Sepsis.

NOLL schildert den klinischen Eindruck sehr anschaulich: Im krassen Gegensatz zu der erschreckenden extremen merkwürdig gelblich-wächsernen Blässe, die der einer Leiche vergleichbar war, standen die kräftigen Herztöne, die normale, gleichmäßige Atmung, das Fehlen jeglicher Anzeichen von Cyanose, der dem Alter entsprechende Turgor und Tonus und endlich das Benehmen des Säuglings, der keinerlei Zeichen des Unbehagens verriet.

Das *Kolorit* wird als wachsartig, marmorweiß, leichenfarbig, weiß wie ein Bettlaken beschrieben. Die Blässe der Schleimhäute kann so hochgradig sein, daß die Grenze zwischen Haut und Schleimhaut an den Lippen verschwindet. Die Durchsichtigkeit der Nägel und Ohren wird besonders hervorgehoben. Die Hautblässe kann aus naheliegenden Gründen in den ersten Lebenstagen maskiert sein. Eine intensive universelle Erythrosis neonatorum wird durch den roten Farbton die Blässe verdecken, der physiologische Icterus neonatorum wird je nach seiner Intensität zitronenfarbige oder rotgelbe Farbtöne hervorrufen. Entwickelt sich die Anaemia neonatorum in Begleitung oder als Folge eines Icterus gravis, dann wird in den ersten Lebenstagen der dunkelgelbe oder gelbbraune Farbton des Ikterus vorherrschen und erst mit seinem Abklingen die fahlgelbe Mischfarbe in Erscheinung treten.

Die wichtige Frage nach dem *Beginn der Neugeborenenanämie* kann nicht exakt beantwortet werden. Der Zeitpunkt des Einsetzens der Blutarmut, also im klinischen Sinne der Moment, wo das Blaßwerden des Kindes erstmalig bemerkt wurde, ist nicht in allen Fällen gleich. Es ist von prinzipieller Bedeutung, daß durch sorgfältige Beobachtung festgestellt wurde, daß in vielen Fällen die Kinder bei der Geburt und in den ersten Lebenstagen absolut nicht anämisch aussahen; ihr Kolorit unterschied sich in keiner Hinsicht von dem gesunder Neugeborener. Dann wurde etwa am 7.—10. Tage von den Eltern oder den Nurses das auffallende Blaßwerden konstatiert und nun ergab die Blutuntersuchung schon recht beträchtliche Reduktion der Werte für Hämoglobin und Erythrocyten. Wir werden auf anderen Stellen noch zu zeigen haben, daß der Moment der klinischen Wahrnehmung des Blaßwerdens durchaus nicht mit dem der Blutuntersuchung übereinstimmt, daß oft einige Tage, ja sogar Wochen, verstreichen, ehe die Anämie durch eine Blutuntersuchung Bestätigung findet. Es sei auf die Tabelle I hingewiesen. ABT und die ABBOTTS haben Tabellen aufgestellt, um statistisch zu ermitteln, an welchem Tage am häufigsten die Anämie beginnt. Soweit solche Zusammenstellungen überhaupt verwertbar sind — stützen sie sich doch z. T. auf Angaben, die nachher, wenn die Anämie schon festgestellt ist, von den besorgten Eltern und Pflegepersonen abgegeben wurde —, fällt der Beginn am häufigsten auf das Ende der 1. Lebenswoche, zwischen 6.—9. Tag. Es gibt wohl eine recht große Anzahl von Beobachtungen, wo die abnorme Blässe unmittelbar post partum oder am ersten Tag dem Geburtshelfer oder den Eltern aufgefallen war, aber nur eine einzige, wo die Anämie durch Blutuntersuchung am ersten Lebenstage bestätigt wurde. Diese wertvolle Beobachtung stammt von SANFORT; eine schwere Anämie am zweiten Tag wurde von YAGUDA festgestellt. Diese Fälle finden im Kapitel Hämatologie ihre Darstellung.

Es scheint, daß der Beginn der Anämie in zweierlei Weise vor sich gehen kann. Ganz ausnahmsweise ist das Angeborensein der Blutarmut klinisch und hämatologisch erwiesen. Bei einer größeren Gruppe kann man frühes Einsetzen

der Anämie annehmen; in der Anamnese wird von auffallender Blässe seit Beginn des Lebens gesprochen. Der erst viele Tage später erhobene Blutbefund ergibt so niedrige Werte, daß man das Einsetzen der Anämie vordatieren muß.

Bei der großen Mehrzahl ist der Beginn der Krankheit scharf markiert: In den ersten Lebenstagen gesunde Neugeborene mit normalem Kolorit; dann setzt eines Tages ein auffallendes Bläßwerden ein; ohne Fieber, ohne Magen-Darmstörungen oder andere Krankheitszeichen, das sich rasch zu den schon geschilderten hohen Graden steigert.

Über das Verschwinden der Blutarmut im Verlauf der Heilung liegen fast keine Mitteilungen vor; eine schnelle Wiederkehr des rosigen Kolorits ist die Ausnahme — meist bleibt der Säugling noch wochenlang recht blaß.

Bei der Schilderung des Exterieurs muß noch erwähnt werden, daß gelegentlich eine gewisse Gedunsenheit, manchmal auch eine geringfügige lokale Ödembildung an Lidern und Scrotum (GELSTON und SAPPINGTON) bemerkt wurde, was man als Rudimente eines Hydrops ansehen konnte. Es sei an dieser Stelle auf die interessanten Beobachtungen SALOMONSENS über „Temporäre Erythroblastose“ hingewiesen. Er fand bei zwei Kindern vorübergehend, während der ersten zwei Tage eine sehr beträchtliche Vermehrung der Erythroblasten im Blute. Diese Kinder waren sonst ganz normal, und entwickelten sich weiter genau so gut wie andere, gesunde Säuglinge; nur während der ersten Tage zeigte die Haut ein gewisses dickes, schwammiges, gedunsenes Aussehen.

*Blutungen* gehören nicht zum Bilde der Neugeborenenanämie. Ihr Erscheinen bedeutet das Einsetzen einer Komplikation. Einzelne Blutflecken als Folge von Geburtstraumen kann man gelegentlich sehen. Ausgesprochen hämorrhagische Diathese gehört nicht zur idiopathischen Neugeborenenanämie, sondern ist das Kennzeichen der Anämie septischer oder luischer Genese. (Die Fälle SAXLS.)

Die sichtbaren *Schleimhäute* im Mund, Rachen, Bindehaut zeigen außer intensiver Blässe keinerlei Veränderungen.

Die *Lymphdrüsen* sind nicht vergrößert. In einer Beobachtung von ÁKKERRÉN fanden sich kleine Drüsenschwellungen am Halse. Hier bestand aber vielleicht eine chronische Infektion.

Am *Skelet* fanden sich niemals Zeichen von Lues oder Rachitis.

*Atmungsorgane*. Immer war der Befund normal; auch Veränderungen an dem *Thymus* wurden nicht gefunden. Die bei tödlich endenden Fällen beobachteten Bronchopneumonien waren terminale Komplikationen.

*Zirkulationsorgane*. Recht häufig wurde bei schweren Formen eine Herzverbreiterung nachgewiesen, gelegentlich wurden auch systolische Geräusche gehört. Alle diese Veränderungen schwanden mit der Abheilung vollständig.

*Fieber* gehört absolut nicht zum Bild der Neugeborenenanämie. Wenn ein solches auftritt, bedeutet es ein Durstfieber oder kündigt das Einsetzen einer Komplikation an.

Die Befunde am *Abdomen* sind durch das Verhalten der *Leber* und *Milz* bedingt. Eine Vergrößerung dieser Organe tritt aber bei der Neugeborenenanämie niemals besonders in den Vordergrund. Das unterscheidet sie auffallend von den Erythroblastosen; beim Hydrops universalis congenitus und beim Icterus gravis familiaris sind mächtige Schwellungen dieser Organe obligate Symptome. Das Verhalten der *Leber* ist so wenig auffallend, daß in vielen

Krankengeschichten ihrer gar nicht Erwähnung getan wird; gelegentlich überschreitet sie um ein bis drei Finger den Rippenbogen. Nur in wenigen Ausnahmefällen war sie sehr groß, glatt und derb und dann immer begleitet von einer noch beträchtlicheren Milzschwellung und starker Bluterthroblastose. Das waren jene Formen, die „*Anaemia pseudoleucaemica neonatorum*“ oder „*Ecklin-Typus*“ benannt wurden (ECKLIN, MANNHEIMER, NOLL u. a.). Das gleiche, wechselnde Verhalten zeigt die Milz; von ausdrücklich betontem Fehlen jeder Vergrößerung (ÅKERÉN, BONAR, CANINO, NORDBLÖD, STRANSKY) bis zu sehr großen Tumoren (ECKLIN, HOTZ, MANNHEIMER, YAGUDA) gibt es alle möglichen Varianten.

Trotz der Schwere der Anämie können Symptome von seiten des *Magen-darmkanales* vollständig fehlen, was bei der großen Empfindlichkeit dieses Organsystems in den ersten Lebenstagen erstaunlich ist. Diese tiefblassen Säuglinge nehmen mit bestem Appetit ihre Nahrung und haben normale Stuhlentleerungen. Einzelne Beobachtungen liegen vor, wo Zeichen einer gestörten Verdauungsfunktion frühzeitig in Erscheinung traten. So wird von DIAMOND und Mitarbeitern, von YAGUDA und anderen berichtet, daß mit Verschlechterung der Anämie heftiges, wiederholtes Erbrechen auftrat. HUENEKENS hat den Magensaft untersucht und ein Fehlen von freier Salzsäure festgestellt.

Verläuft eine Neugeborenenanämie protrahiert, so kann sich selbstverständlich auch einmal ein schwererer Nährschaden entwickeln (HUENEKENS, ÅKERÉN). Davon ist dann die Gewichtskurve abhängig. Im allgemeinen aber kann man sagen, daß diese schweranämischen Kinder auffallend gut zunehmen; das zeigen die Kurven in allen Fällen von PASACHOFF und WILSON. Der *Stuhl* ist, soweit überhaupt Angaben vorliegen, normal befunden worden; Blut fehlte, Gallenfarbstoff war vorhanden, Urobilinogen nicht vorhanden. Daß am *Nabelstrang* nichts Abnormes zu finden ist, wird von einigen Autoren ausdrücklich hervorgehoben. Auch der *Harn* zeigt normales Verhalten: kein Eiweiß, kein Gallenfarbstoff, keine abnormen Mengen von Urobilin und Urobilinogen.

Das *Nervensystem* bleibt immer unbeteiligt im Gegensatz zum Icterus gravis, wo ein frühzeitiges Einsetzen von Bewußtseinsstörungen, Zuckungen, oder allgemeine Krämpfe sehr häufig vorkommt. In allen Fällen von Neugeborenenanämie, wo daraufhin untersucht wurde, erwiesen sich die Reflexe, der Augenhintergrund, die Sinnesorgane als normal. Es gibt einige wenige Beobachtungen, wo die Kinder zur Zeit der Höhe der Anämie schläfrig oder etwas apathisch waren; andere berichten über vorübergehende cerebrale Reizerscheinungen, Zuckungen in den Extremitäten usw. in den ersten Lebenstagen. Das waren vorübergehende Folgen von Geburtstraumen und hatten mit der Anämie nichts zu tun. Der Fall GREENTHAL mit intrakranieller Hämorrhagie nimmt eine Sonderstellung ein.

Die Frage, ob und inwieweit eine *Gelbsucht* einen Teil des Symptomenbildes der Neugeborenenanämie bildet, ist nicht leicht zu beantworten. Gehören doch ikterische Zustände verschiedenster Ätiologie zu den häufigsten Erscheinungen in den ersten Lebenstagen. Selbstverständlich wird der leichte, vorübergehende physiologische Ikterus bei anämischen Kindern genau so oft vorkommen wie bei nichtanämischen Säuglingen. Die von einigen Autoren aufgestellte Statistik über Gelbsucht bei Neugeborenenanämie kann nichts Entscheidendes bringen. Auf Grund des Schrifttums kann man verschiedene Typen unterscheiden.

Es gibt Fälle von Neugeborenenanämie, wo während des ganzen Verlaufes niemals auch nur eine Spur von Gelbsucht sich gezeigt hat (PASACHOFF und WILSON, DONALLY, ABT, BONAR, GELSTON und SAPPINGTON, MANNHEIMER u. a.). Weiters eine sehr große Gruppe von Fällen, wo eine mäßige Gelbsucht in den ersten Lebenstagen auftrat, die sich durch das späte Einsetzen, die geringe Intensität, das rasche Schwinden und die fehlende Beeinträchtigung des Befindens als physiologische Neugeborenenengelbsucht qualifizierte. Schließlich gibt es eine sehr kleine Anzahl von Fällen, wo die Gelbsucht schon im Moment der Geburt vorhanden war oder in den allerersten Lebensstunden in Erscheinung trat. Hier war das Allgemeinbefinden schwerer alteriert, Leber und Milz beträchtlicher geschwollen, im Blut meist schwerere Anämie und starke Erythroblastose. Das sind die Fälle, die dem Icterus gravis familiaris nahestehen (ECKLIN, SÜSSTRUNK, SCHLEUSSING u. a.). Schließlich gibt es noch eine große Anzahl von Gelbsuchtsformen in den ersten Lebenstagen, wo sich schwerer Ikterus mit angeborener Anämie verbindet, mit oder ohne Erythroblastose verlaufen kann, aber nicht idiopathisch, sondern durch Lues, Sepsis usw. bedingt ist. Auf diesen Icterus gravis infectiosus und ähnliche Zustände werden wir im Kapitel „Diagnose“ zu sprechen kommen.

Der *Verlauf und die Dauer* der Neugeborenenanämie sind ganz verschieden. Sie sind abhängig von dem Tiefpunkt, zu dem die Anämie absinkt, von der Konstitution des Kindes, der Reparationsfähigkeit der blutbereitenden Organe und schließlich auch von der Intensität der therapeutischen Maßnahmen. Nur der Beginn der Anaemia neonatorum ist genau fixierbar; nicht so ihr Ende. Der gewöhnliche Verlauf ist der, daß die Blässe parallel mit der Verschlechterung des Blutbefundes zunimmt und etwa in der zweiten Woche den Höhepunkt erreicht. Nun erfolgt der Umschwung; mit dem Ansteigen der Erythrocytenzahl schwindet die Blässe, die Kinder nehmen an Gewicht zu und es stellt sich allmählich vollständige Heilung ein. Das Tempo ist freilich sehr verschieden. Manchmal dauert es einige Wochen, manchmal mehrere Monate, bis das Kind klinisch und hämatologisch genesen ist. Ein genauer Termin kann schon deshalb nicht angegeben werden, weil sehr oft mit dem Einsetzen der Besserung weitere Blutuntersuchungen unterlassen werden. Daß schließlich die Kinder ganz normal werden und normal bleiben, ist durch Nachuntersuchungen erwiesen. Nach Abheilung der Anämie bleibt keinerlei Anämiebereitschaft zurück. Auch zeigt sich keinerlei schädliche Einwirkung auf Wachstum und Entwicklung. Schließlich verdient auch der Umstand hervorgehoben zu werden, daß diese jungen Säuglinge durch die schweren Anämien in ihrer *Immunitätslage* nicht gestört sind; sie vertragen, wie aus den Krankengeschichten zu ersehen ist, interkurrente Infekte und Operationen (NOLL) erstaunlich gut.

#### IV. Hämatologie.

*Es gibt keinen für die Neugeborenenanämie typischen Blutbefund.* Bei dieser Krankheit ist an den roten Blutkörperchen keinerlei charakteristische Veränderung zu finden, wie wir solche bei anderen primären Anämien kennen: Megalocyten, Sichelzellen, Kugelzellen u. a. Dazu kommt noch ein Moment, das die Deutung und Verwertung der Blutbilder erschwert; die Anaemia neonatorum spielt sich in der Periode der größten Umwälzungen der hämatopoetischen Organe ab; die Konstanz der morphologischen Zusammensetzung

des Blutes, die Isomorphie, an der der Organismus im späteren Leben so energisch festhält, ist noch nicht erreicht. Das Blutbild ändert sich — im wörtlichen Sinne — von Tag zu Tag. Die Polyglobulie des ersten Lebenstages wird rasch abgebaut, die Normoblastose, die in den ersten zwei bis drei Tagen dem Blut ein besonderes Gepräge verliehen hat, schwindet, die Polynukleose schlägt in die Säuglingslymphocytose um. Diese großen Umwälzungen erfolgen in den ersten zwei Lebenswochen, in einer Epoche, wo einerseits an die Blut-aufbau- und Blutabbauorgane ganz außerordentliche Ansprüche gestellt werden und andererseits diese noch unreif, labil in ihrer Funktion sind. In dieser stürmischen Umbauperiode setzt nun die Anämie ein. Blutbefunde in den ersten Lebenswochen sind das Resultat des Wechselspieles vieler, in ihrer Wirksamkeit nicht leicht übersehbarer Faktoren.

Es ist ferner in Berücksichtigung zu ziehen, daß die Anaemia neonatorum ein „akutes“ Leiden ist, dessen erste Periode, vom Beginn bis zum Gipfelpunkt der Anämie, sehr rasch abläuft, so daß innerhalb weniger Stunden oder Tage die Werte für Hämoglobin und Erythrocyten auf einen bedrohlich niedrigen Stand abstürzen. Der Zufall der Wahl des Termines zur Untersuchung spielt eine wichtige Rolle. Wird so ein blasser Säugling in den allerersten Lebenstagen untersucht, so kann man auf eine recht beträchtliche Erythroblastose stoßen; daraus wird man auf eine tiefgreifende Alteration der Blutbildung schließen und schlimmen Ausgang befürchten. Würde aber aus irgendeinem Grund dasselbe Kind erst 8 Tage später zur Untersuchung kommen, dann wird das Fehlen von Normoblasten und von anderen Reparationszeichen zur Annahme eines aplastischen Anämietypus Anlaß geben.

Es wäre denkbar, daß wohl nicht einzelne Blutbilder, aber *Blutkurven* einen gesetzmäßigen Ablauf und damit etwas für die Neugeborenenanämie Kennzeichnendes ergeben. Solche Untersuchungen, vom ersten Lebenstag an durch längere Zeit fortgesetzt, liegen nur in sehr geringer Anzahl vor. Nur im Beginne der Krankheit, im Stadium der bedrohlichen Anämie, werden regelmäßig Blutbefunde erhoben; mit der Wendung zum Besseren werden die Untersuchungen meist eingestellt.

Zum Verständnis des Wesens der Neugeborenenanämie würden Blutbefunde aus der frühesten Epoche viel beitragen können. Gerade aus dieser Periode sind die Nachrichten am spärlichsten und über den Beginn der Neugeborenenanämie sind wir hämatologisch nur ungenügend informiert. Es ergab sich schon mehrmals ein Anlaß, auf die merkwürdige Tatsache hinzuweisen, daß zwischen dem Zeitpunkt der klinisch konstatierten Blässe und der Bestätigung der Anämie durch hämatologische Investigation ein beträchtliches Intervall besteht; daß eine von Tag zu Tag sich steigernde Blässe Arzt und Eltern nicht Anlaß zu Besorgnis gab. Nachstehende Tabelle illustriert aufs deutlichste die Differenz zwischen dem Moment der klinischen Feststellung der Blässe und der ersten Blutuntersuchung. Manchmal waren es nur ein paar Tage, zuweilen aber auch 2—3 Wochen und mehr.

In den Anamnesen wird sehr oft der erste Lebenstag als Beginn der Anämie angegeben; das bezieht sich auf die klinisch nachweisbare Blässe; über die hämatologischen Veränderungen im Beginne der Neugeborenenanämie wissen wir nicht viel; denn fast niemals wurde gleich nach der Geburt oder in den ersten Lebensstunden eine Blutuntersuchung vorgenommen. Jene wenigen

Tabelle 1. Zeitunterschied zwischen klinischem Beginn der Anämie und Verifizierung durch Blutuntersuchung.

Autor	Anämie klinisch Tag	1. Blutbefund Tag	Ikterus	Erythroblasten	Hämoglobin in Prozent	Erythrocyten in Tausenden
GELSTONE und SAPPINGTON . . .	Geburt	7	+	—	42	2300
McNIEL . . . . .	„	14	+	±	30	1070
STRANSKY . . . . .	„	17	Ø	+	23	1080
GREGORY . . . . .	„	17	++	++	30	1605
PASACHOFF und WILSON . . . . .	„	20	Ø	Ø	72	2950
HUENEKENS . . . . .	„	27	Ø	++	42	1380
DE LANGE . . . . .	„	45	Ø	+	45	2460
DIAMOND und Mitarbeiter . . . . .	1	17	Ø	selten	28	1230
DIAMOND und Mitarbeiter . . . . .	1	18	+	wenig	15	650
CANINO . . . . .	3	12	±	++	45	2500
BONAR . . . . .	3	13	Ø	wenig	31	1200
SMITH . . . . .	5	10	+	++	18	800
MACKAY und O'FLYNN . . . . .	5	17	++	+	20	1069
ÅKERRÉN . . . . .	11	31	++	++	30	1116

Fälle, wo eine frühzeitige hämatologische Bestätigung der Anämie vorliegt, verdienen besondere Erwähnung.

Die wertvollste Beobachtung stammt von SANFORD. Hier wurde 1 Stunde post partum das Blut untersucht und zeigte bereits sehr deutliche Anämie: 48% Hämoglobin, 2500000 Erythrocyten, 68000 Leukocyten und Erythroblasten. 3 Wochen später hat das Kind 80% Farbstoff, 3720000 rote und 9200 weiße Blutkörperchen; die kernhaltigen Roten waren nach 48 Stunden geschwunden. Dieser Fall zeigt alle für die Neugeborenenanämie typischen Merkmale: Im klinischen Bild die Symptomenarmut; nur Blässe bei ungestörtem Befinden. Im Blute ein hoher Färbeindex und das Fehlen irgendwelcher Zeichen von Destruktion an den Erythrocyten. Schließlich die Heilungstendenz; die Anämie schwand ohne jeglichen therapeutischen Eingriff.

Eine ähnliche Beobachtung hat YAGUDA mitgeteilt. Die Blässe war schon dem Geburtshelfer aufgefallen. Die am 2. Lebenstage vorgenommene Blutuntersuchung ergab bereits eine recht schwere Anämie: 39% Hämoglobin, 1690000 Erythrocyten mit viel Erythroblasten.

In diesen beiden Fällen war die Blutarmut schon so frühzeitig zu hohen Graden entwickelt, daß die anämisierende Noxe unbedingt schon im pränatalen Leben eingewirkt haben muß.

Anders liegen die Verhältnisse in den zwei nachfolgend zu schildernden Fällen, wo die Blutuntersuchung unmittelbar post partum wohl keine ausgesprochene Anämie, aber doch eine gewisse Alteration des Blutes zeigte.

BONAR und SMITH. In einer Familie war schon einmal eine schwere Anämie bei einem Neugeborenen vorgekommen. Dies gab Anlaß zu besonders sorgfältiger Überwachung und zu Vornahme einer Blutuntersuchung am 1. Lebenstage. Das Kind war klinisch ganz normal und zeigte ein rosiges Kolorit. Die Blutzusammensetzung: 90% Hämoglobin und 4460000 Erythrocyten, entspricht aber nicht ganz der Norm, da am 1. Lebenstage höhere Zahlen das Normale sind. Das Kind blieb bis zum 10. Tage vollständig gesund. Jetzt setzte plötzlich ein Bläßwerden ein und die Untersuchung ergab eine Verminderung der roten Blutkörperchen auf 2240000.

Fast gleichlautend ist eine Beobachtung von K. H. ABBOTT und F. F. ABBOTT. Auch hier hatte die Mutter schon einmal ein anämisches Kind geboren, und aus Sorge vor der Wiederkehr dieses Ereignisses wurde das Blut des Neugeborenen, der rosig und frisch war, am 1. Tage untersucht und ergab eine mäßige aber deutliche Reduktion der Werte: 82% Farb-

stoff, 4136000 Zellen. Bis zum Ende der 2. Woche gedieh das Kind normal; dann fiel ein Blaßwerden auf, und nun ergab die Untersuchung 55% Hämoglobin und 2656000 rote Blutzellen.

Beide Fälle weisen einen bedauerlichen Mangel auf: es fehlen Blutuntersuchungen aus dem Intervall zwischen dem 1. und 10. bzw. 16. Tag. Es kann daher nichts über Art und Tempo der Entwicklung der Anämie ausgesagt werden. Gerade das wäre sehr wichtig zu erfahren, wie das Absinken von 4 auf  $2\frac{1}{2}$  Millionen Erythrocyten vor sich gegangen ist. Aus manchen Beobachtungen gewinnt man den Eindruck, daß das Tempo der Entwicklung der Anämie ganz außerordentlich schnell ist. Im klinischen Bilde wird der rasche Übergang von rosigem Kolorit zu wachsblicher Verfärbung öfters als typisch für die Neugeborenenanämie hervorgehoben. Weniger bekannt und gewürdigt sind die hämatologischen Veränderungen: auch hier gibt es einige Fälle, wo in rapidem Tempo die Werte für Zellen und Farbstoff vom Normalen zu katastrophaler Tiefe abstürzten.

PRITCHARD und SMITH. Ein kräftiges, gesundes Kind wird am 7. Tag ohne erkennbaren Grund tiefblaß; die Untersuchung zeigt eine bedrohliche Verarmung des Blutes an Farbstoff und Zellen: 10% Hämoglobin, 750000 rote Blutkörperchen! Ein derartig rapides Verschwinden erscheint unverständlich, da keiner der bekannten Anlässe vorgelegen war. Ein solches „ohne Blut sein“ — eine Anämie im ursprünglichen Wortsinn von *ἀν αίμα* — gibt es nur unmittelbar nach einer schweren Hämorrhagie, ehe Flüssigkeitsersatz stattgefunden und die Reparation eingesetzt hat; auch nach einer akutesten hämolytischen Blutzerstörung wäre eine solche „Anämie“ möglich. Die Autoren nehmen zur Erklärung eine Blutung in ein inneres Organ an — sie denken an die Nebennieren, zumal da ein Geburtstrauma stattgefunden hatte. Ein Beweis hierfür konnte nicht gebracht werden, denn fast ebenso schnell, als sie gekommen war, verschwand die Anämie und das Kind genas. Am 35. Lebenstage hatte es bereits 60% Hämoglobin und 4200000 Erythrocyten.

Leider erfahren wir nicht, in welcher Weise die Blutneubildung vor sich gegangen war.

Weitgehende Ähnlichkeit mit dieser Beobachtung zeigt der Fall GREENTHAL, über den wir schon im einleitenden Kapitel berichtet hatten. Hier war die innere Blutung als Folge eines Geburtstraumas erwiesen; die Lumbalpunktion ergab hämorrhagischen Liquor. Am 2. Lebenstage hatte das Kind 48% Hämoglobin und 1780000 rote Blutkörperchen. Auch hier wieder das erstaunliche Ereignis, daß 48 Stunden später mit dem Schwinden der Hirndruckerscheinungen das Blutbild normal geworden, die schwere Anämie gänzlich verschwunden war: 80% Hämoglobin und 4180000 Erythrocyten. Ist das Entstehen einer schweren Anämie im Verlaufe von 2 Tagen schon sehr merkwürdig, so ist die Abheilung innerhalb von 48 Stunden ganz ohne jede Analogie und widerspricht jeder hämatologischen Erfahrung. Keine noch so intensive Blutkrise kann in 2 Tagen die Zahl der roten Blutkörperchen von  $1\frac{3}{4}$  Millionen auf über 4 Millionen erhöhen. Aber von einer krisenhaften Blutveränderung wird gar nichts berichtet, und wir können nicht annehmen, daß dem Autor eine solche entgangen wäre. Ich glaube, derartige Fälle können nur durch die Annahme einer plötzlich einsetzenden, aber vorübergehenden *Drosselung der Ausschwemmung von roten Blutkörperchen* aus dem Marke infolge irgendeiner Shockwirkung verstanden werden.

In den anderen Fällen von Geburtsläsionen sehen wir keinen Zusammenhang zwischen diesen und der nachfolgenden Anämie. HAPP berichtet über ein Kind, das ein sehr schweres Geburtstrauma erlitten hatte; lang dauernde

Asphyxie infolge Nabelschnurumschlingung. Nach Erholung von dem Geburtsschock war das Kind ganz wohl und gedieh vollständig normal bis zum 13. Tag. Dann erst wurde es auffallend blaß, und nun wurde eine hochgradige Anämie festgestellt: 40% Hämoglobin und 1088000 rote Blutkörperchen.

Im nachfolgenden sollen einige Fälle zitiert werden, wo von den Autoren das grundlose, *plötzliche Einsetzen der Anämie* ausdrücklich hervorgehoben und die Blutarmut bald darauf hämatologisch bestätigt wurde.

ABT. Normale Geburt, rosiges Kolorit, Wohlbefinden, kein Ikterus. Plötzlich am 8. Tage bemerkt die Nurse das Erblichen des Kindes, das am folgenden Tage schon so weiß aussieht, wie ein Bettlaken. Die Blutuntersuchung ergab hochgradige Anämie: 24% Hämoglobin und 1270000 Erythrocyten.

CREVELD und HEYBROEK. Bei der Geburt normales Kolorit. Am 14. Tag ohne jede Ursache, ohne vorausgegangenen Ikterus, Blutung oder Infektion tiefe Blässe. Am 18. Tag 28% Hämoglobin und 1100000 rote Blutzellen.

DONNALLY. Bis zum 11. Lebenstag ist das Kind ganz gesund. Dann plötzliches Bläßwerden und schon erschreckende Anämie: 20% Farbstoff und 918000 Zellen.

Die Plötzlichkeit des Einsetzens erinnert an die hämolytischen Krisen bei der Kugelzellenkrankheit. Der von H. MACKAY und O'FLYNN beschriebene Fall dürfte in diese Gruppe gehören. S. S. 659.

Bei der „*Anaemia posticterica*“ ist der Termin des Einsetzens bzw. des Wahrgekommenwerdens der Anämie wechselnd. Es gibt Fälle, wo schon im Momente der Geburt eine sehr schwere Anämie vorlag.

Beispiele: BUHRMANN und SANFORD. 5 Stunden post partum 50% Hämoglobin, 2950000 Erythrocyten mit 213300 Erythroblasten. In einem 2. Falle gleichfalls 5 Stunden nach der Geburt 47% Farbstoff, 1500000 rote Zellen und 135000 Kernhaltige. DIAMOND, BLAKFAN und BATY. 10 Stunden post partum 48% Hämoglobin, 1790000 Erythrocyten und 61000 Erythroblasten.

Das andere Extrem sind die Fälle, wo der gleich nach der Geburt einsetzende Ikterus gravis nicht von Anämie in den ersten Lebenstagen begleitet war (ALTZITZOGLU, BERNHEIM-KARRER, GREENWALD und MESSER, YLLPÖ).

Aber in der Mehrzahl der Fälle entwickelt sich die Blutarmut im Laufe der 1. oder 2. Lebenswoche zum gleichen Termin, wie bei der „reinen“ Neugeborenenanämie.

Ehe wir in die detaillierte Besprechung der Blutveränderung eingehen, sollen die Besonderheiten des roten Blutbildes in den ersten Lebenstagen kurz rekapituliert werden.

Ein charakteristisches Zeichen ist die „*Polyglobulie*“: Die Zahl der roten Blutkörperchen beträgt 5—6 Millionen, der Durchschnittswert  $5\frac{1}{2}$  Millionen am 1. Lebenstage. Vom 3. Lebenstag an allmähliches Absinken. Der *Hämoglobingehalt* ist entsprechend zwischen 120% und 160%, mittlere Menge 130%; Heruntergehen dieser Werte parallel mit denen der Erythrocyten. Die roten Blutkörperchen sind um etwa 20% farbstoffreicher. Die roten Blutzellen zeigen in den ersten Lebenstagen noch die „*embryonale Makrocytose*“; der mittlere Durchmesser beträgt  $8,5 \mu$ .

*Erythroblasten* finden sich am 1. Tag bei fast allen Neugeborenen. Der Durchschnittswert beträgt nach den Untersuchungen von ALTZITZOGLU  $0,09 \frac{0}{100}$ , das ergibt bei der Annahme 5500000 Erythrocyten etwa 500 im Kubikmillimeter und stimmt mit den von LIPPMANN gefundenen Werten überein. Letzterer fand:

$\frac{1}{2}$ Stunde	nach der Geburt	523	Normoblasten, d. i.	$0,1 \frac{0}{100}$
6 Stunden	„ „ „	469	„ „	$0,08 \frac{0}{100}$
12	„ „ „	277	„ „	$0,05 \frac{0}{100}$
24	„ „ „	129	„ „	$0,022 \frac{0}{100}$
36	„ „ „	39	„ „	$0,007 \frac{0}{100}$
48	„ „ „	26	„ „	$0,004 \frac{0}{100}$

wurden kurze Zeit vor dem Tode gezählt. Von den 12 angeführten Fällen starben nur drei, alle übrigen erholten sich restlos. Derartig niedrige Zahlen kennt man im späteren Leben nur bei schwerster perniziöser Anämie oder unmittelbar nach hochgradigem Blutverlust, hämolytischen Krisen usw. Daß eine so hochgradige Verarmung an Zellen und Farbstoff so gut vertragen wird, widerspricht der Lehre, daß sehr junge Kinder Blutverluste besonders schlecht vertragen.

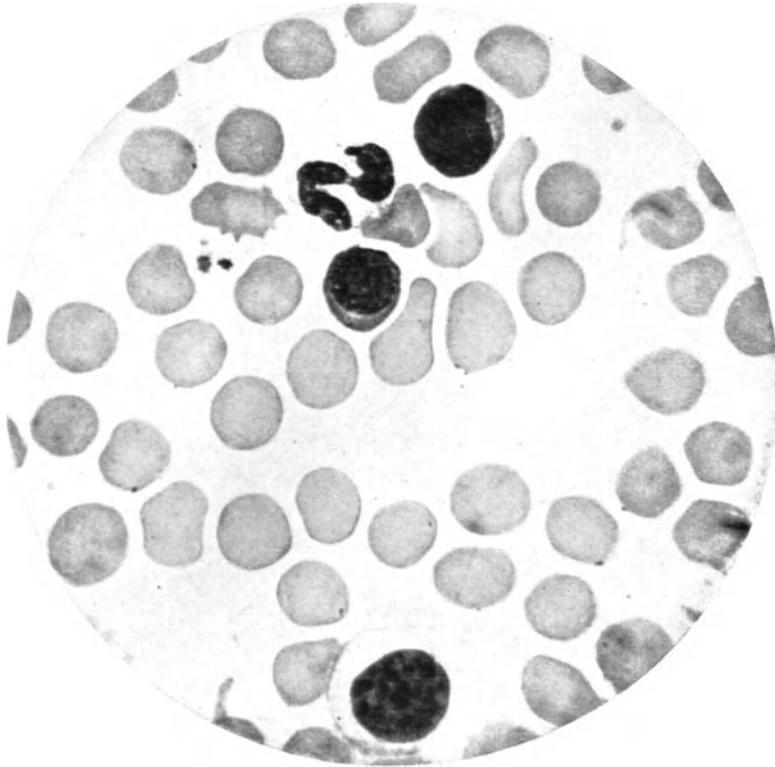


Abb. 1. Blood smear showing the erythrocytes, well formed despite the extremely severe anemia; in the center, a normoblast; adjacent a polymorphonuclear and a lymphocyte; below, an immature white cell. (Nach PASACHOFF and WILSON.)

Berechnen wir uns den *Färbeindex*, so ergibt sich ein für die Krankheit sehr charakteristisches Verhalten. *Der Färbeindex ist im Beginne und bis zur Höhe der Anämie sehr hoch, meist über 1.* Diese Tatsache wird von den meisten Autoren ohne Kommentar angeführt, wurde bisher niemals besonders gewertet. ABBOTTS finden den Färbeindex *22mal über 1, und nur 6mal unter 1.* Aus allen, in dieser Arbeit mitgeteilten Krankengeschichten und Tabellen kann dieses Verhalten konstatiert werden. Auf einige ganz exzessiv hohe Werte sei besonders hingewiesen. HAPP fand bei der ersten Untersuchung 40/21, einen Färbeindex von fast 2! Vielleicht liegt hier ein Druckfehler vor, denn 2 Tage später ist das Verhältnis 33/32, das ist 1. In 2 Fällen von BONAR wurde ein Färbeindex von 1,3, bzw. 1,4 gefunden. HUENEKENS konstatierte noch am 27. Lebenstag

Diese Tabelle sagt aus, daß die Erythroblastose nur kurze Zeit nach der Geburt und noch am ersten Lebenstage als physiologische Erscheinung anzusehen ist. Ihre Zahl nimmt vom Momente der Geburt an von Stunde zu Stunde ab; vom 3. Tage an kommen Normoblasten nur mehr in einzelnen Exemplaren vor. Diese Normalzahlen muß man sich vor Augen halten, um Blutveränderungen in den ersten Lebenstagen richtig bewerten zu können.

*Das rote Blutbild.* Die Neugeborenenanämie ist *stets eine schwere Blutarmut*, die Reduktion an Zellen und Farbstoff ist immer sehr beträchtlich. Das ganze Schrifttum kennt keinen Fall von mehr als 3 Millionen roten Blutkörperchen auf der Höhe der Krankheit. Es gibt sehr schwere und auch etwas mildere Typen, es gibt aber keine ganz leichten Varianten, zumindest sind solche bisher nicht beschrieben worden. Einige Tabellen sollen dieses Verhalten illustrieren. Der Wert solcher Zusammenstellungen wird freilich dadurch sehr beeinträchtigt, daß Blutbefunde aus allen möglichen Stadien zusammengefaßt wurden. Die Tabelle von ABBOTT bringt eine Übersicht über 40 Fälle aus der Literatur.

Tabelle 2. Tabellen aus der Arbeit von ABBOTT.

I		II		III	
Erythrocyten in Millionen bis	Fälle	Hämoglobin in % bis	Fälle	Leukocyten in Tausenden bis	Fälle
2,0	13	40—50	10	90—100	1
1,5—2,0	4	30—40	12	70— 80	1
1,0—1,5	13	20—30	10	60— 70	1
0,5—1,0	9	10—20	6	45— 70	1
0,4—0,5	2	0—10	1	30— 40	1
				20— 30	8
				10—20	19
				5— 10	5
				2— 5	1
				(2600)	

11mal war die Zahl der Erythrocyten unter 1 Million, 17mal zwischen 1 und 2 Millionen. Entsprechend waren die Prozentzahlen für Hämoglobin 7mal unter 20%, 10mal zwischen 20 und 30%, und niemals über 50%. Wie hochgradig die Reduktion der roten Blutzellen und des Farbstoffes werden kann,

Tabelle 3. Zusammenstellung der schwersten Fälle von Neugeborenenanämie Hämoglobingehalt unter 20%, Erythrocytenzahl unter 1 Million.

Autor	Alter in Tagen	Hämoglobin in %	Erythrocyten	Erythroblasten
MADON . . . . .	4	14	650000	viel
PASACHOFF und WILSON. . . . .	5	8	390000	fast keine
			416000	
PARSONS und Mitarbeiter . . . . .	6	unter 20	320000	wenig
ABBOTTS . . . . .	8	17	744000	wenig
PRITCHARD und SMITH. . . . .	10	10	750000	keine
SMITH . . . . .	10	18	800000	massenhaft
DIAMOND und Mitarbeiter . . . . .	10	unter 20	900000	0
DONNALLY . . . . .	12	20	918000	wenig
MANNHEIMER . . . . .	14	10	800000	viel
SIDBURY . . . . .	14	10	800000	0
DIAMOND, BLACKFAN und BATY . . . . .	17	10	650000	wenig
DIAMOND, BLACKFAN und BATY . . . . .	18	18	900000	selten

zeigt Tabelle 3, wo 12 Fälle aus dem Schrifttum zusammengestellt wurden, bei denen die Erythrocytenzahl unter 1 Million und der Hämoglobinwert unter 20% blieben. Die niedrigsten Zahlen gab es in den Fällen von PARSONS und von PASACHOFF und WILSON 320000 bzw. 390000 Erythrocyten. Diese Werte

42/28, das ist 1,5! Dieser Autor führt den hohen Wert auf eine infolge Darmstörung eingetretene Bluteindickung zurück. Der hohe *Färbeindex* bedeutet, daß die einzelne rote Blutzelle überreichlich mit Hämoglobin dotiert ist. „*Die Neugeborenenanämie ist eine hyperchrome Anämie*“. Im Verlaufe der Erkrankung sinkt allmählich der *Färbeindex* und zwar in dem Maße, als während der Reparation junge hämoglobinarmer Zellen in die Zirkulation gelangen; *im Heilungsstadium wird die Neugeborenenanämie hypochrom*.

Ganz besonders wichtige Merkmale, die zum Verständnis des Wesens der Neugeborenenanämie von größter Bedeutung sind, gewinnt man aus der Beobachtung der Größe, Form und Färbbarkeit der roten Blutkörperchen. Wieder sind es merkwürdigerweise negative Momente. Es ist *das Fehlen von irgendwie nennenswerten Strukturveränderungen der Zellen*. Solche durfte man selbstverständlich bei einer schweren Blutarmut erwarten. Namentlich im Kindesalter sind wir gewohnt, bei anämischen Zuständen mehr oder weniger hochgradige Anisocytose, Poikilocytose, Polychromasie usw. zu sehen. Bei der idiopathischen *Anaemia neonatorum* fehlt diese und *bis zur Höhe der Krankheit gibt es keine auffallende Aniso- und Poikilocytose*. Das ist natürlich nicht so zu verstehen, als ob alle Zellen gleich groß und gleich gut gefärbt wären. Größen-, Form- und Färbungsdifferenzen kommen selbstverständlich vor, aber nicht nennenswert mehr, als es der Variationsbreite bei Normalen entspricht. Es ist erstaunlich, daß dieses auffallende Verhalten bisher so wenig Beachtung gefunden hat. In vielen Krankheitsgeschichten begnügen sich die Autoren mit quantitativen Angaben; wenn über Aniso- und Poikilocytose berichtet wird, heißt es, sie sei leicht, geringfügig, unscheinbar gewesen. Unter den wenigen Autoren, denen der Kontrast zwischen quantitativ hochgradiger Anämie und qualitativ geringfügiger Veränderung aufgefallen war, gehören PASACHOFF und WILSON. In ihrem Fall, der die niedrigsten Werte aufwies, die jemals bekannt geworden sind — 8% Hämoglobin, 390000 Erythrocyten —, schreiben sie ausdrücklich, daß die Erythrocyten wohlgeformt waren, trotz der extrem schweren Anämie. „*Erythrocytes, well formed despite the extremely severe anaemia.*“ Besser als jede Beschreibung zeigt dies vorstehende Abbildung.

Daß dies nicht ein einmaliges Ereignis ist, beweisen die Abbildungen bei Neugeborenenerythroblastosen, die von Anämie begleitet waren. Man betrachte die schöne farbige Abbildung aus der Arbeit von DIAMOND, BLACKFAN und BATY, das Blutbild von einem Icterus gravis. 10 Stunden nach der Geburt hochgradige Erythroblastose und Leukoblastose; ein Bild, das Leukämie erinnert. Dabei alle roten Blutkörperchen gut geformt, eine Makrocytose *ohne Poikilocytose*. Gleichfalls normale Erythrocyten zeigt die Abbildung in der Arbeit von SALOMONSEN: ein Hydrops universalis mit über 60000 kernhaltigen roten Blutkörperchen im Kubikmillimeter.

Bei der Bedeutung dieses Problemes schien es mir notwendig, mich durch das Studium von Blutpräparaten von dem Verhalten der Zellen zu informieren. Durch die besondere Freundlichkeit einiger Kollegen, die mir Ausstriche zur Verfügung stellten, ist mir dies möglich geworden. Ich möchte ihnen allen auch an dieser Stelle meinen besten Dank sagen: BERNHEIM-KARRER (Zürich), COOLEY (Detroit), CORNELIA DE LANGE (Amsterdam), PÉHU (Lyon) und SALOMONSEN (Oslo). Das Studium dieser Präparate ergab bei allen denselben eindeutigen Befund: *Eine erstaunliche Differenz zwischen der Schwere der Anämie*

und der Geringfügigkeit der Alteration der Erythrocyten. Die roten Blutkörperchen sind normal große, normal gefärbte und geformte Elemente. Darin sehe ich einen prinzipiellen Unterschied, eine unüberbrückbare Kluft, die die Anaemia erythroblastica der älteren Kinder von der Erythroblastosis neonatorum in ihrer verschiedenen Erscheinungsform trennt. Es sei auf die farbige Abbildung im Band 50 der Ergebnisse S. 590 hingewiesen, wo die Blutveränderungen bei der COOLEYSchen Erythroblastenanämie farblich dargestellt sind. Nun vergleiche man — zunächst ohne Berücksichtigung der kernhaltigen Elemente — die roten Blutkörperchen mit denen in den Abbildungen von PASACHOFF und WILSON, GIERKE, DIAMOND und Mitarbeiter und SALOMONSEN.

Die COOLEYSche Krankheit ist eine Anämie von *hypochromem* Charakter und ihr wesentlichstes Merkmal ist die *exzessive Anisocytose*: Die Größendifferenzen der roten Blutkörperchen schwanken von 3—15  $\mu$  im Durchmesser. In jedem Gesichtsfeld sieht man Zwerg- und Riesenformen nebeneinander, immer kombiniert mit höchstgradiger Poikilocytose: Keulen, Flaschen, Hantelformen, bis zu grotesker Entstellung, bis zu Zellen, die man als Erythrocyten kaum mehr agnosizieren kann. Dazu kommt noch eine *Anisochromie*, wodurch die roten Elemente, infolge ungleichmäßiger Hämoglobinverteilung gesprenkelt oder gefleckt aussehen. *Bei der COOLEYSchen Erythroblastenanämie sind 90% aller roten Blutkörperchen abnorm, bei den Neugeborenenerythroblastosen, selbst bei hochgradiger Zellverarmung, mehr als 90% ganz normal.* Das Wesen der COOLEYSchen Krankheit liegt vielleicht nicht ausschließlich in der sinnlosen persistenten Erythroblastose, sondern darin, daß das Mark, infolge mutativer Abartung nicht imstande ist, regelrecht geformte und entsprechend mit Hämoglobin dotierte Erythrocyten auszubilden, vielmehr Zellen liefert, deren Struktur in morphologischer und chemischer Hinsicht abnorm ist. Diese Zellkrüppel sind unphysiologische, zum frühen Untergang bestimmte Elemente; eine schwere irreversible Anämie, progredient bis zum tödlichen Ende, muß die Folge sein. Bei der Neugeborenenanämie kann keine konstitutionelle Alteration der Erythropoese vorliegen; die roten Elemente sind in jeder Hinsicht normal, es sind nur zu wenig im zirkulierenden Blut vorhanden. Die Zellproduktion und Ausschwemmung ist nur vorübergehend gestört oder gedrosselt; nach Wegfall der Noxe geht die Erythropoese ihren normalen Weg, die Anämie schwindet, die Kinder bleiben dauernd gesund.

Die sonstigen Veränderungen der Erythrocyten sind noch wenig studiert. Vor allem wären exakte Messungen der *Erythrocytengröße*, Aufstellung von PRICE-JONES Kurven dringend notwendig. Nach den wenigen vorliegenden Mitteilungen, wo man der Größe der Erythrocyten überhaupt Beachtung geschenkt hat, zeigt die Neugeborenenanämie einen *makrocytären* Charakter. Von einigen Autoren wird ausdrücklich betont, daß die Erythrocyten groß und auffallend gut mit Hämoglobin dotiert sind (DIAMOND und Mitarbeiter, SANFORD, PASACHOFF und WILSON). CREVELD hat bei seinen Studien über die Zellgröße der Erythrocyten beim Fetus und Neugeborenen auch in einem Fall von Neugeborenenanämie die Zellen gemessen und fand einen mittleren Durchmesser von 8,655  $\mu$ , der nach Heilung auf den Normalwert von 7,505  $\mu$  absank. Beim Icterus gravis ist die Makrocytose noch stärker ausgesprochen.

Polychromasie und basophile Punktierung werden in vielen Arbeiten gar nicht erwähnt; reichliches Vorkommen wurde im Heilungsstadium öfters konstatiert.

Über die Reticulocyten liegen mehrere Mitteilungen vor: zuweilen waren sie schon zu Beginn der Anämie sehr zahlreich vorhanden, in den meisten Fällen erschienen sie erst im Stadium der Besserung in großen Mengen, namentlich wenn diese durch Bluttransfusionen oder Leberinjektionen hervorgerufen war.

*Erythroblasten.* Vermehrung der kernhaltigen roten Blutkörperchen ist *kein obligates Zeichen* der Neugeborenenanämie. Das Vorhandensein oder Fehlen berechtigt absolut nicht, das Leiden in zwei prinzipiell verschiedene Typen zu zerlegen. Das Phänomen ist inkonstant und passager, wechselnd in Dauer und Intensität und vor allem in vielen Fällen gar nicht vorhanden. Ein Überblick über das im Schrifttum vorliegende Material zeigt, daß diesbezüglich eine Regel nicht aufgestellt werden kann. Sicherlich bieten die extremsten Formen weitgehende Differenzen im hämatologischen Bilde, daß eine Trennung in zwei Formen gerechtfertigt erscheint: in eine „*erythroblastische Neugeborenenanämie*“, wie sie von BERNHEIM-KARRER genannt wird und in eine „*aplastische Neugeborenenanämie*“ nach STRANSKY. Bei ersterer große Mengen von kernhaltigen roten Blutkörperchen, meist schwere Anämie, begleitet von starker Leukocytose mit weiter Linksverschiebung; klinisch frühzeitiges Einsetzen, schweres Krankheitsbild, öfters Ikterus, Milz- und Lebertumor. Bei dem aregeneratorischen Typus späterer Beginn der Anämie, die mehr torpiden Charakter aufweist, ohne Erythroblasten und ohne ausgesprochene Zeichen von Regeneration, oft mit niedriger Leukocytenzahl, geringfügige oder fehlende Milzschwellung; trotzdem gute Prognose, Ausgang in Heilung. Von jeder dieser Formen gibt es typische Beispiele. Aber für die übergroße Mehrzahl der Fälle stimmt es gar nicht. Es gibt Fälle, wo nur im Beginn der Anämie eine außerordentlich hohe Erythroblastenzahl im Blute vorhanden ist und mit Abheilung derselben aufhört; das Verschwinden der Erythroblastose ist hier ein deutliches Zeichen der einsetzenden Heilung.

MANNHEIMER: Bei einer Anämie von 1 Million Erythrocyten fanden sich zwischen 10—24 Normoblasten; 100 Leukocyten. 4 Tage später setzt die Besserung ein, die Zahl der roten Blutkörperchen erhöht sich auf 2060000 und im selben Moment sind alle Kernhaltigen aus dem Blut verschwunden.

Ebenso im Fall ABR: Nur vom 9.—16. Tage waren Erythroblasten im Blute nachweisbar. Sogar in der beträchtlichen Zahl von 37100 und verschwanden dann plötzlich.

Die Kurven aller Fälle von PASACHOFF und WILSON zeigen die charakteristische Gegenbewegung der Zahl der Erythrocyten und Erythroblasten. Mit dem Anstieg der roten Zellen sinken die Kernhaltigen rasch auf Null ab.

In einer zweiten Gruppe von Fällen bleibt eine geringfügige Erythroblastenvermehrung lange Zeit, oft viele Wochen nachweisbar. Schließlich gibt es Beobachtungen, wo im Stadium der akuten Anämie keine Erythroblasten vorhanden waren, sondern sich erst später, zugleich mit anderen Zeichen der einsetzenden Heilungstendenz zeigten.

Der Beweis, daß zwischen *Erythroblastose und Anämie keine ursächlichen Beziehungen bestehen*, wird durch jene gut beobachteten Fälle erbracht, wo vom ersten Lebenstage an fortlaufend Blutbefunde erhoben wurden und wo die Anämie erst in dem Momente einsetzte als die Erythroblastose aus dem Blute geschwunden war. In erster Linie sei hier die wertvolle Beobachtung von BERNHEIM-KARRER zitiert.

Die Mutter war während der Schwangerschaft intensiv mit Leber behandelt worden, da bereits 3 Kinder an Icterus gravis zugrunde gegangen waren. Das neugeborene

Kind zeigte, 1 Stunde post partum untersucht, die enorme Zahl von 23173 kernhaltigen roten Blutkörperchen im Kubikmillimeter, das ist auf 100 Weiße 280 Erythroblasten!; am folgenden Tag, bei 5000000 Erythrocyten noch 662 Kernhaltige und am 4. Tage nur mehr 57. Dabei bestand weder klinisch noch hämatologisch eine Anämie; diese setzte am 11. Tage plötzlich ein; der Hämoglobingehalt sank auf 55%, die Zahl der Erythrocyten auf 2360000. Kernhaltige waren aber nur mehr äußerst spärlich nachweisbar: 1:100 Leukocyten. In diesem Falle kann die Erythroblastose nicht eine reparative Reaktion auf eine intrauterin durch Blutzerfall entstandene Anämie bedeuten; denn bei der Geburt bestand ja keine Anämie. Als diese am 11. Tage einsetzte, verschwanden die Kernhaltigen.

Daß aber auch umgekehrt die Anämie nicht immer als Folge einer hämolytischen Zerstörung von Erythroblastenmassen ansehen kann, beweisen die vielen Fälle, wo eine Neugeborenenanämie entsteht und vergeht, ohne daß vorher oder während der Krankheit kernhaltige rote Blutkörperchen in nennenswerter Menge im Blute aufgetaucht wären. Es wird immer wahrscheinlicher, daß *Erythroblastose und Neugeborenenanämie gar nichts miteinander zu tun haben*, in pathogenetischer Hinsicht weitgehend voneinander unabhängig sind. Gibt es doch auch eine Erythroblastose für sich allein, ohne jegliche Anämie, ohne irgendein Kranksein der Kinder. SALOMONSEN hat eine solche „temporäre benigne Erythroblastose“ beschrieben. In den ersten 3 Lebenstagen zirkulierten 15708, 13056 und 130, im anderen Falle 23472, 6208 und 124 kernhaltige rote Blutkörperchen. Es gibt also, was für das Verständnis der Blutkrankheiten in den ersten Lebenstagen bedeutungsvoll ist, eine „reine“ Erythroblastose, die nicht Folge und auch nicht Ursache einer Anämie ist.

Die Erythroblastose bei der Neugeborenenanämie hat sicher eine ganz andere Dignität als bei der Erythroblastenanämie der älteren Kinder. Es sei hier wieder auf die früher genannten Abbildungen verwiesen (S. 645).

Bei der COOLEYSchen Krankheit ist die Erythroblastose nicht nur quantitativ viel hochgradiger, als sie je bei der Neugeborenenanämie angetroffen wird, sondern die kernhaltigen Zellen sind auch qualitativ abnorm; es sind nur zum geringsten Teil reife Normoblasten, sondern vielfach Makro-Proerythro- und Megaloblasten. Das Pathologische liegt nicht so sehr in der Jugendlichkeit, als vielmehr in der abnormen Entwicklungsrichtung der Erythropoese. Es sind pathologische Elemente mit Atypien in Kern und Protoplasma, für die ich den Namen „*Paraerythroblasten*“ vorgeschlagen habe. Niemals hat man beim Anblick eines Blutpräparates von COOLEYScher Anämie den Eindruck, daß hier eine Heilungstendenz eines gesunden, jugendlichen, aktiven Knochenmarks Ausdruck gefunden hat. Bei der Neugeborenenanämie hingegen sind die kernhaltigen roten Blutkörperchen jüngere und ältere Erythroblasten und reife Normoblasten, das bekannte Bild einer reparativen Blutkrise.

Die *Erythroblastose* hat also weder für die Symptomatologie noch für die Pathogenese der Neugeborenenanämie prinzipielle Bedeutung. Zahlenmäßige Angaben über die Häufigkeit des Vorkommens und über das Ausmaß können nichts zum Verständnis beitragen. Eine Erythroblastose ist ganz anders zu werten, je nachdem, ob sie am 1. oder am 10. Lebenstage in Erscheinung tritt, ob sie einen Icterus gravis begleitet oder ihm nachfolgt oder erst während der Heilung der Anämie in Erscheinung tritt. Es könnte ja auch sein, daß die „physiologische Erythroblastose“ der ersten Lebenstage einmal aus unbekanntem Gründen in stärkerer Intensität auftritt oder besonders lange bestehen bleibt, ebenso wie der physiologische Icterus neonatorum gelegentlich zu einem Icterus

prolongatus wird. Bei kritischer Prüfung der vorliegenden Blutbefunde muß man zu dem Schluß kommen, daß die Anaemia neonatorum weder eine Folge einer intrauterin entstandenen Blutkrankheit, einer Erythroblastosis fetalis ist, noch daß sie selbst die Erythroblastose verursacht. Beide, die Erythroblastose und die Anämie, sind verschiedenartige, voneinander unabhängige Manifestationen eines in der perinatalen Lebensperiode sich abspielenden Prozesse.

Im Vergleiche zum roten Blutbild treten die *Leukocyten* an Bedeutung ganz zurück. Ihr Verhalten ist in jedem einzelnen Fall ein anderes, sowohl was die Menge, als die prozentuelle Zusammensetzung betrifft. Es gibt keine für die Neugeborenenanämie kennzeichnende Alteration des Leukocytenbildes. Nach der Zusammenstellung ABBOTTS, die aber Fälle verschiedenster Art in allen möglichen Stadien vereinigt, wurden in 27 von 38 Fällen eine Leukocytenzahl zwischen 10000 und 30000 festgestellt. Das ist eine Menge, die nicht sehr viel größer ist, als man sonst in dieser Altersstufe findet. In ihrem Verzeichnis gibt es 5 Fälle mit normalen Leukocytenwerten und einmal eine Leukopenie; sonst in jeder Stufe 30000—40000, 40000—50000 usw., je eine Beobachtung. Bei Durchsicht des Schrifttums gewinnt man folgenden Eindruck über das Verhalten der Leukocyten. Die „reinen“ Fälle von Neugeborenenanämie mit dem aplastischen Blutbilde gehen meist — aber nicht immer, die Ausnahmen sind meist zahlreich — mit normalen oder sogar etwas niedrigen Leukocytenzahlen einher. Die mit Ikterus kombinierten Formen weisen gewöhnlich höhere Zahlen auf. Je stärker die Erythroblastose, desto höher gewöhnlich die Zahl der weißen Blutkörperchen. Je später die Anämie einsetzt, desto geringfügiger ist meistens die Erhöhung der Leukocyten. Recht oft kann man ein gewisses Parallelgehen der Leukocytose mit der Erythroblastose feststellen. Mit dem Schwinden der ersteren sinkt die Leukocytenzahl. Zuweilen sind im Rekonvaleszenzstadium entgegen aller Erwartung die Leukocytenzahlen niedrig, ja es tritt sogar Leukopenie auf.

Die *qualitative Analyse* ergibt divergente Befunde. Es kann keine Gesetzmäßigkeit gefunden werden, keine Beziehungen zur Schwere der Krankheit. Noch mehr als beim roten Blutbild macht sich hier der Umstand geltend, daß genaue Blutuntersuchungen in viel zu geringer Anzahl vorliegen. Man fand weite Linksverschiebung mit Myeloblasten und Myelocyten, sowohl bei malignen Fällen (BROWN, MORISSON und MEYER) als auch bei solchen, die in Heilung übergehen (ABT, MANNHEIMER). Lymphocytose erscheint meist im Heilungsstadium, manchmal brüsk einsetzend (MANNHEIMER), manchmal allmählich zunehmend, gelegentlich zu sehr hohen Graden ansteigend, in einer eigenen Beobachtung bis über 75%. Besser als die Aufzählung von Zahlen sollen nachfolgende Tabellen das Verhalten der Leukocyten im Verlauf der Neugeborenenanämie illustrieren (Tabelle 4). Als Besonderheit sei erwähnt, daß in einem Falle (Abtlg. Prim. Rach., Wilhelminenspital) in der 4. Woche nach dem Einsetzen einer Leberbehandlung eine *Eosinophilie* von 15—25% einsetzte, die mit der raschen Besserung des Blutbildes parallel ging. Ähnliche Beobachtungen hatte MEULENGRACHT bei der Lebertherapie der Perniciosa berichtet und ich bei einem Kinde nach allzu lang fortgesetzter Leberbehandlung nach hämolytischen Insulten beschrieben.

Bei Durchsicht der Blutbefunde fällt es auf, daß gelegentlich sehr hohe Zahlen für *Monocyten* beobachtet wurden. Die Autoren legten dem meist

Tabelle 4. Einige Blutbilder bei Neugeborenenanämie.

Autor	Krankheits- tag	Rotes Blutbild		Leukocyten in Tausenden	Weißes Blutbild						Erythro- blasten	Anmerkung
		Erythro- cyten in Millionen	Hämo- globin in %		My+ Jug.	St.+ Seg.	Eos.	Ba.	Mono.	Ly		
ABT . . . . .	9	1,270	24	25,0	16	34	2	1	13	34	22:100	Viel Erythro- blasten Leukocytos Niedrige Leukocyten Leukopenie
ECKLIN . . . . .	12	2,500	32	40,0	7,3	39,6	—	—	2,6	57,8	17:100	
STRANSKY . . . . .	5	1,080	23	8,9	1	50	—	—	7	42	2:100	
SCHLEUSSING . . . . .	3	2,060	45	2,6	2	43	—	—	2	53	190:200	Ohne Ery- throblasten
DIAMOND, BLACK- FAN, BATY 4 . . . . .	15	2,400	39	28,5	10	60	1	—	6	23	fast keine	
DIAMOND, BLACK- FAN, BATY 6 . . . . .	18	1,500	30	16,8	5	50	2	—	2	41	fast keine	1. Tag! 3. Woche Lymphocytose Weite Links- verschiebung
SANFORD . . . . .	1	2,500	48	68,4	60	60	3	—	2	35	15:200	
HITTI . . . . .	20	2,350	45	12,4	3	32	1	—	3	60	8:100	
STRANSKY 1 . . . . .	5	3,600	60	6,2	—	21	4	—	3	72	keine	
DIAMOND, BLACK- FAN, BATY 8 . . . . .	1	1,790	48	27,0	41	30	4	1	1	16	61000!	

keine besondere Bedeutung bei. In einigen Fällen von DIAMOND, BATY und BLACKFAN betragen die Monocytenwerte bis zu 20% im Rekonvaleszenzstadium der Anämie. In ABTs Fall wurden 13% Monocyten bei einer Gesamtzahl der Leukocyten von 35000 und weiter Linksverschiebung gezählt (Tabelle 4 und 5). Die Monocytose verschwand zugleich mit den Normoblasten. Auch in HUENEKENS' und HAPPS Beobachtungen bestand Monocytenvermehrung im

Tabelle 5. Aus: ABT. (Auszugsweise wiedergegeben.)

Alter	Rote Blut- körperchen	Hb SAHLI %	Weiße Blut- körperchen	Myeloblasten Myelocyten Jugendformen	Polymorph- kernige	Eosinophile	Basophile	Große und Kleine Lymphocyten	Monocyten	Auf 100 weiße Blutkörperchen	
										Normo- blasten	Basophile Erythro- blasten
6 Tage	1270000	24	35000	16	34	2	1	34	13	22	4
15 Tage	1820000	30	18500	17	38	1	2	31	11	32	5
20 Tage	2260000	35	14300	0	51	1	1	44	1	2	0
6 Wochen	3200000	55	11500	0	36	2	1	59	2	0	0
2 Monate	4050000	58	9850	0	41	3	3	51	4	0	0
13 Monate	4250000	75	8700	0	46	2	1	47	4	0	0

Beginn der Erkrankung. Sehr niedrige Monocytenzahlen waren in dem Falle erythroblastischer Anämie vorhanden, den MANNHEIMER mitgeteilt hat; zur Zeit der Erythroblastenvermehrung fehlten sie vollständig im Blute. Ganz aus der Reihe fällt die enorme Monocytose, die ABBOTT einmal beobachtet hat. Sie betrug 51%, bzw. 68% am 16. und 18. Tage. Bei solchen Angaben muß man berücksichtigen, daß Monocyten oft recht schwer als solche zu erkennen sind und sehr leicht Verwechslungen mit großen Lymphocyten möglich sind.

Tabelle 6. Aus: DIAMOND, BLACKFAN und BATY. (Tabelle II, Fall 1, S. 26.)  
(Auszugsweise wiedergegeben.)

Alter in Tagen	Erythro- cyten in Millionen	Hämo- globin in %	Färbeindex	Thrombo- cyten in Tausenden	Leukocyten in Tausenden	Kernhaltige Erythrocyten in % der Gesamt- erythrocyten	Reticulocyten in % der Gesamt- erythrocyten
19	2,78	48	0,86	200,0	19,3	0,3	13,0
Transfusion							
21	3,50	54	0,71	140,0	7,55	0,0	9,0
28	1,89	44	1,16	290,0	6,8	0,0	—
Transfusion							
29	3,49	43	0,61	210,0	7,75	0,0	3,0
34	2,12	49	1,17	360,0	9,1	0,0	0,8
105	4,54	61	0,67	240,0	13,75	0,0	0,8
135	5,02	81	0,81	260,0	15,85	0,0	1,4
310	6,10	93	0,76	350,0	17,9	0,0	0,4

Außerdem ist nicht immer mit Sicherheit zu erkennen, was amerikanische Autoren unter großen Mononuclearen verstanden wissen wollen.

Ganz kurz soll noch ein Phänomen erwähnt werden, das bisher erst einmal bei Neugeborenenanämie von ABT gesehen und abgebildet wurde; bei Icterus gravis haben es BUCHAN und COMRIE beobachtet. Es ist dies die *Phagocytose im strömenden Blute*. Nach der Schilderung waren es große, einkernige Elemente, vielleicht endothelialer Natur, die in ihr Plasma Erythrocyten aufgenommen hatten. Eine Spekulation, ob man daraus Schlüsse auf das Wesen der Neugeborenenanämie ziehen könnte, führt zu nichts. ABTs Fall kam in kurzer Zeit zur Heilung, die Freßzellen waren nur durch 5 Tage im Blute zu sehen. Sie sind wohl als Zeichen einer besonders gesteigerten Tätigkeit der Blutabbauorgane anzusehen und ihr Erscheinen im Blute während der ersten Lebenstage wäre eigentlich viel häufiger zu erwarten.

Das Verhalten der *Blutplättchen* ist ganz normal, weder in quantitativer noch in qualitativer Hinsicht wurden jeweils Abweichungen beobachtet.

Wiederholt hat man die *osmotische Resistenz* geprüft. Es ergab sich kein abnormer Befund. Jene Fälle mit beträchtlich erniedrigter Resistenz gegen hypotonische Kochsalzlösungen (EHRMANN, MACKAY und O'FLYNN) erwiesen dadurch ihre Zugehörigkeit zur konstitutionellen hämolytischen Anämie. HOTZ sah vorübergehend eine geringfügige Herabsetzung der Resistenz. Die Befunde sind noch viel zu wenig zahlreich, um irgendwelche Schlüsse ziehen zu können.

Die *Sedimentierungsgeschwindigkeit* wurde nur ganz selten geprüft. Sie ergab meist normale Werte. In einem von ÁKERRÉN mitgeteilten Fall war sie beträchtlich erhöht, was den Autor veranlaßte, in Zusammenhang mit anderen klinischen Zeichen an eine infektiöse Grundlage der Anämie zu denken. Auch hier werden noch viele Beobachtungen nötig sein, um zu einem Urteil gelangen zu können.

Schließlich sei noch erwähnt, daß die Blutgruppenbestimmung, die gelegentlich vorgenommene wechselseitige Agglutinationsprüfung zwischen mütterlichem und kindlichem Blut zu keinen verwertbaren Resultaten geführt hat.

## V. Pathologische Anatomie.

Bei einer Krankheit, die fast immer in Heilung ausgeht, können von post mortem-Untersuchungen nicht viel Ergebnisse erwartet werden. Es liegen daher nur sehr wenige Obduktionsbefunde vor, und diese sind kaum miteinander zu vergleichen. Im allgemeinen sind bei den „erythroblastischen“ Fällen dieselben Veränderungen zu finden wie beim Icterus gravis: Leber, Milz und andere Organe durchsetzt mit ausgebreiteten Blutneubildungsherden, mit erythroblastischen Infiltrationen; bei der „reinen“ Anaemia neonatorum hingegen nichts anderes als Anämie der Organe und ein Fehlen jeglicher extramedullärer Hämopoese.

Vom ersteren Typus bestand die intensivste Alteration im Falle SCHLEUSSING: klinisch einer jener Grenzfälle, den man mit gleichem Rechte als Anaemia neonatorum gravis mit Gelbsucht oder als Icterus gravis mit Anämie ansprechen konnte.

Ein 2500 g schwerer reifer Neugeborener, schon bei der Geburt blaß und ikterisch. Ikterus und Anämie steigern sich am 2. Tage und es treten kleine Blutflecken am Stamm auf, dazu mäßige Milzvergrößerung, Apathie. Am 3. Tage noch stärkere Gelbsucht, am 6. Tag Tod im Kollaps.

Blutbild: 45% Hämoglobin, 2600000 Erythrocyten. Keine Veränderung der Größe und Gestalt. Weiße Blutkörperchen 26000, agonal 80000. Auf 100 Leukocyten wurden 95 Erythroblasten gezählt. Die anatomischen Veränderungen sind eingehend beschrieben. Bei der mikroskopischen Untersuchung überraschte eine enorme Ausbreitung des blutbildenden Gewebes, wie sie nur während des intrauterinen Lebens, und auch da nicht einmal in der letzten Zeit vorkommt. Nicht nur in Leber, Milz und Knochenmark, sondern auch im Gefäßbindegewebsapparat der Nieren, Lunge, Pankreas, Nebennieren, Lymphknoten, im großen Netz und in anderen Organen fanden sich ausgedehnte Zellanhäufungen, die als Blutbildungsherde gedeutet werden mußten.

Im Vordergrund standen die Veränderungen der *Leber*. Sie gingen weit über die bei Neugeborenen noch häufig nachweisbaren Blutbildungsherde hinaus. Die Beschreibung zeigt die völlige Identität mit den bei der Erythroblastosis fetalis (Hydrops congenitus und Icterus gravis) oft beschriebenen Veränderungen. SCHLEUSSING zieht aus dem Fehlen einer nachweisbaren intrauterinen Schädigung den Schluß, daß ein einzelnes Organsystem hinter den anderen, schon voll entwickelten Organen in seiner Entwicklung zurückgeblieben sei. Das Knochenmark hat zwar schon begonnen die Blutbildung zu übernehmen, die Leber aber hat damit noch nicht aufgehört. „Der Blutbildungsapparat wurde, wenn man so sagen darf, noch während seiner Entwicklung von der Geburt überrascht.“ Die Theorie einer gehemmten Entwicklung oder Verhinderung des Überganges zur ausschließlichen Erythropoese durch das Knochenmark wurde von mehreren amerikanischen Autoren ausgesprochen.

Ganz anders waren die histologischen Veränderungen im Falle SÜSTRUNK.

Ein lebensfrisch geborenes Kind, schon von der Geburt an auffallend blaß. Der am 3. Tage einsetzende Ikterus hatte nicht den rotbraunen Ton des physiologischen Icterus neonatorum, sondern die intensive Gelbfärbung des Icterus gravis. Die Gelbsucht blaßt bald ab, worauf vom 7. Tag an sich eine rasch zunehmende Anämie entwickelt. Blutbefund: 25% Hämoglobin, 1150000 Erythrocyten, 10000 Leukocyten. Normoblasten auffallend spärlich.

Die am 11. Tag erhobene anatomische Diagnose (Institut FRÄNKEL) lautete: Anaemia gravis. Haemosiderosis gravis lienis et hepatis. Tumor lienis et hepatis. Klappenhämatome, Haemorrhagiae pelvis renis et vesicae urin. Ikterus.

Das mikroskopische Bild bot eine Überraschung durch die *Geringfügigkeit der Veränderung*. In der *Leber* spärliche und außerordentlich kleine Blutbildungsherde. In der *Milz* gleichfalls nur kleine Blutbildungsherdchen. Ausgiebige Eisenreaktion. *Knochen-*

*marksausstriche* zeigen zahlreiche kernhaltige rote Elemente; daneben sehr große zum Teil zarte Granula enthaltende Markzellen. SÜSSSTRUNK bemerkt hierzu: „Der anatomische Befund hat nicht dem entsprochen, was wir bei der aplastischen Anämie zu sehen gewohnt sind. Die Blutbildungsherde waren auffallend klein und spärlich, weniger als man bei einem normalen Neugeborenen sieht, und natürlich noch viel weniger, als man als Reaktion auf eine so hochgradige Anämie nach allen Erfahrungen über das Verhalten des Säuglingsorganismus erwarten durfte.“

Ganz besonders wertvoll ist die Arbeit von BROWN, MORRISON und MEYER durch die Gegenüberstellung von Mikrophotogrammen von Leber, Milz und Nieren eines Falles von Erythroblastosis fetalis mit universellem Hydrops einerseits und einer typischen Neugeborenenanämie andererseits; die Differenzen der anatomischen Läsionen werden hierdurch aufs deutlichste illustriert. Da eine Reproduktion dieser instruktiven Bilder an dieser Stelle nicht möglich ist, sei auf sie besonders hingewiesen. Sie zeigen aufs deutlichste den Unterschied: beim Hydrops eine enorme Infiltration der Organe mit hämatopoetischem Gewebe, bei der Neugeborenenanämie eigentlich nichts als Anämie.

Es handelte sich um das 4. Kind gesunder Eltern, reif und lebensfrisch geboren; es gedeiht ganz normal bis zum 6. Tage, wo zum erstenmal eine auffallende Blässe festgestellt wird. Das Fehlen von Ikterus und Blutungen wird ausdrücklich hervorgehoben. Hämoglobin 50%, rote Blutkörperchen 2500000. Bei gutem Allgemeinbefinden nimmt die Blässe rapid zu und 48 Stunden später haben sich die Werte um mehr als die Hälfte verringert: 20% Hämoglobin, 1380000 rote Blutkörperchen, 60000 Leukocyten mit weiter Linksverschiebung. Der Tod erfolgte plötzlich, während der Vorbereitung zu einer Transfusion. Hier imponiert der Verlauf als akuter Blutzerfall und erinnert in mancher Hinsicht an die akute hämolytische Anämie vom Typ LEDERER.

Die Autopsie ergab nichts anderes als *schwere Anämie aller Organe*. In der *Leber* keine Vermehrung der Blutbildungsherde, keine Erythroblasten. Auch in der *Milz* normale Struktur, ohne myeloische Metaplasie. Im *Knochenmark* überwiegen Vorstufen und reife Formen der neutrophilen und eosinophilen Granulocyten über die Erythroblasten. Wieder ein Fall, wo trotz schwerster Anämie in den ersten Lebenstagen die zu erwartende regenerative Erythroblastose ausgeblieben ist.

Gleichfalls zum aplastischen Typus gehört die sehr gut studierte Beobachtung von PASACHOFF und WILSON.

Ein zweites Kind gesunder Eltern. 24 Stunden post partum Blässe und Gelbsucht, die nicht den rotbraunen Farbenton des physiologischen Ikterus neonatorum aufwies, sondern das eigenartig blaßcitronengelbe Kolorit, das aus der Mischung von Ikterus gravis mit Anämie resultiert. In dem Maße als die Gelbsucht schwand, trat die Bleichsucht immer mehr in den Vordergrund. Am 5. Lebenstag ergab die Blutuntersuchung die hochgradigste Blutarmut, die jemals bei einer Neugeborenenanämie beobachtet wurde. Hämoglobin etwa 8%, rote Blutkörperchen zwischen 390000 und 416000. Nur gelegentlich ein Normoblast. Trotz der extrem schweren Anämie waren die Erythrocyten normal geformt und gefärbt. Während der Vorbereitung zur Transfusion starb das Kind in plötzlichem Kollaps.

Die Obduktion ergab nur extreme Blässe aller Organe. Auffallend war die *außerordentliche Spärlichkeit des Markes* nicht nur in Rippen und Sternum, sondern auch in der Markhöhle des Oberschenkels. Die Knochenhöhlen waren mit einem roten Gitterwerk erfüllt, aus dem kein Mark ausgepreßt werden konnte. Über die mikroskopische Untersuchung berichten die Autoren nur ganz kurz. In der *Leber* Myeloblasten einzeln oder in Gruppen und nur wenige reife und unreife rote Blutelemente. In der *Milzpulpa* viele Myeloblasten und Myelocyten, außerordentlich spärliche Erythroblastenherde. Im *Knochenmark* überwiegen die Jugendformen der Granulocytenreihe über die der Erythroblasten; außerordentlich wenige reife Zellen.

PASACHOFFs Fall hat noch eine Fortsetzung.

Dieselbe Mutter brachte im folgenden Jahre eine totgeborene Frühgeburt zur Welt und 2 Jahre später einen macerierten ödematösen Fetus. Die histologische Untersuchung des

letzteren brachte wegen der bereits eingetretenen Autolyse in den Geweben wenig verwertbare Ergebnisse, gestattete aber doch die Feststellung, daß überall die Menge der Erythroblasten und Myeloblasten viel geringer war, als man bei Feten der gleichen Entwicklungsstufe zu sehen gewohnt war. Diese Beobachtung ist prinzipiell wichtig; sie demonstriert nicht nur das Vorkommen von Anaemia neonatorum und Hydrops in einer Familie, sondern auch, was noch wichtiger ist, das Fehlen jeglicher erythroblastischer Reaktion bei beiden Formen.

Aus letzter Zeit stammen zwei Beobachtungen von ABBOTT.

Die erste betraf eine familiäre Form der Neugeborenenanämie. Das erste Kind einer gesunden Mutter war bei der Geburt stark ikterisch und starb am 5. Lebenstage an einer Bronchopneumonie. Bei der Sektion fiel die chromgelbe Verfärbung aller Organe auf, und als Todesursache wurde eine hämorrhagische Pneumonie festgestellt. Zwei Jahre später hatte dieselbe Frau wieder ein Kind, das am 8. Tag nach der Geburt unter dem Bilde einer Anaemia neonatorum starb, bevor noch die beabsichtigte Bluttransfusion vorgenommen werden konnte. Hier ergab die Obduktion ein auffallend blaßes Knochenmark und eine vergrößerte, ziemlich harte Milz. Histologisch eine zellreiche Pulpa, erfüllt von großen, undifferenzierten Zellen des myeloischen Typus und zahlreichen Eosinophilen; *auffallend war die Spärlichkeit der Erythroblasten*. In der *Leber* waren die Blutbildungsherde recht zahlreich und auch hier konnte eine besondere Armut an kernhaltigen roten Blutzellen festgestellt werden. Die Infiltrate bestanden fast nur aus neutrophilen und eosinophilen Myelocyten. Im *Knochenmark* war der dominierende Typus eine undifferenzierte Zelle, die leider nicht näher beschrieben wird, so daß man nicht wissen kann, ob es Jugendformen der roten oder weißen Blutkörperchen waren. Die Autoren sagen ausdrücklich, daß Erythroblasten nur spärlich nachweisbar waren. Der Obduzent stellte die Diagnose auf aplastische Anämie mit leukämischen Depots in Leber, Milz und Knochenmark.

Die ABBOTTS teilen noch eine zweite Beobachtung mit, die in anderer Hinsicht bedeutungsvoll ist.

Die Mutter hatte mehrere Bauchoperationen wegen Myomen durchgemacht und wurde wegen andauernder Blutungen mit Röntgenstrahlen behandelt, was eine Amenorrhöe durch 2 Jahre hindurch zur Folge hatte. Hier war eine Schädigung der Keimzellen durch Strahlen möglich. Die Mutter wies eine mäßige Anämie von 67% Hämoglobin bei 3952000 Erythrocyten auf. Das Kind, rechtzeitig mit normalem Geburtsgewicht geboren, wurde am 5. Lebenstage ziemlich plötzlich anämisch und ikterisch; Gelbsucht und Bleichsucht nahmen rasch zu. Der Säugling wurde schließlich marmorblaß und apathisch und erlag dem Leiden am 9. Tag. — Der Blutbefund am 8. Lebenstag lautete: 17% Hämoglobin, 744000 Erythrocyten; auffallend geringfügige Anisocytose und Poikilocytose und nur gelegentlich einzelne Normoblasten. Klinisch eine akuteste Anämie, autoptisch auffallend geringfügige Reaktion.

Mikroskopisch eine normale Struktur der *Milz* ohne Blutbildungsherde, nur auffallend viel Makrophagen mit Pigment. In der *Leber* eine ziemlich dichte Infiltration in den portalen Räumen mit kleinen Rundzellen, wahrscheinlich kernhaltigen roten Blutkörperchen in verschiedenen Stadien der Entwicklung und anderen Blutzellen. Auch hier reichlich Hämosiderose. Das *Knochenmark* in der Wirbelsäule und in den Rippen erscheint sehr zellreich, wobei die Differenzierung der einzelnen Zellen Schwierigkeiten bot; das Knochenmark im Oberschenkel war dagegen sehr blaß und fettreich, gar nicht so, wie das in den Wirbelkörpern. Obwohl der Blutbefund und der Obduktionsbefund gar nichts Erythroblastisches zeigte hatten, spricht der Obduzent von einem „ECKLIN-Typus der Neugeborenenanämie“.

Anhangsweise soll noch über 2 Fälle berichtet werden, wo die Obduktionsbefunde aus dem Rahmen fallen, aber nicht genügend genau beschrieben sind, um ihre Einreihung zu ermöglichen.

Im Falle FRANK — zitiert nach der ausführlichen Wiedergabe im Lehrbuch von BAAR und STRANSKY — war das Blut durch zwei Momente gekennzeichnet: eine rasch progrediente Anämie, wobei die Zahl der Erythrocyten von 1530000 am 6. Tage auf 910000 am 12. Tage absank. Gleichzeitig stieg mit der Verschlechterung der Anämie und des Befindens die Zahl der Erythroblasten bis auf 21 für je 100 Leukocyten an; parallel ging ein Anstieg der Leuko-

cytenzahl bis auf 50000 mit einer ausgesprochen leukämoiden Blutveränderung in den letzten Lebenstagen. Es waren 27% Metamyelocyten, Jugendformen und Stabkernige und 20% Segmentkernige. In den Organen fand man myeloische Metaplasie.

Auch in der von YOULAND mitgeteilten Beobachtung zeigten die anatomischen Veränderungen vielfache Besonderheiten.

Bei einem Kinde mit blaßgelbem Kolorit und Milztumor, das am 5. Tag nach der Geburt starb, ergab der Blutbefund, der erst unmittelbar vor dem Tod erhoben wurde, 26% Hämoglobin und 1750000 Erythrocyten, aber eine enorme Leukocytose 94400 mit 13% Myelocyten. YOULAND deutet dies als einen Zusammenbruch der Erythropoese mit myeloischer Hyperplasie: Erythrocytogenic failure with myeloid hyperplasia.

Hier wie im vorzitierten Falle steht die Leukocytose mit der weiten Linksverschiebung im Vordergrund; vielleicht lag eine agonale Ausschwemmung vor, vielleicht ein Überwiegen der leukoblastischen über die erythroblastische Reaktion. Solche Beobachtungen erinnern an die fetalen Leukämien, die „Erythroleukoblastosen“ (VON GIERKE).

Über die Veränderungen der Organe bei der hämolytisch-erythronoklastischen Anämie der Neugeborenen berichten PARSONS, HAWSKLEY und GITTINS ganz kurz, daß das Bild in der Leber vollständig dem bei Icterus gravis gleicht, nur mit dem Unterschied, daß Gallenthromben fehlen und pigmenthaltige Zellen spärlicher sind. Die Blutbildungsherde bestehen hauptsächlich aus Normoblasten, Proerythroblasten und Myeloblasten.

Aus den Mitteilungen über die anatomischen Veränderungen gewinnt man den Eindruck, daß es zweierlei Typen gibt: einen mit hochgradiger Leber- und Milzschwellung infolge Infiltration mit Blutneubildungsherden und einen ohne jede pathologische Veränderung dieser Organe. Es wäre voreilig, daraus auf zwei prinzipiell ganz verschiedene Affektionen schließen zu wollen. Ob in der Leber und Milz Infiltrationen mit Erythroblasten vorliegen oder fehlen, wird in erster Linie vom *Zeitpunkt* der Untersuchung abhängig sein. Nach den Erfahrungen über passagere Erythroblastämie im Blute (SALOMONSEN) ist es denkbar, daß auch die Erythroblasteninfiltration in den Organen etwas Vorübergehendes ist. Aus dem Vorhandensein oder Fehlen von Blutneubildungsherden einen Schluß auf den Mechanismus der Blutalteration zu ziehen, erscheint nicht möglich.

Man kann beim Anblick einer Infiltration in der Leber mit erythropoetischen Herden nicht sagen, ob hier eine *Hemmung* der Weiterentwicklung vom embryonalen Typ der Blutbildung zur postnatalen Form vorliegt oder ein *Rückschlag*. Die Erythropoese in den Organen kann je nach dem theoretischen Standpunkt als Entwicklungsstörung oder als Zeichen einer mächtigen Reparationstendenz gedeutet werden.

Bei dem unzureichenden Ausmaß histologischer Erfahrungen sind wertvolle Aufklärungen von *Knochenmarkspunktionen* zu erhoffen. In der Literatur liegt nur eine Beobachtung vor.

MANNHEIMER berichtet über ein Neugeborenes, das, ohne ikterisch zu sein, seit Geburt sehr blaß war, sonst aber keine Störungen des Befindens zeigte. Am 3. Lebenstag 3200000 Erythrocyten, am 11. Tage 1100000, 26% Hämoglobin. Die Anämie nahm noch 3 Tage lang zu, die Werte sanken bis auf 17% Hämoglobin und 950000 rote Blutkörperchen. Bis zu diesem Tage bestand auch eine recht beträchtliche Normoblastose. Dann Wendung zum Besseren und schließlich Heilung.

Während der Krankheit wurde zweimal eine Knochenmarkspunktion am oberen Tibiaende ausgeführt. Auf dem Höhepunkt der Anämie (am 12. Lebenstage) fand man ein sehr

zellreiches Mark, charakterisiert durch eine enorme Aktivität, sowohl des myeloischen als auch des erythropoetischen Systems mit sehr zahlreichen Mitosen. Die kernhaltigen roten Blutkörperchen waren im Verhältnis von 1228:400 weißen Zellelementen vorhanden. Der pathologische Anatom meinte, er könne keine spezielle Diagnose machen, da ihm Vergleichsmaterial fehle, er würde dieses Mark als „erythroblastisch-myeloisch“ bezeichnen.

Nun liegen doch schon genügend Erfahrungen über die Zusammensetzung des Knochenmarks vor, auch bei Säuglingen und Kindern (ROHR, WILLI). Man kann den durchschnittlichen Prozentsatz der Erythroblasten im normalen Mark mit 20—30% annehmen. Ein 3faches Überwiegen der Jugendformen der roten Reihe über die der weißen, wie im Fall MANNHEIMER, ist sicher als Zeichen höchster Aktivität der *Erythropoese* anzusprechen.

2 Monate später, als sich die Anämie schon in voller Heilung befand, wurde ein zweites Mal das Mark punktiert. Jetzt stand die Aktivität des erythropoetischen Systems nicht mehr so sehr im Vordergrund. Es war aber noch immer ein sehr zellreiches Mark mit jugendlichen Elementen aller Art.

Eine zweite Erfahrung über Knochenmarksuntersuchung in vivo hat kürzlich HIRTI aus der Anstalt v. REUSS mitgeteilt.

Ein 19 Tage altes Kind mit typischer Neugeborenenanämie, geringer Leber- und Milzschwellung zeigte folgenden Blutbefund: Hämoglobin 45%, Erythrocyten 2350000, 8 Erythroblasten auf 100 Leukocyten. Weiße Blutkörperchen 12400 mit mäßiger Linksverschiebung. Die Knochenmarkspunktion ergab: Zellreiches Mark, wobei auf 100 Leukocyten 84 Erythroblasten kamen. Es waren überwiegend sehr junge, ganz hämoglobinfreie basophile Proerythroblasten und vereinzelt Makro- und Normoblasten. Unter den leukocytären Elementen waren 40% Myelocyten und Myeloblasten aller Art und unter den 60% Lymphocyten waren wahrscheinlich neben kleinen Myeloblasten auch Proerythroblasten mitgezählt. Also wieder ein höchst aktives Mark mit Überwiegen der Erythropoese.

Es wäre verfrüht, aus diesen wenigen Markbefunden Schlüsse ziehen zu wollen. Die Lehre, daß das periphere Blut ein Spiegelbild des Markes sei, ist in der strengen Fassung nicht haltbar. Die Inkongruenz von aregeneratorischer Anämie im Blute und hoher Aktivität im zellreichen Marke verlangt nach einer Erklärung. Sie könnte in der interessanten und prinzipiell wichtigen Hypothese, die ROHR auf Grund seiner Studien bei der Agranulocytose aufgestellt hat, gefunden werden, daß das Knochenmark eine geschlossene Einheit darstelle und nur vollständig reife Zellen ins Blut abgeben könne. Die bei Neugeborenenanämie im Blute zirkulierenden Erythroblasten würden dann gar nicht aus dem Marke, sondern *aus extramedullären Blutbildungsherden in Leber und Milz stammen*. Ob diese Hypothese sich als fruchtbringend für das Verstehen der Neugeborenenanämie erweisen wird, müssen weitere Erfahrungen an genau studierten Fällen zeigen.

## VI. Diagnose.

Im allgemeinen bietet die Erkennung einer Anämie kein Problem, und doch zeigt die Erfahrung, daß die Neugeborenenanämie übersehen werden kann, wenn in den ersten Lebenstagen die Hautblässe durch das Rot des physiologischen Erythems oder das Gelb des Ikterus überdeckt ist, zumal wenn nicht die geringsten Zeichen einer Gesundheitsstörung das Schwinden des Blutes begleiten. Um eine Anämie als Neugeborenenanämie anzusprechen zu können, muß sie schon im Moment der Geburt da sein, oder im Laufe der 1., spätestens der 2. Woche auftreten. Alle später einsetzenden Blutarmutzzustände sind

Säuglingsanämien anderer Art und gehören nicht hierher. Für die idiopathische Anaemia neonatorum ist das plötzliche Einsetzen, das Fehlen von Fieber und anderen Störungen des Befindens kennzeichnend. Extreme Blässe bei einem Kinde ohne sonstige Gesundheitsstörung spricht für primäre Neugeborenenanämie. Säuglinge mit Anämie nach Sepsis, Lues oder Blutungen machen immer einen schwerkranken Eindruck.

Die Blutuntersuchung liefert zwar keine pathognomonischen Zeichen, aber für die Diagnose sehr wertvolle Befunde: ein hoher Färbeindex, und eine erstaunlich geringfügige Alteration der Größe, Form und Färbbarkeit der roten Blutkörperchen. Erythroblastämie ist kein obligates Symptom. Sie fehlt sogar in den meisten Fällen oder zeigt sich nur ganz vorübergehend im Blute. Es wird daher vom Zeitpunkt der Untersuchung abhängen, ob man sie noch oder nicht mehr antrifft.

Das wichtigste für die Diagnose ist der Nachweis des Fehlens aller Faktoren, von Infekten und anderen Schäden, die erfahrungsgemäß in dieser Altersstufe Anämien verursachen.

Die wichtigsten in differentialdiagnostische Erwägung kommenden Affektionen sind:

1. *Hämorrhagien.* Die Abgrenzung der posthämorrhagischen Anämie von der idiopathischen Anämie der Neugeborenen bietet in Praxis kaum jemals Schwierigkeiten. Nabelblutungen, Bluterbrechen, Teerstühle sind so alarmierende Zeichen, daß sie immer bemerkt und richtig gewürdigt werden; das gleiche gilt für die schwerstillbaren Blutungen, die als erste Manifestation der Hämophilie auftreten. Bei allen diesen Anämieformen liegt das ursächliche Moment und der Mechanismus der Anämiegenese klar zutage. Schwierigkeiten könnten sich vielleicht einmal ergeben, wenn Blutungen nur in Körperhöhlen hinein erfolgen. Daß intrakranielle Blutungen durch Schädigung des blutregulierenden Zentrums im Mittelhirn das Krankheitsbild der Neugeborenenanämie hervorrufen können, zeigt der schon mehrmals erwähnte Fall GREENTHAL.

Gleichfalls zu den posthämorrhagischen Anämien gehören jene seltenen Fälle, wo sich bei Kindern von Müttern, die wegen Placenta praevia stark geblutet haben, eine Blutarmut entwickelt. HEISING fand bei Neugeborenen von solchen blutenden Frauen niedrigere Zahlen als bei normalen Kindern. Unter seinen Beobachtungen gibt es aber nur eine wirkliche Anämie.

Eine 42jährige X-para hatte nach längerem Bluten 68% Hämoglobin und 2840000 Erythrocyten. Der durch Kaiserschnitt entbundene Neugeborene zeigte 2 Stunden nach der Geburt

71%	Hämoglobin	und	2890000	rote	Blutkörperchen.	Am	nächsten	Tag
68%	„	„	2840000	„	„	„	Nach	zwei
64%	„	„	2360000	„	„	„	„	„

Hier liegt einmal wirklich eine „angeborene“ Anämie vor, und es wäre von größter Bedeutung gewesen, den Verlauf in allen Einzelheiten zu verfolgen. Leider enthält die Arbeit nicht eine einzige Bemerkung über die qualitative Zusammensetzung des Blutes.

2. *Akute bakterielle Infektionen:* In den meisten Fällen wird die Entscheidung, ob eine Blutarmut in den ersten Lebenstagen durch Sepsis bedingt ist, nicht schwierig sein. Hohes Fieber, pyämische Manifestationen an Haut, Gelenken,

Knochen, hämorrhagische Diathese, Leber- und Milztumor, Gelbsucht, Dyspepsie, kurz eine Vielheit von Krankheitszeichen stattet das Krankheitsbild der septischen Anaemia neonatorum aus und unterscheidet sie hierdurch scharf von der monosymptomatischen idiopathischen Form. Dazu kommt noch ein wichtiges Moment, der Termin: bei bakteriellen Infektionen ist die Anämie nicht im Beginne vorhanden, es dauert doch eine gewisse Zeit, bis sie in Erscheinung tritt. In seltenen Fällen kann es vorkommen, daß die septischen Veränderungen lange latent bleiben; das Fieber kann geringfügig sein oder sogar fehlen, so daß das klinische Bild zunächst nichts anderes darbietet, als eine schwere, mit Gelbsucht einhergehende Anämie. Derartige Fälle wurden in letzter Zeit wiederholt beschrieben (FUCHS, SAXL). Sie wurden als Icterus gravis infectiosus definiert; sie verdienen wegen der besonders intensiven erythroblastischen oder leukämoiden Blutveränderung eine Sonderstellung, haben aber nichts mit dem familiären Icterus gravis zu tun. Zur Diagnose wird der Nachweis von Bakterien in Blutkulturen helfen; schließlich wird das Auftreten einer schweren hämorrhagischen Diathese oder von Eiterherden die Situation klären. Wie schwierig vor Auftauchen solcher Zeichen die Entscheidung sein kann, zeigt ein von SAXL beobachteter Fall.

Ein 11 Tage altes Kind mit schwerster Anämie und intensiver Gelbsucht. Im Blute 20% Hämoglobin und nur 520000 rote Blutkörperchen; ziemlich hochgradige Erythroblastose. Erst am 13. Lebenstage zeigt sich eine Phlegmone. Es ist schwer zu entscheiden, ob hier eine Anaemia congenita vorgelegen hatte, zu der später eine septische Infektion hinzutrat, oder ob von Anfang an die bakterielle Infektion an den schweren Blutveränderungen Schuld war.

In jedem Fall von Neugeborenenanämie, der mit großem Milztumor, Gelbsucht und Erythroblastämie einhergeht, muß *Syphilis* in Erwägung gezogen werden. Die Erkennung der angeborenen Lues bietet in den ersten Lebenstagen kaum jemals eine Schwierigkeit: der Pemphigus syphiliticus und andere Haut und Schleimhautoptionen, die Osteochondritis mit der PARROTSchen Parese geben genügend charakteristische Zeichen. Im Zweifelsfalle wird der Ausfall der WASSERMANNschen Reaktion zur Diagnose führen. Ganz ausnahmsweise kann die Differentialdiagnose schwierig werden, wie eine Beobachtung von SAXL (Fall 6) zeigt.

Eine Frau, die als Kind Zeichen von angeborener Syphilis geboten hatte, später ungenügend, in der Gravidität gar nicht behandelt worden war, aber negative Wassermannreaktion aufwies, brachte ein Kind zur Welt, das untergewichtig war, und am 3. Tage schwer ikterisch und bald darauf schwer anämisch wurde. Am 11. Lebenstag 15% Hämoglobin 1235000 rote Blutkörperchen, am folgenden Tag nur mehr 760000. Dazu 22500 Erythroblasten aller Art und 33800 Leukocyten. Bei dem Kinde war weder klinisch noch serologisch und auch nicht radiologisch irgendein Zeichen von Lues nachweisbar: nach dem Tode konnte der pathologische Anatom keine syphilitischen Veränderungen finden. Hier lag wohl ein Icterus gravis vor, kombiniert mit schwerer Neugeborenenanämie. Die Syphilis war nicht die Ursache des Leidens, schuf aber vielleicht durch Keimschädigung die Grundlage hierfür.

Eine erste *hämolytische Attacke bei familiärer Kugelzellenkrankheit* kann vollständig genau das Bild einer Neugeborenenanämie imitieren. Ein plötzliches Absinken der Hämoglobin- und Erythrocytenwerte auf eine tiefe Stufe ist beiden Affektionen gemeinsam, ebenso die darauf erfolgende erythroblastische Reaktion. Bei beiden Krankheiten kann ein großer Milztumor vorhanden, und die Störung des Befindens trotz schwerster Anämie geringfügig sein. Noch größer wird die Ähnlichkeit, wenn Ikterus hinzutritt. Man wird immer

zur richtigen Diagnose gelangen, wenn man nur die Möglichkeit einer hämolytischen Anämie in Betracht zieht. Man soll bei jeder Anämie in den ersten Lebenstagen, wo die Ursache nicht klar zutage liegt, daraufhin untersuchen: Eingehende Familien- und Sippschaftsanamnese, Feststellung der Blutveränderungen — Mikrocytose, herabgesetzte Resistenz gegen Kochsalzlösungen, vermehrtes Serumbilirubin, — nicht nur beim Patienten, sondern auch bei Familienmitgliedern. Dabei ist zu bedenken, daß nicht alle Zeichen in voller Ausprägung vorhanden sein müssen: die Anämie kann kompensiert, die Resistenzherabsetzung geringfügig, die Mikrocytose oft nur bei exakter Messung nachweisbar sein. Häufiger kommt eine Differentialdiagnose zwischen Icterus gravis familiaris und konstitutioneller hämolytischer Anämie in Frage. NÄGELI hat eine derartige Beobachtung mitgeteilt, wo erst die sorgfältigste Blutuntersuchung bei den Eltern die schwere Gelbsucht der Neugeborenen als Zeichen einer hämolytischen Attacke aufklärte. Im Schrifttum über Neugeborenenanämie gibt es nur einige wenige hierher gehörige Beobachtungen. Aus der älteren Literatur ist der schon erwähnte Fall EHRMANN zu nennen. Aus neuerer Zeit stammt eine Beobachtung von MACKAY und O'FLYNN, wo die Zugehörigkeit zur konstitutionellen hämolytischen Anämie wahrscheinlich ist.

In einer Familie waren die ersten 2 Kinder normal und gesund, das 3. und 4. hatte schwere Gelbsucht und Bleichsucht durch 3 Wochen, das 5. war an Icterus gravis gestorben. Eine Tante hatte als Säugling schwere Gelbsucht durchgemacht, wies geistige und körperliche Defekte auf, was auf einen Kernikterus schließen ließ. Das 6. Kind wurde von Geburt an genau überwacht, da man Ikterus und Anämie befürchtete. Es wird ausdrücklich in der Krankengeschichte angegeben, daß es bis zum 5. Lebenstage ganz normal war. Am 6. Tag wurde es plötzlich auffallend blaß und lethargisch. Gelbsucht trat aber nie ein. Das akute Bläßwerden könnte als plötzlich einsetzende hämolytische Krise gedeutet werden. Leider wird die Beweiskraft dieses Falles sehr eingeschränkt, da keine genauen Blutuntersuchungen gemacht wurden. 5 Tage später machte man eine Hämoglobinbestimmung und konstatierte eine Verminderung bis auf 40%, aber noch immer wurde das Blut nicht genauer examiniert. Erst am 22. Tag wird eine Anämie von 2610000 Erythrocyten und reichlichen Erythroblasten festgestellt. Die Anämie ging in Heilung aus. Obwohl Angaben über Mikrocytose fehlen, könnte der Fall wegen der verminderten osmotischen Resistenz — beginnende Hämolyse bei 0,56%, komplette bei 0,40% — zur konstitutionellen, hämolytischen Anämie gehören.

Nur der Besonderheit halber sei eine Beobachtung von CREVELD und HEYBROEK erwähnt.

Eine Frau mit schwerer hämolytischer Anämie, bei der die Milz entfernt worden war, wurde 5 Jahre später gravid und zeigte in der Schwangerschaft eine schwere Blutarmut mit Erythroblasten. Bei dem Kind wurde wiederholt Blut und Harn untersucht; es wurde niemals anämisch und blieb dauernd normal.

Anhangsweise soll noch erwähnt werden, daß ausnahmsweise auch ein Icterus gravis als Folge von angeborener Mißbildung der Gallenwege zu schwerer Anämie in frühester Lebenszeit führen kann, wahrscheinlich auf dem Wege über die Cholämie und schwere hämorrhagische Diathese. Hier ergeben sich keine diagnostischen Schwierigkeiten.

Einige amerikanische Autoren erwähnen noch, daß auch angeborene Tuberkulose oder Malaria, Diphtherie, Neoplasmen, Leukämie, Mißbildungen am kardiovasculären System in diagnostische Erwägung kommen könnten.

Eine Diskussion erübrigt sich, denn alle diese Affektionen sind durch so viele prägnante Symptome ausgezeichnet, daß über das Sekundäre der begleitenden Anämie kein Zweifel bestehen kann.

## VII. Prognose. Therapie.

**Prognose.** *Die Prognose der Neugeborenenanämie ist gut:* auch dann, wenn man den Rahmen weit faßt und die Formen mit Gelbsucht einbezieht. PASACHOFF und WILSON errechnen eine Mortalität von 12%. Beim Icterus gravis familiaris beträgt sie etwa 80%, beim Hydrops congenitus 100%. Die Mortalitätsziffer für die Neugeborenenanämie ist aber sicher zu hoch gegriffen; sie wurde aus den Fällen im Schrifttum errechnet; mitgeteilt wurden aber nur die aller schwersten Formen, die wegen des erythroblastischen Blutbildes oder der Obduktionsergebnisse besonderes Interesse boten. Es gibt aber sicher eine sehr große Zahl leichter und leichtester Anämien bei Neugeborenen, die statistisch nicht zu erfassen sind, weil sie nicht publiziert werden.

Ausgesprochene *Heilungstendenz ist ein wesentliches Merkmal der Krankheit.* Immer wieder wird über die erstaunlich rasche Erholung nach schwerster Anämie berichtet. Man sei also vorsichtig und spreche nicht eine zu ernste Prognose aus, auch wenn der Säugling so weiß aussieht wie sein Steckkissen. Nur bei Kombination von Bleichsucht und Gelbsucht wird die Voraussage etwas zweifelhaft.

Die Frage nach der *Dauer der Anämie* ist nicht leicht zu beantworten. Es gibt Fälle, wo nach wenigen Wochen das Blutbild ganz normal wird und andere, wo sich die Anämie nur langsam bessert und noch nach Monaten ein Defizit an Hämoglobin und Zellzahl zurückbleibt. Statistische Angaben können nicht gegeben werden, da die meisten Publikationen mit dem Bericht über die Wendung zum Besseren abschließen und über Nachuntersuchungen nach längerer Zeit nichts mehr mitteilen. Man gewinnt übrigens den Eindruck, als würden die schweren erythroblastischen Formen rascher zum normalen Blutbild zurückkehren als die milden aregeneratorischen Typen, welche torpider verlaufen und längere Zeit bis zur Restitutio ad integrum benötigen. ABT hat in seiner statistischen Tabelle auch angeführt, wann das Blutbild zur Norm zurückgekehrt ist. In den meisten Fällen erfolgte dies zwischen dem 4. und 6. Monate. Aus den Beobachtungen von DIAMOND und seinen Mitarbeitern ist zu ersehen, daß im Heilungsstadium manchmal übernormale Werte erreicht werden; so einmal im 11. Monate 6100000 Erythrocyten. Ähnlich sahen auch PASACHOFF und WILSON: Im 6. Lebensmonat 105% Hämoglobin und 5570000 rote Blutkörperchen. Quoad sanationem kann man mit Sicherheit voraussagen, daß das Kind *nach Abklingen der Anämie vollständig gesund und normal* wird. Es bleibt niemals eine Blutschwäche irgendwelcher Art zurück und auch keine Anämiebereitschaft im späteren Leben. Es liegen darüber schon genügend Erfahrungen vor. BONAR hat nach einem Jahr, ABT nach 13 Monaten, DIAMOND und Mitarbeiter nach 3 Jahren das vollständige Normalsein des Kindes in klinischer und hämatologischer Hinsicht feststellen können. Ich hatte Gelegenheit, den Fall Hermine W., den STRANSKY im Jahre 1931 publiziert hatte, zu untersuchen. Das jetzt 7 Jahre alte Mädchen ist ein blühendes Kind und zeigt ganz normale Blutzusammensetzung.

Die Prognose der Anaemia neonatorum ist zwar gut, aber immerhin sind doch einige wenige Todesfälle vorgekommen, bei denen man das Gefühl hat, daß mit der Transfusion zu lange gezögert wurde. Es ist zu erwarten, daß mit der besseren Kenntnis des Leidens durch frühzeitiges Eingreifen noch manches Leben gerettet werden kann.

**Therapie.** Die *Neugeborenenanämie*, selbst die schwerste Form kann ohne jede Therapie ausheilen; das zeigen u. a. die Fälle ECKLIN, SANFORD, CANINO, ABT, PASACHOFF und WILSON um einige besonders hochgradige Anämien zu nennen. In der Praxis wird der Arzt meistens energisch eingreifen, da man doch nicht tatenlos zusehen und sich auf die Heilungstendenz verlassen kann, wenn ein Säugling wachsbleich daliegt. Aus den im Schrifttum vorliegenden Erfahrungen gewinnt man den Eindruck, als ob die Blutarmut rascher schwinden würde, wenn rechtzeitig und energisch für den Ersatz des Blutes gesorgt wird.

Das souveräne Mittel, das in den letzten Jahren fast in jedem ernsteren Falle zur Anwendung kam und sich bewährte, ist die *Bluttransfusion*. Die Menge des zugeführten Blutes, Anzahl der Einspritzungen, Wahl des Injektionsortes wechselte nach dem Zustand des Kindes und dem therapeutischen Betätigungsdrang des Arztes: Eine oder sehr zahlreiche Transfusionen in die Venen oder in den Sinus longitudinalis, in kürzeren oder längeren Intervallen. Auch von *Blutinjektionen* sah man gute Erfolge: es wurden intraperitoneal oder intramuskulär Einspritzungen von Eltern- oder Spenderblut gemacht. PASACHOFF und WILSON, die über große Erfahrung verfügen,

meinen, daß mäßig schwere Fälle, das sind solche mit einem Hämoglobingehalt über 30% auch ohne Therapie zur Heilung tendieren; sinkt der Farbstoffgehalt unter 30%, dann sollen sogleich Transfusionen gemacht werden. Es wirkt immer wieder erstaunlich, daß ein paar Kubikzentimeter Blut genügen, um den Umschwung zu erzielen, die Anämie zu bessern und in wenigen Stunden ein schweres Krankheitsbild zu beseitigen. Solche Erfahrungen sprechen in dem Sinne, daß die Transfusion nicht verlorengegangenes Blut ersetzt, sondern ein torpides oder durch Shock gelähmtes Mark aufrüttelt und zum lebhaften Funktionieren anregt. Mehr als 2—4 Transfusionen waren auch in schweren Fällen nicht nötig, selbst bei Anämie von 1000000 roter Blutkörperchen und darunter. Eine Kurve aus der letzten Publikation von PASACHOFF und WILSON illustriert dies aufs beste.

Viertes Kind gesunder Eltern; geringe Gelbsucht am 2. Tage, Blässe am 6. Blutbefund: 29% Hämoglobin, 1200000 Erythrocyten. Auf 100 Weiße wurden 16 Normoblasten gezählt. Nach zwei Transfusionen von 30 und 40 ccm erfolgte rapide Heilung bei gleichzeitigem Verschwinden der Erythroblasten. Wenn wir uns erinnern, daß bei 2 von den Todesfällen angegeben wird, daß die Säuglinge während der Vorbereitungen zur Transfusion starben,

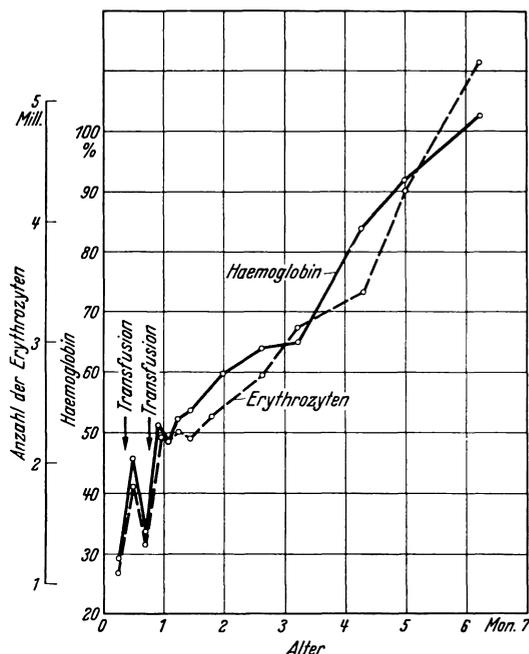


Abb. 2. Kurven für Hämoglobin und Erythrocyten in einem typischen Fall von Neugeborenenanämie. (Beobachtung von PASACHOFF und WILSON.)

so muß man daraus die Lehre ziehen, frühzeitig Blut zuzuführen und nicht erst im Stadium des schwindenden Lebens.

Eine zweite therapeutische Methode, die schon öfters in Anwendung gebracht wurde, ist die *Lebertherapie*. Gewöhnlich wurde Leber gegeben, wenn das Kind nach Transfusionen aus der Gefahrenzone heraus war und eine Restanämie nicht weichen wollte: MCNEIL, GELSTON und SAPPINGTON, HOTZ, ABBOTT, MANNHEIMER u. a. Ein sicheres Urteil über den Wert dieser Behandlungsmethode kann daraus nicht gewonnen werden, weil Zufuhr von Leberpräparaten mit anderen therapeutischen Maßnahmen kombiniert war, wie Eisen, Kupfer, Vigantol. Über systematische Leberbehandlung liegt eine Beobachtung von HUENEKENS vor.

Es war wieder ein Fall, wo das Blassein am ersten Lebenstage schon aufgefallen war, die erste Blutuntersuchung aber erst am Ende der 4. Woche erfolgte. Sie ergab eine Herabsetzung des Hämoglobins auf 42%, der Zahl der Roten auf 1380000. Eine Transfusion hatte nur vorübergehenden Effekt. Nun wurde systematisch Leber injiziert; in Anwendung kam ein Präparat, von dem 1 cem 100 g Leber entsprach. Aus den Kurven kann man ersehen, daß ein guter Effekt in bezug auf Farbstoff- und Erythrocytenzahl und Körpergewicht erst dann erzielt wurde, als 3mal wöchentlich Einspritzungen gemacht wurden. Es scheint, daß sehr große Dosen nötig sind. Dieselbe Erfahrung hat SCHWARTZ mitgeteilt. Sollte sich die Wirksamkeit der Lebertherapie bestätigen, so wäre dies eine Stütze der Hypothese, die einen Mangel des Reifungsprinzipes für die Entstehung der Neugeborenenanämie verantwortlich macht.

In einigen Fällen wurden bei prolongiertem Verlauf noch andere Mittel in Anwendung gebracht. MANNHEIMER gab Ferrum reductum 3mal tgl. 0,1—0,2 und dazu Cuprum sulf. 0,004, 4mal tgl. CORNELIA DE LANGE hat in einem recht schweren Falle von Anaemia neonatorum posticterica neben Blut- und Leberzufuhr auch noch durch 5 Tage 2mal tgl. 2½ Einheiten Insulin gespritzt. Nach 2 Monaten trat Heilung ein, aber die erfahrene Kinderärztin stellt mit Recht die Frage: post oder propter?

Der Vorschlag von PRITCHARD und SMITH, der stillenden Mutter Eisen und Arsen zu geben, um diese Substanzen auf dem Wege der Lactation dem Säugling zukommen zu lassen, soll nur registriert werden.

Die selbstverständlichen Maßnahmen, wie Behandlung des Kollapses, naturgemäße Ernährung, Verhütung von Infekten, entsprechende Pflege usw. bedürfen keiner weiteren Darstellung.

**Prophylaxe.** Da fast alle Neugeborenenanämien sporadisch auftreten, da man eine Wiederholung des Ereignisses nicht zu fürchten braucht, werden vorbeugende Maßnahmen kaum jemals zur Diskussion stehen. Das gilt für die reinen Anämietypen, aber nicht für die Formen, die mit Icterus gravis kombiniert sind. Hier gelten die Erfahrungen, die man bei schwerer familiärer Gelbsucht gemacht hat; eine Wiederholung ist zu befürchten und deshalb sollen alle prophylaktischen Maßnahmen getroffen werden, die sich beim Icterus gravis bewährt haben. In erster Linie kommt die von BERNHEIM-KARRER und GROB empfohlene Leberkur der Mutter in Betracht. Die schwangere Frau nimmt in den letzten 10 Wochen der Gravidität täglich 100 g Kalbsleber. Die ersten Erfahrungen lauten vielversprechend.

Wie schwierig es ist, den Wert prophylaktischer Maßnahmen richtig einzuschätzen, zeigt die schon früher besprochene Beobachtung von VAN CREVELD und HEYBROEK.

Eine Frau mit perniciosartiger Schwangerschaftsanämie bringt rechtzeitig ein kräftiges Kind zur Welt, das normale Blutzusammensetzung zeigt und auch im ersten Lebensjahre nicht anämisch wird.

Gelegentlich einer nächsten Gravidität, 3 Jahre später, wird die Mutter wieder hochgradig anämisch, aber jetzt intensivst mit Leber behandelt. Das Kind zeigte diesmal in den ersten Wochen eine ausgesprochene Blutarmut: 40% Hämoglobin, 1620000 Erythrocyten und reichlich Normoblasten. Heilung nach energischer Behandlung: Bluttransfusionen, Pernämon, Eisen.

Daß das erste Kind bei unbehandelter Mutter nicht anämisch wurde, das zweite nach Lebertherapie der Mutter eine schwere Anämie bekam, wollen die Autoren folgendermaßen erklären. In der ersten Gravidität wurden keine hämatopoetischen Substanzen zugeführt, das Kind war gezwungen, diese selbst zu bilden. Bei der zweiten Schwangerschaft wurde dieser Faktor in übergroßer Menge dargeboten, der Fetus war nicht genötigt, diese Substanzen selbst zu bilden und damit fiel eine biologische Funktion aus. Die Folge davon war, daß seine Leber zu wenig antianämisches Prinzip speicherte, so daß sich einige Zeit nach der Geburt eine Anämie entwickeln mußte.

DE LANGE und ARNTZIUS setzen zwecks Prophylaxe die gravide Frau auf Milchdiät und geben Jodkali, VOGT meint, daß ein C-Vitaminmangel eine Rolle spielt und schlägt eine besonders vitaminreiche Kost vom ersten Tag der Gravidität an vor.

Der Wert aller dieser prophylaktischen Vorschläge erscheint problematisch. Vollzieht sich doch die Blutbildung beim Embryo in weitgehender Unabhängigkeit von der Mutter; ohne Rücksicht auf deren Bedarf und Blutzusammensetzung gewinnt er sich alle für seine Erythropoese nötigen Stoffe. Eine Beeinflussung des Blutbildes des Kindes durch besondere Ernährung und medikamentöse Behandlung der Mutter ist nicht erwiesen. SEGAR und STÖFFLER überwachten bei der Mutter, die schon zweimal Kinder mit Neugeborenenanämie zur Welt gebracht hatte, in der 3. Gravidität aufs sorgfältigste die Diät, sorgten für richtige Aufnahme an Calorien, Eisen, Vitaminen usw. Trotzdem wurde auch das 3. Kind zum gleichen Termine wie seine Geschwister anämisch. Eine gleiche Erfahrung machten die ABBOTTS.

Der Vorschlag HONECKERS, Frauen, die Kinder mit fetalen Blutkrankheiten zur Welt bringen, zu sterilisieren, wurde von FANCONI für den Icterus gravis als nicht angebracht zurückgewiesen. Bei der Neugeborenenanämie, die gutartig ist und, wenn auch gelegentlich in einer Familie mehrmals auftretend, doch alle Merkmale eines Erleidens vermissen läßt, kann ein derartiger Eingriff nicht einmal in Erwägung gezogen werden.

### VIII. Schlußbemerkungen.

Aus der in den vorhergehenden Kapiteln gegebenen Darstellung läßt sich ein klinisch und hämatologisch gut abgegrenzter Typus aus den Anämien der ersten Lebenstage herausheben, als selbständiges Krankheitsbild, für das die Bezeichnung „*Anaemia neonatorum*“ gewählt wurde. Eine bei rechtzeitig geborenen, kräftigen Kindern gesunder Eltern um das Ende der ersten Lebens-

woche plötzlich, ohne ersichtlichen Grund einsetzende schwere Blutarmut, die rasch hohe Grade erreicht; dabei bleibt das Allgemeinbefinden der Kinder ganz ungestört. Die schwere Anämie schwindet auch ohne Therapie restlos und definitiv. Das Blut bietet das Bild einer hyperchromen Anämie mit sehr hohem Färbeindex und ist durch das Fehlen einer nennenswerten Alteration der roten Blutkörperchen ausgezeichnet.

Wenn wir das Wesen dieser Affektion verstehen wollen, muß das nicht Alltägliche der Symptomatologie in den Vordergrund gerückt werden. Ein derartig krisenhaft Verschwinden des Blutes aus der Zirkulation — ohne erweisbaren Anlaß — kommt bei keiner anderen Anämie vor und das Krankheitsbild macht durchaus den Eindruck einer stürmischen Reaktion auf ein besonderes Agens, das ganz anderer Art sein muß, als die anderen bekannten anämisierenden Faktoren. Das Problem der Neugeborenenanämie wird gelöst sein, sobald wir das Wesen dieser Noxe, Herkunft, Art und Ort ihrer Einwirkung erkannt haben werden.

Das Einmalige und Besondere der Neugeborenenanämie weist zwangsläufig auf die Lebensperiode hin, in der sie sich entwickelt: *die Geburt und die perinatale Periode*. Von dem Geschehen in dieser Epoche und dem funktionellen Zustand der Blutbereitungsorgane müssen wir ausgehen. Diese sind in höchster Aktivität. Die Umstellung der Zellproduktion beim Übergang von der embryonalen zur postfetalen Blutbildung, der Abbau von Milliarden makrocytären embryonalen Erythrocyten stellen enorme Ansprüche nicht nur an die *Blutbildungs-*, sondern auch an die *Blutabbauorgane*. Die Rapidität und Intensität dieses Geschehens ist ganz außerordentlich und erfolgt in dem Zeitpunkt, wo die blutbildenden Parenchyme noch unfertig und funktionell labil sind. Dazu kommt noch, daß der komplizierte Apparat der Erythropoese, die Regulierung des Tempos der Blutbildung und Ausschwemmung, die Kontrolle durch das Zusammenspiel der Hormone und vieles andere erst installiert werden muß. Erst nach der Geburt beginnt das eigene Blutleben des Kindes. An jedem einzelnen der vielen Angriffspunkte kann eine Störung einsetzen und immer wird die Folge eine Anämie sein.

Wie im späteren Lebensalter ist auch beim Neugeborenen jede Anämie die Folge einer *Störung des Gleichgewichts zwischen Verbrauch und Neubildung*. Eine Anämie kann also entstehen:

1. Durch organische oder funktionelle *Läsion des Knochenmarkes*; dieses produziert zu wenig oder pathologische, abnorm geformte oder ungenügend mit Farbstoff dotierte, hinfällige Erythrocyten.
2. Durch *übermäßige Zerstörung* der Zellen, so daß der reparative Ersatz des Markes nicht mehr ausreicht.
3. Schließlich kann auch eine *Störung des Regulationsmechanismus* Anlaß zur Blutarmut werden.

Die Theorie, daß eine abnorme Erythropoese, eine „defective blood formation“ Ursache der Neugeborenenanämie sei, stand solange im Vordergrund, als die Erythroblastose als ein wesentliches Symptom galt und in erster Linie eine Erklärung erforderte. Man dachte an ein Persistenz des Modus der fetalen Blutbildung (SCHLEUSSING) oder an eine Hemmung der Fortentwicklung zur medullären Erythropoese (PASACHOFF und WILSON). Es erscheint zwecklos, diese und ähnliche Hypothesen zu diskutieren, nachdem die Erythroblastose

ihre große Bedeutung verloren hat. *Anaemia neonatorum* und *Erythroblastosis neonatorum* haben miteinander nichts zu tun und kommen unabhängig voneinander vor. Die Erythroblastose in Blut und Gewebe ist nichts anderes, als die Antwort, mit der der Organismus des Fetus und Neugeborenen auf anämisierende Noxen reagiert (YLLPÖ). Man könnte sich vorstellen, daß es neben der „physiologischen Erythroblastosis neonatorum“ auch eine „prolongierte“ und eine „maligne“ Form gibt, genau so wie beim Icterus neonatorum.

Die Störung der Erythropoese könnte bei der Neugeborenenanämie auch dadurch zustande kommen, daß *das zum Zellaufbau nötige Material nicht in genügender Menge oder nicht in geeigneter Form zur Verfügung steht*, oder auch, daß es nicht synthetisiert, deponiert und dem Mark angeboten wird. Für die Annahme FOOTES, daß eine ungenügende Dotierung der Depots und eine vorzeitige Erschöpfung derselben eine Anämie beim Neugeborenen zur Folge haben müsse, können keine Stützen gefunden werden. Wenn die Depoterschöpfungsanämie beim Frühgeborenen erst nach dem ersten Trimenon in Erscheinung tritt, so ist es nicht zu verstehen, warum sie sich bei termingemäß geborenen Kindern schon in den ersten Lebenstagen bemerkbar machen sollte. Auch die Spontanheilungen könnten bei dieser Hypothese keine Erklärung finden.

Die epochalen Entdeckungen bei der perniziösen Anämie weisen einen anderen Weg; sie haben gezeigt, daß eine normale Erythropoese nur bei Vorhandensein eines „*antianämischen Prinzipes*“ gewährleistet ist. Dieses muß der Organismus selbst bilden, durch Koppelung eines von der Magenschleimhaut gelieferten Faktors — *intrinsic factor* — mit einem in der Nahrung enthaltenen vitaminartigen Körper, dem *extrinsic factor*. Sehr gewichtige Gründe sprechen dafür, daß während des intrauterinen Lebens dieses zur Blutreifung nötige Prinzip von der Mutter geliefert wird. Wenn nun aus irgendwelchen Gründen nur ein bestimmtes Quantum dieser Substanz zur Verfügung steht, das für beide — für Mutter und Kind — nicht ausreicht, so kann zweierlei geschehen: Wenn der Fetus den größten Teil für seine Blutbildung an sich reißt, so bleibt für die Mutter zu wenig und eine *Schwangerschaftsperniciosa* wird die Folge sein. Bleibt für den Fetus zu wenig, dann kann er seine Depots mit dem Reifungsstoff nicht auffüllen; sie werden bei dem enormen Bedarf schon in den ersten Lebenstagen erschöpft sein: das Resultat ist „*Neugeborenenanämie*“. Die Hypothese des temporären Fehlens des antianämischen Prinzipes als Ursache der Anaemia neonatorum (WINTROBE und SHUMACKER, HUENECKENS) ist eine sehr geistvolle Arbeitshypothese, die dringend einer Prüfung auf ihren heuristischen Wert bedarf.

Bei einer zweiten Gruppe von Theorien steht die gesteigerte Zerstörung der Erythrocyten im Vordergrund. Blutdestruktion ist in den ersten Lebenstagen ein physiologisches Geschehen. Es wäre möglich, daß es bei den gewaltigen Umwälzungen in der Neugeborenenperiode irgendwie zu einer Störung der Regulation dieses Vorganges kommt, so daß die Hämolyse weit über das Ziel schießt und die Reparation nicht nachkommen kann: Die Folge muß *Anämie* sein. Die energischsten Vertreter dieser Lehre sind PARSONS und seine Mitarbeiter. So plausibel diese Hypothese auch klingt, kann sie doch nicht alle Symptome der Neugeborenenanämie befriedigend erklären. Vor allem vermißt man bei dieser Anämie die Zeichen eines exzessiven Blutzerfalles, Urobilinvermehrung in Harn und Stuhl, Bilirubinvermehrung im Serum u. a. Die Annahme einer übermäßig

gesteigerten Zerstörung von roten Blutkörperchen kann nur den Mechanismus der Blotalteration erklären, gibt aber keine Antwort auf die viel wichtigere Frage nach der Art, dem Ursprung und der Wirkungsweise dieses „Hämolysins“.

Die meisten Autoren suchen das blutzerstörende Gift in einem „*Schwangerschaftstoxin*“. Dieses erzeugt schon intrauterin starken Blutzerfall auf den der Organismus mit intensiver extramedullärer Blutbildung reagiert. Ist die Blutzerstörung so hochgradig, daß die Reparationsleistung des Knochenmarkes nicht ausreicht, so resultiert Anämie (DE LANGE). Die Annahme, daß ein in der Mutter entstandenes Gift die Leber des Fetus schwer alteriert, fand deshalb so vielfache Zustimmung, weil man aus ihr die verschiedenen Erscheinungsformen der Neugeborenenerythroblastose von einem Punkt aus erklären konnte. Für den Hydrops universalis und den Icterus gravis erscheint die Toxintheorie recht einleuchtend. Für die Anaemia neonatorum stimmt sie nicht. Der gewichtigste Einwand ist wohl der, daß die Mütter dieser anämischen Neugeborenen gesunde Frauen sind, die während der Schwangerschaft nicht die geringsten Anzeichen von Toxikose geboten hatten. Nach einer geistvollen Hypothese von BERNHEIM-KARRER werden dieser Noxe verschiedene Fähigkeiten zugeschrieben: sie hat je nach ihrem Angriffspunkt *myelotrope*, *hepatotrope* und *neurotrope* Eigenschaften. BROWN, MORRISON und MAYER erwägen die Möglichkeit, daß die schädlichen Substanzen nicht von der Mutter, sondern von der *Placenta* stammen. Was immer Art und Ursprung des toxischen Agens sein mag, der Endeffekt ist stets der gleiche: Anämie des Kindes, sei es infolge von Hemmung der Neubildung, sei es infolge hämolytischer Zerstörung. Schwere und Art der Anämie, ob „erythroblastisch“ oder „aplastisch“ werden von der Intensität der Noxe, vom Zeitpunkt des Einsetzens und anderen Faktoren abhängig sein.

Alle diese Theorien befriedigen nicht; sie sind nicht imstande, das Plötzliche des Anämiebeginnes, das rapide Abstürzen der Werte der Erythrocyten zu erklären und schon gar nicht die spontane Heilungstendenz. Man hat sogar die Möglichkeit einer akuten Infektion erwogen (ÅKERRÉN) und auf die Ähnlichkeit mit der akuten febrilen hämolytischen Anämie vom Typ LEDERER hingewiesen.

Die Ätiologie der Anaemia neonatorum ist vielleicht in einer ganz anderen Richtung zu suchen. Nochmals wollen wir das plötzliche Einsetzen, das Fehlen auslösender Ursachen in den Vordergrund rücken. Eine Anämie mit derartig merkwürdigen klinischen Zeichen kommt *nur in der ersten Lebenszeit* vor und niemals mehr im späteren Leben. Nun sind solche eigenartige rapid erscheinende und wieder schwindende Manifestationen in der perinatalen Periode nicht ohne Analogie. Die Kinderärzte kennen sie seit HALBANs Entdeckung als „*Schwangerschaftsreaktionen*“. Das Kreisen von Sexualhormonen der Mutter im Blute des Fetus hat biologische Manifestationen an verschiedenen Organen zur Folge: Vaginalblutungen, Genitalödeme, Lactation und ähnliches. All dies erscheint plötzlich in den ersten Lebensstagen ohne sonstige Störung des Allgemeinbefindens. Es gibt noch eine Anzahl von Reaktionen und Manifestationen in dieser Lebensperiode, die MAYERHOFER als Ausdruck einer biologischen *Allergie* auffaßt.

Er zählt hierher das Erythema toxicum neonatorum, die Pseudodyspepsie der Neugeborenen, manche Formen von Melaena und von akut entstehenden Hydrocelen. Allen diesen Zuständen, so ganz verschieden in ihrer Erscheinung,

ist ein plötzliches Einsetzen in der ersten Lebenswoche gemeinsam, bei allen bleibt das Allgemeinbefinden ungestört, alle verschwinden restlos. Es liegt kein eigentliches Kranksein vor, sondern eine passagere Reaktion. Man kann sich das Zustandekommen folgendermaßen vorstellen: Während der Gravidität gelangen verschiedene eiweißartige Substanzen aus dem mütterlichen Organismus in das Kind, wo sie allergisierende Wirkungen entfalten. Wenn nun im Momente der Geburt beim Einreißen zahlreicher Placentarzotten der kindliche Körper mit Eiweißmengen überschwemmt wird, so kann dies — wie bei der Serumkrankheit — eine Reaktion auslösen, die shockartig in Erscheinung tritt.

Die *Anaemia neonatorum* bietet in ihrem Beginn und Verlauf, worauf immer wieder hingewiesen wurde, das *Bild einer shockartig einsetzenden Reaktion*. Die Auslösung des Shocks könnte durch eine derartige hormon- oder allergenartige Substanz erfolgen. Die Besonderheit des klinischen Bildes erklärt sich aus dem Organsystem, auf das die Noxe einwirkt: das erythropoetische System. Die Wirkung muß sich als *Anämie* manifestieren. Über den Angriffspunkt wissen wir ebensowenig, wie über die Noxe selbst: es kann der Ausschwemmungsmechanismus gestört sein oder die Bildung und Verwertung des Reifungsprinzipes; es kann der Mechanismus alteriert sein, der die Neubildung und Zerstörung der Erythrocyten sinnvoll reguliert. Nichts im Blutbilde spricht für eine primäre Schädigung der Zellneubildung. Die Anämie ist, wenn sie auch noch so intensiv in Erscheinung tritt, ein passageres Ereignis. Ist der Shock abgeklungen, so wird die Blutbildung wieder ganz normal.

Diese neue Idee, daß die *Anaemia neonatorum* entstanden sei aus einer passageren Störung der Blutbildungsorgane, findet in der Tatsache einer analogen vorübergehenden Insuffizienz der Blutstillungsorgane eine wesentliche Stütze. Zum selben Termin, wo plötzlich die Blutbildung ohne sichtbare Veranlassung versagt, in der ersten Lebenswoche, sehen wir das *Blutstillungssystem* insuffizient werden und für kurze Zeit besteht das Bild der *hämorrhagischen Diathese der Neugeborenen*, die außerordentliche Blutungsneigung, die zu noch bedrohlicher aussehenden Zuständen, als wir sie bei der Anämie kennen, Anlaß geben kann und die ebenso schnell, wie sie entstanden war, wieder verschwindet — spontan, ohne therapeutische Intervention.

Klinisch und hämatologisch ist die *Anaemia neonatorum* eine gut abgegrenzte Krankheit; ihr Wesen, ihr Entstehen und Vergehen war bisher nicht erklärt. Ob die hier versuchte Deutung, die Affektion als eine Art von Schwangerschaftsreaktion oder als eine Manifestation der Allergie des Neugeborenen zu deuten, für das Verstehen förderlich ist, werden künftige Untersuchungen lehren.

## Namenverzeichnis.

Die *kursiv* gedruckten Ziffern beziehen sich auf die Literaturverzeichnisse.

- Abate 37, 38, 41, 45, 59.  
 Abbott, K. H. and F. F. Abbott 611, 623, 629, 631, 635, 640, 643, 644, 649, 654, 662, 663.  
 Abdul-Kedir 25, 42.  
 Abel 230, 363.  
 — E. u. P. Kissel 342.  
 — S. s. O. Ehrismann 377, 387.  
 Abels, H. 375, 427.  
 Abelsdorf, G. 375, 423.  
 Abrami, P. Grégoire u. R. Wallich 2.  
 — s. Widal 88, 114, 155.  
 — s. Widal u. Brissaud 283.  
 Abt 611, 631, 635, 638, 642, 647, 649, 650, 651, 660, 661.  
 — Farmer u. Epstein 277, 328.  
 Achard u. Flandin 77, 150.  
 Achelis 544.  
 Acuña y Garrahan 77, 111.  
 Adachi, A. 375, 409.  
 Adam s. Middeldorf 548, 594.  
 Adamapoulos, Ch. 2.  
 Adams 423.  
 Addheim 66.  
 Addie 67.  
 Adelheim, R. 2.  
 Adelsberger 77, 103, 106.  
 Ader 394.  
 Adler, A. 119, 159.  
 — S. 2, 25, 52, 64, 68, 71, 72.  
 — S. s. Christophers, Caronia, Sergeant u. Pittaluga 7.  
 Agassiz s. Poynton u. Taylor 446, 496.  
 Ahmann, C. F. s. L. W. Diggs u. J. Bibb 505.  
 Ahrendt, I. u. H. Baumann 544.  
 Ahrens 412.  
 Aicham u. Bock 161.  
 Airila 435.  
 Aitken 363, 439, 470.  
 Akerrén 611, 623, 636, 637, 640, 651, 666.  
 Akhil Moukhtar 27.  
 Alantar 161.  
 Albers 191.  
 Alberti 363.  
 Albrecht, P. 375, 434.  
 Alden, H. S. 504.  
 Alderich 363.  
 Aldrich s. Munns 83, 143.  
 — C. u. J. Walsh 342.  
 Alessio 393, 394.  
 Alexander 77, 146, 236, 246.  
 — s. Larsen u. Paddock 82, 149.  
 — McEwen u. Bunim 445, 487.  
 Alexandrides, K. 2.  
 Alker 161, 233.  
 Allan 77, 114, 145, 151.  
 Allard 439, 472.  
 Alpern 439.  
 Alstead 161, 209.  
 Alt 419, 420.  
 Altstead, Benn, Hughes 162.  
 Altenburger 161, 192.  
 Altzitzoglou 642.  
 Altzitzoplu 618.  
 Alvarez 24, 26, 62.  
 Alzheimer 439, 476.  
 Amelung 77, 146.  
 Ammon 277, 314.  
 — u. Hinsberg 277, 318.  
 Ancona 77, 94, 97.  
 Andersen 161, 204, 205, 611.  
 Anderson 353, 367, 423.  
 — u. Bigelow 161.  
 — Happold, Cooper, McLeod 161, 188.  
 — — Leonhard, Holm 161.  
 — A. B., Harington u. M. Lyon 339.  
 — Ch. 2, 186, 187, 188.  
 — s. Ch. Nicolle 16.  
 — H. B. 504.  
 — W. W. u. R. L. Ware 504.  
 Andrews, M. 2, 61.  
 — u. Miller 611.  
 Angelo, Joannides, Papagherghion 170.  
 Angerer, v. 161.  
 Angolotti, E. 2.  
 Angulnik s. Deicher 185.  
 Anitschkow, S. V. u. A. Kusnetzow 375, 394, 431.  
 Annok u. Buchgraber 161.  
 Anselmino u. Hoffmann 277, 308.  
 Antona, D' 161, 224.  
 Apfelbach u. Parmelee 239.  
 Aravantinos 23, 27, 50.  
 Archibald, R. G. 3, 39, 66, 504, 509, 511.  
 — u. B. Sosel 3.  
 Arcoleo, G. 3, 57.  
 Arena, G. 3, 37.  
 Armentano, Bentsáth, Béres, Rusznyák u. Szent Györgyi 277, 328.  
 Armstrong 421.  
 Arneth 439, 452, 486, 487.  
 Arnheim 544.  
 Arnsperger 596.  
 Arntzius 663.  
 Aron 439, 477.  
 Aronson, E. s. A. Winterstein 384.  
 Arrilaga 236, 260.  
 — s. Ayerza 237, 260, 261.  
 Asakawa 161.  
 Asbelew u. Margo 161.  
 Aschoff 277, 334, 403, 439, 470.  
 — u. Tawara 439, 449.  
 Ascoli u. Fuginoli 77, 155.  
 Ash 492.  
 Asher, L. 339, 351, 412.  
 Ashner, M. 3.  
 Ashton s. Denneth 612.  
 Assmann 236, 260, 261, 544, 596.  
 Assmus 161.  
 D'Astros, P. Giraud u. J. Raybaud 3.  
 Atzler, E. 544, 583.  
 — u. G. Lehmann 544, 603.  
 Aub 431.  
 Aubertin, Thoyer-Rozat u. Fischgold 544.  
 Auffenberg 161, 233, 234, 235.  
 Aufrecht 544, 572.  
 Augier, P. u. Faure-Brac 3.  
 Augstein 161.  
 Auld 77, 106, 124, 153.  
 Aurichio, L. 3.  
 Aurnhammer 275.  
 — u. Kollmann 236, 271.  
 Autenrith 486.  
 Avari, Kh. u. F. P. Mackie 3, 61.  
 Aviragnet 200.  
 Ayerza u. Arrilaga 237, 260, 261.  
 Ayman 339, 353.  
 Ayyar, T. S. u. K. V. Krishnan 3.

- Baade 277, 299, 316, 317.  
 Baagøe 77, 92, 94, 99, 102, 104, 108, 111, 116, 122, 124, 125, 128, 130, 131, 133, 134, 138.  
 Baar 77, 131, 161, 230, 235, 611.  
 — u. Stransky 611, 654.  
 Babbington 24.  
 Babonnaix, Hutinel s. Nobecourt 81.  
 Bacal u. Struthers 448, 487.  
 Bach 161, 440.  
 — E. 277, 278, 308.  
 — E. u. Korpassy 278, 308.  
 Bachmann 161, 198, 215.  
 Bachmeister 77.  
 Back s. Maddox u. Kempson 83, 150.  
 Baemeister 237, 263, 271.  
 Bæhr u. Schiffrin 440, 474.  
 Bahl 161.  
 Bahrdr 611, 634.  
 Bahrs, H. 341, 358, 359.  
 Bain u. Hamilton 440.  
 Baize, P., P. Lerreboullet u. J. Chabrun 12.  
 Baker 77, 104.  
 — u. Gill 162.  
 Bakter 162.  
 Baldes 386.  
 Baldi 420.  
 Balestre, M. d'Oelsnitz u. Damas 16.  
 Balfour 29.  
 Ball 611.  
 Ballonius 453, 454.  
 Balozet, L. 3.  
 Balsac, R. H. de s. C. Laubry u. P. Cottenot 548.  
 Bamberger 440, 468, 544.  
 — u. Wendt 162, 191, 197, 214, 215.  
 Bandel, R. 375, 403, 404.  
 Bandelier u. Röpke 77, 111.  
 Bandi 229.  
 Bands 436.  
 Bannerjee, D. N. 3.  
 — D. N. u. J. C. Shah 3.  
 Bantin 440, 488.  
 Bär 423.  
 Barac, G. 375, 420, 428.  
 Baranyai, v. Jeney u. v. Gagyi 170.  
 Barbacci, P. 3.  
 Barber 150, 162.  
 Barberi, S. 3.  
 Barbour 611.  
 Bard 237, 242, 259.  
 Barlow u. Warner 440, 484.  
 Barone 343, 364.  
 Barraud 68, 69.  
 Barret 365, 421.  
 Barry 417.  
 Barta 388.  
 — u. Görög 278, 312.  
 Bartelheimer 162, 219.  
 Bartelt 162, 220, 221.  
 Barth 94.  
 Barthel 347.  
 Basch 393, 405.  
 Basile, C. 3, 36, 41, 42, 62, 64, 67.  
 Bassett-Smith, P. 3.  
 Basu, U. P. 3.  
 Baty, s. Diamond u. Blackfan 612, 617, 629, 632, 633, 637, 640, 642, 643, 645, 646, 650, 651, 660.  
 Bau 162.  
 Baudet 440, 473.  
 Bauer 237, 271, 367, 440, 452, 479, 480, 544, 611.  
 — J. 77, 110.  
 — -Albrechtson 77, 113, 132.  
 — -Fischer-Lenz 433.  
 Bauers 403.  
 Bauke 162, 204.  
 Baumann, H. 544.  
 — H. u. J. Ahrendt 544.  
 Bäumlner 544.  
 Bautin 455.  
 Bayer 162.  
 Baylac 394.  
 Bayless s. Karsner 444, 470.  
 Bayliss u. Starling 405.  
 Beaucardi, Feuillie, Thiry 166, 184.  
 Beaujard u. Le Goff 77, 155.  
 Beck 162, 192, 214.  
 Becker, E. R. 3.  
 — S. 343, 365.  
 — Th. 544.  
 Beckmann 112, 162, 278, 312.  
 Beer, H. 375, 421, 436.  
 Begg u. Harries 162, 192.  
 Behr, Walter 160, 162, 185, 198, 203, 204, 206, 209, 210, 212, 213, 217, 220, 221, 226, 228, 229.  
 — s. Stadler 161.  
 Behrend, A. u. C. Thienes 375, 433.  
 Behrenroth 237, 246.  
 Behring, E. v. 222, 224, 225.  
 Beintker 413.  
 Bell 440.  
 — A. J., R. H. Kotte, A. G. Mitchell, T. B. Cooley u. P. Lee 504.  
 — s. Larsen 82, 104.  
 Bendix 341, 358.  
 Benedetti, de 79, 153.  
 Benedikt 162, 222, 223, 234, 235.  
 Benelli 26.  
 — C. J. Zucarelli u. J. Sautet 3.  
 Benhamon, Ed. 4, 24, 51, 69.  
 — E. u. Fourès 4, 51.  
 — Ed., R. Gille u. A. Nouchy 4.  
 Beningni 433.  
 Benn, Hughes, Altstead 162.  
 Bennet, G. A. 504.  
 Bensch 77, 146.  
 Benson 162.  
 Bentsáth 277, 328.  
 Benvenuto 162.  
 Berberich, J. u. S. Hirsch 342, 363.  
 Berblinger, W. 343, 363, 365, 366.  
 Berby 339.  
 Béres 328.  
 Beretervide u. Delfino 440.  
 Bergamini 77, 102, 115.  
 Berger 99.  
 — u. Hansen 77.  
 — u. Olloz 162, 209.  
 Bergerhoff 424.  
 Bergh 162, 196.  
 Berghaus s. E. v. Müller 381, 410, 413.  
 Bergmann 363.  
 — v. 191, 278, 401, 402, 403, 405.  
 — v., Bethe, Embden u. Ellinger 544.  
 Bergstrand u. Josefson 367.  
 Berio s. Frola 442, 503.  
 Berkson, Z. 375, 405.  
 Bernard, Claude 390, 401.  
 — Debré, Ramon 165.  
 — E., A. Lemierre u. M. Leon-Kindberg 12.  
 — s. Ramon 177.  
 — L. 544.  
 Bernecker 162.  
 Berneck, E. 376.  
 Berner 440, 470.  
 Bernhardt 162, 191, 197, 214, 215, 504.  
 — H. 344, 370, 417.  
 Bernheim-Karrer 611, 642, 645, 647, 666.  
 — u. Grob 611, 662.  
 Bernton 77, 105.  
 Bernucci 426.  
 Berrebi, L. 4.  
 Berry 352.  
 Bersin 278, 315.  
 — s. Zusatz u. Köster 280, 328.  
 Berta u. Garcia 162.  
 Bertani 440.  
 Bertram, F. 340, 355.  
 Besançon 130.  
 — Azonlay, Martin 237.  
 — u. Jaquelin 77, 154.  
 Besche, de 79, 101.  
 Besnier 440, 489.  
 Besredka 162.  
 Bessau 77, 145, 162, 186, 225.  
 Bessemans, A. 4.  
 Besta u. Kuhn 162.  
 Bethe, v. Bergmann, Embden u. Ellinger 544.  
 Bezancon 440.  
 — u. Weil 440, 456, 464, 471, 500, 503.

- Bezssonoff s. Grooten 168.  
 Bhaduri, B. N. 4.  
 Bibb, J. s. L. W. Diggs u. C. F. Ahmann 505.  
 Bichler, de 77, 149.  
 Bickel 77.  
 Bickenbach, O. 544.  
 Biebel, M. s. M. E. Essex u. C. F. Mann 376, 409.  
 Biedl 190.  
 Bieling 440, 453.  
 — u. Oelrichs 162, 186, 233.  
 Bien, Storm, Varekamp 87, 107.  
 Biermann 522.  
 Biermer 90.  
 Bigelow s. Anderson 161.  
 Bigler 163.  
 Bilfinger, F. s. P. Lépine 12.  
 Billquist 106.  
 Billroth 401.  
 Binet 155.  
 — L. u. C. Zamfir 376, 391, 393, 394, 417.  
 Bingel 222, 223, 227, 232.  
 Binger 431.  
 Bingold 278, 305, 306, 308, 320, 325, 346.  
 Bircher, H. 339, 352.  
 Bishop u. Close 366, 367.  
 Bittorf 590.  
 Bivings 77, 92.  
 Bizard, R. u. W. Terrien 4.  
 Black 163, 440, 497.  
 Blackfan 78.  
 — s. Diamond u. Baty 612, 617, 629, 632, 633, 637, 640, 642, 643, 645, 646, 650, 651, 660.  
 Blacklock, B. 4.  
 Blamoutier s. Valléry-Radot 88.  
 Blanc, G. u. J. Caminopetros 4, 67, 68.  
 — G. u. Pietri 4.  
 — G. u. J. Valtis 4.  
 Blanchard 278, 290.  
 Bland s. Jones 444, 492.  
 Blankenhorn 359.  
 — M. u. I. M. Haymann 341.  
 Blaszó s. Kramar 172.  
 Blechmana u. Delthil 78, 142.  
 Bleuler 96.  
 Bloch 91, 105, 427.  
 Blum 78, 94, 100, 107, 117.  
 Blumberger 163.  
 Blumenthal 407.  
 Boas 401.  
 — u. Schwartz 440.  
 Bock 251, 262, 263, 265, 267, 278, 313.  
 — Georg 237, 262.  
 — Harald 237, 269.  
 — s. Aicham 161.  
 Böck 261.  
 Boehnke 376.  
 Bogaert u. van Busscher 163, 216.  
 Bogen 426.  
 Böger u. Martin 278, 328.  
 — u. Schröder 278, 328.  
 — u. Voit 237, 271.  
 Bogliolo, L. 4.  
 — L. u. Z. Greco 4.  
 — L. s. S. Liddo 12.  
 Bogoiawlenski, N. 4.  
 Böhm 405.  
 Böhme, W. 544, 545, 594, 604.  
 Böhmig 163, 200.  
 Bokay, v. 160, 184, 190, 191, 196, 204, 212, 214, 217, 221, 228, 231.  
 Boller, R. 340, 356.  
 Bollsi u. Visentini 417.  
 Bolters, G. C. 339, 353.  
 Bolton u. Bangs 436.  
 Bomskow u. Falk 429.  
 Bonar 611, 637, 638, 644, 660.  
 — u. Smith 611, 631, 632, 640.  
 Bonnamour u. Duquaise 78.  
 Bonne, G. 376, 415, 433.  
 Bonnet s. Jacquelin 150.  
 Bönninger 237.  
 Bonte s. G. Thoyer-Rozat u. Codet 550.  
 Boots s. Dawson 441, 484.  
 Borchardt 78.  
 Borchers 405.  
 Bordet-Gengou 104.  
 Bordet s. Vaquez 550, 607.  
 Borelius 440, 472.  
 Bormann, v. 160, 163, 186, 224, 226, 227, 228, 229, 232.  
 — u. Scheurer 163, 225.  
 Börngen 163.  
 Bornhardt, H. 343, 364, 365.  
 Bornier s. R. A. Marquézy u. Monnier 13.  
 Borsalino, G. 338, 340, 351, 354.  
 Borschtschewsky, M. 376, 413, 414.  
 Borst 407.  
 Bosco 401, 405.  
 Botija, P. F. s. L. R. Cabalero 5.  
 Böttner 163.  
 Bouckaert, J. J., C. Heymans u. L. Dautrebrande 378.  
 Boughton 92.  
 Bouguet, M., Et. Sergent, A. Catanel u. M. des Isles 19.  
 Bouillaud 440, 468.  
 Boulanger-Pinet s. Nobécourt 446, 468.  
 Bourne u. Geoffrey 163.  
 Bouveyron 78, 152.  
 Boveri 394, 399.  
 — u. Look 163, 233.  
 Brackmann, E., G. Edström, E. Grass u. G. Hultgren 376, 428.  
 Brahmachari, U. N. 2, 4, 35, 39, 44, 45, 51, 52, 54, 55, 56, 57, 59, 67.  
 — U. N., S. C. Chondhury, J. Das u. P. Sen 5.  
 — U. N. u. J. Das 5.  
 — U. N., A. R. Majumdar u. R. B. De 5.  
 — U. N. u. P. B. Sen 5.  
 Bräkling 163.  
 Brandon, G. M. 504, 513, 529.  
 Brandberg 611.  
 Branden, F. van den 5.  
 — van den s. Nelis 174.  
 Brandes 235.  
 Brandwijk, Timmermann u. Pel 181.  
 Brandwyk u. Tasman 163.  
 Branson 440, 459.  
 Bratton 363.  
 — A. B. u. A. B. Field 342.  
 Brauening 237, 269.  
 Brauer 237, 242, 251, 275, 413, 544.  
 Braun 577.  
 — s. Lang 280, 305.  
 — L. 144.  
 — S. s. S. Genkin, D. Piskarew u. B. Serebrjanik 377.  
 Braunbehrens, v. 264, 267, 545, 585.  
 — u. Pilch 237, 248.  
 Brauner s. Lupu u. Nicolau 280, 292, 302.  
 Brausil, B. u. U. Budak 339, 353.  
 Bray 78, 113, 123, 125, 133, 135, 136, 142.  
 Brednow, W. 545, 565.  
 — W. u. Deppe 545, 601.  
 — W. u. Schaare 545, 567.  
 Breemen, van 440, 454.  
 — van s. Fox 442.  
 Brems 163, 192.  
 Brenkmann, de Jong, Neurenburg, Peeters, Hoesen 163.  
 Brenner 440, 467.  
 Bressler, J. 376, 390, 401, 410, 413, 414, 417, 424, 428, 433.  
 Bréttonneau 90.  
 Breuer 440, 496.  
 Bricker, F. M. 336, 348.  
 Briskas, Lesné, Cisine 172.  
 Briaussud 139.  
 — s. Widal 88.  
 — Widal s. Abrami 283.  
 Bristow 199.  
 Broadbent 545.  
 Broca 163.  
 — s. Debré 79, 115.  
 Broemser 545.

- Brogsitter 440, 462.  
 Brokman u. Przesmycki 163.  
 Broncato s. Monfort 613, 629.  
 Bronstein, J. P. 339, 352.  
 Brooks u. Bruce 163.  
 — O'Regan 440, 474.  
 Broquet, Ch. 5.  
 Brosch 426.  
 Broun, G. O. s. F. W. Peabody 506.  
 Browalee u. Collis 411.  
 Brown 78, 156, 418, 423.  
 — Morrison u. Meyer 611, 618, 649, 653, 666.  
 — B. s. Hughes 444, 475.  
 Browne, E. Z. 505.  
 Bruce s. Brooks 163.  
 Bruck 145, 590.  
 Brücke, M. v. 376.  
 Bruckmann, H. 376.  
 Brückner 163.  
 Brügelmann 110.  
 Bruger, M. 338, 350.  
 Brugsch 163, 212, 213, 221, 222, 229, 234, 390, 397.  
 — u. Füllung 163, 220, 221.  
 Bruhns 196.  
 Brunel, M. s. Faure-Beaulieu u. L. Lyon-Caen 341.  
 Bruni, A. 376, 429.  
 Brüning 156.  
 Bucelli 416.  
 Buchan u. Comrie 611, 627, 651.  
 Buchanan 78, 100.  
 Buchgraber s. Annok 161.  
 Buchholz s. Veil 283, 448, 452.  
 Buchmann 237, 247.  
 Büchner 399.  
 — Haager u. Weber 545.  
 Bucura u. Kaufmann 337, 348.  
 Budak, U. s. B. Brausil 339, 353.  
 Buday 363.  
 — K. u. N. Jancsó 343, 364.  
 Budde 363.  
 Büdingen 214.  
 Buen, S. de 5.  
 — S. de s. P. u. E. Luengo 13.  
 — S. de s. U. Casas u. Rodriguez.  
 Buengner 78, 100.  
 Buhrmann 626, 642.  
 Bumm 348.  
 Bun-Ichi-Hasama 376, 410.  
 Bundesen 164.  
 — Fishbein, Niblack 164.  
 Bunim, McEwen s. Alexander 445, 487.  
 Bunkeflod 164.  
 Burckhardt 78, 116, 147, 278, 287.  
 Bürger 145, 156, 237, 264, 278, 288, 291, 308, 324, 333, 590.  
 — M. 343, 369.  
 Bürgers 160, 164, 184.  
 Burgess 78, 150.  
 Burghardt 237.  
 Burmeister 278, 286, 288, 289, 293, 294, 316, 319, 322, 323, 333.  
 Burnet, Et. u. F. Masselot 5.  
 — F. Calamida u. C. Ostona 5.  
 Burstein, A. J. 376, 386, 412, 428, 429.  
 — A. J. u. J. Goldenberg 376, 429.  
 Burt s. Clark 78, 122, 139.  
 Buschan, G. 339, 352.  
 Busscher, van s. Bogaert 163, 216.  
 Butler u. Leviné 205.  
 Büttner 437.  
 — s. Klose 339.  
 Buxton, P. A. 5.  
 Bychowsky, Fraenkel, Eisenberg 164.  
 Caballero, L. R. u. P. F. Botija 5.  
 Cabello Campos, J. M. u. D. Pazzanese 545, 548.  
 Cabassa 64.  
 Cabot 440, 467, 488, 491, 545.  
 Cahn 78, 111, 153.  
 Calamida, F. s. Et. Burnet, F. Masselot u. C. Ostona 5.  
 Calcaterra 405.  
 Calcena s. Lian 445, 465.  
 Calcinaï 164.  
 Calhala 612.  
 Callas 424.  
 Camara, P. de la 5.  
 Cameron 24.  
 Camis 420.  
 Caminopetros, J. 5, 27, 53, 68, 71.  
 — J. s. G. Blanc 4, 67, 68.  
 Cammarata 6.  
 Campana u. T. Cassi 6.  
 Campbell, J. A. 376, 412.  
 Camponetto, A. 376, 429.  
 Canaan, T. 6, 25.  
 Candia, de 341, 360.  
 Candière, M. s. P. Giraud 10.  
 Canigiani 237, 243, 247, 251, 254.  
 Canino 612, 637, 640, 661.  
 Cannata, S. 6, 35, 37, 38, 54.  
 Cannon 394, 431.  
 Cantley-Holderness, R. 376.  
 Cantor, M. 341, 358.  
 Capite, A. de 6.  
 Capua, F. de 6, 38.  
 Caracousi, S. 338, 350.  
 Carcopino, E. s. M. d'Oelsnitz 16.  
 Cardamatis, J. P. 6, 62, 67.  
 Cardarelli 23.  
 Cardoso 164.  
 Carnot, P. 343, 365.  
 Cash, J. R. u. C. H. Hue 6, 68.  
 Carnot, P. u. E. Libert 6.  
 Caronia, G. 6.  
 — G., S. R. Christophers, Edm. Sergent, G. Pittaluga u. S. Adler 7.  
 — J. 6, 45, 46, 50, 53, 54, 55, 57.  
 Carpano, M. 6.  
 Carrieu, Ramboult u. Philipp 6.  
 Carrol, F. u. P. Ireland 376, 417, 419.  
 Carroscio, M. C. 6.  
 Cartana, P. 6.  
 Carter 164.  
 Cartia, G. 6.  
 Carvalho, R. 545.  
 Cary, Darrow, Yannet 165.  
 Casas, U., S. de Buen u. R. Rodriguez 6.  
 Casassa s. Gedda 167, 195.  
 — u. de Mattia 164.  
 Cash King s. Croshwell 237.  
 Casotto 78, 150.  
 Cassi, T. s. Campana 6.  
 Cassouto, P. Giraud u. F. Tra-buc 6, 26.  
 Cassuto 23.  
 Castana, V. 504, 512.  
 Castellani 23, 28, 56.  
 Castorina, G. 6, 29, 38, 39, 52.  
 — L. 6, 7.  
 Castrén 440, 476.  
 Catanei, A., s. Et. Sergent, E. Gueiridon, A. Bouguet u. M. des Isles 19.  
 Catel 164, 220, 228, 234.  
 Cathoire 23, 24.  
 Caussade u. Tardieu 440, 473.  
 Cava, la 36, 41, 60.  
 Celentano 216.  
 Cervera, Folck u. Benaiges 363.  
 Cerza, L. 7.  
 Césari, E. 7.  
 Chabaneix s. Poire 239.  
 Chabrun, J., Lereboullet u. P. Baize 12.  
 — Ribadeau-Dumas, Wolf 239.  
 Chadwick, C. R. u. C. McHat-tie 7.  
 Chahed, L. 7.  
 Chaillot, L. u. L. Saunie 7.  
 Chalier 164, 195, 220, 221.  
 — Joseph, Lévrat, Froment, Roman-Monnier 164.  
 Chandler 106.  
 Chanzy, Sandraz, le Mer 178.  
 Chapman, A. 376.  
 Charpentier u. Traband 87, 132.  
 Chatterjee, H. 7, 39.  
 Chauchard 417.

- Chazrewin 440, 468.  
 Cheatle 427.  
 Cheney, R. 376, 399.  
 Chester u. Schwartz 440.  
 Chevalier 427.  
 Ch'i Chang Chun s. E. B. Struthers 21.  
 Chiari 164, 200, 411, 440, 470.  
 — u. Siegl 164.  
 Chikago 78.  
 Chilla, A. 376, 429.  
 Chimatsu 426.  
 Chin Kuk Choun 164.  
 Ching, R. E. u. L. W. Diggs 504, 539.  
 Chiser, Stroé, Draganesco 180.  
 Chobot 78, 108, 109, 125, 128, 132, 135, 147, 156.  
 Chodukin, N. J. 7, 51, 62, 63.  
 — N. J., W. P. Petroff u. N. P. Keworkow 7.  
 — N. J. u. F. J. Schewtschenko 7, 64.  
 — N. J. u. M. S. Soffieff 7.  
 — N. J., M. S. Soffieff, F. J. Schewtschenko u. G. L. Radsivilovskij 7.  
 Chorine, V. s. R. Martin u. G. Rousé 13.  
 Christison 164, 187, 188.  
 — May, Wright, Shearer 164.  
 Christofolletti s. Thaler 337, 348.  
 Christomanos 25, 40.  
 Christophers, S. R. 7, 33, 35, 36, 52, 60, 67, 68, 69.  
 — S. R., G. Caronia, Edm. Sergent, G. Pittaluga u. S. Adler 7.  
 — S. s. E. Craig 8, 66.  
 Christopherson, J. B. 7, 54, 57.  
 Chu, C. F. s. C. U. Lee 12.  
 Chung, Hui-Lan 7.  
 — H. L. s. C. U. Lee 12.  
 — Hui-Lan u. H. A. Reimann 7.  
 — H. L. s. A. Ch. Jen 22.  
 Church 440, 468, 494, 496.  
 Chvostek 338, 350.  
 Ciantini 164.  
 Ciaudo s. P. Giraud 10, 53.  
 — u. Montus 11.  
 Cignolini, P. 545, 553, 554, 557, 564, 565.  
 Cioni, C. 341, 359.  
 Cipriani 343, 365.  
 Cisine, Lesné, Briskas 172.  
 Cisneros 187.  
 Ciucà 164.  
 Clairmont 237, 267.  
 Clark 436.  
 — u. Burt 78, 122, 139.  
 Clarke 23, 78, 139.  
 Clauberg 164, 165, 187, 188, 189.  
 Clerc u. Lévy 440.  
 — u. Vialard 440.  
 Cléret 165.  
 Clerk 393.  
 Clifford u. Hertig 612.  
 Cloetta, M. 376, 391, 402, 410.  
 Close s. Bishop 366, 367.  
 Cobe 78.  
 Coburn 441, 452, 453, 463, 472, 473, 475, 476, 482, 483, 487, 488, 495, 499, 500.  
 — u. Kapp 441.  
 — u. Moore 441, 481.  
 — u. Pauli 441, 487.  
 Coca 78, 91, 101, 148, 149.  
 — s. Levine 83.  
 Cochez s. Meslay-Croire 14.  
 Cochran 51.  
 Codet s. Delherm, Thoyer-Rozat u. Fischgold 545, 546.  
 — P. H. s. Thoyer-Rozat u. Bonte 550.  
 Coeur, Mouriquand, Sedallian 174, 192.  
 Cohen 612, 618.  
 — M. H. 338, 351.  
 Cohn u. Goldstein 363.  
 — u. Swift 441, 465.  
 Cola-Belcour s. E. Roubaud 19.  
 Colarizi 165.  
 — Ar. 7.  
 Colas 394.  
 Cole, W. H. u. N. A. Womak 338, 350.  
 Colisch 397.  
 Collis 441, 481.  
 Comba 165, 224.  
 Combiesco 165, 192.  
 Comby 78, 94, 99, 101, 102, 111, 120, 125, 134, 139, 142, 146, 147, 151, 156, 165, 219, 232.  
 — J. 504.  
 Comrie s. Buchan 611, 627, 651.  
 Comte 51, 61.  
 Connel s. Wickett 88, 112.  
 Constantino, S. 7, 54.  
 Conta 441, 462.  
 Conybeare 78.  
 Cooke 78, 91, 92, 94, 104, 105, 135, 139, 148, 149, 157.  
 — u. Meyer 505, 508, 516, 520, 522, 524.  
 — s. Spain 86, 100.  
 — u. van der Veer 78, 100.  
 — J. V. u. J. MacKeller 505, 512.  
 — W. E. s. G. C. Low 13.  
 Cooley 645.  
 — T. B. u. P. Lee 505, 509, 512, 513, 518, 520, 522, 524, 528, 530, 531, 539, 541.  
 Coombs 441, 456, 462, 467, 470, 492, 493, 499, 500.  
 Coopers. Edmunds u. Johnston 234.  
 — s. Mitchell 83.  
 — Z. K. s. M. S. Seelig 383, 427.  
 Copanaris, Ph. 8.  
 Cordes, Fr. C. u. D. O. Harrington 376, 423.  
 Cordier 78, 117, 145, 416.  
 Corinaldi, S. 376, 404.  
 Corkill 165.  
 Cormiek 429.  
 Cornwall, J. W. 8, 49, 66.  
 — u. K. R. Menon 8.  
 Corona, F. 8.  
 Correia, Mendes u. Ferreira 8.  
 Cortes, N. A. F. 8, 51.  
 Corti, Conte E. C. 376, 386.  
 Cossu 422.  
 Costa 78, 118, 120, 157, 158.  
 Cottenot, P. u. R. Heim de Balsac 545.  
 — P. s. C. Laubry u. R. H. de Balsac 548.  
 — P. s. A. Ravina 549.  
 Couland 441, 481.  
 Coulogner 8.  
 Courtois s. Toulouse u. Marchand 448, 477, 478.  
 Courville, C. B. s. L. Gunther 342, 363.  
 Cove-Smith 78, 134.  
 Covisa, J. S. u. R. Gonzales Medina 8, 33.  
 Cracium, Viseneanu, Gingold u. Ursu 441.  
 Craemer, F. 376, 401, 402, 404, 405, 409.  
 Craig, E. u. S. Christophers 8, 66.  
 — u. Cran 367.  
 Craighead 68.  
 — A. C. u. Das Sribas 8.  
 — H. s. H. E. Shortt u. R. T. Sen 20.  
 — H., H. E. Shortt, R. Smith u. G. Swaminath 20, 66, 68.  
 Crainz, F. s. F. Marchesi u. Scapatucci 13, 62.  
 Cramer, H. 545.  
 — H., Wilke u. Weber 545.  
 Cran s. Craig 367.  
 Crea 409.  
 Cremer 237.  
 Crépin 408.  
 Creveld 646.  
 — van u. Heybroek 612, 631, 642, 659, 663.  
 Crile 367.  
 Cristina, di 23, 37, 42, 45, 46, 52, 59, 61.  
 Critien 23, 40.  
 Cronheim 165.  
 Crosby, H. s. R. Hatscher 378, 434.

- Croshaw u. Cash King 237.  
 Croveri, P. 8.  
 Croxford s. Wilson u. Lingg 448, 502.  
 Csapo 165.  
 Cummins 23.  
 Cunningham, A. R. 78.  
 — J. u. P. S. Varadaranjan 8.  
 — T. D. 78, 108.  
 Curschmann 78, 107, 114, 142, 143, 339, 343, 353, 364, 376, 396, 410, 441, 476.  
 Curth u. Lorenz 165.  
 Curtius, F., R. Siebeck, R. Engel u. H. Marx 333.  
 Cushing, M. 361, 366, 367, 369.  
 — s. Davidoff 343, 364.  
 — Miss P. 367.  
 Czerny 78, 89, 91, 94, 96, 97, 98, 108, 111, 118, 120, 122, 123, 124, 130, 134, 135, 136, 138, 141, 142, 145, 406.  
 Czikeli, H. 376, 392.
- Dahr 165, 196.  
 — s. Pesch 175.  
 Dale 394, 431.  
 Dalichow 423.  
 Dalldorf u. Russle 278, 328, 612.  
 Dalton 402.  
 Daniel u. Iezsovicz 237, 254, 275.  
 Danielopolu, D., D. Simici u. C. Dimitriu 376, 403, 405.  
 Daniélopulo 78, 115, 155.  
 Daniels, L. 339, 353.  
 Danysz 78, 109, 149.  
 Darmstädter 165.  
 Darrier 407.  
 Darrow s. Yannet 182, 192.  
 — Yannet, u. Cary 165.  
 Das, J. s. U. N. Brahmachari 5.  
 Das Gupta 49.  
 — B. M., R. Knowles u. L. E. Napier 12, 66, 67.  
 — B. M. s. F. E. Mackie u. C. S. Swaminath 13, 67.  
 — B. M. s. Napier 15.  
 — C. R., L. E. Napier u. I. Mukerjee 15.  
 Das Sribas s. A. C. Craighead 8.  
 Daughton s. Hart u. Wood 443, 467.  
 Daumas s. M. d'Oelsnitz u. Balestre 16.  
 — — Liotard u. Puech 16.  
 Dautrebrande, L. s. C. Heymans u. J. J. Bouckaert 373.  
 Dauvik, M. H. s. F. Franke 377.  
 Davidoff u. Cushing 343, 364.
- Dawson 441, 452, 484.  
 — u. Boots 441, 484.  
 — u. Lingg 441.  
 Dchußler, H. s. H. K. Faber 9.  
 De, M. N. 8.  
 — R. B. s. U. N. Brahmachari u. A. R. Majumdar 5.  
 Deacon 414, 424.  
 Debré u. Broca 79, 115.  
 — u. Gilbrin 165.  
 — Lhermitte u. Uhry 165.  
 — Normand u. Sée 165.  
 — s. Ramon 177, 198, 217.  
 — Ramon u. Bernard 165.  
 — u. Sée 165.  
 Dedichen 612.  
 Deelen, Th. 341, 358.  
 Degener s. Tannenberg 283.  
 Degraff u. Lingg 493.  
 Deglande, L. s. Ch. Laubry u. J. Walser 380.  
 Dehio 237, 271, 272.  
 Deicher u. Angulnik 185.  
 Deis u. Griesbach 393.  
 Dekker 79, 99, 105, 130.  
 Delbanco 346.  
 Delfini 417.  
 Delfino s. Beretervide 440.  
 Delherm, P. 545, 560, 570.  
 — P., Thoyer-Rozat, Codet u. Fischgold 545, 546, 553, 557.  
 Delié 419.  
 Delijannis, G. 340, 357.  
 — G. u. G. Petassis 340, 356.  
 Delorenzi 417.  
 Delphaut, J. s. F. Mercier 381, 411, 417.  
 Delpy 8.  
 Delthil s. Blechmana 78, 142.  
 Dendrinis 27.  
 Denecke 546, 625.  
 — Th. 376, 390, 391, 395, 397, 398.  
 — u. Malamos 278, 312.  
 Denker 419.  
 Denneth u. Ashton 612.  
 Dennison, M., S. Simpson u. Korenchevsky 342, 361.  
 Depirris 433.  
 Depisch, F. 339, 353.  
 Deppe s. W. Brednow 545, 601.  
 Dethmers 237, 254.  
 Deutsch s. Perla 446, 470.  
 Diamond, Blackfan u. Baty 612, 617, 629, 632, 633, 637, 640, 642, 643, 645, 646, 650, 651, 660.  
 — s. Vogt 506, 517.  
 Dibold, H. 343, 365.  
 Dickinson 387, 393, 417.  
 Diehl u. Schenk 79, 113.  
 Dieterich 165, 190, 441, 471.  
 Dietlen 546, 586, 590, 596, 604, 607.
- Dietrich, A. 341, 361.  
 Diggs, L. W. 505, 520, 528, 531, 533, 534, 538.  
 — L. W., C. F. Ahmann u. J. Bibb 505.  
 — L. W. s. R. E. Ching 504, 539.  
 Dill, D. B., H. T. Edwards u. W. H. Forbes 376, 429, 432.  
 Dimitracoff 441.  
 Dimitriu, C. s. D. Danielopolu u. D. Simici 376.  
 Dimmel 165, 234.  
 Dinkin 191.  
 Dionisi 60.  
 Dittmar, H. s. C. Pyriki 382.  
 Divaris 27.  
 Dixon, W. 377, 387, 392, 393, 394, 395, 399, 405, 409, 417, 421, 424, 431, 432, 433, 437.  
 — W. u. I. Hoyle 377, 398, 411.  
 Djourichitch s. Ramon 177, 229.  
 Dobrzanski, A. 377, 393, 411.  
 Doery, G. 337, 346.  
 Dodds-Price, J. 8.  
 Doerr 79, 92, 101, 103, 105, 369.  
 Dolainski 79, 156.  
 Dold 165, 166, 186.  
 — u. Weigmann 166, 186.  
 Dolfini, G. 338, 350.  
 Dolgopol, V. B. u. R. H. Stitt 505.  
 Dolin, A. O. 343, 365.  
 Döllinger 422.  
 Donath 278.  
 — u. Landsteiner 278, 288, 290.  
 Donatien, A. u. F. Lestoquard 8, 64.  
 — — u. L. Parrot 8.  
 — A., L. Parrot u. F. Lestoquard 17, 64, 68.  
 — A., Edm. Sergeant, Et. Sergeant, La Parrot u. F. Lestoquard 19.  
 Donato, Lereboullet u. Gournay 172.  
 Donders 546.  
 Donnally 612, 623, 626, 633, 634, 638, 642, 643.  
 Donnerstag 166, 200.  
 Donovan 23, 27, 32, 49, 51, 67.  
 Doppler 389.  
 Dorbath, E. s. H. Horster 344.  
 Doriencourt u. Spanien 79, 155.  
 Dornblüth 419.  
 Dörner 413.  
 Dörr, W. s. P. Koenig 379.  
 Dorvault 427.

- Dory 441, 473.  
 Doskočil 166.  
 Dowling 423.  
 Drach s. Siegl 180.  
 Draganesco, Stroé u. Chiser 180.  
 Dressler 546.  
 Dreyfoos, M. 505, 518, 523.  
 Dreyfuss-Sée 79, 114.  
 Drummond 79, 115, 338, 350.  
 Drysdal 426.  
 Dubowyi, Grinberg, Prodan u. Gefter 166.  
 Ducach 237, 260, 261.  
 Dudan 79, 151.  
 Dufault, P. 546.  
 Dufour, Mlle. s. L. Nattan-Larrier 15.  
 Duke 79, 107, 144.  
 Duken 214, 237, 242.  
 — u. von den Steinen 237.  
 Dunbar, B. H. V. 8, 103.  
 Duncuing 546.  
 Dundas-Grant 79, 156.  
 Dungal u. Sigurjonsson 166.  
 Dunn, C. W. 342, 363.  
 Duprez u. Fonteyne 79.  
 Duquaise s. Bonnamour 78.  
 Duran u. D. Arrom 546.  
 Durig 129.  
 Durosiez 441, 469.  
 Dutt, A. C. 8.  
 Duvergne, M., I. A. Fourrier u. A. Genova 9, 24.  
 Dworzack 387.  
 Eagle 166.  
 Ebbecke 278, 293, 441, 453.  
 Ebel u. Mautner 166, 214.  
 Ebstein 191, 546.  
 Eckel s. Winkelmann 449, 477, 478.  
 Ecklin 612, 622, 623, 626, 629, 630, 631, 633, 637, 638, 650, 661.  
 Eckstein 109.  
 Edel 79, 146, 360.  
 Edens 213, 237, 242.  
 — E. 377, 390, 395, 397, 546, 596.  
 Edinger 237, 262.  
 Editorial 612.  
 Edmunds, Cooper u. Johnston 234.  
 Edström, Gunnar 439, 441, 452, 454, 466, 472, 475, 481, 503.  
 — G., E. Brackmann, E. Grass u. G. Hultgren 376, 428.  
 Edwards, H. T., D. B. Dill u. W. H. Forbes 376, 429, 432.  
 Ehle 79, 124, 139.  
 Ehrenstein, M. 377.  
 Ehrismann 166.  
 — O. u. S. Abel 377, 387.  
 — O. s. M. Hahn 378.  
 Ehrlich 279, 289, 322, 329, 334.  
 — s. Gross 443, 450.  
 — u. Morgenroth 279.  
 Ehrmann 145, 191, 612, 624, 651, 659.  
 Ehrström 441, 490.  
 — u. Wahlberg 441.  
 Eichholtz, Fr. 377, 394, 431.  
 Eichhorst 442, 468, 489.  
 Eichler 338, 350.  
 Eigler 237, 270.  
 Eimann u. Gouley 442, 457, 471, 495.  
 Einthoven 400.  
 Eisenberg, Bychowsky u. Fraenkel 164.  
 Eisler, B. u. A. Schittenhelm 339, 353.  
 Eisner 166.  
 — Povitzky, Jackson 176, 188.  
 Elhötsen 103.  
 Ellinger 79, 112, 140.  
 — s. Bethe, v. Bergmann Embden 544.  
 — E. s. E. Zdansky 550, 553, 556, 557, 559, 560, 562, 565, 590, 591, 595, 596, 597.  
 Elliot 23.  
 Eloesser 237, 247.  
 Elsie 188, 189.  
 — Parisch, Whatley u. O'Brien 175.  
 Elwes, F. F., V. K. N. Menon u. P. S. Ramakrishnan 8.  
 Emanuel, W. 377, 434.  
 Embden, Bethe, v. Bergmann u. Ellinger 544.  
 Emerson, Freemann u. Chapin 166.  
 Emmanuele, Att. 8, 42.  
 Emmel, V. E. 505, 508, 513, 514, 520, 523, 525, 541.  
 Emmerich s. Meyer 281, 288, 289, 290, 297.  
 Emslie 79, 114.  
 Engel 79, 89, 93, 99, 101, 110, 118, 122, 131, 135, 138, 139, 142, 143, 150, 166, 195.  
 — Parisot u. Melnotte 175.  
 — R., R. Siebeck, F. Curtius u. H. Marx 383.  
 Engelbertz, L. 341, 359.  
 Englert 166.  
 Enyedy s. Hajós 80, 115, 131.  
 Eppinger 91, 115, 199, 200.  
 — H. 338, 351.  
 — u. Schauenstein 237.  
 Epstein 79, 111, 123, 151.  
 — s. Abt u. Farmer 277, 328.  
 Epstein s. Kugel 445, 470.  
 — D. 337, 340, 347, 348, 354.  
 Erb, W. 377, 390, 395, 396, 407.  
 Erber s. Ramon 177.  
 Ernberg 442, 481.  
 Ernst 279, 309.  
 Ernster s. Gavrilá 167.  
 Erzin 166.  
 — s. Gundel 168, 189.  
 Escamilla 339, 353.  
 Esch, I. 337, 347.  
 Eschbach, H. 9.  
 Escherich 230.  
 Escudero 237, 260.  
 Eskuchen 79, 94, 101.  
 Esser 399, 403, 411, 417, 565, 576.  
 — A. u. A. Kühn 377, 390.  
 Essex, M. E., M. Biebel u. C. F. Mann 376, 409.  
 Étienne 442.  
 Eufinger u. Gaegtens 279, 329.  
 Eulenburger 396, 411.  
 Eyraud, s. E. H. Velu Petitdidier 21.  
 Faber, B. u. H. Kjaergaard 546.  
 — H. K. u. Jr. H. Dchussler 9.  
 Fabri, G. 9.  
 Fabricant 9, 25.  
 Fabris, St. 9.  
 Fachini s. Schwarz 179, 190.  
 Fahr 200, 363, 442, 450, 452, 462, 470, 474.  
 Fahraeus 279, 300, 452, 486.  
 Falchetti, E. 9, 64.  
 — E. u. G. Faure-Brac 9.  
 Falk s. Bomskow 429.  
 Falta 142.  
 — W. 340, 355, 356, 358.  
 — u. Högler 363.  
 Fanano, V. 9.  
 Fanconi 612, 618, 619, 629, 632, 663.  
 Farago 79, 144, 149, 166.  
 Färber 79, 100, 101, 111, 112, 123, 124, 125, 126, 131, 133, 135, 136, 137, 139, 141, 146, 158.  
 Farjot 166.  
 Farmer, Abt u. Epstein 277, 328.  
 Farnarier, F. 377, 423.  
 Farnham s. Stuart 87.  
 Faschingbauer 79, 92, 93.  
 Fau, P. L. u. A. V. Scott 9.  
 Faulkner, J. M. 377, 424.  
 Faure-Beaulieu 359.  
 — — M., L. Lyon-Caen u. M. Brunel 341.  
 — — Brac, s. P. Angier 3.  
 — — G. s. E. Falchetti 9.  
 — — s. M. d'Oelsnitz 16.

- Favarger 390, 392, 397, 401, 403.  
 Faxén 442, 475.  
 Fayot 166.  
 Fede 23.  
 Federn 79, 120, 159.  
 Feer 125, 166, 224, 442, 464, 496.  
 Feierabend u. Schubert 229.  
 Feigin 79, 155.  
 Feilchenfeld 79, 143.  
 Feinberg u. Osborne 79, 154.  
 Feit, E. s. M. Sulzberger 333, 396, 426, 448, 503.  
 Feletti 37, 38, 40.  
 Fendrick s. Gray u. Gowen 443, 474.  
 Fenichel 79, 95, 120, 144, 159.  
 Fernandez-Martinez, F. 9.  
 Ferradas, M. G. u. J. M. Toscano 9.  
 Ferrari 412.  
 Ferreira s. Correia u. Mendes 8.  
 — S. Ch. s. A. B. C. Mendes 14, 55.  
 Ferris s. Myers 445, 473.  
 Fetzner, H. 546, 565, 589, 590, 593, 594, 597.  
 Feuillie, Thiry u. Beaucardi 166, 184.  
 Field, A. B. s. A. B. Bratton 342.  
 Fikoff s. Kissof u. Toschkoff 219.  
 Findley 442, 475, 485.  
 Fineman s. Peshkin 84, 106, 113, 145.  
 Finkelstein 79, 99, 113, 123, 131, 135, 145, 612, 622, 627.  
 Fiorentino, A. 9.  
 Fischbein, Bundesen u. Niblack 146.  
 Fischer 279, 330, 377, 401, 442, 452, 461, 462, 464, 467, 468, 472, 479, 503.  
 — u. Pockels 166.  
 — Wasels 279, 330, 331, 377, 411.  
 Fischgold 546, 560, 570, 601.  
 — Aubertin s. Thoyer-Rozat 544.  
 — s. Delherme, Thoyer-Rozat u. Codet 545, 546, 553, 557.  
 Fjord-Nielsen, Jensen u. Schmidt 170.  
 — s. S. Schmidt 179.  
 Flandin s. Achard 77, 150.  
 Flatan 442, 476.  
 Flaum 166, 213.  
 Fleckseder, R. 377.  
 Fleig 433.  
 — u. Visme 388.  
 Fleiner 408.  
 Fleischner 237, 242, 246, 268.  
 — s. Lukas 612.  
 Flint 546.  
 Flodquist 419.  
 Flood 105.  
 Flye-Sainte-Marie 9.  
 Foa 166.  
 Foley 166.  
 Fonseca Castro 9.  
 — Fl. da 9.  
 Fonssard 411.  
 Fontan 423.  
 Fonteyne 155.  
 — s. Duprez 79.  
 Fonzo, F. 9, 43.  
 Foote 612, 624, 665.  
 Forbes, W. H. s. D. B. Dill u. H. T. Edwards 376, 429, 432.  
 — u. Graham 166.  
 Fordyce 79, 109, 120, 146, 157.  
 Forkner, C. E. u. L. S. Zia 9, 22, 33, 66.  
 Forst 421.  
 Forster 421.  
 Försterling, W. 341, 358, 359.  
 Forti 423.  
 Fortoni 368.  
 Foster, P. 9.  
 Fourès s. Benhamon 4, 51.  
 Fournier 407.  
 Fourrier, I., A. Genova u. M. Duvergne 9, 24.  
 Foville 424.  
 Fox u. van Breemen 442.  
 — E. C. R. u. F. P. Mackie 9, 52.  
 Fradkin, W. Z. u. L. S. Schwarz 505, 516.  
 Fraenkel, Bychowsky u. Eisenberg 164.  
 Fraenzel 390, 392.  
 Franchini, G. 9, 24, 67.  
 — G. s. A. Laveran 12.  
 — G. u. E. Pirami 9.  
 Franco, E. E. 9, 10, 42.  
 — E. E. u. A. Manai 10.  
 Frank 166, 198, 201, 203, 204, 210, 442, 450, 612, 626, 654.  
 — u. Hartmann 166.  
 — O. 546.  
 — O. u. O. Hess 546.  
 Franke, F. u. M. H. Dauvik 377.  
 — F. u. J. Thomas 377, 411.  
 Fränkel 342, 363.  
 — A. 93.  
 — E. 79, 100, 110, 132, 135.  
 — u. Levy 80, 148.  
 Frankl-Hochwart, L. v. 377, 390, 393, 396, 397, 401, 410, 414, 415, 416, 419, 420, 423, 425, 433, 434.  
 Fräntzl 93.  
 Fraser 442, 471.  
 — u. Halpern 166.  
 Frederick, A. C. s. W. S. Maddock 381.  
 Frederiksen 442, 472, 473.  
 Freedmann u. Simon 237.  
 Freeman 452.  
 Frenais, H. M. La, W. S. Patton u. Roa Sundara 17.  
 — La 66.  
 Frerichs, von 340, 354.  
 Frets 433.  
 Fretwurst, F. u. A. Hertz 377, 391, 400, 428.  
 Freud, P. 80, 119, 158.  
 Freund 166, 442, 461, 479, 483, 484.  
 — -Kaminer 407, 426.  
 Frey 210, 222.  
 — M. 166.  
 — R. 167.  
 — W. 546, 572, 577.  
 Frick 109, 214.  
 Fricker 167.  
 Fried s. Gross 443.  
 Friedberg u. Tartakower 442, 493.  
 Friedberger 222, 223.  
 Friedemann 160, 194, 197, 227, 228.  
 Friedjung, J. K. 76, 80, 137.  
 Friedlander 442, 474.  
 Friedländer 436, 546.  
 Friedman u. Holtz 442, 486.  
 Friedmann 167.  
 Friedrich, R. 377, 401, 403, 404, 405.  
 Friess, Meerseman u. Renard 173.  
 Frimmel, D. 546.  
 Fröhlich 433, 436.  
 Fröhner 424.  
 Frola u. Berio 442, 503.  
 Froment, Chalier, Joseph, Lévrat, Roman-Monnier 164.  
 Frommel, Ed. 377, 393, 399.  
 Frugoni 80, 94, 101, 114, 143, 155.  
 Frühauf, H. 377, 397, 402, 424.  
 Fuchs 627, 658.  
 — A. 377, 423.  
 Fuginoli s. Ascoli 77, 155.  
 Fulci 442, 475.  
 Füllung s. Brugsch 163, 220, 221.  
 Funaiolo, G. 10.  
 Funk 80, 146.  
 Fürbringer 377, 390, 410, 411, 419, 434.  
 Fürst s. Stumpf 550.  
 — Th. 546.  
 Gabbe 279, 308.  
 — u. Kirchberg 279, 328.  
 Gabbi 23, 29, 40, 59, 67.  
 Gac, P. le s. J. Raynal 18.  
 Gaehtgens s. Eufinger 279, 329.

- Gaetani, G. de u. G. Lanza 344, 367.  
 Gagyí, v. 167, 192.  
 — von Jeney u. Baranyai 170.  
 Gaisböck 390.  
 Gali, G. 337, 347.  
 Gallavardin 377, 390, 397, 424.  
 Gallo, C. 10, 39.  
 Galup 80, 132.  
 Ganguli, L. 10.  
 Gänsslen 279, 311.  
 Garber 442.  
 Garcia u. P. Martinez 10.  
 — s. Berta 162.  
 Garibbo 167.  
 Garnier, M. s. H. Roger 338, 350.  
 Garrahan 80, 110.  
 Garret 427.  
 Garrod 442, 502.  
 Garten 546.  
 — u. Weber 546.  
 Gärtner, K. O. 377.  
 Gasperinie, C. G. 10, 49.  
 Gate 52.  
 Gatscher 419.  
 Gaud, M. 10.  
 Gauß s. Schlomka 239.  
 Gautrelet, J. u. N. Halpern 377, 408.  
 Gautschi s. M. d'Oelsnitz 16.  
 Gautvelet 167, 226.  
 Gavrilá u. Ernster 167.  
 Gawburg 80.  
 Gedda u. Casassa 167, 195.  
 Geffer, Dubowyi, Grinberg u. Prodan 166.  
 Gegenbauer 167.  
 Geigel, R. 546, 572, 604.  
 Geipel 442, 450, 451, 470.  
 Gelston u. Sappington 612, 636, 638, 640, 662.  
 Gendron, G. s. J. Renault u. Monier-Vinard 18.  
 Genkin, S., D. Piskarew, B. Serebrjanik u. S. Braun 377, 391, 392, 395, 396, 400, 408, 416.  
 Genova, A. s. I. Fourrier u. M. Duvergne 9, 24.  
 Geoffrey s. Bourne 163.  
 Georgiewsky, A. 10.  
 Georgopoulos 213.  
 Gerard, F. u. Cortesi Salvo 10.  
 Gerhardt 442.  
 — C. 547.  
 — D. 547.  
 Gerke 442.  
 Germain, Plazy u. Narcandier 18.  
 Gerschenowitsch, R. S. 10.  
 Gerson 337, 347.  
 — M. 377, 425.  
 Giaffré, M. 10.  
 Giannacopoulos 23.  
 Giardina, Ag. 10.  
 Giaume 80.  
 Gibson 237.  
 — P. L. u. J. A. O. Flynn 10.  
 — C. C. G. s. J. H. C. Walker 21.  
 Gierke, v. 614, 626, 646, 655.  
 Giertsen 442, 481.  
 Giesecke s. Kollath 280.  
 Gilbert 416.  
 Gilbrin s. Debré 165.  
 — s. Ramon 177.  
 Gilchrist 213.  
 Gildemeister u. Watanabe 167.  
 Gilks, J. L. 10.  
 Gill s. Baker 162.  
 — Graham u. Murphie 167.  
 Gille u. Nouchy 10.  
 — R. s. Ed. Benhamon u. A. Nouchy 4.  
 Gillespie, E. B. s. E. V. Hahn 505, 509, 530, 531, 538.  
 Gimeno Ondovilla, A. 10, 49.  
 Gins 167.  
 Giordano, A. 10.  
 Giraud, P. 10, 32, 55, 56, 64, 68.  
 — P. u. A. 167.  
 — P. s. D'Astros u. I. Raybaud 3.  
 — P. u. M. Candiére 10.  
 — P. s. Cassouto u. F. Trabuc 6, 26.  
 — P. u. Ciaudo 10, 53.  
 — P. u. Haim 11.  
 — P. u. M. Massot 11.  
 — P., Montus u. Ciaudo 11.  
 — P. u. Y. Poursines 11.  
 — P. u. P. Vigne 11.  
 — P. u. I. Zucarelli 11.  
 Giro 339, 351.  
 Gismondi 612.  
 Gittins s. Parsons u. Hawksley 613, 619, 655.  
 Glahn, v. u. Pappenheimer 442, 470.  
 Glanzman 442.  
 Glanzmann 167, 194, 215, 216, 217, 219.  
 Glas 167.  
 Glässner 403.  
 Glatzer 167.  
 Glaubach, S. u. E. P. Pick 339, 353.  
 Glover 442, 490.  
 Gluzinsky 338, 350.  
 — u. Grek 337, 347.  
 Goebel 363.  
 Goff, Le s. Beaujard 77, 155.  
 Gold 237.  
 — Klumpp u. Slagle 167, 214.  
 — H. u. W. Modell 377, 411.  
 Goldbloom u. Klein 167.  
 Goldenberg, J. s. A. I. Burstein 376, 429.  
 Goldforb s. Yannet 182.  
 Goldie 167.  
 Goldschmidt, E. 343, 364.  
 Goldstein s. Cohn 363.  
 — s. Parhon 340, 352.  
 Goldzieher, M. 342, 362.  
 Gonzales, S. u. J. M. Toscana 11.  
 — -Medina, R. s. I. S. Covisa 8, 33.  
 Göppert 99, 135.  
 Gördeler s. Ricker 281.  
 Gordon 80.  
 — J. u. Knox 341, 360.  
 Görög s. Barta 278, 312.  
 Gorter 612.  
 Gosse s. Parkinson u. Gunson 446, 465.  
 Gosslich 141.  
 Gotsev, T. 378, 393, 394, 395, 405, 409, 410, 431.  
 Gött 547.  
 — u. Rosenthal 547, 552.  
 Gotthardt, P. P. 547.  
 Gottlieb 80, 149, 157.  
 Gottsegen 442, 457, 477, 478.  
 Gougenheim 442, 481.  
 Gouget 394.  
 Gould 80, 107.  
 Gouley 367.  
 — s. Eimann 442, 457, 471, 495.  
 Gounelle, H. s. P. Merklen 341, 359.  
 Gourko 24.  
 Gournay, Lereboullet u. Donato 172.  
 Govaerts 237.  
 Gowen s. Gray u. Fendrick 443, 474.  
 Grabfield, G. s. W. Hale 378.  
 Gracias, R. s. Moragas 14.  
 Graebner 363.  
 Grafe 80, 154, 363, 378, 423.  
 — u. Müller 279, 288, 297.  
 Gräff 443, 450, 452, 462, 471.  
 Grafton Tyler Brown 80, 105.  
 Gragert, O. 337, 348.  
 Graham s. Forbes 166.  
 — Murphee u. Gill 167.  
 — G. S. 505, 512, 516, 518, 522, 523, 529, 531, 532, 533, 534, 535, 542.  
 — G. S. u. S. H. McCarty 505, 513.  
 Gram 80, 105, 109, 124, 136, 279, 312.  
 Grass, E., E. Brackmann, G. Edström u. G. Hultgren 376, 428.  
 Grasset u. Perret-Gentil 167.  
 Graßmann 390, 394.  
 Grävninghoff 80, 124, 125, 139.  
 Grawitz 238, 241, 242, 251, 262, 263.  
 Gray, J. 378, 402, 404, 405, 470.  
 — Fendrick u. Gowen 443, 474.

- Greco, Z. s. L. Bogliolo 4.  
Greenfield 339, 352.  
— u. Wolfsohn 443, 476.  
Greengard 167.  
Greenthal 612, 624, 630, 634,  
637, 641, 657.  
Greenwald 642.  
— u. Harde 168.  
Greenwood, A. M. 340, 357.  
Grégoire, P. s. Abrami u. R.  
Wallich 2.  
Gregory 612, 627, 640.  
Greig u. S. Kundu 11.  
Greiner, J. 378, 434.  
Grek s. Gluzinsky 337, 347.  
Gremels 213.  
Grenet 161, 443, 473.  
— u. Mézard 168, 194, 222.  
Greppi u. Redaellè 367.  
Griesbach s. Deis 393.  
Griffiths 443, 487.  
Grimard s. L. Richard u. L.  
Nattan-Larrier 15.  
Grimm 80, 107, 117.  
Grinberg, Dubowyi, Prodan u.  
Geffer 166.  
Grinnan 505, 517.  
Grivet s. Péhu 84, 111, 114,  
139.  
Grob s. Bernheim-Karrer 611,  
662.  
Grodzki, Grzegorzewski,  
Jakóbkiewicz, Mazurek u.  
Szeynman 168.  
Groedel 547, 559, 565, 567,  
570, 596.  
— Theo u. F. M. Groedel  
547.  
Grollman, A. 378, 390, 393,  
399.  
Groos, C. F. u. O. A. Nelson  
378, 387.  
— H. 378.  
Groß 410, 413, 414, 434, 443,  
470.  
— u. Ehrlich 443, 450.  
— u. Fried 443.  
— Rothschild s. Kugel 447.  
Grooten u. Bezssonoff 168.  
Grote 353.  
— L. R. 339.  
Grothaus s. Kahn 82, 106.  
Gruber, G. 378, 396.  
Gruehl s. Ratner 85, 99.  
Grund 279, 294.  
Grüneberg 168, 185.  
— u. Weyrauch 168, 196.  
Grüninger 168, 224.  
Grunke 198, 202, 203, 210.  
— u. Kampf 163, 193.  
Grzegorzewski s. Grodzki,  
Jakóbkiewicz, Mazurek u.  
Szeynman 168.  
Grzimek 484.  
Gualdi, A. 11.  
Guasch, J. u. A. Llaurodo 11,  
42.  
Gudzent 443, 452.  
Gueiridon, E. s. Et. Sergeant, A.  
Bouguet u. M. D. Isles 19.  
Guggenberger s. Khreninger  
171.  
Guglielmo, di 612, 615, 618.  
Guigen 437.  
Guillain u. Laroche 168, 216.  
Guilleaum 409.  
Guillemont 623.  
Gukelberger 168, 200.  
Gundel 161, 168, 184, 185, 187,  
188.  
— u. Erzin 168, 189.  
— u. Hoelper 168.  
— u. Liebetruth 168, 187, 188.  
— u. Müller-Voigt 168.  
— u. Niermann 168.  
— u. Tietz 168.  
— u. Wüstenberg 168.  
Gundermann s. Jaensch 280.  
Gunson, Parcinson s. Gosse  
446, 465.  
Günther 238, 267, 433.  
Gunther, L. u. C. B. Courville  
342, 363.  
Gupta, B. M. D. 11.  
Guptill 443, 473.  
Gutmann, M. G. 378, 436.  
Guzmann 443, 475.  
Gy 408, 409, 416.  
Gyri 423.  
Haager s. Büchner u. Weber  
545.  
Hahti 238, 268.  
Haase, G. 378, 406, 407, 408.  
Habel 168, 219.  
Haberer, v. 406.  
Haberland 425.  
Häberlin 80, 146.  
Habetin 80, 150.  
Haber, Levaditi, Loisseau,  
Paic u. Philippe 173.  
Hachenburg 168.  
Hack 338, 350.  
Haerberlin 390.  
Hagashi 405.  
Hagedorn 418, 419.  
Haguénau s. Pasteur u. Valléry  
84.  
— s. Valléry-Radot u. Pasteur  
88, 148.  
Hahn 357.  
— E. V. 505, 518, 522, 523,  
524, 525, 528, 530, 531,  
532, 533, 539, 542.  
— E. V. u. E. B. Gillespie 505,  
509, 530, 531, 538.  
— M. u. O. Ehrismann 378.  
Haibe 80, 149.  
Haig 427.  
Haim s. P. Giraud 11.  
Haine 168.  
Hajós 80, 102, 107, 109, 111,  
121, 129, 130, 133, 134,  
145, 149, 151, 152, 154,  
156.  
— u. Enyedy 80, 115, 131.  
— u. Kürti 80.  
Halban 666.  
Hale, W. u. G. Grabfield 378.  
Hall 443, 476.  
Hallam-Urbach 138.  
Hallisey s. Hamilton 443, 490.  
Halpern s. Fraser 166.  
— N. s. J. Gautrelet 377.  
Hamburger 168, 224, 338, 350.  
— Fr. 80, 141.  
— R. 80, 155.  
Hamet, R. 378, 393, 405.  
Hamilton s. Bain 440.  
— u. Hallisey 443, 490.  
— T. 505, 514, 520.  
Hammerschmidt 168, 186.  
Hance, J. B. 11.  
Hanhart 100, 105, 107, 115,  
124, 136, 140.  
Hannan, D. 378.  
Hannema u. Rytma 279, 291.  
Hanse 80, 95, 100, 102, 113,  
115, 116, 121, 128, 135,  
136, 143, 144, 154, 157,  
158.  
Hansemann, v. 238, 242.  
Hansen 80, 105, 107, 120, 147.  
— s. Berger 77.  
— u. Wiese 337, 347.  
Hanson 421.  
Hanssen, O. 342, 362.  
Hantschmann 238, 261.  
Hanzlik u. Terada 168.  
Happ 612, 625, 627, 630, 634,  
650.  
Happe 168.  
Happold, Anderson, Cooper  
u. McLeod 161, 186, 188.  
— Leonhard u. Holm 161.  
Haranghy 168.  
Harde s. Greenwald 168.  
— u. Philippe 169.  
Hare 368.  
Hargrove, M. D. u. W. R.  
Mathews 505, 534.  
Harrington, A. B. Anderson u.  
M. Lyon 339.  
Hárkány u. Maisel 81, 108.  
Harkavy, J. 378.  
— J. u. M. L. Rosenberg 378,  
396, 426.  
Harkey 81, 109.  
Harnik 81, 120.  
Harrass 443, 468.  
Harries s. Begg 162, 192.  
Harrington, D. O. s. Fr. C.  
Cordes 376.  
Harris s. Keller 171.  
— Lewis u. Vaughan 279, 293.

- Hart s. McGinnes 167.  
 — u. Mayer 238.  
 — Wood u. Daughton 443, 467.  
 Harting 421.  
 Hartl 400.  
 — u. Richter 169, 197, 204, 210.  
 Hartman 190.  
 Hartmann 341, 358, 361.  
 — s. Frank 166.  
 — Keppel, G. L. 11.  
 Hartoge 432.  
 Harvey u. Huxley 563.  
 Harvier u. Pinard 443, 472.  
 Hasenfeld, A. u. E. Romberg 547.  
 Hassmann s. Lorenz 173.  
 Hatscher, R. u. H. Crosby 378, 434.  
 Hauk 418.  
 Haupt 424.  
 Hawkinson, L. F. 342, 363.  
 Hawksley s. Parsons u. Gittins 613, 619, 655.  
 Hawthorne 443, 484.  
 Hayem 505.  
 Haymann, I. M. s. M. Blankenhorn 341.  
 Hazard, R. u. Ch. Vaile 378, 429, 430.  
 Hebald u. Silbert 396.  
 Heberden 397.  
 Hebra 483.  
 — u. Kaposi 443.  
 Hecht 81, 210, 398, 399.  
 Hechst 169, 198, 215, 216.  
 Heckmann 81, 109, 149, 238, 264, 268, 269.  
 — Karl 543, 547, 558, 560, 573, 581, 583, 584, 586, 589, 595, 602.  
 Hedinger 338, 350.  
 Hedry s. Török u. Neufeld 283.  
 Heer, J. L. de 547.  
 Hegler 169, 233, 443, 479.  
 Heidenheim 417.  
 Heim, H. 338, 350.  
 Heim de Balsac, R. 545.  
 Heimberger s. O. Müller 281.  
 Hein, G. E., R. L. McCalla u. G. W. Thorne 505, 529, 530, 535.  
 Heinemann 238.  
 Heissen 81, 99.  
 Heisung 612, 657.  
 Heller 238, 242.  
 Hench, Bauer, Fletcher, Christ, Hall u. White 443, 472.  
 Hennell 238.  
 Henry 612.  
 Hensel 394.  
 Hentschel 230, 235.  
 Herbrand 169.  
 Herbst 81, 93.  
 Hercus u. Wilson 169.  
 Herder 169.  
 Hering 400.  
 L'Héritier 67.  
 Herlitz 81, 151.  
 Hermann u. Rohrer 279, 316.  
 — G. u. G. Wodke 378.  
 — K. 341, 363.  
 — M. 378, 406, 409, 417.  
 Herms 81, 97.  
 — u. Mumme 238, 251, 267.  
 Herrick, J. B. 505, 507, 508, 520, 521, 524.  
 Hertel 169.  
 Hertig s. Clifford 612.  
 — M. s. Ch. W. Young 22, 68.  
 Hertoghe 339, 352.  
 Hertwig 433.  
 Hertz, A. s. F. Fretwurst 377, 391, 400, 428.  
 Herz 81, 142, 143, 150.  
 Herzbusch 169.  
 Herzog, E. 378, 417.  
 Herzum 169, 229, 231.  
 Hess 91, 115, 157.  
 — O. s. O. Frank 546.  
 Hesse 412, 443, 480, 547.  
 Hettche 169, 187, 188.  
 Heubel 423.  
 Heubner 81, 99, 118, 125, 138, 143.  
 Heuke 412.  
 Heybroek s. van Creveld 612, 631, 642, 659, 663.  
 Heyer 81, 95, 120, 144.  
 Heymans, C. 378, 411.  
 — C., J. J. Bouckaert u. L. Dautrebrande 378, 394.  
 Heymer 169.  
 Hicks, C. 363, 378.  
 — C. S. u. F. Hone 342.  
 Higier 390.  
 Hijmans van den Bergh 279, 291, 322.  
 Hildebrandt 169, 213, 228.  
 — W. 378, 410, 424.  
 Hilgers u. Thoenes 169, 188, 189.  
 Hillier 199.  
 Hindle 11, 68.  
 — E. u. W. S. Patton 11.  
 — E. s. W. S. Patton 17.  
 Hinrichs 169.  
 Hinsberg 419.  
 — s. Ammon 277, 318.  
 Hippel, B. v. 378, 422.  
 Hirsch 279, 333, 428, 547.  
 — s. Ritossa 178.  
 — S. s. J. Berberich 342, 363.  
 Hirschsohn 81, 150.  
 Hirth 427.  
 Hirzfeld u. Lacki 169.  
 His 390.  
 Hitti 612, 650, 656.  
 — J. K. 11, 25.  
 Hitzenberger 81, 150.  
 — u. Reich 547.  
 Hobby s. Stone 180.  
 Höber 302.  
 — u. Mond 279.  
 Hochrein 443, 469, 547, 591.  
 — u. Laplace 443.  
 — s. Morawitz 381, 390, 397.  
 — u. Schneyer 443.  
 — u. Seggel 443, 465.  
 Hochwald 169, 279, 328.  
 Hock s. Mucha 174.  
 Hoelper s. Gundel 168.  
 Hoesen, Brenkmann, De Jong Neurdenburg u. Peeters 163.  
 Hoesslin, H. v. 378, 390, 393.  
 Hof 169, 212, 213.  
 Hofbauer 81, 94, 102, 109, 129, 145, 147, 154, 157, 158.  
 Hofer 419.  
 Hoff 81, 144.  
 — u. Kels 279, 292, 304.  
 Hoffendahl 407.  
 Hoffmann 169.  
 — s. Anselmino 277, 308.  
 — A. 547.  
 — F. A. 93, 94, 129, 133, 135.  
 — K. Fr. 378, 398, 424, 426, 427.  
 Hofmann, W. 337, 347.  
 Hofstädt 81.  
 Hofstätter, R. 378, 379, 396, 397, 401, 403, 410, 411, 412, 414, 415, 419, 423, 425, 427, 428, 432, 433, 434, 435, 436, 437.  
 Högler s. Falta 363.  
 Högges 420.  
 Holl 169.  
 Holm, Anderson, Happold u. Leonhard 161.  
 Holst 443, 500, 503.  
 — L. 547.  
 — L., Klioner, L. Koppelman u. N. Speranskij 547.  
 Holsti 443, 467, 471.  
 — u. Rantasalo 443.  
 Holth, S. 379, 422.  
 Holtzinger 161.  
 Holtz s. Friedman 442, 486.  
 Holtzmann 413.  
 Holub 81, 119, 159.  
 Holzapfel 169.  
 Holzknecht, G. 547.  
 Holzlöhner 547.  
 Hondo 238.  
 Hone, F. s. C. S. Hicks 342.  
 Honecker 612, 663.  
 Hoobler 81.  
 Hopmann 169.  
 Hoppe 425.  
 Hora 367.  
 Horanyi-Hecht s. von Kiss 171, 198.  
 Höring, F. O. 336, 340, 344, 356, 370.

- Hornek 368.  
 Hornung 169.  
 Horster, H. 339, 340, 352, 357, 369.  
 — H. u. E. Dorbarth 344.  
 Horsters, H. 340, 357.  
 Hörtnagl s. Ruckensteiner 239, 271.  
 Horwitz-Lauterbach 81, 135.  
 Hoskins, R. G. 341, 360.  
 Hosoyo, Ozawa, Tanaka u. Kawashima 169.  
 — Tanaka u. Kagabe 169.  
 Hösslin, v. 81, 94, 100, 102, 109, 119, 120, 121, 128, 130, 158.  
 Hottinger 169, 185, 193, 195, 196, 199, 202, 212, 213, 216, 218, 220, 221, 222, 223, 224, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232.  
 — u. Lorenz 169, 170, 184.  
 — u. Quack 170.  
 — u. Töpfer 170.  
 — u. Wieland 170.  
 — A. u. Gr. 169.  
 Hotz 612, 637, 651, 662.  
 Houseal, s. Sydenstricker u. Mulherin 506, 512, 514.  
 — R. W. s. W. A. Mulherin 506.  
 Houssay 431.  
 Hoven van Genderen 170.  
 Howard 444.  
 Howell 563, 583, 603.  
 Hoxie u. Morris 81, 157.  
 Hoyne 170.  
 — u. Welford 170, 199.  
 Hoyle, J. s. W. Dixon 377, 398, 411.  
 Huber u. Kössler 81, 93.  
 — G. 548.  
 Hübner s. O. Müller 281.  
 Hübschmann 220.  
 Huchard 390, 397, 398.  
 Huck, J. G. 505, 512, 513, 518, 522, 523, 528, 529, 530, 531, 535, 538.  
 Hue, C. H. s. J. R. Cash 6, 68.  
 — C. H., D. Huie u. C. U. Lee 11.  
 Huech 395.  
 Hueck, W. 505, 542.  
 Huei-Lan Chung 39.  
 Huenekens 612, 637, 640, 644, 650, 662, 665.  
 Hueter 238.  
 Hughes 444.  
 — Benn u. Altstead 162.  
 — u. B. Brown 444, 475.  
 Huie, D., C. H. Hue u. C. U. Lee 11.  
 Hull, Ch. 379, 390, 393, 436.  
 Hultgren, G. s. E. Brackmann, G. Edström u. E. Grass 376, 428.  
 Humpherie, R. M. u. F. S. Mayne 11.  
 Hünermann 170.  
 — u. Sievers 238, 271.  
 Hurst 81, 94, 115, 118, 120, 142, 146, 149, 157.  
 Hürthle, R. 342, 363.  
 Hurwitz 81.  
 Husemann 420, 421.  
 Husler 170, 228.  
 Hussay 394.  
 Hutchinson 406, 407, 421.  
 Hutinel 135, 139.  
 — Nobécourt u. Babonnaix 81.  
 Huxley s. Harvey 563.  
 Hynek 156.  
 Hysien, Wu. s. R. H. P. Sia 20.  
 Ibrahim 444, 464.  
 Iglesias, Dem. 11.  
 — Garza, T. v. 11.  
 Imhofer 414.  
 Inglessi 170.  
 Ingvar 469.  
 Inthorn 444, 470.  
 Ireland, P. s. F. Carrol 376, 419.  
 Irniger 444, 452.  
 Irvine-Jones 444.  
 Isaak s. K. von Noorden 341, 356.  
 Isabolinski u. Karpatschewskaja 170.  
 Isles, M. des s. Et. Sergent, A. Catanel, E. Gueiridon u. A. Bouguet 19.  
 Israel, L. s. Pr. Merklen 14.  
 — Rosenthal 444, 474.  
 Ivanow, N. s. J. Klioner 548.  
 Iyengar, K. R. K. 11.  
 Izar, G. 11.  
 Jacchia 238.  
 Jackson, Povitzky, Eisner 176, 188.  
 Jacob 444, 473.  
 Jacobi, s. W. Müller 174, 215.  
 Jacobson 407.  
 Jacqueline u. Bonnet 150.  
 Jadassohn 91.  
 Jaeger 238, 252.  
 Jaeggy 37.  
 Jaensch 81, 121, 279, 309, 310.  
 — u. Gundermann 280.  
 — u. Zeller 280.  
 Jaffé, R. H. 505.  
 Jagić s. Kaplan 91, 141.  
 Jaitschnikow, J. S. 379.  
 Jakobi, J., R. Janker u. W. Schmitz 548, 557.  
 Jakóbkiewicz s. Grodzki, Grzegorzewski, Mazurek, Szeynman 168.  
 Jakoby 390, 392, 409, 415, 416.  
 Jaksch-Wartenhorst 238.  
 Jakubowicz 170.  
 Jamison, S. C. 505.  
 Jancsó, N. s. K. Buday 343, 364.  
 Jankau 401, 418.  
 Janker 559.  
 — R. s. J. Jakobi u. W. Schmitz 548, 557.  
 Janus 548.  
 Jansen 444, 462.  
 Jansion 81, 142.  
 Janssen 262, 263.  
 — u. Roulet 238, 262.  
 Januschke 81, 91, 94, 101, 141, 147, 150, 170, 213, 214.  
 Janzon s. Lentz 172.  
 Jaquelin s. Besançon 77, 154.  
 Jarema u. Smith 170.  
 Jarotzky 170.  
 Jax-Blake 267.  
 Jaume, G. 11.  
 Jeckeln 170.  
 Jedlička 280, 288, 289, 294.  
 Jehle 433.  
 Jemma, R. 2, 11, 23, 27, 28, 29, 34, 36, 37, 39, 45, 50, 54, 57, 59, 60, 62, 64.  
 Jena 424.  
 Jeney, v., v. Gyagi, Baranyai 170.  
 Jensen 170, 184.  
 — Leach, Pösch 172.  
 — s. S. Schmidt 179.  
 — Schmidt, Fjord-Nielsen 170.  
 Jerusalem 337, 347.  
 Jezsowicz s. Daniel 237, 254, 275.  
 Jimenez-Diaz 81, 110, 135.  
 — J., s. René Legroux 12.  
 Joannides, G. S. 11.  
 — Papagherghion, Angelo 170.  
 Jochims, H. H. 341, 358.  
 Jochmann 194, 228.  
 — Hegler 193.  
 Jofe, C. 379, 423, 424.  
 Johannson 170.  
 John 423.  
 — u. Nobel 444, 497.  
 Johnson, W. M. 379, 394.  
 Johnston s. Edmunds u. Cooper 234.  
 Joltrain 81, 150.  
 Jones 444, 473.  
 — u. Bland 444, 492.  
 — u. Kershaw 170.  
 — u. Morris 424.  
 — Wood, s. Kimbrough 449, 491.  
 Jong, de 130.  
 — de, Brenkmann, Neurdenburg, Peeters, Hoesen 163.

- Jongh, de 368.  
 Jonkhoff 419.  
 Joos, H. J. 379, 391, 409, 424.  
 Jordan, 444, 470.  
 Jorge, R. 11.  
 Jørgensen 81, 132.  
 Josefson s. Bergstrand 367.  
 Joseph, Chaliér, Lévrát, Fro-  
 ment, Roman-Mounier 164.  
 Josephs, H. W. 505, 513, 518,  
 531.  
 Josephsen 444, 482.  
 Josephsthal 214.  
 Joslin 355, 356.  
 Jötten-Kortmann 413.  
 Joung 81, 102.  
 Julesz 81, 146.  
 Jumon 81, 94, 101, 109, 110,  
 113, 122, 148.  
 — s. Veyrières 88, 100, 134.  
 Junelle, H. 379, 387.  
 Jungeblut u. Zwemer 170, 191.  
 Junghanns 411.  
 Junghans 444, 479.  
 Jungmann 156.  
 Jürgens 161, 170, 222, 223, 373.  
 Jusatz 280, 307, 308.  
 — Bersin u. Köster 280, 328.  
 — s. Kleinsorgen 280, 307.  
  
 Kafemann, R. 379, 387, 390,  
 397, 410.  
 Käfer 444, 475.  
 Kafka 280, 301.  
 Kahlmeter 444, 461, 462, 465,  
 486, 487, 490, 500, 503.  
 Kahn 82, 100, 126, 128, 131,  
 133, 150.  
 — u. Grothaus 82, 106.  
 Kairies 171.  
 Kairis s. Schmidt 447, 453.  
 Kaiser 444, 467.  
 — Marius, Lode, Niederwie-  
 ser, Reinhardt, Sinnesber-  
 ger 171.  
 Kajan 393.  
 Kalk 191.  
 Kallos 338, 351.  
 Kalm, A. 338, 350.  
 Kaloczay, v. 548, 557.  
 Kamensky, E. A. s. B. M. Ku-  
 disch 548.  
 Kaminski, J. 342, 359, 363.  
 Kämmerer 81, 90, 91, 93, 94,  
 95, 97, 99, 100, 101, 103,  
 109, 110, 115, 116, 118,  
 121, 124, 125, 132, 144,  
 145, 148, 150, 151, 156,  
 157, 171.  
 Kampf s. Grunke 168, 193.  
 Kankeleit, O. 343, 365.  
 Kanngiesser 411.  
 Kanowoka, Sch. 379, 429.  
 Kaplan u. Jagić 91, 141.  
  
 Kaposi 444, 481.  
 — u. Hebra 443.  
 Kapp s. Coburn 441.  
 Kappis 82, 156.  
 Karpatschewskajas. Isabolins-  
 ki 170.  
 Karrenberg, C. L. 379, 426.  
 Karsch s. Messeloff 174.  
 Karsner u. Bayless 444, 470.  
 Kartagener 238, 242, 252, 259,  
 267, 268, 269.  
 Käss 156.  
 Kassirsky, J. A. 12.  
 Kassowitz 82, 138, 139.  
 Kate u. Steuer 171.  
 Katsas 64.  
 Katsch 405.  
 Katz 444, 484.  
 — u. Leffkowitz 280, 300.  
 Kauert 171.  
 Kaufmann 452.  
 — B. 343, 365.  
 — s. Bucura 337, 348.  
 — u. Mayer-List 83, 94, 102.  
 Kautzky 238, 264.  
 Kawahara, D. u. Tsukamoto  
 379, 420.  
 Kayser 171.  
 Kaznelson 280, 305.  
 Keefer s. Myers 445, 487.  
 Keeser 424.  
 Keilmann 363.  
 Keller 82, 104, 415, 419.  
 — u. Harris 171.  
 — u. Leathers 171.  
 Kellner 238, 271.  
 Kellog 419, 433.  
 Kellow 408.  
 Kels s. Hoff 279, 292, 304.  
 Kemkes 171.  
 Kemps, T. u. H. Okkels 337,  
 348.  
 Kempson, Maddox, Back 83,  
 150.  
 Kena-Apajalahti, L. 339, 352.  
 Kenner 238, 269.  
 Kenway s. Reid 446, 465.  
 Kerley 82, 238, 267.  
 — Shore u. Young 238, 262.  
 Kern 82, 171.  
 Kerner, J. 340, 355.  
 Kerrison 419.  
 Kershaw s. Jones 170.  
 Kersley 444.  
 Kessel 366.  
 Kessler 418.  
 Kestermann, E. u. A. Knolle  
 340, 357.  
 Keworkow, N. P. s. Chodukin  
 u. Petroff 7.  
 Khalil, Bey M. 12.  
 Khaw, O. 12.  
 Khreninger u. Guggenberger  
 171.  
 — — Kisskalt, Seiser 171.  
  
 Kielhorn 171, 213, 214.  
 Kienböck, R. 343, 365.  
 Kiesel 548.  
 Kieselbach 418.  
 Kimbrough s. Wood u. Jones  
 449, 491.  
 King u. Menten 171.  
 Kinneard 171.  
 King s. Lyman 173.  
 Kirch, E. 390, 548, 593.  
 Kirchberg s. Gabbe 279, 328.  
 Kisch, B. 548.  
 Kiss, v. 171, 197, 198, 201,  
 202, 204, 205, 210, 213,  
 214, 235.  
 — u. Horanyi-Hechst 171,  
 198.  
 — u. Kulcsár 171.  
 Kissel, P. s. E. Abel 342.  
 Kisskalt 374.  
 — s. Khreninger-Guggen-  
 berger u. Seiser 171.  
 Kissling 238, 429.  
 — R. 379, 387.  
 Kissoff, Fikoff u. Toschkoff  
 219.  
 Kitamura, W. s. E. Mangold  
 381, 429.  
 Kitchin 82, 98, 100, 113, 126.  
 Kiyono, H. 342, 362.  
 Kjaergaard 238.  
 — H. s. B. Faber 546.  
 Kjellberg 415.  
 Klados 23.  
 Klauder, J. V. s. E. Steinfield  
 506, 514, 516, 535.  
 Klebs 238, 242.  
 Klee 403.  
 Kleemann s. Römer 85.  
 Klein s. Goldbloom 167.  
 — u. Wagnerova 367.  
 Kleine 238.  
 Kleinschmidt 171, 194, 222,  
 224, 225, 227, 228, 229,  
 230, 618.  
 Kleinsorgen u. Jusatz 280,  
 307.  
 Klemensiewicz 230.  
 Klemperer, G. 280, 289, 338,  
 351, 395.  
 Klewitz 82, 99, 100, 117, 153,  
 154.  
 — u. Wiegand 82.  
 Kleyn, De 112, 420, 423.  
 Klinge 444, 449, 450, 451, 453,  
 458, 462, 463, 470, 471,  
 474, 476, 479, 484, 485,  
 494.  
 — s. Schultz 447, 485.  
 Klioner, L. Holst, L. Koppel-  
 mann u. N. Speranskij 547.  
 — J. u. N. Ivanow 548.  
 Klippel u. Monier-Vinard 12.  
 Klopstock-Kowarski 319.  
 Klose 353.  
 — u. Büttner 339.

- Klotz 444, 470.  
 Klumpp, Gold u. Slagle 167, 214.  
 Knack 391, 409.  
 Knauer 214, 233.  
 Knolle 444, 471.  
 — A. s. E. Kestermann 340, 357.  
 Knopp 172.  
 Knowles, R. 12, 38, 49, 69.  
 — R., L. E. Napier u. B. M. Das Gupta 12, 66, 67.  
 — R. u. R. O. A. Smith 12, 68.  
 Knox s. J. Gordon 341, 360.  
 Kobert 424.  
 Köbner 172, 195.  
 Koch 444, 481.  
 — E. 548.  
 Kocher 338, 350, 352.  
 Kochmann u. Steinbach 172.  
 Koehn s. Weigmann 182.  
 Koelsch, F. 379, 410, 413, 414, 417, 418.  
 Koenig, P. 379.  
 — P. u. W. Dörr 379.  
 — P. u. W. Müller 379.  
 Kohl 82, 143, 151.  
 Köhler 82.  
 — E. 379, 401, 405, 406.  
 Kollath 172, 186, 280, 327.  
 — u. Giesecke 280.  
 Kolle 172, 188.  
 — u. Prigge 172, 230.  
 Koller, S. 379, 390, 436.  
 Kölliker 433.  
 Kollmann s. Aurnhammer 236, 271.  
 König 82, 148, 387, 388, 389.  
 Königsberger 195, 220.  
 Konjetzny 403.  
 Kontchalowsky 444, 503.  
 Koontz 238.  
 Kopaczewski 82, 116.  
 Kopanaris 27.  
 Koperina, A. W. 379, 387.  
 Koppelmann, L. s. Holst, Klioner u. Speranskij 547.  
 Köppen 444, 479.  
 Koppmann 82, 149.  
 Korb, H. J. s. K. Miyamoto 505, 512, 513.  
 Korenchevsky, s. S. Simpson u. M. Dennison 342, 361.  
 Korkoris, D. 12.  
 Kornitzer 572.  
 Korpassy s. E. Bach 278, 308.  
 Korschak 337, 347.  
 Korsitza 172.  
 Koschato 185.  
 Kosdoba, A. S. 379, 394, 431, 435.  
 Kössler s. Huber 81, 93.  
 — u. Lewis 82, 109.  
 Kostenki, A. 379, 419.  
 Köster 472.  
 — s. Zusatz u. Bersin 280, 328.  
 Kostial 428.  
 Kostyal, v. u. Peukert 172.  
 Krafft 406.  
 Kraft, B. u. S. Steinhoff 379.  
 Krainz u. Kummer 379, 401.  
 Kramar u. Blaszó 172.  
 Krämer 401, 402, 403.  
 Krampf 238, 241, 242, 251, 269, 270, 275.  
 Kratz, B. 379.  
 Kraus 172, 195, 228, 230, 363, 364, 365, 366.  
 — s. Raab 367.  
 — E. J. 343.  
 — Fr. 115, 340, 354.  
 Krause, A. 339, 352.  
 Krebs 82, 142, 143, 150.  
 Krehl, v. 197.  
 Kreidel, K. s. M. Wollstein 506, 513, 518, 531.  
 Kreitmair 82, 151.  
 Kremer 82, 105.  
 Kress 405.  
 Kretschmer 102.  
 Kreuzwendedich v. d. Borne, G. A. 341, 359.  
 Krey 401.  
 Krimsky, E. 380.  
 Krishnan, K. V. s. T. S. Agyar 3.  
 — K. s. L. E. Napier 15.  
 Krogius 444, 456, 464, 490.  
 Krokiewicz 280, 287, 291.  
 Krönig 172.  
 Krückmann 444, 479, 480.  
 Kudisch 579.  
 — B. M. u. E. A. Komensky 548.  
 Kugel u. Epstein 445, 470.  
 — Rothschild s. Gross 447.  
 Krüger 423.  
 — Rostoski u. Saupe 380, 410, 413.  
 Krylow 394.  
 Kudrjawzew 431.  
 Kuhlmann 238, 244, 247.  
 Kuhn s. Besta 162.  
 Kühn, A. s. A. Esser 377, 390.  
 — G. 380, 394.  
 Kuhn, P. H. u. Hans Schmidt 12.  
 — Ph. s. P. Uhlenhuth u. H. Schmidt 21.  
 Kühnau, s. Stepp u. Schroeder 282.  
 Kuhns 82, 147, 150, 155, 156.  
 Külbs 548.  
 — F. 380, 390, 391, 392, 393, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 409, 410, 414, 415, 416, 425, 426, 428, 432, 434.  
 Kulcsar s. v. Kiss 171.  
 Külz 25, 42.  
 Kumagai 300.  
 — u. Nambra 280.  
 Kümmel 82, 156.  
 Kummer s. Krainz 379, 401.  
 Kundratitz 445, 481.  
 Kundu, S. S. 12.  
 — S. s. Greig 11.  
 Kürti s. Hajós 80.  
 Kurzinsky 172.  
 Kuschnir, A. S. s. S. O. Roman 382, 398, 410.  
 Kusnetzow, A. s. S. V. Anitschkow 375, 394, 431.  
 Küstner 82.  
 — Praussnitz 107, 138.  
 Kuttner 402.  
 Kwaskowski 82.  
 Kylin 172, 363.  
 Laba 366, 369.  
 Labbé, M. 12.  
 Labernadie, V. u. N. Laffite 12, 53.  
 Lachmann 238.  
 Lacki s. Hirzfeld 169.  
 Lade 189.  
 Laechele 82, 144, 151, 158.  
 Laënc 90.  
 Laffite, N. s. V. Labernadie 12, 53.  
 Lahr 172.  
 Laidlaw 394, 431.  
 Lal, Ch. s. R. O. A. Smith 20.  
 Lamb 427.  
 Lambard 548.  
 Lami, L. 380.  
 Laminsich, A. 12, 28.  
 Lampson, R. 380, 390, 394, 395, 396.  
 Lamy 612.  
 — R. 548.  
 Landau 445, 482.  
 Landé 238, 271.  
 Lande, W. 380, 410.  
 Landis 413.  
 Landon u. Lyman 505.  
 Landouzy 445, 472.  
 Landsteiner s. Donath 278, 288, 290.  
 Lane 172.  
 Lang u. Braun 280, 305.  
 Lange 445, 468, 477.  
 — de 238, 612, 618, 627, 632, 634, 640, 645, 662, 663, 666.  
 — Fr. 548.  
 — H. 343, 365, 429.  
 Langecker, H. u. E. Singer 341, 360.  
 Langen 365.  
 — C. D. u. Zainal 343.  
 Langer 172, 186.  
 Langhans, Th. 339, 353.  
 Langley 387, 393, 417, 423, 436.  
 Langstein 131.

- Lanza, G. s. G. de Gaetani 344, 367.  
 Laplace s. Hochrein 443.  
 Laroche s. Guillain 168, 216.  
 Larsen u. Bell 82, 104.  
 — Padock u. Alexander 82, 149.  
 Lasch 82, 154.  
 — u. Trieger 172.  
 Laségue 445.  
 Laséque s. Trousseau 448, 477.  
 Lattes 82, 121.  
 Latzel 393, 399, 429.  
 Laub 172.  
 Lauber 172.  
 — H. J. 336, 340, 341, 345, 357, 360.  
 Laubry, C., P. Cottenot u. R. H. de Balsac 548.  
 — Ch., J. Walsler u. L. Deglaude 380, 398.  
 Laudenheimer 82, 120, 158.  
 Laurek, P. 341, 358, 359.  
 Laurell, H. 548, 596, 604.  
 Lausecker 172.  
 Lautenbach 409.  
 Lautenschläger 219.  
 Laux 337, 347.  
 Laveran, A. 2, 12, 23, 24, 28, 32, 35, 37, 41, 64, 67.  
 — A. u. G. Franchini 12.  
 Lavergne 82, 122, 125, 144, 156.  
 Lawes, F. A. 380.  
 Lawrence u. Zimmermann 367.  
 — J. S. 505, 512.  
 Leach, Jensen u. Pöch 172.  
 — u. Pöch 172.  
 — s. Pösch 176.  
 Leader s. Topper 181.  
 Leao, A. E. de A. 12.  
 Leathers s. Keller 171.  
 Leber 421.  
 Lebert 445, 468, 489.  
 Lebrovski 394.  
 Lederer, R. 82, 89, 91, 92, 94, 99, 101, 121, 122, 135, 141.  
 Ledingham 23, 60.  
 Lee, C. U. u. C. F. Chu 12.  
 — C. U. u. H. L. Chung 12.  
 — C. U., C. H. Hue u. D. Huie 11.  
 — J. s. S. Yun 384, 434, 437.  
 — P. s. T. B. Covley 505, 509, 512, 513, 518, 520, 522, 524, 528, 530, 531.  
 — T. P. 12.  
 — Y. 380, 387, 392, 394, 409, 417, 437.  
 Leete 187.  
 — Mason, McLeod u. Morrison 172.  
 Leffkowitz 280, 300.  
 — u. Katz 280, 300.  
 Legroux, René u. J. Jimenez 12.
- Lehmann 386, 387, 388, 410, 412, 413.  
 — G. s. E. Atzler 544, 603.  
 — G. u. H. Steinhaus 548.  
 Lehndorff 445.  
 — u. Leiner 445, 483.  
 — H. 505, 516, 517, 518, 521, 540, 541, 542, 611, 612.  
 Leichtentritt 445, 462, 468, 469, 483, 496.  
 Leicola, E. u. El. Rautavara 380, 394.  
 Leidner, R. 380, 420.  
 Leik, B. 339, 352.  
 Leiner s. Lehndorff 445, 483.  
 Leishman 23, 27, 28.  
 Leiva, L. 12.  
 Leivy, F. E. u. T. G. Schnabel 505, 539.  
 Leloir 394, 431.  
 Lemaire 67.  
 Lemétayer 172.  
 Lemierre, A., M. Leon-Kindberg u. E. Bernard 12.  
 Lena, D. s. I. Pieri 18, 26.  
 Lenfeld, J. 12.  
 Lenhartz, H. 337, 347.  
 Lenk 239, 243, 244, 246, 267.  
 Lenth 82, 135.  
 Lentz u. Janzon 172.  
 Lenz 82, 124, 433, 445, 476.  
 Leon-Kindberg, M. A. Lemierre u. E. Bernard 12.  
 Leone, Fr. 380, 417.  
 Leonhard, Anderson, Hapold u. Holm 161.  
 Leopold u. Müller 82, 143, 144.  
 — u. Stewart 83, 154.  
 Lépine, P. 12, 25, 62.  
 — P. u. F. Bilfinger 12.  
 Lereboullet 341, 359.  
 Lereboullet, P., J. Chabrun u. P. Baize 12.  
 — Gournay u. Donato 172.  
 Lescher 367.  
 — F. G. u. A. H. T. Robb-Smith 344.  
 Leschke 445, 468.  
 — Er. 380, 387, 391, 416, 421, 422, 432, 434.  
 Leschtschinskaja, O. 380, 425, 431, 433.  
 Leslie u. Perey E. 12.  
 Lesné 83, 130, 132, 134.  
 — Cisine u. Briskas 172.  
 — u. Zadoc-Kahn 172, 199, 204.  
 Lestoquard, F. s. A. Donatien 8, 64.  
 — F. s. A. Donatien u. L. Barrot 8.  
 — F. s. L. Parrot u. A. Donatien 17, 64, 68.  
 — F., Edm. Et. Sergent, L. Parrot u. A. Donastien 19.
- Levaditi, Loiseau, Païc, Philippe u. Haber 173.  
 Levesque 145, 173.  
 Levi, Jos. 505.  
 Leviné s. Butler 205.  
 Levine u. Coca 83.  
 Lévrat, Chalier, Joseph, Froment u. Roman-Monnier 164.  
 Levy 290.  
 — s. Fränkel 80, 148.  
 — u. Turner 445, 465.  
 Lévy s. Clerc 440.  
 — P. P. 12, 51.  
 Lewa, J. 380, 429.  
 Lewald, L. Th. 505, 517.  
 Lewandowsky 425.  
 Lewin, A. 338, 350, 421, 422, 423, 437.  
 Lewis 445, 492.  
 — A. 343, 365.  
 — Th. 548, 560, 576.  
 — s. Harris u. Vaughan 279, 293.  
 — s. Kössler 82, 109.  
 Leyden 91, 199.  
 Lhermitte, Debré u. Uhry 165.  
 Lian u. Calcena 445, 465.  
 Libert, E. s. P. Carnot 6.  
 Libmann 445, 458, 465.  
 Liceaga 83, 151.  
 Lichtenstein 83, 151, 152, 173, 217, 225, 231, 612, 622, 623.  
 Lichtmann 280, 312.  
 Lickint, Fr. 380, 388, 389, 401, 402, 403, 405, 406, 407, 408, 410, 411, 412, 414, 418, 419, 433, 436.  
 Liddo, S. u. L. Bogliolo 12.  
 Lieber 445.  
 Liebermeister 83, 111, 153.  
 Liebethuth s. Gundel 168, 187, 188.  
 Lignos, A. 13, 27, 29, 32, 34, 40, 45, 46, 62.  
 Limper 173.  
 Lin, P. s. A. Rühl 382, 387, 416, 422, 436.  
 Lindbom 280, 290.  
 Lindegrin 394.  
 Lindemann 112, 363.  
 Linden, zur 239, 260.  
 Ling 83, 153.  
 — W. P. 13.  
 Lingg s. Degraff 493.  
 — s. Dawson 441.  
 — s. Wilson, Croxford 448, 502.  
 — s. Wyckoff 449.  
 Lint, A. von 343, 365.  
 Linzenmeier 280, 301, 302.  
 Liotard s. M. d'Oelsnitz 16.  
 — M. d'Oelsnitz, Daumas u. Puech 16.

- Lippmann 642.  
— A. 380, 390, 397.  
Lipschütz 410.  
Lisova, A. I. 13.  
List, C. F. 343, 365.  
Listengarten 427.  
Ljungdahl 239, 266.  
Llaurado, A. s. Guasch 11, 42.  
Lo-Presti-Seminario, F. 13.  
Lode, Kaiser, Marius, Niederwieser, Reinhardt u. Sinnesberger 171.  
Loeb 83, 153.  
Loeschke 239.  
Lohde 415.  
Löhr 173, 212, 213.  
Loiseau, Levaditi, Paic, Philippe, Haber 173.  
Lombard, Ed. s. Et. Sergent u. Quilichini 64, 65.  
Lommel 391, 393.  
Longcope 445, 455, 488.  
Longhi 418.  
Longo 29, 35, 37, 38, 39, 40.  
Look 173, 227.  
— s. Boveri 163, 233.  
Lorand 432.  
Lorentz 173.  
Lorenz 173, 185, 195, 220, 221, 226.  
— s. Curth 165.  
— u. Hassmann 173.  
— s. Hottinger 169, 184.  
Loschkina, S. 380, 421.  
Lotze, Harald 277, 280, 300, 312.  
— Harald u. Thaddea 280, 328.  
Low 25, 30, 51.  
— G. C. u. W. E. Cooke 13.  
Löwenstein 83, 118, 126, 141.  
— s. Reitter 446, 503.  
Löwy 417.  
— s. Wiesel 448, 470.  
Lubarsch 339, 352.  
Luciani 548.  
Lucke 342, 357, 363.  
— H. 341.  
Lüderitz 548.  
Lüdin 239, 271, 408.  
Luega, A. 13.  
Luengo, P., S. de Buen u. E. Luengo 13.  
Lü-Fu-Hua 407, 427.  
Luithlen 337, 346.  
— Urbach 138, 148.  
Lukas u. Fleischner 612.  
Lukomski 445, 465.  
Lumière 151.  
Lundahl 403, 414, 424.  
Lundberg, E. u. St. Thyse-lius-Lundberg 380, 429, 430.  
Lundsgard 423.  
Lupinski 411.  
Lupu, Nicolau u. Brauner 280, 292, 302.
- Lutembacher 200.  
Lutrario, A. 13.  
Lüttkemüller 338, 350.  
Luzzatti 83, 113, 146.  
Lyman u. King 173.  
— s. Landon 505.  
Lyon, M. s. A. B. Anderson u. Harington 339.  
— -Caen, L., M. Fauve-Beaulieu u. M. Brunel 341.
- McBrown 83, 156.  
McCalla, R. L. s. G. E. Hein u. G. W. Thorne 505, 513, 529, 530, 535.  
McCallum 368.  
McCarty, S. H. s. G. S. Graham 505.  
Maccioli 418.  
Macciotta, G. 13, 26.  
McClelland 613, 627.  
McClenahan u. Paul 445, 457, 469, 471, 472, 495.  
McClure, R. B. 13.  
McCormick, W. J. 381.  
McCrea, F. 381.  
McEwen, Alexander u. Bunim 445, 487.  
McGinnes u. Hart 167.  
— u. Stebbins 167.  
McGuigen s. A. Pacini 382.  
Machada 53.  
MacHattie, C. s. Chadwick 7.  
Macht 418.  
Mackay u. O'Flynn 613, 633, 640, 642, 651, 659.  
MacKeller, J. s. J. V. Cooke 505, 512.  
Mackenzie 120, 281, 291, 349, 421, 445, 548.  
— s. Rothenberger 549.  
Mackie 445, 464, 467, 496, 501, 502.  
— F. E. 13, 33, 45, 54, 66, 67.  
— F. E., B. M. Das Gupta u. C. S. Swaminath 13, 67.  
— F. E. u. H. P. Patni 13.  
— F. P. s. Kh. Avari 3, 61.  
— F. P. s. E. C. R. Fox 9, 52.
- McKinnon u. Ross 171.  
Macklin 613.  
Maclachlan 471.  
— u. Richey 445.  
McLanghlin 83.  
Maclean 173, 445, 474.  
McLeod s. Anderson u. Hap-pold 161, 187, 188.  
— Leete, Mason u. Morrison 172.  
McNaught 23.  
McNiel 613, 640, 662.  
MacSweeney 180.  
Maddock, W. S. u. A. C. Frederick 381.
- Maddox, Kempson u. Back 83, 150.  
Madon 613, 643.  
Madsen 173.  
Maggiore, S. 13, 37, 42.  
Magnus 213, 405.  
— -Alsleben 548.  
Magrassi 173.  
Mahlo, A. 381, 402.  
Maisel s. Hárkany 81, 108.  
Majumdar, A. R. s. U. N. Brahmachari u. R. B. De 5.  
Maki 173, 198, 215.  
Makkas, G. u. L. Papisotiriou 13.  
Malajcic, M. R. 381.  
Malamos, Basilios 1, 32, 281, 312.  
— s. Denecke 278, 312.  
— B. s. M. Mayer 14, 28, 46, 62, 63, 64, 71.  
— s. Schulten 282, 312.  
Malépine 151.  
Mallardi, M. 13, 38, 57.  
— M. s. I. Nasso 15, 56.  
Malmejac's Tournade 384, 393.  
Malojeic 413.  
Manai, An. 13.  
— A. s. E. E. Franco 10.  
Mandeville 505, 517.  
Mangold, E. u. W. Kitamura 381, 429.  
Mann, C. F. s. M. Biebel u. M. E. Essex 376, 409.  
Mannheimer 613, 631, 637, 638, 643, 647, 649, 650, 655, 656, 662.  
Mansfeld 394, 398, 399, 431.  
Manson 13, 30, 51.  
— -Bahr, Ph. 13, 55.  
Marafion 338, 351.  
Marburg 367.  
Marchand 23, 59, 92, 341, 380.  
— s. Toulouse u. Courtois 448, 477, 478.  
Marchesi, F., F. Crainz u. Scapatucci 13, 62.  
— u. R. Scapatucci 13.  
Marchionini s. Rost 85, 145, 152, 153.  
Marcialis 173.  
— I. 13.  
— u. Pende 338, 351.  
Marcinowski 83, 120.  
Marcon s. Plazy 446, 477.  
Marcu, J. s. D. Simici 383, 393, 394, 395.  
Maresch 363.  
Marfan 83, 125, 126, 136, 202, 613, 623.  
Margo s. Asbelew 161.  
Mariani s. Perelli 175.  
Marie 361, 505.  
— u. Trettiakoff 445, 476.  
— A. 341.  
— P. 338, 350.

- Marinesco 340, 351, 352.  
 Marinescu 338, 350.  
 Marius, Kaiser, Lode, Niederwieser, Reinhardt u. Sinnesberger 171.  
 Markowits 83, 155.  
 Marmorston-Gottesman s. D. Perla 342, 361.  
 Marotti 173.  
 Marquézy, R. A., Monnier u. Bornier 13.  
 Marquio 481.  
 Marron, R. s. Saenz de Santa Maria 19.  
 Marsch, F. 337, 347.  
 Marshall 67, 187.  
 — s. Robinson 178, 188.  
 Martin, E. 337, 411, 424.  
 — s. Böger 278, 328.  
 — R., V. Charine u. G. Roussé 13.  
 Martinelli s. Sachetto 393.  
 Martini 173.  
 Marvin s. Pollock 239.  
 Marx 83, 109, 118, 158.  
 — H. s. R. Siebeck, F. Curtius u. R. Engel 383.  
 Marzinowsky, E. J. 13, 24.  
 Mascarel, de 83, 146.  
 Maschhaupt 173.  
 Maschka 391.  
 Mason 94, 122, 123, 135, 137, 143, 153.  
 — Leete, McLecd u. Morrison 172.  
 — s. Reismann 85, 110.  
 — V. R. 505, 508, 522.  
 Massaglia 67.  
 Masselot, F. s. Et. Burnet 5.  
 — F. s. Et. Burnet, F. Calamida u. C. Ostona 5.  
 Massini 262, 267.  
 — u. Schönberg 239, 262.  
 Massot, M. s. P. Giraud 11.  
 Master u. Romanoff 445, 464, 465.  
 Matarangas, G. 13.  
 Mathewossjan, Sch. T. u. A. T. Zaturjan 14.  
 Mathews, W. R. s. M. D. Hargrove 505, 534.  
 Mathieu s. Tixier 87, 155.  
 Matsuo 281, 288.  
 Mattia, De s. Casassa 164.  
 Matthieu u. Merklen 417.  
 Mattioli 399.  
 Maurel 83, 126, 136.  
 Mautner 173, 206.  
 — s. Ebel 166, 214.  
 — H. 337, 347, 348, 424.  
 May, Christian, Wright u. Shearer 164.  
 Mayer 173.  
 — A. 337, 347.  
 — s. Hart 238.  
 Mayer, M. u. B. Malamos 14, 29, 46, 62, 63, 64, 71.  
 — M. 2, 37, 49.  
 — M. u. E. G. Nauck 14, 58.  
 — M. u. I. H. Ray 14, 29.  
 — -List u. Kaufmann 83, 94, 102.  
 Mayerhofer 100, 103, 666.  
 — A., Ch. Schneider u. A. Wasitzky 381.  
 Mayerhoff 422.  
 Mayfield 173.  
 Mayne, F. S. s. R. M. Humpherie 11.  
 Mayr 132.  
 — -Weber 173.  
 Mayzner s. Sparrow 180.  
 Mazoné, H. 381.  
 Mazurek, Grodzki, Grzegorzewski, Jakóbkiewicz u. Szejnman 168.  
 Mazzoni 49.  
 Meerseman, Friess u. Renard 173.  
 — u. Renard 173.  
 Meerseman 184.  
 Meinicke 429.  
 Meinik, Palant u. Mitelman 173.  
 Melchior 239, 269, 275.  
 Meliër 429.  
 Melnotte, Parisot u. Engel 175.  
 Meltzer 91.  
 — -Auer 431.  
 Mendelson, R. W. 14.  
 Mendenhall, W. 381, 435.  
 Mendes s. Correia u. Ferreira 8.  
 — A. B. C. u. S. Ch. Ferreira 14, 55.  
 Mener, E. 381, 401.  
 Menon, T. K. s. J. W. Cornwall 8.  
 — V. K. N. s. Elwes u. Ramakrishnan 8.  
 Menten s. King 171.  
 Menton 174.  
 Mentzinger 400.  
 Menzel, W. 548.  
 Mer, le, Sandras u. Chanzy 178.  
 Mercier, F. u. J. Delphaut 381, 411, 417.  
 Merkel 408.  
 Merklen, P. u. H. Gounelle 341, 359.  
 — Pr. u. L. Israel 14.  
 Mertens 281, 305, 433.  
 Merz 363.  
 Meslay-Coirre u. Cochez 14.  
 Mesnil 23.  
 Messalonga 347.  
 Messeloff u. Karsch 174.  
 Messer 174, 215, 642.  
 — s. Peshkin 84, 132.  
 Metelkin, A. J. 14.  
 Meulengracht 649.  
 Meyer 185, 239, 272, 281, 289, 445, 483.  
 — s. Brown u. Morrison 611, 618, 649, 653, 666.  
 — s. Cooke 505, 508, 516, 520, 522, 524.  
 — u. Emmerich 281, 288, 289, 290, 297.  
 — A. 174.  
 — Fr. 174, 230.  
 — Hans 174.  
 — K. 338, 350.  
 — Otto 239.  
 Meynet 445, 484.  
 Mézard s. Grenet 168, 194, 222.  
 Mezey 174, 213, 399.  
 Mgalobeli, H. 381, 434.  
 Michaelis, L. 340, 354.  
 Michalowsky, E. 381.  
 Michelletti, E. 14.  
 Michlin, E. s. B. M. Mletschin 381, 419.  
 Middeldorf u. Adam 548, 594.  
 Mifontow 419.  
 Mihailescu, M. u. D. Nicoloff 14.  
 Milio, G. 14, 39, 52, 125.  
 Millbradt 83.  
 Miller 239.  
 — s. Andrews 611.  
 — u. Piness 83, 154.  
 — R. v. 343, 365.  
 Milliken 505.  
 Miloranovitsch u. Plavchitch 411.  
 Minciotti 368.  
 Minet u. Porez 83, 144, 149.  
 Mirsky 445, 455.  
 Miske 83, 157.  
 Mitchell u. Cooper 83.  
 Mitelman, Meinik, Palant 173.  
 Miyamoto, K. u. H. J. Korb 505, 512, 513.  
 Mletschin, B. M. u. E. Mechlin 381, 419.  
 Mochizuki, O. 381, 417.  
 Modell, W. u. H. Gold 377, 411.  
 Modry 174.  
 Moebius, P. J. 338, 350.  
 Moehlig 367.  
 Moen, I. K. u. H. A. Reimann 341, 357.  
 Moffat, D. s. J. S. Wight 384, 425.  
 Moggi 174, 185.  
 Mohr 83.  
 Molinari 174.  
 Molinelli 394, 431.  
 Moll 83.  
 — H. 381, 417.  
 Mollari, M., s. W. M. Yater 506, 520, 521, 531, 535.  
 Møller 239, 268, 275.

- Möller s. Tannenberg 283.  
Möllers 174.  
Mollow, W. 14, 27, 57.  
Mommson 174, 195.  
Moncorps 132.  
Mond u. Höber 279.  
Monfort u. Broncato 613, 629.  
Monier-Vinard s. Klippel 12.  
— — J. Renault u. G. Gen-  
dron 18.  
Monnier s. R. A. Marquézy u.  
Bornier 13.  
Montenegro, J. 14.  
Montolin Volaut, C. s. V. San-  
chis Bayarri 19.  
Montus, P. Giraud u. Ciaudo  
11.  
Moore 239, 419.  
— u. Coburn 441, 481.  
— S. 506, 517.  
Moos 83, 120, 144, 158.  
Moragas u. R. Gracia 14.  
Moraes Gonzales, J. L. 14.  
Morawitz 83, 91, 93, 94, 95,  
111, 122, 124, 141, 149,  
191, 234, 397, 398, 425,  
426.  
— u. Hochrein 381, 390, 397.  
Mörch 174.  
Moretti 421, 428.  
Morgenroth u. Ehrlich 279.  
Morgenstern 343, 365, 366.  
Moro 145.  
— u. Noda 281, 288.  
Morpurgo 36.  
Morquio 445.  
Morra, S. 381, 433.  
Morris s. Hoxie 81, 157.  
— u. Jones 424.  
Morrison 187.  
— Brown u. Meyer 611, 618,  
649, 653, 666.  
— Leete, Mason, McLeod 172.  
Moruzzi 83, 156.  
Mosbacher, E. 338, 350.  
Moschkowitz, E. 381, 397.  
Moser u. Shaw 506.  
Moses, B. 344, 370.  
Mosler u. Valentin 445, 480.  
Mouriquand, Sédallian, Coeur  
174, 192.  
Mucha u. Hock 174.  
Muck 83, 117, 146.  
Mühlens, P. 14.  
Muhtar 364.  
— A. u. H. Sedat 343.  
Muir, E. 14, 30.  
Mukerjee, J., s. L. E. Napier  
u. C. R. Das Gupta 15.  
Mukherje, H. N. 14.  
Mühlenkamp 174, 216, 217,  
218.  
Mulherin, W. A. u. R. W.  
Houseal 506, 512, 514.  
— s. Sydenstricker u. Houseal  
506.
- Mulier s. Topper 87, 114.  
Mulinos, M. G. 381, 405.  
Müller 196, 239, 446, 453, 462.  
— s. Grafe 279, 288, 297.  
— s. Leopold 83, 143, 144.  
— E. v. 90.  
— E. v. u. Berghaus 381, 410,  
413.  
— E. A. 174, 213.  
— Fr. v. 83, 99, 110, 115, 281,  
285, 381, 390, 393.  
— O. 83, 91, 94, 101, 102, 114,  
116, 174, 281, 309, 391.  
— u. Heimberger 281.  
— u. Hübner 281.  
— u. Parrisius 281.  
— W. 174.  
— u. Jacobi 174, 215.  
— s. P. Koenig 379.  
— -Voigt s. Gundel 168.  
Mulli 281.  
Mumme 239.  
— s. Herms 238, 251, 267.  
Munns u. Aldrich 83, 143.  
Murphee, Graham, Gill 167.  
Murray 174.  
Murtagh, de 79, 110, 174.  
Murugesan, P. s. L. E. Napier  
15.  
Myers u. Ferris 445, 473.  
— u. Keefer 445, 487.
- Naab, J. P. 14, 55.  
Nadoleczni 83.  
Naegeli, O. 354, 506, 540, 542,  
613, 659.  
Nagel, G. 341, 358, 359.  
Nagy, V. L. 381, 388.  
Naish 446, 471.  
Nakasawa, R. 381, 433.  
Nally, Mc Wm. D. 381, 412.  
Nambra s. Kumagai 280.  
Napier, L. E. 2, 14, 15, 30, 36,  
38, 39, 41, 43, 44, 52, 70,  
71.  
— L. E. u. B. M. Das Gupta 15.  
— L. E., C. R. Das Gupta u.  
I. Mukerjee 15.  
— L. E., R. Knowles u. B.  
M. Das Gupta 12, 66, 67.  
— L. E. u. K. Krishnan 15,  
66, 69.  
— L. E. u. P. Murugesan 15.  
— L. E. u. R. O. A. Smith 15,  
66, 68.  
Narcandiers. Plazy u. Germain  
18.  
Nash 174.  
Nasse 405.  
Nasso, I. 15, 52.  
— u. M. Mallardi 15, 56.  
Nattan-Larrier, L. 15, 27, 64.  
— — L. u. Mlle. Dufour 15.  
— — L. u. Richard L. Gri-  
mard 15.
- Nauck, E. G. s. M. Mayer 14,  
58.  
Naunyn, B. 341, 356.  
Neale u. Whitfield 446, 470.  
Neave 37, 38.  
Neeb, H. M. 15.  
Neergard, von 446, 452, 453,  
485.  
Neiding, A. 381, 389, 392, 415,  
416, 417, 432.  
Neill 174.  
— s. Sugg u. Richardson 180.  
Neisser 239, 271, 272, 390, 397,  
399.  
Nelis 174.  
— u. van den Branden 174.  
— u. Picard 174.  
— u. Repetto 174.  
Nélis s. Ramon 177.  
— Ramon u. Timbal 177.  
Nelson 239.  
— O. A. s. C. F. Groos 378,  
387.  
Némec-Hynek 84.  
Neogi, S. K. s. S. N. Sur 21.  
Neter 84, 151.  
Nettleship 421.  
Neuberg 407.  
Neuburg, C. u. B. Ottenstein  
381, 387.  
Neubürger, K. 342, 362, 397.  
Neufeld u. Török 283.  
— — s. Hedry 283.  
Neuhof 391, 392.  
Neumann 175, 219.  
— Ch.-Zahra 15, 55, 57.  
— H. 341, 360.  
Neumeier 156.  
Neurdenburg, Brenkmann, de  
Jong, Peeters u. Hoesen  
163.  
Neuschueler, I. 381.  
Neustadt 84, 143.  
Neustätter 381, 410.  
Neveau-Lemaire, M. 15.  
Newman 446, 490.  
— R. E. U. 15.  
Niblack, Bundesen u. Fisch-  
bein 164.  
Nicholson 84, 107.  
Nicolai 395, 399, 548.  
Nicolau s. Lupu u. Brauner  
280, 292, 302.  
Nicolaysen, R. 381, 429.  
Nicolle 175.  
— Ch. 16, 23, 27, 28, 29, 34,  
37, 38, 40, 41, 45, 48, 51,  
59, 61, 64, 67.  
— Ch. u. Ch. Anderson 16.  
Nicoloff, D. s. M. Mihailescu  
14.  
Niederwieser, Kaiser, Marius,  
Lode, Reinhardt u. Sinnes-  
berger 171.  
Niermann u. Gundel 168.  
Niessen, N. 341, 359.

- Nieuwenhuyzen, F. 381.  
 Nikoforoff 24.  
 Nissen 175, 195.  
 — u. Vogelsang 175.  
 Nitsch 175.  
 Nitschke 145.  
 Nitzulescu, V. 16.  
 Noah, G. 382, 401, 403.  
 Nobécourt 84, 99, 101, 115,  
 120, 122, 125, 139, 143,  
 146, 151, 153, 154, 446.  
 — u. Boulanger-Pinet 446,  
 468.  
 — Hutinel u. Babonnaix 81.  
 Nobel u. John 444, 497.  
 — u. Rosenblüth 446, 481.  
 Nocht, B. 16, 26.  
 Noda u. Moro 281, 288.  
 Noeggerath 136.  
 — u. Reichle 84, 94.  
 Noetel 175.  
 Noether 437.  
 Noguchi 27.  
 Nogushi, H. 16, 28.  
 Noll 613, 630, 631, 635, 637,  
 638.  
 Nolte, F. A. 236, 239, 251, 548,  
 590, 591.  
 Noorden, v. 355, 356, 403, 408.  
 — K. von u. Isaak 341, 356.  
 Nordenskjöld v. 175.  
 Nordgreen 613, 637.  
 Nordmann 281.  
 — u. Rütther 281.  
 — M. 341, 358, 359.  
 Nordwall 175.  
 Normand, Debré u. Sée 165.  
 Nott 338, 351.  
 Notthafft, A. 340, 352.  
 Nouchy, A. s. Ed. Benhamon  
 u. R. Gille 4.  
 — s. Gille 10.  
 Nowak 175, 185.  
 Nowicka-Kopaczowa 84, 147.  
 Nowikow, N. A. 382, 410.  
 Nřmec 156.  
 Nuel 421, 422.  
 Nyfeldt u. Vimtrup 175, 196.
- O'Brien, Parisch, Elsie u.  
 Whatley 175.  
 Odrina s. Špassky 180.  
 Oelrichs s. Bieling 162, 186,  
 233.  
 Oelsnitz, M. d' 16, 32, 34, 37,  
 42, 53.  
 — Balestre u. Daumas 16.  
 — u. E. Carcopino 16.  
 — Daumas, Liotard u. Puech  
 16.  
 — u. Faure-Brac 16.  
 — u. Gautschi 16.  
 — u. Liotard 16.  
 — u. A. D. Rouchèse 16, 53.  
 Oettel, H. 382, 432, 434.
- Oettinger 446, 489.  
 O'Flynn, J. A. s. P. L. Gibson  
 10.  
 — s. Mackay 613, 633, 640,  
 642, 651, 659.  
 Oftedal 175.  
 Oikawara, K. 382, 437.  
 Okkels, H. s. T. Kemp 337,  
 348.  
 Oliver 84, 107.  
 Olloz s. Berger 162, 209.  
 Olmer, D. u. J. Olmer 16.  
 — J. 16.  
 Opitz 84, 142, 143, 234, 613.  
 Oppenheimer 281, 306, 420.  
 — B. S. s. E. Ralli 382, 397.  
 O'Regan s. Brooks 440, 474.  
 Orel 228.  
 Oriol 150.  
 Oriol, H. 17.  
 Ortega Corrochano, D. 17.  
 Orth 407, 437.  
 Ortner 395, 401, 402, 403.  
 Osborne s. Feinberg 79, 154.  
 — s. Reinhard u. Wallace 384,  
 411.  
 Oser 393, 405.  
 Osman 84, 145.  
 Ostona, C. s. Et. Burnet, F.  
 Masselot u. F. Calamida 5.  
 Ostrowski, B. 17, 25.  
 Ottenstein, B. s. C. Neuburg  
 381, 387.  
 Otto 84, 106, 199, 204, 399.  
 — E. 175.  
 — H. 175.  
 — R. 175.  
 — u. Blumenthal 175.  
 Oudendal 239.  
 Oxenius 175.
- Paal s. Wiechmann 88, 112,  
 140.  
 Pacini, A. s. McGuigen 382.  
 Padock, Larsen u. Alexander  
 82, 149.  
 Pagano 394.  
 Paget 407.  
 Pagnier 423.  
 Pagniez 106.  
 Paic, Levaditi, Loiseau, Phi-  
 lippe u. Haber 173.  
 Paine s. Poynton 446, 471.  
 Palant, Meinik u. Mitelman  
 173.  
 Paltauf 228, 354.  
 Panas 421.  
 Panayotatou, A. 17, 24, 54.  
 Pangalos, G. C. 17, 26.  
 Pannewitz, v. 548.  
 Panto 62.  
 Paoluzzi 84, 155.  
 Papacostas 52.  
 Papadakis, A. M. 17, 66, 68,  
 71.
- Papagherghion, Joannides u.  
 Angelo 170.  
 Papantonakis, Ev. 17, 42, 52,  
 55, 64, 72.  
 Papatiriori, L. s. G. Makkas  
 13.  
 Pape 239.  
 Papilian 342, 360.  
 Pappenheimer s. von Glahn  
 442, 470.  
 Parade 175, 197, 204, 205, 214.  
 — u. Petersen 175, 204, 205,  
 210.  
 — G. W. 338, 350.  
 Paradiso, F. 17, 42, 49.  
 Parcinson, Gosse u. Gunson  
 446, 465.  
 Pardee 367.  
 Parhon u. Goldstein 340, 352.  
 Parish 175, 188, 189.  
 — Elsie, Whatley u. O'Brien  
 175.  
 — u. Wright 175.  
 Parisot, Melnotte u. Engel 175.  
 Parkes-Weber 367.  
 Parlato 84.  
 Parmelee u. Apfelbach 239.  
 Parrish s. Starr 447, 472.  
 Parrisius s. O. Müller 281.  
 Parrot, L. 17.  
 — s. A. Donatien u. F. Lesto-  
 quard 8, 17, 64, 68.  
 — Edm. Sergent, Et. Sergent,  
 A. Donatien u. F. Lesto-  
 quard 19.  
 Parsons 423, 613, 615, 627,  
 631.  
 — Hawksley u. Gittins 613,  
 619, 643, 655, 665.  
 Pasachoff u. Wilson 613, 618,  
 627, 629, 633, 637, 638,  
 640, 643, 644, 645, 646,  
 647, 653, 660, 661, 664.  
 Pascher 446, 503.  
 Paschlau 175.  
 — u. Sudhues 175, 225, 226,  
 231.  
 Pässler 196.  
 Pasteur, Valléry u. Haguénau  
 84.  
 — — Radot u. Haguénau 88,  
 148.  
 Patané, C. 17, 24.  
 Patarino, G. B. 17.  
 Patni, H. P. s. F. E. Mackie  
 13.  
 Patterson 175.  
 Patton 66, 67.  
 — W. S., H. M. La Frenais u.  
 Roa Sundara 17, 66.  
 — W. S. u. E. Hindle 17.  
 — W. S. s. E. Hindle 11.  
 Paul 446, 472.  
 — s. McClenahan 445, 457,  
 469, 471, 472, 495.  
 Pauli s. Coburn 441, 487.

- Pawinski, J. 382, 390, 392, 393, 395, 397, 409.  
 Payne 446, 487.  
 Pazzanese, D. s. Cabello Campos 545, 548.  
 Peabody, F. W. u. G. O. Broun 506.  
 Pearson 84, 104, 149.  
 Pedroso, Alex M. 17.  
 Peeters, Brenkman, de Jong, Neurdenburg u. Hoesen 163.  
 Péhu 84, 613, 617, 628, 645.  
 — u. Grivet 84, 111, 114, 139.  
 — u. Noel 613.  
 — u. Woringen 84.  
 Peipers 84, 104, 132.  
 Peiser 84, 93, 94, 114, 115, 117, 126, 131, 133, 141, 147, 157, 239.  
 Pel 415, 446.  
 — Timmermann u. Brandwijk 181.  
 Pemberton 446, 462.  
 Pende s. Marcialis 338, 351.  
 Pendl, F. 340, 353.  
 Pennati, V. s. G. Vascellari 384, 402, 405.  
 Perazzi 433.  
 Pereira da Silva 62, 67.  
 Perelli u. Mariani 175.  
 Pereperéz, F. 17.  
 Pereyra 477.  
 Perla u. Deutsch 446, 470.  
 — D. u. J. Marmorstons-Gottesman 342, 361.  
 Pernice 175, 226, 227, 229, 230.  
 Perret-Gentil s. Grasset 167.  
 Perry, H. 17, 60.  
 Pesch 175, 188.  
 — u. Dahr 175.  
 Peshkin 84, 94, 98, 104, 106, 107, 115, 122, 125, 140, 146, 147, 148, 157, 159.  
 — u. Fineman 84, 106, 113, 145.  
 — u. Messer 84, 132.  
 Petasis, G. s. G. Delyannis 340, 356.  
 Peters 176.  
 Petersen 176.  
 — s. Parade 175, 204, 205, 210.  
 Peterson s. Poynton u. Spence 446, 496.  
 Petit 433.  
 Petitdidier s. H. Velu u. E. Eyraud 21.  
 Petow 84, 113.  
 — u. Wittkower 84, 88, 98.  
 Petri, W. 382, 391.  
 Petrisheheva, P. A. 18.  
 Petritis 18, 24.  
 Petroff 24.  
 — W. P. s. N. J. Chodukin u. Kewarkow 7.  
 Peukert s. v. Kostyal 172.  
 Pewsner 452.  
 Pfaff 331.  
 Pfalz 85.  
 Pfannenstiel, W. 336, 345.  
 Pfaundler, v. 131, 134, 145, 613.  
 Pfeifer, R. 343.  
 Pfeiffer 104, 365.  
 Pfiffner 190.  
 — s. Swingle 342, 360.  
 Pfister, C. R. 340, 353, 373.  
 Pfyl, B. 382.  
 — u. O. Schmitt 382, 387.  
 Philipp s. Carrieu u. Ramboult 6.  
 Philippe s. Harde 169.  
 — Levaditi, Loiseau, Paic u. Haber 173.  
 Philipps 24.  
 Philippson 407, 408, 411.  
 Phinos, V. G. 18.  
 Phontanas 23.  
 Pianese 23, 27, 28, 41, 48, 51.  
 Piasecka-Zeyland 187.  
 Piazza, R. 338, 351.  
 Picard s. Nelis 174.  
 Pichler, K. 382, 401.  
 Pick 346, 411, 414.  
 — E. P. s. S. Glaubach 339, 353.  
 — W. 337, 425.  
 Pieri, I. u. D. Lena 18, 26.  
 Pietroforte 152.  
 Pietri s. G. Blanc 4.  
 Pilch s. v. Braunbehrens 237, 248.  
 Pillat 446, 480.  
 Pilot 506, 532, 533.  
 Pinard s. Harvier 443, 472.  
 Pincus, B. s. S. Rosenfeld 506, 512.  
 Pinelli, A. 18.  
 Piness s. Miller 83, 154.  
 Pintonzi 176.  
 Piper, H. 549.  
 Pirami, E. s. G. Franchini 9.  
 Pirquet v. 103, 446, 452.  
 Piskarew, D., S. Genkin, B. Serebrjanik u. S. Braun 377.  
 Pittaluga, G. 18, 24, 26, 56, 57.  
 — G. s. Christophers, Caronia, Sergent u. Adler 7.  
 Placy u. Marcon 446, 477.  
 Plazy, Germain u. Narcandier 18.  
 Plenge, K. 382, 397, 398.  
 Plesch 402.  
 Poch s. Leach 172.  
 — Leach u. Jensen 172.  
 Pockels s. Fischer 166.  
 Pohl 85, 155, 239, 270.  
 Pohlen 176.  
 Pöhlmann 85, 110, 154.  
 Poinso 176, 195.  
 Poire u. Chabaneix 239.  
 Poittevin 549.  
 Politzer 420.  
 Polko 424.  
 Pollak 365.  
 — F. 343.  
 — H. J. 341.  
 Pollock u. Marvin 239.  
 Polonyi 176, 196.  
 Polonektoff 85.  
 Ponfick 281, 290.  
 Ponnendorf 85, 152.  
 — W. 340, 352, 353.  
 Pontano 176, 222, 223.  
 Pontieri 176.  
 Popov, P. 18.  
 Popp, H. 382.  
 Popper 391.  
 Porez s. Minet 83, 144, 149.  
 Porta Pereyra 446.  
 — V. 343, 365.  
 Pösch u. Leach 176.  
 Possco, M. s. D. Simici 383, 405.  
 Posselt u. Reimann 385.  
 Pottien, W. 342, 358, 359.  
 Pötzel 420.  
 Poulain 176.  
 Poulson 424.  
 Poursines, Y. s. P. Giraud 11.  
 — Y., P. Soule u. T. Scandari 18.  
 Povitzky, Eisner u. Jackson 176, 188.  
 Poynton 446, 463, 469.  
 — Agassiz u. Taylor 446, 496.  
 — u. Paine 446, 471.  
 — Peterson u. Spence 446, 496.  
 — u. Schlesinger 446, 500.  
 Pozariski, P. T. 18.  
 Pran Kumar Guha 18, 35.  
 Prásek 26.  
 Prashad 49.  
 Prausnitz-Küstner 107, 138.  
 Preiss 388.  
 Preobraschenski 419.  
 Pressmann, A. P. u. Woronesch 549, 570.  
 Previtera, A. 18.  
 Prévôt 239, 252.  
 Pribram 363, 446, 467, 468, 481.  
 Price u. J. Dodds 18, 45.  
 — Jones 281, 303, 304, 646.  
 Prigge 176.  
 — s. Kolle 172, 230.  
 Primi 437.  
 Pringsheim 281, 293.  
 Pritchard u. Smith 613, 641, 643, 662.  
 Pritzel 85, 155.  
 Proctor, A. H. 18.  
 Prodan, Dubowyi, Grinberg u. Gefter 166.

- Pröšek 176.  
 Proxmire 85, 156.  
 Prüsener 363.  
 Przesmycki s. Brokman 163.  
 Pschenisnova s. Rubinstein 367.  
 Puech, M. d'Oelsnitz, Daumas u. Liotard 16.  
 Pulvirenti 29, 62.  
 Pupilli 420.  
 Püschel 176.  
 Pyriki, C. 382, 388, 389.  
 — C. u. H. Dittmar 382.
- Quack s. Hottinger 170.**  
 Quéméner, E. 18.  
 Quervain, de 446, 484.  
 Quigley s. Wadsworth 181.  
 Quilichini s. Ed. u. Et. Sergent u. Lombard 64, 65.
- Raab 367, 368.**  
 — u. Kraus 367.  
 — B. u. E. 549.  
 Rabinowitz 446, 471, 495.  
 Rackemann 85, 139.  
 Radnai u. Mosougi 398.  
 Radsivilovskij, G. L., N. J. Chodukin, Soffieff u. Schewtschenko 7.  
 Rahm, H. 338, 350.  
 Rähä 85, 113, 116, 130.  
 Ralli 343, 364.  
 — E. u. B. S. Oppenheimer 382, 397, 398.  
 Ramakrishnan, P. S. s. Elwes u. Menon 8.  
 Ramboult s. Carrieu u. Philipp 6.  
 Ramirez 85, 150.  
 Ramon 176, 177, 215, 217, 230.  
 — u. Bernard 177.  
 — u. Debré 177, 198, 217.  
 — Debré u. Bernard 165.  
 — Djourichitch 177, 229.  
 — u. Erber 177.  
 — u. Gilbrin 177.  
 — u. Nélis 177.  
 — Timbal u. Nélis 177.  
 — Uhry 177.  
 Rampon, L. 18.  
 Randerath 177, 220.  
 Ranke 152.  
 Rankin s. Wright 182, 187, 188, 189.  
 Ranson, S. W. 382, 394.  
 Rantasalo s. Holsti 443.  
 Raschdorff 177.  
 Raspi, M. 18, 26.  
 Ratner 85, 104, 402, 405.  
 — u. Gruehl 85, 99.  
 Ratzler 85.
- Rau 177.  
 — L. 342, 363.  
 Rauner 199.  
 Rauscher 177.  
 Rautavara, El. s. E. Leicola 380, 394.  
 Rautmann 614.  
 Ravasini 177.  
 Raventos, J. 382, 417.  
 Raverdino 382, 423.  
 Ravina, A. u. P. Cottenot 549.  
 Rawa 423.  
 Ray, Ch. 18, 38, 39.  
 — J. H. s. M. Mayer 14, 28.  
 Raybaud, J. s. D'Astros u. P. Giraud 3.  
 Raymond 446, 489.  
 — L. 18.  
 Raynal, J. u. P. le Gac 18.  
 Raynaud 338, 350.  
 Read, J. M. 549, 552.  
 Reckzeh 177.  
 Redaelli u. Greppi 367.  
 Regendanz u. Ricker 281.  
 Regniers u. de Vleeschouwer 177.  
 Regules 420.  
 Reh 177.  
 Rehn 446, 484.  
 Reich u. Hitzenberger 547.  
 Reiche 177, 178, 185, 189, 228, 231, 363.  
 Reichel 281, 300.  
 Reichle u. Noeggerath 84, 94.  
 Reichmann 85, 367.  
 — s. J. H. Schultz 86, 95, 118, 158.  
 Reid u. Kenway 446, 465.  
 Reimann 178, 199, 200, 220.  
 — H. A. s. Hui-Lan Chung 7.  
 — H. A. s. I. K. Moen 341, 357.  
 — s. Posselt 385.  
 Reineck 178.  
 Reinhardt 37.  
 Reinhardt 363.  
 — Kaiser, Marius, Lode, Niederwieser u. Sinnesberger 171.  
 Reischauer 407.  
 Reismann u. Mason 85, 110.  
 Reiter 390.  
 Reitler, R. 338, 351.  
 Reitter u. Löwenstein 446, 503.  
 Rektorzik 239, 255.  
 Remington, R. 382, 387.  
 Remlinger 18.  
 Renard s. Meerseman 173.  
 — Meerseman u. Friess 173.  
 Renault, J. Monier-Vinard u. G. Gendron 18.  
 Renquist 549.  
 Repetto, Nelise 174.  
 Reverdin 340, 352.  
 Reye 231, 363.
- Rhea 446, 473.  
 Rhese 419.  
 Rho 28.  
 Rhode, H. 382.  
 Ribadeau-Dumas, Chabrun u. Wolf 239.  
 Ribbert 200.  
 Ribold 446, 483.  
 Rich, A. R. 506, 534, 542.  
 Richardson, Sugg u. Neill 180.  
 — R. 341, 357.  
 Richey s. Maclachlan 445.  
 Richter s. Hartl 169, 197, 204, 210.  
 — P. F. 337, 348, 419.  
 Ricker 281, 282, 330, 334.  
 — u. Gördele 281.  
 — u. Regendanz 281.  
 Riecke, E. 337, 346.  
 Riegel 90.  
 Riehl u. Risak 282, 293.  
 Rietschel 85, 101, 125, 142, 143, 178, 186, 224, 229.  
 Rinehart 446, 484.  
 Rink, W. 338, 350.  
 Risak 282, 292.  
 — s. Riehl 282, 293.  
 Rishou 178.  
 Rist 623.  
 Ritchie 424.  
 Ritelie, J. 382.  
 Ritossa 178.  
 — u. Hirsch 178.  
 Ritterskamp 178, 192.  
 Rivera, I. 19.  
 — Bandres, J. 19.  
 Rizzola, A. 382.  
 Roa Sundara s. W. S. Patton u. H. M. La Frenais 17.  
 Robb-Smith, A. H. T. s. F. G. Lescher 344.  
 Robins 178.  
 Robinson 187, 188.  
 — u. Marshall 178, 188.  
 Roch u. Rutishauser 367.  
 — u. Schiff 85, 107.  
 Rochs 428.  
 Rodriguez, R. s. U. Casas u. S. de Buen 6.  
 Roembheld 589.  
 Roeser 23.  
 Roesner 338, 350.  
 Roessle 282, 294, 332.  
 Roffo, H. 382, 407, 426.  
 Rogatz 447, 487.  
 Roger, H. u. M. Garnier 338, 350.  
 Rogers 23, 24, 30, 37, 39, 45, 59, 85, 149.  
 Rogoff 190, 394, 431.  
 Rogow 423.  
 Rohr 656.  
 Rohrbach 145.  
 Rohrer s. Hermann 279, 316.  
 Rokitansky 339, 350.  
 Rolandi 343, 365.

- Rolleston 85, 135.  
 Rolly 196, 447, 467, 468, 469, 474, 475, 477, 484.  
 Roman-Monnier, Chaliér, Joseph, Lévrat u. Froment 164.  
 — S. O. u. A. S. Kuschnir 382, 398, 410.  
 Romanoff s. Master 445, 464, 465.  
 Romberg 196, 199, 263, 447, 549.  
 — E. von 337, 347, 390.  
 — E. s. A. Hasenfeld 547.  
 — V. 382, 389, 391, 392, 394, 396, 397.  
 Rönne 422.  
 Römer u. Kleemann 85.  
 Rook, A. P. s. H. E. Whittingham 22.  
 Ropers, B. 341, 355.  
 Röpke s. Bandelier 77, 111.  
 Rosa, La 19.  
 Rosas, S. de 382, 423.  
 Rosenbach 282, 287, 290, 390, 392.  
 Rosenberg, M. L. s. J. Har-kavy 378, 426.  
 Rosenblüth s. Nobel 446, 481.  
 Rosenfeld, S. u. B. Pincus 506, 512.  
 Rosenheim 408.  
 Rosenthal 130, 232.  
 — s. Gött 547, 552.  
 Rosin 282, 290.  
 Ross 23, 24.  
 — s. McKinnon 171.  
 Rossi 178.  
 Rössle 85, 103, 136, 395, 447, 451, 470.  
 Rost 91, 113, 114, 131, 132.  
 — u. Marchionini 85, 145, 152, 153.  
 Rostoski, Krüger u. Saupé 380, 410, 413.  
 Róth 85.  
 Roth, von 447, 489.  
 Rothenberger u. Mackenzie 549.  
 Rothschild 102, 465.  
 — Kugel u. Gross 447.  
 Rotnes 447, 481, 482.  
 Roubaud, E. u. Cola-Belcour 19.  
 Rouchèse, A. D. s. M. d'Oelsnitz 16, 53.  
 Roulet s. Janssen 238, 262.  
 Roussé, G. s. R. Martin u. V. Chorine 13.  
 Roux u. Yersin 229.  
 Row, R. 19, 419.  
 Rowe 85, 104, 136, 146, 149, 343, 364.  
 Rozier, L. 19.  
 Ruata 423.  
 Rubin s. Wagner 341, 357.  
 Rubinstein u. Pschenisnova 367.  
 Rubio, Herrero P. 19.  
 Ruckensteiner 242, 264, 272.  
 — u. Hörtnagl 239, 271.  
 Rudder, De, B. 161, 184, 190.  
 Rueff 413.  
 Ruelle 178, 217.  
 Rühl, A. u. P. Lin 382, 387, 416, 422, 436.  
 Ruis, P. M. 19, 49.  
 Rumbauer 178.  
 Rummel, L. 339, 350.  
 Rüscher 85, 101, 111, 146.  
 Ruska 282.  
 Rusell 411.  
 Russel, Evans u. Crook 367.  
 Russle s. Dalldorf 278, 328, 612.  
 Rusznyák 377, 328.  
 Rütther s. Nordmann 281.  
 Rutishauser s. Roch 367.  
 Rydin 393, 394, 431, 433.  
 Rytma s. Hannema 279, 291.  
 Sabat 549, 552.  
 Sabatini, L. 19.  
 Sabry, N. 339, 350.  
 Sachetto 402, 405.  
 — u. Martinelli 393.  
 Sachs 465.  
 Sack 85, 154.  
 Sadger 85, 120.  
 Saenz de Santa Maria u. R. Marron 19.  
 Saggese 178.  
 Sainz de los Torreros 85, 113.  
 Saito 363.  
 Sala-Ginabreda, J. M. 19.  
 Sàlat 178.  
 Salén 282, 291, 292.  
 Salès 85, 111.  
 Salomon 85, 106, 153, 155.  
 Salomonsen 613, 618, 636, 645, 646, 648, 655.  
 Salus 178, 367.  
 Samari 195.  
 Samson 85, 92, 106, 153.  
 Samut, Robert 19.  
 Sanchis Bayarri, V. u. C. Montolin Volaut 19.  
 Sanders 427.  
 Sandoz 239, 241.  
 Sandras, le Mer, Chanzy 178.  
 Sanford 613, 626, 631, 635, 640, 642, 646, 650, 661.  
 — s. Grulee 612.  
 Sànger 91.  
 Sangiorgi 67.  
 Sanguineki, H. 382, 393.  
 Sano, S. 340, 353.  
 Sant, Helen M. van s. Ch. W. Young 22.  
 Santoro, S. 382, 420.  
 Sarbach 339, 350.  
 Sappington s. Gelston 612, 636, 638, 640, 662.  
 Saretz s. Widenbauer 182.  
 Sartorius 86, 100, 101, 122, 123, 125, 131, 139.  
 Sato 398.  
 Sattler 422, 423.  
 Sauer, H. 382.  
 Sauerbruch 86, 156, 239, 242, 275.  
 Saullus 415.  
 Saunders 178.  
 Saunie, L. s. L. Chaillot 7.  
 Saupé 239, 271.  
 — s. Krüger u. Rostoski 380, 410, 413.  
 Sautet, J. s. C. Benelli u. J. Zucarelli 3.  
 Savagnone, L. 19.  
 Savini 339, 351.  
 Sax 423.  
 Saxl 86, 106, 123, 132, 148, 613, 623, 627, 636, 658.  
 Scandarini, F. s. Poursines u. O. Soule 18.  
 Scapatucci s. J. Marchesi u. F. Crainz 13, 62.  
 — R. s. J. Marchesi 13.  
 Scarpa 178.  
 Schaefer s. W. Brednow 545, 567.  
 Schacht 427.  
 Schaefer 447, 464.  
 Schäfer, H. s. W. Schmitz 549.  
 Schaferstein, Turezkaja, Kopolrowskaja, Rogowa, Sonberg, Galperin 178.  
 Schanz 423.  
 Scharlau 178.  
 Schauenstein s. Eppinger 237.  
 Schebrowsky 394.  
 Scheer 145.  
 — P. s. L. H. Strauss 383, 429, 432, 435, 437.  
 Scheff, G. u. S. P. 178.  
 Scheibe 418.  
 Scheidemantel 347.  
 Schellong 282, 289, 290, 291.  
 Schenderow 343, 364.  
 Schenk s. Diehl 79, 113.  
 Scherch 411.  
 Scherer, A. 337, 347.  
 — R. 382.  
 Scherf u. Zdansky 549, 552.  
 Scheurer s. v. Bormann 163, 225.  
 Schewtschenko, F. J. s. N. J. Chodukin 7, 64.  
 — F. J. s. Chodukin, Soffieff u. Radsavitovskisky 7.  
 — F. J. s. M. S. Soffieff 21.  
 — Ph. s. M. S. Soffieff 20.  
 Schiaparelli 178, 195.  
 — u. Cavallero 178.  
 Schick, B. 137, 225.  
 Schickelé, G. 337, 347.

- Schierl, F. 340, 353.  
 Schiff 100, 125, 129, 131, 133, 137, 139, 140.  
 — E. 86.  
 — N. S. 86, 153.  
 — u. Roch 85, 107.  
 — u. Werber 178, 187, 188, 189.  
 Schifrin s. Baehr 440, 474.  
 Schilf 86, 141.  
 Schilling 179, 452, 486.  
 — Cl. 19.  
 — K. 549, 585.  
 Schirwindt 179, 199, 203, 216, 220, 225.  
 Schittenhelm 86, 91, 92, 358, 447, 460, 549.  
 — A. s. B. Eisler 339.  
 — A. u. Wiedemann 342.  
 Schlagenhauer 363.  
 Schlageter s. White 182.  
 Schleicher 407.  
 — R. u. D. Spaich 339.  
 Schleier 350.  
 Schleissner 179.  
 Schlesinger 390, 395, 396, 447, 452, 503.  
 — s. Poynton 446, 463, 469, 500.  
 Schleussing 613, 626, 638, 650, 652, 664.  
 Schlichthorst 86, 146.  
 Schliephake 350.  
 Schlomka 261.  
 — u. Gauss 239.  
 Schloss 86, 91, 135.  
 Schlossberger 179, 188, 189.  
 Schlossmann 179.  
 — H. 382.  
 Schlumm, F. 383, 428.  
 Schmidt 282, 290, 447.  
 — A. 93.  
 — H. 19, 54, 55, 161, 179, 184, 188, 230, 231.  
 — Hans s. P. H. Kuhn 12.  
 — H. s. Scholz 179, 231.  
 — H. s. P. Uhlenhuth u. Ph. Kuhn 21.  
 — M. 383, 391, 411, 413.  
 — P. 86, 151.  
 — P. u. Kairis 447, 453.  
 — S. 179.  
 — S. u. Fjord-Nielsen 179.  
 — S. u. Jensen 179.  
 — s. Jensen u. Fjord-Nielsen 170.  
 Schmieden 469.  
 — -Scheele 403.  
 Schminke 426.  
 Schmitt, O. s. B. Pfyl 382.  
 Schmitz, W. s. J. Jakobi u. R. Janker 548, 557.  
 — W. u. H. Schäfer 549.  
 Schmotkin 337, 347.  
 Schnabel 447, 452.  
 — T. G. s. F. E. Leivy 505, 539.  
 — T. G. u. E. G. Torrence 506.  
 Schneidemantel, E. 337.  
 Schneider 179.  
 — Ch. s. A. Mayerhofer u. A. Wasitsky 331.  
 — H. M. 383.  
 Schneiderbauer, A. 340, 353.  
 Schneyer s. Hochrein 443.  
 Schoen 239, 260, 261, 266.  
 Schoeneberg, S. 383, 397, 398.  
 Schoenemann, H. 383, 436.  
 Schöller, R. s. A. Wenusch 384, 394, 410.  
 Scholz u. H. Schmidt 179, 231.  
 Schönberg, G. 549.  
 — s. Massini 239, 262.  
 Schöne 179.  
 Schopick 86, 125, 133, 139.  
 Schöppner 86, 150.  
 Schott 86, 150.  
 Schotten 401, 419.  
 Schottmüller 86, 151, 447, 473.  
 Schreiber 86, 155, 239, 272, 424.  
 Schreus 424, 426, 427.  
 — u. Willms 86, 155.  
 Schröder 86, 110, 419, 434, 447, 476.  
 — s. Böger 278, 328.  
 Schroeder s. Stepp u. Kühnau 282.  
 Schrötter 447, 468.  
 Schrupf-Pierron, P. 383.  
 Schubert 179.  
 — s. Feierabend 229.  
 Schulhof 86, 133.  
 Schulten 282, 303.  
 — u. Malamos 282, 312.  
 Schultz 179, 227, 234, 484.  
 — u. Klinge 447, 485.  
 — s. Sendroy 447, 484.  
 — J. H. 86, 95, 120, 121, 158.  
 — J. H. u. Reichmann 86, 95, 118, 158.  
 Schultze 432.  
 Schultzer 280, 328.  
 Schulz 197.  
 Schulze, M. 86, 157.  
 Schumm 282, 305, 432.  
 Schuppler 179.  
 Schur 447, 469.  
 Schürch, O. u. A. Winterstein 383, 388, 407, 408, 427.  
 Schurig 282, 290.  
 Schutowa 179, 195.  
 Schwanke, W. 339, 350.  
 Schwartz 447, 613, 662.  
 — s. Boas 440.  
 — s. Chester 440.  
 Schwarz 179, 403, 420.  
 — u. Fachini 179, 190.  
 Schwarz, E. 550, 589.  
 — L. S. s. W. Z. Fradkin 505, 516.  
 Schwarzmann 239, 252, 254.  
 Schweinitz, De 421.  
 — u. Edsall 409.  
 Schwenkenbecher 86, 94, 149.  
 Scorda 60, 67.  
 Scott, A. V. s. P. L. Fau 9.  
 — W. J. 342, 360.  
 Sriver, J. B. u. T. R. Waugli 506.  
 Sczygielski, J. 383.  
 Sdrodowski 179.  
 Seaver 435.  
 Secher, H. 383, 404.  
 Seckel 179, 185, 209, 218, 234, 235.  
 Sedallian, Mouriquand, Coeur 174, 192.  
 Sée 179, 405, 447, 475.  
 — s. Debré 165.  
 — s. Debré u. Normand 165.  
 Seelig, M. S. u. Z. K. Cooper 383, 427.  
 Segar u. Stoeffler 613, 632, 663.  
 Seggel s. Hochrein 443, 465.  
 Seidmann 86, 155.  
 Seifert, O. 383, 424.  
 Seiring, H. 341, 356.  
 Seiser, Kiskalt, Khreninger, Guggenberger 171.  
 Selander 363.  
 Seligmann 185.  
 Semenza, C. 19.  
 Sen, P. B. s. N. N. Bramachari 5.  
 — R. T. s. H. E. Shortt 20, 66.  
 — — s. H. Craighead 20.  
 Senator 447, 489.  
 Sendroy u. Schultz 447, 484.  
 Senévet 62.  
 Serebrjanik, B., S. Genkin, D. Piskarew, S. Braun 377.  
 Serge, G. 19.  
 Sergent, Ed. u. Et. 62, 67.  
 — Ed. u. Et., Lombard u. Quilichini 64, 65.  
 — Edm., Christophers, Caronia, Pittaluga u. Adler 7.  
 — Edm., Et. Sergent, L. Parrot, A. Donatien u. F. Lestiquard 19.  
 — Et., A. Catanei, E. Gueiridon, A. Bouguet u. M. Des Isles 19.  
 Seyfarth, C. 19, 51.  
 Shearer, Christison, May u. Wright 164.  
 Shah, J. C. s. D. N. Bannerjee 3.  
 Shaha, B. B. 19.  
 — K. Jugul 19.  
 Shambaugh 447, 474.

- Shannon 422.  
 — C. E., L. McAndrews 333.  
 Shapiro u. Shapiro 447.  
 Sharber, T. s. P. White 334, 397.  
 Shaw 363.  
 — s. Moser 506.  
 Shdanpuschkin 402.  
 Shore, Kerley, Young 238, 262.  
 Shorten 39.  
 Shortt, H. E. 19, 20, 60, 67.  
 — H. E., H. Craighead u. R. T. Sen 20.  
 — — R. Smith u. G. Swaminath 20, 66, 68.  
 — H. E. u. R. T. Sen 20.  
 — H. E., R. Smith, H. de Silva u. C. S. Swaminath 20.  
 — H. E. u. C. S. Swaminath 20, 33.  
 Shumacker, Wintrobe s. 613, 629, 665.  
 Sia, R. H. P. 20, 39.  
 — R. H. P. u. Wu. Hysien 20.  
 Sichel 421.  
 Sidburry 613, 643.  
 Siebeck 390, 393, 395.  
 — R., F. Curtius, R. Engel u. H. Marx 383.  
 Siegert, F. 340, 352.  
 Siegl 179, 180.  
 — s. Chiari 164.  
 — u. Drach 180.  
 Siems 240, 254.  
 Sievers s. Hünermann 238, 271.  
 Siewert 240.  
 Sights, W. P. u. Simon 506.  
 Signorelli, S. 342, 363.  
 Sigurjonsson 180.  
 — s. Dungal 166.  
 Silberschmidt 180.  
 Silva, H. de s. H. E. Shortt, R. Smith u. C. S. Swaminath 20, 66.  
 Silver 363.  
 Simic, C. 20, 186, 228.  
 Simici, D., D. Danielopolu u. C. Dimitriu 376.  
 — D. u. J. Marcu 333, 393, 395.  
 — D. u. M. Possco 333, 405.  
 Simmonds 363.  
 Simmons 447, 467, 488.  
 Simon 180, 363.  
 — s. Freedmann 237.  
 — s. W. P. Sights 506.  
 Simonini 613.  
 Simpson 358.  
 — S., M. Dennison u. Korenchevsky 342, 361.  
 — u. Stone 86, 152.  
 Singeisen 200.  
 Singer 360, 447, 467, 483, 484.  
 — E. s. H. Langecker 341, 360.  
 Sinnesberger, Kaiser, Marius, Lode, Niederwieser, Reinhardt 171.  
 Sinton, J. A. 20, 71.  
 — J. A. s. J. G. Thomson 21.  
 Sitt 180, 185.  
 Skaller 401, 402, 405.  
 Skoda 549, 572.  
 Skrypnik 419.  
 Slagle, Gold, Klumpp 167, 214.  
 Smith 240, 613, 643.  
 — s. Bonar 611, 631, 632, 640.  
 — s. Pritchard 613, 641, 643, 662.  
 — u. Willius 447, 469.  
 — A. S. 339, 350.  
 — C. s. R. Whitehead 342, 359.  
 — J. H. 506.  
 — R. O. A. 20, 32.  
 — R. O. A. s. R. Knowles 12, 68.  
 — R. O. A. u. Ch. Lal 20.  
 — R. O. A. u. L. E. Napier 15.  
 — R., H. E. Shortt, H. Craighead u. G. Swaminath 20, 66, 68.  
 — — s. H. de Silva u. C. S. Swaminath 20.  
 — s. Jarema 170.  
 Smyly, H. J. u. C. W. Young 20.  
 Socha-Boczystowski v. 549.  
 Sodano, A. 383, 433.  
 Söderling 86, 129.  
 Soffief, M. S. s. N. J. Chodukin 7.  
 — — F. J. Schewtschenko u. G. L. Radsivilovskij 7.  
 — M. S. u. F. J. Schewtschenko 21.  
 — M. S. u. Ph. Schewtschenko 20.  
 Sokolow 434.  
 Solbrig 180.  
 Sorge, G. 21.  
 Solé 180, 211.  
 Sosel, B. s. R. G. Archibald 3.  
 Soule, P., Y. Poursines u. T. Scandarini 18.  
 Soulié, H. 21.  
 Spagnolio 29, 34, 45, 51, 54.  
 Spaich, D. s. R. Schleicher 339.  
 Spain u. Cooke 86, 100.  
 Spanien s. Dorencourt 79, 155.  
 Sparrow u. Mayzner 180.  
 Spassky u. Odrina 180.  
 Spehr 447, 465.  
 Spence s. Poynton u. Peterson 446, 496.  
 Spolverini 180.  
 Spörl 180.  
 Sprawson, C. A. 21, 25.  
 Spyropoulos, N. J. 21.  
 Srnetz 180.  
 Ssalischtscheff, A. 383, 429, 430.  
 — A. S. u. J. A. Tschernogoroff 383, 391, 393, 395, 399.  
 Stadler 193.  
 — E. 549.  
 — u. Behr 161.  
 Staehelin 86, 91, 240, 254, 266, 390, 391, 393, 395, 399.  
 Stähli 387.  
 Stämmler 431, 433.  
 Stanton 59.  
 Stanus 342, 359.  
 Starck, v. 86, 92, 110.  
 Starcke 240.  
 Starke 180.  
 Starkenstein, E. u. W. Stejskal 383.  
 Starling, E. H. 549, 562, 563.  
 Starr u. Parrish 447, 472.  
 — — Lampson 383.  
 Staub 399.  
 Stebbins s. McGinnes 167.  
 Stefko, W. H. 339, 351.  
 Stegmann 86, 120, 159.  
 Steiger-Kazal, D. 383.  
 Steigler 180.  
 Steinbach s. Kochmann 172.  
 Steinbrügge 418.  
 Steiner 426.  
 Steinen, von den s. Duken 237.  
 Steinfield, E. u. J. V. Klauder 506, 514, 535.  
 Steinhaus, H. s. G. Lehmann 548.  
 Steinhoff, S. s. B. Kraft 379.  
 Steinitz u. Than 363.  
 Steinmeyer 240, 269.  
 Stekel 86, 95, 120.  
 Stenström 447, 464, 465, 466.  
 — N. u. N. Westermarck 549.  
 Stenvers, H. W. 343, 365.  
 Stepp 327, 549.  
 — Kühnau u. Schroeder 282.  
 Sterling 86.  
 Stern 409.  
 Sternberg, W. 86, 157.  
 Steuer s. Kate 171.  
 Steward 190, 394, 431.  
 Stewart 86, 144, 149.  
 — s. Leopold 83, 154.  
 — W. B. 506, 509, 511.  
 Sticker 282, 284.  
 Stieffel s. Weil 283, 291.

- Stitt, R. H. s. V. B. Dolgopol 505.  
 Stockes 390, 414.  
 Stockhard 433.  
 Stockinger, W. 340, 351.  
 Stoeffler s. Segar 613, 632, 663.  
 Stoeltzner 180, 224, 231.  
 Stoemmler, M. 333.  
 Stoerk 240, 242.  
 Stoll 447, 468.  
 Stolpmann 228.  
 Stolte 86, 92, 135, 139, 180, 214, 447, 468.  
 Stone 87.  
 — u. Hobby 180.  
 — s. Simpson 86, 152.  
 Stören 447, 457, 473.  
 Storm, W. u. A. J. 87.  
 — Bien u. Varekamp 87, 107.  
 — u. Varekamp 87.  
 — van Leeuwen 87, 91, 94, 97, 98, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 107, 109, 110, 112, 116, 117, 118, 133, 136, 140, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 152, 153, 154, 157.  
 Stransky 613, 625, 626, 637, 640, 647, 650, 660.  
 — s. Baar 611, 654.  
 Strasser 87, 141, 152.  
 Straub 112.  
 — H. 549, 559, 560, 561, 562, 563.  
 Strauss 180.  
 — L. H. 375, 383, 432.  
 — L. H. u. P. Scheer 383, 429, 432, 435, 437.  
 Stroé 180, 219, 227, 228.  
 — Draganesco u. Chiser 180.  
 Strom 180.  
 Stromann, S. 383, 390, 393, 394, 395, 397, 399, 404, 431, 432, 434.  
 Strümpell 90, 391, 416, 423, 447, 481.  
 Stuart u. Farnham 87.  
 Studeny 180.  
 Stuhl 87, 110.  
 Stumpf 260.  
 — Pl. 549, 550, 553, 556, 560, 561, 564, 565, 573, 576, 577, 583, 585, 586, 589, 593, 596, 597, 601, 605, 606, 607.  
 — Pl. u. Fürst 550.  
 — Weber u. Weltz 240, 550.  
 Sturtevant 87.  
 Struthers, E. B. 21.  
 — u. Bacal 448, 487.  
 — E. B. u. Ch' i Chang Chun 21.  
 Stutzer 407.  
 Sudhues s. Paschlau 175, 225, 226, 231.  
 Suematsu, T. 383, 431, 432, 433, 435.  
 Sugg, Richardson u. Neill 180.  
 Sugimoto 433.  
 Suguvara 394, 431.  
 Sultan 240, 268.  
 Sulzberger, M. u. E. Feit 383, 396, 426, 448, 503.  
 Sundberg, C. G. 550.  
 Sundell 87, 94, 99.  
 Sur, S. N. u. S. K. Neogi 21.  
 Süßmann 180.  
 Süstrunk 613, 623, 631, 638, 652, 653.  
 Süttinger, H. 344, 370.  
 Sutton 448, 488.  
 Svartz 448, 460.  
 Swaminath, C. S. s. F. E. Mackie u. B. M. Das Gupta 13, 67.  
 — s. H. E. Shortt 20, 33.  
 — C. S. s. H. E. Shortt, R. Smith u. H. de Silva 20, 66.  
 — G. s. H. E. Shortt, H. Craighead u. R. Smith 20, 66, 68.  
 Swift 448, 456, 462, 463, 464, 465, 503.  
 — s. Cohn 441, 465.  
 Swingle 190.  
 — u. Pfiffner 342, 360.  
 Sydenstricker, V. P. 506, 508, 509, 512, 513, 514, 518, 522, 523, 524, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 538, 542.  
 — V. P., Mulherin u. Houseal 506.  
 Szczygielski 431.  
 Szegö 87, 135.  
 Szent Györgyi, v. 328.  
 Szejnman, Grodzki, Grzegórzewski, Jakobkiewicz u. Mazurek 168.  
 Szour 87, 146.  
 Tachau 448, 481.  
 Taenger 424.  
 Tahsim Ibrahim 24.  
 Talalajew 448, 449, 450, 458, 462, 463, 488.  
 Talbot 87, 94, 99, 104, 149.  
 Taliaferro 512.  
 Tallerman 448, 473.  
 Tamaki 180.  
 Tanaka 200.  
 Tannenberg 282, 283.  
 — u. Degener 283.  
 — u. Möller 283.  
 Tannossia 423.  
 Tardieu s. Caussade 440, 473.  
 Tartaglia, P. 21, 38.  
 Tartakower s. Friedberg 442, 493.  
 Tasman s. Brandwyk 163.  
 Tawara s. Aschoff 439, 449.  
 Taylor 87, 99, 125.  
 — s. Poynton u. Agassiz 446, 496.  
 Tchetaew, N. A. 21.  
 Teachenor 367.  
 Tedeschi 87.  
 — C. 21, 107.  
 Teel 367.  
 Teichmüller 135.  
 Teng, C. T. s. L. Zia 22, 66.  
 Terada s. Hanzlik 168.  
 Terao 181.  
 Terbrüggen 407.  
 Terni 181.  
 Terrien, W. s. R. Bizard 4.  
 Tetzis 23.  
 Tezner 87, 103.  
 Thaddea 181, 191, 192, 197.  
 — s. Lotze 280, 328.  
 — S. 336, 342, 345, 358, 359, 360.  
 Thaler u. Christofolletti 337, 348.  
 Than s. Steinitz 363.  
 Thayer 448, 472.  
 Thelander 181.  
 Theodor, O. 21, 64, 68, 71, 72.  
 Thiele 428, 433.  
 — -Varell 413.  
 Thienes, C. s. A. Behrend 375, 433.  
 This 448.  
 Thiry, Feuillie u. Beaucardi 166, 184.  
 Thoenes 181, 205, 206, 222.  
 — s. Hilgers 169, 188, 189.  
 Thomas 87, 110, 181, 219.  
 — u. Tonart 87, 149.  
 — J. s. F. Franke 377, 411.  
 — -Stanton, A. 21, 25, 26.  
 Thomson 187.  
 — J. G. u. J. A. Sinton 21.  
 Thorel 448, 450.  
 Thorhorst 240, 260.  
 Thorne, G. W. s. G. E. Hein u. R. L. McCalla 505, 529, 530, 535.  
 Thoyer-Rozat, Aubertin u. Fischgold 544.  
 — — P., P. H. Codet u. G. Bonte 550.  
 — — s. Delherm, Codet u. Fischgold 545, 546, 553, 457.  
 Thyselius-Sundberg, St. s. E. Sundberg 380, 429, 430.  
 Tiefensee 87, 112, 117, 121, 140, 143, 145, 146, 157.  
 Tiemann 191.  
 Tietz 181.  
 — s. Gundel 168.  
 Tigerstedt, R. 550.

- Timbal, Ramon u. Nélis 177.  
 Timme 363.  
 Timmermann, Brandwijk u. Pel 181.  
 Timpano, P. 21, 42.  
 Tissot 147.  
 Titkemeyer 383, 401.  
 Tixier u. Mathieu 87, 155.  
 Todd 448, 487.  
 Tomaselli 37.  
 Tomczik 181.  
 Tonart s. Thomas 87, 149.  
 Toole 388.  
 Töpfer s. Hottinger 170.  
 Topper u. Leader 181.  
 — u. Mulier 87, 114.  
 Töppler, R. 383, 429, 430.  
 Török, Hedry u. Neufeld 283.  
 — u. Neufeld 283.  
 Torrademé, José 21.  
 Torrance 181.  
 Torrence, E. G. u. T. G. Schnabel 506.  
 Toscano, J. M. s. M. G. Ferradas 9.  
 — s. S. Gonzales 11.  
 Toschkoff s. Kissoff u. Fikoff 219.  
 Toulouse, Marchand u. Courtois 448, 477, 478.  
 Tournade u. Malmejac 384, 393.  
 Traband u. Charpentier 87, 132.  
 Trabuc, F. s. Cassouto Giraud 6, 26.  
 Trambusti 87, 114.  
 Traquair, H. M. 384, 422, 423.  
 Traube 90, 387, 390, 393.  
 Trendelenburg, P. 384, 405, 431, 432, 436.  
 Trenszt, F. 21.  
 Trettiakoff s. Marie 445, 476.  
 Trieger s. Lasch 172.  
 Triputti, V. 21, 29.  
 Triquet 418, 419.  
 Troch 181.  
 Troitzky 390, 392.  
 Trömmer, H. 384, 425.  
 Tron 181.  
 Trouseau 89, 90, 94, 448.  
 — u. Laséque 448, 477.  
 Truhard 394, 405, 417.  
 Tsen 181.  
 Tsukamoto s. D. Kawahara 379, 420.  
 Tuft 181.  
 Tunger 87, 90, 142.  
 Turban 117.  
 Turner s. Levy 445, 465.  
 Tuscherer 87, 94, 98, 99, 101, 108, 111, 114, 116, 118, 122, 124, 125, 126, 128, 129, 133, 135, 139, 146, 147, 150, 156, 157, 158.  
 Uffenheimer 87, 131, 136.  
 Uhlenhut 181, 224.  
 Uhlenhuth, P. u. Ph. Kuhn, H. Schmidt 21.  
 Uhlirz 181.  
 Uhry 198, 217.  
 — Debré u. Lhermitte 165.  
 — s. Ramon 177.  
 Uhsler, C. M., J. Tocher, J. Ritchie u. E. Elderton 384.  
 Unthoff, W. 384, 421, 422, 423.  
 Ujlaki 87.  
 Ullrich 448, 462.  
 Ulrich 87, 149.  
 Umber 87, 153.  
 Unbehaun, G. 384, 433, 434.  
 Underwood 181, 184.  
 Unshelm 87, 113.  
 Unverricht 240, 275.  
 Urbach 87, 88, 91, 92, 96, 99, 101, 102, 103, 105, 107, 109, 111, 112, 115, 120, 121, 123, 124, 126, 127, 128, 130, 136, 137, 138, 140, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 151, 152, 153, 155, 156, 157, 158.  
 — -Königstein 107, 138.  
 Urbain 181.  
 Urechia 359.  
 Usher 422.  
 Vaillard 448, 477.  
 Vaille, Ch. s. R. Hazard 378, 429, 430.  
 Valentin s. Mosler 445, 480.  
 Vallebona, A. 550.  
 Valléry, Pasteur u. Haguénau 84.  
 — -Radot, Pasteur u. Blamoutier 88, 108, 155.  
 — — u. Haguénau 88, 108, 148.  
 Vallin 397.  
 Valtis, J. s. G. Blanc 4.  
 Vanucci, F. 342, 363.  
 Vaquez u. Bordet 550, 607.  
 Varadarajan, P. S. s. J. Cunningham 8.  
 Varekamp s. Storm 87.  
 — s. Storm u. Bien 87, 107.  
 Vas, Fr. 384, 417, 428, 429.  
 Vasaturo, A. 384, 429.  
 Vascellari, G. u. V. Pennati 384, 394, 402, 405.  
 Vasile, B. 21.  
 Vaubel, Ernst 504.  
 Vaughan, s. Harris u. Lewis 279, 293.  
 Vecchi, de 448, 450.  
 Vedder 181.  
 Veer, van der 88, 105.  
 — s. Cooke 78, 100.  
 Vega, de la 21.  
 Veil 88, 113, 297, 390, 397, 448, 452.  
 — u. Buchholz 283, 448, 452.  
 Veitsch 88, 150, 153.  
 Velden, von den 88, 109.  
 Veldhuysen 613, 627.  
 Velu, H., E. Eyraud u. Petitdidier 21.  
 Vendt 437.  
 Vernoni 394.  
 Versteegh 420, 423.  
 Veyrières u. Jumon 88, 100, 134.  
 Vialard 448, 465.  
 — u. Clerc 440.  
 Vianna 53.  
 Vieira de Moraes, C. 550.  
 Vierordt 550.  
 Viethen, A. 340, 351.  
 Vigne, P. u. P. Giraud 11.  
 Villain 24.  
 Vimtrup s. Nyfeldt 175, 196.  
 Vincentiis, de 422.  
 Vinson 240, 252.  
 Viola 88.  
 Virchow 240, 242, 339, 347, 350.  
 — R. 337.  
 Visentini 36, 41, 59.  
 Visme s. Fleig 388.  
 Viville, G. 337, 347.  
 Vleeschouwer s. Regmers 177.  
 Vogel 407.  
 Vogelsang s. Nissen 175.  
 Vogt 88, 100, 111, 125, 128, 129, 133, 135, 663.  
 — u. Diamond 506, 517.  
 — H. 340, 352.  
 Voigt 181, 185, 217, 422.  
 Voit s. Böger 237, 271.  
 Volhard 448, 469, 475, 550.  
 Volk 448, 481.  
 Vollmer 240.  
 Volpe u. Bloise 613.  
 Vries Robles, de 101, 102, 136.  
 Waaler 448, 487.  
 Wachtel, C. 384, 414.  
 Wacker 426.  
 Wade, M. 384, 429.  
 Wadsworth u. Quigley 181.  
 — u. Wheeler 181.  
 Wagner 182.  
 — u. Rubin 341, 357.  
 Wagnerova s. Klein 367.  
 Wahl 182.  
 Wahlberg 490.  
 — s. Ehrström 441.  
 Waitzer, I. 384.  
 Waldbott 88, 92, 105.  
 Waldhecker 182.  
 Walker 88, 91, 149, 182.  
 — J. H. C. u. C. C. G. Gibson 21.

- Wallace u. Reinhard Osborne 384, 411.  
 Wallgren 88, 110, 448, 483.  
 Wallich, R. s. Abrami u. P. Grégoire 2.  
 Walscr, J., Ch. Laubry u. L. Deglaude 380.  
 Walsh, J. s. C. Aldrich 342.  
 Walters, Wilder u. Kepler 367.  
 Waquez 448, 470.  
 Warburg 306, 325, 448, 462, 466, 490.  
 Ward 88, 104.  
 Ware, R. L. s. W. W. Anderson 504.  
 Warfield 340, 352.  
 Warner, s. Barlow 440, 484.  
 Warren 406.  
 Waser, E. 384, 387.  
 Washburn, R. E. 506, 508, 516, 520.  
 Wasitzky, A. s. A. Mayerhofer u. Ch. Schneider 381.  
 Wassilieff 399.  
 Watanabe, F. 384, 429.  
 — s. Gildemeister 167.  
 Waugli, T. R. s. J. B. Scriver 506.  
 Weber 90, 448.  
 Weber, A. 550.  
 — s. Büchner u. Haager 545.  
 — s. H. Cramer u. Wilke 545.  
 — s. Garten 546.  
 — Stumpf u. Weltz 240, 550.  
 Wedekind 182.  
 Wegelin, C. 340, 352.  
 Wegisko 151.  
 Weichsel 182.  
 Weidanz 391.  
 Weidinger 88, 150.  
 Weigmann s. Dold 166, 186.  
 — u. Koehn 182.  
 Weil 448, 470, 550.  
 — s. Bezancon 440, 456, 464, 471, 500, 503.  
 — u. Stieffel 283, 291.  
 Weinbrenner 425.  
 Weintraud 448, 451, 461.  
 Weiss 240, 248, 262, 263, 267, 275.  
 — E. 88, 119, 120, 159.  
 Weissbecker 230, 232.  
 Weissenberg, S. 337, 347.  
 Weissmann 88, 150.  
 Weitz 182.  
 — W. 340, 353, 550.  
 Weizäcker, V. v. 550.  
 Welford s. Hoyne 170, 199.  
 Wellisch 88, 154.  
 Wells 182.  
 Weltz, G. A. 550, 572, 606, 608, 609.  
 — s. Stumpf u. Weber 240, 550.  
 Wenckebach 240, 266.  
 Wendt s. Bamberger 162, 191, 197, 214, 215.  
 Wenkebach 550.  
 Wenusch, A. 384, 387, 388, 389, 409.  
 — A. u. R. Schöller 384, 394, 410.  
 Wenyon, C. M. 21, 22, 67, 68.  
 Werber s. Schiff 178, 187, 188, 189.  
 Werneck 88, 115, 156.  
 Werner 49, 182.  
 Wernscheid 88, 110.  
 Wertheim 394.  
 West 110.  
 Westedt, W. 339, 350.  
 Westergren 283, 300, 301, 448, 452, 486.  
 Westermann, H. H. 384, 402, 405.  
 Westermarck, N. s. N. Stenström 549.  
 Weston 88, 107.  
 Weth, G. v. d. 550.  
 Weyrauch s. Grüneberg 168, 196.  
 Whatley, Parisch, Elsie u. O'Brien 175.  
 Wheeler s. Wadsworth 181.  
 White 448.  
 — u. Schlageter 182.  
 — P. u. F. Sharber 384, 397.  
 Whitehead, R. u. C. Smith 342, 359.  
 Whitfield s. Neale 446, 470.  
 Whittingham, H. E. 22, 70.  
 — A. E. u. A. P. Rook 22.  
 Wichels 283, 301.  
 Wicket u. Connel 88, 112.  
 Widal 107, 116, 131, 132.  
 — u. Abrami 88, 114, 155.  
 — — u. Brissaud 283, 292.  
 — u. Brissaud 88.  
 Widenbauer 182.  
 — u. Saretz 182, 191.  
 Wiechmann u. Paal 88, 112, 140.  
 Wiedeburg 88, 158.  
 Wiedemann s. Schittenhelm 342.  
 Wiedenfeld 182.  
 Wiegand s. Klewitz 82.  
 Wieht-Pedersen 367.  
 Wieland 182, 306, 325.  
 — s. Hottinger 170.  
 Wiele 240, 272.  
 Wiese 88, 147, 240.  
 — s. Hansen 337, 347.  
 Wiesel 198, 448.  
 — u. Löwy 448, 470.  
 Wietung 397.  
 Wigmore 24.  
 Wild 448, 470.  
 Wilke, A. 550, 565.  
 — s. H. Cramer u. Weber 545.  
 Wilkinson 423.  
 Willis, Thomas 88, 90.  
 Willius s. Smith 447, 469.  
 Willmoth 88, 155, 157.  
 Willms s. Schreus 86, 155.  
 Wilson 448, 476.  
 — s. Hercules 169.  
 — Lingg u. Croxford 448, 502.  
 — s. Pasachoff 613, 618, 627, 629, 633, 637, 638, 640, 643, 644, 645, 646, 647, 653, 660, 661, 664.  
 Windbolz 142.  
 Wingrave 418, 419.  
 Winkelmann u. Eckel 449, 477, 478.  
 Winternitz 283, 290, 300.  
 Winterstein, A. u. E. Aronson 384, 388.  
 — A. s. O. Schürch 383, 388, 407, 408, 427.  
 Wintrich 90.  
 Wintrobe u. Shumacker 613, 629, 665.  
 Wislicki, L. 343, 364, 365.  
 Witebsky 283, 300.  
 Wittgenstein 88, 130.  
 Wittkower s. Petow 84, 88, 98.  
 Witzel 88, 156.  
 Witzleben, von 182.  
 Wladar 420.  
 Wodke, G. s. G. Hermann 378.  
 Woldrich 89, 111, 149.  
 Wolf 409, 411.  
 — s. Ribadeau-Dumas u. Chabrun 239.  
 Wolfer 89, 147.  
 Wolff 182, 402, 405.  
 — -Eisner 103, 106.  
 Wolfsohn s. Greenfield 443, 476.  
 Wollek 198, 202.  
 Wollheim 397.  
 Wollstein, M. u. K. Kreidel 506, 513, 518, 531.  
 Wolter 182, 189, 429.  
 — S. W. 384.  
 Womak, N. A. s. W. H. Cole 338, 350.  
 Wood s. Hart u. Daughton 443, 467.  
 — Jones u. Kimbrough 449, 491.  
 Wordworth 421.  
 Woringer s. Péhu 84.  
 Woronesch s. A. P. Pressmann 549, 570.  
 Wotke 417.  
 Wright 412, 433.  
 — Christison, May u. Shearer 164.  
 — u. Parish 175.  
 — u. Rankin 182, 187, 188, 189.  
 — J. S. u. D. Moffat 384, 425.

- Wulff 89, 120, 159, 182.  
 Wulfing, M. 342, 361.  
 Wüstenberg 182.  
 — s. Gundel 168.  
 Wyckoff u. Lingg 449.
- Yaguda 614, 617, 635, 637, 640.  
 Yakimoff, N. 62.  
 — W. L. 22, 24, 33, 38, 62, 64.  
 Yannet u. Darrow 182, 192.  
 — — Cary 165.  
 — u. Goldforb 182.  
 Yater, W. M. u. M. Mollari 506, 520, 521, 531, 535.  
 Yates 421.  
 Yen, A. Ch. u. H. L. Chung 22.  
 Yersin s. Roux 229.  
 Yllpö 614, 617, 642, 665.  
 Ylppö 89, 157.  
 Yorke, Warrington 22, 57.  
 Youland 614, 655.  
 Young, Ch. W. 22.  
 — Ch. W. u. M. Hertig 22, 68.  
 — Ch. W. u. Helen M. van Sant 22.  
 — C. W. s. H. J. Smyly 20.
- Young, Bunney, Crooks, Cumming, Forsbeck 183.  
 — s. Kerley u. Shore 238, 262.  
 Yun, S. u. J. Lee 384, 434.
- Zadoc-Kahn s. Lesné 172, 199, 204.  
 Zahn 398.  
 Zainal s. C. D. Langen 343.  
 Zajdel 183.  
 Zamfir, C. s. L. Binet 376, 391, 393, 394, 417.  
 Zaporojan 183.  
 Zapotozez, I. 384, 413.  
 Zaturjan, A. T. s. Sch. T. Mathewossjan 14.  
 Zaviska 419.  
 Zdansky 89, 111, 240, 243, 244, 246, 247.  
 — s. Scherf 549, 552.  
 — E. 550, 565, 601.  
 — E. u. E. Ellinger 550, 553, 556, 557, 559, 560, 562, 565, 590, 591, 595, 596, 597.  
 Zeek 449, 474.
- Zeller s. Jaensch 280.  
 Zenker 413.  
 Zerbino 89, 111, 115, 130.  
 Zia, L. S. s. C. E. Forkner 9, 22, 33, 66.  
 — L. u. C. T. Teng 22, 66.  
 Zibordi, D. 337, 348.  
 Zierach, H. J. 550.  
 Zillig, M. 384.  
 Zimmer 449, 503.  
 Zimmermann 183.  
 — s. Lawrence 367.  
 Zinn 337, 347.  
 Zipperlen 89, 117, 145, 146.  
 Zischinsky 161, 183, 185, 194, 196, 197, 198, 199, 202, 209, 211, 212, 216, 218, 220, 221, 222, 223, 224, 227, 228, 232, 235.  
 Zoelch 183.  
 Zondek 367.  
 Zotow, M. P. 22.  
 Zsindely, von 183.  
 Zucarelli, J. s. C. Benelli u. J. Santet 3.  
 — J. s. P. Giraud 11.  
 Zurhelle 424, 426, 427.  
 Zwemer s. Jungeblut 170, 191.  
 Zygomas 23.

## Sachverzeichnis.

- Abdominelle Krisen bei Sichelzellenanämie 519.  
 Abhärtung 334.  
 Abkühlung und Rheuma 453.  
 Abmagerung im Initialstadium der Kala-Azar 30.  
 Abortfrequenz und Nicotinusabusus 433.  
 Abstinenzerscheinungen nach Nicotinentzug 436.  
 Addison'sche Krankheit und Diphtherie 191.  
 — — und Infektionskrankheiten 358.  
 Adrenalin, Änderung der Bewegungsform der Ventrikel unter dem Einfluß von 595.  
 — in der Asthmatherapie 142.  
 — Ausschüttung von, und Nicotinwirkung 431.  
 Agranulocytose bei Kala-Azar 42.  
 Akromegalie und Infektionskrankheiten 364.  
 Aktinokardiographie 558; s. a. Herz usw.  
 — und Kymographie, Übereinstimmung der Befunde bei 602.  
 Alkoholabusus und paroxysmale Kältehämoglobinurie 311.  
 Allergie und Asthma s. a. Asthma, spezifische Therapie 147.  
 — und Asthmapathogenese 97, 103.  
 Allergische Reaktion, Rheumatismus als 451.  
 Amenorrhöe im Acme stadium der Kala-Azar 36.  
 Anaemia erythroblastica 615.  
 — febrilis splenica s. Kala-Azar.  
 — graeca, Differentialdiagnose gegen Kala-Azar 48.  
 — infantum a Leishmania s. Kala-Azar.  
 — neonatorum, Abgrenzung 620, 625.  
 — — Anamnesen 639.  
 — — Begriffsbestimmung 614, 628.  
 — — Blutbefund bei 638.  
 — — Diagnose 656.
- Anaemia neonatorum, familiäre Verhältnisse 630.  
 — — geographische und rassische Verteilung 630.  
 — — Geschichte 622.  
 — — Geschlechtsverteilung 630.  
 — — Häufigkeit 629.  
 — — Klinik 634.  
 — — pathologische Anatomie 652.  
 — — Prognose 660.  
 — — Prophylaxe 662.  
 — — Schlußbemerkungen 663.  
 — — Therapie 661.  
 — — Verlauf und Dauer 638.  
 — pseudoleucaemica infantum 615.  
 — splenica infantum, Differentialdiagnose gegen Kala-Azar 48.
- Anämie s. a. Sichelzellenanämie.  
 — chronische splenomegale, nach Kala-Azar 43.  
 — familiäre hämolytische, Differentialdiagnose gegen Kala-Azar 48.  
 — und Nicotinwirkung 428.  
 — perniziöse, Differentialdiagnose gegen Sichelzellenanämie 536.  
 — sekundäre, beim arthritischen Typus des rheumatischen Fiebers 485.  
 — — Differentialdiagnose gegen Sichelzellenanämie 537.
- Anaphylaxie und Asthma 104.  
 Anaphylaxie-Theorie der Pathogenese der paroxysmalen Kältehämoglobinurie 292.  
 Angina pectoris und Nicotin 397.  
 — tonsillaris als prodromales Syndrom beim arthritischen Typus des rheumatischen Fiebers 458.
- Ankylostomiasis, Differentialdiagnose gegen Kala-Azar 47.  
 — Kombination mit Kala-Azar 42.
- Antimonreaktion (nach CHO-PRA) bei Kala-Azar 52.  
 Antimontherapie bei Kala-Azar 53.  
 Appendicitis acuta als prodromales Syndrom beim arthritischen Typus des rheumatischen Fiebers 459.  
 Arrhythmia perpetua s. Herz.  
 Arteriosklerose und Nicotin 394.  
 — Ventrikelbewegung bei 573.
- Arthritis, chronische Infektarthritis, Bevorzugung des weiblichen Geschlechts 349.  
 — — rheumatische, Begriffsbestimmung 454.
- Ascorbinsäure s. Vitamin C.  
 Asthma, Diagnose, Ursachenerforschung, Differentialdiagnose 134.  
 — Erblichkeit 124.  
 — Formen des Auftretens 122.  
 — geschichtlicher Rückblick 90.  
 — Geschlechtsverteilung 124.  
 — Häufigkeit 121.  
 — Pathogenese, Allergie 96, 103.  
 — — andere Krankheiten 107.  
 — — endokrines System 114.  
 — — geschichtlicher Rückblick 90.  
 — — Konstitution, Diathesen 101.  
 — — mehrfache Bedingtheit der Anfälle 120.  
 — — psychogene Ursachen 97, 118.  
 — — Stoffwechsel 112.  
 — — vegetatives Nervensystem 114.  
 — — Vererbungsfragen 99.  
 — — Wetter, Klima, Boden, Wasserverhältnisse 116.  
 — pathologische Anatomie 92.  
 — Prognose 138.  
 — Prophylaxe 140.  
 — Symptomatologie 128.  
 — Systematik 96, 122.  
 — Therapie, ätiologische 144.

- Asthma, Therapie des Anfalls 141.  
 — — Fiebertherapie 153.  
 — — metaspezifische 152.  
 — — operative 155.  
 — — Psychotherapie 157.  
 — — Röntgen- und andere Strahlentherapie 154.  
 — — spezifische 147.  
 — — Übungstherapie 157.  
 — — unerwünschte Folgen der 157.  
 — — unspezifische 150.  
 — Wesen der Krankheit 93.  
 — Zeit und Art des ersten Auftretens 125.  
 Atemwege, Erkrankungen der bei Sichelzellenanämie 518.  
 — — der beim arthritischen Typus des rheumatischen Fiebers 470.  
 Atmung, Typen bei Asthma 129.  
 — Übungstherapie bei Asthma 157.  
 Augen, Affektionen der, beim arthritischen Typus des rheumatischen Fiebers 479.  
 — Nicotinwirkung auf die 421.  
 — Veränderungen im Accestadium der Kala-Azar 33.  
 Balanitis diphtherica 196.  
 BASEDOWSche Krankheit und Asthma 115.  
 — — und Infektionskrankheiten 349.  
 Berufskrankheiten, Tabakstaubschädigungen 414.  
 Blut s. a. Anämien.  
 — CO-Gehalt bei Tabakrauchern 422.  
 — Diagnose der Kala-Azar im 49.  
 — Eiweißrelationsbestimmung bei paroxysmaler Kältehämoglobinurie 301.  
 — Hämolyse und paroxysmale Kältehämoglobinurie 287, 322.  
 — Hämolysin, spezifisches, im, beim Hämoglobinuriker 288.  
 — immunbiologische Vorgänge im, bei paroxysmaler Kältehämoglobinurie 296, 323.  
 — Katalaseindex bei paroxysmaler Kältehämoglobinurie 305.  
 Blut, „Kolloidtheorie“ der Pathogenese der paroxysmalen Kältehämoglobinurie 291.  
 — Komplementreaktion bei paroxysmaler Kältehämoglobinurie 297.  
 — Reststickstoff, Verhalten bei Diphtherie 221.  
 — Serologische Reaktionen bei Kala-Azar 51.  
 — Spektroskopische Untersuchungen bei paroxysmaler Kältehämoglobinurie 305.  
 — Stoffwechsel bei paroxysmaler Kältehämoglobinurie 325.  
 — Veränderungen beim arthritischen Typus des rheumatischen Fiebers 485.  
 — — bei Asthma 131.  
 — — chemische, bei Nicotinwirkung 428.  
 — — — bei paroxysmaler Kältehämoglobinurie 292, 304.  
 — Zuckerspiegel bei Asthma 113.  
 — — bei Nicotinwirkung 429.  
 Blutbild bei Anaemia neonatorum 638.  
 — bei Nicotinwirkung 428.  
 — bei paroxysmaler Kältehämoglobinurie 292, 302, 312.  
 — bei Sichelzellenanämie 520.  
 — — Untersuchung in der feuchten Kammer 524.  
 — rotes, im Accestadium der Kala-Azar 38.  
 — — bei ausgedehnter Wabenlunge 265.  
 — weißes, im Accestadium der Kala-Azar 37.  
 — — bei Asthma 131.  
 — — bei schwerer Diphtherie 195.  
 Blutdruck und Nicotinwirkung 431.  
 — Ventrikelbewegung im Kymogramm bei Hypertonie 560.  
 — Verhalten bei chronischer Nicotineinwirkung und -vergiftung 393.  
 — — bei Diphtherie 197.  
 Blutgefäße s. a. Arteriosklerose.  
 — Affektionen beim arthritischen Typus des rheumatischen Fiebers 469.  
 Blutgefäße, Affektionen beim kardiovasculären Typus des rheumatischen Fiebers 487.  
 — capillare Entwicklungsstörungen und paroxysmale Kältehämoglobinurie 321.  
 — Capillarmikroskopische Untersuchungen bei paroxysmaler Kältehämoglobinurie 309.  
 — Einwirkung und Schädigung des Nicotins auf die 390, 394.  
 — pathologisch-anatomische Veränderung bei Kala-Azar 60.  
 — Pulsationsvorgänge am Stamm der Arteria pulmonalis 606.  
 — Vasomotorismus bei paroxysmaler Kältehämoglobinurie 286, 290.  
 Blutgerinnung, Veränderungen bei Nicotinwirkung 429.  
 — — im Accestadium der Kala-Azar 39.  
 Blutgruppen und Anaemia neonatorum 651.  
 — und Diphtherieerkrankung 185.  
 — und paroxysmale Kältehämoglobinurie 299, 324.  
 Blutkörperchen, rote, PRICE-JONESsche Kurve bei paroxysmaler Kältehämoglobinurie 303.  
 — — Resistenzversuche bei paroxysmaler Kältehämoglobinurie 298.  
 Blutkreislauf, peripherer Schaden bei Diphtherie 196.  
 — Störungen bei Sichelzellenanämie 517.  
 Blutsenkungsgeschwindigkeit im Accestadium der Kala-Azar 39.  
 — bei Anaemia neonatorum 651.  
 — bei Asthma 132.  
 — bei paroxysmaler Kältehämoglobinurie 300.  
 — beim arthritischen Typus des rheumatischen Fiebers 486.  
 Bluttransfusion bei Anaemia neonatorum 661.  
 — bei Asthma 156.  
 — bei Diphtherie 234.  
 Bodenverhältnisse und Asthma 116.  
 Bronchialcarcinom und Wabenlunge 252.

- Bronchialdrüsen und Asthma 109, 110.
- Bronchiektasien s. a. Sack-  
lunge, Wabenlunge.
- erworbene, Differentialdiag-  
nose gegen unkompli-  
zierte offene Wabenlun-  
ge 246.
- Nicotinwirkung auf die 410.
- Bronchitis bei ausgedehnter  
Wabenlunge 265.
- eitrig, als Komplikation  
der offenen Wabenlunge  
247.
- Formen der, Differential-  
diagnose gegen Asthma  
135.
- bei Kala-Azar 41.
- Bronchopneumonien beim ar-  
thritischen Typus des rheu-  
matischen Fiebers 471.
- Brustdrüse, Nicotinwirkung  
auf die Muttermilch 434.
- Bulbärparalyse, postdiphtheri-  
sche 216.
- Bursitis rheumatica, Begriffs-  
bestimmung 455.
- Capillare Entwicklungsstörun-  
gen und paroxysmale Kälte-  
hämoglobinurie 321.
- Capillarmikroskopische Unter-  
suchungen bei paroxysma-  
ler Kältehämoglobinurie  
309.
- Capillarstörungen und Rheu-  
ma 454.
- Chilaiditischer Symptomen-  
komplex, Differentialdiag-  
nose gegen Sacklunge 273.
- Chorea minor beim arthriti-  
schen Typus des rheumati-  
schen Fiebers 475.
- Chorioiditis rheumatica 480.
- Claudicatio intermittens und  
chronischer Nicotinabusus  
396.
- COOLEYSche Krankheit 615,  
648.
- CUSHINGSche Krankheit und  
Infektionskrankheiten 366.
- Cyanose, periphere Ursache  
der 266.
- Darm, Enterocolitis acuta als  
prodromales Syndrom  
beim arthritischen  
Typus des rheumati-  
schen Fiebers 459.
- — bei Kala-Azar 41.
- Nicotinwirkungen auf den  
403.
- pathologisch-anatomische  
Veränderung bei Kala-  
Azar 35, 60.
- Darmerkrankungen und Asth-  
ma 109.
- bei Sichelzellenanämie 518.
- im Initialstadium der Kala-  
Azar 30.
- Densographie des Herzens 556,  
s. a. Herz usw.
- Diabetes insipidus und Infek-  
tionskrankheiten 361.
- mellitus und Infektions-  
krankheiten 355.
- Diätetische Behandlung des  
Asthmas 145.
- Diathesen und Asthmapatho-  
genese 101, 114.
- Dielektrographie des Herzens  
583.
- Digitalis, Anwendung bei di-  
phtherischem Kreislauf-  
schaden 213.
- Diphtherie, Behandlung, spe-  
zifische s. u. Diphthe-  
rie, Serumbehand-  
lung.
- — unspezifische 223.
- kardiovaskuläre Symptome  
und Kohlehydratstoff-  
wechsel 192.
- Disposition zur 184.
- Erkrankungsalter 185.
- Herzschaden bei, s. Herz-  
schaden (199).
- klinischer Verlauf, Bezie-  
hungen zum Typ der Di-  
Bacillen 188.
- Kreislaufschaden 196, 210.
- — Behandlung 212.
- Mischinfektion und ge-  
mischte Sera 228.
- nervöse Störungen, post-  
diphtherische 215.
- — — Behandlung 219.
- Nierenschädigungen 219.
- Pathomorphose 184.
- Schickprobe, Ausfall der  
184.
- schwere, Beginn der Er-  
krankung 193.
- — Blutbild bei 195.
- — Herzschaden s. Herz-  
schaden (199).
- — Herzverhalten bei 194.
- — Prognose 194.
- — seltene Lokalisationen  
des Infektes 195.
- — toxisches Ödem bei 193.
- Serumbehandlung, Dosie-  
rung 231.
- — Eiweißwirkung und ge-  
reinigte Sera 227.
- — Ergänzung durch un-  
spezifische Umstim-  
mung 233.
- — Ergebnisse 232.
- — Mischinfektion und ge-  
mischte Sera 228.
- Diphtherie, Serumbehand-  
lung bei postdiphthe-  
rischen nervösen  
Störungen 219.
- — Serumbefürworter 224.
- — Serumgegner 222.
- — Versuche zur Serum-  
verbesserung 229.
- Stenose, diphtherische,  
Differentialdiagnose ge-  
gen Asthma 136.
- Stoffwechselstörungen bei  
190.
- Tod bei, histologisches Ver-  
halten der Vasomotoren-  
zentren 198.
- Diphtheriebacillus, Änderung  
seines Charakters und  
Diphtheriepathomor-  
phose 186.
- Typen des, Eigenschaften  
der 187.
- — Häufigkeit 189.
- Diphtherietoxin, Verschieden-  
heit des und Diphtherie-  
pathomorphose 186, 188.
- Disposition, familiäre zur Di-  
phtherie 185.
- DONATH-LANDSTEINERScher  
Versuch bei der paroxys-  
malen Kältehämoglobin-  
urie 288, 296.
- Drüsen mit innerer Sekretion  
und Asthma 114,  
s. a. Hormonthe-  
rapie 151.
- — — und Nicotinwirkung  
430.
- — — Störungen bei Di-  
phtherie 190.
- Dyspraxia intestinalis angio-  
sclerotica intermittens und  
chronische Nicotinwirkung  
395.
- Dystrophia adiposogenitalis  
und Infektionskrankheiten  
365.
- Echinococcus der Lunge, Dif-  
ferentialdiagnose  
gegen Lungen-  
cyste 271.
- — — unkomplizierte offe-  
ne Wabenlunge  
246.
- Eigenblutinjektionen bei Asth-  
ma 150.
- Eigenharninjektionen bei  
Asthma 142.
- Ekzem und Asthma 107.
- Elektrokardiogramm bei di-  
phtherischen Herzschä-  
den 201.
- Nicotinwirkung auf das  
399.

- Encephalopathien, postdiphtherische 216.
- Endocarditis lenta, Differentialdiagnose gegen Sichelzellenanämie 537.
- Endokrine Krankheiten s. a. die einzelnen Drüsen wie Sexualdrüsen, Schilddrüse usw.
- — und Infektionsresistenz, Übersicht 371.
- Endokrines System und Asthma 114.
- „Endophlebitis hepatica obliterans“ 470.
- Enterocolitis bei Kala-Azar 41.
- Enuresis bei Asthma 133.
- Episcleritis rheumatica 480.
- Epistaxis bei Kala-Azar 29.
- Epithelkörperchenfunktion und Infektionskrankheiten 354.
- Erbkrankheiten s. a. Vererbung.
- Erblichkeit des Asthmas 124.
- Erbrechen bei diphtherischer Myokarditis 211.
- Eritremia splenica familiaris 616.
- „Erkältung“ als prodromales Syndrom beim arthritischen Typus des rheumatischen Fiebers 459.
- Erkältung und Rheuma 453.
- Erkältungskrankheiten s. a. Infektionskrankheiten.
- Nutzenanwendung für, aus den Erkenntnissen bei der paroxysmalen Kälte-hämoglobinurie 330.
- paroxysmale Kälte-hämoglobinurie, Beziehungen zu bestimmten Formen von 294.
- Zustandekommen 284.
- Ernährung und Asthma 109.
- und paroxysmale Kälte-hämoglobinurie 311.
- Erythema exsudativum multiforme 483.
- nodosum 481.
- Erythroblastose 614.
- Familiäre Disposition bei paroxysmaler Kälte-hämoglobinurie 310.
- Febris rheumatica s. rheumatisches Fieber.
- Fettleibigkeit und Infektionskrankheiten 370.
- Fieber, schwarzes bzw. kachektisches s. Kala-Azar.
- Verlauf im Initialstadium der Kala-Azar 31.
- Fieber, Verlauf im Acme-stadium der Kala-Azar 31.
- Fiebertherapie bei Asthma 153.
- bei Diphtherie 223.
- Fokale Infektion und Asthma 111.
- Formol-Gelprobe (Aldehydprobe nach NAPIER) bei Kala-Azar 52.
- „Frühinfiltrat“, rheumatisches 449.
- Furunkulose und Diabetes mellitus 357.
- Gallenblasenentzündung, akute, als prodromales Syndrom beim arthritischen Typus des rheumatischen Fiebers 459.
- Differentialdiagnose gegen Sichelzellenanämie 537.
- Gasstoffwechsel, Störungen des, und paroxysmale Kälte-hämoglobinurie 322.
- Gehirn, cerebrale Syndrome beim arthritischen Typus des rheumatischen Fiebers 476.
- Nicotinwirkungen auf das 415.
- postdiphtherische Störungen 215.
- Gehörorgan, Nicotinwirkung auf das 418.
- Gelenkerkrankungen im Acme-stadium der Kala-Azar 37.
- beim arthritischen Typus des rheumatischen Fiebers 460.
- Gelenkrheumatismus, akuter s. a. rheumatisches Fieber 455.
- — und chronischer, Begriffsbestimmung 454.
- Gelenkschwellungen bei Sichelzellenanämie 516.
- — pathologische Anatomie 536.
- Genitalorgane, Nicotinwirkung auf die 432.
- Genitaltractus, Beeinflussung im Acme-stadium der Kala-Azar 36.
- Geschlechtsdrüsen s. Sexualdrüsen.
- Geschlechtsunterschiede bei Infektionskrankheiten 346, 349.
- Globulin-Präcipitationsprobe (nach BRAHMACHARI) bei Kala-Azar 51.
- Glossitis, rheumatische 485.
- Glottisödem bei Kala-Azar 41.
- „Granulomatosis rheumatica“ 452.
- GROEDELsche Pendelbewegung des Herzens 565.
- Grundumsatz s. a. Stoffwechsel und Asthma 114.
- Haare, Nicotinwirkung auf die 427.
- Habitus, allgemeiner, bei Asthma 128.
- Hämatemesis bei Kala-Azar 29.
- Hämaturie bei Kala-Azar 29.
- Hämoglobinurie s. a. paroxysmale Kälte-hämoglobinurie.
- latente, bei Luetikern 288.
- Hämolyse und paroxysmale Kälte-hämoglobinurie 322.
- Hämolsin, spezifisches, im Blute beim Hämoglobinuriker 288.
- Hämolytische Krisen bei Sichelzellenanämie 523.
- Hämoptyoe bei Lungencyste 269.
- Hämorrhagien, Differentialdiagnose gegen Anaemia neonatorum 657.
- bei Kala-Azar 41.
- Harn s. a. paroxysmale Kälte-hämoglobinurie.
- Eigenharninjektionen bei Asthma 142.
- Hämaturie bei Kala-Azar 29.
- Veränderungen im Acme-stadium der Kala-Azar 35.
- — bei Diphtherie 220.
- — bei paroxysmaler Kälte-hämoglobinurie 308.
- Harnblase, Nicotinwirkung auf die 409.
- Harnblasenentzündung als prodromales Syndrom beim arthritischen Typus des rheumatischen Fiebers 459.
- Harnleiter, Nicotinwirkung auf die 409.
- Haut, Blutungen der, bei Kala-Azar 29, 32.
- Exantheme im Initialstadium der Kala-Azar 32.
- Infektionen der, und Schilddrüsenfunktion 352.

- Haut, Infektionen der, und Sexualdrüsenfunktion 346.
- Karbunkel, Furunkel usw. als prodromale Syndrome beim arthritischen Typus des rheumatischen Fiebers 459.
- Nicotinwirkungen auf die 424.
- Ulcera an den Unterschenkeln bei Sichelzellenanämie 516.
- — — — pathologische Anatomie 535.
- Urticaria, Beziehungen zur Kältehämoglobinurie 293.
- Hauterkrankungen beim arthritischen Typus des rheumatischen Fiebers 481.
- und Asthma 99, 107.
- und CUSHINGSche Krankheit 369.
- und Diabetes mellitus 357.
- Hauterscheinungen bei Asthma 133.
- bei Diphtherie 196.
- Hautfärbung bei Anaemia neonatorum 635.
- im Accestadium der Kala-Azar 32.
- Haut-Leishmanoid nach Kala-Azar 44.
- Hautproben, Ausfall bei Asthma 104.
- bei Kala-Azar 51.
- Hautzirkulation, Störungen der, und Rheuma 454.
- Herz, Allorhythmie im Kymogramm 601.
- Arbeit des, und Nicotinwirkung 399.
- Arbeitsversuch, Ventrikelbewegung im Kymogramm beim 561.
- Arrhythmia perpetua, Vorhofbewegungen bei 597.
- Endocarditis lenta, Differentialdiagnose gegen Sichelzellenanämie 537.
- Kreislaufschaden bei Diphtherie 197.
- — — — Behandlung 212.
- Lageveränderung, Ventrikelbewegung im Kymogramm bei 584.
- Nicotinwirkung auf das 390.
- — auf die Coronargefäße 398.
- Schenkelblock, Ventrikelbewegung im Kymogramm bei 586.
- Herz, Schlagvolumen, Änderungen des und der Randkurven beim Herzkymogramm 592.
- systolisches Linkspendeln 570.
- — Rechtspendeln 565.
- Herzaffektionen bei Kala-Azar 41.
- beim arthritischen Typus des rheumatischen Fiebers 463.
- beim kardiovaskulären Typus des rheumatischen Fiebers 487.
- beim rheumatischen Fieber und Mortalität des rheumatischen Fiebers 489.
- diphtherischer Herzschaden, degenerative Erscheinungen 199.
- — — — entzündliche Veränderungen des Endokards 200.
- — — — Häufigkeit 199.
- — — — klinische Bemerkungen 210.
- — — — Lokalisation am Herzen 200.
- — — — Prognose 209.
- — — — Stadien, Frühschädigung 201.
- — — — Spätveränderungen 204.
- Herzbeteiligung bei Anaemia neonatorum 636.
- bei Asthma 130.
- bei ausgedehnter Wabenglung 265.
- bei Kala-Azar, Accestadium 33.
- bei paroxysmaler Kältehämoglobinurie 287.
- bei Sichelzellenanämie 517.
- Herzklappenfehler, Differentialdiagnose gegen komplizierte offene Wabenglung 259.
- Mitralfehler, Ventrikelbewegung im Kymogramm bei 561.
- Übereinstimmung der Befunde bei Kymographie und im Aktinokardiogramm bei 602.
- Vorhofbewegungen bei 597, 599.
- Herzmuskel, Erkrankungen des, Herzpulsation bei 566.
- — Ventrikelbewegung im Kymogramm bei 585.
- „Herzmuskeltonus“ 582.
- und Nicotin 399.
- Herzpulsation, Änderung der Amplitude der Randkurven im Kymogramm 590.
- Pulsationsvorgänge am Stamm der Arteria pulmonalis 606.
- Untersuchungsmethoden, Aktinokardiographie 558.
- — — — Densographie 556.
- — — — Jonographie 557.
- — — — Kymogramm, Aufnahmeverfahren 552.
- Ventrikelbewegung 559.
- — Abweichungen der reinen Ventrikelbewegung im Kymogramm von der Form der Randkurven 564.
- — — — Einfluß der übrigen Herzbewegungen auf die 577.
- — — — Umformungsbewegungen 574.
- Ventrikelbewegungen des kranken Herzens 579.
- Vorhofbewegungen 595.
- Herzwirksame Mittel, Änderung der Bewegungsform der Ventrikel unter dem Einfluß von 595.
- Heufieber und Asthma 105.
- Hirnhäute s. Meningen.
- Histamin, Änderung der Bewegungsform der Ventrikel unter dem Einfluß von 595.
- Histamintherapie des Asthmas 150.
- Hoden s. a. Sexualdrüsen.
- Nicotinwirkung auf die 434.
- Orchitis beim arthritischen Typus des rheumatischen Fiebers 475.
- Höhensonnentherapie des Asthmas 155.
- Hormone, endokrines System und Asthma 114.
- Hormontherapie des Asthmas 151.
- Hormonüberschuß bzw. -mangel und Infektionsresistenz 371.
- Hydrops universalis 616.
- Hyperthyreoidismus und Asthma 115.
- Hypertonie s. Blutdruck.
- Hypnose bei Asthma 158.
- Hypophyse, Funktionen der, und Infektionskrankheiten 361.
- Nicotinwirkung auf die 434.
- Störungen bei Diphtherie 190.

- Icterus gravis 616.  
 Idiosynkrasie und Asthma 105.  
 Ikterus und Anaemia neonatorum 637.  
 — hämolytischer, Differentialdiagnose gegen Kala-Azar 48.  
 — — — — Sichelzellenanämie 537.  
 — nach Kala-Azarbehandlung 43.  
 — bei Sichelzellenanämie 519.  
 Ileus, paralytischer, Nicotinvirkung bei 405.  
 Immunbiologische Vorgänge im Blut bei paroxysmaler Kältehämoglobinurie 323.  
 Immunkörperantigenreaktion, Rheumatismus als 452.  
 Individualpsychologie und Asthma 159.  
 Infektionen, akute bakterielle, Differentialdiagnose gegen Anaemia neonatorum 657.  
 — rheumatische s. rheumatische Infektionen.  
 Infektionskrankheiten s. a. Erkältungskrankheiten.  
 — und Asthma 111.  
 — und endokrine Störungen, Übersicht und Folgerungen 370, 371.  
 — und Epithelkörperchenfunktion 354.  
 — und Fettleibigkeit 370.  
 — und Hypophysenfunktion 361.  
 — und Nebennierenfunktion 358.  
 — und Pankreasfunktion 355.  
 — und Schilddrüsenfunktion 349.  
 — und Sexualdrüsen 346.  
 — und Thymusfunktion 354.  
 Intermittierendes Hinken und chronischer Nicotinabusus 396.  
 Ionographie des Herzens 557; s. a. Herz usw.  
 Iridocyclitis rheumatica 479.  
 Kachexie im Acemestadium der Kala-Azar 37.  
 — strumiprive und Infektionskrankheiten 351.  
 — tropische s. Kala-Azar.  
 Kältehämoglobinurie, paroxysmale s. paroxysmale Kältehämoglobinurie.  
 Kala-Azar s. a. Leishmaniosis canina 61.  
 Kala-Azar, Bezeichnungen der Krankheit 22.  
 — Definition 22.  
 — Diagnose 48.  
 — Differentialdiagnose 46.  
 — Epidemiologie, Leishmaniosis canina 61.  
 — — Übertragungstheorien 65.  
 — Erreger s. Leishmania infantum.  
 — Formen des klinischen Verlaufs 29.  
 — Geschichte 23.  
 — indische und Mittelmeerkala-Azar, Identität 28.  
 — Inkubationszeit 30.  
 — jahreszeitliches Auftreten 30.  
 — kindliche und Erwachsenen-Kala-Azar, Identität 28.  
 — Kombination mit anderen Krankheiten 42.  
 — Komplikationen 40.  
 — Nachkrankheiten 43.  
 — pathologische Anatomie 58.  
 — Prognose 45, 56.  
 — Stadien, Acemestadium 31.  
 — — — Hauptsymptome 39.  
 — — Initialstadium 30.  
 — — Terminalstadium 39.  
 — Therapie 53.  
 — Übertragung, placentare 36.  
 — Verteilung auf Geschlechter, Lebensalter, Rasse 29.  
 — — geographische 24.  
 — vorbeugende Bekämpfungsmaßnahmen 72.  
 — Zusammenfassung der Klinik, Therapie und Epidemiologie 73.  
 Kastration und Infektionskrankheiten 348.  
 Kehlkopf, Nicotinvirkung auf den 410.  
 Keimdrüsenfunktion und Asthma 114.  
 Keuchhusten und Asthma 111.  
 — — Differentialdiagnose 137.  
 Klima und Asthma 116.  
 — und Diphtheriepathomorphose 189.  
 Klimatische Kuren bei Asthma 146.  
 Knochenmark, pathologisch-anatomische Veränderung bei Anaemia neonatorum 653.  
 — — — bei Kala-Azar 59.  
 — — — bei Sichelzellenanämie 531.  
 Knochenmarkspunktion, Diagnose der Kala-Azar durch 50.  
 Knochenveränderungen bei der Sichelzellenanämie 517.  
 — — pathologische Anämie 535.  
 Komplementreaktion bei paroxysmaler Kältehämoglobinurie 297.  
 Konstitution und Astmapathogenese 101, 118.  
 — und Diphtherieerkrankung 185.  
 — und Infektion s. endokrine Krankheiten.  
 — und Sichelzellenanämie 540.  
 — Typen der, und Herzpulsation 565.  
 — vasoneurotische, und paroxysmale Kältehämoglobinurie 321.  
 Körperentwicklung, Zurückbleiben bei Sichelzellenanämie 515.  
 Kreislaufschwäche, periphere, bei Diphtherie, Behandlung 212.  
 Kretinismus und Infektionskrankheiten 351.  
 Kymographie und Aktinokardiogramm, Übereinstimmung der Befunde bei 602.  
 — des Herzens, Aufnahmeverfahren 552; s. a. Herz usw.  
 Lähmungen, periphere, postdiphtherische 216.  
 Laryngitis als prodromales Syndrom beim arthritischen Typus des rheumatischen Fiebers 459.  
 Leber, Nicotinvirkung auf die 408.  
 — pathologisch-anatomische Veränderungen bei Kala-Azar 59.  
 — — — bei Sichelzellenanämie 534.  
 — Verhalten im Acemestadium der Kala-Azar 35.  
 — — bei Anaemia neonatorum 636.  
 — — — pathologische Anatomie 652.  
 — — bei diphtherischer Myokarditis 211.  
 — — bei paroxysmaler Kältehämoglobinurie 287.

- Lebercirrhose nach Kala-Azar 43.
- Leberpunktion, Diagnose der Kala-Azar durch 51.
- Lebertherapie bei Anaemia neonatorum 662.
- Leptomeningitis im Acme-stadium der Kala-Azar 36.
- Leishmania, Entdeckung 23.
- Entwicklungsgang im Phlebotomus 29.
- Kultivierung 24, 27.
- Morphologie 27.
- Nachweis im Hautabstrich 51.
- — im Knochenmarkspunktat 50.
- — im Milzpunktat 49.
- — im zirkulierenden Blut 49.
- Übertragungstheorien bei der Kala-Azar 65.
- Vermehrung 27.
- Vorkommen in der Cerebrospinalflüssigkeit 36.
- — in den einzelnen Organen s. a. Kala-Azar, pathologische Anatomie.
- — in den Hautgeschwüren des Acme-stadiums bei Kala-Azar 33.
- Leishmaniasis interna s. Kala-Azar.
- Leishmaniosis canina 61.
- Leistungsfähigkeit, Nicotinwirkung auf die körperliche und geistige 435.
- Lippencarcinom und Nicotinwirkung 406.
- Liquor cerebrospinalis, postdiphtherische Veränderungen 216.
- Lues s. Syphilis.
- Lunge, Bronchiektasien s. Bronchiektasien, Sack-lunge, Wabendlunge.
- Dermoidcysten der, Differentialdiagnose gegen Lungencyste 271.
- Echinococcusblasen, ausgehustete, Differentialdiagnose gegen unkomplizierte offene Wabendlunge 246.
- — Differentialdiagnose gegen Lungencyste 271.
- Kreislauf der, Änderungen der Pulsationsvorgänge am Stamm der Arteria pulmonalis bei Behinderung des 608.
- Lunge, Nicotinwirkung auf die 410.
- solitäre Metastasen in der, Differentialdiagnose gegen Lungencyste 271.
- Veränderungen der beim arthritischen Typus des rheumatischen Fiebers 471.
- — der bei Asthma 129.
- — der und Asthma 109, 110.
- — der und Diabetes mellitus 356.
- — der bei Kala-Azar 41.
- — — pathologische Anatomie 60.
- — der bei Sichelzellenanämie 518.
- Vitalkapazität, Veränderung bei ausgedehnter Wabendlunge 264.
- Lungenabsceß, Differentialdiagnose gegen Lungencyste 270.
- — gegen unkomplizierte offene Wabendlunge 246.
- Lungencarcinome, Differentialdiagnose gegen komplizierte offene Wabendlunge 252, 263.
- Lungencyste, Differentialdiagnose 270.
- klinischer Befund 269.
- Pathologie 268.
- Therapie 275.
- Lungenemphysem, Differentialdiagnose gegen unkomplizierte offene Wabendlunge 246.
- Lungenentzündung s. Pneumonie.
- Lungenlues, Differentialdiagnose gegen komplizierte offene Wabendlunge 252, 261.
- Lungenschrumpfung als Komplikation der offenen Wabendlunge 247.
- Lungentuberkulose s. a. Infektionskrankheiten.
- Differentialdiagnose gegen komplizierte offene Wabendlunge 248, 251, 261.
- Hilustuberkulose, Differentialdiagnose gegen Asthma 137.
- Kavernen, Differentialdiagnose gegen unkomplizierte offene Wabendlunge 246.
- — — gegen Lungencyste 270.
- Lymphdrüsen, Affektionen der, beim arthritischen Typus des rheumatischen Fiebers 485.
- Veränderungen der bei Kala-Azar, Acme-stadium 37.
- — — pathologische Anatomie 59.
- — der bei Sichelzellenanämie 519.
- — — pathologische Anatomie 535.
- Lymphdrüsenpunktion, Diagnose der Kala-Azar durch 51.
- Lymphgefäßsystem, fehlerhafte Anlage in der Lunge und Pathologie der Wabendlunge 242.
- Magen, Carcinom des, und Nicotinwirkung 408.
- Chemismus des, bei paroxysmaler Kälte-hämoglobinurie 308.
- — des, und Asthma 113.
- Diphtherie des 196.
- Funktion des, bei paroxysmaler Kälte-hämoglobinurie 327.
- Gastritis acuta als prodromales Syndrom beim arthritischen Typus des rheumatischen Fiebers 459.
- Nicotinwirkung auf den 401.
- Veränderungen des, im Acme-stadium der Kala-Azar 35.
- Magen-Darmtractus, Verhalten bei Anaemia neonatorum 637.
- — beim arthritischen Typus des rheumatischen Fiebers 473.
- — im Initialstadium der Kala-Azar 30.
- — — bei Sichelzellenanämie 518.
- Malaria, Differentialdiagnose gegen Kala-Azar 46.
- Kombination mit Kala-Azar 42.
- Maltafieber, Differentialdiagnose gegen Kala-Azar 47.
- Kombination mit Kala-Azar 42.
- Melaena bei Kala-Azar 29.
- MENIÈREScher Symptomenkomplex und Nicotinwirkung 420.

- Meningen, pathologisch-anatomische Veränderung bei Kala-Azar 60.
- Menstruation und Infektionskrankheiten 347.
- Milz, chronische splenomegale Anämie nach Kala-Azar 43.
- Nicotinwirkung auf die 408.
- Verhalten bei Anaemia neonatorum 636.
- — bei Kala-Azar 59.
- — bei paroxysmaler Kältehämoglobinurie 287.
- — bei Sichelzellenanämie 518.
- — — pathologische Anatomie 532.
- Milzexstirpation bei Sichelzellenanämie 538.
- Milzpunktion, Diagnose der Kala-Azar durch 49.
- Milzrupturen bei Kala-Azar 41.
- Milztumor im Accestadium der Kala-Azar 34.
- im Initialstadium der Kala-Azar 31.
- Mißbildung, Wabellunge als kongenitale 242.
- Morbus coeruleus bei ausgedehnter offener Wabellunge 255.
- MÜLLERScher Versuch, Änderung der Amplitude der Randkurven bei der Herzkymographie beim 590.
- Mundhöhle, Nicotinwirkungen auf die 401.
- Muskelentzündung, rheumatische, Begriffsbestimmung 455.
- Muskelrheumatismus, Begriffsbestimmung 454.
- Mutationsanämie 617.
- Myxödem und Infektionskrankheiten 351.
- Nachtschweiß bei Sichelzellenanämie 520.
- Nägel, Nicotinwirkung auf die 427.
- Nasentatmung und Asthmaentstehung 95.
- Nasenerkrankungen bei Asthma 108, 128.
- Nebenhöhlenerkrankungen bei Asthma 108, 128.
- Nebennierenfunktion und Asthma 115.
- und Infektionskrankheiten 358.
- Nebennierenfunktion, Nicotinwirkung auf die 431.
- Störungen bei Diphtherie 190, 197.
- Nebennierenrindenhormon in der Behandlung des diphtherischen Kreislaufschadens 214.
- Nervensystem, Affektionen des, im Accestadium der Kala-Azar 36.
- — des, beim arthritischen Typus des rheumatischen Fiebers 475.
- vegetatives, und Asthma 114.
- — Nicotinwirkung auf das 406, 414.
- Verhalten bei Anaemia neonatorum 637.
- — bei Asthma 133.
- Neuralgia rheumatica 478.
- Neuralgie, Begriffsbestimmung 454.
- nach Nicotinabusus 416.
- Neurasthenie und Nicotinabusus 415.
- Neuritis des N. acusticus und Nicotinwirkung 419.
- optica rheumatica 480.
- postdiphtherische 216.
- rheumatica 478.
- — Begriffsbestimmung 455.
- Neurodermitis und Asthma 107.
- Neurose und Asthma 95, 118.
- Vaseoneurotiker, Katarrhneigung der 330.
- Nicotin s. a. Tabak.
- historisches 385.
- Pharmakologie 386.
- Nicotinentzug, Abstinenzerscheinungen nach 436.
- „Nicotintabes“ 416.
- Nicotintoleranz 436.
- Nicotinvergiftung, akute und chronische 390.
- Nicotinwirkung, allgemeine Gesichtspunkte zur Beurteilung der 389.
- auf allgemeine körperliche und geistige Leistungsfähigkeit 435.
- und Angina pectoris 397.
- auf Atmungsorgane 410.
- auf Blutbild und Blutehemismus 428.
- auf Blutdruck 393, 431.
- auf Blutgefäße 394.
- und Carcinom des Verdauungstraktes 406.
- und Dyspraxia intestinalis angiosklerotica intermittens 395.
- auf Elektrokardiogramm 399.
- Nicotinwirkung auf Harnorgane 409.
- auf Haut, Nägel und Haare 424.
- auf Herz- und Gefäßsystem 390.
- auf Herzmuskel 399.
- auf innersekretorische Drüsen 430.
- und intermittierendes Hinken 396.
- auf Leber und Milz 408.
- auf Muttermilch 434.
- auf Nervensystem 414.
- auf Sinnesorgane 418.
- auf Verdauungsorgane 400.
- Nieren, Nicotinwirkung auf die 409.
- renale Theorie der Kältehämoglobinurie 290.
- Nierenaffektionen im Accestadium der Kala-Azar 35.
- — — pathologische Anatomie 60.
- beim arthritischen Typus des rheumatischen Fiebers 474.
- Differentialdiagnose gegen Sichelzellenanämie 537.
- diphtherische 219.
- Nierenfunktion und paroxysmale Kältehämoglobinurie 324.
- Noduli, subcutane, beim arthritischen Typus des rheumatischen Fiebers 484.
- Noma bei Kala-Azar 40.
- Nystagmus und Nicotinabusus 420.
- Obstipation im Initialstadium der Kala-Azar 30.
- und Nicotinwirkung 403.
- Ödeme im Accestadium der Kala-Azar 36.
- toxische, bei schwerer Diphtherie 193.
- Oesophagus, Carcinom des, und Nicotinwirkung 408.
- Stenose des, postdiphtherische 195.
- Orchitis, rheumatische 475.
- Ostitis fibrosa und Infektionskrankheiten 354.
- Otitis diphtherica 196.
- media und Nicotinabusus 418.
- als prodromales Syndrom beim arthritischen Typus des rheumatischen Fiebers 459.
- Ovarien s. a. Sexualdrüsen.
- Nicotinwirkung auf die 433.

- Pankreaserkrankungen, Differentialdiagnose gegen Sichelzellenanämie 537.
- Pankreasfunktion und Infektionskrankheiten 355.
- „Paraasthma“ 122.
- Parasympathicus s. Nervensystem, vegetatives.
- Paratyphus, Differentialdiagnose gegen Kala-Azar 47.
- Kombination mit Kala-Azar 42.
- Paresen, postdiphtherische 218.
- Parkinson, postencephalitischer, Nicotin-Therapie des 386, 417.
- Paroxysmale Kältehämoglobinurie:
- Beziehungen zu bestimmten Formen von Erkältungskrankheiten 294.
- Kasuistik, Blutuntersuchungen 296.
- — Capillarmikroskopische Untersuchungen 309.
- — Harnuntersuchungen 308.
- — Magensaftuntersuchungen 308.
- — Vorgeschichte und Aufnahmebefund 294.
- Mechanismus des Zustandekommens 289.
- Pathogenese 287.
- Provokation der Anfälle 296.
- Symptomatologie 286.
- Theorien über die Pathogenese 290, 321.
- Überblick über die bisherigen Befunde 310.
- Vitamin C-Therapie 313.
- Wassermannsche Reaktion bei 288.
- Zusammenfassung der Befunde 321.
- Peptontherapie des Asthmas 152.
- Periarthritis rheumatica, Begriffsbestimmung 455.
- Perikardflüssigkeit, Undulation der, Ventrikelbewegung im Kymogramm bei 586.
- Verkleinerung der Schlagweite beim Herzkyogramm bei Vermehrung der 593.
- Perikarditis, adhäsive, Ventrikel-Randkurven im Kymogramm bei 589.
- beim arthritischen Typus des rheumatischen Fiebers 468.
- „Periphlebitis rheumatica“ 470.
- Peritendinitis rheumatica, Begriffsbestimmung 455.
- Peritonitis, Differentialdiagnose gegen Sichelzellenanämie 537.
- rheumatische 473.
- Pertussis und Asthma 111.
- Differentialdiagnose gegen Asthma 137.
- Pharyngitis als prodromales Syndrom beim arthritischen Typus des rheumatischen Fiebers 459.
- Pharynxlähmungen, postdiphtherische 218.
- Pharynxstenose bei schwerer Diphtherie 194.
- Pleuraergüsse, abgesackte, Differentialdiagnose gegen Lungencyste 271.
- als Komplikation der offenen Wabenlunge 247.
- Pleuraverdickung bei Wabenlunge 243.
- Pleuritis beim arthritischen Typus des rheumatischen Fiebers 471.
- Differentialdiagnose gegen Sichelzellenanämie 537.
- Pleuraempyem bei Lungencyste 269.
- Pneumonie, beginnende, Differentialdiagnose gegen Sichelzellenanämie 537.
- bei Sichelzellenanämie 518.
- beim arthritischen Typus des rheumatischen Fiebers 471.
- diphtherische 196.
- pneumonische Infiltrate als Komplikation der offenen Wabenlunge 247.
- Pneumothorax, interlobulärer, Differentialdiagnose gegen Lungencyste 270.
- Spontanpneumothorax, Differentialdiagnose gegen Sacklunge 272.
- — bei Wabenlunge 267.
- Vergrößerung der Amplitude des Herzkyogramms beim 594.
- Poliomyelitis acuta, Kombination mit Kala-Azar 42.
- Polyarthritistraumatica, chronische, Begriffsbestimmung 454.
- — Differentialdiagnose gegen Sichelzellenanämie 537.
- Polyartikuläre Symptome beim arthritischen Typus des rheumatischen Fiebers 460.
- Polyneuritis beim arthritischen Typus des rheumatischen Fiebers 479.
- postdiphtherische 218.
- Pseudoleucaemia infantum, Differentialdiagnose gegen Kala-Azar 48.
- — febrilis s. Kala-Azar.
- Pseudotabes, „Nicotintabes“ 416.
- Psychische Faktoren beim Zustandekommen des Asthmas 97, 118.
- — — der Erkältungskrankheiten 285.
- Psychologie, Individualpsychologie und Asthma 159.
- Psychopathie, psychotische Zustände beim arthritischen Typus des rheumatischen Fiebers 477.
- und Nicotinabusus 415.
- Psychotherapie des Asthmas 157.
- Pubertät und Asthma 114, 139.
- und Infektionskrankheiten 346.
- Pulmonalarteriosklerose, Differentialdiagnose gegen komplizierte offene Wabenlunge 260.
- Puls, Verhalten im Acme Stadium der Kala-Azar 33.
- — bei chronischer Nicotinvergiftung 392.
- Pupillenreflexe und Nicotinwirkung 423.
- Rachenerkrankungen und Asthma 108.
- Rasse und Anaemia neonatorum 630.
- — Sichelzellenanämie 511.
- RECKLINGHAUSENSCHE Krankheit und Infektionskrankheiten 354.
- Reflexstörungen nach Nicotinabusus 416.
- Reiztherapie, unspezifische, bei Diphtherie 233.
- Rekonvaleszentenserum in der Diphtheriebehandlung 230.
- Relaxatio diaphragmatica, Differentialdiagnose gegen Sacklunge 273.
- Reticuloendotheliales System, Veränderung bei Kala-Azar 58.
- Rheumatische Infektionen, Begriffsbestimmungen 454.

- Rheumatische Infektionen,  
 — — Dauer der einzelnen  
 Stadien 450.  
 — — Klinik 452.  
 — — Pathogenese 451.  
 — — pathologische Anatomie  
 449.  
 — — Sitz der Erkrankung  
 451.
- Rheumatisches Fieber, allge-  
 meines klinisches Sym-  
 ptomenbild 456.
- Rheumatisches Fieber, arthri-  
 tischer Typus:  
 — Affektionen der Atemwege  
 beim 470.  
 — — der Augen beim 479.  
 — — der Baueingeweide  
 beim 473.  
 — — des Blutgefäßsystems  
 beim 469.  
 — — der Gelenke beim 460.  
 — — der Haut und der Sub-  
 cutis beim 481.  
 — — des Herzens beim 463.  
 — — der Lymphdrüsen beim  
 485.  
 — — des Nervensystems  
 beim 475.  
 — Blutveränderungen beim  
 485.  
 — prodromale Krankheits-  
 bilder 458.
- Rheumatisches Fieber:  
 — Begriffsbestimmung 454.  
 — Invaliditäts-Ursachen  
 nach 497.  
 — kardiovascularer Typus  
 487.  
 — Mortalität 489.  
 — Prognose 489.  
 — — vikariierende, während  
 verschiedener Lebens-  
 alter 495.  
 — „Rezidiv“-Tendenz 500.  
 — und Tuberkulose 503.  
 — Typen des 458.
- Röntgentherapie des Asthmas  
 144, 154.
- ROSENBACHScher Versuch zur  
 Auslösung der paroxys-  
 malen Kältehäoglobinurie  
 287.
- Rückenmarksstörungen nach  
 Nicotinabusus 416.
- Sacklung s. a. Lungencyste.  
 — Definition 242.  
 — Differentialdiagnose 272.  
 — klinischer Befund 271.  
 — Komplikationen 273.  
 — Pathologie 241.  
 — Therapie 275.
- SCHICK-Probe bei postdiphthe-  
 rischen peripheren Läh-  
 mungen 217.
- Schilddrüsenfunktion und  
 Asthma 115.  
 — und Infektionskrankheiten  
 349.  
 — Nicotinwirkung auf die  
 432.
- Schistosomiasis, Differential-  
 diagnose gegen Kala-Azar  
 47.
- Schlafkrankheit, Differential-  
 diagnose gegen Kala-Azar  
 47.
- „Schmerz, rheumatischer“  
 453.
- Schwangerschaft und Anaemia  
 neonatorum 666.  
 — und Infektionskrankheiten  
 347.
- Schwerhörigkeit nach Nicotin-  
 abus 418.
- Seelische Faktoren beim Zu-  
 standekommen der Erkäl-  
 tungskrankheiten 285.
- Sehnenentzündung, rheumati-  
 sche, Begriffsbestimmung  
 455.
- Sehnervenerkrankungen und  
 Nicotinwirkung 421.
- Serologische Reaktionen bei  
 Kala-Azar 51.
- Serumtherapie der Diphtherie  
 s. Diphtherie, Serumbe-  
 handlung.
- Sexualität und Nicotinwir-  
 kung 432.
- Shock, kolloidoklasischer,  
 Kältehäoglobinurie als  
 292.
- Sichelzellenanämie, Alter der  
 Erkrankten 514.  
 — Blutbild 520.  
 — Definition 506.  
 — Differentialdiagnose 536.  
 — Formen, latente und ak-  
 tive 513.  
 — Historisches 507.  
 — Kasuistik 509.  
 — Pathogenese 539.  
 — pathologische Anämie 531.  
 — Prognose 537.  
 — Symptome 514.  
 — Therapie 538.  
 — Verbreitung und Auftreten  
 511.
- SIMMONDSSche Krankheit und  
 Infektionskrankheiten 363.
- Sinnesorgane, Nicotinwirkung  
 auf die 418.
- Sinusitis als prodromales Syn-  
 drom beim arthritischen  
 Typus des rheumatischen  
 Fiebers 459.
- Splenomegalie, tropische s.  
 Kala-Azar.
- Sputum, Beschaffenheit bei  
 Lungencyste 269.
- Stoffwechsel und Asthma 112.  
 — Gasstoffwechsel und par-  
 oxysmale Kältehämo-  
 globinurie 322.  
 — Störungen bei Diphtherie  
 190.
- Stomatitis, ulceröse, im  
 Acemestadium der Kala-  
 Azar 33.
- Strahlentherapie des Asthmas  
 154.
- Strophanthin, Änderungen der  
 Bewegungsform der Ven-  
 trikel unter dem Einfluß  
 von 595.
- Sulfarsenolreaktion (nach CA-  
 MINOPETROS) bei Kala-Azar  
 53.
- Sympathicus s. Nervensystem,  
 vegetatives.
- Syphilis und Asthma 110.  
 — Differentialdiagnose gegen  
 Anaemia neonatorum  
 658.  
 — erworbene, Differential-  
 diagnose gegen Sichel-  
 zellenanämie 537.  
 — latente Hämoglobinurie bei  
 Luetikern 288.
- Tabak s. a. Nicotin.  
 — als Heilmittel in der Volks-  
 medizin 386.  
 — nicotinarmer 389.  
 — pharmakologische und hy-  
 gienische Gesichts-  
 punkte über 386.
- Tabakblätter, Nicotiningehalt  
 387.
- Tabakkonsum, jährlicher in  
 Deutschland 385.
- Tabakrauch, chemische Be-  
 standteile 387.
- Tabakrauchen, pharmakologi-  
 sche und hygienische Ge-  
 sichtspunkte über 386.
- Tabakstaub und Erkrankun-  
 gen der Atmungsorgane  
 410.
- Tetanie und Asthma 114.  
 — und Infektionskrankheiten  
 354.
- Thoraxdeformitäten bei Asth-  
 ma 133.
- Thrombophlebitis als prodro-  
 males Syndrom beim ar-  
 thritischen Typus des rheu-  
 matischen Fiebers 459.
- Thymusfunktion und Infek-  
 tionskrankheiten 354.

- Thymusvergrößerungen, Differentialdiagnose gegen Asthma 137.
- Thyreotoxische s. a. Schilddrüse.
- und Nicotinwirkung 432.
- Tonsillenerkrankung als prodromales Syndrom beim arthritischen Typus des rheumatischen Fiebers 458.
- bei Asthma 128.
- bei schwerer Diphtherie 193.
- Tonsillotomie bei Asthma 156.
- Trommelschlegelfinger bei ausgedehnter Wabenlunge 267.
- Tuberkulintherapie des Asthmas 152.
- Tuberkulose s. a. Infektionskrankheiten.
- und Asthma 110.
- Differentialdiagnose gegen Kala-Azar 48.
- — gegen Sichelzellenanämie 537.
- des Kehlkopfes und der Lunge und Nicotinwirkung 412.
- Kombination mit Kala-Azar 42.
- und rheumatisches Fieber 503.
- Typhus, Differentialdiagnose gegen Kala-Azar 47.
- Kombination mit Kala-Azar 42.
- Ulcus cruris bei Sichelzellenanämie 516.
- — — pathologische Anatomie 535.
- ventriculi, Nicotinwirkung und 403.
- Uropoetisches System, Veränderungen im Accestadium der Kala-Azar 35.
- Urticaria und Asthma 104, 107.
- Beziehungen zur Kältehämoglobinurie 293.
- Vagotonie und Asthma 115.
- VALSALVAScher Versuch, Änderung der Amplitude der Randkurven bei der Herzkytographie beim 590.
- Vasomotorenzentren, histologisches Verhalten bei Diphtherietod 198.
- Vasomotorismus bei paroxysmaler Kältehämoglobinurie 286.
- Vasoneurose, Katarrhneigung bei 330.
- und paroxysmale Kältehämoglobinurie 310.
- Vegetative Stigmatisation und Asthma 115.
- Verdauungsorgane s. a. Magen-Darmtractus.
- Nicotinwirkung auf die 400.
- Vererbung, dominante, der Sichelzellenanämie 507.
- Vererbungsfragen in der Pathogenese des Asthmas 99.
- Vergiftung s. Nicotin usw.
- Vitamin C, Bedeutung bei der Diphtherie 191.
- — Einfluß auf die WASSERMANNsche Reaktion 319.
- — Haushalt und paroxysmale Kältehämoglobinurie 326.
- — Therapie der paroxysmalen Kältehämoglobinurie 313.
- — — des diphtherischen Kreislaufschaden 214.
- — Wirkung auf die Blutbestandteile 314.
- Vitamin-Dysergismus und Erkältungsbereitschaft 332.
- und paroxysmale Kältehämoglobinurie 311.
- Wabenlunge, Definition 242.
- geschlossene 267.
- Wabenlunge, offene:
- Häufigkeit 242.
- ausgedehnte, Diagnose 263.
- — pathologische Physiologie 264.
- Wabenlunge, offene, ausgedehnte, komplizierte, Herzkomplicationen 254—263.
- — — Differentialdiagnose 259.
- — — Morbus coeruleus 255.
- — — Lungenkomplifikationen 247.
- — — Bronchialcarcinom 252.
- — — Differentialdiagnose 248, 251.
- — — unkomplizierte, Differentialdiagnose 246.
- — — Kasuistik 244.
- — — klinischer Befund 243.
- Pathologie 241.
- Prognose 276.
- Therapie 275.
- WASSERMANNsche Reaktion, Einfluß von Vitamin C auf die 319.
- — und paroxysmale Kältehämoglobinurie 288.
- Wasserverhältnisse und Asthma 116.
- Wetter und Asthma 116.
- Zahnerkrankungen und Nicotinwirkung 401.
- als prodromales Syndrom beim arthritischen Typus des rheumatischen Fiebers 459.
- Zentralnervensystem, Nicotinwirkungen auf das 415.
- postdiphtherische Störungen 215.
- Vasomotorenzentren, histologisches Verhalten bei Diphtherietod 198.
- Zunge, rheumatische Glossitis 485.
- Zungencarcinom, Nicotinwirkung und 406.
- Zungenveränderungen durch Tabakrauchen 401.
- Zwerchfellhernie, Differentialdiagnose gegen Sacklunge 273.
- Zwerchfellparesen, postdiphtherische 218.

## Inhalt der Bände 51 und 52.

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

### I. Namenverzeichnis.

	Band	Seite
<b>Behr, W.</b> (Plauen i. V.). Die Diphtherie. Bibliographie und neue Ergebnisse der Klinik und Forschung . . . . .	52	160—235
<b>Benedetti, P.</b> (Bologna). Die klinische Morphologie des Herzens und ihre Auswertungsmethodik bei Herzgesunden und Herzkranken . . . . .	51	531—622
<b>Brusch, Joachim</b> (Berlin). Die sekundären Störungen des Porphyrinstoffwechsels . . . . .	51	86—124
<b>Edström, Gunnar</b> (Lund). Die Klinik des rheumatischen Fiebers . . . . .	52	439—503
<b>Eppinger, H.</b> (Wien). Die Sauerstoffversorgung des normalen und pathologischen Gewebes. . . . .	51	185—217
<b>Fieschi, A.</b> (Pavia). Vergangene und moderne Forschungen über die Leukämien im Lichte der ätiopathogenetischen Probleme. . . . .	51	386—442
<b>Fonio, Anton</b> (Langnau b. Bern). Die Hämophilie. . . . .	51	443—530
<b>Friedjung, Josef K.</b> (Wien). Die asthmatische Reaktion . . . . .	52	76—159
<b>Heckmann, K.</b> (Hannover). Moderne Methoden zur Untersuchung der Herzpulsation mittels Röntgenstrahlen . . . . .	52	543—610
<b>Höring, F. O.</b> (München). Endokrine Krankheiten und Infektionsresistenz . . . . .	52	336—374
<b>Kaunitz, H.</b> (Wien). Transmineralisation und vegetarische Kost . . . . .	51	218—322
<b>Kerpel-Fronius, Edmund</b> (Budapest). Salz-mangelzustände und chloroprive Azotämie . . . . .	51	623—701
<b>Lehndorff, Heinrich</b> (Wien). Anaemia neonatorum . . . . .	52	611—667
<b>Lotze, H.</b> (Berlin). Paroxysmale Kältehämoglobinurie und ihre Beziehung zu Erkältungskrankheiten. Eine theoretische und experimentelle Untersuchung. . . . .	52	277—335
<b>Malamos, B.</b> (Hamburg). Beitrag zur Klinik, Therapie und Epidemiologie der Mittelmeer-Kala-Azar . . . . .	52	1—75
<b>Manes, H.</b> (Hamburg). Die Symptomenbilder des Scharlachs und ihr Wandel in den letzten 25 Jahren. . . . .	51	40—85
<b>Nolte, F. A.</b> (Bonn). Die Waben- und Sacklunge beim Erwachsenen und ihre Behandlung . . . . .	52	236—276
<b>Raab, W.</b> (Wien). Das Hypophysen-Zwischenhirnsystem und seine Störungen . . . . .	51	125—184
<b>Strauß, L. H.</b> (Köln). Nicotinwirkungen und -schädigungen. . . . .	52	375—438
<b>Tiemann, Fritz</b> (München). Enuresis nocturna et diurna (Symptomatologie, Ätiologie und Therapie) . . . . .	51	323—385
<b>Timmermans, F. D.</b> (Köln). Konstitutionelle und habituelle Grundlagen des appendicitischen Krankheitsgeschehens. . . . .	51	1—39
<b>Vaubel, E.</b> (Leipzig). Die Sichelzellenanämie . . . . .	52	504—542

## II. Sachverzeichnis.

	Band	Seite
<b>Anaemia neonatorum</b> (H. Lehdorff, Wien) . . . . .	52	611—667
<b>Appendicitisches Krankheitsgeschehen</b> , konstitutionelle und habituelle Grundlagen (F. D. Timmermans, Köln) . . . . .	51	1—39
<b>Asthmatische Reaktion</b> (J. K. Friedjung, Wien) . . . . .	52	76—159
<b>Azotämie</b> , chloroprive, Salz-mangelzustände und — (E. Kerpel-Fronius, Budapest) . . . . .	51	623—701
<b>Diphtherie</b> , Bibliographie und neue Ergebnisse der Klinik und Forschung (W. Behr, Flauen i. V.) . . . . .	52	160—235
<b>Endokrine Krankheiten</b> und Infektionsresistenz (F. O. Höring, München)	52	336—374
<b>Enuresis nocturna et diurna</b> (Symptomatologie, Ätiologie und Therapie) (F. Tiemann, München) . . . . .	51	323—385
<b>Erkältungskrankheiten</b> , paroxysmale Kältehä-moglobinurie und ihre Beziehung zu — Eine theoretische und experimentelle Untersuchung (H. Lotze, Berlin) . . . . .	52	277—335
<b>Fieber</b> , rheumatisches, Klinik (G. Edström, Lund) . . . . .	52	439—503
<b>Gewebe</b> , Sauerstoffversorgung des normalen und pathologischen — (H. Eppinger, Wien) . . . . .	51	185—217
<b>Hämophilie</b> (A. Fonio, Bern) . . . . .	51	443—530
<b>Herz</b> , Morphologie, klinische und ihre Auswertungsmethodik bei Herzgesunden und Herzkranken (P. Benedetti, Bologna) . . . . .	51	531—622
<b>Herzpulsation</b> , Moderne Methoden zur Untersuchung der — mittels Röntgenstrahlen (K. Heckmann, Hannover) . . . . .	52	543—610
<b>Hypophysen-Zwischenhirnsystem</b> und seine Störungen (W. Raab, Wien)	51	125—184
<b>Infektionsresistenz</b> , Endokrine Krankheiten und — (F. O. Höring, München) . . . . .	52	336—374
<b>Kala-Azar</b> (Mittelmeer-) Beitrag zur Klinik, Therapie und Epidemiologie der — (Nach Beobachtungen in Griechenland, besonders auf der Insel Kreta.) (B. Malamos, Hamburg) . . . . .	52	1—75
<b>Kältehä-moglobinurie</b> , paroxysmale und ihre Beziehung zu Erkältungskrankheiten. Eine theoretische und experimentelle Untersuchung (H. Lotze, Berlin) . . . . .	52	277—335
<b>Leukämien</b> , Vergangene und moderne Forschungen über die — im Lichte der ätiopathogenetischen Probleme (A. Fieschi, Pavia) . . . . .	51	336—442
<b>Morphologie des Herzens</b> , Die klinische — und ihre Auswertungsmethodik bei Herzgesunden und Herzkranken (P. Benedetti, Bologna) . . . . .	51	531—622
<b>Neugeborenen-Anämien</b> (Anaemia neonatorum) (H. Lehdorff-Wien) . . . . .	52	611—667
<b>Nicotinwirkungen und -schädigungen</b> (L. H. Strauß, Köln) . . . . .	52	375—438
<b>Porphyrinstoffwechsel</b> , sekundäre Störungen (J. Brugsch, Berlin) . . . . .	51	86—124
<b>Rheumatisches Fieber</b> , Klinik (G. Edström, Lund) . . . . .	52	439—503
<b>Röntgenstrahlen</b> , Moderne Methoden zur Untersuchung der Herzpulsation mittels — (K. Heckmann, Hannover) . . . . .	52	543—610
<b>Sacklung</b> , Die Waben- und Sacklung beim Erwachsenen und ihre Behandlung (F. A. Nolte, Bonn) . . . . .	52	236—276
<b>Salzmangelzustände</b> und chloroprive Azotämie (E. Kerpel-Fronius, Budapest) . . . . .	51	623—701
<b>Sauerstoffversorgung</b> des normalen und pathologischen Gewebes (H. Eppinger, Wien) . . . . .	51	185—217
<b>Scharlach</b> , Die Symptomenbilder des Scharlachs und ihr Wandel in den letzten 25 Jahren (H. Manes, Hamburg) . . . . .	51	40—85
<b>Sichelzellenanämie</b> (E. Vaubel, Leipzig) . . . . .	52	504—542
<b>Transmineralisation</b> und vegetarische Kost (H. Kaunitz, Wien) . . . . .	51	218—322
<b>Vegetarische Kost</b> , Transmineralisation und (H. Kaunitz, Wien) . . . . .	51	218—322
<b>Wabenlunge</b> , Die Waben- und Sacklung beim Erwachsenen und ihre Behandlung (F. A. Nolte, Bonn) . . . . .	52	236—276