Die Vererbung innerer Krankheiten / von Wilhelm Weitz.

Contributors

Weitz, Wilhelm, 1881-

Publication/Creation

Hamburg : H.H. Nölke, 1949.

Persistent URL

https://wellcomecollection.org/works/bmft3ab8

License and attribution

You have permission to make copies of this work under a Creative Commons, Attribution, Non-commercial license.

Non-commercial use includes private study, academic research, teaching, and other activities that are not primarily intended for, or directed towards, commercial advantage or private monetary compensation. See the Legal Code for further information.

Image source should be attributed as specified in the full catalogue record. If no source is given the image should be attributed to Wellcome Collection.

Wellcome Collection
183 Euston Road
London NW1 2BE UK
T +44 (0)20 7611 8722
E library@wellcomecollection.org
https://wellcomecollection.org

Unable to display this page

58L

65140 B 616-056.7

Die Vererbung innerer Krankheiten

Von

Prof. Dr. Wilhelm Weitz

Hamburg

Zweite erweiterte Auflage

CANCELLED

1 9 4 9

H. H. NÖLKE VERLAG · HAMBURG 20

5400/28000

-14657011

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY

Coll.	welMOmec
Call No.	QZ50
	1949
	W43v

Wihag-Druck Hamburg. April 1949

VORWORT

Die vorliegende zweite Auflage dieses Buches erscheint zwölf Jahre nach der ersten. In diesen Jahren hat sich unser Wissen über die Vererbung innerer Krankheiten vertieft und stark vermehrt. Das erklärt die Zunahme des Umfanges des Buches auf fast das Doppelte. Eine erschöpfende Darstellung war nicht beabsichtigt. Es sind aber Literaturhinweise gegeben, die das Eingehen auf Einzelfragen erleichtern werden. Das Buch enthält viele eigene Beobachtungen, die bisher nicht veröffentlicht worden sind. Aus der deutschsprachigen Literatur sind, wie ich glaube, alle wichtigen Arbeiten verwertet. Die ausländische Literatur, vor allem der letzten Jahre, konnte aber nur in geringem Maße benutzt werden. Ich hoffe, daß gleichwohl die Neuherausgabe des Buches nicht ohne Nutzen sein wird.

Weitz

Hamburg, Juli 1948.

Inhaltsverzeichnis

I. Infektionskrankheiten

Masern 13
Röteln 14
Scharlach 15
Windpocken 17
Diphtherie 17
Keuchhusten 19
Parotitis epidemica 20
Spinale Kinderlähmung 20
Erysipel 22
Lepra 22
Tuberkulose 23
Boecksche Krankheit 34

II. Erkrankungen der Luftwege

Infektion der lymphatischen Hals- und Rachenorgane 35
Katarrhneigung 36
Bronchiektasien 36
Idiopathischer Spontanpneumothorax 39
Lungenemphysem 40
Silikosis 40
Pneumonie 41

III. Herzkrankheiten

Angeborene Herz- und Gefäßkrankheiten 43
Situs inversus totalis 53
Isolierte kongenitale Dextrokardie .. 54
Postfötal erworbene Herzfehler 56
Die sogenannte konstitutionelle Herzschwäche und die Herzneurose ... 59
Störungen der Frequenz und des Rhythmus der Herztätigkeit 64
Hypertonie 65
Arteriosklerose 76
Essentielle Hypotonie 83
Medianekrosis idiopathica aortae .. 83
Endangiitis obliterans (Winiwarter-Bürgersche Krankheit) 84
Varizen 85
Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (Oslersche Krankheit). 88
Raynaudsche Krankheit 91
Abgestorbene Finger 92
Akrocyanose 92
Chronisches hereditäres Oedem; hereditäre Elephantiasis; hereditäres Trophoedem (Milroysche Krankheit) 92
Trombose, Embolie 94

IV.
Erkrankungen der Verdauungsorgane

Familiäre chronische symmetrische Parotisschwellung 95
Oesophagusmißbildungen 95
Oesophaguserweiterungen 95
Oesophagusdivertikel 96
Ruminatio (Wiederkäuen) 96
Magen
Magensekretion 96
Sodbrennen 98
Magenptose und Magenatonie 99
Magenkatarrh 99
Magen- und Duodenalgeschwür .. 99
„Guter" und „empfindlicher" Magen 105
Pylorospasmus 106
Darmkrankheiten
Megaduodenum 107
Schlingenbildung des oberen Duodenalastes 108
Andere Darmmißbildungen 108
Meckelsches Divertikel 109
Hirschsprungsche Krankheit 109
Obstipation 111
Empfindlicher Darm 112
Appendicitis 112
Rectalprolaps 116
Chronische suppurative Coloproktitis 117
Zoeliakie 117
Sprue 118

V. Leberkrankheiten

Lebercirrhose 119
Hämochromatose 120
Konstitutionelle Hyperbilirubinaemie (Familiäre Cholaemie) 121
Ikterus intermittens juvenilis (Meulengracht) 122
Ikterus neonatorum 122
Cholelithiasis 123

VI. Erkrankungen der Harnorgane

Nierenmißbildungen 125
Nierencysten 128
Cystennieren 128
Anomalien der Nierenlage; Hufeisenniere; Mißbildungen der Nierenbecken und Harnleiter (speziell Doppelung und Hydronephrose) .. 133
Doppelseitige hämatogene Nierenkrankheiten 135
Glomerulonephritis 135
Hypogenetische Nephritis 140
Renaler Zwergwuchs 141
Nephrose 143
Nephrosklerose 144
Orthostatische Albuminurie 144
Essentielle Hämaturie 145
Pyelitis, Pyelonephritis 146
Prostatahypertrophie 146
Enuresis 147
Spina bifida und sogenannter Status dysraphicus 149
Nierensteine 152

VII. Blutkrankheiten

Chlorose 154
Essentielle hypochrome Anaemie .. 155
Perniziöse Anaemie 157
Perniziöse Anaemie bei Botriocephalusträgern 163
Konstitutionelle infantile perniziosaartige Anaemie 164
Hereditäre hämolytische Anaemie (Kugelzellenanaemie) oder der hämolytische Ikterus 165
Elliptocytose 170
Sichelzellenanaemie 171
Erythroblastenanaemie 171
Erythroblastose der Neugeborenen . 172
Polycythaemia vera 175
Leukaemie 177
Die Aldersche konstitutionelle Granulationsanomalie der Leukocyten 180
Konstitutionelle polyphele Reifungsstörung (Leukocytenvarietät, kombiniert mit Thrombopathie) 181
Genuine Eosinophilie 181
Pelgersche Kernanomalie 182
Konstitutionelle familiäre Leukopenie 183
Agranulocytose und Panmyelophthise 184
Hämorrhagische Diathesen infolge Thrombopathie 185
Werlhofsche Krankheit 186
Erbliche Thrombopathien (Pseudohämophilien) 187
Hämorrhagische Thrombasthenie (Glanzmann) 188
Konstitutionelle Thrombopathie (v. Willebrand und Jürgens) 188
Thrombopathie vom Typus Naegeli.. 189
Thrombopathie vom Typus Jürgens . 189
Morbus Schönlein-Henoch 190
Afibrinogenaemie (Fibrinogenopenie) 191
Haemophilie (Bluterkrankheit) 192
Lymphogranulom 197
Morbus Banti, Anaemia splenica 198
Porphyrie 199

VIII. Krankheiten der inneren Sekretion

Akromegalie 201
Dystrophia adiposo-genitalis 203
Bardet-Biedlsches Syndrom 203
Diabetes insipidus 204
Paragangliome des Nebennierenmarks 206
Interrenalismus 207
Morbus Basedow 207
Myxoedem 211
Kropf 213
Kretinismus 217
Ostitis fibrosa generalisata (Recklinghausensche Krankheit) 218
Tetanie 219

IX. Stoffwechselkrankheiten

Diabetes mellitus 222
Diabetes innocens (renaler Diabetes) 233
Pentosurie 235
Spontanhypoglykaemie 235
Gicht 237
Fettsucht 240

Adipositas dolorosa 242
Magersucht 242
Lipodystrophie 242
Alkaptonurie 243
Cystinurie 245
Calcariurie 246
Oxalurie 246
Lipoidosen 246
Gauchersche Krankheit 247
Niemann-Picksche Krankheit 247
Schüller-Christian-Handsche Krankheit 248
Primär essentielle Xantomatosen mit vorwiegend kutaner Lokalisation 249
Primär essentielle Xantomatosen mit vorwiegend visceraler Lokalisation 249
Glykogen-Speicherkrankheit (von Gierkesche Krankheit) 250

X. Rheumatische Krankheiten

Polyarthritis acuta 252
Chronischer Gelenkrheumatismus .. 254
Arthrosis degenerativa 259
Arthrosis degenerativa des Hüftgelenks (Alterscoxitis) 261
Arthrosis der Wirbelsäule 261
Arthrosis deformans anderer Gelenke 262
Muskelrheumatismus 264
Ischias 266

XI. Krankheiten der Knochen

(soweit sie Beziehungen zur inneren Medizin haben)

Rachitis 267
Osteomalacie 268
Skoliose 269
Trichterbrust 270
Arachnodaktylie 270
Osteogenesis imperfecta (Osteopsatyrosis idiopathica) 271
Marmorknochenkrankheit (Morbus Albers-Schönberg) 273
Ostitis deformans (Paget) 274
Essentielle Trommelschlegelfinger und essentielle hypertrophische Osteopathie 275
Essentielle Koilonychie 276

XII. Diathesen

XIII. Allergische Krankheiten

Heufieber 291
Asthma bronchiale 292
Migräne 295
Gastro-enterale Idiosynkrasie gegen gewisse Nahrungsmittel 297
Urticaria 299
Quinckesches Oedem 301
Andere allergische Hauterkrankungen 303

XIV. Geschwülste

Neuroblastoma retinae 322
Hirntumoren 323
Magenkrebs 324
Krebse der oberen Luftwege 326
Lungenkrebs 326
Krebs der Leber und der Gallenwege 326
Darmkrebs 327
Mammacarcinom 327
Uteruskrebs 329
Nieren- und Blasentumoren 330

CANCELLED

I. INFEKTIONSKRANKHEITEN

Bei den Infektionskrankheiten handelt es sich um mit Krankheitserscheinungen einhergehende Reaktionen des Organismus auf das Eindringen kleinster Lebewesen, der Infektionserreger. Art, Stärke und Erfolg der Reaktionen sind außer von der Virulenz, der Menge und dem Angriffspunkt der Erreger von dem befallenen Individuum abhängig, das eine durchschnittliche, eine stärkere oder schwächere Widerstandsfähigkeit haben kann. Die veränderte Widerstandsfähigkeit kann sich in einer Veränderung der Erkrankungsbereitschaft (Anfälligkeit) oder der Hinfälligkeit zeigen, indem die Art und Ausprägung der Krankheitssymptome, die Neigung zu Nachkrankheiten und Komplikationen, der Ablauf immunbiologischer Reaktionen und damit die Fähigkeit, die durch den Erreger gesetzten Schäden zu überwinden, von dem Durchschnitt abweichen.

Der Grad der Widerstandsfähigkeit gegenüber bestimmten Infektionen ist von äußeren Einflüssen bestimmt. Schlechte Ernährung, mangelnder Schlaf, Kummer und Sorge, zu starke Abkühlung verringern, zweckmäßige Ernährung, Körperpflege u. a. m. erhöhen sie. Daneben ist sie aber auch von erblichen Einflüssen abhängig.

Das geht aus den Ergebnissen der Zwillingsforschung hervor.

Von Verschuer hat die Resultate der bei verschiedenen Infektionskrankheiten von Curtius, Glatzel, Gebbing, Guthmann, Schokking, Siemens, Verluis, von Verschuer und Weitz gesammelten Befunde in einer Tabelle zusammengestellt, die hier wiederholt sei.

Tabelle I

Krankheit	EZ		ZZ		Prozent. Häufigkeit der Diskordanz bei		Diskordanz Quotient	Diskordanz Differenz
	+ +	+ −	+ +	+ −	EZ	ZZ		
Masern	585	15	532	31	2,5	5,5	2,2	3
Scharlach	52	50	41	56	49	58	1,2	9
Varizellen	170	10	170	16	5,6	8,6	1,5	3
Diphtherie	54	51	43	63	49	59	1,2	10
Keuchhusten ...	346	8	298	24	2,3	7,5	3,3	5,2
Mumps	72	20	72	26	22	27	1,2	5
Pneumonie	45	102	29	136	69	82	1,2	13
Appendicitis ...	6	18	2	25	75	93	1,2	18
C'titis med.	45	77	22	68	62	76	1,2	14
Angina	102	36	66	72	26	52	2	26

Aus unserem Cannstatter Material haben Camerer und Schleicher 1500 gut bearbeitete Fragebogen und aus Cannstatter und Hamburger Material Longrée weitere 1000 bearbeitet. Die Resultate dieser Autoren enthält die Tabelle II.

Tabelle II

Krankheit	EZ		ZZ + PZ		Prozent. Häufigkeit der Diskordanz bei		Diskordanz Quotient	Diskordanz Differenz
	++	+−	++	+−	EZ	ZZ+PZ		
Masern	508	10	784	40	1,9	4,8	2,5	2,9
Scharlach	68	45	81	95	39,8	54	1,4	14,2
Diphtherie.....	46	58	58	98	56,7	62,8	1,1	6,1
Keuchhusten ...	335	14	493	45	4	8,4	2,1	4,4
Parotitis	70	7	91	29	9,1	24,2	2,7	15,1
Pneumonie	42	82	49	178	66,1	78,4	1,2	12,3

Bemerkenswert sind auch die Feststellungen von Bühler und Lenz, die 213 EZ und 218 ZZ nach dem Vorkommen der in der Tabelle III erwähnten Krankheiten fragten.

Tabelle III

Krankheit	EZ		ZZ		Prozent. Diskord.-Häuf.		Diskord. Quot.	EZ		ZZ		Prozent. Diskord.-Häuf.		Diskord. Quot.
	++	+−	++	+−	EZ	ZZ		++	+−	++	+−	EZ	ZZ	
Masern	172	8	182	7	4,5	3,7	0,8	33	8	19	7	19,5	27	1,4
Keuchhusten ...	121	4	117	21	3,2	15,2	4,8	88	4	70	21	4,3	23	5,3
Windpocken ...	115	10	100	16	8	13,8	1,7	88	10	92	15	10,2	14	1,4
Röteln	58	8	44	17	12,1	27,8	2,3	141	8	147	17	5,2	10,4	2
Scharlach	29	17	26	25	37	49	1,3	166	17	157	25	9,3	13,7	1,5
Diphtherie	19	21	17	24	52,5	58,5	1,1	173	21	167	24	10,8	13,1	1,2

Die Tabelle III links gibt das Konkordanz-Diskordanz-Verhältnis unter Vernachlässigung der Paare wieder, die keinen kranken Partner hatten und ist daher ohne weiteres mit den Tabellen I und II zu vergleichen. In der Tabelle rechts dagegen bedeutet ++, daß beide Zwillingspartner gesund sind. Die diskordanten Fälle werden also nicht den konkordant Kranken, sondern den konkordant Gesunden gegenübergestellt. Das Nichterkranken wird als das Merkmal angesehen, auf das die Zwillinge untersucht werden.

Der bei jeder Krankheit in der vorletzten oder letzten Spalte der drei Tabellen angegebene Diskordanzquotient, das ist das Verhältnis der Häufigkeit diskordanter Fälle bei ZZ und EZ, liegt nur einmal in der Tabelle III links bei Masern unter 1,0 (was durch den Zufall der kleinen Zahl bedingt sein dürfte). Sonst ist er — das ist das wichtigste Ergebnis der Zwillingsuntersuchungen — stets über diesem Wert. Daraus ist der Schluß zu ziehen, daß bei der Entstehung aller Infektionskrankheiten die Erblichkeit mitspielt.

De Rudder kritisiert diese Aufstellungen und schlägt vor, in Zukunft die konkordant befallenen, die diskordanten und die konkordant nicht erkrankten Paare festzustellen, letztere aber nur dann mitzurechnen, wenn die Ansteckungsmöglichkeit eines jeden gesichert sei. Solche Aufstellungen wären gewiß sehr wertvoll. Ich glaube aber, daß die dazu nötigen Feststellungen, die ja fast immer nachträglich oft lange Zeit nach der Gelegenheit der Ansteckung gemacht werden müßten, nur selten getroffen werden könnten. Auf der anderen Seite sind die bisher vorliegenden Ergebnisse sicher nicht

wertlos. Es mögen dabei gewiß, wie so oft bei anamnestischen Massenerhebungen, Irrtümer vorgekommen sein, aber diese werden sich bei den EZ und bei den ZZ in gleicher Weise auswirken, und auf das Verhältnis beider kommt es vor allem an.

De Rudder stößt sich ferner daran, daß nach den Tabellen um so stärkere Einflüsse der Erbmasse gefunden würden, je allgemeiner empfänglich sich der Mensch für eine Krankheit erweise, während jeder das Gegenteil erwarte.

Hier beurteilt de Rudder offenbar die Bedeutung des Diskordanzquotienten nicht richtig. Dieser gibt Auskunft über die erbliche Bedingtheit der gegenüber einer bestimmten Infektionskrankheit vorhandenen Widerstandsfähigkeit, beantwortet dagegen nicht die Frage, in welchem Ausmaß die Erblichkeit an der Widerstandsfähigkeit aller derer beteiligt ist, die einer bestimmten Infektion ausgesetzt sind — wir fassen im besonderen die Krankheiten ins Auge, mit deren Erregern alle Menschen in Infektionsberührung kommen. Um über die letztere Frage Kenntnis zu erhalten, muß man zunächst wissen, bei wievielen eine Widerstandsfähigkeit gegenüber dieser Infektionskrankheit vorhanden ist. Über ihre Zahl, die dem komplimentären Wert des Kontagionsindex entspricht, gestattet auch das Zwillingsmaterial ein Urteil. Ein hoher Prozentsatz von diskordanten Fällen, sowohl bei ZZ als bei EZ weist auf das Vorhandensein einer großen Zahl, ein geringer Prozentsatz auf das Vorhandensein einer geringen Zahl von Widerstandsfähigen hin. Bei einer geringen Zahl von Widerstandsfähigen können die Erbanlagen natürlich keine große Bedeutung haben, wenn man sie zu allen Infizierten in Beziehung bringt. Sie können aber sehr bedeutungsvoll sein, wenn man nur ihre Wirkung auf die Widerstandsfähigen berücksichtigt.

Ein Beispiel möge das verdeutlichen: Man stelle sich vor, daß an einer Infektionskrankheit alle erkranken würden mit Ausnahme einiger weniger, die infolge einer bestimmten Erbanlage nicht erkranken könnten, etwa, weil das als Eintrittspforte dienende Organ infolge einer Besonderheit im Bau die Erreger nicht eindringen ließe. Da diese erbliche Eigentümlichkeit bei EZ entweder bei beiden vorhanden sein oder bei beiden fehlen müßte, könnten EZ die Krankheit nie diskordant haben, und der Diskordanzquotient würde dann ∞ sein, auch wenn die Diskordanz bei ZZ nur 1 % betragen würde, und sich damit die Erbanlagen für die Entstehung der Krankheit im ganzen als fast bedeutungslos erweisen würden.

Es war soeben gesagt, daß aus der Diskordanzhäufigkeit einer bestimmten Infektionskrankheit bei ZZ und EZ die Häufigkeit der Widerstandsfähigkeit aller der Infektion Ausgesetzten erschlossen werden könne. Die Stärke erblicher Einflüsse bei dieser Widerstandsfähigkeit kann aus der Differenz der Diskordanz von ZZ und EZ abgeleitet werden. Eine große Differenz spricht für große Bedeutung der Erbanlagen und umgekehrt. Allerdings bedeutet ein und dieselbe Zahl bei niedrigen prozentualen Diskordanzen nicht dasselbe wie bei hohen. Ich habe die Diskordanzdifferenzen in den Tabellen I und II berechnet und je in der letzten Spalte eingetragen.

Schrifttum: Bühler-Lenz: Z. f. indukt. Abst. u. Vererb. L. Bd. LXIII, H 3/4.
Camerer und Schleicher: Der Erbarzt. 1935, S. 75.
Gebbing, Maria: D. Arch. klin. Med. Bd. 178, 1936.
Longrée: Dissertation Hamburg 1938.
De Rudder: Fortschritte d. Erbpathologie. Bd. 1, 1938, S. 135.
v. Verschuer: Erbpathologie, 2. Aufl. Dresden u. Leipzig 1937.

Masern

An Masern erkranken fast alle Menschen. Nach de Rudder beträgt der Kontagionsindex 0,95, d. h. es erkranken 95 % von denen, die der Infektion ausgesetzt sind, gewöhnlich im kindlichen Alter.

Nach den Zwillingsuntersuchungen haben die Autoren durchweg eine größere Diskordanzhäufigkeit bei ZZ und PZ als bei EZ gefunden (Diskordanzhäufigkeit in den Tabellen I und II 2,2 und 2,5). Bühler und Lenz finden zwar einen Diskordanzquotienten von 0,8 (Tabelle III links), aber dieser Befund ist, wie die Autoren betonen, statistisch nicht gesichert, und wenn sie den Diskordanzquotienten aus dem Verhältnis von konkordant Gesunden und Diskordanten berechnen, so beträgt er 1,4 (Tabelle III rechts). Die Zwillingsbefunde sprechen also für die Mitwirkung erblicher Faktoren bei der Entstehung der Masernresistenz.

Gelegentlich drückt sich eine geringe Disposition darin aus, daß die Kinder erst in höherem Alter erkranken, und das scheint familiär vorzukommen.

Meine eigenen fünf Kinder sind in verschiedenen Schulen und in sonstigem Verkehr mit anderen Kindern der Ansteckung nicht selten ausgesetzt gewesen. Einige Male waren sie mit Kindern zusammen, die kurz darauf ein Masernexanthem bekamen. Die älteren von ihnen waren schließlich beinahe die einzigen in ihrer Klasse, die nicht krank gewesen waren. Sie erkrankten gemeinsam im Alter von 13, 12, 10, 8, 6 Jahren, nachdem die zehnjährige Tochter sich in der Schule infiziert hatte und auf ihre Isolierung im Hause verzichtet worden war.

Für eine familiär stärkere Krankheitsdisposition sprechen Beobachtungen zuverlässiger Autoren von dem an sich seltenen Vorkommen von zweimaligen und dreimaligen Masern bei mehreren Gliedern einer Familie, worauf besonders Mathilde Salzmann aufmerksam macht.

Unter den nicht sehr zahlreichen Fällen, die als zweite resp. dritte Masern anzuerkennen sind, erwähnt Salzmann folgende mit familiärer Häufung:

Baillie sah Wiedererkrankung an Masern bei vier Geschwistern nach ½ Jahr, bei vier anderen nach ¼ Jahr, Chauffard bei fünf Geschwistern; Croucher gibt an, daß eins seiner eigenen Kinder zweimal, eins dreimal die Masern überstanden habe und berichtet von drei Geschwistern, die dreimal Masern und dreimal Scharlach hatten; Henning berichtet von einer Frau, die dreimal, und ihrem Sohne, der zweimal Masern hatte; Kassowitz von drei Kindern einer Familie, die er öfter an Masern behandelte; Senator von wiederholtem Vorkommen der Erkrankung bei Mutter und Tochter und bei zwei Brudersöhnen dieser Frau; Gintrac sah in einer Familie unter sechs Personen viermal, Sevestre unter vier Geschwistern dreimal Wiedererkrankung; Trojanowski erwähnt, daß beide Eltern eines zweimal erkrankten Knaben zweimal Masern gehabt hätten, und daß er einmal zweimalige Erkrankung bei Vater und Sohn beobachtet habe, Salzmann zieht daraus mit Recht die Schlußfolgerung, daß die Unfähigkeit, sich aktiv zu immunisieren, eine erbliche Eigentümlichkeit sei.

Schrifttum: Salzmann, Mathilde: Z. f. Kinderheilk. Bd. 24, 1920, S. 205.
De Rudder: Die akuten Civilisationsseuchen etc. Leipzig. Thieme 1934.

Röteln

Camerer, Schleicher und Longrée fanden bei ihren Zwillingsenqueten (die Werte sind in die Tabellen I und II nicht aufgenommen worden) unter 52 EZ 5mal und unter 111 ZZ und PZ 21mal Diskordanz. Die prozentuale Diskordanzhäufigkeit bei EZ beträgt danach 9,6, die bei ZZ und PZ 19 und der Diskordanzquotient 2,0. Sonstige Beobachtungen, die für erbliche Einflüsse bei der Entstehung der Röteln sprechen, scheinen nicht vorzuliegen.

Scharlach

Im Gegensatz zu den Masern erkrankt an Scharlach weniger als die Hälfte der Menschen. In der Stadt Thornshaven auf den Färöerinseln erkrankten im Jahre 1875 von der noch nichtdurchmaserten Bevölkerung 99 % an Masern, dagegen in den Jahren 1873—75 nur 38 % an Scharlach, obwohl die Krankheit dort seit 57 Jahren unbekannt war. Der Kontagionsindex beträgt nach de Rudder 0,35—0,4.

Dem Scharlach gegenüber scheint es eine unterschiedliche Rassendisposition zu geben. Nach Schütz ist die weiße Rasse besonders disponiert, während Neger, Inder, Araber und Japaner eine ausgesprochene Immunität besitzen. Allerdings wird diese Angabe bezüglich der Japaner bestritten. Auch bei der Untersuchung mit der Intracutanprobe nach Dick lassen sich Rassenunterschiede erkennen. Nach Zoeller bestand bei Anamniten eine fast völlige Unempfindlichkeit für das Dicksche Scharlachtoxin (siehe später).

Für die Mitwirkung erblicher Faktoren bei der Entstehung des Scharlach sprechen zunächst die Ergebnisse der Zwillingsforschung. In der Tabelle I bis III sind die Diskordanzquotienten positiv, sie betragen 1,2, 1,4, 1,3, und auf Gesund-Konkordante bezogen 1,5. Auch die Diskordanzdifferenzen sind ziemlich groß, sie betragen 9,0, 14,2, 12,0.

Für die Mitwirkung erblicher Faktoren bei der Entstehung des Scharlachs spricht weiter die in manchen Familien beobachtete Häufung der Erkrankung, auf deren Vorkommen unter anderen Hegler und Lenz hingewiesen haben.

Wie bei Masern ist auch bei Scharlach das seltene Vorkommen einer zweimaligen Erkrankung bei Geschwistern und anderen Verwandten beobachtet worden. Doch scheint die Zahl solcher Beobachtungen geringer zu sein als bei Masern.

Croucher beschrieb, wie bereits erwähnt, drei Geschwister, die dreimal sowohl Scharlach als auch Masern gehabt haben. Agnes Bluhm beobachtete, daß von vier Geschwistern zwei Schwestern zweimal und ein Bruder einmal Scharlach bekam, deren Mutterschwester ebenfalls als Kind zweimal Scharlach gehabt hatte. Die Stammtafel ist im Baur-Fischer-Lenz 3. Aufl., 1. Band, S. 315 veröffentlicht worden.

Weitz hat die Frage der erblichen Bedingtheit des Scharlachs durch eine Rundfrage bei den württembergischen Ärzten, die verheiratet waren und Kinder hatten, zu klären gesucht. In den Fragebögen wurde nach den Familienverhältnissen, dem eigenen Alter, der Zahl und dem Alter der Kinder und dem Vorkommen von Scharlach (außerdem von Diphtherie und Appendizitis) bei ihnen, ihren Frauen und Kindern gefragt. Von 629 Ärzten mit 1681 Kindern wurden verwertbare Antworten gegeben. Das Ergebnis geht aus der Tabelle IV hervor:

Tabelle IV

Gesundheitszustand der Eltern	Zahl der Familien	Zahl der Kinder	Zahl der kranken Kinder	Prozentzahl der kranken Kinder
Beide Eltern gesund	353	903	102	11,3
Ein Elter krank.....	223	618	100	16,1
Beide Eltern krank	53	160	52	32,5

Für das häufigere Befallensein der Kinder, die ein oder zwei ebenfalls erkrankte Eltern haben, kann nicht ein verschiedener Altersaufbau der Gruppen verantwortlich gemacht werden und auch nicht eine Ansteckung des Kindes durch die Eltern, sondern nur eine erblich bedingte Verschiedenheit der Scharlachdisposition.

Man hat auch aus dem Verhalten des Dicktests bei Eltern und Kindern eine Vererbung der Scharlachempfänglichkeit gefolgert.

Dick hat bekanntlich gefunden, daß das Scharlachgift, intracutan eingespritzt, bei manchen Individuen eine lokale Hautreaktion hervorruft. Diese Reaktion tritt bei dem Fehlen von Antikörpern auf und zeigt sich daher vor allem bei scharlachempfänglichen Individuen, während sie bei unempfänglichen negativ zu sein pflegt. So kamen z. B. nach Sparrow von 100 Scharlachfällen 97 bei vorher positiven und 3 bei vorher negativen vor, während bei Kindern unter 15 Jahren die Zahl der positiven und negativen Fälle gleich ist; und nach Toyoda erkrankten in Japan von 3495 Dick-positiven Personen binnen 20 Monaten 4,8 %, von 2670 Dick-negativen nur 0,4 %. Je stärker die Dick-Reaktion ausfiel, um so höher war dabei der Prozentsatz der Erkrankungen, der bei sehr ausgesprochener Reaktion auf 9,1 % stieg.

Hirszfeld stellte die Reaktion bei Eltern und Kindern an. 32 Kinder von Eltern, die beide positiv reagierten, hatten alle ohne Ausnahme eine positive Reaktion. Von 85 Kindern, von deren Eltern nur einer positiv reagierte, hatten 55 eine positive und 30 eine negative, und von 50 Kindern, deren Eltern beide negativ reagierten, hatten 19 eine positive und 31 eine negative Reaktion. Die positive Reaktion scheint gegenüber der negativen rezessiv zu sein.

Es besteht auch eine erblich bedingte Neigung zu Scharlachnephritis (s. S. 136). Auch bei der Neigung zu Lymphadenitis und Otitis nach Scharlach sind erbliche Einflüsse mit im Spiele. Bei Untersuchung des Auftretens gleicher Scharlachkomplikationen bei Geschwistern fand de Rudder, daß Lymphadenitis bei 86,44 % beobachtet wurden, während nach Zufallserwartung 67,01 % erkrankt sein sollten, und daß an Otitis 86,44 % erkrankten, während es nach Zufallserwartung 70,23 % hätten sein sollen.

Nach Czerny sind die exsudativ-lymphatisch-pastösen Kinder der Infektionsgefahr besonders stark ausgesetzt und erkranken an der malignen Form. In dieser Annahme liegt die Anerkennung eines erblichen Faktors für Entstehung und Ausbildung des Scharlach, da an der Ausprägung des exudativ-lymphatischen Habitus erbliche Faktoren stark beteiligt sind (s. S. 278 ff.). Man wird in dieser Konstitutionsanomalie allerdings nicht die einzige und auch nicht die wichtigste Ursache der Unterschiede der Disposition sehen dürfen.

Schrifttum: Croucher, zit. bei Salzmann, Z. f. Kinderheilk. Bd. 24, 1920, S. 205.
Czerny, zit. bei Hottinger und Schlossmann, Pfaundlers Handbuch der Kinderheilk. Bd. 2, 4. Aufl., S. 105.
Hegler, Jochmann-Hegler: Lehrbuch der Infektionskrankheiten. 2. Aufl. 1924.
Hirszfeld, zit. bei v. Verschuer: Erbpathologie. Dresden u. Leipzig 1924, S. 111.
Lenz: Baur-Fischer-Lenz, 3. Aufl., Bd. 1, S. 315.
De Rudder: Mon. Schrift Kinderheilk., Bd. 62, 180. 1934.
Schütz: Verhandlungen d. deutsch-russ. Scharlachkongresses, Königsberg 1928.
Sparrow, zit. Friedemann und Elkeles: Neue Deutsche Klinik. Bd. 9, S. 531.
Toyoda, zit. Friedemann und Elkeles.
Weitz: Der Erbarzt. 1936. Nr. 1, S. 8.
Zoeller: Cpt. rend. des séanc. de la soc. de biol. 1924, Bd. 91, S. 1315.

Windpocken

Bei der Entstehung der Windpocken darf nach der Zwillingsforschung ein erblicher Faktor angenommen werden. Der Diskordanzquotient beträgt nach Tabelle I 1,5, nach Tabelle III links 1,4. Die Diskordanzdifferenz ist dabei mit 3 (Tabelle I) und 5,8 (Tabelle III links) auffällig niedrig. Danach ist bei Varizellen die vorhandene Resistenz von erblichen Einflüssen deutlich abhängig bei großer allgemeiner Empfänglichkeit.

Sonstige Beobachtungen, die für Erblichkeit bei den Windpocken sprechen, scheinen nicht vorzuliegen.

Diphtherie

Von denjenigen, die auf ihren Mandeln Diphtheriebazillen beherbergen, bekommt nur ein Teil Diphtherie. Das kann an einer Verschiedenheit der Virulenz der Erreger liegen. Der im Verkehr mit einem Di-Kranken oder einem Di-Rekonvaleszenten erworbene Erreger ist im Durchschnitt beträchtlich virulenter als der Bazillus, der von einem der vielen Bazillenträger stammt, die nichts von einer Berührung mit Diphtheriekranken wissen.

Das Nichterkranken kann aber auch durch eine mangelnde oder verringerte Disposition für Diphtherie verursacht sein. Diese Annahme legen zunächst die Zwillingsuntersuchungen nahe. In unseren Tabellen I bis III betragen die Werte für den Diskordanzquotienten 1,2, 1,1, 1,1 und die für die Diskordanzdifferenzen 10, 7, 6. Der aus dem Verhältnis der diskordant und konkordant Nichtkranken errechnete Diskordanzquotient (Tabelle III rechts) betrug 1,2.

Für die Bedeutung der Erblichkeit bei Diphtherie sprechen weiter Tierversuche. Am Meerschweinchen konnte Prigge einen deutlichen Einfluß von Erbfaktoren auf die Fähigkeit der Antitoxinbildung feststellen. Während bei beliebigen Meerschweinchen, die zur Erreichung eines bestimmten Immuntiters notwendigen Antigendosen zwischen 1 und 32 000 schwankten, war die entsprechende Variationsbreite bei Inzuchtstämmen viel geringer und lag bei einem Stamm nur zwischen 1 und 25.

Erbliche Unterschiede der Antitoxinbildung beim Meerschweinchen fanden auch von Ubisch und do Amaral sowie Inga Scheibel. Das gewöhnliche Meerschweinchen (Cavia porcellus) bildet nach von Ubisch und do Amaral auf die gleiche Toxindosis mehr Di-Antitoxine als das wilde Meerschweinchen (Cavia rufescens); und Inga Scheibel konnte durch Züchtung Meerschweinchenstämme gewinnen, die auf die gleiche Toxinmenge zum Teil sehr viel, zum Teil sehr wenig Antitoxine bildeten. Dagegen ließen sich beim Meerschweinchen keine erblichen Resistenzunterschiede gegenüber dem Diphtheriegift nachweisen. Nichtimmunisierte Tiere erlagen nach von Ubisch und do Amaral der gleichen Diphtherietoxindosis, einerlei, ob es sich um Cavia porcellus oder um Cavia rufescenz handelte; Prigge und von Verschuer gelang es nicht, durch selektive Züchtung der Verwandten von Meerschweinchen, die auf eine tödliche Dosis von Di-Toxin relativ lange resp. relativ kurze Zeit lebten, Stämme mit verschiedener Giftempfindlichkeit zu züchten.

Bühler hat EZ und ZZ auf ihre Di-Antitoxinmengen untersucht. Er fand keine Unterschiede, wie man nach den experimentellen Ergebnissen von Prigge, von Ubisch und do Amaral sowie Inga Scheibel hätte erwarten können. Doch hält Bühler die Frage nicht für endgültig gelöst.

Auch darf Antitoxintiter und Immunität nicht gleichgesetzt werden, da nach de Rudder zelluläre Immunität als potentielle Tätigkeit bei fehlendem Blutantitoxin vorhanden sein kann.

Für das Bestehen einer familiären Disposition sprechen Beobachtungen, nach denen bei gleicher Exposition nur Angehörige bestimmter Familien erkranken oder auffällig viele Mitglieder gewisser Familien oft lange nacheinander und an verschiedenen Orten sich die Erkrankung zuziehen. Von älteren Beobachtern erwähne ich Eigenbrodt und Spirig.

Eigenbrodt teilt mit, daß im Jahre 1878 in Darmstadt kurz hintereinander fünf von sechs Kindern des Großherzogs von Hessen, der Großherzog selbst und seine Gemahlin an Diphtherie erkrankt seien, und daß ein Jahr später ein Vetter der Kinder in Berlin an dem gleichen Leiden gestorben sei. Von dem gesamten Personal und den Pflegerinnen sei niemand erkrankt. Er macht für diese Epidemie eine Familiendisposition verantwortlich und belegt seine Anschauung mit zahlreichen Beobachtungen, die von anderen Autoren (Mackenzie, Jacobi, Wagner, Almquist, Bondet, Bretonneau, Millet, Revillod) gemacht und in seinem Sinne gedeutet worden sind. Von den vier zuletzt erwähnten Autoren wurde auch eine besondere Familiendisposition für den Croup angenommen. Auch das Kind, an dem im Jahre 1825 von Bretonneau die erste Tracheotomie ausgeführt worden ist, hatte diese Disposition. Es handelte sich um das vierjährige Töchterchen des Grafen Pusegur, der bereits im Jahre 1818 zwei Kinder an Croup verloren hatte.

Spirig machte in einem abgeschlossenen Gebirgstal der Schweiz bei 14 Familien, in denen während einer Diphtherieepidemie mehrere Kinder erkrankt waren, und bei zehn vom Lehrer ausgesuchten, besonders kinderreichen Familien, in denen alle Kinder gesund geblieben waren, Erhebungen über das Vorkommen der gleichen Erkrankung bei Eltern, Großeltern, Onkeln, Tanten, Neffen und Nichten während früherer Epidemien. Bei den Verwandten der erkrankten Kinder fand sich eine Erkrankungsziffer von 10 % und eine Letalität von 5 %, bei den Verwandten der gesund gebliebenen Kinder eine Erkrankungsziffer von ungefähr 2 % mit keinem einzigen Todesfall.

Pfaundler und Zoelch erwähnen folgende Beobachtung: Ein 13jähriges Mädchen starb trotz Schutzimpfung, und zwar ¾ Jahr danach an schwerer Diphtherie. Beide Eltern hatten nur 0,01 bis 0,02 Antitoxineinheiten im Blut (pro ccm Serum). Des Vaters Bruder erkrankte mit 24 Jahren an schwerer Diphtherie. Die älteste Schwester hatte mit 6½ Jahren eine Diphtherie mit nachfolgender ziemlich schwerer Lähmung und wurde ein Jahr später, als sie wegen schwerer septischer Diphtherie im Krankenhaus aufgenommen wurde, nahezu antitoxinfrei gefunden. Das zweite der Geschwister hatte ebenfalls höchstwahrscheinlich gleichzeitig mit dem ersten eine unerkannte Diphtherie mit nachfolgendem Herzschaden durchgemacht und wurde ein Jahr darauf, trotz inzwischen stattgefundener Serumbehandlung, nahezu antitoxinfrei gefunden.

Die Autoren bezeichnen diese Beobachtung als Beweis einer habituellen oder konstitutionellen (mitunter familiären) Feiunfähigkeit gegenüber der Diphtherie und stellen sich diese als einen Leistungsmangel, ihre materielle Grundlage aber als eine Art Mißbildung vor.

Über familiäre Häufung der Diphtherie haben noch mehrere andere Autoren berichtet, so Moggi, Holl und Voigt. Sie alle machen eine erbliche Resistenzschwäche dafür verantwortlich.

Erwähnenswert sind noch die Untersuchungen von Hirszfeld über das erbliche Verhalten des Schick-Testes, einer örtlichen Reaktion, die auf intracutane Einspritzung diphtherietoxinhaltigen Serums erfolgt und eine Disposition für Diphtherie anzeigt, ähnlich wie der Dicktest für Scharlach.

Unter 15 Kindern, deren beide Eltern positiv waren, waren 14 positiv und 1 negativ; unter 64 Kindern, deren einer Elter positiv war, waren 36 positiv und 28 negativ; von 228 Kindern, deren beide Eltern negativ waren, waren 67 positiv und 161 negativ. Falls einer der Eltern empfindlich und einer unempfindlich war, so waren angeblich Kinder mit der Blutgruppe des empfindlichen Elters immer empfindlich, die mit der Blutgruppe des unempfindlichen Elters meistens unempfindlich, manchmal aber empfindlich. Dabei ließ sich aber nicht feststellen, daß die Empfindlichkeit eine Korrelation mit irgendeiner speziellen Blutgruppe hatte.

Wie für den Scharlach (s. S. 15), habe ich auch für die Diphtherie die Frage der erblichen Bedingtheit durch die Rundfrage bei Württemberger Ärzten zu klären gesucht. Es liefen Antworten von 618 Ärzten mit 1688 Kindern ein, die von dem Doktoranden Schmidt bearbeitet wurden. (Die Zahlen der bearbeiteten Fragebögen für Scharlach und Diphtherie stimmen nicht völlig überein, da einzelne Antworten nicht lesbar waren und deshalb einige Fragebögen nur für Scharlach und einige nur für Diphtherie verwertet wurden.) Das Ergebnis der Rundfrage geht aus Tabelle V hervor.

Tabelle V

Gesundheitszustand der Eltern	Zahl der Familien	Zahl der Kinder	Zahl der kranken Kinder	Prozentzahl der kranken Kinder
Beide Eltern gesund	345	954	81	8,49
Ein Elter krank.....	224	586	90	15,4
Beide Eltern krank	49	148	29	19,59

Die Ursache des Unterschiedes der Krankheitshäufigkeit in den einzelnen Gruppen kann ebensowenig wie beim Scharlach durch Ansteckung erklärt werden. Nur dreimal erkrankte eins der Eltern gleichzeitig mit dem Kind. Ihm liegt auch keine Verschiedenheit des Altersaufbaus bei Eltern oder Kindern bei den verschiedenen Gruppen zugrunde. Der Unterschied kann nur durch eine erbliche Verschiedenheit der Immunität gegenüber der Diphtherie bedingt sein.

Schrifttum: Eigenbrodt: Vierteljahrsschr. f. öffentl. Ges. Bd. 25, 1893, S. 517.
H. Hirszfeld, L. Hirszfeld und Brokmann: Klin. Wo., 1924, S. 1309.
Holl: Mon. Kinderheilk. Bd. 60, 264, 1934.
Moggi: Riv. Clin. pediatr. 31, 1055, 1933.
Pfaundler und Zoelch: Klin. Wo. 1928, S. 577.
Prigge: Z. Hyg. 119, 1937. 186.
Prigge und v. Verschuer: Der Erbarzt. Bd. 11, 1934, S. 157.
Scheibel, Inga: Acta patholog. Vol. XX, 3, S. 464.
Spirig: Korresp. Bl. f. Schweizer Ärzte. 1913, Bd. 43, S. 1559.
v. Ubisch und do Amaral: Genetica, Ndld. Tschr. v. Erfelijksheide an Afstammingsleer. T. 20. 1938.
Voigt: Klin. Wo. 1936, 1, S. 665.
Weitz: Der Erbarzt, 1936, Nr. 1, S. 8.

Keuchhusten

Die Zwillingsforschung ergibt einen recht großen Diskordanzquotienten beim Keuchhusten. Er beträgt in den Tabellen I, II und III 3,3, 2,1, 4,8 und bezogen auf das Verhältnis von Diskordanten zu konkordant Gesunden 5,3 (s. Tabelle III rechts). Die Diskordanzdifferenz ist dagegen niedrig in den Tabellen I bis III 5,2, 4,4, 12,0.

Ähnlich wie bei Windpocken ist danach bei großer allgemeiner Empfänglichkeit die vorhandene Resistenz von erblichen Faktoren stark abhängig.

Über Familienforschungen, aus denen über die Erblichkeit beim Keuchhusten Schlüsse zu ziehen wären, ist mir nichts bekannt geworden.

Parotitis epidemica

Die Zwillingsforschung zeigt für Parotitis in unsern Tabellen I und II Diskordanzquotienten von 1,2 und 2,7, was für das Vorhandensein einer erblichen Komponente bei der Entstehung der Krankheit spricht.

Beobachtungen über auffällige Häufung der Krankheit in gewissen Familien scheinen bisher nicht vorzuliegen.

Von Paddock ist bei einer Mumpsepidemie das konkordante Auftreten einer ziemlich seltenen Komplikation, einer leichten Meningitis bei fünfjährigen EZ beschrieben worden. Einer der Zwillinge erkrankte, nachdem Schwester und Schulkameraden vorher Parotitis gehabt hatten, an einer Meningitis, die nach zwei Lumbalpunktionen ausheilte. Während der Rekonvalenscenz erkrankte eine andere Schwester an Parotitis, und nach drei Wochen der zweite Zwilling unter den gleichen meningitischen Erscheinungen, die der erste gehabt hatte. Bei beiden Zwillingen fehlten Krankheitssymptome von seiten der Speicheldrüse. Nach der Erkrankung des Bruders bekam noch eine dritte Schwester typischen Mumps. Daß die Erkrankung bei dem Zwillingspaar die Speicheldrüsen verschonte und die Meningen befiel, hängt wahrscheinlich von erblichen Faktoren ab.

Schrifttum: Paddock: Americ. journ. Di Children 44, 1932.

Spinale Kinderlähmung

Die Poliomyelitis oder spinale Kinderlähmung ist eine Viruskrankheit mit sehr geringem Kontagionsindex. Die typische mit Lähmungen einhergehende Krankheit tritt nach de Rudder nur bei jedem 500. bis 1000. Kinde auf.

Einige Wochen nach der Erkrankung findet man im Blutserum Stoffe, die das Virus neutralisieren. Dieselben Stoffe findet man aber auch bei vielen Gesunden, von denen nicht bekannt ist, daß sie irgendwelche Berührung mit Kranken gehabt haben, bei Erwachsenen in etwa 75 %.

Man hat ferner festgestellt, daß vor allem in Epidemiezeiten in der Umgebung der Kranken nicht nur viele gesunde Krankheitsüberträger waren, sondern daß auch bei vielen, vor allem jugendlichen Personen, uncharakteristische Krankheitserscheinungen, wie Katarrhe der oberen Luftwege oder des Magen-Darmkanals auftreten und daß manche vorübergehend mehr oder weniger ausgesprochene neurologische Krankheitssymptome wie Reflexdifferenzen, Herabsetzung der Muskelkraft, Gangunsicherheit zeigten (Camerer und Joppich). Die Liquoruntersuchung ergab bei diesen Leichtkranken und bei kerngesunden Umgebungspersonen recht häufig entzündliche Veränderungen im Liquor (Kiebler, Camerer und Joppich).

Diese Befunde haben zu der Ansicht geführt, daß die meisten Menschen entweder an Poliomyelitis erkranken, darunter nur wenige mit klassischen Lähmungen oder

mit meningitischen Symptomen, oder daß bei ihnen eine Immunisierung gegen die Infektion durch stille Feiung stattfindet.

Gewisse Tatsachen sprechen dafür, daß das Auftreten der mit Lähmungen oder Meningitis einhergehenden Form der Erkrankung von erblichen Einflüssen abhängt.

Man hat die klassische mit Lähmungen einhergehende Form nicht selten in familiärer Häufung, vor allem bei mehreren Geschwistern, beobachtet, was bei der Seltenheit, mit der es zur Lähmung kommt, nur schwer als Auswirkung einer gemeinsamen Infektion erklärt werden kann.

Ich erwähne folgende Beobachtungen:

Larinder-Freemann-Frost sahen unter 8709 Fällen 785 geschwisterliche in 378 Familien, Dubois unter 654 Fällen 80 geschwisterliche in 36 Familien, Stiefler unter 476 Fällen 64 geschwisterliche in 25 Familien, Camerer in der Kölner Epidemie von 1938 unter 476 Fällen 57 geschwisterliche in 26 Familien (alle Autoren zitiert bei Camerer). In den 26 Familien der Kölner Epidemie waren 23mal 2 Geschwister, 2mal 3, 1mal 4 Geschwister erkrankt. Außerdem waren noch 13 kranke Kinder entfernterer Verwandtschaft (Vettern und Basen 1. und 2. Grades) in die Klinik aufgenommen worden. Mit den eben erwähnten 4 kranken Geschwistern waren gleichzeitig die Mutter und ein Vetter erkrankt.

Besonders bemerkenswert sind Beobachtungen, nach denen die Erkrankungen in einer Familie in verschiedenen Epidemien und in verschiedenen Generationen auftraten. Solche Beobachtungen liegen vor von Wickman, Heubner, Bossert, Stewart, Boul, Crouch, Dubois, Aycocks, Camerer und Pette. Vor allem Camerers Feststellungen sind bedeutungsvoll. In 315 Fällen konnten genaue Sippentafeln aufgestellt und eingehende Anamnesen erhoben werden. 25mal (d. h. in 7,9 %) war schon früher ein mit Lähmungen einhergehender Fall von Poliomyelitis in der Familie vorgekommen, und zwar 5mal bei Geschwistern, 4mal bei einem der Eltern, 5mal bei Onkel und Tante, 4mal bei Vetter oder Base, 8mal bei sonstigen Verwandten.

Camerer hat an seinem Material auch die Angabe Hofmeiers bestätigt gefunden, daß Poliomyelitis besonders häufig mit der von ihm so genannten Neurallergie korrelliert sei. Als Manifestationen der Neurallergie nennt Hofmeier: Spasmophilie, Enuresis, Onanie, Pavor nocturnus, Tics, Sprachstörungen, Neuroseformen, Hysterie, wahrscheinlich auch Pylorospasmus, Hyperacidität, chronische Obstipation u. a.

Von solchen neurallergischen Erscheinungen fanden sich in den Familien von 85 Poliomyelitisfällen und 85 Kontrollfällen Geistes- und Nervenkrankheiten 25mal und 14mal, Nervosität und Neuropathie 65mal und 40mal, Meningitis und Krämpfe 35mal und 19mal, Hyperaciditätsbeschwerden 40mal und 24mal.

Camerer berichtet auch über das Verhalten der Krankheit bei Zwillingen, von denen er selbst 1mal EZ und 5mal ZZ und PZ beobachtete. Unter 14 EZ bestand 11mal Diskordanz, d. h. in 78,6 % unter 19 zweieiigen Zwillingen (9 ZZ + 10 PZ) stets Diskordanz. Bei den konkordanten EZ war einmal die Ähnlichkeit im Krankheitsbild und Verlauf sehr groß.

Auch sonst wurde gelegentlich ein auffällig ähnliches Krankheitsbild beobachtet.

So sah Camerer im Abstand von mehreren Jahren das an sich seltene Auftreten einer rechtsseitigen Facialislähmung bei zwei Geschwistern, und Pette beschreibt bei Mutter und Tochter in fast photographischer Treue wiederkehrende verhältnismäßig

leichte Lähmungen im Bereich der Schulter und Oberschenkelmuskulatur, und bei Vater und Tochter eine auffällige Übereinstimmung im Verteilungstyp der Lähmungen, wobei allerdings der Prozeß beim Vater schwerer als bei der Tochter war.

Schrifttum: Kleinschmidt: Übertragbare Kinderlähmung. Leipzig, Hirzel 1939, dort Beiträge von Camerer und Camerer u. Joppich (dort weitere Literatur).
Pette: Die akut entz. Erkrank. des Nervensyst. Leipzig, Thieme 1942.

Erysipel

Diejenigen, die einmal Erysipel gehabt haben, bekommen die Krankheit nicht ganz selten wieder, zuweilen viele Male. Wahrscheinlich bleiben bei ihnen einzelne, meist nur abgeschwächte Erreger in der erkrankt gewesenen Haut zurück, die nach Vermehrung und Virulenzzunahme ein neues Erysipel verursachen. Häufige Rezidive können elephantiastische Veränderungen der Haut erzeugen, die durch chronische Entzündungsprozesse in den Lymphwegen bedingt sind und ihrerseits die Disposition zu Rezidiven verstärken.

Von einigen Autoren wird angenommen, daß außer dieser erworbenen Disposition auch erbliche Faktoren zur Entstehung der Krankheit beitragen, so von Lenhartz, der sich auf eine entsprechende Beobachtung von Roger und auf eine Mitteilung von Schwalbe bezieht, wonach in drei Generationen einer Familie habituelles Erysipel vorkam.

Im ganzen scheint mir die Rolle der Erblichkeit beim Erysipel gering zu sein.

Schrifttum: Lenhartz: Nothnagels spez. Path. u. Ther. 111, Bd. 2.

Lepra

Von hereditärer Lepra wird vor allem in der älteren Literatur oft gesprochen. Es wurde darunter meistens, wie bei der „hereditären" Syphilis, eine germinative oder intrauterine Infektion verstanden. Ihr Vorkommen ist sehr selten und wird von einigen Autoren ganz abgestritten.

Die Frage, ob eine erbliche Disposition für Lepra angenommen werden muß, wird von manchen entschieden bejaht. Steiniger, der zu ihnen gehört, hat vor einigen Jahren in einem Übersichtsreferat diese Ansicht zu begründen versucht.

Es ist eine alte Erfahrung, daß die Lepra familiär gehäuft vorkommt. Das gilt zunächst für jene Länder, die als endemiefrei anzusehen sind. Darüber berichtet Zambaco aus Konstantinopel, Balvey Bas aus Katalonien, Hirschberg aus dem Baltikum, Aycock aus verschiedenen Teilen Nordamerikas, wo nur bestimmte Gruppen, oft Einwanderer aus bestimmten Ländern, erkranken. Auch in Endemiegegenden findet sich familiäre Häufung auffallend oft.

Aus diesen Tatsachen und der weiteren, daß die Ehepartner der Befallenen nur in der Minderzahl (nach Lewandowsky in 11 %) das Leiden bekommen, wird geschlossen, daß außer Infektionen auch eine erbliche Disposition für die Entstehung der Krankheit nötig sei.

Hierzu ist folgendes zu bemerken:

Über den Infektionsmodus ist bisher nichts Sicheres bekannt. Die Inkubationszeit ist außerordentlich lang, im allgemeinen mehrere Jahre. In einzelnen Fällen sind

von zuverlässigen Autoren Zeiträume von 18, ja von 32 Jahren von der Infektion bis zum Auftreten der ersten manifesten Krankheitserscheinungen angegeben worden.

Einige Autoren glauben auch, daß vor der eigentlichen Inkubationsperiode, d. h. der Zeit, in der sich die eingedrungenen Bakterien vermehren, ohne klinische Erscheinungen zu machen, noch eine Latenzperiode angenommen werden müsse, in der der Leprabazillus gänzlich inaktiv am Invasionsort liegen soll (s. bei Lewandowsky).

Die Ansteckungsfähigkeit ist bei jugendlichen Personen am größten und beginnt nach dem 20. Lebensjahr abzunehmen. Für das Zustandekommen der Infektion ist ein intimes Zusammenleben mit der erkrankten Person erforderlich, wobei Schmutz, Elend und ungünstige hygienische Umgebung die Verbreitung der Krankheit begünstigen (Lewandowsky). Kinder und am meisten die im frühjugendlichen Alter befindlichen sind durch das Zusammenleben mit einem erkrankten Elter ganz besonders gefährdet. Vielleicht ist das die Ursache, weshalb Elter und Kind so oft nacheinander erkranken, und vielleicht hat das häufige Gesundbleiben der Ehepartner der Leprösen seinen Grund nicht in dem Fehlen einer Familiendisposition, sondern in dem einer Altersdisposition.

Man wird m. E. aus dem häufigen familiären Vorkommen der Lepra nicht auf das Vorhandensein einer erblichen Disposition für die Krankheit schließen müssen, wird allerdings die Möglichkeit ihres Bestehens auch nicht ausschließen können.

Sicher spielt aber bei der Ausbildung der Krankheitssymptome die Erblichkeit eine Rolle, wie zahlreiche von Steiniger aus der Literatur gesammelte Erfahrungen zeigen, wonach bei Mitgliedern derselben Familie das Krankheitsbild außerordentlich ähnlich sein kann. Ich nenne einige Beispiele:

Tisseuil stellte bei neukaledonischen Leprösen fest, daß jede Familie sozusagen ihre eigentümliche Form der Lepra hat. Keil sah eine Familie, in der 4 von 7 Geschwistern und der Sohn einer Base dieser Geschwister genau übereinstimmende Krankheitssymptome einer Nervenlepra hatten. Jordan beschrieb bei Vater und Sohn eine Depigmentierung der Haut an der gleichen Stelle mit fast identischer Sensibilitätsstörung, Keil ein verschiedengeschlechtliches Zwillingspaar, dessen beide Partner gleichzeitig außerordentlich ähnliche Muskelatrophien an den Händen, teilweise Mutilationen an den Endphalangen und Kontrakturstellung der Finger bekamen. Montgomery beobachtete 4 Kinder in einer Familie, die 1886 eine anästhetische Lepra zeigten und bei denen 1895 eine spontane Heilung der Krankheit eingetreten war.

Schrifttum: Steiniger: Zeitschrift für menschl. Vererb. u. Konst.-Lehre. Bd. 25, S. 245 (dort weitere Literatur).

Pocken, Typhus, Fleckfieber, Ruhr, Cholera, Meningitis epidemica, Encephalitis und andere zum Teil seltene Infektionen sind Krankheiten, über deren Abhängigkeit von erblichen Einflüssen bisher nichts Sicheres bekannt ist. Es ist trotzdem wahrscheinlich, daß solche Einflüsse bei ihnen vorhanden und bei einigen vielleicht von recht großer Bedeutung sind.

Tuberkulose

Die große Mehrzahl der in den Kulturländern lebenden Menschen erleidet irgendwann eine Infektion mit dem Tuberkelbazillus, aber nur ein Teil bekommt Krankheitssymptome. Ob die Infektion zur Krankheit führt, ist abhängig von der Stärke der Infektion und der Widerstandsfähigkeit des Infizierten. Die Bedeutung der In-

fektion braucht kaum belegt zu werden. Es sei nur erwähnt, daß im Material von Ickert und Benze das Risiko eines Ehepartners, tuberkulös zu werden, 22 % betrug, wenn der andere Ehepartner schon vor der Ehe tuberkulös war, was etwa dem Vierfachen der Erkrankungswahrscheinlichkeit entspricht, die er bei gesundem Ehepartner gehabt hätte.

Die Bedeutung einer mangelhaften Widerstandsfähigkeit hat unwiderleglich der zweite Weltkrieg gezeigt, nach dessen Beendigung es in Deutschland unter dem Einfluß des Hungers, der Kleider-, Kohlen- und Wohnungsnot zu einer vorher nicht für möglich gehaltenen Zunahme der Tuberkulosehäufigkeit und -sterblichkeit gekommen ist.

Die Widerstandsfähigkeit gegenüber der Tuberkulose ist nun aber nicht nur von äußeren, sondern auch von erblichen Faktoren abhängig. Dafür sprechen zunächst die Erfahrungen der Lebensversicherungsgesellschaften. In Lebensversicherungen werden im allgemeinen nur solche Personen aufgenommen, bei denen sich bei ärztlicher Untersuchung nichts von Tuberkulose findet. Die meisten sind erwachsen, haben ihren eigenen Haushalt und leben nicht mehr in den Familien, denen sie entstammen, haben also kaum Gelegenheit, sich in ihnen zu infizieren. Trotzdem ist die Tuberkulosesterblichkeit unter den mit Tuberkulose belasteten Versicherten viel größer als unter den unbelasteten. Von den Todesfällen der Washington Life Ins. Comp. entfielen auf Tuberkulose bei 100 Personen mit erblicher Belastung im Durchschnitt 28, ohne erbliche Belastung 15. Bei den Versicherten der Gothaer Lebensversicherung waren die entsprechenden Zahlen von 1829 bis 1878 23,7 und 11,6. In dieselbe Richtung weisen Untersuchungen Weinbergs, welcher fand, daß die Tuberkulosesterblichkeit der Geschwister tuberkulöser Erwachsener um 168 bis 180 % höher lag als die ihrer zum Vergleich gewählten Schwäger und Schwägerinnen, wobei der Unterschied in der am besten gestellten Klasse, die äußeren Schädigungen weniger ausgesetzt war, mit 204 % viel höher war als bei der wirtschaftlich schlechter gestellten Klasse mit 135 %.

Mehrere Autoren haben die Prozentzahl derjenigen Tuberkulösen miteinander verglichen, die aus Ehen zwischen zwei kranken Eltern, einem kranken und einem gesunden Elter und zwei gesunden Eltern stammen. Die Zahl der kranken Kinder war bei einem tuberkulösen Elter im Material von Govaerts 2,3mal, von Pearl 1,6mal, von Ickert und Benze 4,3mal, von Geissler 7mal, bei Tuberkulose beider Eltern im Material von Govaerts 4mal, von Pearl 4,3mal, von Ickert und Benze 7,4mal, von Geissler 14mal größer als bei Gesundheit der Eltern.

Dabei war der Prozentsatz bei Krankheit eines Elters im Material von Govaerts und Pearl (Ickert und Benze sowie Geissler machen darüber keine Mitteilung) bei krankem Vater größer als bei kranker Mutter, während es wohl umgekehrt gewesen wäre, wenn die Zunahme der Krankheit der Kinder bei zunehmender Belastung der Eltern vor allem durch Exposition zu erklären wäre. Allerdings mag sich bei Erkrankung des Vaters ungünstig auswirken, daß dabei vielfach die Familie in größere Not gerät.

Daß gleiche Exposition bei verschiedener Belastung sich verschieden auswirkt, geht auch aus einer Beobachtung von Ickert und Benze hervor, wonach von den 10 unbelasteten Schulkindern eines offen tuberkulösen Lehrers keins, von 26 belasteten 8, das sind 30,7 %, an Tuberkulose erkrankten.

Für eine erbliche Bedingtheit der Tuberkulose sprechen weiter Sippenforschungen, wie sie von Riffel, S. P. Rietema, Doyer, Münter, C. L. Alons, Ritter, Ickert und Benze, Geissler, Berghaus gemacht worden sind. Dabei hat sich zweierlei immer wieder ergeben. Es gibt Familien, in welchen es bei anscheinend starker Exposition nicht zur Erkrankung kommt, und man trifft immer wieder Angehörige tuberkulöser Familien, die frühzeitig aus dem Elternhaus entfernt wurden, viele Jahre hindurch völlig gesund waren, unter günstigsten Bedingungen lebten und trotzdem schließlich ihre Tuberkulose bekamen.

Jeder erfahrene Arzt kennt Beispiele der unheilvollen Wirkung der Familiendisposition, wie sie Kutschera schildert: „Mir sind in den Jahren 1870—78 alle Geschwister im Alter von 17 bis 24 Jahren an Tuberkulose erkrankt, 3 davon gestorben und die letzte Schwester von schwerer Erkrankung genesen, nachdem sie aus dem verseuchten Haus entfernt worden war. 3 jugendliche Verwandte eines anderen Familienzweiges haben in diesen Jahren in demselben Haushalt gewohnt, sind aber trotz der täglichen schweren Infektion und trotz der Pubertät während 9 Jahren nicht einmal an einer geringfügigen Erkrankung erkrankt. Ich selbst bin dem Schicksal meiner Geschwister entgangen, weil ich rechtzeitig aus dem verseuchten Haus entfernt und an einem anderen Ort untergebracht worden bin. Ich bin erst 12 Jahre später erkrankt und genesen."

Auch eine von Nägeli gemachte Beobachtung sei hier als besonders eindrucksvoll erwähnt:

Vater und Mutter waren in ihrem Leben nie nachweisbar krank, wurden älter als 80 Jahre und zeigten bei genauer Untersuchung keine Lungenveränderung. Von den 13 Kindern sind im Laufe vieler Jahre 12 gestorben, alle an Lungentuberkulose, zuerst die jüngeren Geschwister, meist mit 20 Jahren, dann lange Zeit später, nachdem sie viele Jahre weit entfernt von der Heimat verheiratet gewesen waren, auch die älteren, die früher nie krank gewesen waren. Nur der älteste Sohn, der im Elternhaus blieb, erkrankte nie nachweisbar. Alle Untersuchungen über eine Infektionsquelle dieser Familie brachten kein greifbares Ergebnis. Dagegen zeigte sich, daß beide Eltern in der Aszendenz schwer mit Tuberkulose belastet waren. Bei der ausgezeichneten sozialen Lage der Kinder geschah nach dem Hinsterben der ersten Kinder alles, um die noch lebenden zu retten. Es war völlig ergebnislos.

Solchen und zahlreichen anderen ähnlichen Erfahrungen gegenüber ist geltend gemacht worden, daß auch gemeinsame Infektion familiäre Häufung der Tuberkulose bedingen könne und daß diese deshalb kaum je sicher auszuschließen sei, weil ihre Folgen oft erst viele Jahre später in Erscheinung träten.

Ein richtiger Kern steckt hinter diesen Erwägungen, aber die Zwillingsforschung zeigt, daß gemeinsame Exposition nicht allein das Vorkommen familiärer Häufung klären kann, sondern daß auch erbliche Faktoren dafür verantwortlich gemacht werden müssen.

Die Zwillingsforschung der Tuberkulose ist vor allem mit den Namen v. Verschuer und Diehl verknüpft, deren Ergebnisse ich zunächst summarisch bringe.

Die Autoren unterscheiden eine Tuberkulose 1. und 2. Ordnung. Unter Tuberkulose 1. Ordnung verstehen sie einen fortschreitenden spezifischen Prozeß oder Herde, die nicht zur Primärperiode gehören; unter Tuberkulose 2. Ordnung den abgeheilten Primärkomplex oder isolierte Drüsenkalkherde im Bereich der Bronchialdrüsen.

Diehl und v. Verschuer fanden nun Tuberkulose 1. und 2. Ordnung bei 80 EZ 28mal (d. h. in 35 %) und bei 125 ZZ und PZ 94mal (d. h. in 75 %) dis-

kordant, Tuberkulose 1. Ordnung sahen sie bei 62 EZ 27mal (d. h. in 39 %) und bei 116 ZZ und PZ 91mal (d. h. in 78 %) diskordant.

Wenn sie nur die Fälle ihres Materials berücksichtigten, die nach eigenem Urteil als völlig auslesefrei zu betrachten sind — es waren 153 —, so sahen sie Diskordanz von Tuberkulose 1. und 2. Ordnung bei 45 EZ 14mal (d. h. in 31 %) und bei 108 ZZ und PZ 81mal (d. h. in 75 %) und bei Tuberkulose 1. Ordnung bei 35 EZ 14mal (d. h. in 40 %) und bei 99 ZZ und PZ 78mal (d. h. in 79 %).

Wenn nur die Paare gezählt wurden, die ein ausgesprochen konkordantes oder ein ausgesprochen diskordantes Tuberkuloseverhalten zeigten, so kommen bei eineiigen Zwillingen auf 1 Paar mit ausgesprochen diskordantem Verhalten 9 Paare mit ausgesprochen konkordantem und umgekehrt bei erbverschiedenen Zwillingen auf 1 Paar mit ausgesprochen konkordantem Tuberkuloseverhalten 41 Paare mit ausgesprochen diskordantem.

Aus der ersten Veröffentlichung Diehls und v. Verschuers, die nur einen Teil des Gesamtmaterials enthält, erwähne ich noch, daß von 10 Zwillingspaaren, die ein gleiches tuberkuloses Verhalten bei verschiedener Umwelt zeigten, 9 eineiig und 1 zweieiig waren, und daß von 25 Zwillingspaaren, die bei gleicher Umwelt ein verschiedenes Tuberkuloseverhalten zeigten, 7 eineiig und 18 zweieiig waren.

Andere Autoren haben die gefundenen Resultate bestätigt. So fanden Uehlinger und Künsch am Schweizer Material bei 12 EZ 7mal (in 58 %) und bei 34 ZZ und PZ 32mal (in 94 %) Diskordanz. (Über andere Zwillingsarbeiten über Tuberkulose siehe bei Diehl).

Auf manche Einzelheiten der Ergebnisse der Zwillingsforschung wird noch zurückzukommen sein.

Wenn wir zur Familienforschung zurückkehren, so sprechen folgende Erfahrungen für die Mitwirkung erblicher Faktoren bei der Entstehung der Tuberkulose:

1. In der Lunge zeigt die Krankheit in den befallenen Familien häufig den gleichen Sitz.
2. Auch die Tuberkulose anderer Organe als der Lunge wird nicht selten familiär gefunden.
3. Jede der beiden verschiedenen Typen pathogenetischen Geschehens in der Lunge, die phthisische Form mit Neigung zu intracanaliculärer Ausbreitung und die hämatogene Form findet sich in gewissen Familien gehäuft.
4. In den befallenen Familien ist das Erkrankungsalter oft das gleiche.
5. In den befallenen Familien zeigt sich oft eine auffallende Ähnlichkeit der klinischen Bilder.

Ad 1. Zuerst hat Turban eine familiäre (erbliche) Disposition der Tuberkulose daraus geschlossen, daß die Erkrankung bei Verwandten sich nach Sitz und Verlauf oft auffällig ähnelte. Der Sitz der Erkrankung stimmte bei Eltern und Kindern bzw. bei Geschwistern in etwa 80 % überein. Nachuntersucher (Naumann, Strandgaard, Wolff, A. E. Mayer, Schultz, Edel und Huber) haben einen im wesentlichen gleichen Sitz zwar in einem geringeren Prozentsatz aber doch häufiger gefunden als man nach der allgemeinen Wahrscheinlichkeit erwarten sollte. An

dem von Huber bearbeiteten Material wäre eine Übereinstimmung des Sitzes nach der allgemeinen Wahrscheinlichkeit in 51,9 % zu erwarten gewesen. Sie bestand aber in 67,8 %.

Man hat diesen Arbeiten vorgeworfen, daß sie sich nur auf perkussorische und auskultatorische Untersuchungen stützten, doch sind ihre Resultate durch Röntgenuntersuchungen bestätigt worden. Dufault und Robinson fanden bei 26 Familien 19mal (in 73 %) eine Übereinstimmung. Schrempf sah bei 145 Familien mit 381 Tuberkulösen in 70,3 % entweder bei allen tuberkulösen Familienmitgliedern oder doch bei ihrer Mehrzahl den Krankheitsbeginn auf der gleichen Seite (über ähnliche Erfahrungen anderer Autoren an kleinerem Material siehe bei Diehl).

Aus dem Zwillingsmaterial von Diehl und v. Verschuer erwähnt Diehl, daß unter ihren EZ mit Spättuberkuloseformen 10mal die Krankheit einseitig die gleiche Lokalisation gezeigt und 2mal doppelseitig symmetrisch gewesen sei. Nur einmal sei der eine Partner einseitig, der andere doppelseitig erkrankt gewesen. Demgegenüber habe unter 7 erbverschiedenen Zwillingen nur 4mal eine Übereinstimmung bestanden.

Allerdings sind von Diehl 3 eineiige Zwillingspaare mit Seitenunterschieden bei im übrigen sehr großer Ähnlichkeit der Krankheitsherde nicht mitberechnet, weil sie als Beiträge zum Asymmetrieproblem bei EZ das vorliegende Problem nicht berührten.

Diese Stellungnahme scheint mir berechtigt zu sein. Es ergibt sich daraus aber, daß die Zwillingsuntersuchung zum Problem der erblichen Bedingtheit des Sitzes, soweit sie die Frage berührt, ob rechte oder linke Seite befallen ist, nichts Entscheidendes beitragen kann.

Diehl hält im ganzen die Frage, ob es einen erblich bedingten locus minoris resistentiae bei der Lungentuberkulose gibt oder nicht für noch nicht geklärt. Zahlreichen genealogischen Befunden und der nicht unbeträchtlichen Zahl von Zwillingsbeobachtungen mit ungemein ähnlichen Befunden stünden Befunde gegenüber, die vor Verallgemeinerung warnen.

Ich glaube auch, daß eine Verallgemeinerung nicht am Platze ist. Die Frage, ob die Erblichkeit bei der Lokalisation der Lungenherde mitspiele (die an sich ja nicht von großer Bedeutung ist) muß aber doch wohl bejaht werden. Man wird erbliche in ihrer Art und Wirkungsweise noch ungeklärte Faktoren annehmen müssen, die die Ansiedlung der Tuberkelbazillen und ihre Vermehrung in bestimmten Abschnitten der Lunge begünstigen.

Ad 2. Wichtiger sind die Beobachtungen, wonach eine erbliche Disposition anderer Organe als der Lunge zu tuberkulösen Erkrankungen besteht.

Eine solche Disposition zeigen zunächst die Knochen.

Ickert und Benze fanden, daß in ihren 89 Stammbäumen 23mal eine Knochen- und Gelenktuberkulose vorhanden war. Nur 6mal wurde sie isoliert gefunden, die übrigen 17 stammten aus Familien, in denen mehrmals Knochentuberkulose vorhanden war (2mal) oder in denen andere hämatogene Streuungen wie Meningitis tuberculosa oder große hämatogene Aussaaten in der Lunge vorgekommen waren.

Berghaus fand unter 789 Sippen, in denen 217mal der Proband eine Knochen-Gelenktuberkulose, 228mal einen Lupus, 117mal eine sonstige extrapulmonale Tuberkulose und 227mal eine Lungentuberkulose hatte, 44 Sippen mit mindestens 2 Todesfällen an Knochen- und Gelenktuberkulose, und zwar hatte in diesen Sippen der Proband

34mal eine Knochen-Gelenktuberkulose, 4mal einen Lupus, 6mal eine Lungentuberkulose und 1mal eine Miliartuberkulose gehabt.

Häufig hatte dabei die Knochentuberkulose den gleichen Sitz, z. B. bei Onkel und 2 Nichten (Schwestern) in den Fußgelenken, bei 2 Schwestern und einem Sohn der Schwester in der Wirbelsäule, bei 2 Schwestern in den Felsenbeinen, wobei außerdem noch beim Bruder Wirbelsäulentuberkulose und bei einer Tochter der einen erkrankten Schwester eine Hüftgelenkstuberkulose vorhanden war.

Roessle teilt entsprechende autoptische Befunde mit, wovon ich einen erwähne. Der Vater war im Jahre 1883 mit 43 Jahren an multipler Knochen- und chronisch indurierender Lungentuberkulose, sein ältester Sohn im gleichen Jahr mit 20 Jahren an Wirbeltuberkulose, Amyloidose und indurierender Lungentuberkulose gestorben. Eine 40 Jahre später an Fettherz und chronischer Endocarditis verstorbene 54jährige Tochter hatte Narben, die von einer früheren Fußgelenkstuberkulose herrührten, und ihr rechter Arm war wegen Gelenkstuberkulose amputiert worden.

Diehl und v. Verschuer berichten über eineiige Zwillinge, die im Abstand von 4 Jahren konkordant eine Calcaneustuberkulose bekamen, der eine rechts, der andere links.

Es wurde weiter ein familiäres Vorkommen von Tuberkulose der Haut, spez. von Lupus, beschrieben.

Simon, L. i. S. Syrkin sahen in 44 Familien 91 Lupöse, 41mal waren je 2, 3mal je 3 Familienmitglieder erkrankt. Berghaus fand in seinem bereits erwähnten Material 23 Sippen mit mehrmaligem Vorkommen von Lupus. Proband waren dabei 21 Lupöse und je 1 Fall von Knochen- und Lungentuberkulose. In einer Familie erkrankten Großvater, Vater, Tante und Sohn, in einer anderen Mutter, 2 Töchter und 2 Nichten, in einer dritten 5 von 14 Geschwistern, in einer vierten Großvater und 3 Enkelkinder an Lupus.

Auch Nieren- und Blasentuberkulose wurden familiär gehäuft gefunden.

Kretschmer beschrieb bei Zwillingsschwestern, die wahrscheinlich eineiig waren, konkordantes Vorkommen von Nierentuberkulose, an der sie im Alter von 14 Jahren erkrankten. Die rechte Niere zeigte bei beiden erhebliche Verkalkungen, die eine Schwester war einseitig, die andere doppelseitig erkrankt.

Schröder sah konkordante Nierentuberkulose bei eineiigen Zwillingsbrüdern, die im Alter von 38 und 47 Jahren erkrankten. Bei beiden wurde die tuberkulöse linke Niere 2 Jahre nach Beginn der klinischen Erscheinungen entfernt. Die tuberkulöse Zerstörung war von verschiedener Ausdehnung, hatte bei beiden aber am oberen Nierenpol angefangen. Beide waren auch an Nebenhodentuberkulose erkrankt, der eine 13 Jahre vor der Nierenerkrankung, der andere nach ihr. Letzterer hatte mit 19 Jahren eine zur Ausheilung gekommene rechtsseitige Handwurzeltuberkulose.

Diesen konkordanten Fällen stehen 2 diskordante EZ gegenüber (Diehl und v. Verschuer sowie Jéntsch aus unserem Material).

Adrian stellte Nierentuberkulose bei 2 Schwestern fest, Wildholz erfuhr anamnestisch von mehreren Kranken mit Nierentuberkulose, daß eins der Eltern oder ein Geschwister ebenfalls das Leiden gehabt hatte, und operierte im Verlauf mehrerer Jahre 3mal je 2 Geschwister wegen der Erkrankung.

Berghaus beschrieb Nierentuberkulose bei 54jährigem Bruder und 53jähriger Schwester, bei Vater und Sohn mit 64 resp. 66 Jahren auftretend, bei Mutter und Sohn.

Öfter ist familiäre Häufung von Pleuritis beschrieben.

Alessandri, der bei 150 Kranken mit exs. Pleuritis genaue Anamnesen erhob, fand 25mal, d. h. in 16,6 %, die gleiche Krankheit bei mehreren Familienmitgliedern, und zwar 14mal bei Vater oder Mutter, 8mal bei Geschwistern, 3mal bei sonstigen Verwandten. Birk macht Mitteilung von Pleuritis mediastinalis mit außerordentlich ähnlichem Röntgenbild, die im Abstand von 3 Jahren bei 2 Geschwistern im Alter von 8

und 9 Jahren auftrat. Diehl und v. Verschuer sahen 1mal bei EZ eine linksseitige, 1mal eine rechtsseitige Pleuritis konkordant. Konkordanz von tuberkulöser Peritonitis beschreibt Schokking bei EZ im Alter von 9 Jahren.

Beschrieben wurde ferner das familiäre Vorkommen von Meningitis tuberculosa.

Ickert und Benze beobachteten in 89 Tuberkulose-Sippen 19 Fälle. In 4 Sippen waren je 2 Fälle vorhanden. Außer in diesen 4 Sippen fanden sich stets noch bei anderen Mitgliedern der Familie hämatogene Streuungsformen (Knochen- und Gelenktuberkulose, Poncet, Pleuritis exsudativa und ausgedehntere hämatogene Streuungsherde in den Lungen). Die Autoren erwähnen besonders 7 Familien mit gehäuften hämatogenen Aussaaten. In einer, in der 2mal Meningitis tuberculosa vorgekommen war, ließen sich röntgenologisch bei Großmutter, Tochter und 4 Enkeln ausgedehnte hämatogene Streuungen über der Lunge nachweisen.

Eine Reihe weiterer Arbeiten über Häufung hämatogen bedingter Tuberkulose zitiert Diehl in seinem Handbuchbeitrag (vor allem auf S. 139).

Ad 3. Man kann bekanntlich 2 Typen der Tuberkuloseerkrankung unterscheiden. Bei dem einen handelt es sich um die auf intracanaliculärem Wege fortschreitende Lungenphthise, die evtl. zur Kehlkopf- und Darmtuberkulose führt, bei dem anderen um die Erkrankung der verschiedensten Organe (der Lungen, der Nieren, der Knochen, der Haut, des Gehirns, der Hirnhäute usw.), zu denen die Erreger auf hämatogenem (und lymphogenem) Wege verschleppt werden.

Diehl und v. Verschuer haben nun an ihrem großen Zwillingsmaterial die wichtige Feststellung getroffen, daß bisher bei konkordanten erbgleichen Zwillingen stets der gleiche Typ vorhanden war, während mehrmals bei ZZ und PZ beobachtet wurde, daß der eine Paarling den einen, der andere Paarling den anderen Typ aufwies.

Auch für alle übrigen, von anderen Autoren beschriebenen Zwillingstuberkulosen gilt nach ihren Feststellungen dasselbe.

Ad 4. Verschiedene Autoren haben darauf aufmerksam gemacht, daß die Tuberkulose bei Eltern und Kindern im gleichen Alter auftrat und zum Tode führte.

Brehmer teilte mit, daß in einer Familie Mutter und alle 6 Kinder im Alter von 42 Jahren an Schwindsucht gestorben seien. Dluski beschreibt eine Familie, in der alle 14 Kinder im Alter von 27 bis 28 Jahren starben, Naumann erwähnt, daß ein jetzt 65jähriger Vater seit seinem 26. Jahre krank sei, und daß 2 Söhne und 1 Tochter von ihm ebenfalls mit 26 Jahren an Tuberkulose erkrankten (s. bei Nolen, Hymans v. d. Bergh, Siegenbeek van Henkelom, Lebensversicherungsmedizin, Berlin 1925, S. 60). Weitere ähnliche Beobachtungen s. bei Diehl in seinem Handbuchbeitrag.

Einen Altersunterschied von nicht mehr als einem Jahr fand Huber in den von ihm bearbeiteten 377 Familien in 13,8 %, und wenn er sich auf die Familien beschränkte, in denen nur Geschwister erkrankt waren, in 20 %, einen Altersunterschied von höchstens 5 Jahren fand er in 46,1 % und bei Beschränkung auf Geschwister in 61,9 %.

Auch Schrempf kommt auf Grund seiner an 145 Familien gewonnenen Erfahrungen zu dem Urteil, daß die Annahme erblicher Einflüsse bei dem Auftreten tuberkulöser Erkrankungen in den einzelnen Lebensaltern wahrscheinlich sei.

Besonders lehrreiche Beispiele gleichzeitiger Erkrankung enthält das Zwillings-

material von Diehl und v. Verschuer. Auf S. 151 seines Handbuchbeitrags macht Diehl darüber nähere Angaben. Ich erwähne hier nur eine Beobachtung:

Weibliche EZ waren durch die zum Tode führende Erkrankung zweier Schwestern und der Mutter während der Jahre 1919—27 der Ansteckung ausgesetzt, der eine Paarling, der die Kranken pflegte, in starkem Maße, der andere außerhalb beruflich tätige nur gelegentlich. Bei beiden trat im Frühjahr 1929 eine Lungentuberkulose auf. Diehl schreibt dazu: „Hier ist der Ausbruch der Tuberkulose sicher nicht vom Expositionsfaktor gesteuert, sondern irgendwelche erbliche Gelegenheiten haben den Zeitpunkt der Tuberkulosemanifestierung bestimmt.

Ad 5. Aus dem bisher Gesagten geht schon hervor, daß oft eine auffällige Ähnlichkeit im klinischen Bild vorhanden sein muß.

Einiges sei noch hinzugefügt:

Im Huberschen Material wäre ein konkordantes Vorkommen von Kavernen bei den beobachteten Mitgliedern der gleichen Familien, wenn es nur vom Zufall abhängig gewesen wäre, in 52,8 % zu erwarten gewesen. Es fand sich aber in 64,2 %. Für das Auftreten von Lungenblutungen sind die entsprechenden Zahlen von Erwartung und Erfahrung 51,2 % und 61,2 %, für das Vorkommen für Tuberkelbazillen im Sputum 50,4 % und 64,4 %.

Zahlreiche Autoren haben über auffällig gutartigen oder ungünstigen Verlauf der Tuberkulose berichtet. Diehl zählt viele solcher Beispiele in seinem Handbuchbeitrag auf. Strandgaard hat z. B. von 49 Familien mit mehrfachem Tuberkulosevorkommen berichtet. Der Verlauf war in 16 Familien verschieden und in 33 (also mehr als doppelt so häufig) gleichartig, 15mal günstig, 18mal ungünstig.

Auffällige Gleichheiten im Verlauf zeigten sich auch bei EZ. Im Material von Diehl und v. Verschuer sind 6 Paare mit Konkordanz eines besonders ungünstigen Verlaufs.

Eine Beobachtung sei kurz erwähnt:

Von im Jahre 1904 geborenen eineiigen Zwillingen erkrankte Paarling 2 im Herbst 1929 an einem zerfallenden Frühinfiltrat im rechten Oberlappen. Bei Paarling 1 wurde im April 1930 ein kavernöser linksseitiger Oberlappenprozeß mit Fernstreuung festgestellt. Während 1 unbehandelt blieb, wurde 2 mit Pneumothorax behandelt. Trotzdem ein guter Kollaps erzielt wurde, erlag 2 der Erkrankung wie 1, wobei der Abstand zwischen dem Tod der beiden weniger als ½ Jahr betrug.

Auf der anderen Seite sind zahlreiche Mitteilungen über auffällig günstigen Verlauf der Krankheit in gewissen Familien gemacht worden.

Schrempf kommt auf Grund seiner Untersuchungen an 165 Familien zu dem Schluß, daß ein erblicher Einfluß nachzuweisen sei, der den Verlauf der Erkrankung im bösartigen Sinne, in anderen Familien aber auch im gutartigen mitbestimme.

Rössle weist auf Grund seiner pathologisch-anatomischen Erfahrung darauf hin, daß es zweifellos Beispiele von offenbar familiärer Resistenz bei Tuberkulose gäbe. Er sagt hierzu: „Ich verstehe darunter nicht etwa das Vermissen von Tuberkulose in gewissen Familien — denn das kann Gunst der Verhältnisse durch Mangel an Ansteckungsmöglichkeit sein —, sondern die Häufung von geheilten Fällen trotz ausgesprochener Gefährdung."

Auch Tierexperimente, besonders von Diehl sprechen für die Bedeutung der Erblichkeit bei der Tuberkulose.

Die Versuche wurden von Diehl an 636 Kaninchen gemacht, die aus 18 Sippen stammten, deren Angehörige durch zielbewußte Inzucht zu relativ erbgleichen Individuen geworden waren. Allen Tieren wurde $^1/_{100}$ mg einer stets gleichen Bazillensubstanz des Typus bovinus eingespritzt. Es trat dann regelmäßig eine Tuberkulose der verschiedensten Organe auf, wobei sich feststellen ließ, daß in den einzelnen Sippen große Ähnlichkeit, in den verschiedenen Sippen aber starke Unähnlichkeit des Verhaltens der Tuberkulose vorhanden war.

So war in einer Zucht die Ausbildung tuberkulöser Herde in den peripheren Organen und Organsystemen ausgesprochen selten und die Lungenveränderung um so schwerer. Wenn man die schwersten Formen der Lungenveränderung dem 4. Intensitätsgrad zurechnet, so zeigten diesen 61 % der Tiere und alle übrigen den 3. Grad. Der Mittelwert der Verhältniszahl von Lungengewicht zu Lebend- bzw. Leichengewicht des Tieres betrug 4,2 bzw. 6,5 % (hohes Gewicht der kranken Lunge).

In einem anderen Stamm kamen dagegen schwere Lungenveränderungen überhaupt nicht vor. Einige Tiere zeigten makroskopisch überhaupt keine Lungenveränderungen, 38 % zeigten den 1. Intensitätsgrad. Der Mittelwert der Verhältniszahl von Lungengewicht zu Lebend- bzw. Leichengewicht des Tieres betrug 0,8 bzw. 1,5 % (also weniger als ¼ der im anderen Stamm gefundenen), dagegen fand sich hier viel Peritonealtuberkulose, Iritis, Gehirn- und Rückenmarkstuberkulose, und zwar die Gehirntuberkulose in einer besonders schweren Form. Die Ursache für die Unterschiede in den beiden Sippen war weder in einer verschiedenen Lebensdauer der Versuchstiere, noch in ihrer Zugehörigkeit zu einer bestimmten Kaninchenrasse zu erblicken.

Auch die anderen Zuchten wiesen ein Verhalten auf, das für sie als charakteristisch angesprochen werden mußte. Für die eine war z. B. das Auftreten multipler erhabener hirsekorn- bis erbsengroßer Dickdarmherde, für das andere das Auftreten käsiger Herzmuskelherde kennzeichnend.

Am Gesamtmaterial wurde ferner festgestellt, daß gewisse Erkrankungsformen sich häufiger fanden, wenn sie auch bei dem Elter vorgekommen waren. Periphere Lymphdrüsenschwellungen kamen bei 36 % der Tiere vor, wenn kein Elter, bei 52 % wenn ein Elter, bei 71 % wenn beide Eltern daran erkrankt gewesen waren. Die entsprechenden Zahlen für tuberkulöse Gehirnherde waren 26 %, 43 % und 60 %. Gelenktuberkulose fand sich in 14 %, wenn kein Elter, und in 39 %, wenn ein oder beide Eltern Merkmalsträger gewesen waren.

Auch die Widerstandsfähigkeit gegenüber der Infektion zeigte Abhängigkeit von erblichen Einflüssen. Elterntiere, die nach der Infektion lange Zeit lebten (sogenannte langlebige Tiere), hatten zu zwei Dritteln langlebige Nachkommen, Elterntiere, die die Infektion nur kurze Zeit überlebten (sogenannte kurzlebige Tiere), zu zwei Dritteln kurzlebige, während sich bei Kreuzung kurzlebiger und langlebiger Tiere gleichviele kurz- wie langlebige Tiere fanden.

Wright und Lewis sowie Küster und Kröning hatten schon vorher in experimentellen Versuchen an Meerschweinchen erbliche Resistenzunterschiede gefunden. „Es kann kein Zweifel darüber bestehen", so äußern sich die letzteren, „daß bei Meerschweinchen die Erbkonstitution 1. die Überlebenszeit nach der Impfung, 2. die Gewichtsveränderung während der Krankheit und 3. die besondere Lokalisation der Krankheit beeinflußt.

Die experimentellen Untersuchungen weisen danach in dieselbe Richtung wie die klinischen Erfahrungen, daß das Verhalten der Tuberkulose von erblichen Einflüssen in starker Weise abhängt.

Was sollen wir uns nun unter der besonderen Tuberkulosedisposition vorstellen? Als ihr morphologisches Substrat wurde, vor einigen Jahrzehnten mehr als in letzter Zeit, von vielen Autoren der asthenische Körperbau und speziell der paralytische Thorax angesehen. Man spricht ja geradezu von einem phthisischen Habitus. In der Tat machen einige Tatsachen den angenommenen Zusammenhang wahrscheinlich. Von den Versicherten der Gothaer Bank hatten die später an Tuberkulose Verstorbenen im Durchschnitt geringere Brustmaße. Entsprechende Untersuchungen, die an bereits Erkrankten (Brugsch, Ickert, Neuer und Feldweg u. a.) oder an Leichenmaterial (Stefko) gemacht worden sind, sprechen im gleichen Sinne. Ickert fand bei körperbaulicher Differenzierung von über 600 Tuberkulösen in Ostpreußen, daß unter ihnen 48 bis 64 % Leptosome waren, während sich unter der Gesamtbevölkerung nur 14 bis 15 % befanden, wobei es allerdings wohl zweifelhaft ist, ob sich unter den Altersgenossen der Tuberkulösen nicht mehr Leptosome gefunden hätten.

Wenn dagegen gesagt worden ist, daß ein enger Brustkorb auch die Folge einer Lungentuberkulose sein könne, so ist das ohne Zweifel richtig. Diehl und v. Verschuer haben gezeigt, daß bei tuberkulosediskordanten eineiigen Zwillingen der gesunde Paarling in den Brustmaßen für gewöhnlich den Kranken übertraf.

Nach meinen Erfahrungen bleiben immerhin Fälle übrig, bei denen die Asthenie nicht sekundär, sondern primär vorhanden ist. Ich habe im Laufe der Jahre nicht wenige Astheniker mit schlechter Haltung und flachem Thorax gesehen, bei der eine lange Beobachtung nichts von der vermuteten Lungentuberkulose ergab, und die dann doch eines Tages daran erkrankten.

Die Asthenie bzw. der paralytische Thorax ist nun aber nicht der ausschlaggebende Faktor, etwa in dem Sinne, daß die Tuberkuloseanfälligkeit um so größer wäre, je ausgesprochener die Asthenie wäre. Diehl und v. Verschuer fanden, daß bei tuberkulosediskordanten zweieiigen Zwillingspaaren die (erbbedingten) Unterschiede im Körperbau, insbesondere des Brustkorbs, nicht die Ursache des verschiedenen Verhaltens gegenüber der Tuberkulose waren. Diese Feststellungen sind bedeutungsvoll, wenn sie auch nicht meine Behauptung widerlegen, daß ausgesprochene Asthenie das Entstehen der Tuberkulose begünstigen könne, denn Diehl und v. Verschuer verfügen nicht über Erfahrungen an ZZ, von denen nur der eine ein ausgesprochener Astheniker gewesen und im Gegensatz zu seinem Zwillingspartner gesund geblieben wäre.

Viel mehr als durch asthenischen Körperbau wird die erbliche Tuberkuloseimmunität auf dem Vorhandensein humoraler Abwehrkräfte beruhen, die letzten Endes zellulären Ursprungs sind. Dabei darf man sich nicht vorstellen, daß es eine Gruppe von Leuten gibt, die infolge erblicher Veranlagung keine Abwehrstoffe habe und daher erkranken und eine andere, die wegen des Vorhandenseins von Abwehrstoffen nicht erkranken könne, sondern man wird annehmen, daß aus erblicher Anlage heraus die einen über viele, die anderen über wenige und wieder andere über eine mittlere Menge von Abwehrkräften verfügen. Äußere Einflüsse spielen dabei mit. Schwangerschaft, Infektionskrankheiten, schlechte Ernährung und sonstige schwächende Faktoren vermindern die Bildung der Abwehrkräfte. Gute, an tierischem Fett und Ei-

weiß reiche Ernährung, günstige klimatische Einflüsse, vernünftiges körperliches Training vermindern sie.

An eine monomere Bedingtheit der Tuberkuloseimmunität — man hat an rezessive gedacht — glaube ich nicht. Man wird sich die Verhältnisse etwa so denken müssen wie Diehl und Fischer, die folgendes Bild der genischen Bedingtheit der Tuberkuloseimmunität entwerfen: „Wenn den tuberkulösen Erkrankungen Gene zugrunde liegen, woran wir nicht zweifeln, dann wird ein außerordentlich kompliziertes Verhalten erwartet werden dürfen. Der Immunität könnte eine mehrstufige Allelenreihe zugrunde liegen, der verschiedenen Fähigkeit nach erfolgter Infektion den Abwehrkampf zu führen eine ebensolche Reihe. Es ist aber daneben sicher für den Gesamtkörper bezüglich Kräftigkeit, Ausnutzungsfähigkeit der Nahrungsstoffe, Anpassung des gesamten Körperhaushaltes beim Vorliegen irgendeiner Krankheit, hier also der Tuberkulose, ebenfalls ein kompliziertes Bild verschiedenster Gene anzunehmen. Und endlich kommt die den Kliniker besonders interessierende Frage, ob die verschiedenen Organe noch je für sich genbedingte Sonderneigung oder Sonderabwehrfähigkeit besitzen, hinzu. Es ist somit an polymere Genbedingtheit, also an die Wirkung ganz verschiedener und gegenseitig unabhängiger Gene zu denken, aber ebenso an oft als Hauptgene bezeichnete und daneben mehr oder weniger zahlreiche modifizierende Gene."

Die äußeren Faktoren bei der Entstehung der Tuberkulose dürfen natürlich neben den erblichen nicht vernachlässigt werden. Das scheinen mir diejenigen zu tun, die mit Geissler die gewaltige Abnahme der Tuberkulose bis vor einigen Jahren als Folge einer Auslese ansehen, die im vorigen Jahrhundert und früher das starke Hinsterben der Tuberkuloseanfälligen und die Ausmerzung ihrer Erbmasse verursacht haben.

Dazu ist doch die Abnahme der Krankheit zu schnell und zu gleichmäßig vor sich gegangen. Viel mehr als durch Auslese, deren Wirkung ich nicht ganz abstreiten will, war sie sicher der Besserung der Ernährungs-, Wohnungs- und Arbeitsverhältnisse und der Erziehung zur Hygiene zu verdanken, die auf Erkenntnis von der infektiösen Natur der Krankheit fußt.

Das katastrophale Ansteigen der Tuberkulose in Deutschland nach dem 2. Weltkrieg zeigt ja jedem den gewaltigen Einfluß äußerer Faktoren auf die Entstehung und den Verlauf der Krankheit.

Schrifttum: Adrian: Fol. urol. (Leipz.) 8, 165, 219. 1913/14.
Alessandri: Riv. Clin. med. 1929, Nr. 21.
C. L. Alons: De erfelijke faktor in de Aetiologie v. d. Tuberkulose. Groningen-Wolters 1928.
Berghaus: Arb. a. d. staatl. Inst. f. exp. Ther. zu Frankf. a. M. Jena 1938.
Brugsch: Allg. Prognostik. Urban u. Schwarzenberg, Berlin 1922.
Diehl: Erbbiologie u. Erbpathol. d. Lungenapparats, Handb. d. Erbb. d Mensch. Bd. 4, 1, S. 120.
Diehl: Das Erbe als Formgestalter der Tuberkulose. Leipzig, Barth 1941.
Diehl u. Fischer: Der Erbarzt. 1940, S. 93.
Diehl u. v. Verschuer: Zwillingstuberk. Jena, Gustav Fischer 1933.
Diehl u. v. Verschuer: Der Erbeinfluß bei der Tuberkulose. Jena, Gustav Fischer 1936.
Doyer: Tuberculose en erfelijkheid. Groningen, Wolters 1920.
Dufault u. Robinson: Americ. rev. Tbc. 29, 1934.
Edel: Beitr. Klin. Tbk. 50, 1922.

Geissler: Z. Tbk. 75, 1936. Beitr. Klin. Tbc. 97, 370, 1942.
Govaerts: Americ. Rev. Tbk. 6, 1922.
Huber: Beitrag Klin. Tbk. 72, 1929.
Ickert: Dtsch. med. Wo. 1929. 2. 1874.
Ickert u. Benze: Tub. Bibl. Nr. 55, Leipzig 1933.
Jentsch: Inaug. Dissert. Hamburg 1936.
Kretschmer: Ann. Surg. 73, 65, 1921.
Küster u. Kröning: Arb. a. d. Staatsinst. f. exp. Ther. 1938, H. 35, S. 38. Jena.
Kutschera: Prakt. Tuberkulosebücherei. 1932, H. 8.
E. A. Mayer: Z. Tbk. 29, H. 5, 1918.
Münter: Beitr. Klin. Tbk. 76, 1930.
Naegeli: Allg. Konst. Lehre, 2. Aufl. Berlin 1934.
Naumann: Z. Tbk. 3, H. 2, 1902.
Neuer u. Feldweg: Zeitschr. f. Konst. L. Bd. 13, 1928, S. 88.
Pearl: Z. Rassenk. 3, H. 3, 1936.
Rietema: Nederlandsch tijdschr. v. genesk. 1904, 1, S. 108. 1906, 1, S. 1483.
Riffel: Weitere pathog. Studien über Schwindsucht. Frankfurt. Joh. Alt 1901.
Rössle: Pathol. Anatomie der Familie, Berlin 1940.
Schrempf: Beitrag Klin. Tbk. 84, 1934.
Schröder: Erbarzt 1941. S. 217.
Schultz: Beitr. Klin. Tbk. 56. 1923.
Simon, L. i. S. Syrkin: ref. Zbl. Tbc. Forschung 42.
Stefko: Erg. d. allg. Path. Bd. 24, S. 759. 1931.
Strandgaard: Z. Tbk. 17, H. 1, 1911.
Turban: Z. Tub. 1, H. 1/2, 1900.
Uehlinger u. Künsch: Beiträge klin. Tbk. 92. 1938.
Weinberg: Beitrag zur Klinik der Tuberkulose 1907. Die Kinder der Tuberkulösen, Leipzig 1913.
Wildbolz: Handb. d. Urologie, Bd. 4, 2. S. 1, 1927.
Wolff: Beitrag Klinik d. Tbk. 25, 1912.
Wright u. Lewis: Americ. Naturalist. 55, 1921.

Boecksche Krankheit

Es handelt sich um eine der Tuberkulose nahestehende Krankheit. Man findet pathologisch-anatomisch Knötchen mit Epitheloidzellen, aber im Gegensatz zur Tuberkulose ohne oder mit nur sehr geringem Lymphozytensaum und mit nur vereinzelten Riesenzellen. Nur selten kommt es zur Verkäsung. Die Ätiologie ist noch nicht geklärt. Es liegt bei ihr entweder eine besondere Krankheit vor, oder eine besondere Form der Tuberkulose, die ihre Entstehung einem besonderen allergischen Körperzustand zu verdanken hat. Die Erkrankung befällt vor allem die Bronchialdrüsen und die Lungen, daneben aber auch alle möglichen anderen Organe, die Haut (multiples benignes Sarkoid, Lupus pernio), die Knochen, speziell die Mittel- und Endphalangen von Fingern und Zehen (Ostitis multiplex cystoides, Jünglingsche Krankheit), die Schleimhäute der Nase und des Mundes und die Milz.

Dressler hat die Erkrankung an den Bronchialdrüsen der Lunge mehr als 50mal beobachtet, darunter 2mal bei Geschwistern.

Bei der noch ungeklärten Ätiologie der Krankheit ist über die Ursache ihres familiären Vorkommens nichts Sicheres zu sagen. Sie kann in einer gemeinsamen Infektion, aber auch in der Erblichkeit liegen.

Schrifttum: Dressler: Schweizer med. Wochenschrift. 1939, S. 269.

II. ERKRANKUNGEN DER LUFTWEGE

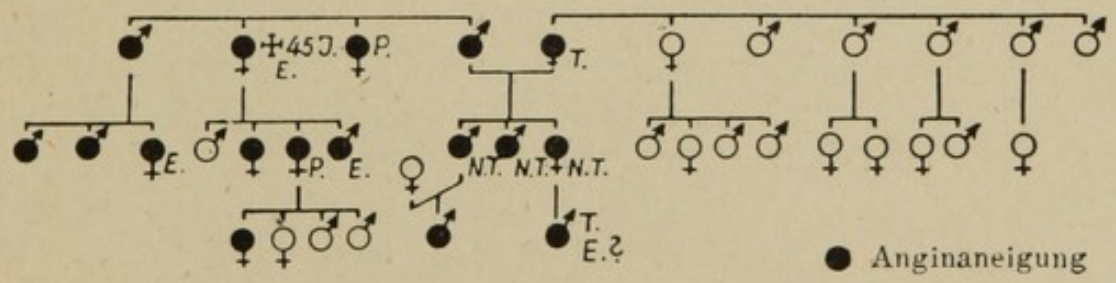
Infektion der lymphatischen Hals- und Rachenorgane

Das Verhalten der lymphatischen Hals- und Rachenorgane ist weithin von der Erbmasse abhängig, wie vor allem die Zwillingsforschung ergibt. Bei EZ zeigen diese Organe gewöhnlich ein gleiches Aussehen, und zwar nicht nur hinsichtlich der Größe, sondern auch der Oberfläche, die zerklüftet oder glatt sein kann.

Hypertrophische Mandeln habe ich oft bei EZ konkordant gesehen. Siemens erhob die gleichen Befunde.

Zwillingsuntersuchungen von Camerer und Schleicher sowie von Claussen haben weiter gezeigt, daß auch die Neigung zu Anginen und das Vorhandensein von chronischen Tonsillitiden von erblichen Einflüssen abhängig ist. Über ihre Ergebnisse ist auf S. 280 im Abschnitt über Diathesen nachzulesen. Hier sei nur darauf hingewiesen, daß die genannten Autoren eine viel größere Diskordanz bei ZZ als bei EZ gefunden haben. Der Diskordanzquotient betrug für die Neigung zu Anginen 3,2 (Camerer und Schleicher), für chronische Tonsillitis 2,2 (Claussen). Die Neigung zu Anginen habe ich in vielen Fällen den dominanten Erbgang folgen sehen.

Meinem früheren Oberarzt Closs verdanke ich die Sippentafel einer Arztfamilie mit gehäuftem Vorkommen von rezidivierenden Mandelentzündungen (Abb. 1). An die Anginen schlossen sich hier öfter Nierenentzündungen, Polyarthritiden und Endocarditiden an.



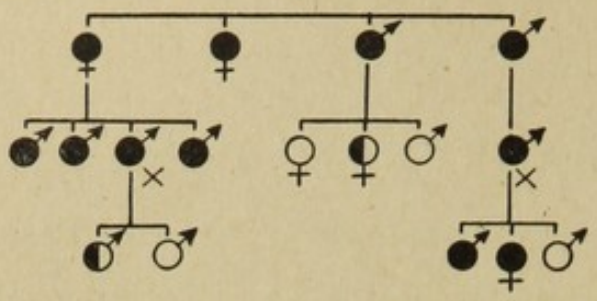
N. = Nephritis nach Angina, P. = Polyarthritis nach Angina, E. = Endocarditis nach Angina, T. = Tonsillektomie nach Angina

Abb. 1: Gehäufte Anginen (nach Closs)

Der die Mandelentzündung begünstigende Faktor hängt nach Albrecht wahrscheinlich mit dem Vorhandensein sehr tiefer, versteckter oder schwer zugänglicher Buchten zusammen, in denen sich das abgeschilferte Epithel zu Pfröpfen ansammelt, das einen guten Nährboden für Krankheitskeime abgibt, oder mit ihrer pastösen Beschaffenheit, die meist mit Vergrößerung einhergeht.

Auch die Neigung zu Mandelabszessen ist entschieden von der Erbmasse abhängig,

man beobachtet sie häufig bei Zwillingen konkordant und findet sie gelegentlich in gewissen Familien ausgesprochen gehäuft (s. Abb. 2).



◐ Mandelentzündung ohne Abszeß
× gleichzeitig Nierenentzündung

Abb. 2: Mandelabszeß (nach Albrecht)

Für die Neigung zu Mandelabszessen kann man nach Albrecht vielleicht anlagegemäß bedingte Defekte in der Kapsel oder abnorme Gefäßverbindungen zwischen der Tonsille und ihrer Umgebung verantwortlich machen.

Schrifttum: Albrecht: Zeitschr. f. Hals-, Nasen- u. Ohrenheilk. Bd. 20, S. 18, 1931.

Katarrhneigung

Die Anfälligkeit für Katarrhe tritt häufig als ausgesprochene Familienanlage auf. Sticker sagt darüber folgendes: „So wie es Familien gibt, in denen man die Worte Schnupfen, Husten, Halsweh, Katarrh, Rheuma nur vom Hörensagen kennt, so gibt es andere, in denen von jeher seit vielen Geschlechtern die Sorge vor Erkältungen nicht aufhört und die Leiden durch Erkältungskrankheiten an der Tagesordnung sind." Man wird dem zustimmen müssen, und Sticker auch darin recht geben, daß die Angst vor Erkältung in solchen Familien nicht, wie viele meinen, durch Verzärtelung und mangelhafte Abhärtung die Katarrhneigung hervorruft, sondern für gewöhnlich die Folge der Katarrhneigung ist.

Die Frage der Erblichkeit ist im Abschnitt über Diathesen behandelt (s. S. 280).

Schrifttum: Sticker: Erkältungskrankheiten und Kälteschäden. Encyklopädie der klin. Medizin. Berlin. Springer 1916.

Bronchiektasien

Die Bronchiektasie ist in den vorgeschrittenen Fällen gekennzeichnet durch sehr reichliche, oft übelriechende Sputummengen, die „maulvoll" entleert werden. Sie galt als relativ selten, solange man nur die schweren Fälle diagnostizierte. Seitdem man aber röntgenologisch nach Füllung der Bronchien mit jodhaltigem Öl auch die Frühstadien bzw. leichten Fälle erkennen kann, hat man gesehen, daß sie oft vorkommt. Sie ist nach der Tuberkulose die häufigste schwere Lungenerkrankung.

Manchmal sind äußere Faktoren für die Erkrankung allein verantwortlich zu machen. Wenn nach einer sich hinschleppenden womöglich mit Empyem komplizierten Pneumonie sich die charakteristischen Symptome langsam entwickeln, so wird ein Suchen nach erblichen Grundlagen der Krankheit wohl immer vergeblich sein.

Aber viel häufiger fehlt ein solcher Beginn, und die Symptome entwickeln sich schleichend und reichen oft bis in die Kindheit zurück.

Brauer nimmt an, daß die Krankheit im frühkindlichen Alter im Anschluß an Bronchitiden und Lungenentzündungen, vor allem bei Keuchhusten, Masern oder Grippe entstehe. Es komme dabei zu einer entzündlichen Infiltration der Bronchialwand, die dadurch dehnbar werde und sich erweitere.

Sauerbruch dagegen hält die Krankheit für angeboren. Wenn, was nicht selten vorkommt, die ersten Symptome nach einer infektiösen Bronchitis aufträten, so hinge das damit zusammen, daß die blande Bronchiektasie keine Krankheitssymptome mache, daß dazu vielmehr das Hinzutreten eines Katarrhs nötig sei. Der Katarrh verursache nicht die Bronchiektasie, sondern mache ihr Bestehen offenbar.

Als Beweis führt er unter anderem das anatomische Verhalten der Bronchiektasien an, das er nach Exstirpation der zugehörigen Lungenlappen studieren konnte. Entzündliche Veränderungen um die Bronchiektasien herum fehlten. Der Pleuraspalt war frei, die Lunge selbst zart und rosig, die erweiterten peripheren Bronchien schimmerten hindurch, das Lungenparenchym war gesund.

Histologisch fand Roessle an den Präparaten keine entzündlichen Veränderungen, die die Bronchiektasenbildung hätten verursachen können, so daß er eine kongenitale Entstehung annehmen mußte. Sauerbruch glaubt, daß 80 % aller Bronchiektasien angeboren seien. Brauer leugnet nicht das Bestehen angeborener Bronchiektasien, hält sie aber nach seinem 1925 in Wiesbaden gehaltenen Referat für ausgesprochen selten.

Nach der Arbeit von Meyer und Rolfs, zweier Schüler von Brauer aus dem Jahre 1938, die ausführlich und mehrfach zustimmend auf die für die kongenitale Natur der Bronchiektasen eintretenden Arbeiten eingehen, darf man aber vermuten, daß sich die Ansicht Brauers inzwischen geändert hat. Diese Autoren konnten übrigens bei einem durch Unfall plötzlich verstorbenen Jungen autoptisch das völlige Fehlen entzündlicher Veränderungen entsprechend den Befunden Sauerbruchs feststellen.

Wie bei manchen anderen Mißbildungen ist auch bei den Bronchiektasien familiäre Häufung festgestellt worden, und zwar in einer Reihe von Fällen.

Kartagener, der das „Problem der Kongenitalität und Heridität" der Bronchiektasien im Jahre 1935 monographisch bearbeitet hat, hat über 13 Beobachtungen von familiärer Häufung des Leidens berichtet, das 3mal bei Vater und Kind und 9mal bei mehreren Geschwistern vorkam. Bei 4 von ihnen handelte es sich um Zwillinge, davon waren 2 Paare sicher eineiig (Fälle von Lossow und Diehl) und 1 Paar (Sandoz) sehr wahrscheinlich. Bei 2 sicher zweieiigen Zwillingen beobachtete Diehl dagegen Diskordanz.

Inzwischen sind noch je eine Beobachtung konkordanten Vorkommens bei EZ von Weitz und E. H. Meyer hinzugekommen. Auch die Zahl der Beobachtungen von sonstigen familiären Häufungen hat sich vermehrt. Nach Löffler belief sie sich bis Ende 1936 auf 16 Fälle.

Außer der familiären Häufung sprechen, worauf besonders Kartagener hinweist, noch eine Reihe anderer Momente für die endogene Entstehung des Leidens.

Die Bronchiektasie bevorzugt bestimmte Lappen. Von den Unterlappen ist der linke, von den Oberlappen der rechte besonders häufig befallen. Im rechten Unterlappen ist der mediale Teil, der gelegentlich einen besonderen Lappen, den Lobus cardiacus bildet, viel häufiger ergriffen als der übrige Teil.

Es sind asymmetrisch angelegte Bronchialäste, die hier erkranken. Kartagener glaubt, daß das kein Zufall sei, sondern daß in so angelegten Bronchien häufiger eine Veränderung des anatomischen Baues vorkäme, die eine Vorbedingung zur Bronchiektasenbildung sei.

Für eine Entstehung der Bronchiektasen aus krankhafter Anlage spricht ferner das gleichzeitige Vorhandensein von anderen Mißbildungen bzw. Bildungsanomalien, zunächst an den Organen des Thorax.

Man hat mehrfach ein gleichzeitiges Vorkommen von sicher nicht erworbenen Lungencysten und Bronchiektasien gesehen. Man hat Bronchiektasie kombiniert mit Mißbildung eines Astes der Arteria pulmonalis beschrieben.

Man findet ferner, worauf Kartagener und Ulrich aufmerksam machen, in mehr als der Hälfte der Fälle bei Bronchiektasien chronische Entzündungen der Kieferhöhle. Diese sollen nach Ansicht beider Autoren weder die Ursache noch die Folge der Bronchiektasien sein, sondern ein Zeichen einer Entwicklungshemmung an den Nasennebenhöhlen, die zu der zu Bronchiektasen führenden Entwicklungshemmung genetisch Beziehung habe. Besonders auffällig sei auch, daß die Stirnhöhle bei Bronchiektatikern durchschnittlich viel kleiner sei als bei Normalpersonen. Kerley fand in 60 % der kindlichen Bronchiektasien Abnormitäten des knöchernen Thorax, Verschmelzung zweier Rippen, das Vorkommen von Halsrippen. Von besonderem Interesse ist das Zusammentreffen von Bronchiektasien und Dilatation anderer Organe. Meyer und Rolfs sahen bei einem Patienten mit zylindrischen Bronchiektasien im linken Unterlappen neben Nasenpolypen und Polyposis recti ein Megacolon und bei einem anderen Bronchiektatiker eine Diverticulitis des Dickdarms; und sie erwähnen, daß sie in 7 Arbeiten die Kombination von Bronchiektasie mit Nierencysten, in 2 Arbeiten mit Hydronephrose, in 2 mit Ovarialcysten, in einer mit Pankreascysten, in einer mit Graserschem Divertikel, in einer mit Meckelschem Divertikel, in einer mit Megakolon beschrieben worden sei.

Es bilden solche Befunde eine Stütze für die Ansicht Bards, wonach ein Teil der Bronchiektasien seine Ursache in einer primären Schwäche (défaut original) der Wand habe, die dem physiologisch auf ihm lastenden Druck nicht gewachsen sei und sich deshalb erweitere. Bard zählt damit die Bronchiektasien zu einer größeren Krankheitsgruppe, deren gemeinsame Ursachen eine primäre Wandschwäche sein soll und die durch idiopathische Dilatation der kavitären und glandulären Organe charakterisiert sei.

Häufig beobachtet man ferner bei Bronchiektasen geistige Minderwertigkeit und Imbecilität. Man sah bei ihnen Hohlfuß, Schwimmhautbildung und auffällige Körperasymmetrie, multiple kartalaginäre Exostosen, Rot-Grünblindheit, Heterochromia Iridis, kongenitale Herzfehler, pluriglanduläre Insuffizienz, Infantilismus, Hypoplasie der Genitalien, Hypospadie, Atresia ani, Epilepsie, hereditäre Taubstummheit. Ich erwähne diese Angaben Kartageners, obwohl ich bezweifle, daß alle diese Anomalien mit der Bronchiektasienbildung zusammenhängen.

Als Beweis für die endogene Entstehung der Bronchiektasien ist endlich ihr häufiges Vorkommen bei Situs inversus anzusprechen.

Kartagener hat 1935 über 19 solcher Beobachtungen berichtet, von denen 11 aus seinem eigenen Material stammen. Diehl erwähnt in seinem im Jahre 1940 erschienenen Handbuchbeitrag, daß sich die Zahl der entsprechenden Beobachtungen auf 32 bzw. 33 vermehrt habe. Auf der anderen Seite ist unter den Personen mit Situs inversus der Prozentsatz derer, die Bronchiektasien haben, recht beträchtlich.

Adams und Churchill hatten in dem großen Material des Massachusetts General Hospital während eines längeren Zeitraums 23 Träger eines Situs inversus, davon hatten 5 Bronchiektasien. Kautzky sah sie bei 4 Trägern des Situs inversus einmal und W. Neumann bei 5 sogar dreimal.

Nach allem ist nicht zu bezweifeln, daß ein großer Teil der Bronchiektasien kongenital und erblich ist.

Schrifttum: Adams u. Churchill: J. thor. Surg. 7, H. 2, 1937.
Diehl: Handb. d. Erbl. d. Menschen, Bd. 4/1.
Kartagener: Ergebn. d. I. Med. u. Kinderh. Bd. 49, S. 378, 1935.
Löffler: Schweizer Med. Wo. 1937, S. 2.
H. E. Meyer: Zentr. bl. f. Inner. Med. 1938, S. 255.
H. E. Meyer u. Rolfs: Beitr. z. Klin. d. Tbk., Bd. 92, S. 1, 1938.
Weitz: Die Vererb. Inn.Krankh., Stuttgart, Enke, 1936, 1. Aufl. S. 20.

Idiopathischer Spontanpneumothorax

Der Spontanpneumothorax hat nicht selten seine Ursache in dem Zerfall eines pleuranahen Krankheitsherdes (Tuberkulose, Abszeß), der eine Verbindung zwischen dem Pleuraspalt und den Luftwegen der Lunge herbeiführt.

Daneben gibt es einen Spontanpneumothorax, der nichts mit destruktiven Lungenprozessen zu tun hat und aus völliger Gesundheit heraus aufzutreten pflegt. Die Krankheit befällt vor allem Männer und zeigt eine ausgesprochene Neigung zu Rezidiven. Die Ursache liegt in dem Platzen von erweiterten mit den Luftwegen der Lunge in Verbindung stehenden Bläschen, die sich in einer in der Entwicklung ihrer Randpartien gehemmten Lunge gebildet haben.

Abbildungen der dabei erhobenen anatomischen Befunde, wie sie von Schmincke und Kjaergaard veröffentlicht wurden, enthält der Handbuchbeitrag von Diehl. Auch thorakoskopisch hat man beim idiopathischen Spontanpneumothorax Cysten an der Pleura öfter gesehen.

Es liegen bisher sieben Mitteilungen vor über ein Vorkommen der Erkrankung bei mehreren Mitgliedern einer Familie, und zwar von Faber, Wilson, Kusan, Atwoud, Morawitz, Pius Müller und Larsen, wobei es sich in der Mehrzahl um zwei Brüder, in der Minderzahl um Vater und Sohn handelte.

In einer Reihe von Fällen ist beschrieben worden, daß der Pneumothorax bei dem gleichen Individuum rechts und links alternierend auftrat. Vogel, der selbst eine solche Beobachtung gemacht hat, hat in der Literatur noch zehn gleiche Beobachtungen von neun Autoren gefunden.

Da die rechte und linke Körperhälfte die gleiche Erbsubstanz haben, werden erbliche körperliche Mißbildungen an symmetrisch angelegten Organen meist symmetrisch sein, und zwar in um so größerer Häufigkeit, je weniger die Mißbildung Manifestationsschwankungen zeigt.

Jedenfalls weisen nicht nur das familiäre, sondern auch das alternierende Vorkommen des idiopathischen Spontanpneumothorax auf seine erbliche Bedingtheit hin.

Schrifttum: Larsen: Norsk. Mag. Laagevidensk 94.
Morawitz: Münch. Med. Woch. 1933, S. 1861.
Pius Müller: Klin. Wo. 1934, S. 137.
Vogel: Med. Klin. 1934, S. 1264, dort weitere Literatur.

Lungenemphysem

Von einigen Autoren (Lebert, Zürn, Fraenkel) ist angegeben, daß bei der Ausbildung des Emphysems die Erbanlage mitspiele. Andere lehnen dieses ab oder sind geneigt, nur für die die Entstehung des Emphysems begünstigenden Erkrankungen, wie die Bronchitis und das Asthma, eine erbliche Disposition anzuerkennen.

Genauere Feststellungen über die Häufigkeit des Vorkommens des Emphysems in den Familien der Befallenen scheinen von Klinikern bisher weder an einem größeren Material noch in einzelnen Familien gemacht worden zu sein.

Um so verdienstvoller ist es, daß der pathologische Anatom Roessle solche Untersuchungen vorgenommen hat.

Nachdem er alle unechten Fälle, vor allem die akuten und subakuten Blähungen (infolge von Bronchitis, Trachealstenose, Autointoxikation) ausgeschlossen und es sich zur Regel gemacht hatte, nur solche Fälle als Emphysem anzuerkennen, bei denen als beweisende Nebenbefunde rechtsseitige Herzhypertrophie und Pulmonalsklerose vorhanden waren, fand er eine so überraschend große Zahl von mehrfach in einer Familie vorkommenden Fällen, daß für ihn „kein Zweifel besteht, daß die Lunge, alles zusammengenommen, als eins der erblich stärkstbelasteten Organe anzusehen ist, ähnlich dem Herzen, der Haut, dem Schlagader- und Nervensystem einschließlich der Sinnesorgane."

Er sah 31 Sippen mit gehäuftem Emphysem, darunter 17, in denen die Krankheit in 2 Generationen und 14, in denen sie bei mehreren Geschwistern festzustellen war.

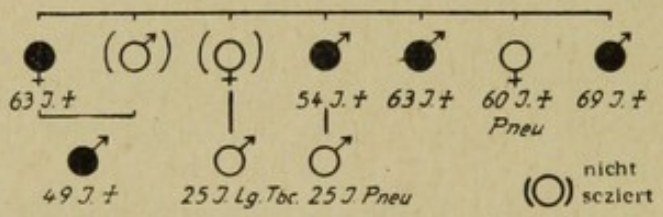


Abb. 3: Familiäres chronisches Emphysem (nach Roessle) nach autoptischen Befunden.

Eine Sippe mit besonders starker Häufung zeigt die Abb. 3. Die an Emphysem erkrankte Frau hatte ein Uteruscarcinom, die vier emphysemkranken Männer sind an ihrer Krankheit gestorben. Die nicht an Emphysem erkrankte Frau der 1. Generation starb an Pneumonie, die beiden nicht emphysemkranken Männer der 2. Generation an Lungentuberkulose und Pneumonie.

Schrifttum: Roessle: Die path. Anat. d. Familie, Berlin, Julius Springer 1940.
Staehlin: Springers Handb. d. Inn. Med. 2. Aufl., 2/2, S. 1690.
Siebeck: Lungenemphysem, Neue Deutsch. Klin. Bd. 6, 1930, S. 271.

Silikosis

Schon lange war es manchen Autoren aufgefallen, daß die nach Einatmung von Steinstaub auftretenden Lungenveränderungen verschiedener Personen bei anscheinend gleicher Stärke und Dauer der einwirkenden Schädigung oft sehr verschieden stark ausgeprägt war.

Lochtkemper fand dann im Jahre 1935 bei methodischen Untersuchungen in bestimmten Familien eine auffällige Anfälligkeit gegenüber dem Steinstaub, in anderen eine besonders starke Widerstandsfähigkeit.

So hatte ein Schleifer nach 51 Jahren nur eine leichte Silikose, bei seinem Sohn war nach 10 Jahren das Bestehen einer Silikose fraglich, und auch ein Vetter und dessen Sohn zeigten trotz langer Arbeit im Steinstaub nur geringe Schädigungen. In einer anderen Schleiferfamilie starben dagegen 3 Brüder im Alter von 39, 41 und 50 Jahren an Silikose, und ein noch lebender Bruder hatte nach 27 Jahren eine Silikose 3. Grades.

Schilling machte gleichzeitig ähnliche Erfahrungen an den Arbeitern des Schau-ins-Land-Bergwerks.

In einigen Familien war bei 3 oder 4 im Bergwerk arbeitenden Söhnen nach 6- bis 10jähriger Arbeitszeit nur eine Silikosis 1. oder 2. Grades aufgetreten. In anderen Familien wiesen sämtliche Mitglieder bei gleichen Arbeitsbedingungen schon nach 2½ bis 5 Jahren Staublungen schwersten Grades auf.

Großangelegte Untersuchungen von Erika Geissler an Arbeitern des Mansfelder Bergwerks haben diese Befunde bestätigt.

Worauf die erbliche Anfälligkeit beruht, ob auf einer verschlechterten Staubfilterung durch die Nase, einer verringerten Selbstreinigung der Lunge (wobei die Sekretion der Schleimhäute, die Arbeit der Flimmerepithelien, die Phagocytose in den Alveolen, der Abtransport des Staubes auf dem Lymphwege bedeutungsvoll sind). oder einer verstärkten Bereitschaft des Lungengewebes zu fibrösen Veränderungen, kann noch nicht gesagt werden.

Schrifttum: E. Geissler: Die Bedeutung der konstitutionellen Disposition für die Erlangung einer schweren Staublungenerkrankung. Jena, Gustav Fischer 1937.
Lochtkemper: Ärztl. Sachverständ. Zeitung 41, 1935.
Schilling: Kongreßh. z. Fortschr. Röntgenstr. 52, 1935.

Pneumonie

Eine Reihe von Beobachtungen ist über familiäre Häufung von Pneumonie veröffentlicht worden.

Herrmann sah in einer Familie mit 8 Kindern im Laufe der Jahre 7 an Pneumonie zugrunde gehen, darunter 5 in den ersten Lebenswochen. Paulsen beobachtete, daß Großvater, Vater und 2 Söhne, die sich in ihrem Habitus sehr ähnlich waren, an krupöser Pneumonie der linken Lunge erkrankten. Pearl beobachtete eine Familie mit 13 Kindern, die alle z. T. 3- bis 4mal erkrankten und von denen 7 der Pneumonie erlagen, und zwar 6 im ersten Lebensjahr. In der väterlichen Familie bestand Neigung zu tuberkulösen Lungenerkrankungen, in der mütterlichen zu nicht gefährlichen Bronchitiden und Pneumonien in jugendlichem Alter. Killian veröffentlichte die Krankengeschichte eines Pneumonikers, dessen beide Eltern und dessen Onkel (Vaters Bruder) an Lungenentzündung gestorben waren.

Bei der Häufigkeit der Pneumonie wird man aus diesen Vorkommnissen allerdings keine beweisenden Schlüsse ziehen dürfen.

Es sprechen aber auch Zwillingsuntersuchungen für die Mitwirkung erblicher Einflüsse bei der Entstehung der Krankheit. — Schaeffer beschreibt ein Paar eineiiger Zwillinge, die an einer Grippepneumonie gestorben waren und bei denen der Sektionsbefund fast völlig übereinstimmte. Nach der in Tabelle I wiedergegebenen

Zusammenstellung v. Verschuers betrug der Diskordanzquotient bei Pneumonie 1,2; den gleichen Wert zeigt Tabelle II, die die Ergebnisse von Camerer und Schleicher sowie von Longrée enthält. Endlich fand Becker unter 57 EZ mit Pneumonie 38mal Diskordanz und unter 80 ZZ 72mal. Die Diskordanz bei eineiigen Zwillingen betrug danach 66,7 %, die bei zweieiigen Zwillingen 90 % und der Diskordanzquotient 1,3.

Der Erblichkeit der Pneumonie kann Verschiedenes zugrunde liegen. Nach Katarrhen der oberen Luftwege kommt es gelegentlich zu Pneumonien (Bronchiopneumonien). Eine erbliche Neigung zu Katarrhen (s. S. 36 und 280) spielt daher bei ihrer Entstehung eine gewisse Rolle.

In anderen anscheinend nicht sehr häufigen Fällen liegt bei der Pneumonie eine Anfälligkeit, eine Immunitätsschwäche gegenüber Pneumokokken vor. Mir ist ein solcher Fall in deutlicher Erinnerung.

Ein aus einer norddeutschen Universitätsstadt gerade nach Tübingen zugereister Universitätsprofessor konsultierte mich wegen „Herannahens einer schweren Pneumonie". In den letzten Jahren habe er mehrere Pneumonien gehabt und sei wegen einer bei ihm bestehenden Immunitätsschwäche bereits mit Einspritzungen abgeschwächter Pneumokokken behandelt worden. Es fehlten bei mäßig erhöhter Temperatur zunächst alle physikalischen Veränderungen. Sehr bald entwickelte sich aber eine ausgesprochene Pneumonie mit nachfolgendem Empyem und Otitis media (Pneumokokken+). Nach langem Krankenlager Aufenthalt im Hochgebirge, wo der Patient einer neuen Pneumonie erlag.

Über die Erblichkeit dieser Immunitätsschwäche war in diesem Fall nichts zu erfahren. Auch sonst bringt die Literatur anscheinend darüber nichts, doch wird man mit der Möglichkeit ihres Bestehens rechnen müssen.

In anderen Fällen mag einer Neigung zu Pneumonie eine besondere erbliche Beschaffenheit der Lunge und der Bronchien zugrunde liegen. Doch ist darüber nur bekannt, daß es (was zahlenmäßig kaum ins Gewicht fällt) erbliche Bronchiektasien gibt (s. S. 36 ff.) und daß diese das Auftreten von Pneumonien begünstigen.

Schrifttum: Becker: Z. f. menschl. Vererb. u. Konst. L. Bd. 22, 1938, S. 77.
Herrmann: Arch. of Pediatrie 196.
Killian: Kli. Wo. 1936, S. 1469.
Jens Paulsen: Arch. f. Rassen- u. Ges. biolog. Bd. 13, 1921.
Pearl: Proc. of the soc. f. exp. Biol. 23. 573. 1926.

III. HERZKRANKHEITEN

Angeborene Herz- und Gefäßkrankheiten

Die Erblichkeit angeborener Herz- und Gefäßmißbildungen geht aus Zwillings- und Familienbeobachtungen hervor.

Gänsslen, Lambrecht und Werner erwähnen in ihrem Beitrag zum Handbuch der Erbbiologie, daß bisher 13 Zwillingsbeobachtungen gemacht worden seien, und zwar bei 6 EZ (Fälle von Smith, Claussen, Ullrich, Liebenam, Weitz, Gebbing), von einem ZZ (Gebbing) und 6 Zwillingen unbekannter Eiigkeit (je 1 Fall von d'Allocco, Schmilinsky, Sachs und 3 Fällen von Jones). Hinzu kommen noch ein 1939 von v. Knorre und 2 weitere 1940 von Claussen veröffentlichte EZ, so daß im ganzen Mitteilungen über 9 EZ vorliegen. Zu den zweieiigen Zwillingen kommt noch ein von Robl und Schulz beschriebenes Paar hinzu.

Von den 9 EZ waren 6 konkordant (die Fälle von Smith, Ullrich, v. Knorre und 3 von Claussen).

Im Fall Smith handelte es sich um offenen Ductus Botalli, im Fall Ullrich um idiopathische kongenitale Herzhypertrophie, im Fall von Knorre, der seine Zwillinge unberechtigterweise als zweieiig anspricht, wahrscheinlich um offenen Ductus Botalli, im 1. Fall Claussens wahrscheinlich um offenen Ductus Botalli, im 2. Fall um angeborenen Herzfehler nicht näher bezeichneter Art, im 3. Fall mit Wahrscheinlichkeit um angeborene Isthmusstenose.

Es wurde in allen Fällen der gleiche Herzbefund angenommen. Bei zwei Paaren (Smith und Ullrich), deren beide Partner seziert wurden, war der Sektionsbefund gleich (s. später), in drei Fällen (v. Knorre, Claussen 1. und 2. Fall) war die Ausprägung der Befunde bei den beiden Partnern verschieden stark.

Von den diskordanten EZ-Paaren ist das Weitzsche in der 1. Auflage dieses Buches genauer beschrieben worden.

Das zweieiige Zwillingspaar Gebbings war diskordant, bei dem von Robl und Schulz beschriebenen bestand auch autoptisch Konkordanz, und zwar nicht nur einer Herzmißbildung, sondern auch von Gesichtsspalten, die verschieden stark ausgeprägt waren. Ich halte es für möglich, daß hier die ungleiche Gesichtsmißbildung eine Unähnlichkeit des Aussehens bewirkte und zur Diagnose Zweieiigkeit führte, obwohl Eineiigkeit vorlag. Eine methodische Ähnlichkeitsuntersuchung wurde nicht vorgenommen.

Unter den 6 Fällen mit unbekannter Eiigkeit waren 2 konkordant (Fälle von d'Allocco und Sachs).

Über die Zwillinge d'Alloccos sind nähere Angaben nicht gemacht. Bei den Zwillingen von Sachs wurde bei beiden kongenitale Mitralstenose angenommen.

Das vorliegende Material ist nicht als sicher unausgelesen anzusehen und nicht groß genug. Der Umstand, daß bei der Mehrzahl der EZ der angeborene Herz-

fehler konkordant war und vor allem, daß bei den Partnern (bei zwei autoptisch kontrolliert) stets der gleiche Befund angenommen wurde, spricht aber doch eindringlich für die Bedeutung der Erblichkeit bei der Entstehung der angeborenen Herzfehler.

In den Sippen mit gehäuftem Vorkommen angeborener Herzkrankheiten ließ sich zum Teil direkte Vererbung feststellen.

Burwinkel beschrieb eine Familie, in der sich eine sehr ausgesprochene, von Kindheit an bestehende Blausucht ohne sonstige Kompensationsstörung bei 7 Mitgliedern einer Familie durch 4 Generationen hindurch feststellen ließ (s. Abb. 4). Es wurde ein Defekt in der Vorhofscheidewand vermutet.

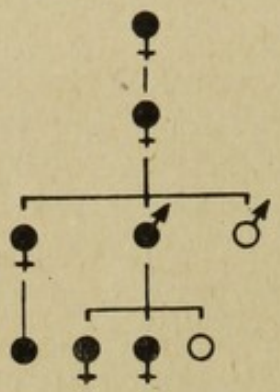


Abb. 4

Eine große von Yamada veröffentlichte Sippe, in der auf Grund von Untersuchungen an 5 sicher und einem wahrscheinlich Kranken kongenitale Zyanose und pernistierender Ductus Botalli angenommen wurde, haben Gänsslen, Lambrecht und Werner in ihrem Beitrag im Handbuch der Erbbiologie (Bd. 4, 1, S. 209) zum Abdruck gebracht. In der Familie finden sich in 4 Generationen 17 sicher und 2 wahrscheinlich Kranke. Die Zahl der gesunden Geschwister der Kranken betrug 15. Ein Überspringen fand nicht statt. Es besteht klare Dominanz.

Potocki beschrieb einen kongenitalen Herzfehler bei Mutter und Tochter. Bei der letzteren wurde autoptisch eine Pulmonalstenose und ein Defekt der Vorhofscheidewand gefunden. Baumeister sah einen angeborenen Herzfehler, der als offener Ductus Botalli diagnostiziert wurde, bei Mutter und Tochter, Janzen angeborene Blausucht bei Mutter und 4 Kindern, während 4 andere Kinder gesund waren. Debré, Cordey und Olivier diagnostizierten einen Vetrikelseptumdefekt bei Mutter und Sohn. Medvei und Rösler beschrieben eine Herzanomalie bei Mutter und Tochter, wobei es sich bei der Tochter sicher, bei der Mutter sehr wahrscheinlich um ein kongenitales Vitium (vermutlich um einen offenen Ductus Botalli) handelte. Heinrich Müller machte Mitteilung vom Vorkommen von Mitralfehlern, Vorhofflimmern und rechtsseitigem Schenkelblock bei Vater, 2 Söhnen und 1 Tochter, die nach der Anamnese angeboren waren. Vielleicht darf man hier wegen des Schenkelblocks an einen Septumdefekt denken. Isthmusstenose der Aorta beobachtete Walker bei Vater und Sohn und Roessle autoptisch bei der an puerperaler Sepsis verstorbenen Mutter und bei der vorher sezierten, kurz nach der Geburt verstorbenen Tochter (s. S. 47).

Zweimal wurde beobachtet, daß ein gesunder Ehepartner aus zwei Ehen mit gesunden Frauen kranke Kinder zeugte.

In einer von Friedberg beschriebenen Familie hatte ein gesunder Mann aus erster Ehe zwei Knaben, die im Alter von 10 Wochen und 7 Monaten an Blausucht starben. Von Zwillingen, die aus zweiter Ehe stammten, war ein frühgeborenes Mädchen nach dem autoptischen Befund herzgesund, der nach 7 Tagen gestorbene Bruder mit einem angeborenen Herzfehler behaftet (Autopsiebefund s. S. 47). Spraque, Bland und White sahen bei zwei Schwestern angeborene Herzfehler. Bei der einen deckte die

Sektion eine typische kongenitale idiopathische Herzhypertrophie auf, bei der zweiten wurde aus klinischen Gründen dieselbe Anomalie für wahrscheinlich gehalten. Ein Bruder war gesund. Eine Halbschwester, Tochter der gleichen, übrigens herzgesunden Mutter, hatte ebenfalls einen angeborenen Herzfehler, der als offener Ductus Botalli diagnostiziert wurde.

Auch in einer Beobachtung von Duckworth waren in der Nachkommenschaft einer gesunden Frau aus zwei Ehen Kranke vorhanden (s. Abb. 5). Die Sektion der jüngsten, einige Stunden nach der Geburt gestorbenen Tochter ergab kleinen Ventikelseptumdefekt, offenen Ductus Botalli und extrem schmale Pulmonalvenen.

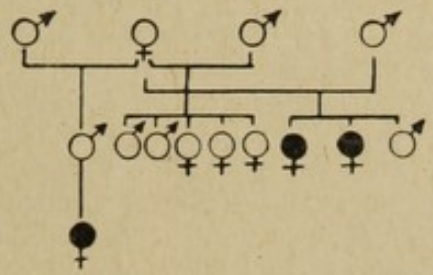


Abb. 5: Angeborener Herzfehler (nach Duckworth)

Mehrmals wurden angeborene Herzfehler bei Gesundheit von Eltern und Geschwistern bei anderen Verwandten der Probanden beobachtet.

In der Beobachtung Baumgarths hatte eine gesunde Mutter, die 2 Geschwister im jugendlichen Alter an Blausucht verloren hatte, ein Kind, das mit 11 Monaten an Herzmißbildung starb.

Rezek beschrieb 2 Schwestern, die beide herzkrank waren, bei denen es aber zweifelhaft war, ob es sich um angeborenen Herzfehler handelte. Die erste Schwester hatte 2 Enkel mit angeborenem Herzfehler, die andere eine Tochter mit angeborenem Herzfehler, die früh starb, und eine gesunde Tochter, deren Kind einen angeborenen Herzfehler hatte.

Schrader beschrieb einen mit 5 Tagen gestorbenen Knaben, bei dem die Sektion Isthmusstenose der Aorta und Defekte in der Vorhof- und Kammerscheidewand ergab. Eine Kusine der Mutter hatte kurz nach der Geburt 2 Kinder verloren, eins an Oesophagusstenose und eins an nicht näher diagnostizierter Herzmißbildung. Crawford und Weiß sahen bei einem mit 14 Wochen gestorbenen Kind eine Herzhypertrophie mit Myokard- und Endokardfibrose. 4 Basen oder Vettern 1. Grades starben als Säugling unter gleichen Erscheinungen wie das Kind mit dem angeborenen Herzfehler. Die Eltern aller Erkrankten waren gesund.

Babonneix sah angeborenen Herzfehler bei Tante und Neffen, Busco bei 2 Tanten und Nichten. Beide Male waren die Eltern der Neffen bzw. der Nichte gesund.

In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich in den Fällen familiärer Häufung um mehrfaches Vorkommen in einer Geschwisterreihe bei Gesundheit der Eltern und sonstiger Verwandter.

Cooper und Englenot beobachteten eine Familie mit 12 Kindern, die in der Mehrzahl bei der Geburt unzweifelhafte Zeichen einer Herzaffektion boten (Autopsiebefund s. S. 47). Strehler beobachtete das Leiden bei allen 6 Kindern zweier gesunder Eltern. Die Sektion ergab bei einem Kind offenen Ductus Botalli und offenes Foramen ovale. Forster sah bei 5 unter 7 aus Vetternehe 1. Grades stammenden Kindern starke Zyanose. Alle Befallenen starben in frühem Alter. Die Sektion ergab bei einem von ihnen Vorhofseptumdefekt. Kapeller sah unter 2 von 7 Geschwistern, bei Schwester und Bruder, angeborenen Herzfehler; bei dem Bruder ergab die Sektion Septumdefekt, reitende Aorta, Pulmonalstenose, offenes Foramen ovale. Kelly sah angeborenen Herzfehler bei 2 unter 12, Broemser bei 2 Geschwistern, Federico bei 2 Schwestern, Carey bei 2 von 7 Geschwistern (Sektion ergab bei einem von ihnen

Ventrikelseptumdefekt mit Pulmonalstenose). Kapeller beobachtete angeborene Pulmonalstenose und Aortenstenose bei Schwester und Bruder, Eichhorst Pulmonalstenose bei einem Jungen, dessen Schwester einen nicht näher diagnostizierten angeborenen Herzfehler hatte, Dabney nicht näher diagnostizierten Herzfehler bei 3 von 6 Geschwistern, de la Camp nicht näher diagnostizierten angeborenen Herzfehler bei mehreren Geschwistern, Mohr das gleiche in 2 Familien, Hess und Pearce angeborene Blausucht ohne Geräuschbildung bei einer aus 3 Brüdern bestehenden Geschwistereihe. Seham sah in 2 Geschwisterreihen angeborene Herzfehler bei je 2 Geschwistern. In der ersten Geschwisterreihe handelte es sich um ein Mädchen, bei dem ein offener Ductus Botalli, und um einen Knaben, bei dem eine Pulmonalstenose und Ventrikelseptumdefekt diagnostiziert wurde, in der zweiten Geschwisterreihe um 2 Schwestern mit nicht näher diagnostiziertem Herzfehler.

Irvine Jones sah unter 100 angeborenen Herzfehlern in 4 Fällen die Anomalie bei je 2 Geschwistern. Spraque, Bland und Weiß beobachteten angeborenen Herzfehler bei 2 Brüdern. Bei dem einen lautete die klinische Diagnose auf Ventrikelseptumdefekt, bei dem anderen auf Pulmonalstenose, Ventrikelseptumdefekt, reitende Aorta und rechtsventrikuläre Hypertrophie. Medvei und Rösler sahen bei 2 aus einer Vetternehe 1. Grades stammenden Brüdern eine Herzmißbildung (Sektionsergebnis siehe S. 47). Bei einem weiteren Geschwisternpaar, 2 im Alter von 5 bzw. 3 Wochen gestorbenen Brüdern, fanden sie einen offenen Ductus Botalli und offenes Foramen ovale. Foot beobachtete angeborene Herzfehler bei 3 Geschwistern, Huillet sah bei 4 Geschwistern, deren Eltern gesund waren, die gleiche Mißbildung (Bestehenbleiben der fötalen Öffnungen). Luksch und Stahr beschrieben 2 im Alter von 2 und 3 Tagen gestorbene Schwestern mit angeborenem Herzfehler. Die in einem Fall gemachte Sektion ergab Defekt der Vorhofscheidewand, Transposition und Atresie der großen Gefäße. Klemola beobachtete Isthmusstenose der Aorta zweimal bei je 2 Brüdern, wobei allerdings die Diagnose eines Falles nur als „ziemlich sicher" bezeichnet wurde.

Ich selbst kann mehrmaliges Vorkommen von angeborenen Herzfehlern in 2 Geschwisterreihen mitteilen. Ein junges Mädchen mit gut kompensierter Mitralinsuffizienz hatte eine Schwester im Alter von 12 Jahren und einen Bruder von 8 Monaten an angeborenem Herzfehler verloren. 3 Schwestern waren gesund. Die Eltern der Kranken waren nicht miteinander verwandt.

Bei der andern Beobachtung handelte es sich um einen 42jährigen Mann mit angeborener Blausucht und Trommelschlägelfingern. Von 10 Geschwistern hatten 3 Schwestern das gleiche Leiden gehabt und waren daran mit 50, 44 und 43 Jahren gestorben. Die Eltern des Erkrankten hatten das Leiden nicht gehabt, auch seine 5 Kinder waren gesund.

Das, wie wir sahen, nicht seltene Vorkommen der Erkrankung bei Verwandten, speziell bei den Geschwistern der Erkrankten, darf über die Tatsache nicht hinwegtäuschen, daß die angeborenen Herzfehler in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle isoliert vorkommen.

Rösler hat in Wien aus ambulantem Material 60 Fälle gesammelt, die isoliert waren mit nur einer nicht einmal ganz sicheren Ausnahme (die Schwester eines Erkrankten war im Alter von drei Tagen beim Trinken blau geworden und plötzlich gestorben).

Irvine Jones sah, wie bereits erwähnt, unter 100 angeborenen Herzfehlern viermal Vorkommen bei 2 Geschwistern.

Demgegenüber will von v. Knorre bei der Untersuchung zahlreicher Verwandten von 14 nicht ausgelesenen angeborenen Herzfehlern 3mal den gleichen Fehler wie beim Probanden gefunden haben. Doch machte die Krankheit bei den Sekundärfällen niemals Symptome und die Untersuchung mit den gewöhnlichen klinischen Mitteln ergab keine nennenswerten Abweichungen, weshalb ich die gestellten Diagnosen nicht für genügend sicher halte.

Bei mehrfachen Erkrankungen in einer Familie wurde gewöhnlich die gleiche Annomalie angenommen, wie ein Überblick über unsere Fälle zeigt.

Nun ist im einzelnen Fall die klinische Diagnose schwierig und oft genug wird sie autoptisch nicht bestätigt, auch wenn sie anscheinend gut begründet war. Man wird deshalb für die Frage, ob bei familiärem Vorkommen alle Befallenen die gleiche Herzmißbildung haben, vor allem diejenigen Sippen berücksichtigen, in denen mehrere Fälle autoptisch untersucht sind.

Von solchen Beobachtungen haben Medvei und Rösler 6 zusammengestellt, zu denen noch einige hinzugekommen sind. Es handelt sich um folgende Fälle:

1. Fall Smith: Bei im Alter von 25 resp. 33 Tagen verstorbenen EZ-konkordant ein für eine Sonde bequem durchgängiges Ductus arteriosus Botalli.
2. Fall von Cooper-Englenot: Bei 2 Geschwistern Isthmusstenose, offener Ductus Botalli, offenes Foramen ovale, Ventrikelseptumdefekt, weite Aorta.
3. Fall von Broemser: Ventrikelseptumdefekt bei beiden Geschwistern, dabei bei einem Hypoplasie der Art. pulm. und offenes Foramen ovale.
4. Fall von Friedberg: Bei beiden Halbbrüdern Stenose der Pulmonalarterie, bei dem einen offener Ductus Botalli.
5. Fall von Kelly: Bei beiden Geschwistern Transposition der Gefäße, bei dem einen ein weit offenes Foramen ovale.
6. Medvei und Rösler: Bei beiden Brüdern offener Ductus Botalli und offenes Foramen ovale.
7. Fall von Ullrich: Bei zweieiigen Drillingen der nicht identische gesund, bei den beiden eineiigen Partnern konkordant starke Dilatation der Kammern mit deutlicher Verdickung der Wandstärke und Endokardfibrose.
8. Fall von Robl-Schulz: Bei männlichen als zweieiig angegebenen, vielleicht aber doch eineiigen Zwillingen Pulmonalatresie, offenes Foramen ovale, offener Ductus Botalli, dazu bei dem einen vollkommenes Fehlen der Kammerscheidewand, bei dem anderen subaortaler Septumdefekt.
9. Fall von Roessle: Bei 35jähriger Frau Isthmusstenose der Aorta, kongenitaler Defekt der rechten Pulmonalis, Vorhandensein von 2 Klappen, sowohl am Pulmonal- wie am Aortenostium, bei der kurz nachher sezierten Tochter der Probandin geringe Isthmusstenose der Aorta bei normaler Pulmonalis und normaler Beschaffenheit der Aortenklappen.

Danach bestand in 4 Fällen (1, 2, 6, 7) völlige Gleichheit; in einem Fall (8) waren Gradunterschiede der Ausbildung der Herzmißbildung vorhanden, in 4 Fällen (3, 4, 5, 9) war eine wesentliche Anomalie gemeinsam, wozu bei dem einen noch eine oder mehrere Anomalien hinzukamen.

Die Beobachtungen zeigen in Verein mit zahlreichen entsprechenden klinischen Befunden, daß nicht nur die Neigung zu angeborenen Herzfehlern überhaupt, sondern auch die zu ganz bestimmten Herzfehlern erblich bedingt ist, wobei allerdings Unterschiede in der Ausbildung vorkommen. Das gleiche war ja auch als Ergebnis der Zwillingsforschung festgestellt worden.

Unter den von uns aufgezählten Fällen von Vorkommen der Mißbildung bei mehreren Geschwistern handelte es sich zweimal (bei Forster und Medvei und Roesler) um Kranke, die aus Vetternehen 1. Grades stammen. Auch Gerhard und Eger haben auf die ätiologische Bedeutung der Verwandtenehen für die ange-

borenen Herzfehler hingewiesen. Eger fand, daß in 3 von 12 Fällen die Eltern miteinander verwandt waren. Cassel hat allerdings bei 25 Fällen eine Blutsverwandtschaft der Eltern stets vermißt, aber Rösler hat sie unter 60 in Wien untersuchten Fällen dreimal gefunden (er selbst gibt 6 Fälle an, rechnet aber 3 mit, bei denen nicht die Kranken, sondern einer der Eltern aus Verwandtenehen stammen). Zählen wir die Fälle von Eger, Cassel und Roesler zusammen, so stammen von 97 Fällen 6 aus Verwandtenehen, eine Zahl, die weit über der Norm liegt.

Über den Erbgang ist folgendes zu sagen: Bei den angeborenen Herzfehlern kommt reine Dominanz vor (Stammbäume von Burwinkel und Yamada).

Das gelegentlich beobachtete diskordante Vorkommen bei EZ macht es wahrscheinlich, daß es entwicklungslabile Anlagen zu Herzfehlern gibt. Mit Entwicklungslabilität erklärt sich auch das mehrmals beobachtete Vorkommen der Erkrankung bei Halbgeschwistern mit gesunden Eltern.

Bei den zahlreichen isolierten und geschwisterlichen Fällen muß man auch an das Vorkommen rezessiver Erbanlagen denken; und die Häufung von Verwandtenehen unter den Eltern der Erkrankten macht diese Annahme so gut wie sicher.

Schwierigkeiten macht dabei allerdings die Tatsache, daß die Zahl der Fälle, in denen mehrere Geschwister erkranken, gegenüber der Zahl der isolierten Fälle zu klein ist. 60 Fälle, die Rösler gesammelt hat, waren, wie bereits erwähnt, alle isoliert mit einer nicht einmal sicheren Ausnahme. Selbst in dem kinderarmen Wien sollte man bei einfacher Rezessivität öfter das Befallensein mehrerer Geschwister erwarten. Zur Erklärung der tatsächlichen Verhältnisse muß zunächst auf die bereits erwähnte Entwicklungslabilität hingewiesen werden. Sie verschiebt das normale Verhältnis von geschwisterlichen Fällen zu isolierten zugunsten der isolierten.

Das Überwiegen der isolierten Fälle über die geschwisterlichen kann auch darin seine Ursache haben, daß manche angeborenen Herzfehler einer Mutation ihre Entstehung verdanken und nicht selten exogen bedingt sind. Exogene Entstehung wird ja überwiegend isolierte Fälle schaffen, da sie kaum je bei 2 Geschwistern erwartet werden darf.

Es sei bei der Wichtigkeit der Frage hier auf die exogene Entstehung von Mißbildungen überhaupt und speziell des Herzens kurz eingegangen.

Für ihr Vorkommen spricht, daß angeborene Herzfehler eine ausgesprochene Korrelation zum Mongolismus haben, der von den meisten Autoren nicht als Erbkrankheit, sondern als Folge einer (exogenen) Keimschädigung angesehen wird. Über die Häufigkeit des Vorkommens von angeborenen Herzkrankheiten bei Mongolismus gebe ich folgende Daten:

Doxiades und Pototzki fanden in einem Drittel ihrer Fälle ein Herzgeräusch, mit dem meist eine Vergrößerung des Herzens verbunden war. Comby traf in 10 % ein offenes Foramen ovale an, ebenso Kreyenberg, der diese Diagnose auf Grund des lauten systolischen Geräusches stellte. Edelhaus fand in 21,7 %, Doxiades in 17 von 121 und Schröder in 17 von 50 Fällen angeborenen Herzfehler. Von schweren Mißbildungen am Herzen berichteten noch van der Scheer, Mascanzoni, Blechmann, Doxiades und Portius, Schröder, Orefici u. a. (ich entnehme diese Angaben der Arbeit von Portius, die weitere Zitate enthält).

Orel beobachtete unter 68 Fällen 11mal ein Vitium cordis. Einige Male wurden Septumdefekte auch erst bei der Obduktion aufgedeckt.

Cassel sah unter 60 Fällen von kindlichem Mongolismus 8 angeborene Herzfehler, v. Hofe 15 unter 150.

Auf der anderen Seite beobachtete Irvine Jones, daß von 100 Kindern mit angeborenem Herzfehler 7 gleichzeitig mongoloide Idioten waren (die zuletzt genannten Arbeiten sind bei Gänsslen, Lambrecht und Werner zitiert).

Auch andere Mißbildungen (Syndaktylie, Polydaktylie, Verdoppelung von Fingern und Zehen, Klumpfuß, Zwerchfellhernie, Megakolon, Wabenlunge und manches andere) wurden bei Mongolismus gesehen, worüber Portius auf Seite 293 seiner Arbeit genaue Angaben macht.

Zur Frage der Abhängigkeit der mongoloiden Idiotie von erblichen oder exogenen Einflüssen ist folgendes zu sagen:

Shuttleworth fand unter 350, Goddard unter 332, Schlapp unter 500 Mongoloiden keinen einzigen, bei dem die gleiche Krankheit mehrmals in der Familie vorgekommen wäre.

Neuere Autoren (Doxiades und Portius, Schröder, Schulz) beobachteten zwar mehrmals familiäres Vorkommen, aber dieses war doch ausgesprochen selten, und Brugger, der darüber im Justschen Handbuch berichtet, erwähnt ausdrücklich, daß die Seltenheit des familiären Auftretens gegen eine Vererbung der Krankheit spreche.

Bemerkenswert ist allerdings die Tatsache, daß von einigen Autoren in der Verwandtschaft der Kranken bei gesunden Personen häufiger als in der Durchschnittsbevölkerung gewisse an mongoloide Idiotie erinnernde Symptome gefunden wurden, wie Vierfingerfurchen, schräggestellte Lidspalte, Übersstreckbarkeit in den Gelenken, Makroglossie, Lingua plicata, Kurzköpfigkeit, Ohrmuschelverbildung und anderes.

Wenn die Erkrankung bei mehreren Mitgliedern einer Familie vorkam, so handelte es sich gewöhnlich um Geschwister. Das Fehlen einer überdurchschnittlichen Häufigkeit von Verwandtenehen unter den Eltern der Befallenen läßt dabei rezessiven Erbgang ausschließen.

Die Erkrankung wurde bei EZ bisher nur konkordant gefunden und bei ZZ zumeist diskordant. Ein Beweis der Erblichkeit läßt sich aber daraus nicht herleiten, weil eineiige Zwillinge auch dann konkordant erkranken müßten, wenn die mütterliche Keimzelle vor der Befruchtung bereits geschädigt wäre, was viele annehmen, wie wir sehen werden.

Sehr bemerkenswert ist die von allen Autoren gefundene Tatsache, daß enge Korrelationen zwischen mongoloider Idiotie und hohem Alter der Mutter bestehen. Bleyer hat neuerdings diese Annahme wiederum bei statistischer Bearbeitung von 2822 Kranken bestätigt. Er fand bei ihnen ein Durchschnittsalter der Mütter von 41 Jahren, während dieses im Durchschnitt der übrigen Bevölkerung 24 Jahre betrug.

Auch Erstgeborene junger Mütter werden gelegentlich Mongoloide, wobei nach Geyérs Feststellung die Menstruation der Mütter spät mit spärlichen und unregelmäßigen Blutungen eingesetzt hatte. Gelegentlich wurden bei Müttern von Mongoloiden auch grobe Störungen der Menstruation klinisch nicht näher zu beschreibender Art gefunden, deren Ursache in einer Schwäche der Eierstöcke gesehen werden mußte.

Geyer hat aus diesen Tatsachen geschlossen, daß jedenfalls in einem großen Teil der Fälle die mongoloiden Idioten aus Eizellen entstünden, die aus einem Eierstock entstammten, der infolge Alters, infolge jugendlicher Unterentwicklung oder aus

sonstigen Gründen geschwächt sei, und daß die Erkrankung auf eine Schädigung des unbefruchteten Eies zurückzuführen sei — eine Anschauung, die sich mit früher von anderen Autoren geäußerten berührt. Der Erblichkeit kommt dabei offenbar keine ins Gewicht fallende Rolle zu.

Was für die mongoloide Idiotie gilt, gilt auch für die mit ihr korrelierten angeborenen Herzfehler.

Als weitere exogene Ursache von Mißbildungen kommen Infektionen und Intoxikationen der Mütter in der Schwangerschaft in Betracht.

Französische, italienische und vereinzelt auch deutsche Autoren haben sich dafür eingesetzt, daß die auf den Fötus übertragene Syphilis angeborene Herzfehler verursachen könne.

Einige der aufgestellten Behauptungen, wie die von de Stefano, daß von 32 angeborenen Herzmißbildungen 27 durch Lues congenita bedingt seien, und die von Hahn, daß von etwa 130 Patienten mit reiner Mitralstenose (Durosiez) 80 bis 90 % an kongenitaler Lues litten, wird man allerdings nicht für richtig halten können. Mehr Vertrauen verdienen die Angaben von Fournier, der unter 63 Fällen mit Lues kongenita eine Polydaktylie, eine Ohrmißbildung und 3 angeborene Herzmißbildungen (über die keine näheren Angaben gemacht sind) fand und von Hochsinger, der unter 500 Kindern mit kongenitaler Lues 7 mit angeborenem Herzfehler sah.

Andererseits konnten Irvine Jones und Rösler unter je 60 Fällen mit kongenitalen Herzfehlern je 4mal Lues kongenita feststellen.

Man wird nach diesen Angaben einen Zusammenhang zwischen der angeborenen Syphilis und angeborenem Herzfehler für möglich, nicht aber für bewiesen halten müssen.

Pathologisch-anatomisch fand Herxheimer, der eine große Zahl kongenitalluetische Früchter untersuchte, in den verschiedenen Organen am Mesenchym Veränderungen entzündlicher Natur, allerdings nicht am Herzen. Die Möglichkeit, daß die angeborene Lues Herzmißbildungen bedingt, scheint mir trotzdem gegeben, und zwar vor allem nach Untersuchungen von Ostertag. Ostertag machte zur Feststellung des morphologischen Substats der angeborenen Mißbildungen methodische Untersuchungen am Zentralnervensystem und fand bei einem frühgeborenen Kind luischer Eltern, das Spina bifida, enormen Hydrocephalus des Großhirns und mediale Spalt- und andere Hemmungsbildungen im Kleinhirn aufwies, und daran im Alter von einigen Monaten gestorben war, mikroskopisch, daß die Organentwicklung des Rückenmarks und des übrigen Zentralnervensystems um die Wende vom 2. zum 3. Embryonalmonat stehen geblieben war, „als mit der Vascularisation der embryonalen Zwischenschicht, sich die luische Schädigung auswirken konnte", und das einstrahlende Mesenchym die Entwicklung störte und fehlleitete.

Was am embryonalen zentralen Nervensystem vor sich geht, wird auch am embryonalen Herzen und seinen großen Gefäßen eintreten können. Entzündliche Wucherungen bestimmter Teile des Mesenchyms werden — so sollte man annehmen — die normale Entwicklung des Herzens stören und je nach der Stelle und der Zeit der Einwirkung verschiedene Mißbildungen hervorrufen können.

Englische Forscher (s. Brit. med. J. 1946, 4481—4778, und D. med. Wschr. 1947, 23—24, S. 334) haben neuerdings festgestellt, daß nach Rötelnerkrankung der Mutter

während der Schwangerschaft nicht selten Kinder mit Mißbildungen, wie angeborenem Katarakt, Herzfehler, Gehirnaplasie, Mongolismus geboren werden. Es sei zu schätzen, daß 5 bis 10 % solcher Mißbildungen auf Rötelninfektion der Mutter zu beziehen seien und daß von Kindern derjenigen Frauen, die während der Schwangerschaft Röteln durchgemacht haben, 10 % Mißbildungen aufwiesen. Offenbar erkrankt auch die Frucht mit an Röteln, und offenbar kann das zur schweren Störung der normalen Entwicklung seiner Organe führen. Ich vermute nach eigenen Beobachtungen, daß in gleicher Weise das Erysipel der Mutter zur Mißbildung führen kann.

Auch toxische Einflüsse mögen ätiologisch von Bedeutung sein. Wir wissen, daß Milz und Lymphdrüsen eines Leukämikers beim Hinzukommen gewisser Krankheiten (Sepsis, Miliartuberkulose) sich rapide verkleinern und die krankhaften weißen Blutkörperchen aus dem Blut verschwinden können. Wir sehen starke Verkleinerung der Thymus bei zahlreichen toxisch wirkenden Krankheiten. Da können wohl auch in der Mutter entstandene Krankheitstoxine beim Fötus an den Stellen lebhafter Zellbildung störend einwirken und Mißbildungen hervorrufen.

Von zwei Fällen, in denen nach Einnahme pflanzlicher Gifte durch die Mutter Mißbildungen des Fötus beobachtet wurden, berichtet Ostertag.

In einem Fall wurde bei einer Frucht eine Hemmungsmißbildung am Zentralnervensystem gesehen, wie sie bei Entstehung im 4. Fötalmonat zu erwarten war. Die Mutter berichtete, daß sie in diesem Monat eine schwere Pilzvergiftung gehabt habe. In einem anderen Fall mit Spina bifida und Hydrocephalus war zu Beginn des 2. Monats eine Unterbrechung durch medikamentöse Mittel (Ergotin und Ergotitrin) versucht worden. Es traten damals Blutungen auf, aber die Schwangerschaft blieb bestehen.

Von einer Reihe von Autoren — ich gehe im einzelnen nicht auf sie ein — wird angenommen, daß Mittel, die zur Einleitung eines Aborts intrauterin eingespritzt wurden, eine zu Mißbildungen führende Schädigung der Frucht herbeiführen könne. In der Tat wird mit einer solchen Möglichkeit durchaus zu rechnen sein.

Im Einzelfall ist es wohl niemals möglich, den bündigen Beweis zu liefern, daß für eine bestimmte Mißbildung ein bestimmtes äußeres Ereignis verantwortlich zu machen ist. Aber es ist wohl nicht zu bezweifeln, daß es so sein kann, und ich persönlich glaube, daß es nicht selten so ist.

Von vielen Autoren ist auf gemeinsames Vorkommen von angeborenen Herzfehlern und andersartigen Mißbildungen hingewiesen worden (Literatur s. bei Vierordt). Dabei finden sich diese im allgemeinen um so häufiger, je schwerer der angeborene Herzfehler ist. Am häufigsten sieht sie der Pathologe, der öfters Mißgeburten zu sezieren hat, die unmittelbar nach der Geburt gestorben sind, seltener der Kinderarzt, noch seltener der Arzt, der vornehmlich Erwachsene behandelt.

Man hat zusammen mit angeborenen Herzfehlern abnorme Schädelbildung, Hasenscharte, Gaumenspalte, Zahnanomalien, Uterus bicornis, Bauchspalte, überzählige Leberlappen, abnormen Verlauf des Dickdarms, Atresia ani, Agenesie der Milz oder einer Niere, Cystenniere, Situs inversus der Brust- und Bauchorgane, angeborene Ptose, Mikrophthalmus, Polydaktylie, Arachnodaktylie, Klumpfuß, Fehlen eines großen Röhrenknochens und nicht selten geistige Defekte gesehen.

Claussen beobachtete, wie bereits auf S. 43 erwähnt ist, 28jährige männliche EZ mit konkordantem angeborenem Herzfehler, Hodenatrophie und Gesichtsspalten, die bei dem einen viel ausgesprochener als bei dem anderen war. Die dafür von

dem Autor angebene Erklärung gilt sinngemäß auch für die anderen Kombinationen von Mißbildungen und sei deshalb hier wiedergegeben:

Die Vorgänge, die zur Schließung der embryonalen Gesichtsspalte, zur Abteilung der Strombahnen und zum Wachstum der Keimdrüsenanlage führen, verlaufen während der 5. bis 6. Embryonalwoche ganz besonders lebhaft, und die Wirkung des Gens macht sich auf alle gerade in dieser Zeit im raschesten Wachstum befindlichen Differenzierungssysteme bemerklich. Die Unterschiede der beiden Paarlinge (und natürlich auch sonstiger Befallenen in einer Familie) im Grad der Manifestation können sich dann durch verhältnismäßig geringe Unterschiede in der Zeit der Genwirkung erklären.

Folgende Beobachtungen, die Roessle bei Sektionen von Blutsverwandten gemacht hat, verdienen Interesse, wenn ihnen auch eine klinische Bedeutung kaum zukommt. Er fand familiär gehäuft: 1. Verdopplung der Herzspitze, d. h. deutliche Einkerbung zwischen rechter und linker Kammerspitze im Bereich der Kammerscheidewand, 2. Aufteilung des äußeren Papillarmuskels der Mitralis und Verbindung der Teilstücke durch feine quere Sehnenfäden, 3. abnorme Sehnenfäden der Herzhöhlen, 4. abnorme Muskelbalken an der Innenwand des Ventrikels, 5. verschobenen Abgang von Coronararterien.

Schrifttum: D'Alloco zit. Noorden: Herzklappenfehler, Eulenburgs Real-Encyklopädie.
Bleyer: Americ. J. Diss. Childr. 55, 1938, S. 79.
H. Blumenfeldt: Die angeborenen Herz- u. Gefäßkrankh., i. Krauß u. Brugsch. Spez. Path. u. Ther. i. Kr., Bd. 4. 1, S. 449, 1925 (mit zahlreichen Literaturgaben).
Brugger: Justs Handbuch d. Erbb. d. Menschen Bd. 5, 2 S. 751.
Burwinkel: Berl. Klin. Wo. 1900, Nr. 1, S. 48.
Cassel: Z. f. klin. Med. 1903, Bd. 48.
Cassel: Berl. klin. Wo. 1917, Nr. 7.
Claussen: Erbarzt 8, 1940. 5.
Fournier: Wiener klin. Wo. 1900, S. 985.
Gänsslen, Lambrecht u. Werner: Erbbiologie und Erbpathologie des Kreislaufs. Handb. d. Erblichk. d. Menschen, Bd. 4, 1, S. 193 (mit zahlreichen Literaturangaben).
Geyer: Zur Ätiologie der mongoloiden Idiotie. Leipzig, Georg Thieme 1939.
Geyer: Z. f. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 173, 1941. S. 735 (dort Literatur über Mongolismus).
Hahn: Zentralbl. f. inn. Med. 42. 1921.
Herxheimer: Verhdl. d. dtsch. pathol. Ges. 1928, S. 144.
Hochsinger: zit. Jadasschn, Handb. d. Haut- u. Geschl.krankh. Bd. 19.
v. Knorre: Z. f. menschl. Vererb. u. Konst. Lehre 23. 1939. S. 695.
Medvei u. Rösler: Z. Klin. Med. Bd. 119, 1932.
Müller, Heinrich: Münchner Med. Wo. 1937, S. 1491.
Orel: Z. f. Kinderheilk. Bd. 42, 1926, S. 440.
Orel: Z. f. Kinderheilk. Bd. 44, 1927, S. 449.
Ostertag: Verhdl. d. D. Orthop. Ges. 31. Kongr. 1936, S. 30.
Portius: Fortschr. d. Erbpath. Bd. 2, 1938, S. 281 (dort Lit. über Mongolism.).
Portius: Erbarzt 1941, S. 89.
Robl u. Schulz: Virch. Arch. 305. 1940, S. 105.
Rösler: Wiener Arch. f. i. Med. Bd. 15, 1928, S. 495.
Schmidt, R. B.: Ist eine exogene Entstehung von Mißbildungen möglich u. spez. am Herzen wahrscheinlich zu machen? Diss. Hbg. 1939.
de Stefano: Pediatr. Vol. 29, 1921.
Ullrich: Z. f. menschl. Vererb. u. Konst. 1. 21, 1938. S. 585.
Vierordt: Die angeb. Herzkrankh. Nothnagels spez. Pathol. u. Ther. Wien Bd. 15. 2. (Dort zahlreiche Literaturangaben).
Yamada: zit. Gänsslen, Lambrecht u. Werner.

Situs inversus totalis

Angeschlossen sei hier der Situs inversus totalis. Gänsslen, Lambrecht und Werner bringen in ihrem Handbuchbeitrag tabellarisch eine Zusammenstellung der bisher bekannten familiären Fälle der Abweichung. Bei 4 lag direkte Vererbung vor, 3mal durch 2 Generationen (Meyer-Hürlimann, Mattisson, Matsueda), 1mal durch 4 Generationen (Lancisi), in 4 Fällen handelte es sich um das Befallensein mehrerer Geschwister, und zwar 2mal um 3 (Frölich, Oshima), 13mal um 2 Geschwister (Rogi, Löwenthal, MacKinlay, Reid, Leroux, Labbet et Barrat, Neuhof, Curschmann, Ochsenius, Günther, Hofmann, Feldmann, Maekewa und Körner).

Über weitere familiäre Fälle berichten Kegel (2 Brüder), Carpenter, Liotto (bei je 3 Brüdern), Bianchi, Brimblecombe, Cahan, Cockayne (bei Bruder und Schwester), Gall und Woolf, Mittelbach, Müller-Pollack (2 Schwestern). (Zitiert bei Gutzeit und Lehmann).

Dazu kommen noch 2 Beobachtungen von Grebe, wonach einmal 2 Brüder und einmal 2 Schwestern befallen waren.

Randolph sah Situs inversus bei einem Knaben und dessen mütterlichem Großvater, Katzmann bei 2 Basen, Cockayne in 2 Fällen bei Onkel und Neffe.

Einige Male ist die Abweichung bei Zwillingen beobachtet worden.

Konkordanz bei EZ wurde beobachtet von Reinhardt, Boccia und Maglione, Cockayne.

Dubreuil-Chambardel sah bei sehr ähnlichen Zwillingen, wahrscheinlich eineiigen, Diskordanz.

Von 3 Zwillingspaaren mit unsicherer Eiigkeitsdiagnose waren 2 (Pecci und Cambaci, Araki) konkordant, 1 (Miller) diskordant.

Von einigen Autoren ist auf das häufige Vorkommen von Linkshändigkeit und des sogenannten Skrotalsymptoms (Tieferstehen des rechten Hodens) bei den Trägern des Situs inversus und in ihren Familien hingewiesen worden. Mattisson konnte eine vermehrte Häufigkeit der Linkshändigkeit in der Verwandtschaft nicht finden, dagegen des Skrotalsymptoms.

Im übrigen sah er unter 448 Verwandten eines befallenen Vaters und seiner Tochter und zweier anderer Fälle von Situs inversus totalis die gleiche Anomalie nicht wieder.

Auch Gutzeit und Lehmann, die in den Familien von 3 Verwandten ausgedehnte röntgenologische Untersuchungen machten, fanden sie bei keinem weiteren Familienmitglied.

Entschieden häufiger als geschwisterliches ist isoliertes Vorkommen. Das Nebeneinandervorkommen von geschwisterlichen und isolierten Fällen läßt an rezessiven Erbgang denken. Allerdings sollte bei der Seltenheit der Anomalie — unter 3000 bis 5000 Menschen hat sie nur einer — eine Häufung von Verwandtenehen unter den Eltern der Befallenen bestehen, die bisher nicht sicher festgestell worden ist. Unter den vorn erwähnten familiären Fällen stammten 2 (Reinhardt und Feldmann) aus Ehen zwischen Vetter und Base 1. Grades.

Die Annahme, daß der Situs inversus totalis einfach rezessiv sei, verbietet sich

auch schon dadurch, daß die Zahl der isolierten Fälle mehr überwiegt, als bei diesem Erbgang zu erwarten wäre.

Ich verweise noch einmal auf die negativen Befunde von Mattisson und Lehmann und Gutzeit in 5 Familien von Situs-inversus-Probanden. Nach Grebe wurde unter 640 Fällen, die Hohlfelder bei Reihen-Röntgenuntersuchungen erfaßte, nur einmal das Vorkommen bei Geschwistern beobachtet (1. Fall von Grebe), obwohl bei diesen Untersuchungen sicher viele Geschwister der Befallenen geröntgt worden sind.

Ich vermute, daß viele Fälle nicht erblich sind und in Entwicklungshemmungen ihre Ursache haben (s. darüber im nächsten Abschnitt über Dextrocardie). Bei anderen scheint Erblichkeit mitzuspielen, wobei rezessiver Erbgang möglich ist. In diesem Falle könnte das gehäufte Auftreten des Skrotalsymptoms in den Familien der Befallenen als Auswirkung der heterocygoten Anlage gedeutet werden. Über Beziehungen des Situs inversus zu Bronchiektasien s. auf S. 38 und 39.

Schrifttum: Cockayne: Quart, J. Med. N. F. 1938. Nr. 27, 497.
Gänsslen, Lambrecht und Werner: Handb. d. Erbbiol. Bd. 4, 1. S. 214.
Grebe: Z. f. menschl. Vererb. u. Konst. L. Bd. 28, S. 262, 1944.
Gutzeit und Lehmann: Handb. d. Erbbiol. Bd. 4, 2. S. 586.
Mattisson: Z. f. Konst. L. Bd. 17, S. 325, 1933.

Isolierte kongenitale Dextrokardie

Die isolierte Dextrokardie kann erworben sein. Es handelt sich dann um eine Rechtsverlagerung des Herzens durch krankhaften Prozeß in der Nachbarschaft, z. B. große Pleuraergüsse, Tumoren, schrumpfende Pleuraentzündungen. Diese, auch als Dextraposition bezeichnete Dextrokardie interessiert uns hier nicht. Die Erblichkeit spielt bei ihrer Entstehung höchstens eine indirekte Rolle.

Bei der isolierten kongenitalen Dextrokardie liegt die Herzspitze rechts unten. Die abnorme Lage ist dieselbe wie beim Situs inversus totalis, von der sie sich dadurch unterscheidet, daß sie nicht mit der der Baucheingeweide vergesellschaftet ist.

Mit der isolierten kongenitalen Dextrokardie sind in vielen Fällen Mißbildungen des Herzens oder der großen Gefäße verbunden. Sie ist ziemlich selten. Rösler hat bis 1930 aus der gesamten Literatur 171 Fälle gesammelt, darunter waren 7 eigene, zu denen später nur noch einige wenige hinzugekommen sind.

Mehrmaliges Vorkommen in einer Familie scheint bisher nur einmal beschrieben zu sein, und zwar bei Vater und Sohn (Doolittle).

Verwandtenehen bei den Eltern wurden zweimal (Rösler und Grebe) beobachtet, in beiden Fällen handelte es sich um Kombination von Dextrokardie und Herzmißbildung.

Von besonderem Interesse ist das bereits 7mal beschriebene Vorkommen von Dextrokardie bei Zwillingen. 2mal handelte es sich um Doppelbildungen wie bei den siamesischen Zwillingen (Allen und Penkost, sowie Chapot und Prévost), 3mal um getrennte EZ. (Schott, Paltauf, Ostertag und Spaich), 2mal um Pärchenzwillinge (Doolittle). Der von Doolittle beobachtete Vater und sein Sohn hatten beide je eine Zwillingsschwester, wie denn in der Familie noch andere Zwillingspaare vorkamen (die Sippentafel ist in dem Handbuchbeitrag von Gänsslen, Lambrecht und Werner abgebildet).

Zu dem Vorkommen der isolierten kongenitalen Dextrokardie bei Zwillingen ist folgendes zu sagen:

Ein spiegelbildliches Vorkommen von Asymmetrien, die die normale Symmetrie durchbrechen (wie etwa Schiefheiten des Gesichts, Verschiedenheiten der Ohrform, einseitige Hüftluxationen) und von normalen Asymmetrien (wie etwa der Rechtshändigkeit) ist bei Doppelmißbildungen und bei E Z nicht ganz selten zu beobachten.

Ihre Entstehung ist noch nicht geklärt. Eine erbliche Anomalie an Organen, die normalerweise symmetrisch sind, wird bei regelmäßiger Manifestation symmetrisch erwartet werden müssen; und sie wird sich um so häufiger asymmetrisch finden, je seltener sie sich manifestiert, wobei es wahrscheinlich vom Zufall abhängen wird, ob sie links oder rechts in Erscheinung tritt.

Die Häufigkeit seiner Konkordanz bei eineiigen Zwillingspaaren und seines einseitigen Vorkommens wie auch seines spiegelbildlichen Verhaltens dabei hängt von der Häufigkeit ab, mit der sich die Anomalie manifestiert.

Es kann aber die Häufigkeit spiegelbildlichen Auftretens von Asymmetrien bei E Z offenbar auch größer sein als nach dem Zufall zu erwarten wäre.

Nach Untersuchungen v. V e r s c h u e r s müssen wir das für die Händigkeit und die Drehung des Scheitelwirbels annehmen. Linkshändigkeit und linksgedrehter Scheitelwirbel finden sich bei E Z besonders häufig diskordant und häufiger als in einer Durchschnittsbevölkerung. Eine Erklärung können experimentelle Untersuchungen von S p e m a n n und seinen Schülern geben.

Dieser Autor durchtrennte Tritonkeime vor der Gastrulation und erhielt dann lebensfähige Zwillinge. Diese waren öfter symmetrisch, wiesen aber häufig auch mehr oder weniger ausgebildete Asymmetrien auf, darunter recht oft Umkehr des normalen Situs der Organe. Dabei kamen die Asymmetrien um so häufiger vor, in je späterem Stadium die Frucht durchschnürt worden war. (Nach Durchschnürung im 2- und 4-Zellenstadium war sie selten, nach Durchtrennung zu Beginn der Gastrulation häufig.)

Den bisher bei E Z gefundenen spiegelbildlichen Asymmetrien darf nun die der Herzlage zugesellt werden. Wenn isolierte Dextrokardie mehrmals bei E Z beobachtet ist, so spricht das dafür, daß der Faktor, der zur Bildung von E Z führt, wie der beim Triton gemachte Eingriff spiegelbildliche Anordnung innerer Organe (hier des Herzens) veranlassen kann. Wenn bei den so seltenen Doppelbildungen mehrmals Dextrokardie gesehen wurde, so weist das darauf hin, daß, wie beim Triton, Spiegelbildlichkeit bei Teilung in einem späteren Stadium besonders häufig auftritt. Bekanntlich sind Doppelbildungen nur möglich, wenn die zur Zwillingsbildung führende Teilung erst im Stadium der Keimschildbildung nach Entwicklung des Ammions vor sich geht.

Man wird auch an die Möglichkeit denken können, daß, wenn bei „Einlingen" Dextrokardie vorkommt, es sich in Wirklichkeit um einen Zwilling handelt, dessen Partner nicht zur Entwicklung gekommen resp. Fötus papyracei geworden sind.

Es würde das die von einigen Autoren angegebene Häufung von Zwillingsgeburten in den Sippen der isolierten kongenitalen Dextrokardien erklären können. Wenn die Neigung zu Mehrlingsbildung erblich ist (was allerdings einige Autoren für E Z ablehnen), so muß sich in der Verwandtschaft jeder Person mit Eigenschaften, die sich bei einem (auch nicht als solchen erkennbaren) Zwillingspartner besonders häufig finden, Mehrlingsbildung häufen.

Daß Erblichkeit bei der isolierten Dextrokardie eine Rolle spielt, ist unbewiesen. Das einmal beschriebene Vorkommen bei Vater und Sohn und das zweimalige Vorkommen von Verwandtenehen unter den Eltern der Befallenen läßt es aber als möglich erscheinen, wobei die erste Beobachtung für dominanten, die zweite für rezessiven Erbgang sprechen würde.

Schrifttum: Diehl und v. Verschuer: Zwillingstuberkulose, Jena 1933, S. 77.
Gänsslen, Lambrecht und Werner: Handb. d. Erbbiol. d. Menschen, Bd. 4, 1. S. 217. 1940.
Grebe: Z. f. menschl. Vererb. u. Konct. L. Bd. 28. S. 262, 1944.
Ostertag und Spaich: Z. f. menschl. Vererb. u. Konst. L. Bd. 19, S. 577, 1935.

Postfötal erworbene Herzfehler

Die nach der Geburt erworbenen Herzfehler entstehen oft nach Angina und vor allem nach Gelenkrheumatismus, der sich seinerseits öfter an Angina anschließt. Die erbliche Neigung zu Anginen ist auf S. 35 und 280, die zu Gelenkrheumatismus auf S. 252 ff. besprochen worden.

In einer Reihe von Sippen, die wegen Häufung von Gelenkrheumatismus veröffentlicht sind, finden sich auch gehäuft Herzfehler. Ich verweise auf Abb. 61 (Sippentafel von Pribram). Eine Sippentafel mit Häufung von Angina und Endokarditis gibt Abb. 1 wieder. Für die Frage, ob außerdem eine besondere erbliche Anfälligkeit des Klappenapparates, etwa der Mitral- oder Aortenklappen, bei der Entstehung der Herzfehler anzunehmen ist, würde das Vorkommen des gleichen Herzfehlers bei verschiedenen Mitgliedern einer Familie von Bedeutung sein. Es ist gelegentlich beschrieben worden.

Gerhard sah bei 2 Brüdern von 18 und 23 Jahren, die innerhalb von 4 Wochen mit Rheumatismusrezidiv ins Krankenhaus kamen, die Entwicklung einer Aorteninsuffizienz. Hopmann sah bei Mutter und Sohn eine Mitralstenose, die sich anatomisch sehr ähnelte. Bei der im 36. Jahr gestorbenen Mutter war im 27. Jahr ein Gelenkrheumatismus vorausgegangen, bei dem im 16. Jahr gestorbenen Sohn im 7. und 11. Lebensjahr eine Chorea. Die Zahl solcher Beobachtungen ließe sich bei eingehendem Literaturstudium sicher noch vermehren, sie sind aber selten. Auch Kahler und Weber sind der Meinung, daß anatomisch sehr ähnliche Klappenfehler bei Blutsverwandten so selten vorkämen, daß daraus keine Schlüsse auf Erbbedingtheit gezogen werden könnten.

Auch mit einer Beobachtung von Hoffmann, daß nach einer schweren Influenzaepidemie bei drei Kindern derselben Familie eine in Klappenfehler ausgehende Endokarditis auftrat, die den Autor eine Anfälligkeit der Herzklappen in dieser Familie anehmen läßt, läßt sich bei der Seltenheit solchen Vorkommens nichts anfangen.

Kahler und Weber fanden bei Zwillingsuntersuchungen an allerdings zur Entscheidung nicht genügend großem Material, daß Konkordanz von Klappenfehlern nicht häufiger war, als nach der Häufigkeit des Vorkommens von konkordantem Gelenkrheumatismus und von Herzfehlern nach Gelenkrheumatismus zu erwarten war.

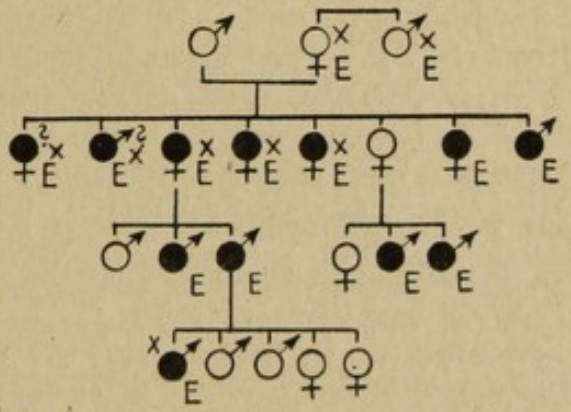
So dürfte die Ursache der familiären Häufung von Herzfehlern in der Hauptsache in der erblichen Neigung zu Anginen und Gelenkrheumatismus begründet sein.

Gehäuftes Vorkommen von Herzfehlern bei Verwandten von Herzfehlerkranken

hat Lawrence festgestellt, dessen Arbeit auf S. 252 erwähnt ist. Bei 480 Verwandten von 100 jugendlichen Personen mit erworbenem Herzfehler fand er in 29 Familien 38 (7,9 %) Personen mit der gleichen Krankheit, in 22 Familien waren Herzfehler bei einem anderen, in 5 Familien bei 2 und in 2 Familien bei 3 anderen vorhanden. Eine Erkrankungshäufigkeit von 7,9 % geht weit hinaus über die in der Durchschnittsbevölkerung, die von Lawrence auf 1 bis 2 % geschätzt wird.

Allerdings ist zu bedenken, daß gehäuftes Vorkommen von Herzklappenfehlern auch durch gemeinsame Infektion oder sonstige gemeinsam wirkende schädliche Einflüsse der Umwelt, z. B. feuchte Wohnung oder ungünstiges Klima, bedingt sein kann. Ich verweise auf die auf S. 253 erwähnten Erfahrungen von Paul und Dixon, wonach die in Reservationen untergebrachten indianischen Kinder bei den gleichen Lebensgewohnheiten im kalten Norden zu 4,5 %, im warmen Süden zu 0,5 % und dazwischen zu 1,9 % rheumatische Herzfehler hatten.

Doch kann durch gemeinsam wirkende Schädlichkeiten durchaus nicht jede familiäre Häufung von Herzfehlern erklärt werden, ebensowenig wie die von Gelenkrheumatismus (s. S. 253).



● = Herzfehler, E = Ektopia lentis et pupillae, × = Myopie

Abb. 6: Herzfehler (nach Strebel)

Eine Sippe, in der eine auffällige Häufung von Herzfehlern vorhanden war, und in der alle Träger von Herzfehlern gleichzeitig eine Ektopia lentis und viele eine Myopie hatten, hat Strebel veröffentlicht (s. Abb. 6). Es handelte sich um Herzfehler der verschiedensten Art, die nach verschiedenen Infektionen aufgetreten waren.

In der Familie bestand offenbar, wie aus dem häufigen Vorkommen der Ektopia lentis zu schließen ist, eine erbliche Arachnodaktylie, deren Erbgang auf S. 270 besprochen worden ist. Diese seltene Anomalie begünstigt nicht nur die Entstehung von angeborenen Herzfehlern und Herzmißbildungen, sondern auch von postfötal erworbenen Herzfehlern.

Unter den erworbenen Herzfehlern nimmt die reine Mitralstenose (Typ Duroziez) eine Sonderstellung ein. Die Erkrankten sind oft konstitutionell stigmatisiert. Es sind unterentwickelte Personen, meist weiblichen Geschlechts. Einige Autoren haben deshalb, und weil in der Vorgeschichte der Gelenkrheumatismus keine wesentliche Rolle spielt, für sie eine Hypoplasie, ein Zurückbleiben des Mitralostiums auf kindlichem Zustand verantwortlich gemacht. Sie bezeichnen den Herzfehler als konstitutionell und behaupten, daß sich bei ihm häufig Erblichkeit nachweisen lasse.

Nun ist richtig, daß man in der Vorgeschichte dieser Patienten Gelenkrheumatis-

mus selten findet, sie haben aber recht häufig Scharlach und Anginen durchgemacht, und man wird durchaus damit rechnen müssen, daß diese Erkrankungen bei ihnen zu einer sich schleichend und unbemerkt entwickelnden Endokarditis und schließlich zur Mitralstenose geführt haben.

Die Behauptung, daß sich bei diesem Herzfehler oft Erblichkeit nachweisen lasse, ist außerdem nicht aufrechtzuerhalten. Ich habe in der Literatur nur eine Beobachtung von Sachs gefunden (s. S. 43), wonach bei 2, offenbar zweieiigen 19jährigen Zwillingsschwestern und bei ihrem 24jährigen Bruder eine Mitralstenose vorhanden war, ohne daß über eine vorausgegangene Infektion etwas zu erfahren war.

Diese Fälle unterscheiden sich aber von der typischen um die 20iger Jahre herum auftretenden Durosiezschen Mitrastenose dadurch, daß der Herzfehler wenigstens bei den beiden Schwestern schon in frühester Jugend nachweisbar war.

Zur Frage, ob die Bedeutung der Erblichkeit für die Entstehung der Herzfehler groß oder klein ist, kann die Zwillingsforschung ein wichtiges Wort mitsprechen.

Gänsslen, Lambrecht und Werner erwähnen in ihrem Handbuchbeitrag Zwillingsbeobachtungen von Curtius und Korkhaus, Gottstein, Glatzel, Häring, Gebbing, Jentsch, Attinger, Morgan und Webster bei 18 EZ und 14 ZZ. Dazu kommen noch 9 EZ, je 1 Fall von v. Verschuer, Langbein, Hecht und Gupta, 4 Fälle von Brand und Weihe und 2 Fälle von Kaufmann und Scherer und 12 EZ und 27 ZZ resp. PZ von Kahler und Weber. Von den 39 EZ dieses Materials waren 6, von den 41 nicht erbgleichen Zwillingen 2 konkordant.

Ich gebe kurze Notizen über die konkordanten Fälle:

1. (Curtius und Korkhaus): Weibliche 44jährige EZ, I. mit 24 und 38 Jahren Gelenkrheumatismus, Mitralinsuffizienz und -stenose, zeitweise dekompensiert, anginöse Beschwerden; II. mit 20 Jahren Diphtherie, keinen Gelenkrheumatismus, Mitralinsuffizienz, geringe Dekompensation, anginöse Beschwerden.
2. (Gebbing): Weibliche EZ, 11 Jahre, I. mit 7 Jahren Gelenkrheumatismus und Endokarditis, oft Angina; II. mit 4 Jahren Scharlach, oft Angina. Bei beiden Mitralinsuffizienz mit gleicher Herzform.
3. (Attinger): Weibliche EZ, I. seit dem 25. Jahr Aortenstenose und Insuffizienz, häufige Anfälle von Angina pectoris, Exitus mit 45 Jahren, Sektion: Endokarditis chronica, fibrosa et calculosa der Aortenklappen; II. nach Angina und Polyarthritis mit 18 Jahren hochgradige Mitralinsuffizienz und -stenose. Exitus mit 47 Jahren.
4. (Morgan und Webster): Weibliche 23jährige EZ mit 15 Jahren gleichzeitig Gelenkrheumatismus. Bei beiden Mitralstenose, an der die eine mit 23 Jahren starb.
5. (Kahler und Weber) 1. Fall: Weibliche EZ, I. mit 39 Jahren Gelenkrheumatismus und Herzfehler, zunehmende Dekompensation, mit 46 Jahren gestorben; II. mit 47 Jahren nach Angina Gelenkrheumatismus, Herzbeschwerden, mit 48 Jahren kombinierter Mitralfehler festgestellt, zeitweise dekompensiert.
6. (Kahler und Weber) 2. Fall: I. Mit 19 Jahren Gelenkrheumatismus, mit 22 Jahren Aorteninsuffizienz mit Mitralbeteiligung festgestellt; II. mit 18 Jahren Angina und Gelenkrheumatismus, mit 22 Jahren leichtes kombiniertes Mitralvitium.

Man sieht, daß bei den Partnern der einzelnen Zwillingspaare gewisse Ähnlichkeiten bezüglich der Entstehung und Art der Krankheit bestehen.

Die konkordanten EZ entstammen nun nicht einem unausgelesenen Material. Die von Attinger sowie von Morgan und Webster veröffentlichten beiden Fälle z. B. sind als konkordante Einzelfälle veröffentlicht. Als unausgelesen können nur

die Fälle meines früheren Mitarbeiters Häring (Cannstatter Material) und die von Kahler und Weber (von v. Verschuersches Institut und Nauheimer Konitzkystift) gelten. Es handelt sich hier um 21 EZ und um 37 ZZ resp. PZ. In beiden Zwillingsgruppen waren je 2 Fälle konkordant, so daß die prozentuale Konkordanzhäufigkeit bei EZ 9,5 % und bei ZZ 5,4 % beträgt. Auf den Unterschied von 4,1 % wird man bei der Kleinheit des Materials keinen zu großen Wert legen. Trotzdem zweifle ich nicht daran, daß bei Bearbeitung eines größeren Materials von EZ und ZZ sich der einwandfreie und statistisch gesicherte Beweis für die Mitwirkung der Erblichkeit bei der Entstehung der Herzfehler liefern ließe.

Aber die Stärke dieser Einflüsse darf nicht überschätzt werden. Das relativ seltene Vorkommen ausgesprochener Häufung der Herzfehler in bestimmten Familien, die Häufigkeit diskordanten Vorkommens bei EZ und die zahlreichen klinischen Erfahrungen über die Bedeutung von Witterungseinflüssen bei der Entstehung des Gelenkrheumatismus zeigen, daß äußere Einflüsse von größerer Bedeutung für die Entstehung der Herzfehler sind.

Schrifttum: Attinger: Schweizer med. Wo. 1936, 2, 1056.
Brandt u. Weihe: Z. menschl. Vererb. u. Konst. L. 23, 1939, 169.
Curtius u. Korkhaus: Z. Konst. L. 15, 229, 1930.
Gebbing: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 178, 1936.
Gerhard: Herzklappenfehler Wien u. Leipzig 1913.
Glatzel: Z. klin. Med. 116, 632, 1931.
Gottstein: Kli. Wo. 1930, 2, 2396.
Haering: Inaug. Dissert. Marburg 1936.
Hecht u. Gupta: Dtsch. Arch. klin. Med. 181, 1937, 160.
Hoffmann: Lehrbuch der funktionellen Diagnostik u. Therapie der Erkrankungen des Herzens und der Gefäße. Wiesbaden 1920, S. 6.
Hopmann: Berl. Klin. Wo. 1921, S. 1322.
Jentsch: Diss. Hamburg 1936.
Kahler u. Weber: Z. f. klind. Med. Bd. 137, 1940. S. 380.
Lawrence: Americ. Med. Assoc. Bd. 79, S. 2051. 1922.
Morgan u. Webster: J. americ. med. Assoc. 110, 2, 1744. 1938.
Sachs: Berl. Kl. Wo. 1921, S. 541.
Strebel: Arch. f. Rassenbiologie Bd. 10, H. 4, 1911.

Die sogenannte konstitutionelle Herzschwäche und die Herzneurose

Es gibt viele Leute mit Kreislaufstörungen, denen keine organische Erkrankung des Herzens und der Gefäße oder der den Kreislauf beeinflussenden Organe, z. B. der Niere oder der Lunge und keine das Kreislaufsystem schädigende Allgemeininfektionen zugrundeliegen. Stauungserscheinungen und Erweiterung des Herzens fehlen bei ihnen. Aber sie leiden doch, oft mehr als es bei organischen Herzkrankheiten der Fall ist, unter abnormen Empfindungen, die auf den Kreislauf zu beziehen sind; und Anomalien der Herztätigkeit und der Gefäßfunktion sind bei ihnen sehr häufig festzustellen.

In manchen Fällen handelt es sich um Infantile und Asthenische, bei denen mit anderen Organen und der Skelettmuskulatur auch Herz und Gefäße schlecht entwickelt sind, in anderen Fällen um innersekretorisch Gestörte, in noch anderen um vegetativ Labile, in wieder anderen um nervöse und leicht ermüdbare oder um neurotische oder psychopathische Persönlichkeiten, die immer wieder mit sich und der Umwelt in Konflikt geraten.

Sehr häufig vereinigen sich zwei oder mehrere der eben genannten Abweichungen miteinander, z. B. Asthenie, Neurosebereitschaft und vegetative Labilität. Es kann auch eine Abweichung durch die andere bedingt sein, z. B. vegetative Labilität durch eine innersekretorische Anomalie. Bei diesen Kreislaufstörungen spielen oft äußere Einflüsse, körperliche oder seelische Belastungen, schlechte Ernährung, ungenügender Schlaf, Intoxikationen (z. B. mit Nikotin oder Kaffee) aetiologisch eine Rolle, und nicht selten sind sie die Hauptursache. Häufig zeigen aber die Befallenen, schon bevor sie erkranken, Abweichungen organischer oder funktioneller Art, die das Auftreten der Kreislaufstörungen begünstigen, Abweichungen, bei deren Entstehungen die Erblichkeit bedeutungsvoll ist.

Das gilt zunächst für den asthenischen Körperbau. Schon Stiller, der ihn genau beschrieben und in seiner großen Bedeutung für die Pathologie erkannt hat, fand ihn in vielen Fällen familiär gehäuft. Ich selbst sah ihn wie die mit ihm verbundene Magenptose häufig sich dominant vererben. Auch Borchardt zählt die Asthenie zu den dominanten Anomalien.

Schlegel ist dem Erbgang der primären Asthenie (die er mit Recht von der sekundären, durch schwere Infekte während des Entwicklungsalters hervorgerufenen trennt) in 7 Familien mit 301 Personen nachgegangen und hat ihren einfach dominanten Erbgang festgestellt, wobei leichte Manifestationsschwankungen nicht selten vorkamen. Mehrmals fiel auf, daß die ausgeprägtesten Asthenikertypen aus der Verbindung eines grazilen Elters mit einem kräftigen stammten, in dessen Familie aber eine vasokonstriktorische Disposition (Migräne, Hypertonie und Krampfkrankheiten) verbreitet war. Mit dem Habitus asthenikus standen in den untersuchten Sippen charakteristische funktionelle Beschwerden in deutlichem Zusammenhang.

Bei Asthenikern mit Herzbeschwerden ist röntgenologisch häufig ein Tropfenherz oder ein Cor pendulum nachweisbar. Wie Zwillingsuntersuchungen uns gezeigt haben, ist die Gestalt des Herzens in hohem Maße von der Erbanlage abhängig. Ich habe in meiner ersten Zwillingsarbeit im Jahre 1924 geschrieben: „Größe und Gestalt des Cor zeigen im allgemeinen eine geradezu verblüffende Ähnlichkeit. Die Transversaldurchmesser z. B. entsprechen sich meist bis auf den Millimeter."

Röntgenaufnahmen, die v. Verschuer und Zipperlen (1929), Curtius und Korkhaus (1830) und Doxiades und Uhse (1934) bei eineiigen und zweieiigen gleichgeschlechtigen Zwillingen gemacht haben, ergaben bezüglich der Form des Herzens, des Zwerchfells und des Brustkorbs eine deutlich größere Ähnlichkeit zwischen eineiigen als zwischen zweieiigen Zwillingen. Gurewitsch (1936) betont auf Grund von Untersuchungen an 107 EZ und 88 PZ zwar die starke Bedeutung von Umwelteinflüssen für die Herzform. Doch geht auch aus seiner Arbeit hervor, daß Form und Größe des Herzens bei EZ deutlich ähnlicher sind als bei ZZ.

Von besonderem Interesse ist ein von uns erhobener Befund des konkordanten Vorkommens von ausgesprochenem Tropfenherz bei 40jährigen weiblichen EZ

Über familiäres Vorkommen des Tropfenherzens scheint wenig veröffentlicht zu sein. Ich selbst habe es mehrmals bei Geschwistern gesehen, und bei Kenntnis der Eltern kann man meistens vermuten, von wem es vererbt ist. Es zeigt enge Korrelation zur Asthenie und vererbt sich offenbar häufig mit dieser dominant.

Brugsch beschreibt eine Familie, in der von 5 Geschwistern 2 an Enge des Gefäßsystems litten, die auch bei der Mutter anzunehmen war. Er selbst ist aller-

dings der Meinung, daß die Anomalie nicht in der Anlage vererbt, sondern umweltbedingt sei.

Ich halte das nicht für richtig. Meines Erachtens sind Tropfenherz und Cor pendulum erblich bedingt, wenn auch ihre Ausprägung von Umweltseinflüssen abhängig sein mag. Es wird bei ihm ähnlich wie bei der primären Asthenie sein, die sich durch äußere Einflüsse gewiß mildern läßt, in der Hauptsache aber erblich begründet ist.

Von innersekretorischen Störungen, die die Herztätigkeit ungünstig beeinflussen, sind die Hyperthyreosen, die Hypothyreosen, die im Klimakterium auftretende Unterfunktion der Keimdrüsen und die Unterfunktion der Hypophyse und der Nebennieren, speziell der Nebennierenrinde bemerkenswert. Dabei darf man nicht so sehr an die ausgesprochenen Krankheiten, wie den Morbus Basedow, das Myxödem, den Addison denken, als vielmehr an oft jahrelang bestehende Über- oder Unterfunktionen der Drüsen, die, ohne daß sie als Krankheiten in Erscheinung treten, zur Ausbildung der individuellen Konstitution wesentlich beitragen und die Herztätigkeit stark beeinflussen.

Die Erblichkeit bei diesen Störungen ist an anderer Stelle besprochen (s. Vererbung der hyperthyreotischen und hypothyreotischen Konstitution auf S. 209 und S. 213).

Auch die Hypotonie, auf deren Erblichkeit wir auf S. 83 hingewiesen haben, mag wenigstens zum Teil als Folge einer Unterfunktion der Hypophyse resp. der Nebennierenrinde angesehen und an dieser Stelle kurz erwähnt werden.

Eine große Rolle spielt bei den hier abzuhandelnden Kreislaufstörungen das vegetative Nervensystem. Ein Schwanken des Vagustonus kommt vor allem bei jugendlichen Personen vor und führt zur respiratorischen Arrhythmie. Diese darf als Zeichen einer Labilität des vegetativen Nervensystems angesehen werden. Ihre Erbbedingtheit geht aus Zwillingsuntersuchungen hervor. Von Verschuer und Curtius fanden bei 94 EZ die respiratorische Arrhythmie 14mal ausgesprochen konkordant und und keinmal ausgesprochen diskordant und unter 75 ZZ 5mal konkordant und 4mal ausgesprochen diskordant.

Störungen der Funktion des vegetativen Nervensystems machen die sogenannte vegetative Stigmatisation aus.

Auf die Bedeutung einer abweichenden Funktion des vegetativen Nervensystems hatten im Jahr 1910 Eppinger und Hess hingewiesen, und die Symptomenbilder der Vagotonie und Sympathikotonie aufgestellt. Sie erfuhren damit Widerspruch, da es sich herausstellte, daß es reine Vagotonien und reine Sympathikotonien nicht gibt. Ein starker Tonus des einen Nerven pflegt auch den des anderen zu erhöhen (s. S. 289). Die abweichende Funktion der Organe ist nicht so sehr durch das Überwiegen des einen vegetativen Nerven, als durch ihre ungeordnete Tätigkeit, durch ein Zuviel der parasympathischen Innervierung an dem einen Organ und ein gleichzeitiges Zuviel der sympathischen Innervierung an dem anderen Organ gekennzeichnet.

Von Bergmann gab daher der genannten Störung den unverbindlichen Namen der vegetativen Stigmatisierung und bezeichnete die davon befallenen als vegetativ stigmatisiert.

Man findet nach diesem Autor bei den vegetativ Stigmatisierten eine leichte Protrusio bulbi, ein Glanzauge, einen Blähhals, Neigung zu Schwitzen, namentlich an Händen und Füßen, Dermographismus, labile Körpertemperatur, Neigung zu Tachykardien, Labilität im Affektverhalten und in der Stimmung.

Verstärkt ist bei vegetativer Stigmatisation auch die Disposition zu Dyskinesien der Gallenwege und zur Dysmenorrhöe, zur diskynetischen Dickdarmfunktion und zu Ulcus ventriculi.

In vielen Fällen ist die Ähnlichkeit der vegetativ Stigmatisierten mit formes frustus des Basedow unverkennbar. Das Blut von beiden macht weiße Mäuse gegen die Vergiftung mit Acetonitril relativ giftfest (positive Reid-Huntsche Reaktion).

Wir wenden uns zunächst der Vererbung der Einzelmerkmale der vegetativen Stigmatisation zu.

Das Verhalten der Vasomotoren der Haut, das an der Hautdurchblutung zu erkennen ist, zeigt durchweg bei EZ eine viel stärkere Konkordanz als bei ZZ, hängt also stark von der Erbanlage ab. Der Dermographismus ist, wie ich in meiner ersten Zwillingsarbeit zeigen konnte, stets konkordant, in seiner Stärke allerdings nicht immer gleich (z. B. trat beim Bestreichen der Haut bei dem einen Zwilling eine Urtikaria factitia, bei seinem erbgleichen Partner nur eine starke Rötung auf). Ebenso waren Cutius marmorata und die Neigung zu Akrocyanose und zum Hand- und Fußschweiß den EZ stets gemeinsam. Siemens sowie v. Verschuer und Curtius konnten die Befunde bestätigen.

Ein besonders gutes Bild von der Durchblutung gewisser Hautpartien ergibt die kapillarmikroskopische Untersuchung. Von mehreren Autoren sind solche Untersuchungen bei EZ und ZZ gemacht worden, und stets wurde bei EZ sehr viel stärkere Konkordanz als bei ZZ gefunden.

Mayer-List und Hübener fanden bei 27 EZ 22mal und bei 23 ZZ 3mal konkordantes Verhalten, Maria Schiller sah bei EZ stets Konkordanz, bei ZZ und PZ nie. Ähnlichkeit bestand bei den letzteren in 23,7 %, während die übrigen sich diskordant verhielten. Lehmann und Hartlieb fanden bei 50 EZ sehr ähnliches Verhalten 42mal, leicht verschiedenes 7mal, sehr verschiedenes 1mal, bei 50 ZZ und PZ sehr ähnliches Verhalten 2mal, leicht verschiedenes 15mal, sehr verschiedenes 33mal.

7 EZ und 14 ZZ und PZ wurden auf Grund der körperlichen und kapillarmikroskopischen Untersuchung als Vasoneurotiker angesprochen. Von den 7 EZ verhielten sich 6 konkordant, 1 diskordant, während alle 14 nicht identischen Zwillinge diskordant waren.

Die Erblichkeit der so diagnostizierten Vasoneurose — die übrigens nahe Beziehungen zur vegetativen Stigmatisation hat — ist damit bewiesen.

Im übrigen darf dem kapillarmikroskopischen Bild keine zu große Bedeutung beigelegt werden. Maria Schiller machte ihre Untersuchungen an 2000 im allgemeinen gesunden Kindern und Erwachsenen und fand ein schwer verändertes Bild bei einem Drittel.

Besonders wertvoll sind die Zwillingsuntersuchungen von Kahler und Weber an vegetativ Stigmatisierten, weil es sich um Personen handelte, die sich krank fühlten und wegen Herzbeschwerden Bad Nauheim aufgesucht hatten.

Als Kennzeichen der vegetativen Stigmatisation wurden alle den Kranken störenden Symptome bewertet, die auf das vegetative Nervensystem bezogen werden mußten, und als objektive Zeichen der Abweichung Glanzauge, starker Dermographismus, kalte, feuchte, oft akrozyanotische Hände, deutliche respiratorische Arrhytmie, allgemeine

psychische Übererregbarkeit angesehen. Es kamen 32 Zwillingspaare, 8 EZ und 24 ZZ und P Z zur Untersuchung.

Die 8 erbgleichen Zwillingspaare waren in allen Fällen konkordant, bei den 24 nicht erbgleichen fand sich 14mal konkordantes und 10mal diskordantes Verhalten.

Es sind danach nicht nur die einzelnen vegetativen Zeichen, sondern auch die zu Krankheitssymptomen führende allgemeine vegetative Übererregbarkeit, die vegetative Stigmatisation als erblich bedingt anzusehen.

Geringe Unterschiede im Grad der vegetativen Übererregbarkeit zeigten 3 von den 8 E Z. Bei zweien hatte der Partner mit der stärkeren Übererregbarkeit diskordant einen Herzfehler; bei einem Paar konnte der gefundene Unterschied allerdings auch auf eine wesentliche Verschiedenheit der Umwelt bezogen werden. In dem 3. Fall war bei der einen Zwillingsschwester, die stärkere Beschwerden angegeben hatte, diskordant der Uterus wegen Myoms total exstirpiert worden.

Die Bedeutung der Erblichkeit der vegetativen Stigmatisation ist schon von v. Bergmann betont worden. Er sah das Syndrom allerdings auch gelegentlich isoliert in der Gravidität, während der Menstruation, in der Menarche, im hochfebrilen Zustand, bei beginnender Tuberkulose auftreten.

Ich kenne nicht wenige Fälle, die dominanten Erbgang zeigen. Auch das von Kahler und Weber bei E Z und Z Z gefundene Verhältnis konkordanter zu diskordanten Fällen spricht für Dominanz.

Mit der vegetativen Stigmatisation v. Bergmanns überschneidet sich vielfach die vasoneurotische Diathese Otfried Müllers. Nach diesem Autor handelt es sich dabei um eine Dysergie, einen Mangel des Gleichgewichts im Spiel der Kräfte, der sich auf psychischem und vegetativem Gebiet äußert, auf psychischem zu allerhand Unausgeglichenheiten führt, auf vegetativem sich in spastisch-atonischen Zuständen der Gefäße, speziell der Kapillaren, aber auch zahlreicher muskulärer Organe, des Ösophagus, des Magens, des Darmes, des Uterus auswirkt.

O. Müller betont ausdrücklich die Erblichkeit der Diathese. In der Tat läßt sich in vielen Fällen der dominante Erbgang bei ihr nachweisen.

Die Neurasthenie endlich mit ihrer starken Ermüdbarkeit, die sich nicht selten auch aufs Herz auswirkt, und die Psychopathien, auf deren Boden die neurotischen Herzstörungen so häufig wachsen, sind ausgesprochen von erblichen Einflüssen abhängig, doch soll hier nicht näher darauf eingegangen werden.

Schrifttum: v. Bergmann: Z. f. klin. Med. 108. 1928, S. 100.
Borchardt: Klin. Konst. Lehre, Urban u. Schwarzenberg, Berlin und Wien 1930.
Curtius u. Korkhaus: Z. f. menschl. Vererb. u. Konst. L. Bd. 15. 1930, S. 229.
Doxiades u. Uhse: Mon. Kinderheilk. 62. 1934, 196.
Eppinger u. Hess: Die Vagotonie. Samml. klin. Abh. v. Noorden, Berlin 1910.
Gurewitsch: Fortschr. d. Röntgenstrahlen 54. 1936. 62.
Kahler u. Weber: Z. klin. Med. 137. 1940. 380.
Lehmann u. Hartlieb: Z. f. menschl. Vererb. u. Konst. L. 21. 1937. 271.
Mayer-List u. Hübener: M. M. W. 1925. S. 2185.
O. Müller: Die Kapillaren der menschl. Körperoberfläche in gesunden und in kranken Tagen. Stuttgart Enke 1922.
Schiller, Maria: Z. f. menschl. Vererb. u. Konst. L. 20. 1937. 284.
Schlegel: Z. f. Morphol. u. Anthropol. 1939. Bd. 38. S. 175.
Stiller: Die asthenische Konstitutionskrankheit. Enke Stuttgart 1922.
v. Verschuer u. Zipperlen: Z. klin. Med. 112. 1929. 69.
Weitz: Z. klin. Med. 101. 1924. 115.

Störungen der Frequenz und des Rhythmus der Herztätigkeit

Die Frage, inwieweit die Frequenz des Herzens von erblichen Einflüssen abhängt, hat vor allem die Zwillingsforschung zu klären versucht. V. Verschuer fand eine durchschnittliche Pulsdifferenz bei 38 EZ von 7,5, bei 25 ZZ von 12,0, Curtius bei 43 EZ von 7,1, bei 24 ZZ von 7,7, Zipperlen bei 35 EZ von 7,2, bei 37 ZZ von 5,3, Weitz am Cannstatter Material bei 34 EZ von 6,5, bei 27 ZZ von 6,8, Hecht und Gupta bei 50 EZ von 6,7, bei 48 ZZ von 10,7, und geradeso Heese an unserem Hamburger Material bei 71 EZ von 6,7, bei 45 ZZ von 10,7.

Alle Befunde mit Ausnahme derer von Zipperlen sprechen für Mitwirkung der Erblichkeit bei der Pulsfrequenz.

Einige Male fanden wir bei EZ ausgesprochene Bradykardie, so hatten 72- und 74jährige männliche EZ Pulse von je 50 resp. 52.

Familiäres Vorkommen langsamen Pulses sahen Gallavardin bei Mutter und 3 Kindern, Wenckebach bei Vater und Mutter und bei 3 von 4 Kindern, Vaquez bei mehreren Mitgliedern einer Familie in 3 aufeinanderfolgenden Generationen.

Auch August Hoffman hat mehrmals bei verschiedenen Mitgliedern derselben Familie langsamen Herzschlag gefunden, während er in anderen Familien andauernd frequenten Puls sah.

Von den Pulsunregelmäßigkeiten ist zunächst für die respiratorische Arrhythmie durch die soeben erwähnten Zwillingsuntersuchungen (s. S. 61) die Bedeutung erblicher Einflüsse sichergestellt.

Gelegentliche Extrasystolien kommen in vielen Fällen vor, ohne daß am Herzen Zeichen einer organischen Krankheit nachzuweisen wären. A. Hoffmann konnte sie bei den Angehörigen einer Familie in 4 Generationen beobachten.

Auch mein früherer Mitarbeiter Closs beobachtete in einer Arztfamilie bei mehreren Geschwistern und Kindern eines an paroxysmalen Tachykardie leidenden Mannes die Neigung zu Extrasystolen. Ich vermute, daß hier Extrasystolen und Tachykardie auf der gleichen Erbanlage beruhen.

Ausgesprochene Erblichkeit hat man auch bei der paroxysmalen Tachykardie beobachtet. A. Hoffmann, der sich zur Aetiologie der Krankheit äußert, sondert eine Gruppe ab, für die er die „Heridität" verantwortlich macht.

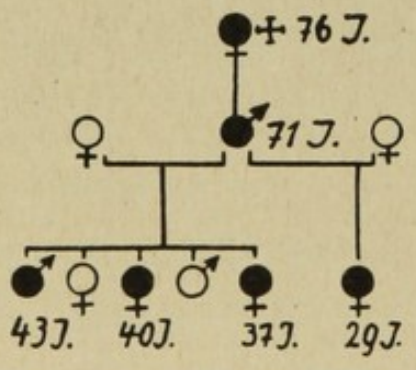


Abb. 7: Paroxysmale Tachykardie (nach Leuser)

Gänsslen, Lambrecht und Werner bringen tabellarisch 11 Sippen, in denen die Krankheit gehäuft vorkam.

Einmal (Berblinger und Duken) handelte es sich um 2 Geschwister, 6mal (Watson, Faisan, Falconer, Wittgenstein, Weill, Rywkin) um das Vorkommen in 2 Generationen, und zwar 5mal bei Elter und einem oder mehreren Kindern, 1mal (Rywkin) bei Onkel und Neffe (Bruders Sohn), 3mal (Leusser, Vaquez, Rywkin) in 3, 1mal (Öttinger) in 4 Generationen. Die von Leusser beschriebene Sippe gibt die Abb. 7 wieder.

Gelegentlich (Fall von Rywkin) wurde ein Überspringen in einer Generation beobachtet. Danach ist dominanter Erbgang mit gelegentlicher Manifestationsschwankung anzunehmen.

Familiäre Häufung von ausgesprochener Bradykardie infolge von Herzblock ist mehrmals beschrieben worden. Gänsslen, Lambrecht und Werner bringen in einer tabellarischen Zusammenstellung 8 Beobachtungen. Bei einem Teil der Fälle sind die krankhaften Erscheinungen bereits in früher Jugend festgestellt worden. Ich vermute, daß es sich bei diesen Fällen z. T. um eine angeborene Anomalie, etwa einen Septumdefekt mit mangelhafter Ausbildung des Hisschen Bündels handelt.

In anderen, in höherem Alter entstandenen Fällen, dürfte, wie bei dem auf S. 81 erwähnten Dlugaczschen Fall, eine erbliche Disposition der das Hissche Bündel versorgenden Arterie zur Arteriosklerose dahinterstecken.

Schrifttum: Curtius u. Korkhaus: Z. Konst. L. 15. 229. 1930.
Callavardin: Lyon med. 1911, 1298.
Heese: Inaug. Dissert. Hamburg 1940.
Hecht u. Gupta: D. Arch. f. klin. Med. 181. 1937. 160.
Hoffmann, Aug.: Die paroxysmale Tachykardie. Wiesbaden 1900.
Hoffmann, Aug.: Lehrbuch d. funkt. Diagn. u. Ther. der Erkrankungen des Herzens. Wiesbaden 1920, S. 6.
Vaquez: zit. Wenckebach u. Winterberg: Unregelmäßige Herztätigkeit. Leipzig 1927, S. 127.
v. Verschuer: Verh. Ger. phys. Anthropol. Erg. i. Med. 38, 35, 1927.
v. Verschuer u. Zipperlen: Z. Klin. Med. 112, 1929, 69.
Wenckebach u. Winterberg: Unregelmäßige Herztätigkeit. Leipzig 1927, S. 127.

Hypertonie

Die Abhängigkeit des Blutdrucks von erblichen Einflüssen geht zunächst aus Zwillingsuntersuchungen hervor.

Tabelle VI

Autoren	Anzahl	EZ durchschnittliche Blutdruckdifferenz	Anzahl	ZZ durchschnittliche Blutdruckdifferenz
v. Verschuer	35	5,8	22	10
Curtius	42	5,6	25	9,2
Zipperlen	34	3,9	35	6,7
Weitz (Cannstatter Material)	34	6,7	27	11,6
Kahler u. Weber	24 (12)	15,2 (6,3)	34 (18)	24,7 (11,4)
Heese (Hamburger Material)	71	6,7	45	10,7

Die Tabelle zeigt, daß alle Autoren, die Blutdruckmessungen bei Zwillingen gemacht haben, bei ZZ größere Blutdruckdifferenzen gefunden haben als bei EZ. Die höheren Blutdruckdifferenzen der Fälle von Kahler und Weber erklären sich dadurch, daß es sich bei ihren Fällen in einem bedeutend höheren Prozentsatz um Hypertoniker handelt, deren Blutdruckwerte an sich stärkeren Schwankungen unterworfen sind. Es konnten auch in vielen ihrer Fälle die Untersuchungen nicht gleichzeitig und in gleicher Umwelt gemacht werden, was zur Erhöhung der Druckdifferenzen beiträgt.

Wenn zur Berechnung der Blutdruckdifferenzen nur die Paare benutzt wurden,

bei denen der Blutdruck bei beiden Partnern unter 150 mm Hg betrug, so glichen sich ihre Werte mit 6,3 bei 12 EZ und mit 11,4 bei 18 EZ (s. die eingeklammerten Zahlen) den von uns in Cannstatt und Hamburg erhaltenen Werten stark an.

Kahler und Weber fanden beim Vergleich der Blutdruckdifferenzen zwischen ZZ und PZ keinen ins Gewicht fallenden Unterschied. Er betrug bei ZZ 24,7, bei PZ 23,6 und nach Ausscheiden der Paare mit einem Blutdruck über 149 mm Hg bei ZZ 11,4, bei PZ 11,5. Der Geschlechtsunterschied wirkt sich also nicht im Blutdruck aus.

Stocks kam zu ähnlichen Ergebnissen, wie sie in der Tabelle angegeben sind. Er beobachtete ferner, daß bei einem Material, das in Altersgruppen von 3—6, 7—9 und 10—15 Jahren eingeteilt wurde, der Blutdruck mit zunehmendem Alter bei den EZ ähnlicher, bei den ZZ verschiedener wurde. Die Erbanlagen, welche die Höhe des Blutdrucks bestimmen, kommen danach erst im Laufe der körperlichen Entwicklung zur vollen Auswirkung.

Die hauptsächlichste Kenntnis über die erbliche Bedingtheit der Hypertension haben uns Familienforschungen gegeben. Man hat schon seit langem gewußt, daß es einen erbbedingten Schlaganfall gibt. George Dee Williams, der sich zur Frage der Erblichkeit der Arteriosklerose ausführlich geäußert hat, zitiert eine Reihe von Autoren, die auf die familiäre Häufung des Schlaganfalls hingewiesen haben. Er nennt Peter Forestus (1522—1597), Morgagni (1759) und von neueren Autoren u. a. Dieulafoy (1876), Cellier (1877), Vlantassopoulo (1876), Raymond (1907). Diese Reihe ließe sich durch andere Namen noch erweitern.

Als nach Einführung der Blutdruckmessung die Bedeutung der Hypertension für die Entstehung des Schlaganfalls, wie für die mancher Herz- und Nierenkrankheiten erkannt worden war, wurde von mehreren Autoren auf Grund der Erfahrung, daß Schlaganfall, Herzschlag, Herzasthma, Wassersucht, Nierenleiden oft in der gleichen Familie vorkommen, eine erbliche Bedingtheit des krankhaft erhöhten Blutdrucks vermutet.

Volhard, der gehäuftes Vorkommen der genannten Krankheiten in gewissen Familien öfter gesehen hatte, und der einen erhöhten Druck öfter bei mehreren Geschwistern, aber gelegentlich auch bei Ehegatten feststellen konnte, schrieb 1918: „Es müssen also sowohl hereditäre Veranlagung wie Art und Lebensweise eine Rolle spielen, wenn man das Vorkommen der Hypertonie bei Verwandten und Ehegatten nicht für Zufall halten will."

Geklärt wurde die Erblichkeit der Hypertension im wesentlichen durch genaue Familienuntersuchungen von Weitz im Jahre 1921, deren Ergebnisse im Jahre 1922 auf dem Wiesbadener Kongreß vorgetragen worden sind.

Es wurden in den Familien von 82 Patienten mit Hypertonie, die deswegen die Tübinger med. Poliklinik aufsuchten, genaue Anamnesen erhoben und Untersuchungen gemacht. Es ließ sich 63mal (in 76,8 %) feststellen, daß mindestens ein Elter an Herzleiden, Herzschlag, Wassersucht, Schlaganfall und in einigen Fällen auch an Nierenleiden gestorben war. Unter den übrigen 19 Fällen ließ sich 3mal das Leiden bei zwei Geschwistern und 10mal bei einem der Geschwister nachweisen oder wahrscheinlich machen. Nur 6mal ergaben die Nachforschungen kein derartiges Leiden in der engeren Familie. Wenn von den Eltern keiner an einer auf Hypertension verdächtigen Krankheit gestorben war, so war der Tod eines von ihnen ge-

wöhnlich in relativ jugendlichem Alter erfolgt. Nur 4 der 82 Probanden hatten ihre beiden Eltern an einem nicht auf Hypertension verdächtigen Leiden im Alter von über 60 Jahren, und nur einer im Alter von über 70 Jahren verloren.

Bedenken wir, daß auch Hypertoniker nicht selten ein recht hohes Alter erreichen, und schließlich an einem anderen Leiden sterben(Beispiele enthält die Arbeit von W e i t z und S i e b e n „Beitrag zur Prognose der essentiellen Hypertension"), so wird man vermuten dürfen, daß stets einer der Eltern eines Hypertonikers auch an Hypertonie gelitten hat.

Es ist aber nicht nur die Neigung zur Hypertension überhaupt, sondern in gewissem Ausmaß auch die Neigung, frühzeitig an Hypertension zu erkranken und zu sterben, bei mehreren Mitgliedern derselben Familie vorhanden. Das Todesalter des an Hypertensionsfolgen gestorbenen Elters lag unter 51 Jahren in 15 %, wenn man von allen Probanden ausging, in 25 %, wenn man nur von den Probanden ausging, die unter 50 Jahre alt waren.

Es wurden ferner Erhebungen und Untersuchungen an den Geschwistern der Hypertoniker gemacht. Bei 93 Geschwistern von 45 Probanden mit Hypertonie wurde der Blutdruck gemessen und mit denen von 359 beliebigen Personen ver-

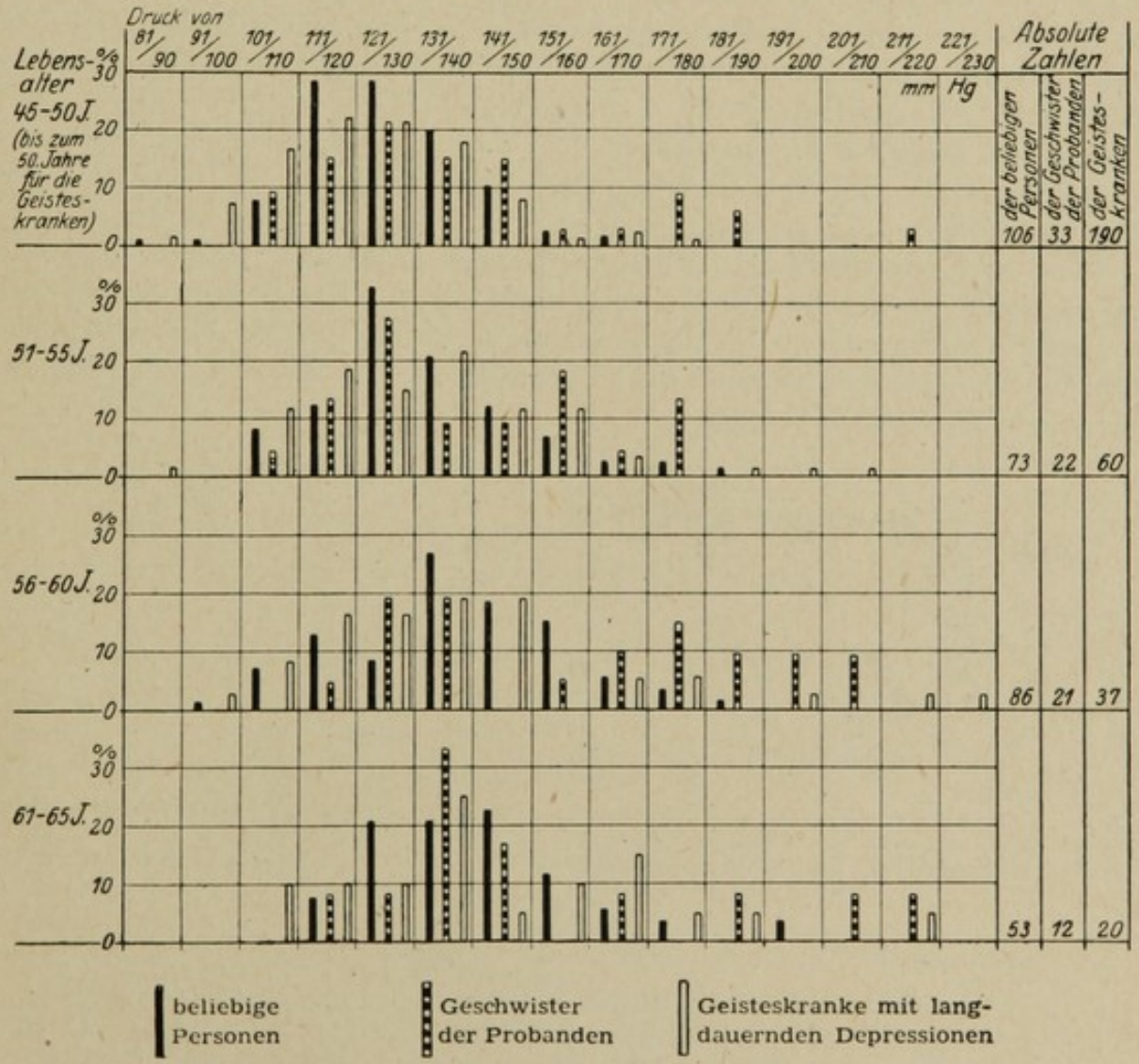


Abb. 8: Prozentuale Verteilung der Blutdruckwerte bei beliebigen Personen, Geschwistern von Hypertonikern und Geisteskranken mit lange dauernden Depressionen

glichen, die ohne Herzbeschwerden waren und wegen irgendwelcher, den Blutdruck nicht beinflussenden Leiden die Poliklinik aufgesucht hatten.

Die Abb. 8 gibt die erhaltenen Werte wieder, und zwar sind sie durch Säulen dargestellt (schwarze für beliebige Personen, schwarzweiße für Probandengeschwister). Verbindet man die Gipfel der schwarzen Säulen, so erhält man Variabilitätskurven, in denen die mittleren Werte am häufigsten und die niederen und höheren um so seltener sind, je mehr sie von dem Mittelwert abweichen. Verbindet man dagegen die Gipfel der schwarz-weißen Säulen, so erhält man eine zweigipflige Kurve, deren einer Gipfel sich über den niedrigen und deren andere sich über den hohen Blutdruckwerten erhebt.

Unter den von uns untersuchten Probandengeschwistern waren mehrere im jugendlichen Alter, und sie hatten deshalb möglicherweise trotz bestehender Anlage noch keinen hohen Blutdruck. Zählen wir von den Probandengeschwistern nur jene, die älter als die Probanden waren, so bleiben 47 Geschwister von 30 Probanden übrig, von diesen hatten 20 einen Druck über 150 und 18 einen Druck über 160. Nun hatten aber 11 Probanden angegeben, daß sie je einen älteren Geschwister an Herzleiden oder Schlaganfall verloren hätten. Würden diese 11 Geschwister noch leben, so würde wahrscheinlich die Mehrzahl von ihnen als Hypertoniker erfaßt sein, womit das Zahlenverhältnis von Nichthypertonikern zu Hypertonikern unter den Geschwistern der Probanden ungefähr 1 : 1 würde.

Zu einem ähnlichen Resultat kommt man auch, wenn man nur jene Geschwister berücksichtigt, die das 55. Lebensjahr überschritten haben. Die Hälfte von ihnen schien an Hypertension zu leiden oder an ihren Folgen gestorben zu sein.

Wenn nach unserer Feststellung wahrscheinlich je ein Elter unserer Probanden und die Hälfte der Geschwister an dem gleichen Leiden erkrankt, so ist das für dominanten Erbgang beweisend. Im gleichen Sinne spricht das vielfach beobachtete Vorkommen des Leidens in drei und mehr Generationen. Die Abb. 9 und 10 geben entsprechende Sippentafeln wieder.

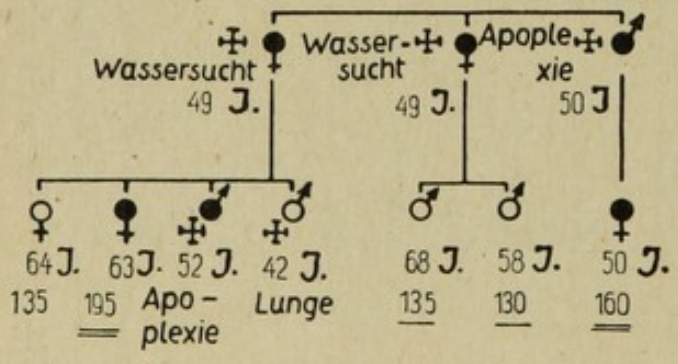


Abb. 9: Hypertension mit verschiedenen Todesarten (eigene Beobachtung). Zahlen Blutdruckwerte

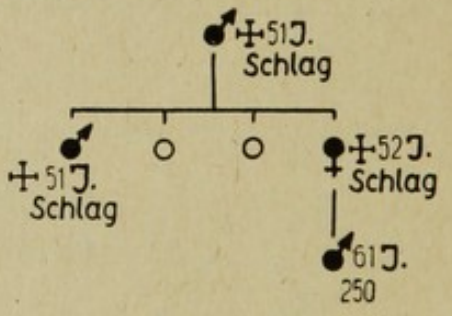


Abb. 10: Hypertension (eigene Beobachtung). Alle Erkrankten an Schlaganfall gestorben

Das Ergebnis dieser Untersuchungen ist von zahlreichen Autoren bestätigt worden.

Rosenbloom beschreibt eine Familie, in der beide Eltern im Alter von 45 Jahren an Schlaganfall gestorben waren. Unter 10 Kindern waren 8, die im Alter von 40 bis 49 Jahren standen, Hypertoniker. 4 von ihnen waren bereits vor dem 47. Lebensjahr an der Krankheit gestorben.

O'Hare, Walker und Vickers fanden auf Grund von Krankenhausakten in der Familienanamnese von 300 Hypertonikern bei 68 % Schlaganfall, Herzkrankheit, Nephritis, Arteriosklerose oder Diabetes. Die Zahl erhöhte sich auf 76 %, wenn sich die Autoren auf die Kranken beschränkten, über die sie selbst Krankengeschichten angelegt hatten.

Nador-Nikitits fand unter 299 Fällen von Hypertonie (206 mit essentieller Hypertonie und 93 mit Nierensklerose) bei 257, das ist 86 %, eine positive Familienanamnese. In 79 Fällen (57 von essentieller Hypertonie und 26 von Nierensklerose) waren Auskünfte über 3 Generationen zu gewinnen. 40mal (bei 32 essentiellen Hypertonien und 8 Nierensklerosen) ließ sich Vererbung durch 3 Generationen wahrscheinlich machen.

Mortensen fand durch anamnestische Erhebungen bei einer Serie von 300 Arteriosklerotikern, daß 67,5 % mit Arteriosklerose familiär belastet waren, 8 % mit Fettsucht, Migräne, Gicht, Asthma bronchiale, und daß die übrigen 24,5 % sich teilten in solche, die eine negative Familienanamnese hatten und solche, die über die Todesursachen ihrer Eltern nichts wußten.

Wiechmann und Pal teilten mit, daß von 500 Hypertonikern in 38,4 % angegeben wurde, daß einer der Eltern an Herzschlag, Herzleiden, Wassersucht oder Schlaganfall gestorben sei, während diese Todesfälle bei den Eltern beliebiger Personen nur in 19 % vorkamen.

O. Müller und Parrisius fanden in 64,3 % der Fälle von Hypertonie familiäre Häufung, und zwar sowohl bei den konstitutionellen Hypertensionen als auch den sekundären und arteriosklerotischen Schrumpfnieren in etwa gleicher Häufigkeit. In der Arbeit von O. Müller und Parrisius sind auch einige große von Zipperlen aufgestellte Sippentafeln veröffentlicht, aus denen der dominante Erbgang der Hypertension deutlich hervorgeht.

Auch die im Springerschen Handbuch für Innere Medizin erschienene große Nierenarbeit von Volhard vom Jahre 1931 enthält sehr instruktive Sippentafeln.

Von weiteren Autoren, die über erbliche Hypertonie berichtet haben, werden in dem Handbuchbeitrag von Gänsslen, Lambrecht und Werner noch Wiesemann, Dawson, Barach, Pal, Popper, Walbott, Baldia-Brandia, Ayman, Kylin zitiert.

Außer der Familienforschung hat auch die Zwillingsforschung die erbliche Bedingtheit der Hypertonie bewiesen, wie nach den auf S. 65 besprochenen Ergebnissen über den Blutdruck beliebiger Zwillinge erwartet werden durfte. In der ersten Auflage dieses Buches habe ich 5 EZ mit Hypertension erwähnt, die in allen Fällen konkordant war: 54jährige weibliche mit 182/105 und 172/105, 65jährige männliche mit 190/110 und 185/120, 64jährige weibliche mit 200/90 und 200/85, 74jährige männliche mit 170/80 und 170/80. Bei einem weiteren Paar handelt es sich um 64jährige weibliche EZ mit systolischen Druckwerten von 175—178 und 175—182. Beide hatten seit einiger Zeit Herzbeschwerden, sie hatten 40 Jahre unter ganz verschiedenen Verhältnissen gelebt. Die eine ist unverheiratet geblieben und hat ihr Leben lang schwere Arbeiten in der Fabrik und auf dem Felde getan, die andere ist seit 40 Jahren mit dem Hausverwalter einer Tübinger Klinik verheiratet und hat nur einen kleinen Haushalt zu versorgen gehabt. Das Gewicht der beiden beträgt 55,8 und 69,4 kg. Beide haben einmal geboren.

2¼ Jahre nach diesen Feststellungen waren beide infolge schlechterer Ernährung ziemlich stark abgemagert, und der Blutdruck war normal geworden (140 und 130), und die Herzbeschwerden waren verschwunden. Diese Beobachtung zeigt, daß nicht nur

das Auftreten, sondern auch der Verlauf der Hypertension (die ja gelegentlich wieder verschwindet) von erblichen Einflüssen abhängt.

Heese, der einen Teil unseres Hamburger Materials verwertet hat, hat 6 konkordante Fälle von Hypertension bei EZ beobachtet: 50jährige weibliche mit Blutdruck von 155/100 und 165/100, 63jährige weibliche mit 185/80 und 210/85, 75jährige männliche mit 170/80 und 170/80, 56jährige weibliche mit 182/105 und 172/106, 66jährige weibliche mit 200/90 und 200/85, 57jährige weibliche mit 185/105 und 203/105.

Über Zwillingsuntersuchungen bei essentieller Hypertension haben im Jahre 1940 Kahler und Weber berichtet. Bei 7 EZ fanden sie einmal, bei 12 ZZ und PZ 5mal Diskordanz. Die durchschnittliche Differenz des systolischen Blutdrucks betrug bei den 7 EZ 26,4, bei den 12 ZZ und PZ 36,8 mm, die des diastolischen Drucks bei den EZ 9,3, bei den ZZ und PZ 23,1 mm Hg. Die Autoren schließen daraus, daß der diastolische Druck, der bekanntlich geringeren Schwankungen als der systolische unterworfen ist, stärker von erblichen Einflüssen abhängt als der systolische.

Von dem diskordanten EZ-Paar hatte der eine Partner bei mehreren Kontrollen einen Blutdruck von 140/80, der andere bei der 1. Untersuchung von 200/90 und am nächsten Tage 160/85. Der Partner mit höherem Blutdruck hatte Prostatahypertrophie mit Harnstauung, auf die die Autoren die Blutdrucksteigerung beziehen. Der Fall würde also nicht als essentielle Hypertonie aufzufassen sein.

Von den 6 konkordanten Paaren hatten nur 2 einen sehr ähnlichen Blutdruck, bei den übrigen 4 eineiigen Paaren hatte stets der Partner mit dem höheren Blutdruck das höhere Gewicht (s. Tab. VII).

Tabelle VII

	Alter	Geschlecht	Blutdruck I.	Blutdruck II.	Differenz im systolischen Druck	Gewicht in kg I.	Gewicht in kg II.	Differenz im Gewicht
1.	61	♀	225/110	185/90	40	63,5	53	10,5
2.	51	♂	220/110	170/100	50	97,5	90,5	7
3.	40	♂	165/90	145/80	20	57	51,5	5,5
4.	49	♀	190/115	165/110	25	105,5	88	17,5

Blutdruck und Gewicht eineiiger Zwillinge mit Hypertonie

Von weiteren Beobachtungen bei Zwillingen erwähne ich folgende:

Fröhlich beobachtete 12jährige männliche, wahrcheinlich eineiige Zwillinge mit Blutdruckmaxima von 160 bzw. 155 mm Hg, die nach körperlicher Anstrengung auf 175 bzw. 170 hinaufgingen und nach längerer körperlicher Ruhe gelegentlich bei beiden bis auf 105 mm absanken.

Die Beobachtung spricht für erbliche Bedingtheit der labilen kindlichen Hypertonie.

Erkki Klemola sah bei 23jährigen weiblichen EZ Blutdruckwerte zwischen 185 bis 210 bei dem einen Partner und zwischen 170 und 200 bei dem anderen mit gleichen Abweichungen des Elektrokardiogramms beim Arbeitsversuch. Herzbeschwerden bestanden bei dem einen Partner seit dem 19., bei dem andern seit dem 22. Jahr. Da die Eltern der Erkrankten keine Blutdrucksteigerung aufwiesen, in ihren Familien aber Hypertonie und auf Hypertonie verdächtige Krankheiten vorgekommen waren, nimmt Klemola an, daß rezessiver Erbgang vorliege.

Hines und Piper beschrieben 39jährige weibliche EZ, von denen bei der einen vor 6, 5 und 4 Jahren Blutdruckwerte von 152/92, 165/90, 152/88 festgestellt waren. Jetzt betrug der Blutdruck bei Hypertensionsbeschwerden 195/115 und 185/120. Ophthalmoskopisch fand sich Sklerosierung der Retinalarterien. Die Zwillingsschwester hatte bei gleichen Beschwerden Blutdruckwerte von 185/120. Ophthalmoskopisch zeigte sich geringe Verengerung der Retinalarterien.

Eine interessante Zwillingsbeobachtung teilt Kramer mit. Von 2 43jährigen EZ, in deren Familie bereits auf Hypertension hinweisende Erkrankungen vorgekommen waren, führt der eine als Kaufmann ein ziemlich unstetes und unregelmäßiges Leben. Er macht oft Reisen und ist wiederholt in Zahlungsschwierigkeiten gewesen. Seit 20 Jahren ist er Vegetarier. Die Gesichtsfarbe ist blaß, der Körperbau schlank, der systolische Blutdruck beträgt 150 bis 170. Der Zwillingsbruder, Gerichtsbeamter in einer mittelgroßen Stadt, führt ein bedeutend ruhigeres Leben und ist dem Fleischgenuß durchaus nicht abgeneigt. Die Hautfarbe ist rötlich, der Blutdruck beträgt 190 bis 200.

Man hat für die Hypertension auch äußere Ursachen verantwortlich gemacht, z. B. den Alkohol und psychische Erregungen. Doch ergab sich aus den Untersuchungen der Kliniker Weitz und Raab und des pathol. Anatomen Fahr, daß Alkoholiker nicht häufiger an Hypertension erkranken als der Durchschnitt.

Psychische Erregungen bedingen gewiß eine Erhöhung des Blutdrucks; aber es ist m. E. nicht bewiesen, daß sie eine Dauerhypertension bewirken.

Mein früherer Mitarbeiter Eugen Schmidt hat auf meine Veranlassung in den fünf staatlichen und in drei großen Privatirrenanstalten Württembergs bei 334 Geisteskranken, die seit langer Zeit an Depressionen und tiefgehenden inneren Spannungen und Konflikten gelitten hatten, Blutdruckmessungen gemacht.

Die Verteilung der Blutdruckwerte auf die einzelnen Altersklassen ergibt sich aus den hellen Säulen der Abb. 8. Man sieht daraus, daß die Druckwerte bei diesen Kranken die beliebiger Personen nur sehr wenig überschreiten. Ich vermute, daß der Unterschied völlig verschwinden würde, wenn man jene Kranken sicher ausschalten könnte, bei denen die geistige Störung ihre Ursache in einer zu Gehirnveränderungen führenden Hypertension hat.

Auch die Zwillingsbeobachtungen sprechen gegen die Bedeutung psychischer Erregungen in der Ätiologie der Dauerhypertension.

Neben dem eben erwähnten Fall von Kramer ist eine Beobachtung von Kahler und Weber bemerkenswert.

Von 62jährigen weiblichen EZ hat die eine, die auf dem Felde schwere Landarbeit verrichten muß, deutlich magerer ist und viel Kummer in der Ehe hat, einen Blutdruck von 185/90, die andere, die eine mehr sitzende Lebensweise hat und keinen besonderen Erregungen ausgesetzt ist, von 225/110.

Gewichtige Gründe sprechen immerhin dafür, daß bei der Entstehung der Hypertension äußere Ursachen mitwirken: Die Krankheit hat nach Ansicht zahlreicher guter Beobachter mit zunehmender Kultur an Häufigkeit zugenommen und ist bei denen, die in primitiven Verhältnissen leben, selten. Sie kommt bei der Masse der afrikanischen Neger, der Fellachen, der Bewohner von Hinter-, Vorder- und Niederländisch-Indien und China kaum vor. Auch die durchschnittlichen Blutdruckwerte sind bei ihnen viel geringer als in Europa und zeigen in der zweiten Lebenshälfte nicht, wie bei uns, einen weiteren Anstieg, sondern einen Abfall (s. Tab. VIII mit Blutdruckwerten einer ostafrikanischen Negerbevölkerung).

Die Unterschiede der Blutdruckhöhe bei Europäern und Nordamerikanern einerseits und Afrikanern und Asiaten anderseits sind nicht rassisch bedingt, denn die

Tabelle VIII

Alter	Anzahl	Blutdruck Systolisch	Blutdruck Diastolisch	Alter	Anzahl	Blutdruck Systolisch	Blutdruck Diastolisch
15—19	99	123,1	81,9	40—44	93	118,3	81,3
20—24	100	122,8	80	45—49	96	113,2	75,5
25—29	100	126,4	84	50—54	100	109,8	74,1
30—34	115	126,1	84,7	55—59	100	106,6	69,6
35—39	100	125,6	85,9	60 und mehr	97	105,8	67

Durchschnittlicher Blutdruck bei Eingeborenen in Ostafrika (nach Donnison)

Afrikaner und Asiaten, die in die höheren Stände aufrücken und wie Europäer leben, werden häufig hypertonisch; und die Neger Nordamerikas erkranken nicht nur viel häufiger als ihre afrikanischen Stammesgenossen an Hypertonie, sondern auch häufiger als die Weißen Nordamerikas, wie Schwab und Schulze festgestellt haben.

Die Unterschiede des Blutdrucks in verschiedener Bevölkerung haben die meisten Autoren darauf bezogen, daß Menschen, die unter primitiveren Verhältnissen leben, in geringerem Maße seelischen Spannungen und Erregungen ausgesetzt seien.

Aber Erregungen bleiben den oft in sehr drückenden Verhältnissen und in starker Abhängigkeit lebenden Eingeborenen gewiß nicht erspart, und zudem sprechen die auf S. 71 erwähnten Untersuchungen von Eugen Schmidt und vor allem die Erfahrung, daß nach dem 2. Weltkrieg in Deutschland trotz schwerster seelischer Belastung die durchschnittliche Blutdruckhöhe stark abgefallen ist und die Zahl der Hypertoniker beträchtlich abgenommen hat, gegen den angenommenen Zusammenhang.

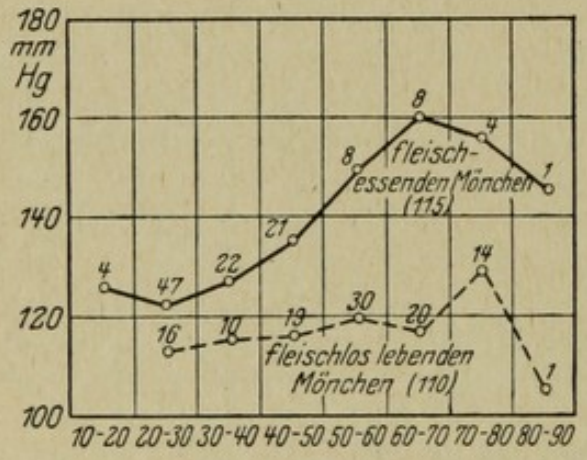


Abb. 11: Blutdruckwerte bei fleischessenden und fleischlos lebenden Mönchen (Die über den Kurven eingetragenen Zahlen geben die Anzahl der untersuchten Fälle an)

Nach Mitteilung aus der Bonner medizinischen Klinik hatten unter den 20- bis 30jährigen 1937 30 % einen systolischen Blutdruck unter 111 mm Hg, 1945 dagegen 46 %, unter den 50- bis 60jährigen 1937 14 %, 1945 dagegen 44 %, und die Zahl der Fälle mit essentioneller Hypertonie war dabei auffallend zurückgegangen.

Ich schließe mich der Meinung derer an, die der Ernährung einen wesentlichen Einfluß auf die Entstehung der Hypertension zuschreiben.

Sie findet eine wesentliche Stütze in Untersuchungen, die mein früherer Mitarbeiter Saile auf meine Veranlassung gemacht hat.

Saile untersuchte den Blutdruck von Mönchen, die sich gemischt nähren (Franziskanern und Benediktinern) und von Mönchen, die Fleisch, Fisch, tierische Fette, Butter und Eier vermeiden (Trappisten, Karthäusern und Karmelitern), und fand, daß bei der ersten Gruppe der durchschnittliche Blutdruck viel höher lag als bei der zweiten (s. Abb. 11).

Eine karge, vorwiegend aus Vegetabilien bestehende Nahrung, wie sie die primi-

tive Bevölkerung zu sich nimmt, verhindert offenbar das Entstehen der Hypertension, eine reichlich Fleisch, tierische Fette, Eier und Butter enthaltende Nahrung — wie sie der Träger westlicher Kultur zu sich zu nehmen pflegt — begünstigt sie.

Man hat gegenüber der Annahme von der Bedeutung der fleischreichen Ernährung in der Ätiologie der Hypertension geltend gemacht, daß man bei Eskimos trotz reichlichen Fleischgenusses Hypertonie nicht besonders häufig gefunden habe. Doch scheinen solche Untersuchungen nur in kleinem Ausmaß gemacht worden zu sein, und vielleicht geschah das in Stämmen, in denen die erbliche Anlage entweder zufällig oder weil sie ausgemerzt war, nicht vorhanden war.

Niedrige Blutdruckwerte fanden auch R a a b und F r i e d m a n n bei 60 Wienern, die 2 bis 58 Jahre hindurch nur vegetarische Kost (meist mit Milch und Eiern) zu sich genommen hatten. Die Hochdrucktendenz war anscheinend um so geringer, je früher mit der vegetarischen Lebensweise begonnen worden war. Bei 6 Vegetariern, die außer Fleisch auch Eier und Milchprodukte vermieden hatten, waren systolischer Druck und die Vasomotorenerregbarkeit besonders niedrig.

Zur Blutdrucksenkung kommt es durch die Verarmung des Körpers an gewissen zur Erhaltung des normalen Gefäßtonus nötigen Stoffen, unter denen aromatische Eiweißverbindungen eine besonders wichtige Rolle spielen, und die z. T. direkt z. T. auf dem Umweg über innersekretorische Drüsen (s. Wido L e n z) wirken.

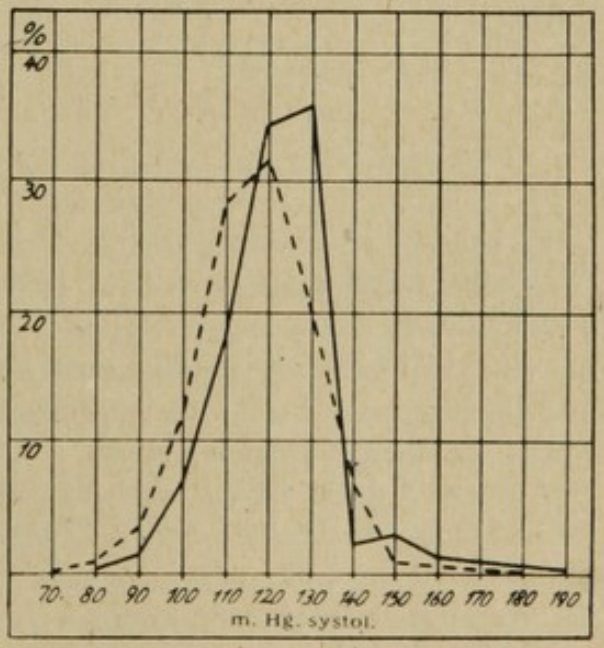
Auch auf eine Arbeit meines früheren Mitarbeiters K r a u e l darf hingewiesen werden, welcher beobachtete, daß bei eiweiß- und kochsalzreicher Kost die zirkulierende Blutmenge beträchtlich größer ist als bei eiweiß- und salzarmer.

Bedeutungsvoll für die Hypertension ist auch körperliche Arbeit.

Einige Autoren meinen, daß diese die Entstehung der Hypertension begünstige, andere glauben im Gegenteil, daß krankhafte Blutdrucksteigerung bei körperlich schwer Arbeitenden seltener vorkomme als in den geistigen Berufen.

Ausgedehnte Untersuchungen meines früheren Mitarbeiters, Dozent Dr. Arnold W e i ß, an Stellungspflichtigen und Soldaten haben zur Klärung der Frage Entscheidendes beigetragen.

Blutdruckuntersuchungen an 7576 17jährigen Wehrpflichtigen kurz vor der Einberufung und 7790 Rekruten, die im gleichen Alter oder ein wenig älter eine sechswöchige Ausbildnug hinter sich hatten, ergaben, daß die letzteren im Durchschnitt einen deutlich niedrigeren Blutdruck hatten (siehe Abb. 12). Der häufigste Wert lag nach der Ausbildung um 10 mm tiefer. Dabei hatte die Zahl der Hypotoniker beträchtlich zugenommen und die Zahl der Hypertoniker (d. h. derjenigen, deren Blutdruck 150 mm und mehr betrug) sehr stark abgenommen.



—— 17jähr. Wehrpflichtige – – – 18jähr. Rekruten nach 6 Wochen Ausbildung

Abb. 12: Blutdruckwerte von 17- und 18jähr. Männern vor und nach 6wöchiger Ausbildung (nach Arnold Weiss)

Etwas anderes als die mit der Ausbildung verbundene körperliche Anstrengung konnte für diese sehr auffällige Blutdruckerniedrigung nicht verantwortlich gemacht werden.

Dieses Ergebnis schien mit der bekannten Erfahrung, daß Anstrengungen auf den Blutdruck erhöhend wirken, nicht in Einklang zu stehen.

Weiß fand nun aber, daß jede Arbeit zwar zunächst den Blutdruck erhöht, daß aber bei längerer Arbeit, z. B. beim Drehen gegen Widerstand am Knippingschen Apparat, der Blutdruck wieder hinunterzugehen pflegt und sich nicht selten auf einen Wert einstellt, der unter dem vor der Anstrengung gemessenen Wert liegt. Dieser niedrige Wert bleibt während mehrerer Stunden nach der Anstrengung bestehen. Eine neue Anstrengung während dieser Zeit, etwa ein Spaziergang, pflegt den Blutdruck noch weiter herunterzudrücken. Zeichen einer Herzinsuffizienz bestehen dabei nicht, wie die genaue Untersuchung des Herzens und des Kreislaufs ergab, und die Versuchsperson fühlte sich sehr wohl.

Auch Hypertoniker zeigten dieses Phänomen; der Blutdruck wurde nach der Anstrengung sogar öfter völlig normal.

Blutdruckmessungen an 107 254 Wehrpflichtigen zwischen 56 und 60 Jahren zeigten sodann, daß körperliche Anstrengung den Blutdruck nicht nur vorübergehend, sondern für dauernd herabdrücken kann.

Tabelle IX

Berufsklassen mit körperlicher Arbeit	Verteilung der allgemeinen Bevölkerung in %	Verteilung der Hypertoniker mit 200 mm Hgb. und höher in %	Verteilung der Hypertoniker 2. Messung 170 mm Hgb. und höher in %
Sehr leicht	11,4	20,2	16,7
Leicht	23,9	30,7	27,1
Mittelschwer	41,5	34	36,4
Schwer	23,2	15	19,8
Insgesamt ..	100,0 %	99,9 %	100,0 %
Abs. Zahl ...	107 254	2192	9406

Verteilung von Hypertonikern auf Berufsklassen mit verschieden schwerer körperlicher Arbeit bei 50—60jährigen

Es wurden die Untersuchten nach der Schwere der von ihnen in ihrem Beruf zu leistenden körperlichen Arbeit in 4 Gruppen, und zwar mit sehr leichter, leichter, mittelschwerer und schwerer Arbeit eingeteilt und nun die Hypertoniker, bei denen bei einer Untersuchung ein Blutdruck von 200 mm Hg und mehr zu verzeichnen war, und diejenigen, die bei 2 Untersuchungen einen Blutdruck von mindestens 170 mm Hg hatten, auf diese Gruppen verteilt.

Aus der Tabelle ist zu ersehen, daß die Hypertoniker unter den Personen mit leichter und sehr leichter Arbeit häufiger und in den mittelschweren und schweren Berufen seltener vorkommen, als man erwarten sollte, wenn die Blutdruckhöhe von der Arbeit nicht beeinflußt würde.

Die Zahl der Hypertoniker mit 200 mm Hg und mehr bei einer Untersuchung war bei den Personen mit sehr leichtem Beruf um mehr als ein Drittel höher als bei denen mit schwerem Beruf, obwohl die Zahl der zu den leichten Berufen gehörenden Personen weniger als halb so groß war. Wer einen leichten Beruf hat, hat also

eine dreifach größere Wahrscheinlichkeit, eine Hypertonie stärkeren Grades zu bekommen als der im schweren Beruf Tätige.

Arnold Weiß hat mit seinen Untersuchungen gezeigt, daß über lange Zeit dauernde, schwere körperliche Arbeit imstande ist, den Blutdruck zu senken und das Auftreten mancher Hypertonien zu verhindern.

Die Erniedrigung des Blutdrucks bei den Rekruten nach sechswöchentlicher Ausbildung und bei den Versuchspersonen nach Arbeit am Knippingschen Apparat dürfte ihre Ursache in einer durch die starke Muskeltätigkeit bedingten Gefäßerweiterung in größeren Muskelgebieten und dadurch bedingten Verminderung der peripheren Widerstände haben und der niedrigere Dauerblutdruck bei Schwerarbeit darin, daß Muskelgefäße, die sich immer wieder bei Anstrengungen erweitern, schließlich ihr Lumen dauernd vergrößern.

Unsere These der erblichen Bedingtheit der Hypertension wird durch die Tatsache, daß der Blutdruck von der Ernährung und dem Maß der körperlichen Arbeit abhängig ist, keineswegs hinfällig. Es vererbt sich nicht die Hypertension, sondern die Anlage dazu, die in vielen Fällen erst infolge unzweckmäßiger Ernährung und zu geringem Gebrauch der Muskulatur in Erscheinung tritt. Unter normalen Lebensbedingungen des Europäers und Amerikaners ist die Erbanlage für die Hypertonie stärker ausschlaggebend als die tatsächlichen Unterschiede der Kost.

Das muß auch Schwab und Schulz gegenüber gesagt werden, die aus der Tatsache, daß Neger in Afrika sehr selten und in den Vereinigten Staaten sehr häufig Hypertension haben, den falschen Schluß ziehen, daß an der Entstehung der Krankheit nur äußere Ursachen beteiligt seien und die Erblichkeit abgelehnt werden müsse.

Von vielen Autoren — ich will sie hier nicht einzeln aufzählen — wird angegeben, daß die Hypertoniker oft den Habitus pyknikus hätten. Ehe man diesen Ausdruck kannte, sprach man vom Habitus apoplecticus, weil ihre Träger oft an Apoplexie starben, wobei offenbar die Hypertension eine sehr große Rolle spielte. Es ist in der Tat richtig, daß eine positive Korrelation zwischen der Hypertension und dem pyknischen Habitus besteht.

Ausgedehnte anthropologische Messungen von Weiß bestätigten früher erhobene Befunde anderer Autoren, daß Körpereigentümlichkeiten, die dem pyknischen Habitus ihr Gepräge geben, sich in einem Material von Hypertonikern häufiger finden als in einer Normalbevölkerung. Es gibt aber sehr viele Ausnahmen. Man trifft nicht nur immer wieder bei essentieller Hypertonie ausgesprochen asthenischen Habitus, sondern auch bei pyknischem Habitus niedrigen Blutdruck.

Über solche Erfahrungen habe ich 1923 berichtet, auch andere Autoren haben sie gemacht. Kahler hat bei 50 Fällen von „bulbärer" Hypertonie — so bezeichnet er eine Hauptgruppe der essentionellen Hypertonie — in etwa der Hälfte der Fälle ausgesprochen asthenischen Habitus gefunden. Nador-Nikitis hat unter 206 Hypertonikern 94mal und unter 93 Nierensklerotikern 42mal den „Status lymphaticus" gefunden, der offenbar dem asthenischen Habitus verwandt ist. Und Volhard, der gewiß über besonders große Erfahrungen verfügt, ist der Meinung, daß ein bestimmter somatischer oder psychischer Konstitutionstyp für die Hypertonie wenig charakteristisch sei.

Ich hebe diese Befunde und Ansichten hervor, weil ich gefunden habe, daß von manchen Autoren der pyknische Habitus als Korrelat der Hypertension überwertet wird.

Manche schreiben einer allgemeinen Übererregbarkeit der Gefäße eine wichtige Rolle für die Entstehung der Hypertonie zu, z. B. O'Hare, Walker und Vickers, die bei 42 % ihrer Hypertoniker vor der Erkrankung das Bestehen vasomotorischer Schwäche und allgemeiner Nervosität, übermäßiger Menstruationsblutungen, Migräne und kalter und zyanotischer Hände feststellen, während sich diese Erscheinungen in einer Kontrollserie nur bei 20 % fanden.

In die gleiche Richtung weisen Untersuchungen von O. Müller und Parrisius, die unter 100 Blutdruckkranken bei 43 kapillarmikroskopisch erweiterte stark atypische Kapillaren fanden. Allerdings hatten von Leichtkranken der Klinik, die nicht an Blutdrucksteigerungen litten, auch 21 % starke und 48 % leichtere und mittlere Veränderungen.

Der Hypertoniker stirbt, wenn er seinem Leiden erliegt, an Schlaganfall, an Herzmuskelinsuffizienz, wobei nicht selten eine Angina pectoris mitspielt, oder seltener an Niereninsuffizienz.

In den meisten Sippen kommen diese verschiedenen Todesursachen nebeneinander vor, in manchen prävaliert aber eine bestimmte. Alle oder fast alle Erkrankten sterben dann entweder an Schlaganfall oder an Herzinsuffizienz oder an Niereninsuffizienz. Es hängt das wohl damit zusammen, daß es bei der Hypertension nicht selten zu Arteriosklerose kommt und daß diese in manchen Familien gewisse Gefäßgebiete bevorzugt.

Wenn im folgenden über die Erblichkeit der Arteriosklerose mit besonderer Berücksichtigung der befallenen Organe gesprochen wird, so wird ein Unterschied zwischen jener Form, die im Gefolge einer Hypertension auftritt, und jener, die primär entstanden ist, nur gelegentlich gemacht werden können (Schrifttum s. S. 82).

Arteriosklerose

Zur Frage der Vererbung der Arteriosklerose hat Roessle in seinem Buch „Pathologische Anatomie in der Familie", in dem über Obduktionsergebnisse mehrerer (bis zu 27) Mitglieder einer größeren Zahl von Familien aus Jena, Basel und Berlin und über Zwillingsobduktionen berichtet wird, wertvolle Beiträge geliefert.

Roessle fand einerseits in einigen Familien bei mehreren hochbetagten Leuten ein auffallendes Freisein von Arteriosklerose und andererseits in arteriosklerotisch belasteten Familien bei jugendlichen Personen, und einige Male bei mehreren Geschwistern im jugendlichen Alter auch ohne nachweisbare Belastung mit Arteriosklerose Lipoidsklerose an den typischen Lieblingsstellen der Arteriosklerose, die von ihm als Anfang echter Arteriosklerose gedeutet wird.

Diesen Befund erhob er z. B. bei einem 11jährigen Knaben, dessen Vater und väterliche Großmutter ausgesprochene Arteriosklerose zeigten, bei 12- und 13jährigen Brüdern, bei dem 19jährigen Sohn einer mit 57 Jahren gestorbenen mit Arteriosklerose und Schrumpfniere behafteten Mutter, bei Bruder und Schwester, die beide im 23. Lebensjahr gestorben waren.

Für das sippenweise gehäufte Vorkommen schwerer Arteriosklerose in einem Alter, in dem dieses Leiden an sich nicht als etwas Auffälliges angesehen werden kann, bringt Roessle 20 Beobachtungen, betont aber, daß er noch über viele ähnliche verfüge. Mehrmals waren bei mehreren Mitgliedern einer Sippe die gleichen Organe befallen, z. B. die Nieren, das Herz, das Gehirn. Mehrere Familien mit ge-

häuftem Vorkommen von Herzhypertrophie und Nephrosklerose würden klinisch ohne Zweifel als familiäre Hypertension diagnostiziert worden sein.

Besonderes Interesse verdient eine Beobachtung über das Vorkommen einer Pulmonalsklerose bei einer 84jährigen Frau und ihrer 47jährigen Tochter. Bei beiden ließ sich keine der gewöhnlichen Ursachen der Krankheit feststellen.

Von Klinikern sei Ehrmann erwähnt, der im Jahre 1922 röntgenologisch bei 2 Brüdern im Alter von 50 und 53 Jahren eine besonders schwere und frühzeitige arteriosklerotische Erweiterung der Aorta feststellen konnte. Der Vater der Kranken war mit 40 Jahren an einem unbekannten Leiden gestorben, 2 Brüder des Vaters waren Mitte der 50iger Jahre an Herzinsuffizienz bzw. Schrumpfniere zugrunde gegangen.

Eine erbliche Disposition zu intermittierendem Hinken infolge Arteriosklerose der Beinarterien erwähnt Curtius. Veröffentlichungen über entsprechende Beobachtungen habe ich allerdings nicht gefunden.

Über die Vererbung der Arteriosklerose der Hirnarterien liegen dagegen viele genaue Beobachtungen vor.

Donner teilt mit, daß die zwischen dem 3. und 7. Lebensjahrzehnt gestorbenen Eltern von 112 Personen mit Geisteskrankheiten, deren Ursache in einer Sklerose der Hirnarterien lag, zu 58,6 % an Schlag oder Arteriosklerose gestorben waren, die Eltern seiner Geisteskranken im Durchschnitt dagegen nur zu 45 %. Unter den Eltern von 100 Hirnarteriosklerotikern fand Schulz diese Todesursachen im gleichen Zeitraum in 62,9 %, unter denen seines Vergleichsmaterials (Arteriosklerotikerehegatten) in 47 %. An reinem Hirnschlag starben im gleichen Zeitraum von den Eltern der arteriosklerotischen Geisteskranken Donners 44,4 %, von den Eltern aller Geisteskranken 26,5 %, von den Eltern der Hirnarteriosklerotiker von Schulz 50,8 %, von denen seines Vergleichsmaterials 25,5 %.

Unter den Geschwistern von 100 hirnarteriosklerotischen Probanden fand Schulz Tod an Schlag oder Arteriosklerose etwa doppelt so häufig wie in einer Durchschnittsbevölkerung, Paralyse, manisch-depressives Irresein, Dementia präcox, und Epilepsie dagegen seltener. Häufiger fand er asylierte Psychopathien, Suicide und Alterspsychosen; bei den Alterspsychosen handelte es sich vermutlich vorwiegend um arteriosklerotische Psychosen.

Eine sehr instruktive Sippentafel veröffentlicht Curtius. Bei der Probandin, einer als multiple Sklerose krank erscheinenden Frau, die mit 36 Jahren gestorben war, fand sich autoptisch schwere Arteriosklerose des Gehirns und Rückenmarks. Die Mutter war 50jährig an Pneumonie bei schwerer Arterio- und Arteriolosklerose, besonders des Gehirns, gestorben. Auch eine mit 52 Jahren verstorbene Schwester der Mutter hatte die gleiche Krankheit gehabt. Die mütterliche Großmutter und einer ihrer Brüder waren mit 56 und 58 Jahren einer Apoplexie erlegen. Der Vater der Probandin war 57jährig an Herzinsuffizienz bei Coronarsklerose mit einem Blutdruck um 200 mm Hg gestorben. Ich verweise auch auf die Sippentafel 10, in der alle befallenen Mitglieder an Schlaganfall gestorben sind.

Die Arteriosklerose der Coronararterien (Coronarsklerose) führt häufig zu Angina pectoris. Auch der Coronarinfarkt, der in fast allen Fällen auf dem Boden einer Coronarsklerose entsteht, geht gewöhnlich mit Angina pectoris einher.

Zu Angina pectoris führen auch Aortensyphilis, die eine Verengerung der Coronararterien an ihrer Abgangsstelle bedingt, einfache Spasmen der Coronararterien und in seltenen Fällen Thrombangitis obliterans oder Periarteriitis nodosa der Coronararterien.

In erbwissenschaftlichen Arbeiten wird öfter von Angina pectoris oder Coronarinfarkt gesprochen. Man wird kaum fehlgehen, wenn man da, wo keine spezielle Ursache angegeben ist, eine Coronarsklerose annimmt. Die Krankheit ist im männlichen Geschlecht viel häufiger als im weiblichen.

Roessle fand bei Autopsien Coronarsklerose zwischen Elter und Kind 28mal konkordant, 27mal diskordant und bei je zwei Geschwistern 15mal konkordant und 20mal diskordant. Er selbst ist (mit Recht) der Meinung, daß aus diesen Zahlen die Erblichkeit der Coronarsklerose hervorgehe. Man wird aus ihnen sogar schließen dürfen, daß die Anlage sich wahrscheinlich dominant vererbt.

Wenn das klinisch in der Regel nicht in Erscheinung tritt, so kann das daran liegen, daß bei bestehenden coronarsklerotischen Veränderungen zur Auslösung einer Angina pectoris noch äußere Einflüsse (Rauchen, Ernährung, Art und Ausmaß der Bewegung, psychische Erregungen) von Bedeutung sind.

Immerhin sind, vor allem aus der angelsächsichen Literatur, Mitteilungen über direkte Vererbung der Krankheit bekannt. Eine eindrucksvolle Sippe mit Erkrankungen in 4 Generationen hat Ethel Boissevain beschrieben, s. Abb. 13. Alle Kranken der 2. Generation waren an dem Leiden gestorben, die beiden Erkrankten der 3. und 4. Generation lebten noch. Burwinkel sowie Musser und Barton beschreiben je eine Familie, in der die Krankheit in drei Generationen, das eine Mal bei wahrscheinlich 5, das andere Mal bei wahrscheinlich 6 Personen vorkam.

Über Coronarinfarkt resp. Angina pectoris in 2 Generationen bringen Gänsslen, Lambrecht und Werner eine tabellarische Zusammenstellung von 13 Beobachtungen (Fälle von Frothingham, Coombs [3 Familien], Levine und Brown [4 Familien], Levine und Tranter, Gruber, Vaquez, Herepath und Perry, Fernando).

In der von Gruber beschriebenen Familie waren in 3 Generationen 7 Obduktionen vorgenommen worden (s. Abb. 14). Die in der Sippentafel als krank angegebenen 4 Personen waren an Coronarsklerose zugrunde gegangen und alle seziert. Es ließ sich feststellen, daß die Gefäßveränderungen bei allen große Ähnlichkeit zeigten. Nicht ohne Interesse ist, daß alle Coronarsklerotiker auch Gallensteine hatten.

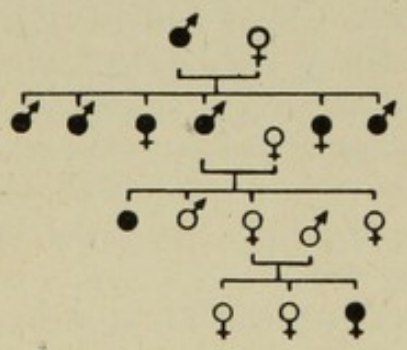
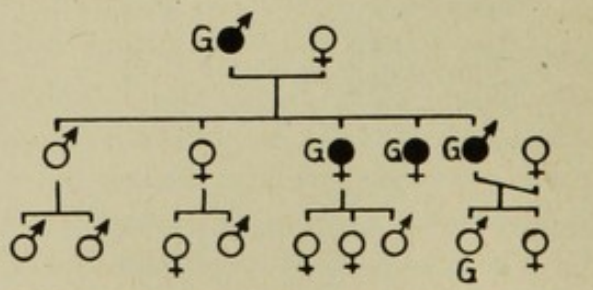


Abb. 13: Angina pectoris (nach E. Boissevain)



G = Gallenblasenerkrankg. infolge Gallenstein

Abb. 14: Coronarsklerose (nach Gruber)

Gänsslen, Lambrecht und Werner erwähnen ferner 5 Autoren, die über Angina pectoris bei Geschwistern berichtet haben; es handelte sich einmal um 5, dreimal um 3, einmal um mehrere und einmal um 2 Brüder (Fälle von Riesman, Gordinier, Levine und Brown, Vaquez, Morawitz).

Die relativ geringe Zahl der beschriebenen Fälle von familiärer Häufung könnte zu der Annahme führen, daß der Erblichkeit bei der Coronarsklerose wohl doch keine größere ätiologische Bedeutung zukomme. Aber wohl jeder beschäftigte Arzt erinnert sich an das mehrfache Vorkommen von Angina pectoris resp. Coronarinfarkt in einer Familie. Ich habe z. B. noch kürzlich 2 Brüder in relativ jugendlichem Alter (Arzt und Zahnarzt) wegen Angina pectoris in Behandlung genommen, deren Vater an dem gleichen Leiden gestorben war. Die meisten halten es offenbar nicht der Mühe wert, über Einzelbeobachtungen zu berichten.

Hochrein erwähnt, daß in ca. 40 % seiner 297 Fälle von Herzinfarkt eine familiäre Belastung durch Kreislauferkrankungen vorliege. Ein großer Teil der Eltern war daran gestorben. Er schreibt: „Nicht selten hören wir auch, daß Geschwister unserer Kranken an Kreislaufstörungen, besonders Coronarstörungen, leiden oder verstorben sind".

Lewis erwähnt das nicht seltene Vorkommen von Coronarthrombose bei Vater und Sohn oder bei 2 Brüdern.

Goldsmith und Willius fanden bei 300 Patienten (272 Männern und 28 Frauen) mit Herzinfarkt eine positive Familienanamnese bezüglich cardiovasculärer oder renaler Erkrankungen bei 165 Fällen (55 %). 75 Probanden berichteten, daß zwei oder mehr Mitglieder ihrer nächsten Familie (Eltern oder Geschwister) daran erkrankt gewesen seien, 18 (6 %), daß beide Eltern an Herzerkrankungen oder Schlaganfall gestorben seien. Als Todesursache eines Elters oder von Geschwistern wurde in 52 Fällen Gehirnblutung, in 14 Coronarthrombose, in 52 nicht näher bezeichnete Herzkrankheit, in 5 Blutdrucksteigerung, in 10 Wassersucht, in 23 Nephritis, in 3 Urämie angegeben.

Parade und Lehmann beschrieben zwei 55jährige männliche EZ mit Hypertension, die unter verschiedenen äußeren Bedingungen lebten, etwa zu gleicher Zeit an Angina pectoris mit Asthma cardiale erkrankten und im Abstand von 7 Monaten an Sekunden-Herztod starben. Bei dem einen ergab die Sektion eine Thrombose des Ramus descendens der linken Coronararterie, bei dem anderen sprach das EKG für einen Infarkt im Bereich dieser Arterie. Auch wir konnten konkordantes Vorkommen von Herzinfarkt bei EZ beobachten.

Der 50jährige Paul S. bekam am 20. Juli 1942 plötzlich einen schwersten Anfall von Angina pectoris und wurde einige Stunden später in die Klinik eingeliefert. Er hatte die charakteristischen Erscheinungen eines Coronarinfarkts und war kollabiert. Trotz energischer Behandlung starb er in den ersten Morgenstunden des folgenden Tages. Die Sektion ergab einen Herzinfarkt im Scheidewandbereich der linken Herzkammer und im Spitzenbereich der Hinterwand der linken Kammer. Die Kranzarterien waren zum großen Teil zart. Aber sowohl an dem rechten als an dem linken Ast war die Lichtung infolge arteriosklerotischer Herde teilweise erheblich eingeengt.

Von den Angehörigen erfuhren wir, daß der Verstorbene wegen Angina pectoris zum ersten Mal im Jahre 1937 behandelt sei, daß seine Schwester mit 65 Jahren an Leberkrebs gestorben sei, nachdem sie 20 Jahre lang an Angina pectoris gelitten hatte, und daß der Vater im Alter von 68 Jahren an Angina pectoris gestorben sei, an der er

mehrere Jahre krank gewesen sei. Außerdem habe ein Zwillingsbruder des jetzt Verstorbenen einen Herzinfarkt gehabt.

Der von uns untersuchte, nach mehreren Bildern sicher erbgleiche Zwillingsbruder, Karl F. hatte im April 1939 den ersten Anfall von Angina pectoris gehabt. Am 22. März 1940 bekam er einen Herzinfarkt, war fünf Wochen bettlägerig und 8 Wochen in ärztlicher Behandlung. Ein ganz ähnlicher Anfall trat am 14. April 1941 auf, auch danach war er mehrere Wochen bettlägerig.

Es bestanden jetzt bei stärkeren Anstrengungen anginöse Beschwerden. Das am 6. Juli 1942 gemachte EKG bietet die charakteristischen Zeichen des Hinterwandinfarkts.

Der verstorbene Bruder Paul war Junggeselle, hat viel geraucht. Karl ist verheiratet, raucht seit langem nicht mehr und lebt sehr solide. Paul hatte einen Bechterew (s. S. 256), Karl einen Menière.

Mitte Oktober 1945 ist sein Befinden leidlich. Anginöse Beschwerden treten gelegentlich, vor allem bei schlechtem Wetter, auf. Sehr störend sind hin und wieder auftretende schwere Schwindelanfälle (Menière).

An größerem unausgelesenem Material haben K a h l e r und W e b e r Zwillingsforschungen vorgenommen. Sie haben 17 Zwillinge mit Coronarsklerose erfaßt, 4 E Z, 8 Z Z und 5 P Z. Sie teilen die Konkordanz in eine absolute, höchst wahrscheinliche und fragliche. Bei absoluter Konkordanz bestand Gleichheit der Beschwerden, bei höchst wahrscheinlicher bestanden beim Partner keine stenokardischen Beschwerden, doch war auf Grund der objektiven Befunde mit größter Wahrscheinlichkeit eine Coronarsklerose anzunehmen. Bei fraglicher Konkordanz bestand bei dem beschwerdefreien Partner klinisch Verdacht auf Myokardschaden, der jedoch nicht genügend gesichert werden konnte.

Von den 4 E Z hatten zwei absolute, einer höchst wahrscheinliche, der vierte fragliche Konkordanz. Bei 13 Z Z und P Z bestand nie absolute, 2mal höchst wahrscheinliche, 5mal fragliche Konkordanz und 6mal Diskordanz.

Von dem einen der konkordanten EZ-Paare war der eine Partner seit dem 45. Lebensjahr wegen Hypertonie von 190/100 und leichten stenokardischen Beschwerden in Behandlung. Mit 50 Jahren ging er wegen verstärkter Beschwerden wieder zum Arzt, der irregulären und inäqualen Puls und Blutdruck von 105/75 feststellte. Wahrscheinlich war Herzinfarkt vorausgegangen. Wenige Tage darauf trat Tod ein nach schwerer Angina pectoris. Bei dem Zwillingsbruder Beginn der Beschwerden 4—5 Jahre später, ausgelöst durch den Tod des Bruders. Seitdem Stenokardie nach Anstrengungen, charakteristische Veränderungen des EKG, Blutdruck 180/90.

Im zweiten Fall fand sich ausgesprochene Konkordanz im Verlauf und in den Symptomen der Coronarsklerose. Der eine Bruder war mit 44 Jahren erkrankt, Blutdruck 185/100 und 220/150. Charakteristische elektrokardiographische Veränderungen. Diskordant Diabetes. Der andere Bruder erkrankte mit 50 Jahren, Blutdruck 185/100, 170/100, ebenfalls charakteristische elektrokardiographische Veränderungen, aber weniger ausgesprochen als beim Bruder. Die Autoren machen für den früheren Krankheitsbeginn beim ersten Bruder den Diabetes verantwortlich.

In dem höchstwahrscheinlich konkordanten Fall hatte ein Partner mit 59 Jahren nach starker psychischer Erregung einen schweren Anfall von Angina pectoris. Der andere hatte Atemnot bei Anstrengungen und charakteristische Veränderungen im Elektrokardiogramm.

Über den Körperbau der Coronarsklerotiker haben G o l d s m i t h und W i l k i n s in ihrer bereits erwähnten Arbeit berichtet. Beziehungen der Erkrankung zu einem bestimmten Habitus bestanden nicht, dagegen zu Fettleibigkeit. Die Untersuchten übertrafen im Mittel die Alter, Geschlecht und Körpergröße berücksichtigenden Standardwerte der Versicherungsgesellschaften um 6,7 %. Nur 7 Personen (2,3 %)

hatten ein Gewicht von 20 % und mehr unter dem Standardgewicht, dagegen 55 (18,3 %) von 20 % und mehr darüber. Nur 37 (12 %) waren um 10 % und mehr untergewichtig, dagegen 123 (41 %) um 10 % und mehr übergewichtig.

Die Adipositas dürfte in der Hauptsache ihre Ursache in einer zu reichlichen Ernährung, speziell mit Eiweiß und Fett, und in mangelhafter körperlicher Bewegung haben. Ich habe auf S. 72 und 73 bereits darauf hingewiesen, daß diese beiden Einflüsse auch für die Entstehung der Hypertonie von Bedeutung sind. Sie dürften auch bei der Entstehung der Coronarsklerose und anderer Formen der Altersssklerose eine Rolle spielen.

Die erbliche Disposition zur Arteriosklerose kann sich vorwiegend auf ein relativ kleines Gefäß des Herzens erstrecken.

Dlugacz beschreibt zwei Brüder von 61 und 59 Jahren mit typischem Adams-Stokesschen Symptomenkomplex, bei dem die Ursache der Erkrankung in einer arteriosklerotischen Erkrankung der Arterie liegen muß, die das Hissche Bündel versorgt.

In einem zweiten von dem gleichen Verfasser beschriebenen Fall hatte ein 69jähriger Mann mit positiver Wassermannscher Reaktion infolge Herzblocks dauernd einen Puls von 24—30, ohne daß Beschwerden bestanden. Ein vor 10 Jahren gestorbener Bruder hatte jahrelang einen Puls zwischen 30 und 40 gehabt. Bei dem lebenden Bruder ist wegen der positiven Wassermannschen Reaktion nicht auszuschließen, daß es sich um eine luische Gefäßerkrankung handelt.

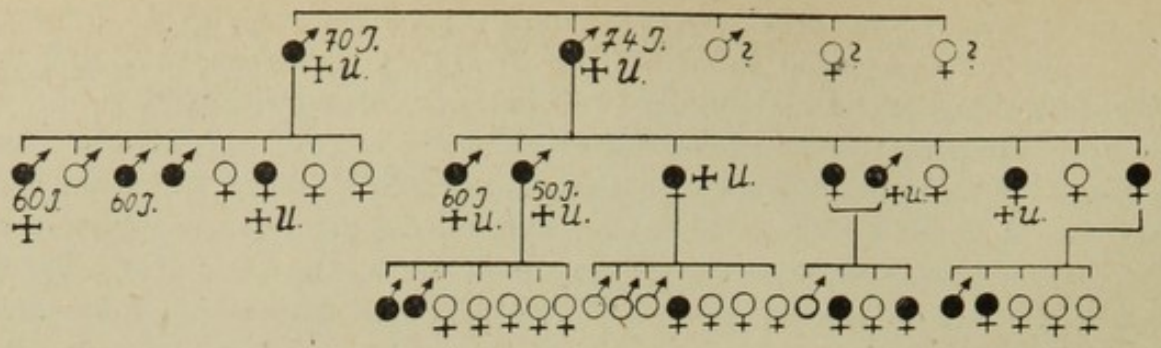
Nicht selten befällt die Arteriosklerose die kleinen Nierenarterien und macht dann das anatomische Bild der Nephrosklerose, sowohl der benignen als der malignen.

Die benigne Nephrosklerose bedingt, solange keine Komplikationen dazu kommen, kein Versagen der Nierenfunktion. Sie macht Symptome, die sich von denen der Hypertension kaum unterscheiden lassen. In vielen Fällen geht ihr eine essentielle Hypertension voraus und spielt bei ihrer Entstehung mit. Nach längerer Dauer einer essentiellen Hypertension dürfte sich pathologisch-anatomisch meist eine Nephrosklerose finden. Wenn die pathologischen Anatomen der Erbbedingtheit dieser Leiden früher als die Kliniker nachgegangen wären, so würde man statt von der Erblichkeit der Hypertension wohl von der der benignen Nephrosklerose sprechen; allerdings wären dabei nicht alle Hypertonien der Kliniker erfaßt worden.

Die benigne Nephrosklerose vererbt sich offenbar dominant; zahlreiche Belege dafür finden sich in Roessles „Die pathologische Anatomie der Familie" auf S. 158—162.

Die maligne Nephrosklerose, bei der anatomisch außer arteriosklerotischen Gefäßveränderungen ausgesprochene mit Wandnekrosen verbundene endarteriitische und periarteriitische Veränderungen gefunden werden, die auch auf die Glomeruli übergehen, entspricht der genuinen Schrumpfniere der älteren Autoren. Sie führt zum Versagen der Nierentätigkeit. Ihre Erbbedingtheit wird im Abschnitt der Nierenkrankheiten besprochen werden (s. S. 144).

Auch bei der benignen Nephrosklerose tritt gelegentlich meistens in höherem Alter als bei der malignen ein Versagen der Nierentätigkeit, eine „Dekompensation" auf. Es kommt dann pathologisch-anatomisch zu einem Bild, das an das der primär malignen Nephrosklerose erinnert (Kernvermehrungen, Epithelwucherungen und Schlingennekrosen an den Glomeruli, gelegentlich tropfige Degeneration an Glomerulus- und Tubulusepithelien).



U = Urämie

Abb. 15: Hypertonie mit Niereninsuffizienz (nach Pel)

Bei einigen „Nephritikerstammbäumen" der Literatur mag es sich um Familien handeln, in denen eine erbliche Hypertonie und benigne Nephrosklerose mit Neigung zur Dekompensation vorlag. Z. B. in der in Abb. 15 wiedergegebenen Sippentafel von Pel. Dafür spricht vor allem die Tatsache, daß mehrere Kranke erst in hohem Alter an Urämie verstarben.

Schrifttum: Boissevain, Ethel: Eugenical News. Bd. 16, 19.
Burwinkel: Die Angina pektoris. Halle a. d. Saale, Carl Marhold 1924.
Curtius: Schriftenreihe der Dtsch. med. Wo. Leipzig 1935.
Dlugacz: Med. Klinik. 1933, S. 1109.
Donner: Z. Konst. L. 12, 1926.
Ehrmann: Med. Klin. 1922, 2, 1431.
Fröhlich: Med. Klin. 1937, 1196.
Goldsmith u. Willius: Ann. int. Med. (Am.) 10, 1937, 1181.
Gruber: Zbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. Bd. 16, 1924, S. 97.
O'Hare, Walker u. Vickers: The journ. of the Amer. med. Ass. Bd. 83, 1924.
Heese: Inaug. Dissert. Hamburg 1940.
Hines u. Piper: Proc. Staff, Meet. Mayo Clin., Rochester. 12, 1937, 815.
Hochrein: Med. Klin. 1937, 2, 1385.
Kahler: Erg. I. Med. 25, 1924.
Kahler u. Weber: Z. f. klin. Med. 137, 1940, 380.
Klemola, Erkki: Z. f. menschl. Vererb. u. Konst. L. 22, 1938, S. 69.
Kramer: Inaug. Dissert. Berlin 1935.
Lenz: Wido: Z. f. menschl. Vererb. u. Konst. L. Bd. 27, S. 543, 1943.
Lewis: zit. Gänsslen, Lambrecht u. Werner.
Mortensen: The journal of the americ. med. Assoc. Bd. 85, 1925, 1696.
Müller, O., u. Parrisius: Die Blutdruckkrankheit. Stuttgart 1932.
Musser u. Barton: Americ Heart J. 7, 45, 1931.
Nador-Nikitits: Archiv des maladies du coeur. Bd. 18, 1925.
Parade u. Lehmann: Klin. Wo. 17, 1938, 1036.
Pel: Z. f. klin. Med. Bd. 101, 1923, S. 151.
Raab: Med. Klinik 1932, 14, 15.
Raab u. Friedmann: Z. f. klin. Med. 130, 1936, 505.
Rosenbloom: Journ. Labor. a. clin. Med. 8, 681, 1923.
Saile: Med. Klin. 1930, Nr. 25.
Schuler: Dtsch. med. Wo. 1946, S. 74.
Schulz: Z. f. d. ges. Neur. u. Psych. Bd. 120, S. 35, 1929.
Schulze u. Schwab: Amer. Heart-Journal. 11, 1936, 66.
Stocks: zit. bei v. Verschuer: Verhdl. d. Ges. f. phys. Anthrop. Bd. 6, S. 1.
Volhard: Handb. d. I. Med. Springer, Berlin, 1. u. 2. Aufl.
Weiss, Arnold: im Druck.
Weitz: Z. f. Klin. Med. Bd. 96, 1923, S. 151.
Weitz: Z. f. Klin. Med. Bd. 101, 1924, S. 115.
Weitz u. Sieben: Münch. Med. Wo. 1926, S. 2157.
Wiechmann u. Pal: D. Arch. f. Klin. Med. Bd. 154, S. 287.

Essentielle Hypotonie

Als essentielle Hypotonie bezeichnen wir einen durch abnorm niedrigen Blutdruck gekennzeichneten Zustand, der nicht durch eine andere Krankheit, z. B. Herzmuskelschwäche oder Addisonsche Krankheit bedingt ist.

Ich habe essentielle Hypotonie bei 45jährigen weiblichen EZ gesehen, die wegen Magerkeit von Camerer und Schleicher beschrieben worden sind. Die eine hatte einen Blutdruck von 105/75, die andere von 95/65. In der Hamburger Dissertation von Heese 1940 sind 4 EZ-Paare über 20 Jahre erwähnt, deren einer Partner einen Blutdruck unter 100 mm Hg hatte. Von 21jährigen weiblichen EZ hatte die eine 95 mm Hg, die andere 100, von 29jährigen weiblichen EZ die eine 93, die andere 113, von 27jährigen weiblichen EZ die eine 95, die andere 110, von 49jährigen weiblichen EZ die eine 95, die andere 105 mm Hg.

Bei dem 1. und 4. dieser Fälle wird man von Konkordanz der Hypotonie sprechen dürfen. In den beiden anderen Fällen, bei denen nur eine einmalige Messung vorgenommen wurde, würden häufigere Messungen vielleicht auch bei dem zweiten Partner eine Tendenz zu niedrigem Blutdruck ergeben haben.

Ich habe öfter Hypotonie bei Elter und Kind gesehen, und ich zweifle nicht an dem Vorkommen dominanter Erbanlagen dieser Anomalie. Strasser und Löwenstein fanden sie 11mal gemeinsam bei Blutsverwandten (9mal bei Mutter und Kind und 2mal bei Geschwistern). Kisch sah sie bei Vater und Sohn und bei einer Mutter und ihren beiden Zwillingssöhnen. Garin konnte sie bei 6 Gliedern einer Familie feststellen.

Es bestehen Beziehungen zwischen asthenischem Habitus und Hypotonie, und diese scheinen mir enger zu sein als die zwischen pyknischem Habitus und Hypertonie. Es hat zwar nur ein kleiner Teil der Astheniker Hypotonie, die meisten Hypotoniker sind aber Astheniker und nur wenige Pykniker. Allerdings gilt das nur für die, die Beschwerden haben, nicht für die viel zahlreicheren, die von ihrer Hypotonie nichts merken.

Schrifttum: Garin: zit. nach Ferranini: Z. f. Kreislaufforsch. 23, 547, 1931.
Kisch: Klin. Wo. 1929, 1, 929.
Strasser u. Löwenstein: Wiener Arch. f. i. Med. Bd. 17, 1929, S. 405.

Medianekrosis idiopathica aortae

Als Ursache von spontanen Aortenzerreißungen, die die Gegend zwischen Ursprung und Bogen bevorzugen, ist von Gsell eine eigenartige Erkrankung der Aortenwand, die Medianecrosis idiopathica aortae beschrieben worden. Es kommt dabei ohne Entzündungserscheinungen zu einer herdförmigen, vor allem die Muskelfasern befallenden Nekrose mit Auflösung der elastischen Fasern und Bildung von mit schleimigen Massen gefüllten Lücken in der Aortenwand; dabei pflegt Regeneration von elastischen und Muskelfasern zu einem eigentümlichen Umbau der Media zu führen. Äußere Ursachen der Krankheit sind nicht bekannt. Von Meyenburg hat die Erkrankung bei 2 unter verschiedenen Umweltbedingungen lebenden Brüdern von 38 und 49 Jahren pathologisch-anatomisch festgestellt. Die Beobachtung spricht bei der Seltenheit der Erkrankung, die v. Meyenburg bei 5000 Sektionen des Züricher path.-anat. Instituts nur 19mal sah, für Mitwirkung einer erblichen Anlage bei der Entstehung der Krankheit.

Schrifttum: v. Meyenburg: Schweizer med. Wo. 1939, 43.

Endangiitis obliterans

(Winiwarter-Bürgersche Krankheit)

Die Endangitis obliterans befällt vor allem die Arterien der Beine, in seltenen Fällen auch der Arme und der inneren Organe, speziell des Gehirns. Sie macht je nach dem Sitz verschiedene Beschwerden. Bei Befallensein der Beinarterien kommt es zunächst zu Parästhesien (Kribbeln, Kälte, Schweregefühl), später zu anfallsweise beim Gehen auftretenden Schmerzen (Dysbasia arteriosclerotica) und endlich zu einem mehr oder weniger ausgeprägten Dauerschmerz im Fuß und Bein. In nicht wenigen Fällen führt eine völlige Unterbrechung der arteriellen Zufuhr schließlich zu mehr oder weniger ausgedehnter Gangrän. Auch die Venen werden nicht selten ergriffen.

Für die meistens im 3. und 4. Lebensjahrzehnt beginnende Krankheit hat man Kälte und Nässe, Nikotinmißbrauch und neuerdings chronische Infekte verantwortlich gemacht.

Man hat geglaubt, daß die Krankheit besonders häufig bei Juden, speziell Ostjuden, vorkomme (Russian-Jewish-Desease) und hat daraus geschlossen, daß die Erblichkeit bei ihr von Bedeutung sei. Doch ist sie auch in der nichtjüdischen Bevölkerung gar nicht selten, und ihr häufigeres Vorkommen bei Ostjuden ist vielleicht durch besondere äußere Einflüsse bedingt.

Für die Mitwirkung der erblichen Veranlagung bei der Entstehung der Krankheit spricht ihre gelegentliche familiäre Häufung und ihr konkordantes Vorkommen bei einem eineiigen Zwillingspaar (Meulengracht u. Ollgaart).

Gänsslen, Lambrecht und Werner haben die bisher in der Literatur veröffentlichten Fälle tabellarisch zusammengestellt. Von den Sippen mit familiärer Häufung halten sie 10 für ausreichend gesichert, 5 für wahrscheinlich, 2 für fraglich. Bei den 10 gesicherten handelt es sich 6mal um das Vorkommen bei Geschwistern, 5mal um 2, einmal um 6 von 9. In letzterem Fall waren die Eltern Vettern und Basen 1. Grades.

In 4 Fällen liegt direkte Vererbung vor. Die Sippentafel einer befallenen Familie ungarischer Abkunft von Mészáros gibt die Abb. 16 wieder.

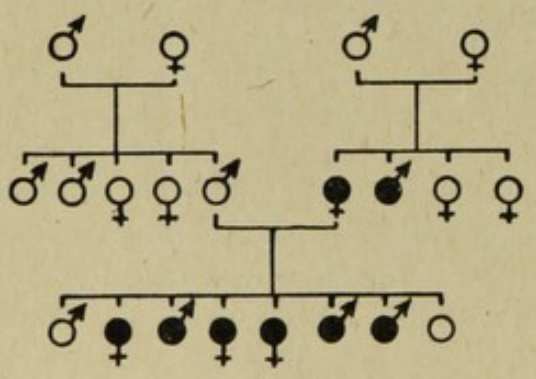


Abb. 16: Thrombangitis obliterans (Mészáros)

Die von Gänsslen, Lambrecht und Werner als wahrscheinlich bezeichneten Fälle halte ich fast alle für genügend gesichert. Von den 5 Autoren gaben 2 Vorkommen bei Mutter und Kind und 3 bei Geschwistern an, darunter Silbert 8mal bei je 2 Brüdern.

Im Vergleich mit der Häufigkeit der Krankheit fällt die Häufigkeit ihres familiären Vorkommens nicht sehr ins Gewicht.

Ich habe denn auch in Hamburg, wo ich während der letzten 10 Jahre die Krankheit heit nicht selten gesehen habe, in keinem Fall etwas von ihrem Vorkommen bei Verwandten erfahren.

Eine Mitwirkung erblicher Anlagen bei der Entstehung der Krankheit wird man immerhin annehmen dürfen, wobei sowohl an dominanten wie rezessiven Erbgang zu

denken ist. Wahrscheinlich werden aber neben der erblichen Veranlagung in der Mehrzahl der Fälle die vorn genannten oder auch bisher nicht bekannte äußere Ursachen mitwirken.

Reichert hat in den Sippen von 3 Probanden sehr gründliche Untersuchungen über das Vorkommen von rheumatischen, allergischen und Gefäßkrankheiten durchgeführt. Er fand eine deutliche Häufung von Gelenkrheumatismus, Gefäßkrankheiten (Arteriosklerose, Apoplexie, Thrombose, Embolie, Infarkt), von Krankheiten, die auf eine starke Entzündungsbereitschaft hinwiesen (Neigung zu Anginen, Nebenhöhlenkatarrhen, Appendicitis), von Zeichen einer Schwäche des Binde- und Stützgewebes (Hernien, Plattfüße, Uterusprolaps) und von allergischen Krankheiten.

Zu dem Vorkommen rheumatischer Erkrankungen muß allerdings gesagt werden, daß Rieder in 9 Fällen Material, das er bei Amputationen gewonnen hatte, auf das Vorhandensein von rheumatischen Granulomen untersuchte, ohne davon etwas zu finden.

Schrifttum: Mészáros: D. Arch. f. klin. Med. Bd. 171, S. 391, 1931.
Meulengracht u. Ollgaard: Hospitalstidende. 1933, S. 397.
Ratschow: Die peripheren Durchblutungsstörungen. Med. Praxis. B. 27. Dresden u. Leipzig 1939.
Reichert: Z. menschl. Vererb. u. Konst. L. 23, 1939, 53.
Rieder: Arch. klin. Chir. 172, S. 458, 1933.
Silbert: Ann. Surg. 101, 324, 1935,

Varizen

Venenerweiterungen finden sich an vielen Organen, am häufigsten an den Beinen und am äußeren oder inneren Analring. Sie nehmen mit dem Alter an Häufigkeit und Stärke zu.

Es ist schon lange bekannt, daß die Erbanlage bei ihrer Entstehung eine Rolle spielt. Die in der Literatur darüber niedergelegten Erfahrungen haben Curtius (1928) und Gänsslen, Lambrecht und Werner (1940) mitgeteilt.

Als Autoren, die genauere Angaben über das familiäre Vorkommen von Varizen machen, erwähnen Gänsslen und Mitarbeiter Delbert, Krämer, Bennet, Nasse, Clasen, Löhr, Büdinger, Nicholson, de Takats und Quint, Jensen, Diehl, Payne, Swinton. Dazu kommen noch aus dem Jahre 1937 Troisier und le Bayon mit einer Veröffentlichung und aus den Jahren 1930—36 Curtius mit mehreren aufschlußreichen Arbeiten.

Curtius stellte fest, daß das Leiden dem dominanten Erbgang folgt (s. Abb. 17). Mehrmals fand er, daß aus Ehen zweier Varizenträger Kinder mit einer besonders schweren Form des Leidens stammten, die er durch Homozygotie der Anlage erklärt. O. Diehl, ein Schüler von Curtius, sah in einem solchen Fall bereits im jugendlichen Alter ausgedehnte Varizen des Unterleibs, der Ober- und Unterschenkel sowie deutliche Venenerweiterungen an der Innenseite der Unterlippe und beider Wangen.

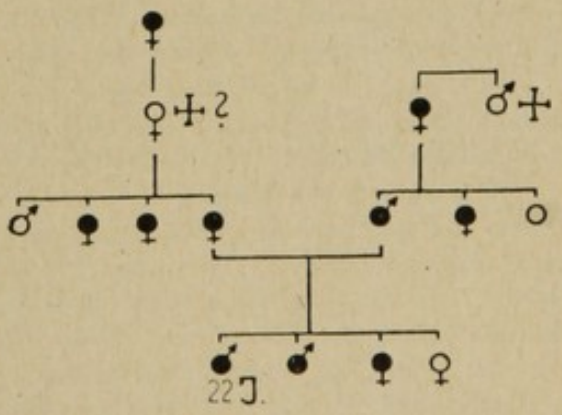


Abb. 17: Varizen (nach Curtius)

Curtius fand weiter, daß die an Varizen der Beine Erkrankten andere Phlebektasien, z. B. Hämorrhoiden, Varicocelen, zu Nasenblutungen führende Erweiterungen der Nasenschleimhaut, häufiger aufwiesen als nach ihrer allgemeinen Häufigkeit zu erwarten war. Er nimmt an, daß der Erkrankung eine vererbte allgemeine Venenwanddysplasie zugrunde liege und bezeichnet den Zustand als Status varicosus. Als Ausdruck einer allgemeinen Bindegewebsschwäche finden sich nach Curtius häufig zugleich Hernien und Plattfüße. Beziehungen zwischen Status varicosus und einem bestimmten Habitus bestehen aber nicht.

Troisier und le Bayon nahmen rezessiven Erbgang der Krankheit an, doch ist nach ihren Ergebnissen, die im wesentlichen auf anamnestischen Angaben beruhen und nach eigenen Angaben nur einen Teil der Kranken erfaßten, Dominanz viel wahrscheinlicher. Von 154 Fällen wurde angegeben, daß 104 einen und 15 zwei kranke Eltern hätten.

Zur viel diskutierten Frage des Status varicosus muß einiges bemerkt werden:

Curtius hat bezüglich 13 verschiedener Phlebektasieformen gefunden, daß diese sich bei gewissen Personen häuften. Dazu bemerkte Siemens, daß die gefundenen Korrelationen im wesentlichen durch das Alter bedingte Scheinkorrelationen seien. 4 Teleangiektasieformen, die keinem Altersanstieg unterworfen waren, zeigten nach seinen und Beeks Untersuchungen keine oder nur zweifelhafte Korrelationen und bei 19jährigen Gestellungspflichtigen, bei denen die Alterskorrelationen ausgeschaltet waren, fehlte jede Korrelation der einzelnen Teleangiektasieformen.

Curtius hat daraufhin noch einmal Untersuchungen an 1602 Berliner Männern zwischen 35 und 50 Jahren gemacht, wobei das Material in 8 je 2 Jahre umfassende Altersgruppen eingeteilt wurde. Die gefundenen Zahlen wurden von dem Mathematiker Scholz ausgewertet und dahin gedeutet, daß in der Durchschnittsbevölkerung im Alter von 35—50 Jahren etwa 70 %, im Alter von 15—20 Jahren etwa 50 % einen Status varicosus hätten.

In diesen Ergebnissen wird man kaum eine Widerlegung der Siemensschen Ansicht sehen können.

Wenn die Prozentzahl der Träger des Status varicosus im Alter von 35—50 Jahren 70 beträgt und damit um 20 größer ist als im Alter von 15—20 Jahren, wie hoch ist sie dann im Alter von 45—50 Jahren, und gibt es im Alter von 55—60 Jahren überhaupt noch Personen, die den Status nicht haben? Ich wende mich nicht gegen den Status varicosus an sich, wohl aber dagegen, daß man ihm die Fälle zurechnet, bei denen nur belanglose Erweiterungen irgendwelcher kleiner Hautgefäße vorliegen, denn um solche handelt es sich vielfach bei den von Curtius und Scholz ausgezählten Teleangiektasien. Varizen im eigentlichen Sinne hatte nur ein Bruchteil von ihnen.

Übrigens wird schon jetzt durchweg in den Veröffentlichungen über den Status varicosus, einerlei ob sie vom klinischen, pathologisch-anatomischen oder erbbiologischen Standpunkt aufgehen, dieser nur beim Vorhandensein wirklicher Varizen angenommen.

Eine positive Korrelation zwischen verschiedenen Formen von Varizen und gehäuftes Vorkommen von Symptomen von Bindegewebsschwäche bei Varizenträgern ist auch pathologisch-anatomisch festgestellt worden.

Wilcke hat bei einer Serie von 300 aufeinanderfolgenden Sektionen die einzelnen Fälle auf 18 verschiedene Venenerweiterungen untersucht, und zwar auf solche am äußeren und inneren Analring, an den Waden, am Knöchel, an der Vena saphena, ferner auf das Vorhandensein eines Plexus pampiniformis, eines Plexus vesicalis, eines Plexus uterovaginalis, eines Plexus prostaticus, eines Plexus pudendus, eines Plexus ligamenti lati, auf Venenerweiterungen am Zungenrand, den Beinen, an der Speiseröhre, in der Leber, an der Haut (wo nur 3mal ein Befund erhoben wurde), am Herzen, in der Oberkieferhöhle.

41 Fälle (13,7 %) wiesen Venenerweiterung auf, und zwar, wie einer beigefügten Tabelle zu entnehmen ist, nur 6 eine, wenn man die eben genannten einzeln berücksichtigt, und nur 15, wenn einerseits die Venenerweiterung an der äußeren Wade, dem Knöchel und der Vena saphena und anderseits die am äußeren und inneren Analring als je eine gerechnet wurden. Bei den übrigen 26 Fällen fanden sich mehrere bis zu 9 verschiedene. Bei den meisten der 41 Befallenen war jedenfalls die Zahl der vorhandenen Venenerweiterungen beträchtlich größer als man bei rein zufälliger Verteilung hätte erwarten sollen. Eine Auslese älterer Personen stellten die Untersuchten nicht dar.

12 von den 41 Fällen wiesen als Stigmata allgemeiner Bindegewebsschwäche Hernien, Plattfüße, Enteroptose auf.

Die Erblichkeit der Varizen ergibt sich auch aus der Zwillingsforschung. In meiner Zwillingsarbeit aus dem Jahre 1924 habe ich 63jährige weibliche EZ erwähnt, bei denen starke Krampfadern vorhanden waren, die sich nach Art und Ausdehnung sehr ähnelten. Bei beiden waren sie links viel stärker als rechts und besonders stark auf dem linken Fußrücken. Auch v. Verschuer, Curtius, Glatzel, Troisier und le Bayon u. a. haben ähnliche Beobachtungen gemacht.

Wo ich bei späteren Untersuchungen ausgesprochene Diskordanz von Varizen bei EZ sah, handelte es sich fast ausnahmslos um Frauen, bei denen sich die Erkrankung im Wochenbett entwickelt hatte. Wenn in seltenen Fällen Diskordanz ohne bekannte Ursache vorkam, so hatte der Befallene stets nur geringe Venenerweiterung. Vielleicht handelte es sich hier um den Beginn der Erkrankung, die auch beim gesunden Zwillingspartner angelegt, aber noch nicht zum Ausbruch gekommen war.

Konkordanz von Varicocele bei EZ beobachteten Laignel, Lavastine und Papillault.

Von der Erbanlage sind auch die am Analring befindlichen Varizen (Hämorrhoiden) abhängig, worauf in fast allen neueren Arbeiten hingewiesen wird. Ausgedehntere methodische Feststellungen an größerem klinischen Material scheinen allerdings bisher zu fehlen.

Eine lehrreiche Sippentafel, in der die Krankheit in 4 Generationen bei 15 Personen vorkommt, ist von Gutmann veröffentlicht worden (s. Abb. 18). Auf das Vorkommen von Hämorrhoiden im Rahmen des Status varicosus macht Curtius mehrmals aufmerksam.

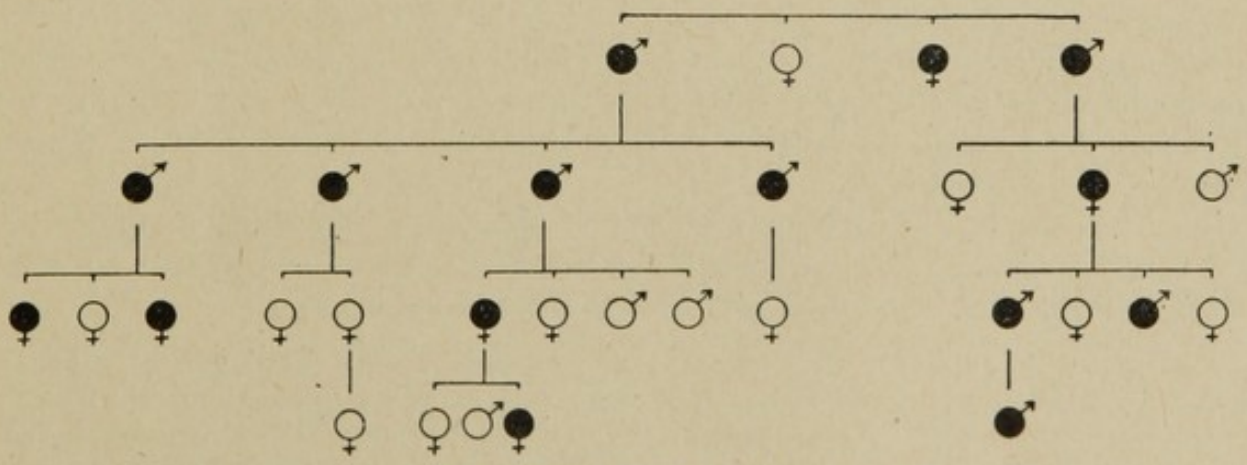


Abb. 18: Haemorrhoiden (nach Gutmann)

Roessle fand unter 119 Fällen familiären Vorkommens anatomisch nachgewiesener Venenerweiterungen 24mal Hämorrhoiden ohne andere Venenerweiterung, und

zwar 2mal bei Eltern und Kindern, 8mal bei einem Elter und mehreren Kindern, 8mal bei einem Elter und einem Kind und 6mal bei Geschwistern. Die Befunde von Gutmann und Roessle weisen auf dominanten Erbgang der Hämorrhoiden hin.

Auf das Vorkommen erblicher Venenerweiterungen in anderen Organen wird im folgenden Kapitel noch eingegangen werden.

Schrifttum: Curtius: Dtsch. Arch. klin. Med. 162, 1928, S. 194 u. 330.
Curtius: Z. f. Konst. L. Bd. 15, S. 229.
Curtius: Handb. d. i. Med. v. Bergmann u. Stähelin, Berlin 1944, Bd. 6, S. 132.
Curtius u. Pass: Z. f. menschl. Vererb. u. Konst. L. Bd. 19, 1936, 175.
Curtius u. Scholz: Med. Welt. 1935, 802.
Diehl: D. med. Wo. 1933, S. 1635.
Glatzel: Beiträge zur Zwillingspathologie. Z. f. kl. Med. Bd. 116, S. 632.
Gutmann: Arch. f. Rassen- u. Gesellsch. Biologie. Bd. 17, 1925, 321.
Laignel, Lavastine u. Papillault: zit. Glatzel.
Roessle: Die pathol. Anatomie der Familie. Berlin, Springer Verlag 1940.
Siemens: Med. Klinik. 1937, 1, 397.
Troisier u. le Bayon: Ann. Med. 41, 1937, 30.
v. Verschuer: Ergeb. d. i. Med. u. Kinderheilk. Bd. 131, S. 35.
Weitz: Z. f. klin. Med. 101, S. 115.
Wilcke: zit. Roessle.

Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie
(Oslersche Krankheit)

Das Hauptsymptom der Krankheit ist Nasenbluten, das aus erweiterten Venen der Nasenscheidewand erfolgt, sich häufig zu wiederholen pflegt und nicht selten zur Anaemie und gelegentlich zum Tode führt. In fast allen Fällen sind Teleangiektasien bzw. Angiome auch an anderen Stellen vorhanden, vor allem den Wangen, den Lippen, den Ohren, der Zunge, am Gaumen, an den Fingerspitzen, so daß das Leiden im allgemeinen leicht diagnostiziert werden kann. Das Nasenbluten tritt meistens schon in der Kindheit auf. Die äußerlich sichtbaren Teleangiektasien der Haut treten oft um die Zeit der Pubertät, oft aber auch erst einige Jahre später in Erscheinung. Zu stärkerer Anaemie kommt es, wenn überhaupt, meistens erst in den 40iger oder 50iger Jahren.

Bis vor zwei Jahrzehnen waren über die Krankheit fast nur in der angelsächsischen Literatur Mitteilungen erschienen. Inzwischen hat das Schrifttum der meisten anderen Länder zahlreiche Mitteilungen darüber gebracht. Es besteht offenbar ein Bedürfnis, die Ärzte allerorts mit der Krankheit bekanntzumachen, die bisher oft mit Hämophilie verwechselt wurde.

Nach Rosenthal und Unna umfaßte die Kasuistik bis zum Jahre 1933 etwa 100 Familien mit ungefähr 600 Einzelfällen. Von den seitdem erschienenen, die Erblichkeitsverhältnisse behandelnden Arbeiten seien einige erwähnt.

Yde und Olesen (1934) beschrieben aus Dänemark eine Sippe mit 19 Kranken durch 5 und eine andere mit 10 Kranken durch 4 Generationen, Musser-Housser (1934) eine Familie mit 11 Kranken durch 4 Generationen, von dessen Mitgliedern schon 2 durch Fitz-Hugh (1931) beschrieben worden waren. Hennebert und Schuermans (1939) eine Familie mit 20 Kranken in 5 Generationen. Sézary, Lefèvre und Horowitz (1936) eine mit 11 Kranken in 4 Generationen, Mc. Arthur aus Australien eine mit 8 Kranken in 3, Danilo Cicovacki (1940) eine mit 9 Kranken in 4 Generationen, Markoff (1943) eine mit 4 Kranken in 3 Generationen.

Krankheiten, die als hereditär bezeichnet werden, vererben sich gewöhnlich dominant. Das gilt auch für die Teleangiektasie hämorrhagica hereditaria.

In einigen Sippen wurde ein Überschlagen der Krankheit in einer Generation beobachtet. Dabei ließen sich bei den Überträgern gelegentlich Teleangiektasien in der Nase feststellen, die nicht zu Blutungen führten, so daß hier abortive Fälle vorlagen, In der Sippe von Yde und Olesen fand sich aber bei einer gesunden Überträgerin trotz genauer Untersuchung in der Nase nichts Krankhaftes. Anlageträger können also nicht nur scheinbar, sondern wirklich gesund sein. Neben familiär gehäuften Fällen sind auch isolierte beschrieben worden. Danilo Cicovacki zitiert in seiner 1940 erschienenen Arbeit eine Reihe von solchen; doch sind hier anscheinend keine genauen Familienuntersuchungen gemacht worden, so daß das Vorhandensein von Abortivfällen in der Verwandtschaft der Erkrankten nicht auszuschließen ist.

In einer größeren Anzahl von Veröffentlichungen wird mitgeteilt, daß Teleangiektasien auch an den Schleimhäuten der inneren Organe ihren Sitz haben können. Diese führen, je nach ihrer Lokalisation, zu rezidivierenden Hämoptysen, gastrointestinalen Blutungen, Hämaturien, Menorrhagien usw.

In manchen Fällen sind dabei Teleangiektasien der Haut, Mund und Nasenschleimhaut vorhanden, in anderen fehlen sie. Auch dann pflegt sich die Krankheit dominant zu vererben. Nicht ganz selten finden sich in typischen Oslerfamilien nur bei einem Teil der Befallenen oder gar nur bei einem als Zeichen einer Teleangiektasie eines inneren Organs Blutungen aus diesem Organ (s. die gleich zu erwähnenden Fälle Arrak und Laffont).

Familiäre Häufung von Hämoptysen aus Teleangiektasien sind von Libmann und Ottenberg (s. Abb. 19), Arrak und Markoff beschrieben worden.

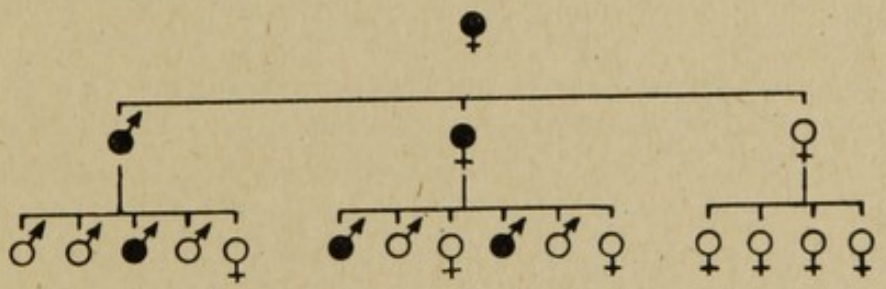


Abb. 19: Rezidivierende Hämoptysen (nach Libmann u. Ottenberg)

In den Fällen von Libmann und Ottenberg ist dabei nichts von Teleangiektasien an der Haut und den sichtbaren Schleimhäuten erwähnt. In der von Arrak beschriebenen Familie bestand ein typisches Krankheitsbild bei 8 Personen in 4 Generationen. Eine von ihnen, ein junges Mädchen, litt außer an Nasenbluten an wiederholten, ungefähr einmal monatlich auftretenden, schließlich zum Tode führenden Lungenblutungen. Tbc, Tumor oder Bronchiektasen waren auszuschließen.

In der von Markoff beschriebenen Familie hatte die Probandin die für Osler charakteristischen Krankheitszeichen und außer Nasenbluten rezidivierende Hämoptysen bei Fehlen von Veränderungen, die sonst Lungenbluten veranlassen. Ihre Mutter war an sich immer wiederholenden Lungenblutungen gestorben und hatte viel an genitalen Blutungen gelitten. Ihre mütterliche Tante und ihr mütterlicher Großvater hatten starke Neigung zu Nasenbluten gehabt.

Auch aus Teleangiektasien am Pharynx kann es zu rezidivierenden Blutungen kommen. Einen solchen Fall beschreibt Laffont bei einem Mitglied einer Oslerfamilie, der im übrigen keine krankhaften Symptome bot.

Gastrointestinale Blutungen sind von Osler, Boston, Hurst, Plummer, Hampson und Yates und von Markoff beschrieben worden.

In einem Fall der ersten Oslerschen Publikation aus dem Jahre 1901 litt der Proband außer an den charakteristischen Symptomen an ausgesprochenen Hämorrhoiden und bei seinem Bruder, der ebenfalls typische Krankheitszeichen aufwies, fanden sich, nachdem er an Magencarcinom gestorben war, autoptisch 12 Angiome von 3—4 mm Durchmesser in der Magenschleimhaut.

Hämaturien als Folge von Teleangiektasien beschreiben Foggie, Gotsch und Blum.

Beim Fall von Gotsch handelt es sich um einen 53jährigen Mann, der in der Kindheit häufiger Nasenbluten hatte, mit 40 Jahren Teleangiektasien an der Wange und an der Brust bekam und mit 43, 48 und 49 Jahren Hämaturien und mit 50 und 52 Jahren Teerstühle hatte. 4 Geschwister und 1 Tochter hatten Neigung zu Nasenbluten. Die operative Freilegung der Niere ergab, wie bei einfachen Teleangiektasien zu erwarten ist, keinen Blutungsherd.

Blum beschreibt Schwester und Bruder, bei denen wegen Nierenblutung ebenfalls das blutende Organ operativ freigelegt wurde, ohne daß ein Blutungsherd festzustellen war. Ihre Mutter und 2 von 4 Geschwistern hatten Neigung zu Nasenbluten.

Auch genitale Formen der Oslerschen Krankheit sind beobachtet worden.

In einer von Franke und Bindseil beschriebenen Familie waren in 2 Generationen 8 Kranke mit den typischen Oslerschen Symptomen vorhanden, die weiblichen Mitglieder hatten zum Teil Neigung zu verstärkten Regelblutungen. Bei einer Patientin mußte wegen Verblutungsgefahr der Cervixteil des Uterus amputiert werden. Pathologisch-anatomisch waren in der nächsten Umgebung des Cervicalkanals und dicht unter dem mit normaler Schleimhaut überzogenen Lippenanteil mehrere angiomartige Herde vorhanden, die nur aus Gefäßen zu bestehen schienen. Ein gleicher Befund war vorher schon von Ratzenhover in einer anderen Familie erhoben worden.

Von einer großen Reihe von Autoren (Literatur siehe bei van Bogaert und Scherer, Seyffarth und Rooschitz sowie von Cicovacki) sind Leberkrankheiten, vor allem Cirrhose, bei der Oslerschen Krankheit gefunden worden, und bei den allerdings nicht sehr zahlreichen Autopsien der an der Oslerschen Krankheit Gestorbenen wurde sogar in der Mehrzahl der Fälle das Bestehen einer Leberkrankheit aufgedeckt.

Andererseits treten bei Leberkrankheiten Gefäßveränderungen der Haut auf, die größte Ähnlichkeit mit denen bei der Oslerschen Krankheit haben können. Osler hat bereits in seiner ersten Arbeit 1901 auf sie hingewiesen und sie als Spinnenangiome (Spides angiomata) bezeichnet. Van Bogaert und Scherer wiesen 1935 anläßlich einer Beobachtung von Lebercirrhose darauf hin, wie schnell die Gebilde entstehen. Eppinger machte auf ihr häufiges Vorkommen bei Lebercirrhose 1936 aufmerksam.

Da die Lebercirrhosen wie andere Erkrankungen der Leber, die Teleangiektasien der Haut verursachen, in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle isoliert vorkommen, haben Seyffarth und Roorschütz gemeint, daß gerade den isolierten Oslerfällen Lebererkrankungen zugrunde lägen.

Dieser Ansicht entsprechen aber erstens nicht die tatsächlichen Erfahrungen, und

zweitens hat man gerade in den typisch erblichen Fällen der Krankheit recht oft Leberkrankheiten beobachtet.

Der Korrelation zwischen Lebererkrankungen und Oslerscher Krankheit scheint mir auf zweierlei Weise erklärt werden zu können:

Man wird mit der Möglichkeit rechnen müssen, daß Anaemien infolge immer wieder auftretender Jahrzehnte dauernder Blutungen das Auftreten von Leberschädigungen und speziell von Lebercirrhose begünstigen. Anaemien führen nicht selten zu Verfettung von Leberzellen, die damit als geschädigt und als funktionell geschwächt gekennzeichnet sind, und es ist denkbar, daß solche Zellen für alle möglichen Schädigungen anfälliger sind, auch für solche, die zur Cirrhose führen.

Das häufige Zusammenvorkommen von Leberkrankheiten und Oslerscher Krankheit kann vielleicht auch z. T. dadurch erklärt werden, daß schwere Oslerfälle viel häufiger diagnostiziert werden als leichte, und daß das Auftreten von Leberkrankheiten, die wie erwähnt, auch ohne Bestehen angeborener Teleangiektasien das Auftreten von Venenerweiterungen begünstigen, aus leichteren Oslerfällen schwere machen.

Schrifttum: Arrak: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 147, 287.
Mc. Arthur: Med. I. Austral. 24, 1937, 780.
Bauer, K. H.: Just. Handb. der Vererbungslehre. Bd. 4, 2, S. 1139.
Blum: Med. Klin. 1936, S. 1254.
van Bogaert u. Scherer: Ann. Med. 38, 1935, 290.
Boston: Americ. I. med. Sci. 180, 798, 1930.
Cicovacki: Wiener klin. Wo. 1940, 72.
Cicovacki u. Stöger: Wiener klin. Wo. 1939, 708.
Fitz-Hugh: Americ. Journ. med. Sc. 166, 2, 1923, 884.
Foggie: Edinburgh. med. J. 35, 281, 1928.
Franke u. Bindseil: Dtsch. med. Wo. 1941, S. 1012.
Gotsch: zit. bei Blum.
Hennebert u. Schuermans: Presse med. 1, 1935, 972.
Hurst, Plummer, Hampson u. Yater: Guy's Hosp. Rep. 82, 81, 1932.
Laffont: Presse med. 17, 763, 1909.
Libmann u. Ottenberg: The Journal of the americ. med. assoc. Bd. 81, 1923, S. 2030.
Markoff: Klin. Wo. 1943, S. 15.
Musser-Housser: Annal. Ot. etc. (am.) 43, 1934, 731.
Osler: Bull. hopkins. hosp. 12, 133, 1901.
Ratzenhofer: Wiener klin. Wo. 1940, Nr. 43.
Rochat: zit. Just. Handb. d. Vererb. L. Bd. 3, S. 363.
Rosenthal u. Unna: Klin. Wo. 1933, S. 865.
Seyffarth u. Rooschütz: Erbbl. Hals- usw. arzt. 1939, 12. März.
Sézary, Lefèvre u. Horowitz: Bull. soc. franc. derm. 43, 1936, 990.
Vogt u. Mayer: zit. Just. Handb. d. Vererb. L. Bd. 3, S. 663.
Yde u. Olesen: Hosp. tid. (Dän.) 1934, 1010.

Raynaudsche Krankheit

Bei der eigentlichen Raynaudschen Krankheit kommt es an den Fingern, seltener den Zehen anfallsweise, vor allem unter dem Einfluß von Kälte zu Blutleere (Synkope), schmerzhafter Cyanose infolge Stauung (Asphyxie) und nicht selten nach längerer Dauer zu Gangrän und gelegentlich zu Sklerodermie. Frauen erkranken beträchtlich häufiger als Männer.

In einer Reihe von Fällen fand man die Krankheit bei mehreren Mitgliedern einer Familie. Cassirer und Muscha machen darüber Angaben. Gänsslen, Lambrecht und Werner zählen im Handbuch der Erbbiologie (1940) 17 Auto-

ren auf, die über familiäre Häufung der Krankheit berichtet haben. Es handelte sich in etwa der Hälfte der Fälle um die Erkrankung mehrerer Schwestern und in den übrigen Fällen um ihr Vorkommen in zwei und mehr Generationen ebenfalls unter Bevorzugung des weiblichen Geschlechts.

Von der Raynaudschen Krankheit kann man nach L e w i s das Raynaudsche Phänomen unterscheiden, bei dem vorübergehend die Fingerdurchblutung durch Gefäßspasmen gestört ist. Nach L e w i s ist sie häufig und kommt ohne Bevorzugung eines Geschlechts bei etwa 20 % aller Studenten und Krankenschwestern vor. Es dürfte sich dabei wohl sehr häufig um die im folgenden Abschnitt besprochenen Fälle mit abgestorbenen Fingern handeln.

In den Familien mit echtem Raynaud findet man leichtere Durchblutungsstörungen (abgestorbene Finger, Acrocyanose) stark gehäuft, so daß man erbbiologische Beziehungen zwischen ihnen und der Raynaudschen Krankheit annehmen muß.

Abgestorbene Finger

Bei dazu disponierten Personen kommt es, fast stets unter dem Einfluß von Kälte, zur Blutleere eines oder mehrerer Finger, was zum Gefühl von Taubheit und gelegentlich auch zu Schmerzen führt. Erwärmung oder Reiben durch Bewegung der „eingeschlafenen Finger" pflegt die Erscheinung, oft nach vorübergehendem Kribbelgefühl, zum Verschwinden zu bringen. Die harmlose Störung veranlaßt den Träger nur selten zum Arzt zu gehen.

Eine Reihe von Autoren hat angegeben, daß bei den abgestorbenen Fingern oft familiäre Disposition nachweisbar sei, ohne daß, soweit ich sehe, diese Angabe näher belegt ist. Ich zweifle trotzdem nicht an ihrer Richtigkeit, ich habe in meinem näheren Bekanntenkreis die Anomalie bei Vater, Tochter und den 5 Kindern der Tochter beobachtet. Von diesen haben sie zwei Söhne und eine Tochter recht ausgesprochen, ein Sohn und eine Tochter angedeutet, vielleicht vererbt sie sich dominant.

Akrocyanose

Bei dieser in der Pubertät sowohl im männlichen wie im weiblichen Geschlecht, im späteren Alter überwiegend im weiblichen Geschlecht, vorkommenden Abweichung sind die Finger und Hände oft cyanotisch geschwollen, sie neigen zum Schwitzen und fühlen sich kalt an. Ich habe diese Abweichung bei E Z stets konkordant gefunden. Ich fand sie auch oft bei Mutter und Tochter; der Erbgang dürfte in vielen Fällen dominant sein mit einer teilweisen Begrenzung auf das weibliche Geschlecht.

Die Träger der Abweichung neigen nicht selten zum Absterben der Finger.

Schrifttum: C a s s i r e r : Die Raynaudsche Krankheit. Handb. d. Neurologie. Bd. 17, S. 246, 1935.
M u c h a : Die Raynaudsche Krankheit. Handb. d. Haut- u. Geschl. Krankh. Bd. 6, 2, S. 273, 1928.

Chronisches hereditäres Oedem; hereditäre Elephantiasis; hereditäres Trophoedem (Milroysche Krankheit)

N o n n e hat als erster im Jahre 1890 das Leiden bei 8 Kranken einer Familie in 3 Generationen beschrieben.

Milroy machte im Jahre 1892 Mitteilung über sein Vorkommen in 6 Generationen bei 22 Personen. 21mal war es bereits bei der Geburt vorhanden, in keinem Fall ging das Oedem über das Poupartsche Band hinaus. Milroy hat es als vasomotorische Störung gedeutet und damit in Beziehung zur Raynaudschen Krankheit und zum Quinckeschen Oedem gebracht.

Ähnliche Mitteilungen erschienen dann mehrere, vor allem in der englisch-amerikanischen Literatur.

Reich, der selbst im Jahre 1923 die Krankheit bei Vater und 2 Töchtern beschrieben hat, bringt in seiner Arbeit eine Reihe von Sippentafeln, und zwar außer von Nonne und Milroy von Tobiesen, Hope und French, Rolleston, Lortat-Jakob, Meige, Lanois, Jopson.

Es handelte sich um 10 Sippen mit 74 Kranken, darunter 33 männlichen, 39 weiblichen und 2 nicht angegebenen Geschlechts.

Die Krankheitserscheinungen waren in den gleichen Familien weitgehend gleich, in verschiedenen Familien aber gewöhnlich verschieden. In einigen Familien waren die Beine bis zum Poupartschen Bande geschwollen (wie bei Milroy), in den anderen nur bis zur Mitte des Unterschenkels (wie bei Meige in den ersten 3 Generationen). Auch einseitiges Vorkommen wurde beobachtet.

Wie das Krankheitsbild, war auch sein Beginn innerhalb der Familie gewöhnlich gleich, in den verschiedenen Familien aber oft verschieden. So lag es z. B. in der Milroyschen Familie schon bei der Geburt vor, in der von Meige beschriebenen Familie entwickelte es sich zur Zeit der Pubertät, in der von Hope und French beschriebenen zur Zeit der Kindheit.

Der Erbgang war in der Mehrzahl der Fälle einfach dominant. Dreimal war in den von Reich erwähnten 10 Familien die Dominanz unregelmäßig. In den Sippen von Lortat-Jakob und Lanois kam je einmal, in der von Milroy mehrmals ein Überspringen vor, dabei waren die Anlageträger teils männlichen, teils weiblichen Geschlechts.

Die von Reich gebrachten recht eindrucksvollen Fälle sind übrigens nur ein kleiner Teil der schon damals bekannten.

Im Jahre 1909 hat Bulloch 59 veröffentlichte Sippen im wesentlichen aus der amerikanischen, englischen und französischen Literatur gesammelt. Nur 2 deutsche, von Nonne und Tobiesen, sind dabei. Man hat den Eindruck daß die Krankheit in Deutschland seltener als in England und Amerika ist.

Aus der deutschen Literatur der neueren Zeit ist eine von Drewes beschriebene Sippe bemerkenswert, in der Mutter, Sohn und Tochter befallen waren. Die Krankheit begann um die Pubertätszeit. Außer den Füßen und den Unterschenkeln waren bei dem Sohn Glied und Hodensack, bei der Tochter Unterarm und Hände geschwollen.

Wegen der unförmig harten Schwellung der Extremitäten wird das Leiden auch als hereditäre Elephantiasis bezeichnet. Auf seinem Boden entwickeln sich nicht selten Erysipele. F. P. Weber macht darauf aufmerksam, daß diese nicht als Ursache der Oedeme angesehen werden dürfen, was irrtümlicherweise gelegentlich geschehen sei.

Zuweilen kommt das Leiden isoliert vor, auch hier mag zum Teil erbliche Bedingtheit vorliegen.

Ich vermute, daß auch leichte Knöcheloedeme gelegentlich erblich bedingt sind. Ich habe mehrmals bei Patienten, die wegen anderer Erkrankungen zu mir kamen, solche Oedeme gefunden, ohne daß irgendeine Ursache dafür zu eruieren war, habe erfahren, daß das auch bei anderen Familienmitgliedern vorkomme und mich von der Richtigkeit dieser Angabe überzeugen können.

Schrifttum: Bulloch: The treasury of human inh. Teil I u. II. London 1909.
Drewes: Der Erbarzt. Nr. 6. S. 70.
Milroy: New York med. J. 1892.
Nonne: Virchows Arch. Bd. 125.
Reich: Bruns Beitrag z. Klin. Chir. Bd. 129, S. 627, 1923.
Weber, F. Parkes: Brit. journal. of derm. and syph. Bd. 35, S. 225, Nr. 6.

Thrombose. Embolie

Die Entstehung der Thrombose und der von ihr abhängigen Embolie ist ätiologisch noch nicht völlig geklärt. Veränderungen der Blutströmung, der Zahl und Qualität der Blutplättchen, Verschiebungen im Verhältnis der Bluteiweißkörper zueinander, Schädigungen der Gefäßwand können dabei von Bedeutung sein. Die Erkrankung zeigt starke Schwankungen im örtlichen und zeitlichen Auftreten. Bei knapper, vorwiegend vegetarischer Ernährung scheint sie selten zu sein. In Deutschland wurde in den Jahren unmittelbar nach dem 1. Weltkrieg eine starke Zunahme, vor allem der postoperativ auftretenden Thrombosen festgestellt, deren Ursache nicht befriedigend erklärt worden ist. Pyknischer Habitus und Fettsucht scheinen ihr Auftreten zu begünstigen.

Eine Reihe von Autoren haben familiäre Häufung beschrieben. Gänsslen, Lambrecht und Werner haben das vorliegende Material gesammelt und insgesamt 18 von 13 Autoren beschriebene Familien mit mehrfachem Vorkommen gefunden. Gelegentlich wurde die Erkrankung in 2 Generationen, seltener auch in 3, mehrmals nur bei Geschwistern beobachtet.

Nun muß bei der großen Häufigkeit der Erkrankung familiäres Vorkommen gelegentlich auch ohne Erblichkeit erwartet werden. Immerhin ist auffällig, daß von Schnitzler und Hegler je eine Sippe mit 5 Kranken beschrieben worden ist. Das spricht für Erblichkeit. Es ist aber auch möglich, daß die äußeren Einflüsse, die nach dem 1. Weltkrieg zu einer Vermehrung der Thrombose und Embolie geführt haben, gemeinsam auf mehrere Familienmitglieder eingewirkt und dadurch eine Häufung der Krankheit in gewissen Familien herbeigeführt haben.

Schrifttum: Gänsslen, Lambrecht u. Werner: Handb. d. Erbl. d. Menschen. Bd. 4, 1, S. 259.

IV. ERKRANKUNGEN DER VERDAUUNGS-ORGANE

Familiäre chronische symmetrische Parotisschwellung

Die seltene Anomalie, die keine Beschwerden verursacht, hat Hochschildt im Jahre 1920 beschrieben. Beim Vater, bei 4 von seinen 7 lebenden Kindern und einem Enkel (Sohn einer befallenen Tochter) bestand eine chronische symmetrische Parotisschwellung, die in einem Fall mehrmals im Jahr zuzunehmen und wieder abzunehmen pflegte. Beschwerden bestanden nicht. Alle Befallenen hatten hypoplastische Zähne. Der Blutbefund war bei allen normal. Die mikroskopische Untersuchung nach Probeexcision ergab das fleckweise Vorhandensein lymphocytärer Infiltrate.

Ähnliche Fälle sind schon von Quincke und Thursfield mitgeteilt worden.

Schrifttum: Hochschildt: Jahrb. d. Kinderheilk. 92, 1920, S. 360.
Quincke, Thursfield: zit. Julius Bauer: Konst. Disp. zu i. Krankheit. Berlin 1917, S. 372.

Oesophagusmißbildungen

Es gibt nicht wenige Mißbildungen des Oesophagus, so gänzliches Fehlen (Agenesie), vollständige oder teilweise Verdoppelung (Di-Oesophagie), offene Verbindung mit der Trachea (Oesophagotrachealfistel), Endigung in einen unteren kranial zugespitzten Blindsack, Trennung in zwei Teile, wobei der obere blind endet, der untere mit den Luftwegen kommuniziert, angeborene Diaphragmabildung, bei der eine faltenförmige Membran in das Oesophaguslumen hineinragt, angeborene Enge.

Mehrmaliges Vorkommen in einer Familie scheint bei allen diesen Mißbildungen bisher noch nicht festgestellt zu sein. Doch mag das daran liegen, daß der Tod dabei gewöhnlich kurze Zeit nach der Geburt eintritt, daß die Diagnose nur autoptisch zu stellen ist und Autopsien nur bei einem kleinen Teil der Neugeborenen gemacht werden.

Für endogene (erbliche) Entstehung spricht, daß man mit diesen Mißbildungen gelegentlich andere kombiniert gefunden hat. So haben Kraus und Ridder das gleichzeitige Vorkommen von Diaphragmabildung und Zenkerschem Divertikel beschrieben.

Oesophaguserweiterungen

Einige Autoren glauben, daß die im erwachsenen Alter gelegentlich zu beobachtende diffuse gleichmäßige Dilatation des Oesophagus ebenfalls zu den kongenitalen Anomalien zu rechnen sei. Sie wird deshalb auch als kongenitaler Megaoesophagus bezeichnet. Andere Namen sind idiopathische, paralytische, atonische, spasmogene, kardiospastische Dilatation. Aus den verschiedenen Namen geht die Verschiedenheit der Auffassung über ihre Ätiologie hervor.

Mehrmaliges Vorkommen in einer Familie ist bisher nicht beschrieben worden, doch sahen sie Helm und Pennato in einem Fall kombiniert mit Megacolon. Zipperlen beobachtete bei einem leichtdebilen Mann mit totaler Oesophagusdilatation außer Klumpfüßen ein abnorm langes Colon. Die Kinder des Patienten hatten ebenfalls Hohlfüße und einen für ihr Alter auffallend langen Dickdarm.

Oesophagusdivertikel

Die Traktionsdivertikel sind wohl kaum je erblich bedingt.

Dagegen wurde von Umber ein Zenkersches Divertikel bei Vater und Sohn beschrieben. Bei dem Sohn wurde die Krankheit röntgenologisch gesichert. Der bereits verstorbene Vater soll Jahre hindurch die gleichen Beschwerden gehabt haben.

Schrifttum: Helm: zit. nach Lüdin.
Kraus u. Ridder: zit. bei Lüdin.
Lüdin: Krankh. d. Speiseröhre, Handb. d. i. Med. Berlin, I. Springer 1938, Bd. 3, 1, S. 85.
Pennato: zit. bei Lüdin.
Umber: zit. bei Lüdin.
Zipperlen: Röntgenpraxis 2, 1930, 811.

Ruminatio (Wiederkäuen)

Bei der Rumination handelt es sich um ein Wiederhochsteigen von Speisen, die bereits in den Magen gelangt waren, einige Zeit nach dem Essen. Sie werden dann entweder ausgespieen oder nochmals verschluckt. Der Vorgang ist nicht mit Nausea verbunden und geschieht ohne Anstrengung.

Die Anomalie wird von einigen Autoren zu den Magenneurosen, von anderen wegen der dabei vorhandenen Insuffizienz der Cardia zu den (motorischen) Neurosen der Speiseröhre gerechnet.

Windthier, Rossier, Koerner, Zeppenfeldt beobachteten sie bei Vater und Sohn, L. R. Müller sah sie, ebenfalls dem direkten Erbgang folgend, bei zahlreichen Mitgliedern einer Sippe, Brockbank beschreibt eine Familie, in der sich das Leiden durch 5 Generationen vererbte. Von Gulat-Wellenberg beschrieb Rumination bei Vater, Sohn und Enkel. Curschmann beobachtete unter 6 Fällen 2, bei denen Erblichkeit anzunehmen war. In einer Familie bestand sie bei Großmutter, Mutter und Tochter, in einer anderen bei Vater und Sohn.

Nachahmung konnte als Ursache in einigen Fällen sicher ausgeschlossen werden.

Von mehreren Autoren wird angegeben, daß die Träger der Anomalie sich durch allgemeine nervöse Übererregbarkeit auszeichnen.

Schrifttum: Curschmann: Z. f. angew. Anat. u. Konst. L. 1920, Bd. 6, S. 191 (dort weitere Literatur).

Magen

Magensekretion

Die Sekretionskurven des Magens, wie man sie bei fraktionierter Ausheberung nach Probetrunk gewinnt, zeigen individuell starke Schwankungen. Bei Versuchen, die wir und unsere Mitarbeiter vor mehr als 20 Jahren an uns über den Einfluß ver-

schiedener Genußmittel und verschiedener flüssiger Nahrungsmittel (Traubenzucker, Kochsalzlösungen, Milch, Tee, Kakao, Bouillon) auf die Magensekretion vornahmen, stellte sich heraus, daß nicht etwa bestimmte Sekretionskurven auf bestimmte Flüssigkeiten auftraten, daß man also keine Milchkurven, Bouillonkurven usw. erhielt, sondern daß die einzelnen Personen auf die verschiedenen Flüssigkeiten sehr ähnliche Kurven bekamen, die Kurven verschiedener Personen aber starke Unterschiede zeigten, einige stets eine Subacidität, andere stets eine Hyperacidität

Da äußere Einflüsse wie die Art der Ernährung oder der Gebrauch gewisser Genußmittel dafür nicht verantwortlich gemacht werden konnten, mußte man daran denken, daß die Unterschiede durch endogene (erbliche) Ursachen bedingt seien.

Glatzel und Werner haben diese Frage durch Zwillingsuntersuchungen zu klären gesucht. Glatzel hat 12 EZ und 12 ZZ mit der Verweilsondenmethode untersucht und geschlossen, daß sich ein sicherer Einfluß erblicher Faktoren auf die Höhe der Acidität und den Gesamttypus der Aciditätskurve erkennen lasse.

Werner machte fraktionierte Ausheberungen nach Histamininjektionen bei 15 EZ und 15 ZZ und fand das Verhältnis der durchschnittlichen Differenz der freien Säure bei EZ und ZZ nach 30 Minuten 1 : 0,9, nach 60 Min. 1 : 1,2, nach 90 Min. 1 : 1,8, nach 120 Min. 1 : 1,8, der Gesamtacidität nach 30 Min. 1 : 1,1, nach 60 Min. 1 : 1,2, nach 90 Min. 1 : 1,7, nach 120 Min. 1 : 2,5. Sehen wir von dem Verhalten der freien Säure 30 Minuten nach der Histamineinspritzung ab, so waren überall die Unterschiede der erhaltenen Werte bei ZZ größer als bei EZ, was auf erbliche Unterschiede bei der Magensekretion hinweist.

Hurst hat schon 1922 auf Grund von Familienuntersuchungen auf die Ähnlichkeit der Magensekretion innerhalb bestimmter Familien hingewiesen.

Apperly und Noris haben im Jahre 1931 bei 78 Personen in 27 Familien das Verhalten des Magens auf die Entleerungszeit, den Verlauf der Säurekurve und den Säuregrad untersucht. In 12 Familien mit 41 % der Untersuchten fand sich Gleichheit in allen Kriterien, in 5 Familien mit 16 % der Untersuchten Gleichheit in 2 Kriterien, in 5 Familien mit 20 % der Untersuchten Gleichheit in einem Kriterium und in 5 Familien mit 23 % der Untersuchten Ungleichheit in allen Kriterien.

Viermal machten die Autoren Magensaftuntersuchungen bei Elter und Kind. Auch hier zeigte sich ein überwiegend gleiches Verhalten. Einmal hatten Mutter und Sohn Superacidität, je einmal Vater und Sohn und Mutter und Sohn Anacidität, einmal Vater Anacidität und Tochter Subacidität.

Von besonderem Interesse ist die Frage, ob die Anacidität und die Hyperacidität erbbedingt sind.

Nach Martius ist die Achylie, worunter man die mit Fermentmangel einhergehende Anacidität versteht, in vielen Fällen nicht als Folge einer anderen Erkrankung anzusehen, sondern als ein genuiner oft angeborener Zustand. Martius sprach von konstitutioneller Achylie, und dieser Name hat weite Verbreitung gefunden.

Aus zahlreichen Bemerkungen geht hervor, daß manche Autoren die Anomalie als anlagemäßig bedingt und damit als erblich ansehen. Untersuchungen in Familien von Probanden mit unkomplizierter Anacidität resp. Achylie scheinen in größerem Ausmaß nicht vorgenommen zu sein (Kuttner sah familiäre Achylie bei 2 nervösen Brüdern, Roemheld in 4 Generationen einer Familie). Dagegen sind Magensaftuntersuchungen in großer Zahl bei Verwandten von Achylikern mit perniziöser Anaemie gemacht worden (s. S. 160—162). Sie sprechen dafür, daß die Anlage zur Anacidität sich dominant vererbt, daß sie sich aber im jugendlichen Alter noch nicht immer manifestiert.

Manche Autoren (z. B. Faber und Konjetzny) halten den Begriff der konstitutionellen Achylie nicht für berechtigt, da Anacidität und Achylie stets als Folge eines Magenkatarrhs anzusehen seien.

Ich bezweifle nicht, daß Anacidität sehr häufig mit Magenkatarrh einhergeht, glaube aber mit Martius, daß der Katarrh nicht immer die Ursache, sondern auch die Folge einer Anacidität sein kann. Ein Magen, der keine Salzsäure und keine Fermente bildet, wird durch nicht verdaute Nahrungsmittel stärker belastet werden und deshalb leichter an Katarrh erkranken.

Erwähnt sei hier noch eine Beobachtung von Frenkel-Tissot über „familiäre Schleimneurose des Magens auf dem Boden der Vagotonie", die bei 2 Schwestern und der Tochter der einen von ihnen beobachtet wurde und zu anfallsweise auftretendem Erbrechen von reinem Schleim führte. Bei beiden Schwestern war ein Magen- resp. Duodenalgeschwür vorhanden. Bei einer Schwester bestand auch habitueller Abgang von reichlich Schleim aus dem Rektum und Neigung zu Asthma bronchiale.

Schrifttum: Apperly u. Noris: The Brit. Med. J. 1931, 255.
Faber, Kraus u. Brugsch: Spez. Pathol. u. Ther. i. Kr. Bd. 5, 1921.
Frenkel-Tissot: Über familiäre Schleimhautneurose des Magens auf dem Boden der Vagotonie. Berl. Klin. Wo. 1921, 1, 409.
Glatzel: Z. klin. Med. 116, 242.
Hurst: Lancet. 1922, 2, 1369, 1923, 1, 111.
Kuttner: Z. f. klin. Med. Bd. 45, S. 1, 1902.
Martius: Pathogenese inner. Krankh. Leipzig u. Wien 1909.
Roemheld: Der Magen in seinen Wechselbezieh. zu den versch. Organsystemen des menschl. Körpers. Halle 1920.
Werner: Verhdl. dtsch. Ges. i. Med. Wiesbaden 1935, 444.

Sodbrennen

Sodbrennen, das bei verschiedenen Magenkrankheiten vorkommt und auch bei normalen und unternormalen Säurewerten beobachtet wird, fand sich in der bereits auf S. 35 erwähnten von Closs mitgeteilten Sippe gehäuft. Bei 3 männlichen Mitgliedern der Sippe (Ärzten) trat das Leiden bereits in jungen Jahren auf. Nach Ansicht des einen Befallenen leidet auch sein 4½jähriger Sohn daran. Besondere Diätfehler sind nicht dafür verantwortlich zu machen, für ein organisches Leiden hat sich kein Anhaltspunkt ergeben (s. Abb. 20).

Man wird darauf zu achten haben, ob sich Neigung zu Sodbrennen auch in anderen Familien findet.

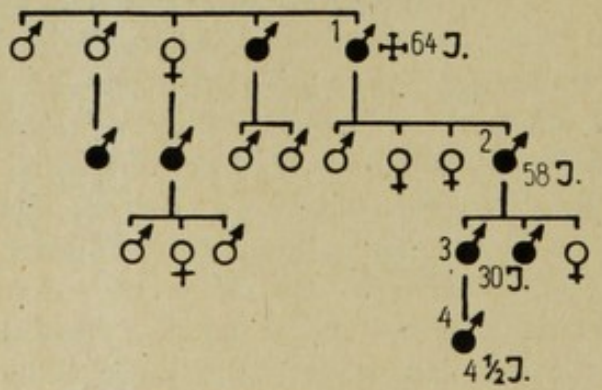


Abb. 20: Sodbrennen (nach Closs)

Magenptose und Magenatonie

Die Gestalt des Magens zeigt, wie ich bereits 1924 auf Grund röntgenologischer Untersuchungen an 45 Paaren mitgeteilt habe, bei EZ eine große Ähnlichkeit in Form und Größe. Bei einigen war das Röntgenbild anders als man erwartet hätte. So handelte es sich bei zwei 14jährigen nicht besonders kräftigen Mädchen um Stierhornmägen, bei zwei 46jährigen kräftigen Frauen um ptotische Mägen. Auch die Art der Magenentfaltung zeigte Ähnlichkeit. Gutzeit und Lehmann konnten bei drei EZ diese Beobachtungen bestätigen.

Nach Einzelerfahrungen möchte ich glauben, daß bei der Vererbung der Magenptose dominante Gene eine wichtige Rolle spielen. Ptose ist meist Teilerscheinung von asthenischem Körperbau, der, wie auf S. 60 berichtet wird, sich ebenfalls dominant vererbt.

Schrifttum: Weitz: Z. f. klin. Med. Bd. 101, 1924, 151.

Magenkatarrh

Die Diagnose eines Magenkatarrhs kann nur durch gastroskopische und Röntgenuntersuchungen sichergestellt werden. Da gastroskopische Untersuchungen nur selten gemacht werden, wird die Krankheit oft verkannt, und umgekehrt von manchen Ärzten auch zu häufig diagnostiziert.

Äußere Einflüsse, besonders Diätfehler, spielen bei ihrer Entstehung eine Rolle. Daneben scheint auch Erblichkeit von Bedeutung zu sein. Siemens, Gutzeit und Lehmann und Weitz beobachteten konkordantes Vorkommen bei EZ Familienuntersuchungen auf röntgenologischer und gastroskopischer Grundlage scheinen nicht vorzuliegen. Wer wie einige Autoren die Ursache der Anacidität stets in einem Magenkatarrh sucht (s. S. 98), wird aus der Dominanz der Anacidität auch auf das Vorkommen dominanter Erbanlagen bei Magenkatarrh schließen müssen.

Schrifttum: Gutzeit u. Lehmann: Handb. d. Erbpath. d. Menschen. (Just) 2, 2. Berlin 1940.
Siemens: Die Zwillingspathologie, Springer, Berlin 1924.
Weitz: Fortschr. d. Erbpath., Rassenhyg. u. ihrer Grenzgebiete. 7./8. Jahrg. 1943/44, S. 87.

Magen- und Duodenalgeschwür

Magen- und Duodenalgeschwüre sind oft familiär gehäuft. Das ergibt sich außer aus anamnestischen Erhebungen, die ja bei der Vieldeutigkeit der bei der Geschwürskrankheit vorkommenden Symptome nicht immer beweiskräftig sind, auch aus objektiven Feststellungen.

Im Krankenhaus Stuttgart-Cannstatt fand Camerer an dem stationären Krankengut meiner Abteilung, die ohne tuberkulöse und andere Infektionskranke durchschnittlich etwa 150 Kranke umfaßte, im Verlauf von 2 bis 3 Jahren die Krankheit 24mal bei 2 und 3mal bei 3 Geschwistern auf Grund von röntgenologischen Aufnahmen oder Operationsbefunden.

Es gibt denn auch eine Reihe von Sippen, in denen ausgesprochen familiäre Häufung der Krankheit objektiv nachgewiesen wurde. In einer von Huddy beschriebenen Sippe (s. Abb. 21) waren von 6 Geschwistern, die das Erkrankungsalter erreicht hatten, 3 (Nr. 1, 2 und 4) wegen Duodenalgeschwürs operiert, auch die Mutter hatte an sehr ähnlichen Beschwerden wie die Kinder gelitten. Eine Sippentafel mit 10 Kranken in 4 Generationen, in denen neben Ulcus auch Carcinom, Magenkatarrh und Pylorospasmus vorkommen, hat Herforth mitgeteilt (der Stammbaum ist im Baur-Fischer-Lenz 1940, 5. Aufl. Bd. 1, 2, S. 215, veröffentlicht).

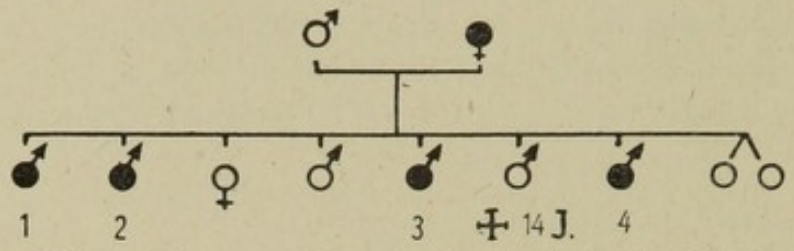
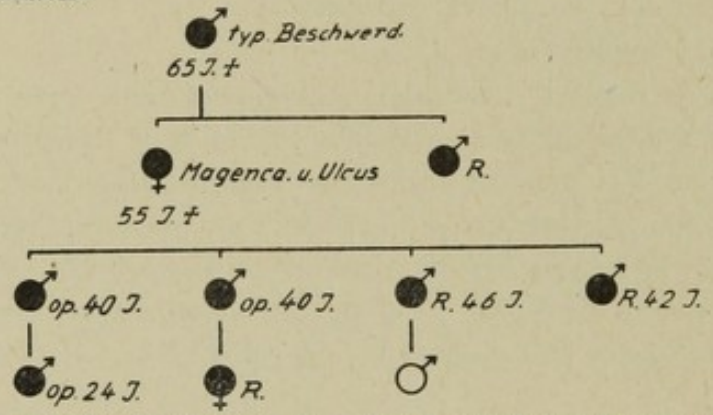


Abb. 21: Magen- und Duodenalgeschwür (nach Huddy)

Die Sippentafel Abb. 22 habe ich einer Arbeit von Picco entnommen. Die Krankheit war bei zahlreichen Mitgliedern der Familie röntgenologisch oder bei der Operation sichergestellt und beim Stammvater durch typische Beschwerden sehr wahrscheinlich gemacht.



R = durch Röntgen, op. = durch Operation bestätigt

Abb. 22: Duodenalulcera (nach Picco)

Auf Grund anamnestischer Erhebungen haben zahlreiche Autoren eine Häufung von Magenkrankheiten in den Familien der Ulcuskranken festgestellt.

Ploenies fand eine positive Familienanamnese in 76,2 %, Huber in 15 %, Dauwe in ca. 25 %, Westphal ebenfalls in ungefähr 25 %, Norrlin in fast 30 %, Spiegel in 61,1 %, Strauss in 24,3 %, Bauer und Aschner in 53,3 %, Adler in 60 %, Mattison in 52 %, Huddy in 46 %, Camerer aus meiner Klinik in 39 %, Schreiber in 31,7 %. Das in den Erhebungen erfaßte Gesamtmaterial ist recht beträchtlich. So stützte Ploenies seine Untersuchung auf 491, Spiegel auf 121, Strauss auf 218, Bauer und Aschner auf 255, Adler auf 280, Mattison auf 879, Huddy auf 225, Camerer auf 385 Fälle von Ulcuskranken.

Da chronische Magenerkrankungen nicht selten sind, haben mehrere Autoren zum Vergleich auch in Familien von Magengesunden entsprechende Erhebungen gemacht. Spiegel fand eine positive Familienanamnese unter 200 Gesunden in 15,5 %, Bauer und Aschner unter 400 in 15,25 %, Adler unter 180 in 19 %, Huddy unter 100 in 16 %, Mattison unter 300 in 26,33 %, Camerer unter 385 in 24,1 %.

Deutlicher wird der Unterschied, wenn man wie Camerer noch die Stärke der Belastung und die Sicherheit der gestellten Diagnosen mit berücksichtigt. Von den Ulcuskranken, in deren Familien die gleiche Krankheit war, gab mehr als ⅓ (52 unter 149) von den mit Magenkrankheiten belasteten Magengesunden nur fast 1/12 (8 unter 93) an, daß bei mehreren Verwandten Magenkrankheiten vorlägen oder vorgelegen hätten. Wenn die Magenerkrankungen der Sekundärfälle in zwei Gruppen eingeteilt wurden, eine mit sicherem Ulcus oder mit auf Ulcus stark verdächtigen Symptomen und eine mit unbestimmten chronischen Magenbeschwerden oder mit Magencarcinom, so hatten 33,8 % der Ulcuskranken und nur 12,5 % der gesunden Vergleichspersonen Verwandte, die in die erste Gruppe einzureihen waren.

Einen besonders hohen Prozentsatz von Kranken fand Schumacher in den Sippen von 15 Ulcuskranken, worüber allerdings bisher nur eine vorläufige Mitteilung gemacht worden ist.

Bei 66 untersuchten Sekundärfällen wurden 6 weitere sichere Ulcusfälle und einmal eine Gastritis nachgewiesen. 17 Personen hatten Magenbeschwerden ohne pathologischen Befund, außerdem fanden sich in den Familien der Ulcuskranken viele Personen mit Störungen des vegetativen, aber auch des zentralen Nervensystems. Häufig waren auch Hyperthyreosen mit und ohne Struma. Fast alle mit Magensymptomen behafteten Personen waren von leptosomem Körperbau.

Der erbliche Einfluß scheint beim Ulcus ventriculi und duodeni gleich groß zu sein. Huddy fand eine positive Familienanamnese beim Duodenalgeschwür in 43 %, beim Magengeschwür in 49 %, Camerer beim Duodenalgeschwür in 37,6 %, beim Magengeschwür in 36 %.

Aus der Verschiedenheit der Prozentzahl von Kranken in den einzelnen Sippen der verschiedenen Autoren darf nicht geschlossen werden, daß die bei der Materialbedingung angewandte Fragemethode nichts tauge. Die verschiedene Häufigkeit der positiven Familienanamnese ist z. T. dadurch zu erklären, daß die Autoren ihre Erhebungen auf einen verschieden großen Umfang der Sippe erstreckt haben. So hat Mattisson Erhebungen über die beiden Großelternpaare und ihre sämtlichen Nachkommen, also auch über alle Onkel und Tanten, Vettern und Basen der Probanden angestellt, während Camerer, um recht sichere Angaben zu erhalten, sich auf Eltern und Geschwister beschränkte. Recht große Unterschiede ergeben sich auch aus der nach Gegenden und Zeiten verschiedenen Kinderzahl.

Wichtige Ergebnisse hat auch die Zwillingsforschung gebracht. Nach Einzelmitteilungen über das Vorkommen der Krankheit bei EZ schien es zunächst so, als ob die Krankheit bei EZ meist konkordant auftrete. Konkordanten Fällen von I. Bauer, Weitz, v. Verschuer, Schindler, v. Mentzingen, Gutzeit und Lehmann stand zunächst nur ein diskordanter gegenüber (Fall von Curtius und Korkhaus).

Untersuchungen an unausgelesenem Material ergaben uns dann aber bei 11 (vielleicht 12) EZ 4mal (vielleicht 5mal) Konkordanz. Dagegen bei 8 ZZ keinmal und bei 7 PZ nur 1mal.

Einen Teil der Fälle hat Camerer in seiner bereits erwähnten Arbeit, einen anderen habe ich in den Fortschritten der Erbpathologie (Bd. 7/8) veröffentlicht. Darunter befinden sich männliche EZ, die im Alter von 23 bis 24 Jahren Magenbeschwerden bekamen, und bei denen im Alter von 28 und 29 Jahren die Perforation eines an der Vorderseite des Bulbus befindlichen Duodenalgeschwürs eintrat. Magenperforation bei EZ hatte bereits Schindler konkordant beobachtet.

Die häufigere Konkordanz der EZ beweist das Mitwirken erblicher Anlagen, die nicht seltene Diskordanz bei EZ, die Mitwirkung äußerer Ursachen bei der Entstehung der Krankheit. Zu ihnen gehören unbekömmliche Nahrung und unregelmäßige Mahlzeiten, wie Beobachtungen an zwei unserer eineiigen Zwillingspaare mit diskordantem Vorkommen des Ulcus zeigen.

Von 51jährigen EZ hatte der Ulcuskranke als katholischer Geistlicher häufig bis zum Mittagessen gefastet, während des ersten Weltkrieges in der ungeheizten Kirche oft gefroren und während der Kriegszeit eine besonders schlechte Ernährung gehabt, während alle diese Schädigungen auf den gesund gebliebenen Bruder, der Buchhändler ist, nicht eingewirkt haben.

Von 46jährigen weiblichen EZ wurde eine vom 7. Lebensjahr ab bei Verwandten erzogen und hatte eine ungenügende und oft schwer verträgliche Nahrung. Schon in der Schulzeit hatte sie Magenbeschwerden. Im 19. Jahr hatte sie Bluterbrechen gehabt und war wegen Magengeschwürs im Krankenhaus behandelt worden. Die Beschwerden hatten sich später öfters wiederholt. Die Zwillingsschwester, die stets zweckmäßig und ausreichend ernährt worden war, war nie magenkrank gewesen.

Bei familienanamnestischen Angaben werden den Verwandten der Probanden oft andere Magenerkrankungen als Ulcus zugeschrieben. Bauer u. Aschner haben darauf hingewiesen und die Meinung vertreten, daß es eine Erbanlage für die Entwicklung eines minderwertigen Magens gäbe, die sich nur in einem Teil der Fälle als Ulcus, bei anderen als Magenkrebs und bei noch anderen — und zwar besonders häufig — als konstitutionell nervöse Dyspepsie manifestiere. Ich halte diese Annahme, der mehrere Autoren gefolgt sind, nicht für richtig. Die Diagnose nervöse Dyspepsie wurde in der Zeit, als Bauer u. Aschner ihre Arbeit veröffentlichten, sehr häufig gestellt. Jetzt wissen wir, daß es sich dabei vorwiegend um Ulcera, speziell des Duodenums, gehandelt hat.

Das häufige Vorkommen von Magencarcinom in der Verwandschaft von Ulcuskranken dürfte sich daraus erklären, daß der Krebs sich nicht selten auf dem Boden eines Ulcus entwickelt. Anschütz u. Konjetzny schätzen, daß 3 bis 5% aller Geschwüre und 6 und 10 % der kallösen krebsig entarten (s. auf S. 325). Andererseits gehen der Entstehung der Magengeschwüre häufig funktionelle Abweichungen (Spasmen der Muskulatur und Sekretionsanomalien, speziell vermehrte Säurebildung) oder, wie die Untersuchungen Konjetznys gezeigt haben, entzündliche Veränderungen der Schleimhaut voraus, die ebenfalls Magenbeschwerden machen können. Der Anlageträger der Geschwürskrankheit kann also vom ersten Beginn bis zum Ende verschiedene Krankheitszustände zeigen, die bei verschiedenen Mitgliedern einer Sippe natürlich auch nebeneinander auftreten können.

Aus Zwillingsforschungen wissen wir, daß nicht bei allen Trägern der Anlage die Krankheit auftritt, was im wesentlichen daran liegen wird, daß es an den entsprechenden äußeren Schädigungen fehlt. Es erhebt sich nun die Frage, ob bei Vorhandensein auslösender äußerer Ursachen die Anlage heterozygot oder homozygot vorhanden sein muß, ob wir mit anderen Worten einen dominanten oder rezessiven Erbgang der Krankheit anzunehmen haben.

Im Gegensatz zu Aschner u. Bauer sowie Mattisson, die an rezessiven Erbgang denken, halte ich dominanten Erbgang für viel wahrscheinlicher.

Zur Beantwortung der Frage, ob Dominanz oder Rezessivität vorliegt, die bei entwicklungslabilen oder außer von der Erblichkeit auch von äußeren Ursachen abhän-

gigen Krankheiten oft nicht leicht zu beantworten ist — ist es zweckmäßig, zunächst festzustellen, ob die Erkrankung häufig bei Eltern und Geschwistern oder im wesentlichen bei den Geschwistern vorkommt. Ich hatte durch Camerer zum Ausdruck bringen lassen, daß bei Dominanz die Krankheit unter den Geschwistern der Probanden ebenso häufig sein muß wie beim Vater oder der Mutter oder halb so häufig wie bei den Eltern schlechthin. Ein regelmäßig dominantes Leiden findet man zu 100 % bei mindestens einem der Eltern (im Durchschnitt zu 50 % beim Vater und zu 50 % bei der Mutter) und zu 50 % bei jedem einzelnen von den Geschwistern, und dieses Verhältnis von 2 : 1 bleibt auch bei Manifestationsschwankungen der Anlage bestehen, wenn diese bei Geschwistern und Eltern gleich stark ist.

Die elterliche Belastung ist nun bei Magenulcus sehr beträchtlich. Strauß fand in 70 belasteten Fällen stets Belastung durch Eltern, Spiegel bei Gesamtbelastung von 71,1 % in 43,6 % elterliche Belastung, Bauer u. Aschner bei Gesamtbelastung von 53,3 % in 28,4 % elterliche Belastung, Adler bei Gesamtbelastung von 52 % in 28,2 % elterliche Belastung, Camerer bei Gesamtbelastung der für diese Frage verwertbaren Fälle in 39 % in 32,3 % elterliche Belastung (es waren nicht alle Fälle verwertbar, da ein Teil seiner Patienten nur über die Geschwister, nicht über die Eltern orientiert war).

Genaue Angaben über das Verhältnis der gesunden und kranken Geschwister der Ulcuskranken enthalten nur die Arbeiten Camerers. Von den über 12 Jahre alten Geschwistern der Probanden waren 8,6 % krank. Da die Erkrankung bei den Eltern in 32,3 % der Fälle vorkam, würde sie bei Dominanz der Anlage in ca. 16 % unter den Geschwistern zu erwarten gewesen sein. Der Unterschied zwischen den zu erwartenden und den gefundenen Zahlen kann dadurch erklärt werden, daß die Geschwister durchschnittlich in beträchtlich jugendlicherem Alter stehen als die Eltern, und daß deshalb die Erkrankung bei einem Teil der Geschwister noch nicht aufgetreten ist. Jedenfalls lassen sich die erhaltenen Zahlen durchaus mit der Annahme eines dominanten, nicht aber mit der eines rezessiven Erbganges vereinbaren. Hier wäre die Krankheit vor allem bei den Geschwistern und nur selten bei den Eltern zu erwarten.

Stammbäume wie der von Picco (s. Abb. 22) und der von Reich veröffentlichte (s. Abb. 23) zeigen, daß dominanter Erbgang vorkommt. Einige Autoren (Ploenies, Daube, Westphal, Spiegel, Adler) haben angegeben, daß die Krankheit

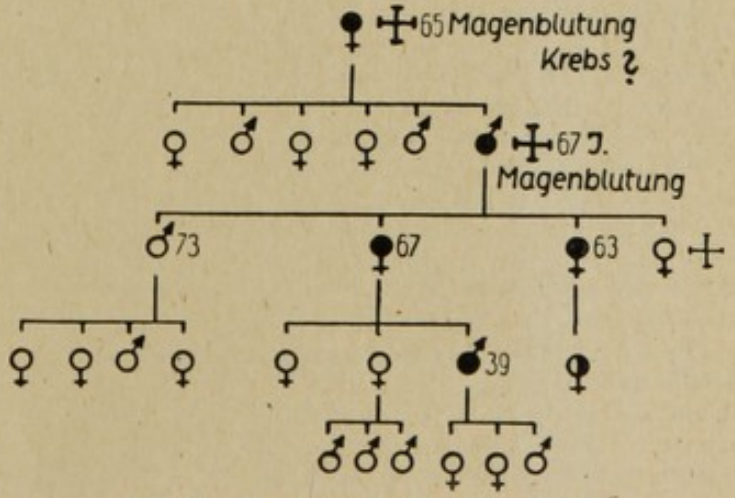


Abb. 23: Magengeschwür (nach Reich)

häufiger durch die Mutter als durch den Vater übertragen werde. Mattisson, der in seinem Material die Mutter häufiger befallen fand, zeigte aber, daß die Mutter nur um so viel häufiger das Leiden überträgt, als es bei Frauen häufiger als bei Männern ist.

In unserem Cannstatter Material, in dem die Männerbetten in einem höheren Prozentsatz von Ulcuskranken als die Frauenbetten belegt waren, übertrug der Vater häufiger das Leiden als die Mutter (62mal gegenüber 42mal, s. Camerer).

Kalk hat mitgeteilt, daß sich bei dem Magen-Zwölffingerdarmgeschwür der Jugendlichen besonders häufig Erblichkeit nachweisen lasse. Camerer konnte das bestätigen. Er fand eine positive Familienanamnese unter jenen Patienten, die vor dem 16. Lebensjahr erkrankt waren, in 57,1 %, bei denen, die bis zum 20. Jahre krank geworden waren, in 43,6 %, bei denen, die nach dem 60. Jahre erkrankt waren, dagegen in 25 %. Bei den zwischen 21 und 60 Jahren Erkrankten lag die Prozentzahl in ziemlich gleicher Höhe zwischen 38 und 40.

Nach einigen Autoren soll auch der Sitz des Geschwürs im besonderen, ob es sich im Duodenum oder im Magen befindet, von der Erbanlage abhängen. Hurst z. B. hat in der gleichen Familie stets entweder Duodenalgeschwüre oder Magengeschwüre gesehen.

Wie vorn erwähnt ist, konnte im Material von Camerer 24mal ein Geschwür bei 2 und 2mal bei 3 Geschwistern nach seinem Sitz durch Röntgenuntersuchung und z. T. durch Operation sichergestellt werden. 13mal litten beide Geschwister an Ulcus duodeni, 3mal an Ulcus ventriculi, 8mal das eine an Ulcus duodeni und das andere an Ulcus ventriculi. In den beiden Geschwisterreihen, in denen 3mal eine Ulcus vorkam, handelte es sich jedesmal um ein Ulcus duodeni.

Wenn nur der Zufall wirksam wäre, würde unter 24 Fällen 10mal statt 8mal bei dem einen von zwei kranken Geschwistern Ulcus ventriculi und bei dem anderen Ulcus duodeni vorkommen. Für den Sitz des Geschwürs scheinen also Erbanlagen, wenn überhaupt, so doch nur von geringer Bedeutung zu sein. Dafür spricht auch eine von uns gemachte Beobachtung, wonach von eineiigen Zwillingen der eine ein präpylorisches, der andere ein Duodenalulcus hatte. Andererseits zeigt die von uns in einem Fall bei EZ beobachtete Konkordanz des Sitzes des Geschwürs an der vorderen Seite des Duodenums, das bei beiden Paarlingen zur Perforation führte, daß auch die Lokalisation von der Erbanlage abhängen kann.

Schrifttum: Adler: Arch. f. Verd. Krankh. Bd. 32, 1926.
Bauer u. Aschner: Klin. Wo. 1922, 2, 1250, 1298.
Camerer: Z. f. menschl. Vererb. u. Konst. L. 19, 1935/36, 416.
Dauwe: zit. bei Mattisson.
Herforth: Arch. f. Verd. Kr. H. 59, 1936, H. 6.
Huber: Münch. med. Wo. 1907, S. 204.
Huddy: Lancet 1925, 2, 276.
Mattisson: Das Magengeschwür. Berlin u. Wien 1931.
Norrlin: zit. nach Mattisson.
Picco: Forino. 1936, 14, 233.
Ploenis: Med. Klin. 1906, 1, 222.
Schreiber: Über Vererbung u. Konstitution bei ulc. ventr. u. duod. Diss. Düsseldorf 1936.
Schumacher: Zb. i. Med. 1938, 251.
Spiegel: Dtsch. Arch. f. Klin. Med. 126, 45, 1918.
Strauss: Münch. med. Wo. 1921, 1, 274.
Westphal: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 114, S. 327, 1914.

„Guter" und „empfindlicher" Magen

Es gibt Leute, die sozusagen alles essen können, deren Magen „Backsteine" verträgt, und es gibt andererseits Leute, die sich dauernd in acht nehmen müssen. Auf eine zu reichliche Mahlzeit, auf zu fette, zu kalte, zu stark gewürzte Speisen bekommen sie Magenbeschwerden, die auf kurzes Fasten schnell wieder zu verschwinden pflegen. Oft sind es ganz bestimmte Speisen, die sie nicht vertragen können. Der Arzt wird im allgemeinen deswegen nicht konsultiert. Er könnte ja auch zu nichts anderem raten, als das zu vermeiden, was unbekömmlich ist.

Häufiger als allgemein angenommen wird, mag eine Allergie gegen gewisse Nahrungsmittel dahinter stecken. Manchmal liegen wohl Sekretions-, häufiger, wie ich glauben möchte, Motilitätsstörungen des Magens vor.

Beim Aufschreiben der Magenbewegung, das Weitz und Vollers bei sich und mehreren Mitarbeitern vorgenommen haben, stellte sich heraus, daß man bei „verdorbenem Magen" keine ordentlichen Kurven erhielt. Diese lagen sehr hoch, d. h. die im Magen liegende Gummiblase füllte sich infolge Ausbleibens der Wanderschlaffung des Magens viel weniger stark an, und es kam nie zu den tiefen Abfällen, die man normalerweise sah. Die Kurven zeigten auch nur geringe Schwankungen. Versuche, durch Höherstellen des Standgefäßes eine stärkere Füllung des im Magen befindlichen Gummiballons zu erreichen, erzeugten im Gegensatz zu gesunden Tagen einen intensiven Schmerz und mußten deshalb aufgegeben werden.

Die normalen Kurven waren individuell recht verschieden, bei den einzelnen Individuen aber sehr konstant, so daß man einer Kurve auf den ersten Blick ansah, von wem sie stammte. Es war auch die Neigung, auf irgendeine Schädigung mit den oben beschriebenen abweichenden Kurven zu reagieren, individuell recht verschieden. Äußere Ursachen dieser Unterschiede waren nicht erkennbar; sie sind von vornherein auch nicht wahrscheinlich. Ich vermute, daß sie konstitutionell bedingt sind, und daß manche Personen mit „empfindlichem Magen" leicht die erwähnten Störungen der Magenmotilität bekommen, solche mit „gutem Magen" dagegen schwer.

Genetisch steckt hinter dem empfindlichen Magen sicher nichts Einheitliches. Er ist nach meinen Erfahrungen in vielen Fällen ein „Familienstück". Sehr viele damit Behaftete geben nicht nur an, daß eins der Eltern oder Geschwister ebenfalls einen empfindlichen Magen hatten, sondern daß sich auch die Empfindlichkeit in der gleichen Weise und gegenüber den gleichen Speisen äußere (wobei in letzterem Falle vor allem an allergische Störungen zu denken ist). In meiner ersten größeren Zwillingsarbeit habe ich von konkordantem Vorkommen bei einer EZ-Paar berichtet. Ich schrieb von ihnen „beide haben einen schwachen Magen, was ein Erbstück aus der Familie des Vaters sei. Schwere Speisen können sie nicht vertragen, besonders kein neugebackenes Brot und keinen Kuchen".

Man hat den Eindruck, daß der empfindliche Magen sich häufig einfach dominant vererbt.

Schrifttum: Weitz u. Vollers: Münch. med. Wo. 1926, Nr. 15, S. 598.
Weitz u. Vollers: Z. f. d. ges. exp. Med. Bd. 74, S. 42.

Pylorospasmus

Die in einzelnen Fällen schon in den ersten Lebenstagen, am häufigsten in der zweiten bis dritten Woche beginnende Krankheit ist charakterisiert durch „schwallartiges" Erbrechen, das sofort oder kurze Zeit nach der Mahlzeit erfolgt. In der Magengegend sind dabei Muskelsteifungen und peristaltische Bewegungen sichtbar, in der Pylorusgegend ist nicht selten ein walzenförmiger Tumor zu fühlen. In 80 bis 90 % handelt es sich um Knaben. Die Prognose der Krankheit ist zweifelhaft. Bei günstigem Verlauf pflegen die Krankheitserscheinungen im 4. oder 5. Lebensmonat aufzuhören.

Äußere Ursachen der Krankheit sind nicht bekannt, fehlerhafte Ernährung scheint sie nicht hervorzurufen. Viele befallene Kinder sind mit Muttermilch ernährt.

Man hat die Erkrankung sehr oft familiär gehäuft beobachtet, und zwar berichten die Autoren, ohne spezielle Untersuchungen gemacht zu haben, über familiäres Vorkommen in etwa ein Fünftel bis ein Zehntel der Fälle. Recht oft wird das Vorkommen der Krankheit bei zwei Geschwistern erwähnt, nicht selten auch bei drei und mehr.

Von 3 erkrankten Geschwistern berichten Heubner, Brabusch-Marrain, Brendle, Finkelstein (in 2 Familien), Schulten, Feer, von 4 erkrankten Geschwistern Rammstedt. Brendle beschreibt das Vorkommen der Krankheit bei 5 Brüdern und bei sämtlichen 4 Söhnen der nicht krank gewesenen 3 Schwestern dieser Brüder. Nicht selten wird das Vorkommen bei Elter und Kind mitgeteilt. Unter 4 Fällen mit familiärer Häufung sah es Brendle 2mal, Heubner 1mal, Auch in der weiteren Verwandtschaft der Erkrankten wurde das Leiden beobachtet. In einem Fall von Brendle hatte ein Bruder des gesunden Vaters dreier kranker Söhne die Krankheit gehabt. Ein krankes Geschwisterpaar von Feer hatte mit einem anderen kranken Kind einen gemeinsamen Urgroßvater. Cockayne sah die Erkrankung in 2 Familien bei je 2 Vettern.

Für Erblichkeit sprechen auch die Ergebnisse der Zwillingsforschung. Halbertsma nennt im Jahre 1936 neun Autoren, die konkordantes Vorkommen der Krankheit bei EZ beschrieben haben. An unserem Hamburger Zwillingsmaterial fand Huhn bei 3 EZ-Paaren 2mal Konkordanz und bei 5 ZZ und 5 PZ stets Diskordanz. Diskordanz bei einem eineiigen Zwillingspaar bechrieb Sheldon 1938.

Auf konstitutionelle Bedingtheit des Pylorospasmus hat man geschlossen, weil bei den Erkrankten auch andere angeborene Anomalien gefunden wurden, worauf besonders Lehmann aufmerksam gemacht hat. Dieser erwähnt das von 2 Autoren angegebene Vorkommen von Megakolon bei Pylorospasmus und das von 3 Autoren in 5 bis 6 Fällen festgestellte Vorkommen von Erweiterungen der Harnwege (Nierenbecken, Ureteren, Blase), die durch ein örtliches Hindernis nicht erklärt werden konnten, und 8 Beobachtungen von 5 Autoren über Dilatation und Hypertrophie des Oesophagus. Doch könnte letztere Anomalie wohl auch als Folge eines längere Zeit bestehenden Pylorospasmus gedeutet werden.

Einige Autoren geben an, daß bei den Kranken und in ihren Familien nervöse Übererregbarkeit und andere Neuropathien häufig vorkämen, doch wird diese Meinung von anderen ausdrücklich als unrichtig bezeichnet.

Bedeutungsvoll für die Frage der Erblichkeit des Pylorospasmus ist eine Arbeit von Wallgren:

Die Kranken mit Pylorusstenose haben einen charakteristischen röntgenologischen Befund. Es besteht eine Verengerung und Starre des Canalis egestorius ohne peristaltische Bewegung. Dieser Befund bleibt lange Zeit nach klinischer Heilung bestehen. Unter 25 geheilten Fällen, die Wallgren im 1. bis 3. Lebensjahr untersuchte, war der charakteristische Röntgenbefund stets vorhanden. Unter 9 Fällen im 4. bis 7. Lebensjahr 5mal, unter 4 Fällen im 8. bis 10. Lebensjahr 1mal.

Wallgren sah ein Zwillingspaar, von dem der männliche Partner die klinischen und röntgenologischen Symptome bot, der weibliche aber nur die röntgenologischen.

Über den Erbgang der Krankheit läßt sich nichts Sicheres sagen. Da isolierte und geschwisterliche Fälle vorkommen, wird man an rezessiven Erbgang denken müssen, doch sollte man dabei Häufung von Verwandtenehen unter den Eltern erwarten, von der nichts bekannt ist. Der erwähnte Fall von Brendle, in dem die Krankheit bei 5 Brüdern und bei 4 Söhnen der nicht erkrankten Schwester dieser Brüder vorkam, läßt an rezessiven geschlechtsgebundenen Erbgang denken, der auch das Überwiegen der Krankheit im männlichen Geschlecht erklären könnte, doch zeigt die Übertragung vom Vater auf Sohn, daß die Anlage in einem Autosom lokalisiert sein kann.

Mehrere Beobachtungen über Vorkommen bei Vater und Kind weisen auf Dominanz hin. Da Wallgren gefunden hat, daß ein Teil der Anlageträger gesund bleibt und nur röntgenologisch an Veränderungen des Magenbildes erkannt werden kann, wird sich vielleicht Genaueres über den Vererbungsmodus sagen lassen, wenn man durch Röntgenuntersuchungen bei vielen Kindern aus befallenen Familien die Häufigkeit des Latentbleibens der Anlage festgestellt haben wird. Vielleicht erklärt sich das Überwiegen der kranken Knaben über die Mädchen dadurch, daß bei jenen die Anlage viel häufiger in Erscheinung tritt als bei diesen. Möglicherweise spielen bei der Auslösung der Krankheit auch bisher unbekannte äußere Einflüsse mit.

Schrifttum: Brabusch-Marrain: Arch. Kinderheilk. 85, 1928, 93.
Brendle, E.: Mon. Kinderheilk. 68, 1937, 294.
Cockayne: Lancet. 1934, 1, 898.
Feer: Handb. f. Kinderheilk. Bd. 3, 3. Aufl. Leipzig 1924, S. 244.
Finkelstein: Lehrbuch d. Säuglingskrankh. 2. Aufl. Berlin 1921.
Halbertsma: Acta paediatr. (Schweden) 18, 1936, 463.
Heubner: Ther. d. Gegenwart. 47, 1906, 433.
Huhn: Dissert. Hamburg 1939.
Lehmann: Bruns Beiträge 151, 1931, 395.
Rammstedt: Med. Klin. 1912, 1704.
Schulten: zit. bei Feer.
Sheldon: Lancet. 1938, 1, 1048 (dort mehrere Zwillingsarbeiten aus der angelsächsischen Literatur zit.).

Darmkrankheiten

Megaduodenum

Bei dieser ziemlich seltenen Anomalie ist das ganze Duodenum bis zur Flexura duodenojejunalis stark erweitert, wobei meistens auch eine Überdehnung und Insuffizienz des Pylorus besteht. Klinisch wird gewöhnlich an ein Magen- oder Duodenalgeschwür, gelegentlich auch an ein Gallenleiden gedacht. Eine Stenose im

unteren Teil des Duodenums, die man anfänglich als Ursache anzunehmen geneigt war, wurde nur selten gefunden. Melchior u. Nell vermuteten daher, daß eine kongenitale Mißbildung vorliege. Nell zog Parallelen zwischen dem Megaduodenum und dem Megakolon kongenitum.

Krass fand bei 4 von 7 Fällen außer der Duodenalerweiterung noch andere Mißbildungen und schloß daraus auf ihre endogene (erbliche) Bedingtheit. Weiß beschrieb eine Familie, in der die Anomalie, dem dominanten Erbgang folgend, durch 3 Generationen bei 6 Personen nachweisbar war. In 5 von den 6 Fällen vergesellschaftete sich die Abweichung mit anderen Anomalien, 1mal mit einem teilweise erweiterten Jejunum, 1mal mit einem Duodenaldivertikel, 2mal mit Megakolon, 1mal mit rechtsseitiger Nieren- und Ureterendoppelung.

Schrifttum: Krass: Bruns Beiträge. 1933, 157.
Melchior: Arch. klin. Chir. 128, 1923.
Weiss: Dtsch. Z. Chir. 251, 1938, 317.

Schlingenbildung des oberen Duodenalastes

Gelegentlich wird eine Verlängerung der Pars superior horizontalis duodeni mit Schlingen- oder Schleifenbildung beobachtet. Hasemeyer u. Kuhlmann sahen diese Anomalie bei ungefähr 25 Patienten in einer Häufigkeit von 11 auf 1000 Magenpatienten, und zwar nur im männlichen Geschlecht. Sie beobachteten sie einmal bei zwei Brüdern, die beide Magenbeschwerden hatten, und fanden sie bei Untersuchungen in der Familie eines Befallenen bei 2 Söhnen in ausgesprochenem Maße und bei einem anderen angedeutet. Mehrmal beobachteten sie bei den Befallenen und ihren Familien Duodenalulcera.

Die Untersuchungen machen erbliche Bedingtheit der anscheinend geschlechtsbegrenzten Anomalie wahrscheinlich.

Schrifttum Hasemeyer u. Kuhlmann: Der Erbarzt. 1939, 27.

Andere Darmmißbildungen

Das Vorkommen einer Atresie des Dünndarms bei Vetter und Base 2. Grades hat Grebe beschrieben. Bei beiden handelte es sich um Atresie des unteren Jejunums. Bei dem Knaben, der drei Tage gelebt hatte, lag außerdem ein walnußgroßer zystischer Tumor im Mesenterium und ein Divertikel der Flexura jejunalis, bei dem im Alter von 6 Tagen gestorbenen Mädchen außerdem eine Verdoppelung der Ureteren beiderseits mit teilweiser Hydronephrose vor. Die Erbanlage kann sich danach verschieden auswirken. Aus dem gleichzeitigen Vorkommen von Darm- und Nierenmißbildung ist nach Grebe zu schließen, daß die teratogenetische Terminationsperiode in eine frühe Embryonalzeit gelegt werden muß, in der Darm und Urogenitalorgane sich noch nicht differenziert haben.

Grebe hat auch von einer Atresie des Dickdarms bei 2 Brüdern berichtet. Auch hier bestanden Unterschiede, indem bei dem einen eine Kommunikation zwischen dem mißbildeten Darmende und dem schwer veränderten Urogenitalsystem bestand.

Schrifttum: Grebe: Erbarzt. 1943, 104.

Meckelsche Divertikel

Das Meckelsche Divertikel, das seine Entstehung einer Persistenz des Ductus omphaloentericus verdankt, kommt nach Anders bei 1,8 % aller Menschen vor.

Die Anomalie verläuft im allgemeinen latent und wird meist erst bei der Autopsie festgestellt.

Roessle fand sie bei neugeborenen eineiigen männlichen Drillingen und bei Mutter und 3jährigem Sohn. Bei der Mutter war sie sehr deutlich, beim Sohn angedeutet.

Sein Vorkommen bei neugeborenen unreifen männlichen Drillingen, deren Eiigkeit sich nicht sicher feststellen ließ, beschrieb Grebe.

Schrifttum: Grebe: Erbarzt. 1937, 301.
Roessle: Die path. Anat. d. Familie. Berlin, Julius Springer 1940.

Hirschsprungsche Krankheit

Bei dieser Krankheit handelt es sich um eine Dilatation und Hypertrophie des Kolons, wozu bei längerer Dauer auch eine solche des Ileums hinzukommen kann. Die Ansichten über die Pathogenese der Krankheit sind verschieden. Mit Hirschsprung sind viele Autoren der Meinung, daß Hypertrophie und Dilatation angeboren seien. Andere nehmen an, daß sie die Folge einer erschwerten Darmentleerung sei, die von einigen Autoren in einer abnormen Länge und Schlängelung der Flexura sigmoidea, von anderen (vor allem italienischen) in einer primären Anomalie des unterhalb der Haupterweiterung liegenden untersten Colonabschnitts in einer Kombination von angeborener Ektasie und Aplasie der Muskulatur, von anderen in einem Spasmus des Sphincter ani gesehen wird.

Einige Autoren glauben, daß die Dilatation des Kolons einer angeborenen Tendenz zur Erweiterung, einem partiellen Riesenwuchs zu verdanken sei, daß also eine Mißbildung vorliege. Diese Ansicht wird vor allem durch Befunde von Ask-Upmark gestützt.

Dieser fand in 102 aus schwedischen Krankenhäusern stammenden Fällen 55mal (vielleicht 59mal) noch andere Mißbildungen, z. B. Anomalien der Wirbelsäule, Fehlen oder Kleinheit der Flexura sigmoidea, gehemmte Entwicklung des Proximalcolons, Fehlen des Colon ascendens, Veränderungen des Dünndarms, verschiedene Grade von Kryptorchismus, Hypoplasie der Milz, allgemeinen Infantilismus.

In 3 Fällen lagen multiple Mißbildungen vor, die so ungleichartige Anomalien umfaßten, wie Veränderungen der Wirbelsäule, Analatresie, Phimose, kongenitale Paraplegie, Pes equinovarus, Hypertrichosis faciei, Syndactylien, Herz- und Gefäßanomalien, Iriskolobom, gespaltene Uvala, Kropf, Hydromeningocele und Septum anale et recti.

Für den Mißbildungscharakter der Hirschsprungschen Krankheit spricht auch, daß man zugleich öfter andere Organe erweitert gefunden hat, so den Oesophagus, den Magen, das Duodenum. Man hat auch Dilatation des Dünndarms gesehen, und zwar nicht nur des unteren Teiles, der durch erschwerte Entleerung des Dickdarms bedingt sein könnte, sondern auch an umschriebener Stelle, von den Ileocöcalklappen mehr oder weniger weit entfernt, die nicht sekundär sein kann, sondern selbständig (idiopathisch) sein muß. Auch Megavesica und erweiterte Ureteren, die sich nicht durch Hindernis der Harnentleerung erklären ließen, wurden in seltenen Fällen gefunden.

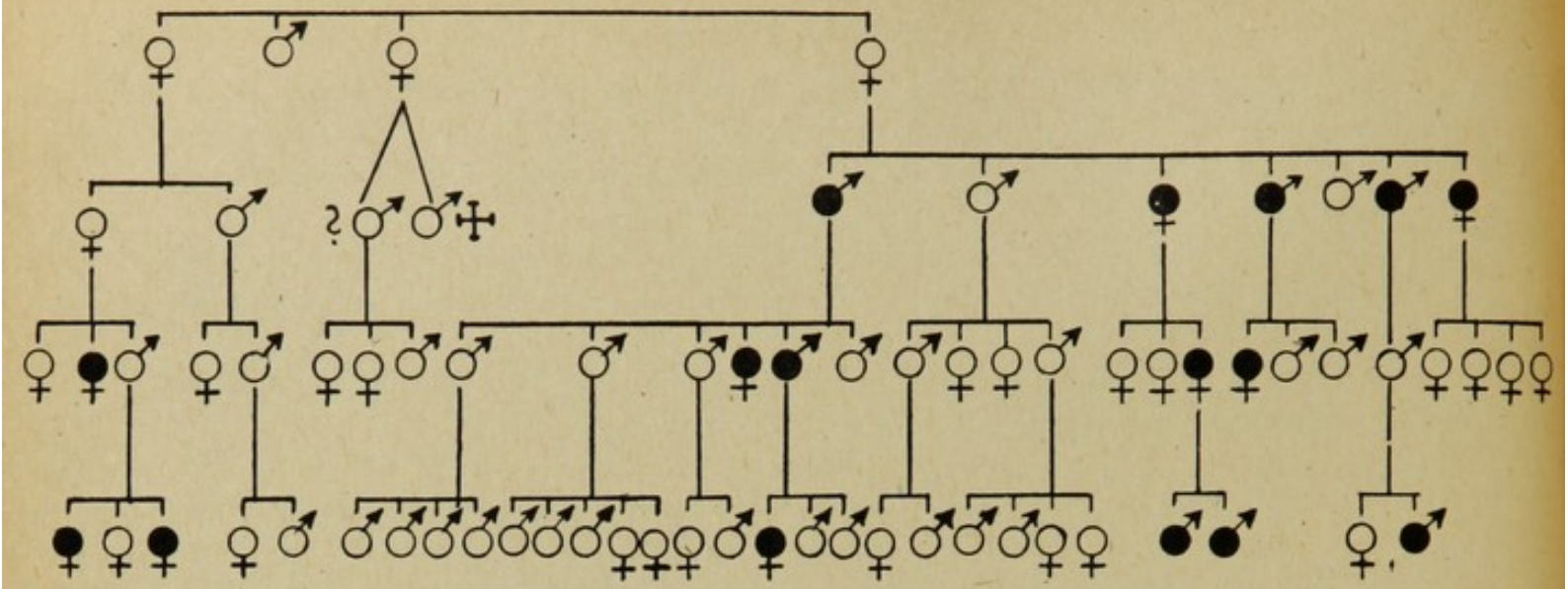


Abb. 24: Hirschsprungsche Krankheit (nach Gänsslen)

Bemerkenswert ist, daß es auch ein Mikrokolon gibt, das durch äußere Faktoren nicht erklärt werden kann und idiopathisch sein muß. Wenn ein idiopathisches Mikrokolon vorkommt, liegt auch die Annahme eines idiopathischen Makrokolons nahe.

Die Hirschsprungsche Krankheit verläuft nicht selten symptomlos. Man findet gelegentlich unmittelbar nach Beginn subjektiver Störungen röntgenologisch schwere Veränderungen, die bereits lange Zeit bestanden haben müssen, und wir konnten bei aus Hirschsprung-Familien stammenden anscheinend gesunden Personen, die nie über Darmbeschwerden geklagt hatten, gelegentlich ausgedehnte Erweiterung und Verlängerung des Colons nachweisen.

Familiäre Häufung konnte in zahlreichen Fällen nachgewiesen werden. Gutzeit u. Lehmann erwähnen in ihrem Beitrag zum Handbuch der Erbbiologie 7 Autoren (Judd-Thompson, Welt-Kakels, Machell, Bing, Brüning, Scotti-Douglas, Morelli) die die Krankheit bei 2 Geschwistern beobachtet haben, einen Autor (Ask-Upmark), der sie bei 3 Geschwistern, und einen Autor (Dalle valle Alberto), der unter 6 Geschwistern 2 verdächtige und 2 sichere Fälle sah.

Auch in mehreren Generationen wurde sie beobachtet. Nach Gutzeit u. Lehmann beobachtete sie Kirschner bei Vater und Tochter, Romani in 3 Generationen. Weitz hat eine Sippe veröffentlicht, die ihm Gänsslen mitgeteilt hat. Ein kranker Vater hatte 5 Töchter und 3 Söhne, von denen 4 Töchter und 2 Söhne krank waren. Gänsslen hat eine Sippe veröffentlicht, die in der Abb. 24 wiedergegeben ist. Buttersack sah die Krankheit bei einem Mann, der 2 gesunde Brüder und 1 gesunde Schwester hatte. Von seinen 2 Kindern war eins krank, außerdem hatte eins von den beiden Kindern seines älteren Bruders und eins von den 3 Kindern seiner Schwester das Leiden.

Auch Zwillingsbeobachtungen über Hirschsprungsche Krankheit liegen vor. Popper beschrieb konkordantes Vorkommen bei neugeborenen Zwillingen, über

deren Eiigkeit nichts bekannt ist. Grein-Bäumer fand eine Dickdarmerweiterung bei einem 5jährigen Knaben, dessen Zwillingsbruder im Alter von 20 Wochen an einer auf Hirschsprung verdächtigen Krankheit gestorben war. Endlich konnte Ask-Upmark bei 16jährigen, wahrscheinlich eineiigen Zwillingen röntgenologisch Konkordanz der Krankheit feststellen.

Die meisten Fälle Hirschsprungscher Krankheit sind aber isoliert. Unter den 102 von Ask-Upmark aus schwedischen Krankenhäusern gesammelten Fällen gehörten nur 2 zu Sippen, in denen die Krankheit mehrmals (1mal bei 3, 1mal bei 2 Brüdern) vorkam.

Die Krankheit folgt in manchen Fällen dem dominanten Erbgang. Gegen rezessiven Erbgang, den man wegen des Vorkommens von isolierten und geschwisterlichen Fällen annehmen könnte, spricht das Fehlen einer Häufung von Verwandtenehen der Eltern. Vielleicht würden genaue röntgenologische Untersuchungen in der Verwandtschaft der Kranken recht häufig latente Formen der Krankheit erkennen lassen.

Schrifttum: Ask-Upmark: Bruns Beiträge. 151, S. 73, S. 267, 1930.
Buttersack: Münch. med Wo. 1927, S. 1626.
Gänsslen: Z. f. indukt. Abst. u. Vererb. L. Bd. 54, S. 299, 1930.
Grein-Bäumer: zit. nach Ask-Upmark.
Gutzeit u. Lehmann: Handb. d. Erb. d. Menschen. Bd. 4, 2. S. 621.
Hirschsprung: Jahrb. Kinderheilk. Bd. 27, S. 1, 1888.
Popper: zit. Kongr. Bl. f. i. Med. Bd. 16, S. 481.
Weitz: Erg. d. ges. Med. Bd. 5, S. 468, 1924.

Obstipation

Die Obstipation hat oft äußere Ursachen, gewohnheitsmäßige Unterdrückung des Stuhlgangs, ungenügende körperliche Bewegung, unzweckmäßige Ernährung.

Man findet bei ihr oft familiäre Häufung, die von den meisten Autoren auf konstitutionelle (erbliche) Anlagen bezogen wird. So sagt Albu: „Es gibt ungemein viele Familien, in denen fast jedes Mitglied der Ascendenz und Descendenz traditionell daran leidet, ohne daß Gleichmäßigkeit der Ernährung und der Lebensweise dafür anzuschuldigen sind".

Äußere Einflüsse dürfen dabei nicht unterschätzt werden, wie auch die Zwillingsforschung zeigt. Wir sahen einmal bei einem 14jährigen weiblichen EZ, der als Säugling einmal eine schwere mit Einläufen behandelte Verstopfung gehabt hatte, eine seitdem bestehende Dauerobstipation, während der Partner normalen Stuhlgang hatte. Immerhin kommt Neigung zu Obstipation bei EZ häufiger als bei ZZ konkordant vor.

Camerer und Schleicher fanden in unserem Cannstatter Material unter 10 EZ-Paaren 6mal und unter 6 ZZ nur 2mal Konkordanz, während 9 PZ stets diskordant waren, und Longrée sah an unserem Hamburger Material Obstipation bei 12 EZ 10mal, bei 14 ZZ dagegen nur 2mal und bei 4 PZ keinmal konkordant.

Von Familienforschungen über Obstipation ist mir nur die Haitansche bekannt geworden.

Haitan ist von 300 Kindern ausgegangen, die bereits im Säuglingsalter obstipiert waren und es trotz Änderung der Ernährung blieben; die Neigung zu Obstipation blieb

in der Regel viele Jahre bestehen. Fast stets waren bei einem Elter oder Großelter ähnliche Zustände von Kindheit an bekannt. „Die mit sicherem Instinkt aufgestellte Behauptung, das hat das Kind von mir bzw. vom Vater, kann als typisch verbucht werden!" Nähere Einzelheiten und spez. Zahlen über das Ergebnis seiner Forschungen gibt Haitan nicht an.

Schrifttum: Albu: Z. f. angew. Anatomie u. Konst. L. Bd. 6, 1920, S. 205.
Camerer u. Schleicher: Erbarzt. 5, 1935, 75.
Haitan: Kinderärztl. Praxis. 15, 1934, 295.
Longrée: Dissert. Hamburg 1938.

Empfindlicher Darm

Das Gegenstück zu der im vorigen Abschnitt behandelten genuinen Obstipation bildet die häufiger als normal erfolgende Darmentleerung. Sie tritt in vielen Fällen nur bei Abweichung von der gewöhnlich genommenen „vorsichtigen" Kost und gelegentlich bei Erregungen auf. Träger dieser Abweichung sind nicht krank und gehen nicht zum Arzt. Sie wissen, daß sie gewisse Speisen, etwa frisches Schwarzbrot, Rettich, kaltes Bier, vermeiden müssen und tun das. Was dahinter steckt, weiß ich nicht, vermutlich rein funktionelle Störungen.

Der empfindliche, oft als nervös bezeichnete Darm tritt nach meinen Erfahrungen nicht selten familiär gehäuft auf. Ich habe bei ihm öfters den dominanten Erbgang gesehen.

Appendicitis

Die Appendicitis ist ätiologisch nicht einheitlich. Eine Reihe von Autoren berichtet über epidemisches Vorkommen. Ruge sah 1924 eine Appendicitisepidemie bei einem Marineteil der Ostsee, Lentz im gleichen Jahre und im Jahre 1925 in Nordhannover, Schüppert 1926 in 13 Gemeinden des Kreises Oppenheim (Zitierung der 3 Autoren bei Schultz), Haag, Gießen, zitiert ähnliche Mitteilungen von Fornio aus dem Jahre 1923, von Walther aus dem Jahre 1931 und von Bowenter aus dem Jahre 1939. Über gehäuftes Vorkommen in einem Arbeitslager wird in der Münch. Med. Wo. 1941 auf S. 1019 berichtet (Fragekasten und Stellungnahme Schittenhelms).

Ruge erwähnt, daß bei der von ihm im Jahre 1924 beobachteten Epidemie sich Mandelentzündungen und Grippe gehäuft hätten. Die Grippe habe sich in Bindehautentzündung, Rötung des Gaumens und Rachens, Fieber und Abgeschlagenheit geäußert. Man habe häufig zunächst den Eindruck gehabt, daß es sich um Grippe handele, und erst der bei genauer Untersuchung erhobene Befund hätte die Diagnose Appendicitis stellen lassen, die dann durch Operation bestätigt worden sei.

Auf den Zusammenhang von Angina und Appendicitis wird von vielen Autoren hingewiesen. Auch Schultz hat ihn oft beobachten können, er glaubt, daß Gaumentonsille und Appendix, die eine gewisse morphologische Verwandtschaft zeigen, gleichzeitig oder kurz nacheinander von dem gleichen Erreger befallen würden.

Viele Autoren haben darauf aufmerksam gemacht, daß die Appendicitis von der Art der Ernährung abhänge. In den Hungerjahren nach dem ersten Weltkrieg war nach Weicksel die Appendicitissterblichkeit in Deutschland besonders gering.

Sie betrug in Preußen, Bayern, Sachsen und Württemberg von 1911—1913 auf 100 000 Einwohner 5,3, 8,5, 4,9, 5,7, von 1920—1923 4,8, 7,4, 3,4, 3,5, von 1924—1927 7,2, 8,0, 4,6, 4,1. Die absolute Zahl der Todesfälle betrug in Deutschland nach Liek 1910 3826, 1913 4065, 1916 3293, 1918 2930, 1920 2871, 1921 5721.

In der Stadt mit ihrer fleischreicheren Ernährung ist die Erkrankung häufiger als auf dem Lande. Nach den United States Censores starben in den Vereinigten Staaten 1910 und 1920 in den Städten 14,0 und 19,2, auf dem Lande 7,2 und 7,5 von 100 000 Einwohnern.

Lucas Championière hat unter 22 000 fast vegetarisch lebenden Bauernpatienten in Rumänien nur einen Fall von Appendicitis gesehen, während unter den Städtern, die viel Fleisch essen, 1 Fall auf 221 Kranke kam. Nach Fischer erkranken von Afghanen fast nur die an Appendicitis, die sich auf europäische Art ernähren. Auch bei den Chinesen ist die Neigung zu Appendicitis außerordentlich gering. (Die Angaben über den Einfluß der Ernährung auf die Häufigkeit der Appendicitis entnehme ich einer ungedruckten Arbeit von Dr. Wido Lenz.)

Die Ursache der fleischreichen besseren Ernährung wird zum Teil darin gesehen, daß es durch sie zu einer stärkeren Entwicklung des lymphatischen Gewebes kommt, zum Teil darin, daß sie häufiger zu einer Obstipation führt als die einfachere und schlackenreichere mehr vegetarische Kost.

Neben diesen äußeren Einflüssen ist aber auch die erbliche Veranlagung für die Entstehung der Appendicitis von Bedeutung.

Kümmell hat schon im Jahre 1905 darauf aufmerksam gemacht, daß man wegen des häufigen Vorkommens bei einem Elter und bei Geschwistern eine besondere Erbanlage für die Erkrankung verantwortlich machen müsse, und andere Autoren haben sich in ähnlicher Weise geäußert (Literatur darüber bis 1914 bei Colley, bis 1922 bei Bakman, bis 1940 bei Gutzeit u. Lehmann). Bakman beobachtete Vorkommen der Erkrankung in der Familie der Appendicitiskranken in 29,3 % und, wenn Vettern und Basen mitgerechnet wurden, in 35,1 % seiner Fälle.

Eine eindrucksvolle Sippentafel eigener Beobachtung bringt die Abb. 25. Sie stellt die Erweiterung einer Tafel dar, die ich in der vorigen Auflage des Buches gebracht habe. In der jüngsten Generation sind 2 Geschwisterreihen (die 2. und 3. von links) mit 2 und

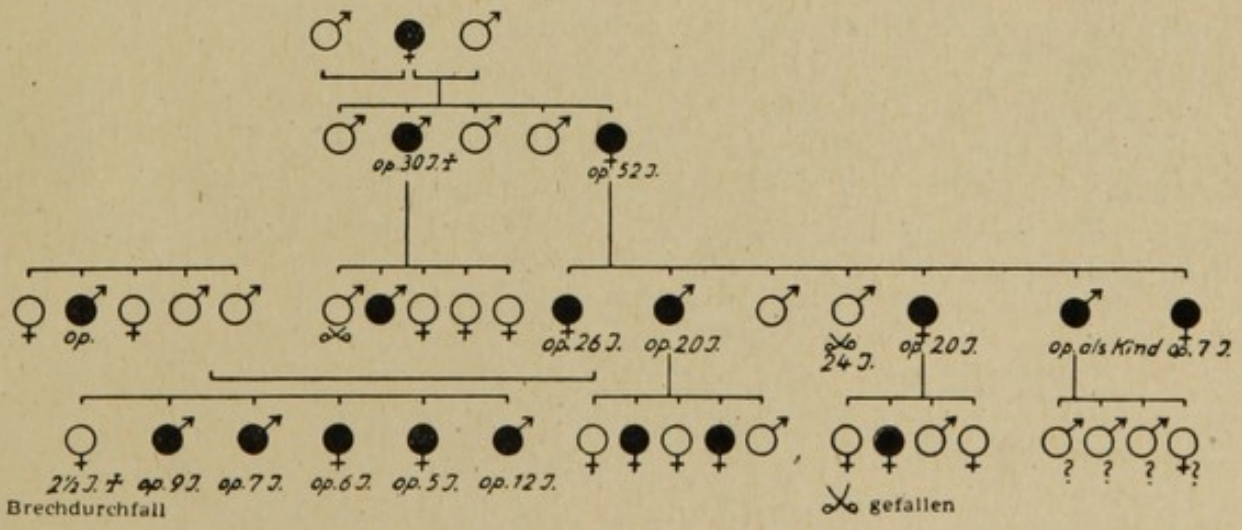


Abb. 25: Appendicitis (eigene Beobachtung)

mit einem wegen Appendicitis operierten Kind hinzugekommen. Von der Geschwisterreihe ganz rechts mit 4 Kindern ist nichts von Appendicitis bekannt, doch hat man lange nichts von ihr gehört, da sie in Amerika lebt.

Der letzte Knabe in der ersten Geschwisterreihe der jüngsten Generation ist im September 1941 auf meine Veranlassung von Herrn Prof. Roedelius, Hamburg, operiert worden. Bei dem 12jährigen Jungen fand sich eine Entzündung des auffallend langen Appendix (Länge 12 cm). Der nicht erkrankte Mann in der rechts stehenden Geschwisterreihe der 3. Generation, der Arzt ist, gibt an, daß er von zweien seiner operierten Geschwister mit Sicherheit wisse, daß sie einen sehr langen Appendix gehabt hätten.

Es scheint danach eine erbliche abnorme Länge des Appendix in dieser Familie für die Krankheit mitverantwortlich gemacht werden zu müssen. Es wird darauf noch zurückzukommen sein.

Wertvolle Resultate zur Frage der erblichen Bedingtheit der Krankheit hat die Zwillingsuntersuchung geliefert. Ich bringe die Ergebnisse der Autoren, die ein größeres Material bearbeitet haben, in der Tabelle X.

Tabelle X

Autoren	EZ		ZZ		PZ		Prozentuales Vorkommen von Diskordanz		Diskordanz Quot.
	++	+−	++	+−	++	+−	EZ	ZZ + PZ	
Camerer u. Schleicher .	4	10	3	16	0	13	71	90	1,3
Gebbing	1	9	1	17	1	9	90	92,9	1,1
Longrée	6	10	2	18	0	15	62,5	94,3	1,5
Lüth	16	27	7	34	2	41	62,8	89,3	1,4
Milz	8	6	2	15	0	15	42,9	93,7	2,2
Insgesamt...	35	62	15	100	3	93	63,9	91,5	1,4

Der Unterschied der Diskordanz bei den 97 erbgleichen und den 211 nicht erbgleichen Zwillingen ist recht ausgesprochen und beweist die Mitwirkung erblicher Anlagen bei der Entstehung der Krankheit.

Einzelmitteilungen zahlreicher Autoren über Vorkommen der Appendicitis bei Zwillingen sprechen in dem gleichen Sinne. Ich gehe auf sie nicht näher ein. Die für die Tabelle benutzten Arbeiten von Camerer u. Schleicher stützen sich auf unser Cannstatter Zwillingsmaterial, die von Longrée und Milz auf unser Hamburger. Eine kurze Schilderung der konkordanten Fälle aus der Milzschen Arbeit bringt Weitz in den Fortschr. der Erbpathologie 1943/44.

Die Bedeutung der Erblichkeit für die Entstehung der Appendicitis geht auch aus dem Ergebnis einer von mir vorgenommenen Umfrage bei württembergischen Ärzten hervor, die verheiratet sind und Kinder haben. Es zeigt sich sehr deutlich, daß mit Zunahme der Belastung durch die Eltern die Prozentzahl der kranken Kinder zunimmt (siehe Tabelle).

Tabelle XI

Gesundheitszustand der Eltern	Zahl der Familien	Zahl der Kinder	Zahl der kranken Kinder	Prozentzahl der kranken Kinder
Beide Eltern gesund	455	1282	113	8,8
Ein Elter krank.....	181	510	57	11,2
Beide Eltern krank	25	66	12	18,2

Zeitliche Zusammenhänge, die eine gemeinsame Infektion wahrscheinlich machten, sind bedeutungslos. Nur einmal bestand zwischen Erkrankung eines Elters und eines Kindes ein kurzer Zwischenraum (6 Wochen).

Die Neigung zu Appendicitis wurde verschieden erklärt. Leander und Kümmell meinten, daß eine anatomisch ungünstige Bildung vorliege, etwa eine ungenügend funkionierende Gerlachsche Klappe, welche das Eindringen von Schädlichkeiten erleichtere und ihren Ausfluß in den Darm erschwere.

Andere Autoren glauben, eine erbliche Länge und Enge des Appendix für die Erkrankungsneigung verantwortlich machen zu sollen, wobei sie die Vorstellung haben, daß ein langer und enger Appendix sich weniger leicht eines krank machenden Inhaltes entledigen könne.

In der großen Appendicitikersippe, die in Abb. 25 wiedergegeben ist, liegt wahrscheinlich solch eine erbbedingte abnorme Länge der Appendix vor. Wurmfortsätze von 12 bis 18 cm Länge sah auch Abarran bei 4 operierten Kindern der gleichen Familie.

Balogh dagegen beobachtete in einer Familie mit gehäuftem Vorkommen der Krankheit daß der Wurmfortsatz besonders kurz und verdickt war und mit einem weiten Lumen mit dem Coecum kommunizierte, ohne daß eine Gerlachsche Klappe zur Ausbildung gekommen war. Solcher Appendix entleere sich möglicherweise im proximalen Teil gut, dagegen nicht im distalen.

Albrecht glaubt, daß die erbliche Neigung zu Appendicitis in Lageveränderungen des Organs bestehe, die seine Entleerung erschwerten. Bei 500 Kinderleichen fand er in 15 % angeborene zu Lageveränderungen führende Adhärenzbildung.

Bobbio, der in etwa 40 % der Appendicitisfälle familiäre Häufung feststellte, ist ebenfalls der Meinung, daß der erblichen Appendicitis Anomalien des Appendix zugrunde liegen, die in ihrer Art verschieden, aber in derselben Familie gleich seien. Er schildert das bei 8 Fällen im einzelnen. Es sei davon nur die Rückwärtslagerung des Appendix einmal bei Bruder und Schwester und einmal bei Mutter und Sohn erwähnt.

Manche Autoren sehen die Ursache der Neigung zu Appendicitis in einer erblichen lymphatischen Konstitution. Die Erkrankungsneigung des Lymphatikers wird dabei verschieden erklärt.

Zunächst ist festgestellt worden, daß der Lymphatiker im Durchschnitt einen längeren Appendix hat. Shito fand, daß die durchschnittliche Appendixlänge bei Nichtlymphatikern 6 cm, bei mäßigem Lymphatismus 7,3 cm und bei ausgesprochenem Lymphatismus 8,3 cm betrug. Miloslavich fand bei Lymphatikern sogar eine durchschnittliche Appendixlänge von 10 cm und vereinzelt Werte bis zu 13, 14, ja 21 cm. Nach dem gleichen Autor führt Lymphatismus zu hyperplastischen Lymphfollikeln im Appendix. Diese schaffen abnorme Buchten in seinen Lumen und stören seine Peristaltik.

Die Hauptursache der Anfälligkeit des Lymphatikers für Appendicitis wird von den meisten darin gesehen, daß das hyperplastische lymphatische Gewebe sich leichter entzünde als das normale, sowohl das des Appendix als auch das der Gaumen- und Rachenmandeln, das das Auftreten der die Krankheit häufig einleitenden Angina begünstige.

Von einigen Autoren ist ein Zusammenhang der Appendicitis mit nervöser und asthenischer Konstitution behauptet worden (das Schrifttum darüber bringt Bakman, der auch über eigene Erfahrungen berichtet).

Colley glaubt, in manchen Fällen eine auf erblicher Grundlage beruhende schlechte Entwicklung der Gefäße des Wurmfortsatzes als Mitursache der Krankheit ansehen zu dürfen. Er selbst beschreibt Appendicitis bei Vater und siebenwöchiger Tochter, bei denen solche Veränderungen vorlägen.

Ob alles, was als Disposition zu Appendicitis angesehen wird, bedeutungsvoll ist, mag man bezweifeln. Es werden wohl auch neue Ursachen durch neue Forschungen aufgedeckt werden. Soviel ist aber als sicher anzusehen, daß es verschiedene von der erblichen Veranlagung abhängige morphologische und physiologische Grundlagen der Appendicitis gibt.

Der Erbgang der Anomalien, auf deren Grundlage die Krankheit entsteht, wird verschieden sein, und der Prozentsatz der Anomalieträger, die krank werden, wird je nachdem, ob es sich um diese oder jene Anomalie handelt ebenfalls verschieden sein. Es wird wohl auch Fälle geben, bei denen äußere Ursachen ganz überwiegen oder allein wirksam sind, wobei es aber vorläufig nicht möglich sein dürfte, diese Fälle als solche zu erkennen.

Schrifttum: Albrecht: Neurol. Zbl. 1901, 4.
Bakman: Z. f. klin. Med. 93, 1922, 358.
Balogh: D. Z. f. Chir. 245, 1935, 325.
Bobbio: Scritti in onore del Prof. Caconi Toritio. 1936, 13, S. 236.
Camerer u. Schleicher: Erbarzt. 5, 1935, 75.
Colley: Langenbecks Arch. f. Chir. 103, 1914, 197.
Gebbing: Dtsch. Arch. klin. Med. 178, 1936, 472.
Haag: Münch. Med.Wo. 1941, 1244.
Kümmell: Dtsch. Med. Wo. 1905, 617.
Lenander: Über die Appendicitis. Wien u. Leipzig 1935.
Longrée: Dissert. Hamburg 1938.
Lüth: Erbarzt. 1938, 88.
Miloslavich: Wiener klin Wo. 1912, 442.
Milz: Dissert. Hamburg 1938.
Schultz: Münch. Med. Wo. 1941, 1234.
Shito: Wiener klin. Wo. 1909.

Rectalprolaps

Ausgesprochene Häufung von Rectalprolaps in einer jüdischen Sippe beschrieben Ottenberg und Gottschalk. Aus einer Ehe zweier Kranken stammten 6 Kinder, die alle krank waren. 15 Kinder von 4 anderen Kranken waren gesund. Der Sohn eines Kranken, der sich mit einer nichterkrankten Nichte 2. Grades verheiratet hatte, war krank. Auch der Vater der Nichte (Neffe des Vaters der 6 kranken Geschwister) war befallen. Die Sippentafel spricht für rezessiven Erbgang. Auch Ottenberg und Gottschalk sind dieser Meinung.

Man wird an die Möglichkeit erblicher Bedingtheit des Rectalprolapses mehr als bisher denken und zur Klärung der Frage, ob rezessiver Erbgang auch sonst von Bedeutung ist, auf die Häufigkeit des Vorkommens von Verwandtenehen unter den Eltern der Kranken achten müssen.

Hämorrhoiden s. auf Seite 87.

Schrifttum: Ottenberg u. Gottschalck: J. Americ. med. Assoc. Bd. 84, S. 336, 1925.

Chronische suppurative Coloproktitis

Bei dieser Krankheit bestehen schwere Entzündungen im Dick- und speziell im Enddarm, die zu blutig-eitrigen Stühlen führen. Sie wird gewöhnlich als Colitis ulcerosa bezeichnet. Da nicht nur ulceröse, sondern auch einfach hömorrhagische Formen und Übergangsformen zwischen beiden vorkommen, ist die von Moltke empfohlene in der Überschrift gebrauchte Bezeichnung gewählt.

Moltke sah die Krankheit bei Mutter und Tochter und bei Bruder und Schwester. Nachfragen, die er daraufhin bei 82 noch lebenden Patienten erhob, ergaben mehrmaliges Vorkommen in noch 3 Familien, und zwar bei Mutter und Tochter, bei Vater und Tochter und bei Bruder und Schwester. Nur einmal bestand dabei die Möglichkeit einer gegenseitigen Ansteckung. Außerdem wurden von 4 weiteren Patienten nicht zu kontrollierende unbestimmte Angaben über das Vorkommen der Krankheit in der Familie gemacht. Moltke zitiert Mummery, Spriggs und Snatter, die ebenfalls familiäres Auftreten der Krankheit beobachtet haben. Bei der Seltenheit der Krankheit kann mehrmaliges Vorkommen in einer Familie nur durch Ansteckung oder Erblichkeit erklärt werden. Moltke hält bei der Mehrzahl seiner Fälle Ansteckung für ausgeschlossen, und auch die anderen Autoren gaben das teilweise an.

Schrifttum: Moltke: Klin. Wo. 15, 1936, 124.

Zoeliakie

Die Krankheit wird auch als Hertersche Krankheit oder kindliches Sprue bezeichnet. Sie befällt Kinder jenseits des Säuglingsalters und ist charakterisiert durch voluminöse infolge Fettgehalts glänzende und infolge mangelhafter Kohlehydratverdauung schaumig gärende, meist nicht durchfällige Stühle, durch Auftreibung des Leibes, blasse, welke, zu Pigmentbildung neigende Haut, Hypotonie der Muskulatur, Anaemie und Neigung zu Osteoporose.

Fanconi sah die Krankheit einmal bei EZ konkordant. Er beobachtete bei den Geschwistern der Kranken häufig formes frustes der Krankheit und einmal bei dem 40jährigen Vater eines an Zoeliakie leidenden Kindes etwa 12 Jahre nach der Erkrankung des Kindes eine Sprue, die manche Autoren mit der Zoeliakie identifizieren.

Die Kranken pflegen nach seinen Feststellungen grazile Knochen und schon vor der Erkrankung hypotonische Muskulatur zu haben. Ihr Haar pflegt hellblond und auffallend dünn zu sein.

Bergh fand in den Familien von 9 Erkrankten starke nervöse Belastung.

Fanconi, Uehlinger und Knauer haben außerdem eine bereits im frühen Säuglingsalter auftretende, mit Bronchiektasen und cystischer Pankreasfibrose einhergehende Form beschrieben. Während Kinder mit der klassischen Form bei geeigneter Diät schnell gesunden, bleiben die anderen mager.

Der Duodenalsaft, der bei der klassischen Form normal ist, zeigt hier hochgradige Verarmung an Trypsin, Lipase und Diastase. Bei der mit Bronchiektasien und Pankreasfibrose einhergehenden Form treten, vor allem wenn es sich um etwas ältere Kinder handelt, Lungenerscheinungen ganz in den Vordergrund. Es besteht ein

keuchhustenartiger, immer wieder rezidivierender Husten. Bei der klassischen Form fehlen derartige Erscheinungen. Fanconi und Botsztejn beobachteten von der von ihnen beschriebenen Form in 26 Geschwisterschaften mit 84 Kindern 34 sicher und 14 nach der Anamnese wahrscheinlich oder möglicherweise Kranke. Außerdem war die Krankheit nach der Anamnese 4mal bei Geschwistern des Vaters und einmal bei einem Halbbruder vorgekommen. In 3 Fällen (11 %) bestand Blutsverwandtschaft der Eltern.

Das Verhältnis der Kranken und Gesunden in den befallenen Geschwisterreihen und die häufige Blutsverwandtschaft unter den Eltern der Kranken sprechen für Rezessivität.

Schrifttum: Bergh: Dissert. Gießen 1936.
Fanconi, Uehlinger u. Knauer: Wiener Med. Wo. 1936.
Fanconi: Dtsch. Med. Wo. 64, 1938, S. 1563 (dort weitere Literatur).
Fanconi u. Botsztejn: Schweizer med. Wo. 1944, 85.

Sprue

Einheimische Sprue in Kombination mit perniziöser Anaemie bei Mutter und Sohn hat Emma Kessler beschrieben.

Bei der 56jährigen Mutter hatte die Krankheit mit 50 Jahren mit Zungenbrennen. Steatorrhoe und zunehmender Kachexie begonnen, beim Sohn mit 25 Jahren, ein Jahr vor der Erkrankung der Mutter mit typischen Darmerscheinungen. Der Hb-Gehalt der Mutter war bis auf 32 %, der des Sohnes auf 45 % zurückgegangen. Der Sohn war mit 28 Jahren an einer hinzugekommenen Lungentuberkulose gestorben.

Da gemeinsame äußere Schädigungen nicht nachweisbar waren, wird man an die Möglichkeit denken müssen, daß die Sprue hier eine erbliche Grundlage hatte. Auch das im vorigen Abschnitt erwähnte Vorkommen von Sprue bei dem Vater eines an Zoeliakie erkrankten Kindes weist auf Mitwirkung erblicher Anlagen bei der Entstehung der Krankheit hin.

Schrifttum: Kessler, Emma: Schweizer med. Wo. 1937, S. 369.

V. LEBERKRANKHEITEN

Lebercirrhose

Als hauptsächliche äußere Ursache der Lebercirrhose gilt übermäßiger Alkoholgenuß. Ich halte diese Meinung für richtig gegenüber neueren Ansichten, die dem Alkoholismus ätiologisch höchstens eine unterstützende Rolle zuschreiben.

Bei einem großen Teil meiner Patienten mit Lebercirrhose handelte es sich um ausgesprochene Trinker, vor allem um Wein- und Schnapstrinker, und bei einigen, die zunächst jeden Alkoholmißbrauch geleugnet hatten, stellte sich hinterher heraus, daß sie doch viel Alkohol getrunken hatten. Mehrere Jugendliche in Württemberg z. B. hatten von Kinheit an regelmäßig viel Most bekommen.

Die Tatsache, daß es auch Lebercirrhotiker gibt, die nie Alkoholiker gewesen sind, bleibt von dieser Feststellung unberührt. Bei einem Teil von ihnen dürften Infektionen mit Syphilis, Malaria und vereinzelt auch mit Bangscher Krankheit ätiologisch bedeutungsvoll sein.

In anderen Fällen machen vorausgegangene langdauernde Darmkatarrhe wahrscheinlich, daß vom Darm aufgenommene Gifte die Leber geschädigt haben. Für die im jugendlichen Alter auftretenden Lebercirrhosen ist mancher geneigt, akute Infektionen wie Scharlach, Diphtherie, Pocken verantwortlich zu machen. Zuweilen entwickelt sich Lebercirrhose nach Hepatitis epidemica.

Da von den vielen Menschen, auf die die genannten Schädlichkeiten wirken, nur einige erkranken, darf man die Mitwirkung endogener, erblicher Anlagen vermuten. Dafür spricht das Vorkommen familiärer Häufung.

M a r c h sah die Lebercirrhose bei einem 18jährigen Mädchen, dessen Vater ein Jahr vorher daran gestorben war. D e u s c h beobachtete bei Bruder und Schwester im Alter von 21 und 19 Jahren eine Lebercirrhose unbekannter Ätiologie. Die Mutter der beiden hatte die gleiche Krankheit auf syphilitischer Grundlage gehabt. C i c o v a c k i beschreibt das Vorkommen von Lebercirrhose bei Vater und Tochter. Der Vater war mit 53 Jahren, die Tochter mit 50 Jahren daran gestorben.

Konkordantes Vorkommen von Lebercirrhose bei E Z beobachteten U m b e r und L a n g b e i n.

Es handelte sich bei den U m b e r s c h e n Fällen um Männer, die sich mit 24 Jahren gleichzeitig mit Syphilis infiziert hatten, aber nach ausgiebiger Behandlung niemals syphilitische Krankheitszeichen bekamen. Der eine erkrankte und starb mit 51 Jahren an sicherer Laennecscher Lebercirrhose, der andere wurde 3 Jahre später mit den charakteristischen Erscheinungen der gleichen Krankheit ins Krankenhaus aufgenommen.

Aus unserem Material hat L a n g b e i n das konkordante Vorkommen der Krankheit bei männlichen E Z beschrieben. Sie waren Alkoholiker und erkrankten Mitte der 50er Jahre.

R o e s s l e fand an seinem Sektionsmaterial 4mal mehrmaliges Vorkommen der Krankheit in einer Familie: 1. Mutter, 48jährig, Phthisis pulmonum und Lebercirrhose; Sohn, 42jährig, Lebercirrhose. 2. Vater mit 66 Jahren atrophische Lebercirrhose;

47jähriger Sohn hypertrophische Fettcirrhose. 3. Vater Lebercirrhose mit Wassersucht; Sohn, 39jährig, Lebercirrhose. 4. Vater, 34jährig, Delirium; 44jähriger Sohn hypertrophische Lebercirrhose; Neffe des Vaters, 34jährig, Lebercirrhose.

Bei Geschwistern im kindlichen oder jugendlichen Alter ist mehrmals die Hanotsche Form der Lebercirrhose beobachtet, bei der die Leber verhärtet und vergrößert ist und Gelbsucht, dagegen kein Ascites besteht. Staples sah die Erkrankung bei einem 16jährigen Jungen und dessen Schwester. Palmer-Howard bei Bruder und Schwester im Alter von 8 und 9 Jahren, Hasenclever bei 2 Schwestern und ihrem Bruder, im Alter von 21, 18 und 17 Jahren, Schuscik bei einem 2jährigen Mädchen, das 2 Schwestern im Alter von 2½ und 2¼ Jahren an der gleichen Krankheit verloren hatte. Bischoff und Brühl bei 3 Schwestern im Alter von 16, 12 und 11 Jahren.

Hingewiesen sei hier bei den nahen Beziehungen der Bantischen Krankheit zur Lebercirrhose auch auf das auf S. 198 erwähnte erbliche Vorkommen jener Krankheit

Sicher erblich (einfach rezessiv) ist die mit Lebercirrhose einhergehende Wilsonsche Krankheit (Pseudosklerose), die zu den Nervenkrankheiten gezählt wird, da Symptome von seiten des Nervensystems (Starre der Muskulatur, Zitter- oder Wackelbewegungen, die an den Extremitäten beginnen und später auf Kopf und Rumpf übergehen, undeutliche verwaschene Sprache und Schluckstörungen) ganz im Vordergrund stehen. Klinische Erscheinungen der bei dieser Krankheit stets vorhandenen Lebercirrhose fehlen in der Regel, können aber gelegentlich hervortreten und zuweilen sogar allein vorhanden sein (Abdominalwilson nach Kehrer). Der Zusammenhang solcher Cirrhosen mit der Wilsonschen Krankheit kann dann gelegentlich durch das Vorkommen von neurologischen Wilsonsymptomen unter den Geschwistern sichergestellt werden.

So beschreibt Lhermitte eine Familie, in der ein 31jähriger Mann mit typischen neurologischen Erscheinungen der Wilsonschen Krankheit mäßige Lebervergrößerung und großen Milztumor zeigte; ein Bruder war im Alter von 38 Jahren an splenomegaler Cirrhose gestorben und eine 22jährige Schwester an der gleichen Krankheit nach Milzexstirpation.

Schrifttum: Bischoff u. Brühl: Z. f. Kinderheilk. Bd. 40, S. 702, 1926.
Cicovacki: Wiener klin. Wo. 1940, S. 478.
Deusch: Med. Klinik. 1935, S. 1364.
Hasenclever: Berl. klin. Wo. 1898, S. 997.
Langbein: Erbarzt. 1935, Nr. 6, S. 82.
Kehrer: Z. Neurol. 129, 488, 1930.
Lhermitte: Revue med. chir. Mal. Foie. 5, 133, 1930.
Marsh: zit. bei Schuscik.
Palmer Howard: zit. bei Schuscik.
Schuscik: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 68, S. 144, 1922.
Staples: zit. bei Schuscik.
Umber: Kongr. Verhandl. f. i. Med. Wiesbaden 1932, S. 298.

Hämochromatose

Bei dieser seltenen Krankheit kombiniert sich das klinische Bild einer Lebercirrhose mit graubrauner Verfärbung der Haut und häufig mit Diabetes; sie wird deshalb auch als Bronzediabetes bezeichnet.

Zugrunde liegt ihr die Ablagerung eines aus dem Blut stammenden eisenhaltigen

Stoffes in Haut, Leber, Milz, Pankreas, Lymphdrüsen und Darm. Ätiologisch spielt übermäßiger Alkoholgenuß eine Rolle.

Die Mitwirkung erblicher Anlagen geht aus ihrer gelegentlich beobachteten familiären Häufung hervor.

Frisch sah bei 3 Brüdern Hämochromatose und Lebercirrhose. Bei einem von ihnen, der an Diabetes starb, wurde die Diagnose autoptisch bestätigt. Die Mutter und die übrigen 5 Geschwister, die nicht untersucht werden konnten, hatten auffällig dunkle Hautfarbe. Es ist möglich, daß auch von ihnen der eine oder andere an Hämochromatose gelitten hat.

Wegener sah die Krankheit bei 2 Brüdern, von denen bei einem die Diagnose durch die Sektion bestätigt werden konnte. Auch der Vater, der Potator gewesen war und der Großvater väterlicherseits waren an Leberleiden gestorben, nachdem beim Vater längere Zeit vor dem Tode eine auffallend graue Gesichtsfarbe aufgetreten war.

Als familiäre Hämochromatose veröffentlicht ferner Uhlenbruck einen Fall. Doch kam diese Krankheit in der beschriebenen Familie nur einmal vor, während die beiden Kinder des Probanden, ein Bruder des gesunden Vaters und dessen 3 Kinder an nicht näher bezeichneten offenbar anderen Leberkrankheiten litten.

Schrifttum: Frisch: Wiener Arch. f. i. Med. Bd. 4, 1922.
Uhlenbruck: D. Arch. f. klin. Med. Bd. 167, 1930, S. 80.
Wegener: Z. f. klin. Med. Bd. 107, 1928, S. 113.

Konstitutionelle Hyperbilirubinaemie (Familiäre Cholaemie)

Bilirubin findet sich normalerweise im Serum nur in geringer Menge. Die durchschnittliche Menge, die nach van der Bergh und Snapper $^1/_{300\,000}$ beträgt, wird gelegentlich bei völlig gesunden Menschen — es handelt sich gewöhnlich um Individuen dunkler Pigmentierung — nicht unbeträchtlich überschritten. Man hat bei ihnen Bilirubinwerte bis zu $^1/_{80\,000}$ gefunden. Dabei sind nur in einigen wenigen Fällen die Befallenen leicht ikterisch.

Bereits Gilbert und Lereboullet, die Entdecker der physiologischen Bilirubinanaemie, fanden, daß in gewissen Familien ein höherer Bilirubingehalt vorkam und sprachen von Cholémie familiale. Von einigen Autoren wird angegeben, daß auf dem Boden dieser Anomalie bestimmte Leberkrankheiten (infektiöser Ikterus, Cholelithiasis, Cirrhoses) häufiger als sonst aufträten, doch fehlt es an Beweisen dafür. Im ganzen ist es in den letzten Jahren um diese Anomalie ziemlich still geworden.

Manche Autoren (Cade und Charlier, Eppinger, Gänsslen, Hijmans v. d. Bergh) bezweifeln die Berechtigung, eine familiäre Cholaemie als selbständige Krankheit aufzustellen und sind geneigt, sie als eine leichte Form des hämolytischen Ikterus aufzufassen.

Gegen diese Auffassung hat sich, wie ich Heilmeyer entnehme, Schijveschuurder gewandt; dieser vertritt die Meinung, daß eine Insuffizienz der Kupferschen Sternzellen der Leber vorliege, die das von der Milz kommende Bilirubin nicht ausscheiden und das Darmurobilin nicht genügend verarbeiten könne.

Schrifttum: Cade u. Charlier: zit. bei Eppinger.
Eppinger, Kraus u. Brugsch: Spez. Pathol. u. Ther. Bd. 6, 2. Hälfte, 3. Teil, S. 299.
Gilbert u. Lereboullet: Sémaine méd. 1901, S. 241.
Schijveschuurder: zit. Heilmeyer: Handb. d. i. Med. Berlin 1942, Bd. 2.

Ikterus intermittens juvenilis (Meulengracht)

Meulengracht glaubt, daß die familiäre Cholaemie mit dem von ihm als Ikterus intermittens juvenilis bezeichneten Zustand identisch sei. Bei jungen Leuten zwischen 15 und 30 Jahren trete dabei zeitweise leichter Ikterus auf, zu anderen Zeiten sei nur das Bilirubin im Blut vermehrt. Im Urin seien nie Gallenfarbstoffe und nur gelegentlich Urobilin nachzuweisen. Außer einem gewissen Müdigkeitsgefühl bestünden keine Beschwerden. Es handle sich um eine durchaus gutartige Anomalie. Zeichen einer Hepatitis oder eines hämolytischen Ikterus fehlen. Was pathologisch-anatomisch zugrunde liegt, ist bisher unbekannt.

Unter 24 Fällen, die Meulengracht beschreibt, waren 3 Geschwister, und zweimal wurde ihm von Erkrankten angegeben, daß ein Bruder bzw. eine Schwester die gleichen Erscheinungen zeige.

Er nennt eine Reihe von Autoren, die nach seiner Ansicht die gleiche Anomalie unter anderem Namen beschrieben haben. Auch von ihnen hatten einige familiäres Vorkommen beobachtet.

Da die Anomalie meistens keine Beschwerden macht, ihr Hauptsymptom ohne chemische Untersuchung nicht feststellbar ist und nach Erreichung eines gewissen Alters verschwindet, ist sein familiäres Vorkommen vermutlich häufiger als es nach den von Meulengracht gegebenen Zahlen zunächst scheinen mag.

Schrifttum: Meulengracht: Klin. Wo. 1939, S. 118.

Ikterus neonatorum

Ein Ikterus neonatorum tritt bei etwa der Hälfte der Säuglinge auf, und zwar in den ersten 2—3 Tagen nach der Geburt. Am Ende der ersten Woche pflegt er wieder zu verschwinden. Krankhafte Bedeutung hat er nicht.

Aus dem vor der Geburt polycytämischen Blut geht nach der Geburt ein Teil der roten Blutkörperchen zugrunde. Das bedeutet eine Anpassung an das Leben nach der Geburt. Die bei diesem Vorgang auftretende Hämolyse erzeugt den Ikterus.

Abels hat darauf hingewiesen, daß der Ikterus neonatorum eine ausgesprochen familiäre Erscheinung sei. Wenn man bei einer Mehrgebärenden ein stark ikterisches Kind sähe, so könne man annehmen, daß auch alle früheren ähnlich ikterisch gewesen seien.

Ostertag und Spaich konnten das bis zu einem gewissen Grade bestätigen. Von 300 danach gefragten Müttern unserer Cannstatter Zwillinge gaben die, deren Zwillinge Ikterus gehabt hatten, in 48,1 % an, daß ihre anderen Kinder ihn ebenfalls gezeigt hätten, von den Müttern nicht ikterischer Zwillinge nur 5,8 %.

Bei ZZ wurde Diskordanz in 19,2, bei EZ in 13,5 % angegeben. Diese Befunde sprechen für Mitwirkung erblicher Anlagen beim Ikterus neonatorum.

Andererseits zeigen frühgeborene Kinder häufiger Ikterus als normal ausgetragene, was auf die Mitwirkung äußerer Einflüsse bei der Entstehung der Anomalie hinweist.

Es dürfte sich empfehlen, der Frage der erblichen Bedingtheit des Ikterus neonatorum durch direkte Beobachtung von Zwillingen weiter nachzugehen, was in größeren geburtshilflichen Anstalten leicht geschehen könnte. Über Ikterus neonatorum gravis s. S. 122.

Schrifttum: Spaich u. Ostertag: nach unveröffentlichter Arbeit (s. Weitz: Die Vererbung innerer Krankheiten. 1. Aufl. Stuttgart 1936).

Cholelithiasis

Die meisten Autoren, die über Gallensteine gearbeitet haben, geben an, daß man sie nicht selten familiär gehäuft finde.

Kehr hat bei 292 in den Jahren 1904—06 operierten Gallensteinleidenden notiert, daß bei 22 (7,6 %) eines der Eltern, 9mal der Vater, 13mal die Mutter daran gelitten habe. Zu gleichen Zahlen kommen Paus (7,3 %) und Lehmann (7,6 %). Andere Autoren fanden höhere Zahlen. Schwarz hatte unter 147 Choledithiasisfällen 17 (11,6 %), die über Gallensteinerkrankungen bei den Eltern berichteten. Derfourt fand unter 338 Fällen in 35% Leberkrankheiten in der Ascendenz und in 20% Gallensteine, nur in 92 Fällen (27,2%) war nichts von dem Vorkommen solcher Leiden in der Familie bekannt.

Besondere Beachtung verdienen die Untersuchungen von Huddy und Koerner. Huddy ging von 57 operierten Fällen aus und fand, daß 24 (42 %) von ihnen Verwandte mit auf Gallensteine verdächtigen Symptomen hatten, während von 100 Vergleichspersonen nur 16 Angaben über das Vorkommen solcher Symptome bei Verwandten machen konnten.

Koerner, der von 57 autoptisch gesicherten Fällen mit Gallenblasenleiden ausging, fand, daß fast in der Hälfte der Fälle (47,3 %) das Leiden noch mindestens bei einem Verwandten angegeben wurde. Außer den Probanden fanden sich in den betreffenden Sippen noch 51 Personen mit der gleichen Krankheit, während in den fast gleichgroßen Sippen von 57 Patienten mit anderen Leiden sich nur 11 fanden.

In 16 Sippen mit starker Häufung der Krankheit ließ sich 14mal direkte Vererbung und zwar 5mal durch 3 Generationen hindurch feststellen. Dominanter Erbgang, der nach diesen Erfahrungen zu vermuten ist, wird auch durch eine Reihe von Einzelbeobachtungen nahegelegt.

Eine eigene Beobachtung gibt Abb. 26 wieder. Von den 7 Erkrankten der 2. und 3. Generation war die Diagnose bei 6 durch Operation gesichert, worüber wir in allen Fällen durch Einblick in die Krankengeschichte uns vergewissern konnten. Die Mutter der Mutter war mit 52 Jahren an „Kolik" gestorben.

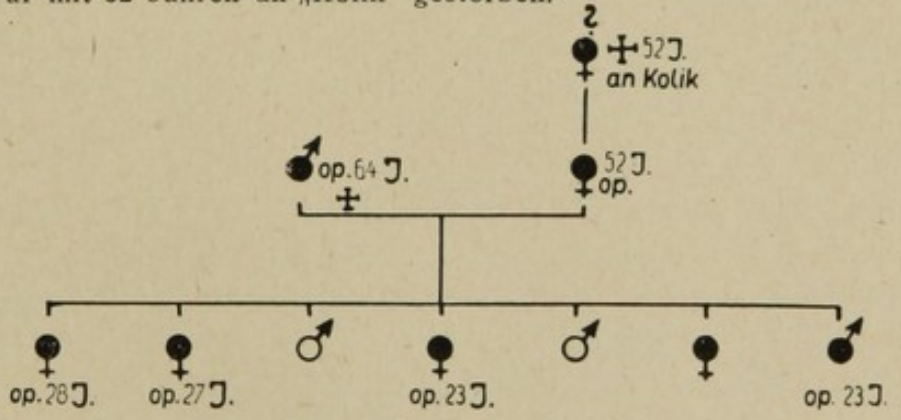


Abb. 26: Gallensteine (eigene Beobachtung)

Huddy beobachtete eine Familie, in der sich Gallensteine durch 3 Generationen nachweisen ließen. Bei 4 Fällen wurde die Diagnose durch den Operationsbefund, bei 2 Nichtoperierten durch typische mit Gelbsucht verbundene Kolikanfälle sichergestellt.

Agnes Bluhm konnte das Leiden durch 4 Generationen hindurch verfolgen. Mehrmals wurde es durch gesunde Personen übertragen. Zwei an Gallenstein Erkrankte und mehrere andere Mitglieder der Familie litten an Gicht

Gutzeit und Werner bringen in ihrem Handbuchbeitrag die Abbildung einer Sippentafel, in der Mutter und 4 Töchter als Träger der Krankheit verzeichnet sind.

Gruber macht über eine Familie eine eingehende auf Sektionsprotokoll gestützte Mitteilung. Die Gallensteine gingen mit starken entzündlichen Veränderungen der Gallenblase einher. Alle Gallensteinkranken litten auch an Coronarsklerose (s. Abb. 14).

Häufung von Gallensteinen in gewissen Familien fand am Sektionsmaterial auch Roessle. Im Jenaer Material verteilten sich die Gallensteine auf 75 Familien mit 831

Erwachsenen im Alter von über 20 Jahren. In diesen Familien waren 119 Gallensteinträger vorhanden, während nur 83 zu erwarten gewesen wären, wenn die Verteilung nur vom Zufall abhängig gewesen wäre. Die Abb. 27 gibt ein Beispiel gehäuften Vorkommens, das Roessle beobachtet hat.

Zwillingsforschungen an einem größeren unausgelesenen Material liegen bisher nicht vor. Von Einzelmitteilungen über Zwillinge seien erwähnt:

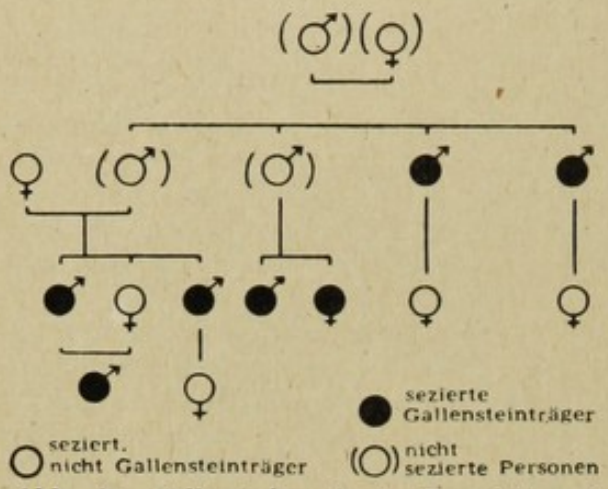


Abb. 27: Gallensteine (nach Roessle) nach autoptischen Befunden

Konkordanz bei EZ beobachteten J. Bauer, Steiner, Portius sowie Werner und Portius. In Steiners Fall war die Diagnose bei beiden Partnern durch Operation sichergestellt. Bei einem anderen Paar war die Diagnose nur bei einem Paarling operativ gesichert, während der andere auf Gallensteine verdächtige Beschwerden hatte.

Auch äußere Ursachen (unzweckmäßige Ernährung, beengende Kleidung, mangelnde Bewegung) spielen bei der Entstehung von Gallensteinen eine Rolle, und an der familiären Häufung mag z. T. eine gemeinsame Auswirkung solcher Ursachen beteiligt sein.

Aber der Erblichkeit dürfte doch eine größere Bedeutung zukommen, was wahrscheinlich noch mehr in die Augen springen würde, wenn nicht viele mit Gallensteinen behaftete Personen völlig ohne Beschwerden wären, oder wenn nicht Unbestimmtheit der Symptome eine sichere Diagnose oft unmöglich machte.

In vielen Fällen finden sich bei den Gallensteinkranken und in ihren Familien allergische Symptome. Man wird an die Möglichkeit denken müssen, daß die Neigung der Allergiker zu Katarrhen der Schleimhäute und zu Spasmen der glatten Muskulatur sich auch an den Gallenwegen äußern kann und das Entstehen von Gallensteinen begünstigt.

Konkordantes Vorkommen von Gallenkoliken bei EZ beobachteten Kahler und Weber. Es habe sich um Dyskinesien der Gallenwege offenbar auf allergischer Grundlage gehandelt, denn bei der Operation seien weder Gallensteine noch Entzündung der Gallenblase festgestellt worden.

Schrifttum: J. Bauer: zit. bei Gutzeit u. Lehmann.
Bluhm, Agnes: zit. bei Baur, Fischer, Lenz. 3. Aufl., S. 301.
Derfourt: zit. bei Ewald.
Ewald: Die Leberkrankheiten. Leipzig 1913.
Gruber: Zbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. Bd. 16, 1924, S. 97.
Huddy: Lancet. Bd. 209, S. 276.
Kahler u. Weber: Z. f. klin. Med. 1940, S. 380.
Kehr: Kraus-Brugsch: Spez. Pathol. u. Ther. i. Kr. 6. Bd., 2. H., 3. Teil.
Koerner: Z. f. menschl. Vererb. u. Konst. L. Bd. 20, S. 526, 1937.
Lehmann: Med. Klin. 1921, S. 67.
Paus: zit. bei Kehr.
Roessle: Die pathol. Anatomie der Familie. Berlin 1940.
Steiner: Z. f. menschl. Vererb. u. Konst. L. Bd. 20, S. 76.
Werner u. Portius: zit. bei Gutzeit u. Lehmann.

VI. ERKRANKUNGEN DER HARNORGANE

Nierenmißbildungen

Man ist von vornherein geneigt, die Nierenmißbildungen wie die anderer innerer Organe für erblich zu halten, weil man sich nur schwer vorstellen kann, daß an der Niere intrauterin durch äußere Einflüsse eine Mißbildung bewirkt werden könnte. Nun wurde bereits bei der Besprechung der Herzmißbildungen gesagt, daß auch bei ihnen mit exogener Bedingtheit zu rechnen sei (s. S. 48—51). Für die Nierenmißbildungen gilt dasselbe. Untersuchungen der Gruberschen Schule an unfreien Doppelbildungen haben uns gezeigt, wie wir uns den Mechanismus exogener Entstehung dabei zu denken haben.

Bei unfreien Doppelbildungen handelt es sich um eineiige Zwillinge, die sich nicht von einander getrennt haben und gewisse Organe gemeinsam besitzen. Infolge verschiedener Entwicklung der beiden Früchte kommt es in der Leibeshöhle häufig zu Asymmetrie, welche Verschiedenheiten der Entwicklungsfelder für die Nieren bedingt. Bei günstigem Entwicklungsfeld bleibt die Niere an ihrer Stelle und entwickelt sich normal. Bei ungünstigem Entwicklungsfeld wird sie aus ihrer normalen Lage verdrängt und entwickelt sich mangelhaft, wobei sich gelegentlich auch ihr innerer Aufbau völlig ändert. So beobachtete man als Folge ungünstigen Entwicklungsfeldes einmal eine zwerghafte Cystenniere und einmal eine Hufeisenniere, die durch Verwachsung der verkleinerten, nach unten medial verlagerten einen Niere mit der anderen entstanden war (s. Arbeiten von Johanna Pol, Busse, Röver).

Nun wird eine Einengung des Entwicklungsfeldes der Niere gelegentlich von erblichen, ein andermal aber von äußeren Einflüssen abhängen.

Mißbildungen der Niere sind nicht selten mit anderen korreliert, vor allem mit solchen des Gehirns.

Gruber hat darauf aufmerksam gemacht, daß bisher 16- bis 17mal, darunter 5mal im eigenen Material, das Vorkommen lebensunfähiger Früchte mit Hirnbruch, und zwar vorwiegend hinterem Hirnbruch, und mit polycystischen Störungen der Nierenentwicklung, nicht selten auch mit polycystischer Leberstörung und in einzelnen Fällen mit Pankreascysten beobachtet worden sei. In 8 Fällen, also etwa der Hälfte, fand sich Polydaktylie. Bei 3 daraufhin untersuchten Früchten war jedesmal schwerste Mißbildung der Augenanlage und zweimal ein arhinencephaler Zustand vorhanden.

Gruber bezeichnet diese Kombination von Mißbildungen als Dysencephalia splanchnocystica, welcher Name nicht selten durch Zusätze dysphalangia und dysopia erweitert werden müsse.

Die Dysencephalia splanchnocystica kommt gewöhnlich sporadisch vor. Zweimal wurde sie bei mehreren Geschwistern beobachtet, von Meckel bei Bruder und Schwester, von Lelièvre und Walther bei 3 Geschwistern. Einmal (Cornelia

de Lange) war zwar die Cystenniere (mit Encephalocele und Hexadaktylie) sporadisch, 2 andere Kinder derselben Mutter hatten aber, bei im ganzen 6 Kindern, einen Hirnbruch ohne Cystenniere und Vielfingrigkeit.

Auch Brückner hat Dysencephalia splanchnocystica mit Polydaktylie bei 2 unter 8 Geschwistern beobachtet. Über das Vorkommen von Verwandtenehen bei den Eltern der Erkrankten ist nichts bekannt, vielleicht weil darauf nicht genügend geachtet ist. Wegen des Nebeneinandervorkommens von isolierten und geschwisterlichen Fällen wird man an rezessiven Erbgang denken müssen.

Wenn im Falle Cornelia de Langes unter 3 Geschwistern mit Encephalocele nur bei einem auch eine Cystenniere vorkam, so liegt das offenbar daran, daß die krankhafte Anlage zwar zu Cystenniere führt, aber entwicklungslabil ist.

Bei der von Hippel-Lindauschen Krankheit, die durch gleichzeitige Angiomatosis der Retina und des Kleinhirns gekennzeichnet ist, hat man öfter Cystennieren gefunden. Im mikrophthalmisch-cystisch verbildeten Auge einer der von Gruber beschriebenen Früchte mit Dysencephalia splanchnocystica konnte v. Hippel ein Angiom der Retina nachweisen. Angiomähnliche Bilder fanden sich gelegentlich in den hinteren Hirnbrüchen der Gruberschen Fälle.

In den von Gruber aus dem Schrifttum herangezogenen Fällen von Dysencephalia splanchnocystica ist einige Male auch eine Rachischisis beobachtet worden. Zu einer Cephalocele kommt es nur bei Defekt des Schädelknochens (Kranioschisis) und diese vergesellschaftet sich nicht selten mit einem Defekt der Wirbelsäule und mit Rückenmarksvorfall (Rachischisis). Die Rachischisis ist ein Symptom der schweren Form des Status dysraphicus. Beziehungen zwischen diesem Status und der Dysencephalia splanchnocystica bestehen auch in einer anderen Richtung. Es war erwähnt, daß Beziehungen zwischen Dysencephalia splanchnocystica und der Hippel-Lindauschen Krankheit bestehen. Diese ist aber schon 8mal mit Syringomyelie vereint beschrieben worden, was bei der Seltenheit der beiden Krankheiten sicher kein Zufall ist. Daß zwischen Syringomyelie und dem Status dysraphicus Beziehungen bestehen, die Syringomyelie sogar selber als dysraphische Störung aufzufassen ist, ist von Bremer gezeigt und allgemein anerkannt.

Über den Zusammenhang von Nierenfehlbildungen und Status dysraphicus liegen Untersuchungen von Deppe (1935) und von Wepner (1940) aus dem Göttinger pathologischen Institut vor.

Deppe hat über 82 neugeborene Kinder mit Kraniorachischisis berichtet. Er fand 17mal (in 20,7 %) Veränderungen der verschiedensten Art an den Nieren- und Harnwegen (3mal klumpenförmige Niere, 1mal rechtsseitige Cystenniere, 1mal linksseitige Hydronephrose, 2mal rechtsseitige, 1mal linksseitige Nierenhypoplasie, 5mal Hufeisenniere, 1mal rechtsseitige Ureteratresie, 1mal tiefgelagertes Nierenbecken links, 1mal Kuchenniere, 1mal Aplasie der rechten Niere und des rechten Ureters).

Wepner fand unter 196 Neugeborenen mit Kraniorachischisis oder Spina bifida oder Exencephalocele oder Schizosomie 40mal (in 20,4 %) Nierenfehlbildungen der verschiedensten Art, die ich hier nicht näher aufzählen will.

Auf Grund klinischer Untersuchungen fanden auch Hippe und Hähle eine positive Korrelation zwischen Spina bifida, einem der wichtigsten Zeichen des sogenannten Status dysraphicus und Nierenveränderungen. Sie durchmusterten Röntgenbilder,

die wegen Nierenkrankheiten gemacht waren, auf Spaltbildungen, besonders des 5. Lendenwirbels und des 1. und 2. Kreuzbeinwirbels und auf röntgenologisch erkennbare Abweichungen der Nieren und der Nierenbecken.

Von 1146 Fällen zeigten 412 (36 %) eine Spina bifida occulta. Ein pathologischer Röntgenbefund an den Nieren war unter diesen bei 160 (d. i. in 39 %) vorhanden, unter den übrigen 734 Fällen dagegen nur bei 103 (in 14 %).

Abnorme Häufigkeit der pathologischen Röntgenbefunde an der Niere bedeutet ohne Zweifel abnorme Häufigkeit von Fehl- und Mißbildungen der Niere, so daß aus diesen Untersuchungen zu schließen ist, daß solche Fehlbildungen bei den Trägern einer Spina bifida occulta häufiger vorkommen als bei Personen mit normaler Wirbelsäule.

Andresen hat an unserem Material bei röntgenologischen Untersuchungen sich von einer besonderen Häufung von Spina bifida occulta bei Fehlbildungen der Nieren, der Nierenbecken und der Ureteren nicht überzeugen können, dagegen hat er bei ihnen abnorm häufig Differenzen in der Länge der 12. Rippe und Asymmetrien der Wirbelsäule im Bereich der thorakolumbalen und lumbosakralen Grenze (Übergangswirbel gefunden.

Um diesen Befund eine breitere Basis zu geben, hat er bei 600 Röntgenaufnahmen mit Pyelogrammen die gezählt, bei denen sich eine Fehl- oder Mißbildung an den Nieren oder Nierenbecken oder Ureteren fand und die, bei denen sie fehlten, und hat dann geprüft, wie sich auf diese beiden Gruppen die Fälle verteilten, die eine Spina bifida hatten, die Differenzen der Länge der 12. Rippe zeigten, die Übergangswirbeln oder endlich symmetrische Variationen (6 oder 4 Lendenwirbel) aufwiesen. Die Tabelle XII enthält die erhaltenen Werte.

Tabelle XII

Anzahl	Spina bifida	Rippendifferenzen	Übergangswirbel	Symmetrische Variation
Gesamt 600	136 (22,7%)	60 (10%)	45 (7,5%)	46 (7,7%)
Mißbildungen 178 (29,7%)	39 [40]	34 [18]	27 [13]	12 [14]
Normale Pyelogr. . 422	97 [96]	26 [42]	18 [32]	34 [42]

Erklärung im Text.

In der Tabelle bedeuten die Zahlen mit eckigen Klammern, wie häufig das Vorkommen der entsprechenden Anomalie bei der Zahl der beobachteten Fälle zu erwarten wäre, wenn keine Korrelation zwischen ihnen und den Nierenmißbildungen bestände. Man sieht, daß Spina bifida und symmetrische Variation bei den Fällen mit Fehlbildungen der Niere und Nierenbecken nicht häufiger vorkommen als bei den Fällen ohne solche, wohl aber Rippendifferenzen und Übergangswirbel.

In den der Tabelle zugrunde gelegten Fällen handelt es sich fast nur um Erwachsene und einige wenige Kinder, die ein Alter von über 10 Jahren hatten. Ein ganz anderes Bild erhält man nun aber, wenn man von Neugeborenen mit Nierenmißbildungen ausgeht.

Andresen hat seiner ersten eine zweite, bisher noch nicht veröffentlichte Arbeit folgen lassen. Er ging in dieser von 15 Fällen mit Nierenmißbildungen aus, 10 Erwachsenen (6 mit Cystenniere und 4 mit anderen Nierenmißbildungen) und

5 Neugeborenen (3 mit Cystenniere und 2 mit anderen Nierenmißbildungen). Obwohl die Zahl der Röntgenuntersuchungen auf die Familie bezogen in den von Erwachsenen aus erfaßten Familien eher größer waren als in den von den Neugeborenen aus erfaßten, fand sich doch die Spina bifida in diesen viel häufiger.

Im ganzen fand sich 13mal Spina bifida. Einmal wurde kein Pyelogramm gemacht, so daß über die Niere nichts ausgesagt werden kann, 8mal kam Spina bifida bei normalen, 4mal bei mißbildeten Nieren vor. In den 10 Sippen, deren Probanden Erwachsene waren, fand sich nur einmal eine Spina bifida bei normaler Niere, dagegen fanden sich in den Sippen, in denen Neugeborene Probanden waren, alle übrigen 12, darunter 4 bei Nierenfehlbildungen, und zwar in einer Familie 4, in einer anderen 5, in einer dritten 3. Dieselbe Anlage, die beim Neugeborenen eine Nierenmißbildung macht, bewirkt offenbar — wie das schon nach den Mitteilungen Grubers zu erwarten war — nicht selten auch eine Spina bifida. Aus ihrem Vorkommen bei zahlreichen gesunden Mitgliedern in der Familie der Erkrankten kann man vielleicht schließen, daß dasselbe Gen, das homocygotisch zur Nierenmißbildung führt, heterocygotisch eine Spina bifida bewirkt.

Schrifttum: Andresen: Z. f. menschl. Vererb. u. Konst. L. Bd. 28, S. 41, 1944.
Bremer: Fortschr. Neur. 9, 1937, S. 103.
Brückner: Virch. Arch. 46, 1896, 503.
Busse: Inaug. Dissert. Göttingen 1929.
Deppe: Inaug. Dissert. Göttingen 1935.
Gruber: Zieglers Beiträge z. path. Anatomie. 94, 1934, 458.
Gruber: Z. f. Urolog. 31, 1937, 9.
Hippe u. Hähle: Röntgenpraxis. 9, 1937, 195.
de Lange, Cornelia: J. f. Kinderheilk. 126, 1930.
Lehmann: Z. f. urol. Chir. 33, 1931, 406.
Lelièvre u. Walther: Bull. Soc. Anat. Paris. 6, 94, 34, 1924.
Meckel: zit. Werner: Handb. Erbbiolog. Bd. 4, 2. Teil, S. 824, Berlin 1940.
Mertz u. Smith: ref. Fortschr. Röntgenstr. 39, 1926, 946.
Pol, Johanna: Inaug. Dissert. Göttingen 1938.
Röver: Inaug. Dissert. Göttingen 1936.
Wepner: Inaug. Dissert. Göttingen 1940.

Nierencysten

Bei den Nierencysten handelt es sich meistens um stecknadelkopfgroße Gebilde, die nur in der Rinde, nie im Mark sitzen. Sie sind klinisch ohne Bedeutung und beim Lebenden nicht zu diagnostizieren.

Über ihre familiäre Häufung können nur anatomische Untersuchungen in den Familien Kenntnis geben. Roessle hat in mehreren Sippen ausgesprochene Häufung gefunden und ist der Meinung, daß daraus auf die Mitwirkung erblicher Faktoren bei ihrer Entstehung geschlossen werden könne.

Cystennieren

Bei der Cystenniere ist die Niere in ein Konglemerat von Cysten umgewandelt; sie bekommt dadurch ein weintraubenähnliches Aussehen. Zwischen den einzelnen Cysten befinden sich nur mehr oder weniger schmale Zonen normalen Nierengewebes. Die Cystenniere ist gewöhnlich sehr groß, doch kann sie auch von normaler Größe und sogar klein sein.

Aus klinischen Gründen unterscheidet man die Cystenniere der Neugeborenen von der der Erwachsenen. Jene pflegt während oder kurz nach der Geburt zum Tode zu führen. Für sie interessiert sich neben dem pathologischen Anatomen vor allem der Geburtshelfer, da die abnorm großen Nieren nicht selten ein Geburtshindernis bilden. Eine besondere Gruppe unter ihnen bilden die Fälle mit Dysencephalia splanchnocystica (s. S. 125).

Die Cystenniere der Erwachsenen hat ihren Namen davon, daß sie im Erwachsenenalter Krankheitserscheinungen zu machen pflegt. Sie entsteht aber schon viel früher, möglicherweise im fötalen Leben.

Der Name Cystenniere der Erwachsenen trifft auch aus klinischen Gründen nicht ganz das Richtige, denn die Krankheitssymptome können bei ihr auch schon im jugendlichen Alter auftreten. Sieber hat im Jahre 1905 aus der damals vorliegenden Literatur 32 Patienten mit Cystennieren, die im Alter von 8 bis 19 Jahren standen, zusammengestellt, gegenüber 173 älteren, zumeist im 5. bis 6. Lebensjahrzehnt befindlichen.

Das Vorkommen jugendlicher und älterer Fälle nebeneinander ist klinisch ohne weiteres verständlich. Die Symptome der Krankheit sind sehr verschieden. Die Cystenniere verursacht häufig Steigerung des Blutdrucks und kann dann zu Herzinsuffizienz und Schlaganfall führen, wobei klinisch meistens an essentielle Hypertonie oder Nephrosklerose gedacht wird. Sie kann eine Niereninsuffizienz bedingen, so daß man an Schrumpfniere denkt. Es kann zur Entzündung der Nierenbecken kommen, deren Symptome denen einer gewöhnlichen Pyelitis in allem gleichen können. Auch Nierenkoliken und Nierenblutungen können das Krankheitsbild beherrschen, so daß an Nierensteine oder Nierengeschwulst gedacht wird.

Zu Hypertension und Niereninsuffizienz pflegt es gewöhnlich erst im höheren Alter zu kommen. Pyelitis, Koliken und Blutungen können auch schon bei geringeren Graden der Cystenbildung im jugendlichen Alter auftreten, und die Krankheit wird dann bei pyelographischen Untersuchungen oft diagnostiziert. Die Anwendung gerade dieser Untersuchungsmethode wird dazu führen, daß die Prozentzahl der bereits im jugendlichen Alter diagnostizierten Fälle immer größer werden wird.

Gelegentlich wird die Cystenniere bei in hohem Alter Verstorbenen erst als Nebenbefund vom pathol. Anatomen gefunden. Hier haben die Nierenveränderungen trotz sehr langer Dauer nicht zu Krankheitserscheinungen geführt.

Auf die Bedeutung der Erblichkeit für die Entstehung der Cystenniere hat zuerst Steiner im Jahre 1899 nachdrücklich hingewiesen, nachdem andere Autoren gelegentlich familiäres Vorkommen erwähnt hatten. Zusammenstellungen zahlreicher familiär gehäufter Fälle brachten u. a. Adrian (1913), O. Maier (1924), Cairns (1925), Marquardt (1934, 1936), Büttner (1936), Weitz (1936 in der 1. Auflage dieses Buches) und Werner (1940). Die Wernersche Zusammenstellung, die besonders gründlich ist, umfaßt 109 Familien mit 350 Kranken.

Ich lege diese der folgenden Besprechung zugrunde.

Die Tabelle XIII gibt Auskunft über die Zahl der von Werner erfaßten Familien der kranken Mitglieder und der Generationen, in denen Kranke beobachtet wurden. Eingereiht sind dabei nur die als absolut sicher anzusehenden Fälle. Werner macht auch noch Angaben über unsichere Fälle. Ich vernachlässige sie, weil ihre Hinzufügung das Gesamtbild nicht ändern würde.

Tabelle XIII

Generationen	Anzahl der Familien	Anzahl der kranken Mitglieder
Eine	40	102
Zwei	41	122
Drei	8	57
Vier	3	31
Unbestimmt	17	38

Familiäres Vorkommen von Cystennieren

Bei den Familien mit Fällen in nur einer Generation handelt es sich meist um Vorkommen bei 2, seltener 3, 4 und mehr Geschwistern, gelegentlich auch um das Vorkommen bei Vettern oder Basen. Dabei lagen in 24 Fällen Cystennieren der Erwachsenen, in 16 der Neugeborenen vor.

In den Familien mit Fällen in 2 Generationen waren vorwiegend ein Elter und 1 oder mehrere (bis zu 7) Kinder erkrankt, vereinzelt auch Onkel oder Tanten und Neffen bzw. Nichten. Von den Sippen, in denen Kranke in 3 Generationen beobachtet sind, ist die von Cairns in Abb. 28 dargestellt. Wenn hier die drei jüngeren Erkrankten der 2. Generation unter 16 Kindern nur 2 Kranke haben, so kommt das vermutlich daher, daß die Kinder zum großen Teil noch nicht das Alter erreicht haben, in der die Krankheit Erscheinungen macht oder diagnostizierbar wird.

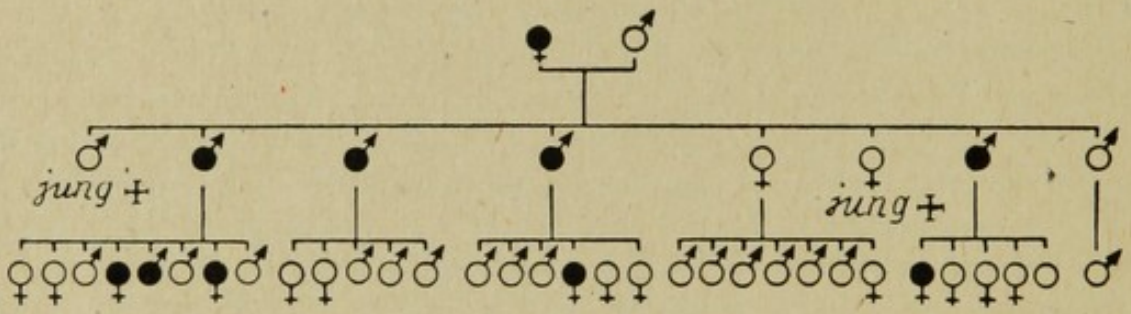


Abb. 28: Cystennieren (nach Cairns)

Über 3 Generationen erstreckt sich auch die Sippentafel, die Bull 1910 aufgestellt hat, und die Paus 1914 und Roscher 1933 ergänzt haben, und Sippentafeln von Cumming aus dem Jahre 1928 und von Shapiro aus dem Jahre 1929.

Je eine Sippentafel über 4 Generationen haben Crawford 1923 und Fuller 1928/29 aufgestellt. 7 besonders große Sippen sind im Wernerschen Handbuchbeitrag abgebildet.

Mehrmals ist Überspringen einer Generation beobachtet worden.

Einige Autoren sind in allen Fällen, die sie zur Beobachtung bekamen, dem Auftreten des Leidens in den Familien nachgegangen.

Cumming fand bei 31 Fällen 11mal familiäres Auftreten und konnte es 6mal ausschließen, während bei den übrigen 14 Fällen keine sichere Entscheidung möglich war, Oppenheimer fand unter 30 Fällen 8mal familiäres Auftreten, Eydt unter 11 Fällen sicher 2mal, wahrscheinlich 3mal.

In den Familien von 6 unausgelesenen Fällen von Cystennieren der Erwachsenen unseres Materials hat Andresen genaue Erhebungen und pyelographische Untersuchungen gemacht. In 4 Familien war mehrmaliges Vorkommen der Krankheit festzustellen:

1. Proband mit beiderseitiger Cystenniere hat Tochter und Schwester mit beiderseitiger Cystenniere, eine andere Tochter ist gesund, ebenso ein Sohn der kranken Schwester. Eine Schwester, die an einer Nierenkrankheit gestorben ist, hat 5 Kinder, von denen 3 untersucht werden konnten. Bei einer besteht beiderseitige Cystenniere.
2. Mann mit doppelseitiger Cystenniere gibt an, über die Todesursache seiner Eltern und seiner einzigen Schwester nichts zu wissen. Es läßt sich aber feststellen, daß bei der Schwester autoptisch eine doppelseitige Cystenniere gefunden wurde.
3. Bei einem Mann, der klinisch die Symptome einer Cystopyelitis bot, wurde röntgenologisch eine linksseitige Cystenniere gefunden. Bei seiner Mutter war 1936 eine Hydronephrosis permagna rechts mit Ventilstein festgestellt worden. Die Untersuchung jetzt bei der fast 80jährigen Frau ergab einen mannskopfgroßen harten nicht fluktuierenden Tumor mit pflaumengroßen Steinschatten in Höhe des Promonturiums. Jetzige Diagnose Cystenniere mit Nierenstein und Hydronephrose.
4. Probandin hat doppelseitige Cystenniere mit Verdoppelung des Nierenbeckens. Die Schwester hat Hydronephrose und Cystenniere rechts, ein Bruder hat beiderseits Cystenniere. Ein weiterer Bruder konnte nicht untersucht werden. Eine Tochter der Probandin hat Nierenbeckendoppelung rechts und links Cystenniere. Eine Tochter der kranken Schwester hat linksseitige Nierenbeckendoppelung, ebenso eine Tochter des nicht untersuchten Bruders. Eine Tochter des kranken Bruders hat angedeutete Zweiteilung des Nierenbeckens.

   Diesen 4 Fällen mit mehrmaligem Vorkommen der Krankheit in der Familie stehen 2 isolierte gegenüber.
5. Männlicher Proband mit doppelseitiger Cystenniere. Drei Töchter, ein Sohn, eine Schwester und ein Sohn der Schwester und zwei Enkelkinder hatten gesunde Nieren.
6. Männlicher Proband mit doppelseitiger Cystenniere. Eine Schwester, ein Bruder, Mutter, Schwester und ihr Sohn, sowie ein Bruder des verstorbenen Vaters des Probanden haben normalen Nierenbefund.

Bei Zwillingen sind Cystennieren nach Werner bisher 8mal beobachtet worden. Bei zwei Pärchenzwillingen und bei einem Fall eineiiger Doppelbildungen bestand Diskordanz, doch ist diese durch Einengung des Entwicklungsfeldes zu erklären (s. S. 125).

In den vier übrigen Fällen, bei denen zum Teil die Eiigkeit nicht geklärt war, bestand Konkordanz.

Diese Befunde, die allerdings einer Bestätigung an größerem Material bedürfen, und das in der Regel doppelseitige Vorkommen der Mißbildung sprechen, wie die Ergebnisse der Familienforschng zeigen, für Erblichkeit.

Ich habe im Jahre 1934 zuerst die Vermutung ausgesprochen, daß die Cystenniere der Neugeborenen sich wahrscheinlich rezessiv und die der Erwachsenen dominant vererbe. Marquardt und andere Autoren sind dieser Ansicht beigetreten.

Auf rezessiven Erbgang der Zystenniere der Neugeborenen habe ich aus dem Nebeneinandervorkommen von isolierten und geschwisterlichen Fällen geschlossen. Eine Häufung von Verwandtenehen bei den Eltern der Befallenen konnte allerdings nicht festgestellt werden (nur von Theilhaber ist Cystenniere bei einem aus einer Ehe zwischen Onkel und Nichte stammenden Kind beschrieben worden). Aber das

mag daran liegen, daß die Fälle meist vom pathologischen Anatomen beschrieben werden, die seltener als der Kliniker Gelegenheit zu Erhebungen in der Familie haben.

Um die Frage des Erbgangs der Cystenniere der Neugeborenen zu klären, hat mein früherer Mitarbeiter Andresen in den Familien dreier Fälle genauere Untersuchungen (speziell Pyelogramme) gemacht. Die Probanden stammten aus dem Material des pathologisch-anatomischen Instituts des U. K. Eppendorf.

1. Weiblicher Proband Partner eines Zwillingspaars, über dessen Eiigkeit nichts bekannt war. Pathologisch-anatomisch fand sich eine hypoplastische Cystenniere rechts. Bei den untersuchten Eltern, drei Brüdern und einer Schwester zeigten die Nieren nichts Abweichendes. Der Vater und die Geschwister hatten Spina bifida, der älteste Bruder sogar am 5. Lenden- und 1. Sacralwirbel (Proband selbst war darauf nicht untersucht worden).
2. Bei einer mazerierten Totgeburt bestand eine Cystenniere rechts. Beide Eltern und die Schwestern hatten normale Nieren. Die Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule sind auf Spina bifida nicht nachgesehen worden. Sie sind verbrannt, und es läßt sich deshalb nicht nachholen.
3. Der Proband hatte eine hochgradige Balkenharnblase, bei Erweiterung der Pars prostatica der Harnröhre und Stenose unterhalb des Colliculus und starke Erweiterung und Schlängelung beider Harnleiter. Große Cystenniere links, kleine rechts. Auf Spina bifida wurde pathologisch-anatomisch nicht untersucht. Beide Eltern hatten normale Nieren und der Vater eine asymmetrische Mißbildung der Wirbelsäule. Bei einer 7jährigen Schwester konnten die Nieren nicht untersucht werden. Es bestand aber ein Wirbelbogenspalt und ein Riesenwuchs des lateralen und medialen Teils des linken Vorfußes mit Syn- und Polydaktylie. Die Tochter aus einer früheren Ehe der Mutter hatte eine Nierenbeckendoppelung links und eine Nierenbeckenspaltung rechts, sowie eine Spaltung zweier Wirbelbögen. Bei einer Schwester des Vaters und ihren vier Töchtern waren die Wirbelsäule und die Nieren normal. Auch ein Bruder des Vaters bot nichts Abweichendes. Aber seine Tochter hatte eine Kuchenniere, eine Spaltung zweier Wirbelkörper und eine Asymmetrie der Wirbelsäule (lumbosacraler Übergangswirbel).

Diese Befunde bestätigen die Annahme des rezessiven Erbganges der angeborenen Cystenniere. In allen drei Fällen sind die Eltern gesund, im letzten Fall beide Eltern mit Nierenabweichungen und Spina bifida belastet.

Daß bei der Cystenniere der Erwachsenen häufig dominanter Erbgang vorkommt, ist bekannt, das zeigt auch ein Blick auf Abb. 28 und zahlreiche andere Sippentafeln (s. die Arbeit von Werner).

Die erwähnten Untersuchungen Andresens machen es sogar wahrscheinlich, daß die Mehrzahl diesem Erbgang folgt. Bei 4 von den 6 untersuchten Fällen sprechen die erhaltenen Ergebnisse durchaus dafür. Bei den beiden letzten (s. S. 131) ist dieser Erbgang nicht wahrscheinlich, kann aber auch nicht ausgeschlossen werden, da in beiden Fällen nur ein Elter untersucht werden konnte.

Entweder wird man annehmen müssen, daß es außer dominanten auch rezessive Erbanlagen der Cystenniere der Erwachsenen gibt, oder daß heterozygete Träger der Anlage zwar erkranken können, aber nicht müssen, die Anlage also entwicklungslabil ist.

Auf die wichtige Tatsache, daß in der Verwandtschaft der Neugeborenen mit Cystennieren Spina bifida häufig vorkommt, ist auf S. 128 eingegangen.

Anomalien der Nierenlage; Hufeisenniere; Mißbildungen der Nierenbecken und Harnleiter (spez. Doppelung und Hydronephrose)

Familiär gehäufte Mißbildungen der Nierenbecken und der Harnleiter sind in letzter Zeit häufiger beschrieben worden.

Monticelli stellte bei 6jährigen Zwillingsschwestern, die dauerndes Harnträufeln hatten, konkordant einen überzähligen in die Vulva führenden Ureter fest. Die Mutter hatte ebenfalls an Harnträufeln gelitten.

Zvetkow stellte bei einem 8jährigen Mädchen ebenfalls einen überzähligen in die Vulva mündenden Ureter fest. Die Mutter hatte, ohne Beschwerden zu haben, eine Verdoppelung der Nierenbecken und oberen Ureteren rechts. Ritter und Steinlin (s. Dissertation Steinlin) fanden in 5 Sippen Häufung verschiedener Mißbildungen. Es kamen vor: Einfache Nierenbeckenerweiterungen, Spaltung des Nierenbeckens, Doppelung eines Teils oder der ganzen Ureteren, abnormer Abgang von Gefäßen, die zur Abknickung der Ureteren führten, Erweiterung und Schlängelung von Ureteren, Wandernieren.

Über ausgedehnte Sippenuntersuchungen an unausgelesenem Material hat mein früherer Mitarbeiter Andresen berichtet. Bei diesen und später vorgenommenen, bisher nicht veröffentlichten Untersuchungen ging er von 24 Probanden aus, und zwar von 11 Doppelungen, 4 Hufeisennieren, 6 angeborenen Hydronephrosen, einer Nierendystopie und 2 Aplasien. 125 Verwandte dieser Fälle wurden von ihm pyelographisch untersucht. Von einigen anderen lagen pyelographische Befunde anderer Krankenhäuser und Sektionsprotokolle vor.

In 4 von den 11 Sippen mit Doppelung, und zwar in Familien, in denen nur 2, 3, 2 und 4 Personen außer dem Probanden untersucht werden konnten, fanden sich keine weiteren Anomalien.

In den übrigen 7 zeigte sich unverkennbar, daß die Anomalie erblich war, doch war ihre Ausprägung und ihr Sitz nicht immer gleich. So hatte ein Mann, der eine linksseitige Nierenbecken- und Harnleiterdoppelung hatte, eine Tochter mit beiderseitigen Nierenbecken- und Harnleiterdoppelungen, eine Tochter mit rechtsseitiger Nierenbecken- und Harnleiterdoppelung und linksseitiger Nierenbeckendoppelung und eine Tochter mit linksseitiger Nierenbecken- und Harnleiterdoppelung, während ein viertes Kind normal war.

In den untersuchten Sippen fanden sich öfter große, plumpe Nierenbecken, die wir als ein Mikrosymptom der Doppelung ansehen möchten.

In einer Sippe ließen sich Veränderungen in drei Generationen nachweisen. Einmal hatten Vetter und Base eine Doppelung, während die Nieren der Eltern normal waren.

Bei weiblichen EZ, die nicht zu den untersuchten Sippen gehörten, fand Andresen linksseitige Nierenbecken- und Harnleiterdoppelung diskordant. Diese Beobachtung und die häufige Einseitigkeit der Abweichung weisen auf Entwicklungslabilität der Anlage hin.

Gewöhnlich ist dominanter Erbgang unverkennbar. Scheinbare Ausnahmen (wie in dem erwähnten Fall bei Base und Vetter) dürften ebenfalls durch Entwicklungslabilität zu erklären sein.

In den Familien mit Doppelungen zeigten sich außer abnorm weiten Nierenbecken schleifenförmig verlaufende Ureteren, rechtwinklig und hochabgehende Ureteren, Ureterenerweiterungen, tiefstehende Nieren.

Nur in einer von den vier Sippen, deren Probanden Hufeisennieren hatten, fanden sich keine weiteren Anomalien. Hier konnten aber nur Tochter und Sohn des Probanden untersucht werden. In den übrigen drei Sippen wurde keine weitere Hufeisenniere beobachtet, wohl aber Hydronephrosen und Doppelungen.

Eine Hufeisenniere wurde dagegen als Sekundärfall in einer Familie gefunden, in der die Schwester Probandin war und eine ausgesprochene Dystopie hatte. Da Dystopie einer Niere eine Vorbedingung für das Entstehen einer Hufeisenniere sein kann, ist das Nebeneinandervorkommen dieser beiden Anomalien wohl erklärlich.

In den 6 Sippen mit Hydronephosen der Probanden wurde einmal bei Vater und Schwester des Probanden nichts Anormales gefunden. Zweimal fand sich die gleiche Anomalie in der Familie, einmal bei Mutter und Tochter (bei beiden auf der rechten Seite), einmal bei Nichte und Tante (Müttersschwester), während die Mutter gesund war. An anderen Anomalien fanden sich in den Familien der Träger von Hydronephrosen Doppelungen, dystopische bzw. Wandernieren, Ureterenschlängelung, Nierenlappung, knickartiger Abgang der Ureteren.

In den Familien der Probanden mit einseitiger Nierenaplasie wurde einmal an den Nieren der Verwandten nichts Abnormes gefunden, das andere Mal kleine, nicht sehr charakteristische Ureterenschleifen.

Wie sich aus Andresens Untersuchungen ergibt, spielen bei den Anomalien der Nierenlage, bei der Hufeisenniere, den Doppelungen des Nierenbeckens und der Ureteren abnorme Erbanlagen eine sehr wichtige Rolle. Die Anomalie des Probanden pflegt in der Familie auch bei anderen in derselben Form aufzutreten. Nicht selten kommen aber auch verschiedene Anomalien in einer Familie nebeneinander vor. Ein und dasselbe Gen kann offenbar verschiedene Mißbildungen machen.

Dafür spricht auch, daß Andresen einmal an den Nieren der gleichen Person verschiedene Fehlbildungen fand. Links handelte es sich um eine Doppelung des Nierenbeckens und des Ureters im oberen Abschnitt. Rechts war die Niere verkantet, sank im Stehen bis über den Beckenkamm herab und die Ureteren zeigten dementsprechend eine starke Schlängelung.

Gene, die Mißbildungen der Nieren bedingen, scheinen an den zwölften Rippen und den thoracolumbalen und lumbosakralen Grenzen der Wirbelsäule Asymmetrien verursachen zu können.

Schrifttum zu Nierenmißbildungen:

Andresen: Z. f. menschl. Vererb. u. Konst. L. 28, 41, 1944.
Bremer: D. Z. f. Nervenheilk. Bd. 95, S. 1, 1926.
Brückner: Virch. Arch. 46, 1896, 503.
Busse: Inaug. Dissert. Göttingen 1938.
Deppe: Inaug. Dissert. Göttingen 1935.
Gruber: Zieglers Beiträge d. path. Anatomie. 94, 458, 1934 (dort weit. Literatur).
Gruber: Z. f. Urol. 31. 1937, 9.
Hippe u. Hähle: Röntgenpraxis. 9, 1937, 195.
de Lange, Cornelia: Z. f. Kinderheilk. 126, 1930.
Lehmann: Z. urol. Chir. 33, 1931, 406.
Lelièvre u. Walther: Bull. Soc. Anat. Paris VI. 94, 34, 1924.
Meckel: zit. Werner: Handb. d. Erbbiol. Bd. IV, 2.
Mertz u. Smith: ref. Fortschr. Röntgenstr. 39, 1926, 946.
Pol, Johanna: Inaug. Dissert. Göttingen 1938.
Röver: Inaug. Dissert. Göttingen 1936.
Wepner: Inaug. Dissert. Göttingen 1940.

Schrifttum zu Cystenniere:

Adrian: Fol. urol. (Lpz.). 8, 165, 219, 1913/14.
Büttner: Erg. d. i. Med. 50, 203, 1936.
Bull: Norsk. Mag. Laegevidensk. 71, 808, 1910.
Cairns: The quaterl. journ. of med. Bd. 18, 1924/25, 359.
Crawford: Surg. etc. 36, 185, 1923.
Cumming: J. of urol. 19, 146, 1928.
Eydt: Inaug. Dissert. Leipzig 1936.

Fuller: Quart. J. med. 22, 567, 1928/29.
Maier, O.: Arch. klin. Chir. 123, 226, 1924.
Marquardt: Inaug. Dissert. Tübingen 1934. Erbarzt. 3, 69, 1936.
Oppenheimer: Ann. Surg. 100, 1136, 1934.
Roscher: Acta chir. scand. (Stockholm). 70, 493, 1933.
Shapiro: J. of urol. 21, 308, 1929.
Sieber: Dt. Z. Chir. 79, 406, 1905.
Steiner: Dtsch. med. Wo. 1899, I., 667.
Theilhaber: Man. Schr. Geburtsh. 9, 496, 1933.
Werner: Handb. d. Erbb. d. Menschen. Bd. IV, 2, S. 824 (dort weitere Literatur).

Schrifttum zu Abweichungen der Nierenlage usw.:
Andresen: Z. f. menschl. Vererb. u. Konst. L. Bd. 28, 41.
Monticelli: Ref. Z. Urol. 26, 1932, 878.
Steinlin: Inaug. Dissert. Zürich 1936.
Zvetkow: Z. org. Chir. 66, 246, 1934.

Doppelseitige hämatogene Nierenkrankheiten

(Brightsche Nierenkrankheit)

Die hauptsächlichsten Zeichen der von Bright im Jahre 1827 beschriebenen Krankheit sind Blut- und Eiweißausscheidung im Urin, Wassersucht, Blutdrucksteigerung und urämische Zustände bei hinzukommender Niereninsuffizienz. Als Folge der Hypertension kann es auch zu Herzinsuffizienz oder Schlaganfall kommen.

Von den genannten Symptomen ist nicht jedes in jedem Fall vorhanden, was seine Erklärung zum Teil darin findet, daß die Brightsche Krankheit nicht einheitlich ist, sondern mehrere Krankheiten mit verschiedener Symptomatologie umfaßt. Nach Volhard-Fahr trennen wir sie in die Glomerulonephritis, Nephrose und Nephrosklerose, und unterscheiden bei den Glomerulonephritiden einerseits eine akute, subakute und chronische und andererseits eine herdförmige und eine diffuse und bei den Nephrosklerosen eine benigne und eine maligne Form.

Für die Glomerulonephritiden ist die Blutausscheidung im Urin besonders charakteristisch, für die Nephrose die Wassersucht, für die Nephrosklerose die Blutdrucksteigerung; diese findet sich auch bei der diffusen Form der Glomerulonephritis.

Die chronische Form der Glomerulonephritis und die maligne Nephrosklerose, die auch als genuine Schrumpfniere bezeichnet wird, pflegen zu Niereninsuffizienz zu führen.

Glomerulonephritis

Die Glomerulonephritis (Nierenentzündung im engeren Sinne) ist gewöhnlich die Folge von Streptokokkeninfektionen. Besonders häufig entsteht sie nach Angina und im besonderen nach Scharlach. Kälteschäden begünstigen ihr Auftreten. Da bei der Entstehung von Angina und Scharlach erbliche Anlagen mitwirken (s. S. 35 und 280 und S. 15), werden diese auch bei der von diesen Krankheiten abhängigen Glomerulonephritis mitspielen.

Ein Blick auf die Abb. 1 bestätigt das. Die Erkrankung von 3 Geschwistern an Nierenentzündung in der 2. Generation ist zum Teil die Folge von Anginen, an deren Entstehung die Erblichkeit beteiligt ist.

Aber auch äußere Einflüsse spielen bei der Entstehung der Krankheit eine große Rolle. Während der beiden letzten Kriege erkrankten an „Schützengrabennephritis"

sehr viele Soldaten, die ohne Zweifel gesund geblieben wären, wenn sie nicht ins Feld gekommen wären.

Dementsprechend wird bei EZ die Krankheit meist diskordant gefunden. Werner berichtet in seinem 1940 erschienenen Handbuchbeitrag, daß bisher 28 EZ und 25 ZZ mit Nephritis beschrieben worden seien, die mit einer Ausnahme sämtlich diskordant waren. Es handelte sich bei der Ausnahme um von Galton beschriebene, in Regierungsstellen tätige eineiige Zwillingsbrüder, die beide an Brightscher Krankheit litten und im Abstand von 7 Monaten daran starben. Doch ist es möglich, daß es sich hier gar nicht um eine Glomerulonephritis, sondern um eine genuine Schrumpfniere (maligne Nephrosklerose) gehandelt hat.

Von den erwähnten 28 EZ stammen 20 aus unserem Material (11 Paare von Camerer u. Schleicher und 9 von Jentsch). Hinzu kommen aus unserem Hamburger Material noch 10 EZ, 7 ZZ und 4 PZ, die Thiessen gesammelt hat. Von den EZ waren 2 konkordant, von den ZZ keins und von den PZ eins.

Bei den beiden konkordanten EZ handelte es sich in einem Fall um eine Scharlachnephritis, in dem anderen um eine Nephritis nach Angina während einer angeblich sehr bösartigen Epidemie, in der viele Nierenentzündungen vorgekommen seien. Bei den konkordanten PZ handelte es sich um Scharlachnephritis.

Insgesamt beträgt die Zahl der mitgeteilten EZ-Paare bisher also 38, darunter 3 konkordante, wenn man den Galtonschen Fall mitrechnet, oder 37, darunter 2 konkordante, wenn man ihn nicht mitzählt.

Demgegenüber war unter 36 nicht erbgleichen Zwillingspaaren nur ein konkordantes. Der Unterschied ist nicht statistisch gesichert.

Für die Mitwirkung erblicher Anlagen bei der Entstehung der Glomerulonephritis spricht im übrigen:

1. daß gelegentlich eine Reihe von Geschwistern eine Nephritis infolge von Infektionen bekommt, nach denen sie nur selten aufzutreten pflegt,
2. daß unter sonst gleichen Bedingungen die Glomerulonephritis nach Scharlach in manchen Geschwisterreihen häufiger und in anderen seltener auftritt, als nach der Häufigkeit des Auftretens dieser Komplikation zu erwarten wäre,
3. daß in manchen Familien eine starke Häufung von Glomerulonephritis vorkommt.

Ad 1. Eichhorst beobachtete bei vier Schwestern einen Impetigo. Die eine bekam danach eine Uraemie, die im Beginn der zweiten Woche zum Tode führte, die zweite Schwester bekam eine schwere hämorrhagische Nephritis, die dritte eine leichte Albuminurie, die vierte blieb nierengesund. Der Impetigo war durchaus nicht schwer. Eine familiäre Nierenanfälligkeit der Nieren hat Eichhorst auch daraus geschlossen, daß bei der leicht erkrankten Schwester später nach Rachendiphterie wieder eine mehrere Wochen anhaltende Albuminurie auftrat.

Thomsen hat eine Familie beschrieben, in der vier Mitglieder nach Influenza eine Nephritis bekamen. Der im Sommer erkrankte Vater blieb nierengesund, vier im Herbst erkrankte Kinder von 11, 13, 9 und 4 Jahren bekamen eine Nephritis.

Ochsenius sah bei drei Geschwistern nach Varizellen eine Nephritis von 1 bis 2 Monate Dauer.

Ad 2. Es ist öfter beschrieben worden, daß die Nephritis nach Scharlach in manchen Geschwisterschaften besonders häufig vorkommt, u. a. von Tuch,

Spieler, Matthies, Bode. Die Ergebnisse der drei zuletzt genannten Autoren, die ein großes Material auf Scharlachableitungen beobachtet haben, sind in der Tabelle XIV gebracht.

Tabelle XIV

	Spieler	Mathies	Bode
○○	42 (38)	114 (104)	123 (105)
○●	17 (26)	28 (48)	97 (133)
●●	9 (4)	15 (5)	62 (44)
○○○	5 (4)	24 (19)	26 (18)
○○●	3 (4)	7 (15)	12 (25)
○●●	1 (2)	4 (4)	12 (11)
●●●	1 (0)	3 (0)	6 (2)
○○○○	2	6	7
○○○●		2	5
○○●●	1	2	3
○●●●	3	2	1
●●●●		2	0
○○○○○		2	1
○○○●●		0	2
○○●●●		0	1
○○○○○○		2	0
○○○●●●		1	1
○○○○○○○		1	0
○○○●●●●●		0	1

Die nebeneinandergesetzten Kreise geben die Zahl der wegen Scharlach aufgenommenen Geschwister an. Ein schwarzer Kreis bedeutet komplizierende Nierenentzündung, die dahinterstehenden Zahlen bedeuten die Häufigkeit der von den entsprechenden Autoren gemachten Erfahrungen. Die eingeklammerten Zahlen geben an, wie oft bei der in allen Geschwisterschaften gleicher Größe vorhandenen Nephritishäufigkeit das Vorkommen der Nephritis erwartet werden müßte, wenn nur der Zufall wirksam wäre.

Die Berechnungen sind von Hanfried Lenz nach der Formel

$$wp = \binom{n}{p} a^n (1-a)^{n-p}$$

ausgeführt worden. Es bedeutet a (100 a%) die Häufigkeit des Auftretens von Nephritis bei scharlachkranken Personen. Dann ist wp die Wahrscheinlichkeit dafür, daß von an Scharlach erkrankten Geschwistern p auch an Nephritis erkranken.

Aus dem Vergleich der nicht eingeklammerten und der eingeklammerten Zahlen der Tabelle ergibt sich, daß die Zahlen der Geschwisterschaften, in denen alle Geschwister gesund blieben und in denen alle erkrankten, stets größer waren als man bei Zufall hätte erwarten sollen, woraus zu schließen ist, daß manche Geschwisterschaften eine vermehrte und manche eine verminderte Neigung zu Nephritis hatten.

Mathies macht sich selbst den Einwand, daß die Häufung der Nephritis in gewissen Geschwisterschaften sich vielleicht durch eine besondere Qualität des Scharlachvirus erklären lasse. In diesem Falle müßten sich Unterschiede der Nephritishäufigkeit bei den Kranken zeigen, die verschiedenen Epidemien entstammen. Sie fehlten aber.

Spätere Untersuchungen ergaben ähnliche Resultate. Meyer u. Burghard beobachteten unter 632 scharlachkranken Kindern 28 mit komplizierender Nephritis, die 1mal bei 5, 1mal bei 4 und 3mal bei je 2 Geschwistern vorkam.

Ad 3. Schon die ältere Literatur berichtet über eine Reihe von Familien mit starker Häufung von „Nierenentzündung". Es kann jetzt allerdings nicht immer mehr gesagt werden, was hinter diesen Nierenentzündungen gesteckt hat und ob es sich um chronische Glomerulonephritiden oder Nephrosklerosen gehandelt hat. Auf S. 82 ist eine Sippe von Pel wiedergegeben, von der wir das letztere annehmen möchten. Auch von einer Sippe von Samelsohn gilt das.

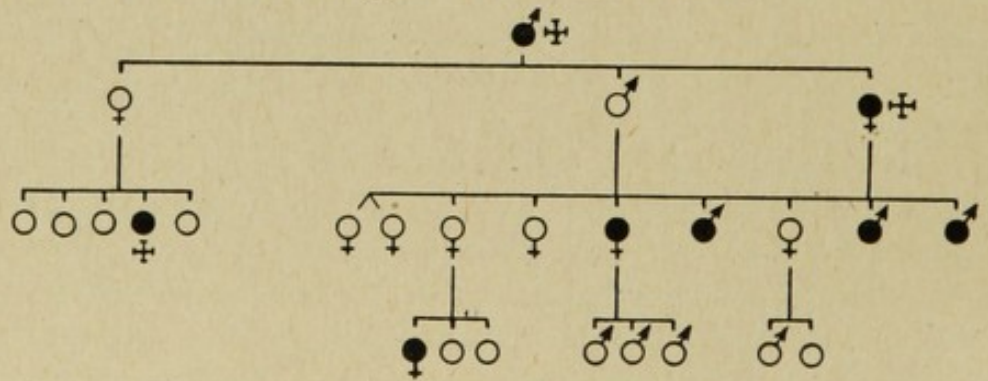
In anderen Fällen ist aber an der Diagnose Glomurulonephritis nach dem Urinbefund (reichliche Beimengung von Blut) und dem jugendlichen Alter der Befallenen nicht zu zweifeln.

Über die ältere Literatur enthält Pels Arbeit wertvolle Angaben. Neuere Beobachtungen sind in Volhards Nierenbuch und in der 1. Auflage dieses Buches (1936) aufgezählt. Eine besonders gründliche Zusammenstellung der Literaturergebnisse bis 1940 bringt Werner im Handbuch der Erbbiologie des Menschen in 3 großen Tabellen.

Danach wurde das Vorkommen von gewöhnlicher Nephritis und sekundärer Schrumpfniere bei mehreren Geschwistern von 9 Autoren in 12 Familien, in 2 Generationen von 9 Autoren in 10 Familien, in 3 Generationen von 9 Autoren in 9 Familien mitgeteilt. Dabei betrug die Zahl der Kranken in den zuletzt genannten Familien 15, 14, 13, 11, 8, 7, 6, 5, 3.

Unter diesen Fällen sind die Scharlachnephritiden bei Geschwistern nicht mitgezählt. Sie sind auf S. 137 erwähnt.

Ich habe darauf hingewiesen, daß man in dem einen oder anderen Fall der Wernerschen Tabelle an der Diagnose Glomerulonephritis zweifeln kann, daß es sich einmal möglicherweise um Cystenniere, zweimal um die später zu behandelnde hypogenetische Nephritis, einmal wahrscheinlich um Nephrosklerose gehandelt hat. Die Wernersche Zusammenstellung bleibt trotzdem wertvoll.



Die mit † Bezeichneten sind an der Erkrankung gestorben. Die jüngste Generation ist im jugendlichen Alter

Abb. 29: Gehäufte Nephritiden (nach Weitz)

Eine von mir veröffentlichte Sippentafel, deren Kenntnis ich einem meiner früheren Assistenten und Angehörigen der befallenen Familie verdanke, gibt die Abb. 29 wieder.

Besonders eindrucksvoll ist eine Sippentafel, die von Guthrie aufgestellt, später von Hurst bearbeitet und endlich von Alport vervollständigt ist. Immer wieder waren neue Erkrankte hinzugekommen (s. Abb. 30). Im Vordergrund des klinischen Bildes standen für Guthrie unter influenzaähnlichen Symptomen paroxysmal auftretende Blutungen, die ihn von Hämaturie, nicht von Nephritis sprechen ließen. Hurst dagegen fand bei späteren Untersuchungen die typischen Zeichen einer chronischen Nephritis (hohen Blutdruck, charakteristischen Urinbefund, niedriges spezifisches Gewicht des Urins). Der Tod erfolgte an Uraemie.

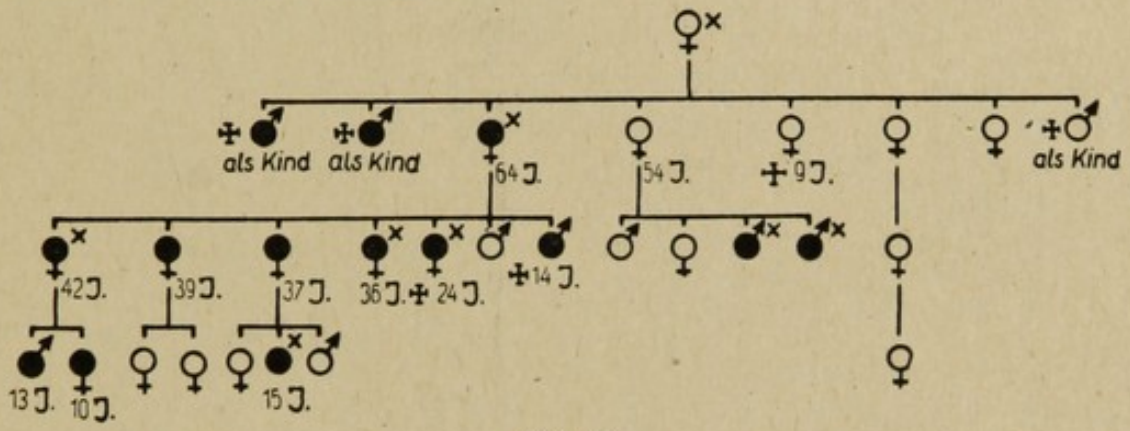


Abb. 30

Mehrmals ist das Vorkommen von chronischer Nierenentzündung bei Mutter und Kind beobachtet worden, und zwar bei den Kindern in so jugendlichem Alter, daß die Krankheit angeboren oder kurz nach der Geburt erworben sein mußte. Werner bringt in einer Tabelle 5 solcher Familien, wozu noch eine von Kidd beschriebene kommt.

Einige Autoren haben in dem frühen Auftreten der Krankheit einen besonders überzeugenden Beweis für erbliche Bedingtheit sehen wollen. Einen solchen Fall hat z. B. Hellendahl mitgeteilt: Eine Frau, in deren Verwandtschaft wahrscheinlich Nephritis vorgekommen war, Mutter von 6 nierengesunden Kindern, hatte noch 2 Kinder geboren, nachdem sie an einer chronischen Nephritis erkrankt war. Das ältere war mit 2 Jahren, das jüngere mit einem halben Jahr gestorben. Die Sektion ergab bei beiden starke Nierenschrumpfung. Mit großer Wahrscheinlichkeit hat es sich hier in Wirklichkeit nicht um eine Erbkrankheit gehandelt, sondern um eine Schädigung der foetalen Nieren durch die im mütterlichen Organismus kreisenden Gifte. Für die Richtigkeit dieser Annahme spricht, daß nach Volhard Kinder von Müttern, die an chronischer Nephritis leiden oder eine Eklampsie hatten, nach der Geburt manchmal in erheblicher Menge Eiweiß und Cylinder im Urin haben.

Die Möglichkeit, daß eine angeborene oder im frühesten Alter erworbene Nephritis bei dem Kind einer kranken Mutter erblich bedingt sein kann, soll aber nicht abgestritten werden. Bei einer erblichen Nierenhypogenese (s. später) würde ein solches Vorkommen durchaus erwartet werden können.

Andererseits kann eine kindliche Nephritis auch ohne Erkrankung der Mutter erblich bedingt sein, wie ich es z. B. für einen Fall von Frölich annehmen möchte:

Vater und Mutter waren gesund; bei 2 von 3 Kindern wurden im Alter von einigen Wochen resp. Monaten eine Nephritis festgestellt. Der Tod erfolgte beim älteren mit 11, beim jüngeren mit 15 Monaten. Die beim letzteren vorgenommene Sektion ergab eine chronische Nephritis mit typischer Schrumpfniere. Ein Bruder der Mutter war an chronischer Nephritis gestorben.

Schrifttum: Alport: Brit. med. J. 3454, 504, 1927.
Bode: Jahrb. f. Kinderheilk. 79, S. 438.
Camerer u. Schleicher: Erbarzt. 1935, Nr. 5, 75.
Eichhorst: D. Arch. f. klin. Med. Bd. 118, S. 462.
Frölich: ref. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 64.
Galton: übersetzt von Schleicher u. Schiller: Erbarzt. 1935, S. 132.
Guthrie: s. Alport.
Hellendahl: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 22, 1897.
Hurst: zit. bei Alport.
Jentsch: Inaug. Dissert. Hamburg 1936.
Mathies: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 78, S. 116.
Meyer u. Burghard: Mschr. Kinderheilk. 30, 313, 1925.
Ochenius: zit. Kongresszentralbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 59, S. 90.
Pel: Z. f. klin. Med. Bd. 39, 1899, S. 127.
Spieler: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 64, S. 57.
Thiessen: unveröffentlichte Arbeit.
Thomsen: Lancet. 1920, I., 481.
Tuch: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 28, S. 74.
Weitz: Erg. d. ges. Med. Bd. 5, S. 468.
Weitz: Fortschr. d. Erbpathol. 6, 115, 1942.

Hypogenetische Nephritis

Babes, der den Begriff der hypogenetischen Nephritis geschaffen hat, beobachtete öfters, daß bei jüngeren Menschen, die an Niereninsuffizienz gestorben waren, sich neben den Zeichen der chronischen Nephritis Fehlbildungen der Nieren und Harnwege fanden, die offenbar angeboren waren. Er sah tiefgelagerte, sehr kleine, immer ungleiche Nieren, die oft fötale Lappungen zeigten, während die Nierenbecken oft erweitert, die Pyramiden reduziert, die Nierenarterien und Ureteren unterentwickelt waren. Er sieht in der mangelhaften Entwicklung der Nieren ein Moment, das die Entstehung der Nephritis begünstigt und spricht von „Néphrite hypogénétique".

Ask-Upmark fand später, daß in den hypogenetischen Nieren sich ein eigentümliches, dem der Schilddrüse ähnliches Gewebe zwischen den Enden tiefliegender Rezessus und der Kapsel findet. Kluge und Fahr haben dasselbe in den Nieren der renalen Zwerge und bei einigen pyelonephritischen Schrumpfnieren gefunden. Kikawa hat auf die Bedeutung der Hypogenese der Nieren für die Entstehung der Schrumpfnieren hingewiesen. Bei Untersuchungen an 62 Fällen fand er häufig, daß die eine Niere schwerere Veränderungen als die andere zeigte, und meint dazu, daß das seine Ursache in einer angeborenen Anomalie der stärker befallenen Niere bzw. deren Blutgefäße habe.

Auch Fahr meint, daß die Hypogenese der Niere außer zu den beim renalen Zwergwuchs vorhandenen Nierenveränderungen (s. folgenden Abschnitt) zu manchen Formen der Brightschen Nierenkrankheit zu führen scheine.

Die Frage der Erblichkeit der auf hypogenetischer Grundlage entstehenden Nephritis hat kürzlich Eduard Weiss berührt, der einige einschlägige amerikanische Arbeiten zitiert. Er beschreibt 3 Fälle chronischer interstitieller Nephritis jugendlicher Personen, die nach dem anatomischen Befund auf hypogenetischem Boden entstanden waren. Der Vater eines jugendlichen Probanden und der Bruder einer jugendlichen Probandin waren einem Nierenleiden erlegen, dieser unter ähnlichen Symptomen wie die Schwester. Man wird mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit annehmen dürfen, daß die (nicht obduzierten) nierenkranken Verwandten der Probanden auch hypogenetische Nieren hatten.

Renaler Zwergwuchs

Das aus dem angelsächsischen Schrifttum bekannte Krankheitsbild ist gekennzeichnet durch Zwergwuchs und chronische Nierenkrankheit. Oft besteht auch Rachitis. Zuweilen steht diese so im Vordergrund, daß von renaler Rachitis gesprochen wurde. Es scheint dann aber nach Hamperl und Wallis stets auch Zwergwuchs vorhanden gewesen zu sein.

Beim renalen Zwergwuchs ist der Körperwuchs, abgesehen von evtl. rachitischen Veränderungen, wohl proportioniert. Die Glieder sind zart, der Knochen dünn. Die Befallenen bleiben in der Länge durchschnittlich um 20 bis 25 %, im Gewicht um 40 bis 45 % hinter ihren Altersgenossen zurück. Wenn sie die Pubertätszeit überleben, kommt es, wenn auch oft verspätet, zu normaler Entwicklung der Geschlechtsmerkmale und der Psyche, so daß die frühere Bezeichnung des renalen Infantilismus mit Recht aufgegeben wurde. Manche Kranken sind schon bei der Geburt auffällig klein und sind von Anfang im Wachstum gehemmt. Bei anderen bleibt das Wachstum erst später zurück, gelegentlich erst im 5. bis 7. Jahr. Die klinischen Symptome bestehen in schlechtem Appetit bis zur Nahrungsverweigerung, starkem Durstgefühl und Polyurie mit blassem Urin von niedrigem spez. Gewicht. Der Eiweißgehalt des Urins ist gering, ja dieser kann eiweißfrei sein, der Blutdruck ist gewöhnlich erhöht. Es kommt zu Anaemie, die Haut wird gelblich bis schmutziggrau. Nicht selten findet man Retinitis albuminurica. Schließlich kommt es zu chronischer Urämie, der die Kranken zumeist vor Erreichug des erwachsenen Alters erliegen.

Pathologisch-anatomisch ist für die erkrankten Nieren eine Wucherung des interstitiellen Bindegewebes mit Lymphozyteninfiltration charakteristisch, wobei im Gegensatz zur sekundären Schrumpfniere entzündliche Veränderungen gering sind oder fehlen. Es fehlen auch die für Nephrosesklerose charakteristischen Wandveränderungen an den Arteriolen.

Bisher liegen Beobachtungen über 10 Familien vor, in denen die Krankheit mehrmals, gewöhnlich bei 2 Geschwistern, vorkamen (Fälle von Förster, Goodhart, Frölich, Barber, Wissler, György, Baader, Sansinenea u. Llombard, Silberstein, Still).

In 5 Familien, die von Mitchell, Loeschker, György, Boone beschrieben sind, kam nur bei einem Mitglied renaler Zwergwuchs oder renale Rachitis vor, während bei anderen Mitgliedern andere Nierenleiden vorhanden waren. Einmal war die Mutter, einmal der Vater, einmal der Großvater, zweimal die Großmutter an einem Nierenleiden gestorben.

Das Vorkommen des renalen Zwergwuchses bei mehreren Mitgliedern einer Familie kann bei der großen Seltenheit des Leidens nur durch Erblichkeit erklärt werden.

Bei den renalen Zwergen sind öfter Abweichungen, vor allem am Urogenitalsystem gefunden worden.

Man sah Erweiterungen der Harnblase, der Ureteren und der Nierenbecken, ohne daß ein Abflußhindernis bestand. Man fand gelegentlich Fehlen einer Niere, Hufeisenniere, Hypospadie. Man sah, daß die eine Niere typisch erkrankt war und die andere das Bild der angeborenen Cystenniere zeigte. Auch erblich bedingte andere Erkrankungen wurden beim renalen Zwergwuchs beobachtet. So beschrieb Silberstein bei einem von ihm beobachteten Geschwisterpaar familiäre Sehnervenatrophie mit spastischen Erscheinungen an den Extremitäten. Ellis und Evans fanden unter 20 Fällen, von denen 14 seziert waren, 14mal, darunter bei 12 sezierten, erweiterte Harnwege.

Diese Erweiterung wird von den meisten Autoren m. E. mit Recht als Zeichen einer primären Mißbildung oder eines zum Spasmus des Sphincter vesicourethralis führenden neuromuskulären Defekts angesehen. Die Ansicht einiger Autoren, daß sie eine Folge der mit der Krankheit häufig einhergehenden Polyurie sei, ist mir weniger wahrscheinlich.

Die Ursache der Entstehung des Zwergwuchses sehen die meisten Autoren in der Erkrankung der Niere. Man neigt dabei der Ansicht zu, daß die Nierenerkrankung durch eine Fehlentwicklung des urogenitalen Systems begünstigt werde. Welz glaubt, daß es sich bei der Nierenerkrankung der renalen Zwerge nicht um eine Entzündung handle, sondern um eine Entwicklungshemmung des Nierenparenchyms, eine Hamartrie.

Den Krankheitsvorgang, der zur typischen Nierenveränderung führt, erklärt Kluge auf Grund genauer anatomischer Untersuchungen durch eine ascendierende Infektion. Unter 5 untersuchten Fällen fand sich bei 3 Pyelonephritis als Ursache der Nierenschrumpfung. Kluge fand außerdem in allen Fällen Veränderungen, die als kongenitale Fehlbildungen angesprochen werden mußten, z. B. ein primitives Grundgewebe mit einigen kolloidgefüllten Drüsenschläuchen, welches Bild dem entspräche, was man in einem primär minderwertig angelegten Organ finde.

Fahr stimmt Kluges Ausführungen zu. Auch er ist der Meinung, daß die zum Zwergwuchs führenden Nierenveränderungen sich meist, vielleicht sogar stets auf dem Boden einer Pyelonephritis entwickelten. Zugrunde liege aber in allen Fällen eine Mißbildung der Niere (strumaartige Umwandlung des Parenchyms und Bindegewebshamartrien). Es handle sich bei der Nierenkrankheit der renalen Zwerge um ein Schulbeispiel einer hypogenetischen Nephritis.

Fahr hat übrigens bei der Untersuchung von 80 kranken Nieren, die zum überwiegenden Teil pyelonephritische Schrumpfnieren waren, gefunden, daß es in hypogenetischen Kelchen (die offenbar gar nicht selten sind) sehr leicht zur Ausbildung von Pyelitis kommt, vielleicht weil Keime, die sich an diesen Stellen zufällig ansiedeln, nicht weggespült würden.

Wenn in der direkten Ascendenz renaler Zwerge, wie vorn erwähnt, gelegentlich eine andere Nierenerkrankung vorgekommen ist, so läßt das daran denken, daß auch der Elter resp. Großelter eine Hypogenese gehabt hat, die zu einer anderen Nieren-

krankheit als dem renalen Zwergwuchs geführt hat. Danach und nach den im vorigen Abschnitt erwähnten Befunden von Eduard Weiss könnte man Dominanz der Erbanlage vermuten.

Über die Häufigkeit der Entstehung einer Pyelonephritis bei Hypogenese der Nieren weiß man bisher so gut wie nichts.

Ich bezweifle auch, daß man diese Frage je generell wird beantworten können. Die Entstehung der Pyelonephritis aus der Hypogenese wird außer von äußeren Einflüssen von der Schwere und der Art der Nierenhypogenese abhängen. Und diese wird nicht nur familienweise, sondern auch innerhalb der Familie verschieden sein.

Schrifttum zur hypogenetischen Nephritis und zum renalen Zwergwuchs:
Ask-Upmark: Acta pathol. et microbiol. scand. (Dän.). 61, 1929.
Babes: Sem. medic. 25, 1905, 63.
Ellis u. Evans: zit. bei Kluge.
Fahr: Virch. Arch. Bd. 301, 1938, S. 140.
György: J. f. Kinderheilk. 120, 266, 1928.
Hamperl: Virch. Arch. 288, 1933, 119.
Hamperl u. Wallis: Erg. inn. Med. 45, 1933, 589.
Kikawa: Mitt. Path. (Jap.). 9, 1937, 201.
Kluge: Virch. Arch. 298, 1937, 406.
Silberstein: Wiener klin. Wo. 1911, II., 1936.
Eduard Weiss: J. americ. med. Assoc. 79, 1922, 1097.
Welz: Veröff. Konstit. u. Wehrpathol. Bd. 9 h., 1, Jena 1936.
Baader, Barber, Boone, Frölich, Goodhart, Mitchell, Sansinenea u. Llombard, Still, Wissler: zit. bei Werner: Handb. d. Erbb. d. Menschen. Bd. IV, 2, S. 892.

Nephrose

Volhard hatte im Jahre 1918 genuine Nephrose bei 2 Brüdern beobachtet und dafür zunächst Erblichkeit verantwortlich gemacht. Auch bei der Neigung der Niere, nach vollständiger Ausheilung der Nephrose rückfällig zu werden, schien ihm eine erbliche Anfälligkeit mitzuspielen. Jetzt ist er geneigt, bei den beiden Geschwistern eine gemeinsame Pneumokokkeninfektion und für die Rezidivneigung der Krankheit ein Wiederaufflackern eines Pneumokokkenherdes anzunehmen.

Sonstige Beobachtungen über familiäre Häufung von genuiner Nephrose scheinen nicht vorzuliegen.

Bei einem Fall von Blechmann und Tavernier, die ebenfalls eine Nephrose bei in kindlichem Alter befindlichen Brüdern beschreiben, scheint es sich um eine Glomerulonephritis mit nephrotischem Einschlag gehandelt zu haben. Die Autoren nehmen Nierenschwäche auf der Grundlage einer kongenitalen Syphilis an, da der Vater Syphilis gehabt hätte und bei dem 2. Kind die Wassermannsche Reaktion leicht positiv gewesen war (das 4 Jahre vorher an der Krankheit gestorbene 1. Kind war darauf nicht untersucht worden).

Mir scheint der Fall für eine erbliche Disposition der mit nephrotischem Einschlag verbundenen Glomerulonephritis zu sprechen.

Im ganzen spielt bei der Nephrose die Erblichkeit offenbar keine bemerkenswerte Rolle.

Schrifttum: Blechmann u. Tavernier: zit. Werner.
Volhard: Handb. d. Inner. Med. Bd. 6, 2, S. 1099. Berlin, Julius Springer 1931.

Nephrosklerose

Die benigne Nephrosklerose, deren Erblichkeit auf S. 81 besprochen ist, kann renal dekompensieren und damit maligne werden. Die Neigung dazu scheint erblich zu sein.

Dem Erbgang der malignen Sklerose ist Ströder nachgegangen. Er ging aus von 200 in der Volhardschen Klinik beobachteten Fällen von maligner Nephrosklerose, von 200 essentiellen Hypertonikern und 200 nicht hypertonischen Kontrollfällen und stellte nach den Krankengeschichtsanamnesen fest, wie häufig in ihren Familien „Schlaganfall, Blutdrucksteigerung, Arteriosklerose, Herzschlag, Wassersucht, Nierenkrankheit, Nierenleiden, Nierenentzündung, Schrumpfniere" vorgekommen sei. Familienuntersuchungen wurden nicht vorgenommen.

Bei der malignen Nephrosklerose fand sich Belastung mit diesen Krankheiten in 63,5 %, bei essentieller Hypertonie in 54 %, bei den Kontrollfällen in 37 %. Belastung seitens der Eltern bestand bei der malignen Sklerose in 56 %, bei der essentiellen Hypertonie in 47 %, bei den Kontrollfällen in 32,5 %.

Das durchschnittliche Sterbealter des belastenden Elters betrug bei der malignen Sklerose 61,5, bei der essentiellen Hypertonie 67,2 und bei den Kontrollfällen 68,1 Jahre.

Das Durchschnittsalter der belasteten malignen Nephrosklerotiker war mit 49,6 Jahren ebenso groß wie das der unbelasteten mit 49,3 Jahren.

In den Familien, deren Probanden maligne Nephrosklerose hatten, war die Zahl der mit Nierenkrankheiten belasteten größer als in den übrigen. Bei der malignen Nephrosklerose wurden in 29 der 112 belasteten Familien 47 Nierenkranke, bei der essentiellen Hypertonie in 16 Familien 16, bei den Kontrollfällen in 9 Familien 9 angegeben. Von den belastenden Familienangehörigen der Nephrosklerotiker waren 21 %, von denen der essentiellen Hypertoniker und denen der Kontrollfälle je 9 % nierenkrank.

Eine Einteilung der malignen Nephrosklerose in primäre und sekundäre, d. h. zunächst benigne und dann renal dekompensierte, wurde nicht vorgenommen.

Im ganzen wirkt sich danach bei der malignen Nephrosklerose die Erbanlage stärker aus als bei der benignen und führt vor allem häufiger zu Nierenkrankheiten. Die von Pel veröffentlichte Sippentafel dürfte als Beispiel familiär gehäufter sekundärer maligner Sklerose anzusprechen sein (s. Abb. 15, S. 82).

Schrifttum: Ströder: Inaug. Dissert. Frankfurt 1938.
Pel: Z. f. klin. Med. Bd. 101, 1923, S. 151.

Orthostatische Albuminurie

Bei jugendlichen Personen kommt es im weiblichen Geschlecht häufiger als im männlichen nicht selten bei völlig gesunder Niere zur Ausscheidung von Eiweiß im Harn, vor allem, wenn er in aufrechter Stellung gebildet wird. Die Ursache ist, wie Jehle 1914 festgestellt hat, in einer Durchblutungsstörung der Niere durch Kompression der Nierenvenen, speziell der linken, zu sehen. Zu dieser Kompression führt eine Lordose der Lendenwirbelsäule, die bei aufrechter Stellung nicht selten auftritt. Die Albuminurie verschwindet im Liegen mit der Lordose und in aufrechter Stellung

mit Körperhaltungen, die die Lordose ausgleichen. Die Befallenen sind oft blaß und schwächlich und haben eine schlechte Körperhaltung und eine Labilität des vegetativen Nervensystems.

Die Anomalie kommt nicht selten familiär gehäuft vor, gewöhnlich bei Geschwistern.

Schaps, der als erster im Jahre 1903 darauf hingewiesen hat, sah unter 35 eigenen Fällen 8 familiäre. In 5 Familien wurde die Anomalie einmal bei 2 und zweimal bei je 3 und je 5 Geschwistern beobachtet. Werner zählt in seinem Handbuchbeitrag 15 Autoren auf, die ebenfalls über familiäre Häufung berichtet haben.

Nun würde man bei ihrer großen Verbreitung (Werner erwähnt, daß man sie bei gesunden Schulkindern in 5 bis 14 % gefunden habe) ihr Vorkommen bei mehreren Geschwistern auch ohne erbliche Bedingtheit erwarten dürfen. Immerhin spielen zwei von der Erbmasse abhängige Anomalien, Asthenie und Labilität des vegetativen Nervensystems, bei der Entstehung der Krankheit eine Rolle.

Einige Autoren haben aus dem Auftreten der orthostatischen Albuminurie in Familien, in denen ernstere Nierenerkrankungen vorkamen, geschlossen, daß erbbiologische Zusammenhänge beständen, und daß in der Albuminurie ein Zeichen von Nierenschwäche zu sehen sei, die das Auftreten von Nierenentzündungen begünstige.

In seiner Konstitutionellen Disposition innerer Krankheiten, Berlin 1917, erwähnt J. Baur auf S. 452 entsprechende Veröffentlichungen von Arnozan Dickenson, v. Strümpell, v. Stejskal. Ich glaube nicht an diesen Zusammenhang. Wenn angegeben wurde, daß sich aus einer „unschuldigen" Albuminurie ein schweres Nierenleiden entwickelt habe, so hat es sich wohl gewöhnlich um eine Albuminurie bei beginnender Nierenkrankheit gehandelt.

Andere Beobachtungen dürften sich nach Volhard so erklären, daß in Familien, in denen Nierenentzündung vorgekommen ist, Harnuntersuchungen öfters bei gesunden Mitgliedern gemacht werden, wobei dann die an sich gar nicht seltene Anomalie entdeckt wird.

Schrifttum: Schaps: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 35, 41, 1903.

Essentielle Hämaturie

Unter essentieller Hämaturie ist eine Hämaturie zu verstehen, die ihre Ursache nicht in einer Krankheit der Nieren oder der Harnwege oder in einer allgemeinen Blutungsneigung hat, sondern „von selbst" entsteht. Vor allem die ältere Literatur hat darüber öfter berichtet. Es ist nun aber mehr als zweifelhaft, ob es solche Hämaturien gibt. Wenn man die Ursache nicht erkannte, so lag das daran, daß man den blutenden Krankheitsherd nicht feststellen konnte.

In der Literatur ist eine Reihe von Autoren erwähnt, die wegen familiärer Häufung der „essentiellen Hämaturie" Erblichkeit bei ihr angenommen haben. Im Wernerschen Handbuchbeitrag sind entsprechende Fälle von Senator, Aitken, Rudge, Hahn, Pearson, Manckiewitz erwähnt. Nach Werner sind die Senatorschen Fälle nicht mehr zu klären. Bei Aitken hat es sich wahrscheinlich um erbliche Glomerulonephritiden, bei Rudge vielleicht um Cystenniere, bei

Hahn, Pearson und Manckiewitz um erbliche Blutungsübel (Hämophilie oder Thrombopathie) gehandelt.

Vor allem wird man aber bei erblichen Hämaturien an die Oslersche Krankheit denken müssen, bei der, wie auf S. 90 erwähnt ist, gelegentlich Nierenblutungen beobachtet worden sind.

Pyelitis, Pyelonephritis

Die Pyelitis oder Nierenbeckenentzündung ist nicht nur wegen ihrer Häufigkeit, sondern auch wegen ihrer Neigung durch Übergreifen auf die Niere zur pyelonephritischen Schrumpfniere zu führen, klinisch wichtig. Unter älteren Frauen unseres Materials mit den klinischen Erscheinungen der Schrumpfniere ist die pyelonephritische Schrumpfniere beträchtlich häufiger vertreten als die sekundäre Schrumpfniere und die maligne Nephrosklerose zusammen.

Angaben über familiäre Häufung der Krankheit habe ich in der Literatur nicht gefunden. An unserem Cannstatter Material fand Jentsch bei 5 EZ und 7 ZZ und PZ und an unserem Hamburger Material Thiessen bei 9 EZ, 6 ZZ und 4 PZ stets Diskordanz. Dagegen wurde Pyurie im Säuglingsalter, die diagnostisch nicht weiter geklärt werden konnte, unter 2 eineiigen Paaren einmal konkordant gefunden.

Man wird trotz dieser für Erblichkeit wenig besagenden Befunde einen erblichen Faktor für jene prozentual nicht sehr häufigen aber trotzdem nicht unwichtigen Fälle der Erkrankung annehmen dürfen, die mit Mißbildungen der Niere und ihrer ableitenden Wege einhergehen. Doppelungen, Schlängelungen und Verengerungen der Ureteren, Nierenverlagerungen, Hufeisenniere (Veränderungen, die, wie auf S. 133 und 134 besprochen ist, ausgesprochen erblich sind) begünstigen das Auftreten der Pyelitis und erschweren die Ausheilung.

Es war auch bereits auf S. 140 erwähnt, daß Fahr bei einem ziemlich großen Prozentsatz seiner pyelonephritischen Schrumpfnieren dysontogenetische Nierenbezirke fand und der Meinung ist, daß Nierenhypogenese die Entwicklung einer aufsteigenden Nephritis begünstige. Solche Nieren werden die Disposition zur Entstehung einer Pyelitis wohl nicht vermehren, werden es aber in vielen Fällen nicht zur Ausheilung der auch bei normalen Harnorganen nicht seltenen Krankheit kommen lassen. Für die Entstehung der Nierenhypogenese sind nun aber erbliche Faktoren verantwortlich zu machen, wie auf S. 141 erwähnt worden ist.

Schrifttum: Jentsch: Inaug. Dissert. Hamburg 1936.
Thiessen: unveröffentlichte Arbeit.

Prostatahypertrophie

Viele Autoren, die über Prostatahypertrophie gearbeitet haben, geben an, daß man bei ihr wegen des Vorkommens familiärer Häufung an Erblichkeit denken müsse. Es fehlt bisher aber, soviel ich sehe, an methodischen Untersuchungen in den Familien der Prostatiker.

Blatt hat in den Krankengeschichten von 172 Prostatikern 22mal Notizen über familiäre Häufung des Leidens gefunden, obwohl bei der Anamnese auf erbliches Vor-

kommen nicht besonders geachtet war. Einmal hatte ein Prostatiker 3 kranke Brüder, ein andermal 5. Einmal mußte bei 3 Brüdern eines Prostatikers operativ vorgegangen werden. Recht häufig wurde angegeben, daß der Vater das gleiche Leiden gehabt habe. Auch Blum und Rubritius berichten von dem Vorkommen von Prostatahypertrophie beim Vater und seinen beiden Söhnen.

Für Erblichkeit spricht auch das von Kaufmann beobachtete Vorkommen bei 75jährigen eineiigen Zwillingen unseres Hamburger Materials. Die Erkrankung verlief auffällig gleichartig und machte bei beiden im Abstand von wenigen Wochen eine Operation nötig. Die herausgenommenen Organe zeigten pathologisch-anatomisch den gleichen Befund.

Wichtig sind auch die pathologisch-anatomischen Beobachtungen Roessles. Im Jenaer Material fand sich Prostatahypertrophie in 20 Fällen, und zwar nicht weniger als 8mal doppelt und dreifach in einer Familie. Daneben fanden sich Familien mit einer Reihe alter Männer, in denen nicht ein einziger behaftet war. Auch in seinem Basler Material war ein ausgesprochener Gegensatz zwischen positiver und negativer Familiendisposition vorhanden. Recht häufig fand er bei Schwestern und Müttern von Prostatikern Gebärmuttermyome oder Gebärmutterpolypen.

Die Krankheit scheint sich dominant zu vererben. Vielleicht begünstigt die Anlage für Prostatahypertrophie im weiblichen Geschlecht die Entstehung von Uterusmyomen und Uteruspolypen.

Schrifttum: Blatt: Z. f. urol. Chir. Bd. 20, S. 275, 1926.
Blum u. Rubritius: zit. Werner: Justs Handb. Bd. 4, 2, S. 902.
Kaufmann: Med. Klinik. 1938, Nr. 28.
Roessle: Die path. Anatomie der Familie. Julius Springer, Berlin 1940.

Enuresis

Die unwillkürliche Entleerung von Urin, das Einnässen, das im ersten und auch noch im zweiten Lebensjahr nicht als krankhaft angesehen werden kann, ist später, vor allem im Schulalter oder gar im Erwachsenenalter, eine ausgesprochene Krankheit. Sie erfolgt nachts (Enuresis nocturna), zuweilen auch am Tage (E. diurna).

Familiäre Häufung ist allen Autoren aufgefallen, die sich mit der Enuresis beschäftigt haben. Auch konkordantes Vorkommen bei eineiigen Zwillingen ist öfter beschrieben. Nach einer Zusammenstellung von Werner im Handbuch lagen Beobachtungen von Oppenheim, Siemens, Weitz, Hartmann, Frary, Healy und Bronner vor. Die Enuresis wurde danach bei 9 EZ 6mal konkordant und 3mal diskordant, bei 2 ZZ diskordant und bei einem Paar, dessen Eiigkeitsdiagnose nicht angegeben ist, konkordant gefunden.

Käthe Thiessen ist an einem größeren unausgelesenen Zwillingsmaterial unseres Hamburger Instituts der Frage der Erblichkeit der Enuresis nachgegangen.

Ihr standen 69 Zwillinge, 18 EZ, 26 ZZ und 25 PZ zur Verfügung. Als Enuretiker wurden solche bezeichnet, die bis über das 3. Lebensjahr eingenäßt hatten. Jene, bei denen sich die Krankheit bis über das 10. Jahr erstreckte, wurden besonders herausgehoben. Es wurden konkordante, schwach konkordante und diskordante Paare

unterschieden. Als schwach konkordante Paare wurden solche bezeichnet, bei denen die Stärke und die Dauer der Krankheit große Differenzen zeigte. Aus der Tab. XV sind die Resultate zu ersehen.

Tabelle XV

Zahl der Zwillinge	Konkordanz	Schwache Konkordanz	Diskordanz	Diskordanzhäufigkeit in Prozenten
E Z 18 (11)	11 (7)	3 (1)	4 (3)	22 (27)
Z Z 26 (10)	3 (2)	3 (0)	20 (8)	77 (80)
P Z 25 (18)	1 (0)	0 (1)	24 (17)	96 (94)

Enuresis bei Zwillingen (nach Thiessen)
(Bei den eingeklammerten Zahlen handelt es sich um Fälle, bei denen die Krankheit noch im Alter von über 10 Jahren bestand.)

Diskordanz ist bei Z Z und P Z sehr viel häufiger als bei E Z, und zwar gilt das sowohl für die leichtere als auch für die schwerere, d. h. bis über das 10. Lebensjahr andauernde Form. An einer starken Mitwirkung erblicher Anlagen bei der Entstehung der Enuresis ist danach nicht zu zweifeln.

Bei 16 Zwillingspaaren des Thiessenschen Materials, 4 E Z, 6 Z Z, 6 P Z, wurden röntgenologische Untersuchungen auf das Bestehen von Spina bifida gemacht. Von den 32 Untersuchten hatten 21 Enuresis, 11 keine Enuresis. Von den Enuretikern hatten 11 (52 %), von den Nichtenuretikern 6 (54 %) Spaltbildung. Andererseits hatten von 17 Personen mit Spaltbildung 11 (65 %) und von 15 ohne Spaltbildung 10 (67 %) Enuresis. Die vielfach geäußerte Annahme, daß Korrelationen zwischen Spina bifida schlechthin und Enuresis beständen, findet in diesen Untersuchungen, deren Zahl allerdings noch vermehrt werden müßte, keine Stütze. Doch gilt das nur für die unkomplizierte Form. Bei der schweren Form, der Spina bifida, bei der das Rückenmark und die austretenden hinteren Wurzeln mit affiziert sind, verhält es sich ohne Zweifel ganz anders.

Von neueren genealogischen Untersuchungen der Enuresis sind die von Louise G. Frary und die von Petrovsky bemerkenswert.

Louise G. Frary hat in 55 Sippen 212 Geschwisterreihen mit 787 Geschwistern untersucht. Nicht verwertet wurden Kinder unter 3 Jahren und solche, bei denen die Enuresis als Folge einer geistigen Anomalie, einer ausgesprochenen endokrinen Störung, einer begleitenden Pyurie angesehen werden mußte.

6 Kinder stammten aus 2 Ehen, in denen Vater und Mutter krank gewesen waren, sie waren alle krank. 45mal war ein Elter krank gewesen. Von 167 Kindern aus diesen Ehen waren 70 (47,6 %) krank, 174mal waren beide Eltern nicht krank gewesen, von 634 Kindern dieser Ehen waren 163 (23,7 %) krank. Aus diesen Zahlen schließt Frary auf einfach rezessiven Erbgang der Krankheit.

Eine Reihe größerer Sippen ihrer Arbeit, die recht genau durchforscht zu sein scheinen, spricht aber für unregelmäßige Dominanz. Wenn für Dominanz die Zahl der nicht befallenen Eltern recht groß erscheint, so dürfte sich das z. T. dadurch erklären, daß über eine Krankheit im frühjugendlichen Alter, wie es die Enuresis meistens ist, viele Jahre hinterher oft nicht Sicheres zu erfahren ist. Das gelegentliche diskordante Vorkommen der Krankheit bei E Z zeigt auch, daß die Anlageträger nicht immer erkranken.

Auch der russische Forscher Petrovsky, über dessen Arbeit ich leider nur nach einem Referat berichten kann, nimmt rezessiven Erbgang an. In 30 Familien, in denen die Krankheit vorkam, waren von 132 Kindern, die älter als 3 Jahre waren, 50 krank,

darunter von 76 männlichen 39 und von 56 weiblichen 11. Eine Begründung der Ansicht enthält das Referat nicht, weshalb ich dazu keine Stellung nehmen kann. Die Tatsache, daß von 76 Knaben mehr als die Hälfte krank war, spricht mehr für Dominanz als Rezessivität.

Schrifttum. Frary: Americ. J. Dis. Childr. 94, 1935, 557.
Petrovsky: ref. Zbl. Neur. 74, 1935, 273.
Thiessen, Käthe: (Unveröffentl. Untersuchungen aus uns. Zwillingsmaterial).

Spina bifida und sogenannter Status dysraphicus

Bei den Nierenmißbildungen und der Enuresis ist auf die Spina bifida und den sogenannten Status dysraphicus eingegangen worden. Das gibt den Anlaß, an dieser Stelle beides im Zusammenhang zu besprechen.

Bei der Spina bifida, die von vielen als wichtigstes Symptom des sogenannten status dysraphicus angesprochen wird, handelt es sich um eine Spaltbildung der Spina, des Dorns der Wirbelsäule. In den oberen Partien der Wirbelsäule ist sie selten, in den unteren häufiger, am häufigsten am 1. Sakralwirbel. Die Diagnose ist in der ganz überwiegenden Mehrzahl der Fälle nur röntgenologisch zu stellen.

Die Häufigkeit betrug bei Erwachsenen nach Untersuchungen von Curtius und Lorenz an 500 Röntgenbildern 17,6 % und nach denen von diesen Autoren gesammelten Erfahrungen des Schrifttums 17,3 %. Im Alter zwischen 8 und 13 Jahren ist der Bogen des 1. Sakralwirbels noch bei 48 % offen. Die definitiven Verhältnisse treten erst nach dem 17. Lebensjahr ein.

Die Spina bifida macht in der ganz überwiegenden Mehrzahl der Fälle keine Symptome (Spina bifida occulta). Es finden sich aber gelegentlich bei Fehlen subjektiver Störungen außer dem typischen Röntgenbild Anomalien der Reflexe und Sensibilitätsstörungen, die auf eine Veränderung des Rückenmarks (Myelodysplasie) hinweisen.

In anderen Fällen bestehen bei subjektiven Störungen Ausfallserscheinungen von seiten des unteren Rückenmarks oft schwerer Art, wobei Lähmungen und Störungen der Blasen- und Mastdarmtätigkeit und der Trophik besonders hervortreten können.

Der Spina bifida occulta steht die Spina bifida aperta gegenüber. Bei dieser wölbt sich der Inhalt des Wirbelsäulenkanals durch den vorhandenen Spalt nach außen vor. Kinder, die mit einer solchen Mißbildung geboren werden, pflegen bald zu sterben.

Die Spina bifida aperta kommt gewöhnlich isoliert vor. Demeler fand bis 1933 in der Weltliteratur nur 15 Fälle, in denen die Krankheit bei mehreren Mitgliedern einer Familie festgestellt worden war. Es handelte sich in der Regel um Geschwister.

Methodische Untersuchungen an größerem Material hat Hindse-Nielsen gemacht. In 124 Familien fanden sich 131 Geschwisterreihen mit mindestens einem Kranken. Unter 548 Probandengeschwistern hatten 28 und unter 12 555 Verwandten insgesamt 50 die gleiche Mißbildung. Das sind 5,1 resp. 0,4 % gegenüber 0,1 % in der Durchschnittsbevölkerung.

Da gemeinsame äußere Einflüsse für das Vorkommen der Spina bifida aperta bei Geschwistern nicht verantwortlich gemacht werden können, muß bei ihrer Entstehung die Mitwirkung erblicher Einflüsse angenommen werden. Von den Eltern von 124 Probanden des Hindse-Nielsenschen Materials waren 3 (2,4 %) miteinander verwandt.

29 Elternpaare wurden röntgenologisch untersucht und 23mal Spina bifida wenig-

stens bei einem Elter gefunden. Bemerkenswert ist, daß er unter 159 Kranken 8 Zwillinge fand, was daran denken läßt, daß die Zwillingsschwangerschaft bei der Anomalie irgendeine ursächliche Rolle spielen könnte.

Einige besonders schwere Fälle haben Weidenmüller (1937) und Waldmann (1938) beschrieben, es hat sich bei Weidenmüller um 3 Geschwister, bei Waldmann 2mal um 2, einmal um 3 Geschwister und einmal um einen isolierten Fall gehandelt.

In den 4 Fällen mit mehrmaligem Vorkommen der Mißbildung wurde Anencephalie in jeder befallenen Sippe bei wenigstens einem befallenen Familienmitglied beobachtet. In einigen Fällen waren Spaltbildungen an der vorderen Bauchwand vorhanden. Weidenmüllers 3 Fälle hatten auch angeborene Herzfehler.

Mein früherer Mitarbeiter Andresen hat Kenntnis von 2 Geschwistern erhalten, die kurz nach der Geburt starben und beide eine Meningocele und andere Mißbildungen aufwiesen.

Bei dem einen, 5 Tage alten männlichen durch Kaiserschnitt entbundenen Kind fand sich autoptisch Atresia ani mit hochgradiger Erweiterung des Sigmoids, Hufeisenniere, Myelomeningocele im Bereich der Lendenwirbelsäule, hochgradiger Hydrocephalus internus, Atrophie der Schädelknochen und Mißbildung beider Ohrmuscheln mit Atresie des rechten äußeren Gehörgangs (Fall aus dem Universitätskrankenhaus Eppendorf). Bei der ein Jahr später aus erster Steißlage entbundenen nach wenigen Stunden verstorbenen Schwester fand sich eine Rachischisis aperta der Lendenwirbelsäule und ein pes equino varus dexter. Eine Sektion wurde hier nicht gemacht.

Über Spina bifida occulta bei Zwillingen liegen Mitteilungen von Kühne sowie von Schwarzweller vor. In ihrem Material war das Verhältnis von Konkordanz zu Diskordanz bei EZ 10 : 8, bei ZZ 9 : 21. Die geringere Diskordanzhäufigkeit bei EZ beweist Mitwirkung erblicher Einflüsse bei der Entstehung der Spina. Ob die nicht geringe Diskordanzhäufigkeit bei EZ auf äußere Einflüsse bei der Entstehung der Spina bifida oder auf Entwicklungslabilität zu beziehen ist, ist schwer zu sagen. Vielleicht kommt beides vor.

Schamburow und Stilbans haben in einigen Fällen Röntgenuntersuchungen bei den Geschwistern und Eltern von Befallenen gemacht und gewöhnlich bei einem Elter (gelegentlich auch bei beiden) und bei etwa der Hälfte der Geschwister ebenfalls Spina bifida festgestellt. Wenn bei beiden Eltern Spina bifida vorhanden war, wurde unter den Kindern mehrmals Spina bifida aperta gefunden. Die Autoren glauben, daß die Anlage sich dominant vererbe und daß sie heterozygot eine Spina bifida occulta und homozygot eine Spina bifida aperta mache. Mit dieser Annahme läßt sich das Häufigkeitsverhältnis der beiden Formen nicht vereinigen. Der Häufigkeit der ersten Form mit ca. 17 % müßte eine Häufigkeit der aperta von ca. 3 % entsprechen. Das ist das 30fache der wirklichen Häufigkeit.

Spina bifida ist mit einer Reihe von Anomalien und Krankheiten korreliert gefunden. Curtius hat in einer größeren Arbeit über Spina bifida und Myelodysplasie aus dem Jahre 1939 aufgezählt, was die Literatur darüber bringt. Ich erwähne daraus folgendes:

Im Bereich des unteren Teils der Lendenwirbelsäule: Hydromyelie mit Gliose, dysontogenetische Tumoren, Trophopathia myelodysplastica, chronische Unterschenkeloedeme, Enuresis, Hohl- und Klumpfuß; ferner Kyphoskoliose, alle Arten von Fehlbildungen der Wirbelsäule, Trichterbrust und sonstige Thoraxanomalien, Mammaanomalien, Akrocya-

nose, Fingerkontrakturen, Nervenkrankheiten wie Syringomyelie, Friedreichsche Ataxie, hypertrophische Neuritis, Myatonie, psychische Anomalien, Schizophrenie, Genitalmißbildungen, Nierenmißbildungen (worauf schon auf S. 126 hingewiesen worden ist).

Mit Spina bifida ist also eine große Anzah ganz verschiedener Anomalien korreliert. Man hat die Träger aller dieser Anomalien in den Status dysraphicus eingereiht.

Das Vorkommen mehrerer Merkmale bei einer Person beweist natürlich nicht, daß diese Merkmale die gleiche Genese haben, besonders wenn die Merkmale häufig sind. Spina bifida kommt ungefähr bei einem Sechstel der Erwachsenen vor. Wenn ihre Entstehung nur der Erbmasse zu verdanken wäre — was durchaus nicht sicher ist —, so müßte, da bei EZ, wie eben erwähnt, Diskordanz fast so häufig wie Konkordanz ist, die Zahl der Anlageträger fast ein Drittel der Erwachsenen ausmachen.

Rechnet man, wie Curtius es tut, folgende ohne Röntgenuntersuchung festzustellende Anomalien zu den Merkmalen des Status dysraphicus: Spaltbildungen in Mund und Rachen, Kyphosen und Skoliosen, Kleinfingerverkrümmung, Trichterbrust, Hohlfuß, Hallux valgus, Hyperthelie, Enuresis, kalte Füße und Hände, Akrocyanose, so fanden sich unter 1286 Personen 574 (d. s. 44,6 %) mit einem oder mehreren Merkmalen dieses Status.

Dieser fast die Hälfte der Bevölkerung umfassende Curtiussche „Status dysraphicus" wird sich nun gewiß nicht durchsetzen. Wenn Akrocyanosen, kalte Hände und Füße, Kyphosen und die anderen als dysraphisch bezeichneten Merkmale in gewissen Fällen als solche anerkannt werden mögen (etwa Akrocyanose der Hände bei Syringomyelie), so ist doch nicht jedes dieser Merkmale in allen Fällen dysraphisch. Berechnungen, die aus dieser Annahme heraus aufgestellt werden, können deshalb auch nie die Grundlage eines mathematischen Beweises für die Berechtigung eines Status dysraphicus abgeben, wie Curtius meint.

Der Name Status dysraphicus birgt auch die Gefahr in sich, daß man sich darunter etwas genetisch Einheitliches vorstelle. Curtius selbst tut das zwar nicht. Er macht darauf aufmerksam, daß der Status dysraphicus eine große symptomatische Variabilität besitze, und daß noch nicht entschieden werden könne, ob man das durch „genetisch völlig verschiedene Biotypen" oder durch multiple Allelie erklären müßte.

Mir ist es nicht zweifelhaft, daß es sich um genetisch verschiedene Anomalien handelt, deren Merkmale transgredieren. Solche genetisch uneinheitlichen Anomalien kann man gewiß zu größeren Gruppen zusammenfassen, aber man darf nie vergessen, daß eine solche Zusammenfassung, da sie genetisch nicht Zusammengehöriges umfaßt, etwas Willkürliches an sich hat.

Eine okkulte unkomplizierte Spina bifida, die bei dem Bruder eines Kranken vorkommt, der neben einer Spina bifida auch eine Myelodysplasie hat, mag gewiß aus der gleichen genetischen Wurzel stammen wie die Krankheit des anderen Bruders. Es ist aber gänzlich unbewiesen, daß die überwiegende Mehrzahl der Träger einer okkulten Spina bifida genetisch mit solchen Spinae etwas zu tun hat, in deren Verwandtschaft Myelodysplasie vorkommt.

Unklare Ansichten in diesem wichtigen Punkt würden weniger leicht auftreten, wenn man nach dem Vorschlag von Lenz, dem sich Geyer-Stertz, Oster-

tag und Weitz angeschlossen haben, statt von Status dysraphicus lieber von dysraphischen Störungen spräche.

Wir haben über dysraphische Störungen im Anschluß an die Enuresis gesprochen (s. S. 147), weil die Enuresis von vielen Autoren zum Status dysraphicus gerechnet wird.

Curtius hat unter seinem erwähnten Material von 1286 Personen 5,7 % Enuretiker gefunden. Ihre Prozentzahl betrug unter den Trägern „anderer Merkmale" des Status dysraphicus, nämlich von Kyphoskoliose 3,8 %, von Kleinfingerkrümmung 2,6 %, von Trichterbrust 7,3 %, von Hohlfuß 0,0 %, von Hallux valgus 2,7 %, von kalten Händen und Füßen 5,9 %, von Akrocyanose 5,0 %. Diese Zahlen lassen eher eine negative als eine positive Korrelation der Merkmale des Curtiusschen Status dysraphicus zur Enuresis erkennen. Eine andere Sache ist, daß es Myelodysplasien gibt, die mit Spina bifida einhergehen, Enuresis bedingen und offenbar erblich bedingt sind. Aber ihre Häufigkeit wird offenbar von manchen Autoren stark überschätzt.

Schrifttum: Curtius: Fortschr. d. Erbpath. Bd. 3, 1939, S. 199.
Demeler: Inaug. Dissert. Münster 1933.
Hindse-Neelsen: Acta chir. scand. 80, 1938.
Kühne: zit. bei Schwarzweller.
Lenz: Baur-Fischer-Lenz: Menschl. Erbl. 4. Aufl., Bd. 1, 1936.
Schamburow u. Stilbans: Arch. Rassenbiol. Bd. 26, 1932.
Schwarzweller: Z. f. menschl. Vererb. u. Konst. L. Bd. 20, 1937, S. 350.
Stertz u. Geyer: Z. f. Neurol. 157, 1937.
Waldmann: Z. f. menschl. Vererb. u. Konst. L. 21, 1938, S. 558.
Weidenmüller: Z. f. menschl. Vererb. u. Konst. L. 20, 1937, S. 42.

Nierensteine

Unter den Nierensteinen sind die Cystinsteine am ausgesprochensten erblich. Die Cystinurie ist wahrscheinlich eine rein erbliche Anomalie (s. S. 245), und da sich dabei häufig Nierensteine entwickeln, findet man in den Familien mit Cystinurie öfter mehrere Steinträger.

An unserem Material haben Schleicher und Ostertag das konkordante Vorkommen von Cystinsteinen bei 45jährigen männlichen eineiigen Zwillingen beschrieben. Der erste Nierenkolikanfall trat bei dem einen mit 38 Jahren, bei dem anderen mit 42 Jahren auf. Bei beiden ist eine große Reihe von Steinen — je an die 100 — abgegangen.

Von den übrigen Harnsteinen erwähnen die Autoren in den Lehr- und Handbüchern öfter, daß bei ihrer Entstehung erbliche Einflüsse mitspielen. Es fehlt aber noch an genügenden statistischen Untersuchungen, die sich auf die Angehörigen von Harnsteinleidenden und auf ein entsprechendes Vergleichsmaterial erstrecken.

Von zahlreichen Autoren ist auf das häufige Vorkommen von Uratsteinen bei Gichtikern hingewiesen worden. Lecorché gibt an, daß von seinen 150 Gichtkranken 48 Steinkoliken hatten. Ebstein zählte unter 194 Gichtfällen 20 mit Harnsteinen, 18 mit Urat- und 2 mit Oxalatsteinen. Die Erklärung schien früheren Autoren einfach, da sie annahmen, daß der Urin von Gichtikern besonders große Mengen von Harnsäure enthielt, was aber nicht der Fall ist. Man wird an der Richtigkeit der Beobachtungen deshalb natürlich nicht zweifeln dürfen.

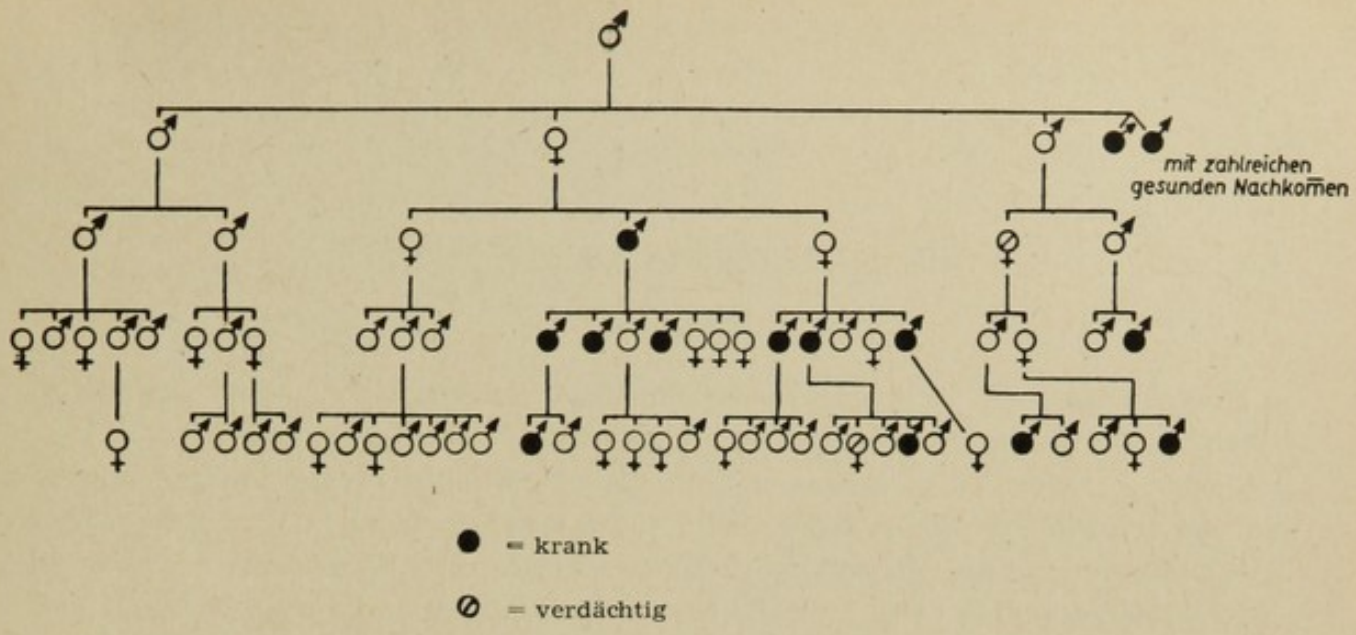


Abb. 31: Oxalatsteine (nach Gram)

Die Oxalatsteine haben im letzten Jahrzehnt anscheinend bedeutend an Häufigkeit zugenommen, was die Wirksamkeit äußerer Einflüsse bei ihrer Entstehung beweist. Manche Beobachtungen sprechen allerdings dafür, daß auch die erbliche Anlage von Einfluß ist, besonders eindringlich die nebenstehende Sippentafel nach Gram (s. Abb. 31), in der sich die Anlage offenbar dominant vererbt, und bei den Männern fast stets, bei den Frauen aber nur in einem geringen Prozentsatz sich äußert.

Bemerkenswert ist auch eine Mitteilung von Vogt, wonach bei 2 Brüdern im Alter von 3 Jahren Nierensteine festgestellt wurden, die doppelseitig waren und bei beiden im Alter von 10¾ Jahren den Tod an Uraemie veranlaßten. Es handelte sich um Oxalatsteine, die bei beiden den gleichen Bau zeigten und auf der rechten Seite größer als auf der linken waren.

An unserem Material konnten wir einmal diskordantes Vorkommen von Nierensteinen bei 54jährigem männlichen EZ feststellen. Der Befallene hatte mit 36 Jahren den ersten und mit 52 Jahren den zweiten Anfall gehabt, wobei der Stein abging, der als Oxalatstein festgestellt wurde.

Einmal beobachteten wir auch konkordantes Vorkommen. Von zwei jetzt 45jährigen männlichen EZ hatte der eine vor 6 Jahren einen Nierenkolikanfall mit nachfolgendem Steinabgang, der andere seit 2 Jahren charakteristische Beschwerden und vor wenigen Tagen Steinabgang gehabt. Die Steine waren nicht aufgehoben und sind deshalb nicht untersucht worden.

Schrifttum: Gram: Acta med. skand. Bd. 78. S. 268, 1932.
Ebstein u. Lecorché: zit. bei Umberg: Lehrb. d. Ernährungs- u. Stoffwechselkrankh. Berlin-Wien 1909, S. 354.
Schleicher u. Ostertag: Der Erbarzt. 1935, Nr. 7, S. 105.
Vogt: Arch. klin. Chir. 203, 471, 1942.

VII. BLUTKRANKHEITEN

Chlorose

Alle Autoren, die sich eingehender mit dem Studium der Chlorose beschäftigt haben — ich nenne nur Noorden, Laache, Morawitz und Denecke, Jagicz, Naegeli —, weisen auf die Häufigkeit ihres familiären Vorkommens hin und machen erbliche Anlagen dafür verantwortlich. Laache z. B. schreibt: „Als prädestinierendes Moment ist außer dem Geschlecht die hereditäre Anlage in erster Linie zu nennen. Daß auch die Mutter der Kranken in ihrer Jugend matt und müde war, hört man sehr häufig. Ebenso ist nichts gewöhnlicher, als daß mehrere Geschwister gleichzeitig oder nacheinander erkranken."

Genaue Sippentafeln von Chlorotischen sind anscheinend nicht veröffentlicht. Noorden teilt mit, daß er im Laufe von 2 Jahren bei 20 aus wohlhabenden Familien stammenden Chlorotischen, die über 20 Jahre alte Schwestern hatten, Erhebungen angestellt habe. Unter den Schwestern seien 4mal nur Gesunde gewesen, 7mal seien sie zum Teil, 9mal alle chlorotisch gewesen. Von einem Teil der Gesunden sei zu erwarten, daß sie später auch noch krank würden. Die absoluten Zahlen der erkrankten und gesunden Schwestern gibt er leider nicht an.

Das Leiden, das am Ende des vorigen Jahrhunderts noch recht häufig war, ist bis zur Mitte des letzten Krieges immer seltener geworden, scheint aber neuerdings wieder häufiger zu werden.

Die Chlorose ist als eine typische Eisenmangelkrankheit anzusprechen. Heilmeyer fand dabei Serumeisenwerte bis zu 4 γ % herunter (normal 85—93 γ %). Bei der Erklärung der Ursachen des Eisenmangels ist nach Heilmeyer folgendes zu berücksichtigen:

1. Es ist wahrscheinlich, daß Eisenmangel der schwangeren Mutter eine ungenügende Eisenversorgung der Frucht im Gefolge hat, und es ist möglich, daß diese nach jahrelangem Bestehen zur Chlorose führt.

2. Das Eisenbedürfnis ist in Zeiten schnellen Wachstums besonders groß, weshalb gerade Mädchen, die in letzter Zeit stark gewachsen sind, besonders oft chlorotisch werden.

3. Das Auftreten der Regelblutung mit seinem nicht geringen Eisenverlust verstärkt den Eisenmangel.

Begünstigt wird dieser 4. durch eine Ernährung, die arm ist an Eisen (wenig Fleisch, Eier und Gemüse) und arm an die Resorption begünstigenden Vitaminen; und

5. durch eine mangelhafte Resorption infolge Störung der resorbierenden Dünndarmschleimhaut.

Wenn die Chlorose früher eine häufige Krankheit war und jetzt selten geworden ist, so beweist das, daß äußere Faktoren an ihrer Entstehung sehr wesentlich beteiligt sind.

Zur Erklärung der familiären Häufung der Krankheit muß an erbliche Bedingtheit, gemeinsame äußere Schädlichkeiten und an die Kombination von beiden gedacht werden.

Gemeinsame äußere Schädigungen könnten in gemeinsamen Ernährungsfehlern liegen und in sonstigen gemeinsamen äußeren Einflüssen, wie Mangel an Luft und Licht. Ein Vorkommen bei Mutter und Tochter könnte, wie vorne erwähnt, vielleicht dadurch bedingt sein, daß die eisenarme Mutter dem kindlichen Körper bei seiner fötalen Entwicklung nicht genügend Eisen mitgeben konnte.

Andererseits mag bei der Resorptionsfähigkeit des Darms für Eisen, bei dem Eisenbedürfnis des Körpers während der Wachstumsperiode, bei der Stärke des Eisenverlustes bei den Regelblutungen und vielleicht auch bei anderen für den Eisenstoffwechsel wichtigen noch unbekannten Dingen die Erblichkeit von Bedeutung sein. Dafür spricht die oft gemachte Beobachtung, daß von Schwestern, die im wesentlichen unter gleichen Bedingungen lebten, ein Teil gesund blieb, ein anderer krank wurde.

Die gegenwärtige Seltenheit der Erkrankung erschwert das Studium ihrer Ätiologie und speziell ihrer Erblichkeit. Besonders von der Zwillingsforschung wären Fortschritte darüber zu erwarten.

Schrifttum: Claussen: Fortschr. d. Erbpath. Bd. 4, 1940, S. 145.
Heilmeyer: Handb. d. I. Med. Bd. 2. Springers Verlag 1942, S. 115.
Jagicz: Kraus u. Brugsch: Spez. Path. u. Therapie. Bd. 8, S. 775.
Laache: Ebstein-Schwalbe: Handb. d. prakt. Med. 2. Aufl., 1. Bd., S. 802.
Martius: Konstitution u. Vererbung. Berlin 1940, S. 236.
Morawitz u. Denecke: Mohr u. Staehelin: Handb. d. I. Med. 2. Aufl., 1. Teil, Bd. 4, S. 140.
Naegeli: Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik. 4. Aufl., S. 309.
Noorden: Die Bleichsucht, Nothnagels spez. Pathol. u. Therapie. Bd. 8, S. 8.

Essentielle hypochrome Anaemie

Die Erkrankung befällt meist Frauen im mittleren Alter. Die Patienten klagen über allgemeine Mattigkeit und häufig über Brennen und Wundsein der Zunge und gelegentlich über Parästhesien an Fingern und Zehen, wie man es auch bei der perniziösen Anaemie sieht. Die Anaemie ist eine hypochrome. Im Blutbild besteht gewöhnlich deutliche Mikro- und Anisocytose. Im Magensaft wird freie Salzsäure in der Mehrzahl der Fälle (etwa 80 %) vermißt. Es fehlen Zeichen verstärkten Blutzerfalls. Behandlung mit Leber hat keinen Erfolg, wohl aber mit großen Dosen von Eisen.

Ich habe die Erkrankung bei eineiigen weiblichen Zwillingen konkordant gesehen:

39jährige Patientin bekam schon als Kind wegen Blässe häufig Eisen, mit 28 Jahren Hb 59 %, mit 32 Jahren längere Zeit Diarrhöe, Hb 38 %, Erythrocyten 4 000 000, Anacidität. Mit 33 Jahren während Schwangerschaft Osteomalacie, Hb 43 %, Behandlung mit Eisen und Phosphor-Lebertran, danach Hb 62 %, Erythrocyten 4350000. Zwillingsschwester seit sehr langer Zeit blutarm und seit dem 26. Lebensjahr immer wieder in Behandlung, Hb meistens zwischen 55 bis 60 %, Färbeindex um 0,8, keine Zeichen einer Osteomalacie.

Auch Lundholm hat bei 2 EZ Konkordanz und bei einem zweieiigen Zwillingspaar Diskordanz beobachtet.

Man hat die essentielle hypochrome Anaemie familiär gehäuft beobachtet, öfter in Familien, in denen auch perniziöse Anaemie vorkam. Familiäres Vorkommen der essentiellen hypochromen Anaemie beschrieben u. a. Witts, Allen und Mc. Cullogh, Wintrobe und Beede, Barrow, Thiele und Kühl.

Witts sah die Krankheit bei Großmutter, Mutter und Kind. Allen und Mc. Cullagh bei 3 Mitgliedern einer Familie, Wintrobe und Beede bei 2 Basen, deren Mütter Schwestern waren, Barrow bei 5 Schwestern.

Die von Thiele und Kühl beobachteten Fälle sind in Abb. 32 wiedergegeben. Die beiden älteren der 3 erkrankten Schwestern in der Abb. 32 zeigen ein sehr ausgesprochenes „Plummer-Vinsonsches Syndrom", wobei Brennen auf der Zunge, im Rachen und der Speiseröhre mit Entzündung und nachfolgender Atrophie der Schleimhaut der schmerzhaften Organe einhergeht. Das Vorkommen des in ausgesprochener Form recht seltenen Syndroms bei 2 Schwestern macht seine Erblichkeit wahrscheinlich.

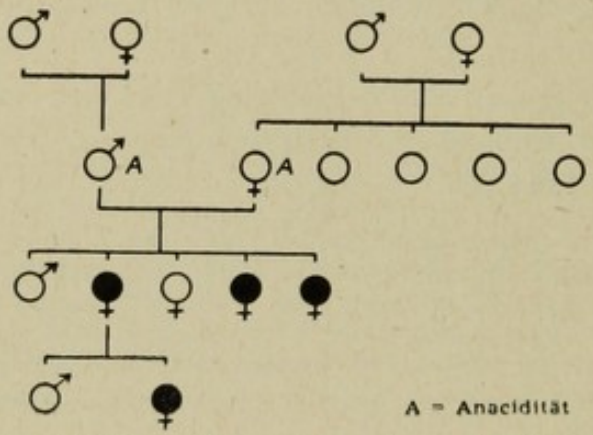


Abb. 32: Essentielle hypochrome Anaemie (nach Thiele und Kühl)

Ausgedehnte methodische Untersuchungen über die Erblichkeit der hypochromen Anaemie stammen von Lundholm.

Von 66 im Krankenhaus beobachteten Fällen ausgehend, untersuchte er 25 Mütter, 224 Geschwister und 72 Kinder. Unter 151 Frauen, die älter als 20 Jahre waren, hatten 85, das sind 56 %, eine hypochrome Anaemie. Von 25 Müttern kranker Kinder waren 8 krank, von 5 Vätern keiner. Von den Kindern kranker Eltern waren alle 18 Söhne gesund und die Töchter zu 36 % krank (20 unter 54). Lundholm nimmt einfach dominanten Erbgang an mit fast regelmäßiger Manifestation im weiblichen Geschlecht und kommt zu der Benennung „hereditäre hypochrome Anaemie".

Sehr häufig sieht man in den gleichen Familien perniziöse Anaemie (p. A.) und essentielle hypochrome Anaemie (e. h. A.).

Wintrobe und Beede, die 1933 eine ausführliche Monographie über die essentielle hypochrome Anaemie veröffentlicht haben, zitieren Beobachtungen von Sinkler und Eshner (Vater p.A., 2 Töchter e.h.A.), Bertlett (Vater, 3 Söhne p.A., 1 Tochter e.h.A.), Maclachan und Kline (s. Abb. 33), Hurst (nähere Angaben fehlen), Gram (Vater p.A., 2 Töchter e.h.A., die bei der einen später in perniziöse Anaemie umschlägt), Witts (2 Tanten und 1 Nichte p.A., 2 andere Nichten e.h.A., aus der bei der einen später eine p.A. wird), Heath (2 Brüder, 1 Schwester p.A., 1 Schwester zuerst e.h.A.,

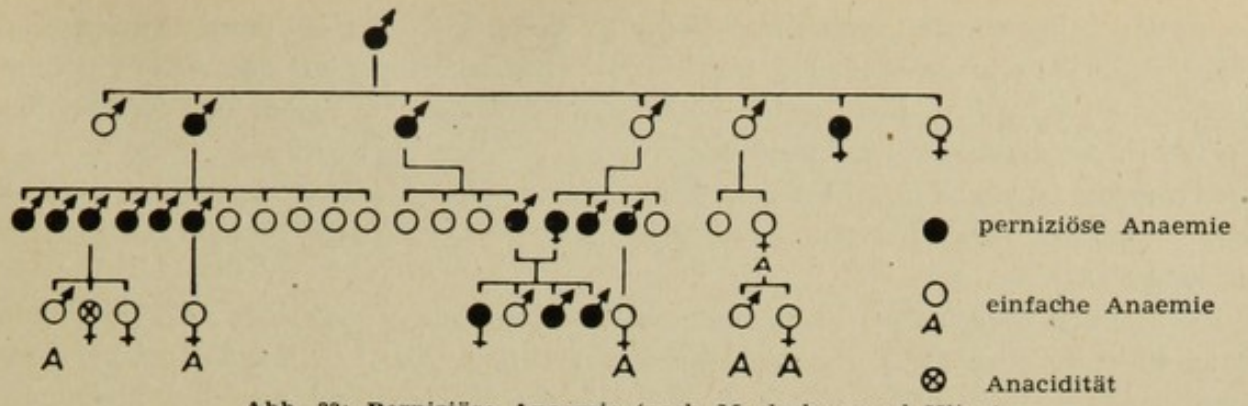


Abb. 33: Perniziöse Anaemie (nach Maclachan und Kline)

später p.A.), Schulten (Mutter p.A., Tochter e.h.A., eine Base der Tochter p.A., eine andere e.h.A., ebenso die Tochter der Tochter), Wintrobe und Beede fügen eine eigene Beobachtung hinzu, wonach der Vater einer Patientin mit e.h.A. an p.A. gestorben war. Andere Arbeiten finde ich bei Schulten zitiert, so Gilbert und Weil (2 Brüder p.A., Schwester e.h.A.), Hoff (Mutter p.A., 1 Tochter e.h.A., eine andere Tochter wahrscheinlich beginnende p.A.).

In der Arbeit von Claussen aus dem Jahre 1940 finde ich außerdem noch Arbeiten zitiert aus dem Jahre 1935 von Tempka und Britton, aus dem Jahre 1936 von Ridder, aus dem Jahre 1939 von Kaufmann und Thiessen.

In diesen Sippen wiederholt sich immer wieder, daß im weiblichen Geschlecht vorzugsweise essentielle hypochrome Anaemie, im männlichen perniziöse Anaemie vorkommt. Öfter wurde aus einer essentiellen hypochromen Anaemie eine perniziöse Anaemie (s. die erwähnten Fälle von Gram, Witts, Heath).

Übrigens darf die Häufigkeit des familiären Zusammentreffens der beiden Leiden auch nicht überschätzt werden. Lundholm hat in der Verwandtschaft seiner Fälle mit hypochromer Anaemie keinen Fall echter perniziöser Anaemie angetroffen. Von der perniziösen Anaemie ausgehend, fand Werner in 57 Sippen keine hypochrome Anaemie und Kaufmann und Thiessen an meiner Klinik in 48 Familien zwei sichere Fälle hypochromer Anaemie und einen unsicheren.

Sowohl die perniziöse Anaemie wie die essentielle hypochrome sind nicht häufig; ihr Zusammenvorkommen in den gleichen Familien und bei der gleichen Person kann nicht ein Spiel des Zufalls sein. Wir sehen einen pathogenetischen Zusammenhang der beiden Leiden in einer erblichen Störung der Magensekretion, worüber im folgenden Abschnitt noch einiges gesagt werden wird.

Schrifttum: Claussen: Fortschr. d. Erbpath. Jahrb. 4, 1940, S. 145.
Kaufmann u. Thiessen: Z. f. klin. Med. 136, 474, 1939.
Lundholm: Acta med. scand. (Schw.). Suppl. C. 2. Upsala 1939.
Thiele u. Kühl: Klin. Wo. 1938, S. 1137.
Weitz: Erbarzt. 1934, 103.
Werner: Verhdl. d. dtsch. Ges. f. I. Med., 50. Kongress 1938, S. 308.

Perniziöse Anaemie

Die Nachfrage nach dem Vorkommen perniziöser Anaemie in den Familien der Erkrankten ergibt gewöhnlich ein negatives Resultat. Das liegt ohne Zweifel z. T. daran, daß die richtige Diagnose bei den an p. A. Verstorbenen oft nicht gestellt wurde, und zwar vor allem in früheren Generationen. Die perniziöse Anaemie ist

kein der Allgemeinheit geläufiger Begriff. Viele Fälle laufen unter Auszehrung, frühzeitiger Altersschwäche und ähnlichem. Hinzu kommt, daß das Alter, in dem die Krankheit auftritt, nicht selten hoch ist, so daß manche Träger der Anlage den Ausbruch der Krankheit nicht erleben.

Trotzdem ist diese in zahlreichen Fällen in familiärer Häufung beobachtet worden. Die Literatur darüber bis zum Jahre 1930 haben Wilkinson und Brockbank gesammelt.

Sie fanden mehrfaches Vorkommen in 127 Familien beschrieben. In 28 Fällen handelte es sich um das Vorkommen bei Geschwistern, 20mal bei zwei, 7mal bei drei, 1mal bei vier. In 28 Fällen wurde die Krankheit bei einem Elter und Kindern beobachtet, und zwar 22mal bei einem Elter und einem Kind, 2mal bei einem Elter und zwei Kindern, 4mal bei einem Elter und drei Kindern. 31mal waren außer Elter und Kind noch andere Verwandte erkrankt. In 40 Fällen wurde sicheres Vorkommen bei Verwandten angegeben, ohne daß über den Grad der Verwandtschaft nähere Angaben gemacht worden wären. Die höchste Zahl von Kranken (16) enthält eine Sippentafel von Maclachan u. Kline, die sich über 4 Generationen erstreckt (s. Abb. 33). 10 Familien habe ich gefunden, in denen das Leiden durch 3 Generationen hindurch beobachtet wurde. 6 davon sind in Wilkinson u. Brockbanks Zusammenstellung enthalten (2 Fälle von Hurst, je 1 Fall von Liepelt, Mc. Adoo, Mustelin, Todd). Aus eigenem Material konnten Wilkinson und Brockbank 3 Beobachtungen hinzufügen (Beobachtungen 6, 8, 14). Eine weitere Sippe, die in 3 Generationen 7 Fälle von perniziöser Anaemie, u. a. bei 2 weiblichen Zwillingen (ob eineiigen?) und einen Fall von funiculärer Erkrankung ohne sichere p. A. aufweist, ist von Bremer veröffentlicht worden.

Inzwischen sind viele weitere Mitteilungen über familiäres Vorkommen der Erkrankung erschienen. Da sie prinzipiell nichts Neues bringen, führe ich sie hier nicht auf.

Wichtig ist die Frage, wie häufig sich bei perniziöser Anaemie familiäre Häufung nachweisen läßt. Levine u. Ledd fanden sie bei 9 von 143 Fällen (6,3 %), Wilkinson und Brockbank bei 16 von 140 Fällen (8,75 %), Naegeli in etwa 8 %, Werner in 9 % und Kaufmann u. Thiessen in 16,7 %. Die Angaben von Werner und von Kaufmann u. Thiessen sind deshalb besonders wertvoll, weil sie auf methodischen Untersuchungen eines größeren unausgelesenen Materials beruhen.

Werner untersuchte 525 Verwandte von 57 Perniziosakranken. Er fand unter ihnen außer einigen ausgesprochenen Kranken viele mit einem „Status praeperniciosus", bei dem mindestens eine Subacidität, deutliche Blutbildveränderungen und Parästhesien oder Zungenveränderungen vorhanden waren. Ein solcher Status war unter den Geschwistern der Erkrankten in 15 % und nur in 1 % unter den übrigen, meist entfernter Verwandten vorhanden.

Über die Häufigkeit des Vorkommens der einzelnen Abweichungen unterrichten folgende Zahlen (die erste Zahl gibt die Häufigkeit bei den Geschwistern, die zweite eingeklammerte bei den übrigen Verwandten an): Magen-Darmstörungen 32 % (15 %), Zungenveränderungen 8 % (3 %), Paraesthesien 23 % (13 %).

Von den folgenden Zahlen gibt die erste die Häufigkeit unter den näheren Verwandten (Eltern, Geschwistern, Kindern, Onkeln, Tanten, Neffen, Nichten), die eingeklammerte unter den entfernteren Verwandten an: Anacidität 19 % (9 %), Monocytenvermehrung 19 %) (8 %), Übersegmentation der Polynukleären 24 % (13 %).

Die genannten Befunde fanden sich bei den Verwandten vielfach auch da, wo die eigentliche Krankheit isoliert vorkam. Es zeigt das, daß auch bei den „isolierten Fällen" die Erblichkeit von Bedeutung ist.

Meine früheren Mitarbeiter Kaufmann und Thiessen untersuchten die Verwandten von Perniziösen in 48 Sippen und fanden die Krankheit bei mehreren Mitgliedern in 8 (16,7 %) Sippen, und zwar 1mal bei eineiigen weiblichen Zwillingen, 1mal bei drei Geschwistern, 2mal bei Mutter und Sohn, 2mal bei Brüdern, 1mal bei Bruder und Schwester, 1mal bei Vettern (Schwestersöhnen).

Die besonders hohe Zahl familiär gehäufter Fälle im Material von Kaufmann und Thiessen erklärt sich wahrscheinlich aus einem ziemlich hohen Durchschnittsalter der Probanden und ihrer Angehörigen und aus der Möglichkeit, über Krankheiten verstorbener Angehöriger aus gut geführten Krankengeschichten Hamburger Krankenhäuser Sicheres zu erfahren. In drei Familien fand sich neben p.A. eine e.h.A.

Auch Kaufmann und Thiessen untersuchten auf das Vorkommen von Anacidität und auf Abweichungen im Blutbefund (Hämoglobin, Erythrocytenzahl, Färbeindex, Anisocytose, Durchmesser der Erythrocyten, Ovalität, Leukopenie, Lymphocytose und Hypersegmentation). Anacidität und Subacidität wurden unter Eltern und Geschwistern in 38,1 %, unter entfernter Verwandten in 18,8 % gefunden. Erhöhter Färbeindex fand sich unter den nahen Verwandten in 21 %, unter den entfernter Verwandten überhaupt nicht; Vergrößerung der Erythrocyten (mittlerer Durchmesser über 7,56) bei nahen Verwandten in 16 %, bei entfernter Verwandten in 6 %. Rechnet man zu diesen Symptomen noch Zungenbrennen und Atrophie der Zungenschleimhaut hinzu, so ließen sich auch für einen sehr kritischen Beurteiler Zeichen der Krankheit in der Verwandtschaft bei der Hälfte der Fälle nachweisen. Bei einigen der übrigen Fälle wurden in der Verwandtschaft verdächtige Symptome, z. B. erhöhter Färbeindex und Hypersegmentierung bei normalen Magensaftverhältnissen festgestellt. Nur wenige Fälle bleiben übrig, deren Verwandte nichts Abweichendes zeigten, und bei denen daher nichts für Erblichkeit sprach.

An Zwillingsbeobachtungen finde ich folgende:

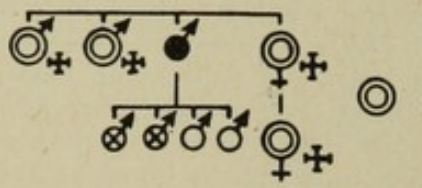
Bremer beschreibt weibliche sehr wahrscheinlich eineiige Zwillinge, die mit 42 und 44 Jahren an perniziöser Anaemie starben, Frank männliche EZ. Der eine erkrankte im 57. Jahr, es bestanden Zeichen einer beginnenden funikulären Myelose. Der andere hatte zunächst nur Achylie, 10 Monate später war der Blutbefund auf p.A. verdächtig, nach weiteren 5 Monaten war die Diagnose p.A. gesichert. Curtius beobachtete EZ, von denen der eine p.A., der andere nur eine Achylie hatte. Strandell beobachtete ein 78jähriges weibliches Zwillingspaar, dessen Eiigkeit nicht sicher war. Die eine Schwester hatte eine perniziöse Anaemie, die andere litt seit langem an Magenstörungen und hatte eine Achylie, aber keine Anaemie. Dedichen beschrieb 85jährige weibliche EZ mit schwerer perniziöser Anaemie, von denen die eine Leberbehandlung ablehnte und starb, die andere sich auf Leber erholte. Werner beobachtete bei einem von zwei männlichen 57jährigen EZ eine p.A, die im Anschluß an eine Gastroenteritis mit Ikterus catarrhalis aufgetreten war. Der andere Partner, der von Geburt an kräftiger war, hat nur eine Anacidität, er nimmt von Zeit zu Zeit Leber. Kaufmann und Thiessen beschrieben ein weibliches eineiiges Zwillingspaar. Die eine Schwester erkrankte mit 45 Jahren an p.A. und hatte ein Jahr später fast völlig gelähmte Beine, außerdem noch Diabetes und Hyperthyreoidismus. Die andere Schwester, die immer kräftiger gewesen war, erkrankte mit 53 Jahren an Diabetes und Thyreotoxikose und ein Jahr später an p.A. mit Parästhesien und Ataxie.

Von 7 EZ hatten danach 4 Konkordanz bezüglich der p. A., bei den 3 anderen hatte der nicht erkrankte Partner jedesmal eine Anacidität. Da ein konkordantes Paar (von Kaufmann u. Thiessen) eine Differenz von 8 Jahren im Krankheitsbeginn zeigte, ist es möglich, daß auch die nicht erkrankten Partner noch erkranken werden, wenn es nicht durch prophylaktische Leberbehandlung verhindert wird.

Es braucht nicht gesagt zu werden, daß die familiäre Häufung der p. A. nicht

durch irgendwelche gemeinsam wirkenden äußeren Schädigungen erklärt werden kann. Der Beginn der Krankheit fällt fast immer in ein höheres Lebensalter, in dem die an p. A. Leidenden mit den Erkrankten oder später erkrankenden Verwandten schon lange nicht mehr zusammenzuwohnen pflegen. Auch ist nicht bekannt geworden, daß die perniziöse Anaemie in gewissen Lebensgemeinschaften besonders häufig aufträte. Das Vorkommen des Leidens bei beiden Ehegatten ist nur einmal beschrieben, und zwar von Maclachan und Kline (s. Abb. 33), und hier handelte es sich um Vetter und Base.

Die funikuläre Myelose, die im Verlauf der Krankheit zuweilen auftritt und gelegentlich auch ohne die typischen Blutveränderungen in Sippen mit perniziöser Anaemie beobachtet wird, ist öfter familiär gehäuft beschrieben worden, so daß auch für sie das Bestehen einer erblichen Anlage angenommen werden muß. Abb. 34 gibt eine von Ungly u. Suzman beschriebene Familie wieder. Liepelt



funikuläre Myelose.
Sonstige Zeichen wie in Abb. 33

Abb. 34: Perniziöse Anaemie mit funikulärer Myelose (nach Ungly u. Suzman)

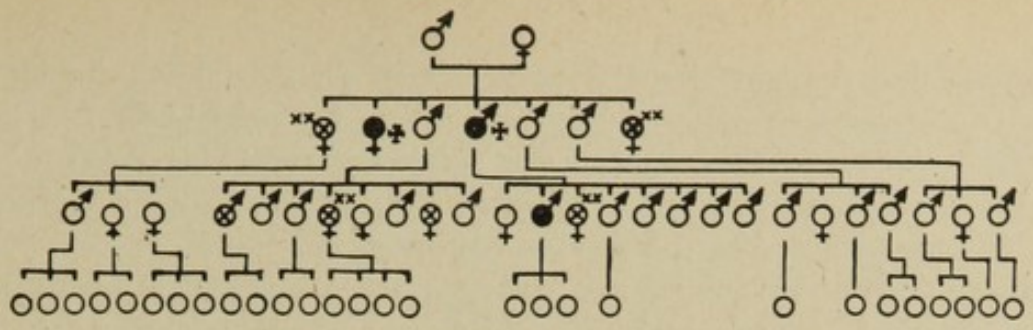
beobachtete an der Curschmannschen Klinik mit Spinalerkrankung kombinierte p. A. bei mehreren Mitgliedern einer Familie. Im ersten Fall zeigt die Spinalerkrankung bei Mutter und Tochter eine „förmlich photographische" Gleichheit, in einem zweiten Fall war nach der Anamnese mit Sicherheit anzunehmen, daß der verstorbene Vater eines an p. A. und Spinalerkrankung leidenden Patienten die gleiche Krankheit mit ganz ähnlichen Symptomen gehabt hatte.

Hangarter u. Wolberg sahen funikuläre Myelose bei 3 Schwestern. „In fast völliger Übereinstimmung wiederholt sich bei den 3 Schwestern das Krankheitsbild einer perniziösen Anaemie. Die Veränderungen im Blutbild sind mäßig, um so deutlicher kommt es bei allen zu einer schweren Myelose mit starken motorischen Störungen."

Es sei auch noch einmal an das von Kaufmann u. Thiessen beschriebene eineigige Zwillingspaar mit konkordanter Myelose erinnert (s. S. 159).

Sehr wichtig und häufig studiert ist die Frage des Vorkommens der Achylie resp. der Anacidität unter den Blutsverwandten von Perniziosakranken. Zunächst ist hervorzuheben, daß der an p. A. Erkrankte so gut wie ausnahmslos eine Anacidität hat. Diese ist nicht, wie behauptet wurde, die Folge der p. A., sondern sie geht ihr voran. Am Material der Mayoklinik waren nach Rozendahl und Washburn von 36 Fällen, die 2 bis 21 Jahre vor dem Beginn der Perniziosa untersucht waren, 34 anacid und zwei 17 und 19 Jahre vorher Untersuchte subacid gewesen.

Wilkinson u. Brockbank haben in ihrer bereits erwähnten umfassenden Arbeit aus der Literatur bis zum Jahre 1930 52 Familien aufgezählt, in denen Achyliker neben p. A. Erkrankten vorkamen. Beschrieben waren sie von Berglund, Dorst, Evans, Faber u. Grane, Harris, Hurst, Maclachan u. Kline, Martius, Meulengracht, Mustelin, Neuburger,



XX = Glossitis. Sonstige Zeichen wie in Abb. 33

Abb. 35: Perniziöse Anaemie (nach Meulengracht)

Queckenstedt, Schneider u. Carey, Todd, Ungly u. Suzman, Weinberg, Witts, Zadeck. Die Abb. 35 gibt eine Sippe von Meulengracht wieder, in dem p. A., Anacidität und Glossitis nebeneinander vorkommen.

Methodische Untersuchungen des Magensaftes bei zahlreichen Verwandten von Perniziosakranken (im überwiegenden Teil handelte es sich um isolierte Fälle) haben u. a. Conner, Neuburger, Weinberg, Zadek, Hangarter u. Wolberg, Werner, Kaufmann u. Thiessen gemacht. Ich erwähne einige Ergebnisse:

Conner untersuchte die Sekretionsverhältnisse bei 154 Blutsverwandten, zum überwiegenden Teil Geschwistern, Kindern oder Eltern von Perniziösen und verglich die erhaltenen Werte mit denen bei 500 Personen, bei denen aus verschiedenen Gründen eine Magenuntersuchung gemacht war Es fand sich Anacidität im Durchschnitt aller Verwandten der Perniziösen in 29,5 %, im Durchschnitt der übrigen Untersuchten in 15,2 %, im Alter von 40 bis 49 Jahren in 46,1 % (im Vergleichsmaterial in 16,2 %), im Alter von 30 bis 39 Jahren in 20 % (10,5 %), bei Frauen im Durchschnittsalter von 48 Jahren in 50 % (16,5 %), unter 40 Jahren in 15,7 % (9,2 %), über 50 Jahren in 42,3 % (22,4 %)

Wir sehen, daß die Anacidität unter den Blutsverwandten der Perniziösen fast doppelt so häufig ist wie bei Personen, bei denen eine Magensaftuntersuchung nötig schien und deshalb eine Anacidität häufiger als in einer Durchschnittsbevölkerung erwartet werden darf

Weinberg fand unter 22 Kindern und 2 Schwestern von Perniciösen 7mal (in 29,2 %) Achylie und 10mal (in 41,7 %) Hypacidität, Zadek bei 46 Verwandten (meist Geschwistern und Kindern von Perniziösen) vollständige Achylie bei 3 (in 6,5 %), Anacidität bei geringen Spuren von Lab und Pepsin bei 7 (15,2 %), Hypacidität bei 15 (in 32,6 %)

Daß Werner bei nahen Verwandten Anacidität in 19 % und bei entfernter Verwandten in 9 % und Kaufmann und Thiessen bei nahen Verwandten in 38,1 %, unter entfernteren in 18,8% gefunden haben, ist bereits auf S. 158 und 159 gesagt worden.

In 3 Fällen des Kaufmann-Thiessenschen Materials, wo beide Eltern eines Perniziösen untersucht werden konnten, hatte jedesmal eins der Eltern eine Anacidität. Wenn wir bedenken, daß die Anlage bei jugendlichen Personen in vielen Fällen noch nicht in Erscheinung tritt, so lassen sich die erhaltenen Zahlen mit der Annahme dominanten Erbgangs am besten erklären. Auch Untersuchungen von Apperly und Noris, die von Probanden mit Anacidität ohne p. A. ausgingen, und Untersuchungen von Lundholm über die erbliche „hypochrome Anaemie" mit ihren nahen Beziehungen zur Anacidität sprechen im gleichen Sinn.

Die Störung der Magenfunktion, wie sie sich in der Anacidität resp. Achylie äußert, ist um so bedeutungsvoller, als der Magen bei der Entstehung sowohl der perniziösen Anaemie als auch der essentiellen hypochromen Anaemie eine wichtige

Rolle spielt. Bei der perniziösen Anaemie sistiert die Produktion des für die Bildung des Antiperniziosastoffes wichtigen Castleschen Intrinsicfaktor. Bei der essentiellen hyprochromen Anaemie liegt eine Eisenverarmung des Körpers vor, die ihre Ursache vor allem in einer zu geringen Eisenaufnahme infolge Salzsäuremangels hat, wobei Eisenverluste durch Blutungen begünstigend wirken.

Zur Frage des Zusammenhangs von Anaemie und Anacidität sei noch darauf hingewiesen, daß nach Untersuchungen von Vanzant und Mitarbeitern die Häufigkeit der Anacidität vom 20. bis zum 65. Lebensjahr von 3,2 auf 28,1 % steigt (siehe auch die vorn erwähnten Befunde Conners), daß bei Personen mit niedrigen Hb-Werten (unter 12 g%) Anacidität häufiger ist, als dem Alter entspricht, und daß auf der anderen Seite bei Personen mit Anacidität die Hb-Werte besonders niedrig sind.

Man wird die Ursache der Korrelation von verringerter oder fehlender Magensekretion und von essentieller hypochromer und perniziöser Anaemie darin sehen müssen, daß Schwäche der Magensekretion bei Anacidität zur e. h. A. führen kann und bei Fehlen des Intrinsicfaktors p. A. bedingt, und daß dem Fehlen des Intrinsicfaktors Anacidität stets vorausgeht.

Die Sekretionsschwäche des Magens, die sich gewöhnlich dominant vererbt, wird sich verschieden auswirken. Die Anlagen zu dieser Anomalie werden in verschiedenen Familien verschieden sein. Einige werden nie, einige oft zum Versiegen des Intrinsicfaktors führen. Verschiedenheiten werden sich weiter daraus ergeben, daß bei gleichen Hauptgenen Nebengene und exogene Einflüsse in Wirksamkeit treten. Wenn die mit Sekretionsschwäche Behafteten häufiger Blut verlieren, so werden sie eine e. h. A. bekommen. Bei der Mehrzahl werden keine klinischen Symptome auftreten, wenn auch manche von ihnen leichte Veränderungen des Blutes aufweisen. Familiäre Besonderheiten des Verlaufs wird man nicht selten finden.

Man sieht gelegentlich, daß die an p. A. Leidenden an Magencarcinom erkranken und nicht ganz selten, daß es in ihrer Verwandtschaft vorkommt.

Kaufmann u. Thiessen erfuhren von ihren 48 Probanden, daß 3mal ein Elter und 2mal Geschwister Magenkrebs gehabt hatten. Entsprechende Sippen sind öfter beobachtet, z. B. von Schulten u. Thiele. Eine Zunahme des Magencarcinoms bei den Perniziösen, die vielen Autoren aufgefallen ist, ist sicher in der Hauptsache eine Folge der durch die Leberbehandlung erzielten Lebensverlängerung. Das Magencarcinom kommt bei Perniziösen offenbar häufiger vor, als es bei rein zufälligem Zusammentreffen zu erwarten wäre. Nordenson sah bei 3684 Magencarcinomfällen und 680 Perniziosafällen 26mal eine Kombination beider, ein Wert, der etwas höher ist, als bei rein zufälligem Zusammentreffen zu erwarten wäre. Er sah ferner, daß die Carcinome der Perniziosakranken zu 80 % Magencarcinome waren, während diese sonst nur etwa die Hälfte aller Carcinomfälle ausmachen.

Die Korrelation zwischen Perniziosa und Magencarcinom erklärt man sich so, daß die beim Perniziösen und vielen ihrer Verwandten vorhandenen Achylie und Gastritis das Auftreten eines Magencarcinoms begünstigt (Konjetzny).

Röntgenologisch sind häufig Magenpolypen (Velde, Haring) bei der p. A. festgestellt worden, wobei es sich teilweise um umschriebene Hypoplasien und Schleimhautschwellungen handelte. Daß solche Polypen eine gewisse Neigung zur carcinomatösen Entartung haben, scheint festzustehen.

Von manchen Autoren ist behauptet worden, daß das Zusammenvorkommen von Perniziosa und Diabetes überdurchschnittlich häufig sei. Andere Autoren wie Mc. Gregor, Benjamin, Schulten bestreiten das. An meiner Klinik sind bei einer großen Anzahl von Perniziosakranken nüchtern Blutzuckerbestimmungen gemacht worden, wobei sich keine von der Norm abweichenden Befunde ergaben (unveröffentlichte Versuche).

Schrifttum: Apperly u. Noris: The brit. med. Journal. 1931, 255.
Benjamin: Fol. Häm. 1934, 113.
Curtius: zit. nach v. Verschuer: Erbpath. 2. Aufl., 1937, S. 121.
Dedichen: zit. nach Gänsslen.
Dunn u. Barkson: Arch. Intern. Med. 49, 345.
Gänsslen: Handb. d. Erbpath. d. Mensch. Bd. 4, 1.
Mc. Gregor: Brit. med. J. 2, 1937, 617.
Hangarter u. Wolberg: Erbarzt. 1936, 177.
Haring: Münch. med. Wo. 1938, 1544.
Kaufmann u. Thiessen: Z. f. klin. Med. Bd. 136, 1939, S. 474.
Lundholm: Acta med. scand. (Schweden). Suppl. 6, 2. Upsala.
Nordenson: zit. bei Schulten.
Rozendahl u. Washburn: Annal. intern. med. (Am.). 11, 1937, S. 834.
Schulten: Lehrbuch der klin. Hämatologie. Leipzig 1935.
Strandell: Acta med. scand. (Schweden). Suppl. 40, 1931.
Thiele: Klin. Wo. 1936, Nr. 26.
Vanzant, Fr. R., W. C. Alvarez, G. B. Eusterman, H. S. Dunn u. J. Berkson: The normal range of gastric acidity from jouth to old age. Arch. int. Med. 49, 345, 1932.
Werner: Verhdl. d. dtsch. Ges. f. I. Med., 50. Kongr., 1938, S. 308.

Perniziöse Anaemie bei Botriocephalusträgern

Die Botriocephalusanaemie hat als Hauptbeispiel einer durch einen äußeren Faktor bedingten perniziösen Anaemie zu gelten. Die Erkrankung verläuft wie die gewöhnliche p. A., ist durch hämatologische Untersuchungsmethoden nicht von ihr zu trennen und spricht auf Leberbehandlung ebenso gut an. Die Bedeutung des Botriocephalus für ihre Entstehung ist dadurch sichergestellt, daß sie in vielen Fällen ohne Leberbehandlung durch Abtreibung des Wurmes zur Ausheilung gebracht worden ist.

Die Erkrankung kommt nur bei einem kleinen Bruchteil der Botriocephalusträger vor. Es wird angegeben, daß von 1000, ja von 10 000 nur einer an p. A. erkranke. Schaumann (3), der sich um die Erforschung der Erblichkeit der p. A. sehr verdient gemacht hat, hat darauf aufmerksam gemacht, daß die p. A. bei Botriocephalusträgern viel häufiger familiär vorkomme, als man nach der allgemeinen Wahrscheinlichkeit der einzelnen Botriocephulusträger, an p. A. zu erkranken, erwarten sollte.

Er beobachtete 15 Familien mit gehäufter perniziöser Botriocephalusanaemie. Die Erkrankung kam in 12 Familien bei 2 Geschwistern und in 2 von diesen wahrscheinlich zugleich auch bei einem der Eltern vor. In den übrigen 3 Familien handelte es sich je einmal um das Befallensein von Onkel und Neffe, Tante und Neffe, Tante und Nichte. Schauman sah ferner 2 Kranke mit perniziöser Botriocephalusanaemie, von denen die eine die Mutter, die andere einen Vetter an der gewöhnlichen Form der p. A. verloren hatte. In 7 von 72 Fällen beobachtete Schaumann (4) endlich, daß es nach abgeheilter Botriocephalusanaemie später zu einer gewöhnlich tödlich

verlaufenden p. A. kam, ohne daß eine neue Infektion mit dem Bandwurm stattgefunden hatte. Wie Schaumann an anderer Stelle bemerkt, betrug die Zwischenzeit mitunter sogar 12 Jahre. Auch Cramer hat in Genf 3 Schwestern mit Botriocephalusperniziosa beobachtet, von denen 2 später an der gewöhnlichen Form der Perniziosa starben.

An einer erblichen Neigung zu Botriocephalusperniziosa und an einen erbbiologischen Zusammenhang zwischen Botriocephalusperniziosa und gewöhnlicher p. A. ist danach kaum zu zweifeln.

Da die Leberbehandlung, wie bereits erwähnt, auch bei der Botriocephalusperniziosa wirksam ist, muß man annehmen, daß der Botriocephalus die Bildung des Castleschen Faktors hemmen kann. Daß überhaupt eine Hemmung der Magensekretion bei der Botriocephalusperniziosa eintritt, geht daraus hervor, daß nach Meulengracht bei ausgebildeter Krankheit sich in 85 % eine Achylie findet.

Die erbliche Neigung zur Botriocephalusperniziosa und ihr gemeinsames Vorkommen mit der gewöhnlichen p. A. bei der gleichen Person und in denselben Familien dürfte sich am besten durch die Annahme erklären, daß die Schädigung der Magensekretion durch den Botriocephalus nur oder jedenfalls vor allem, bei solchen Individuen auftritt, die an der im vorigen Kapitel besprochenen erblichen Schwäche der Magensekretion leiden.

Schrifttum: Cramer: Revue med. Suisse vom. 1922.
Meulengracht: Fol. haem. 1926, Bd. 32, S. 600.
Schaumann: Finska Läkaresällskapets Hedlingar. 1918, S. 526.
Schaumann: D. m. W. 1940. Bd. 36, S. 1219.

Konstitutionelle infantile perniziosaartige Anaemie (Fanconi)

Diese seltene Krankheit ist im Jahre 1927 von Fanconi beschrieben worden. Weitere Fälle haben Uehlinger und van Leeuwen veröffentlicht. Es handelte sich um Knaben zwischen dem 5. und 14. Lebensjahr, bei den Fanconischen Fällen um 3 Brüder mit 2 gesunden Geschwistern, bei denen von Uehlinger und van Leeuwen beschriebenen um isolierte Fälle. Verwandtenehen scheinen bei den Eltern nicht vorgekommen zu sein. In dem Fanconischen Fall war in der Familie der gesunden Mutter mehrmals Blutungsneigung beobachtet worden. Die hauptsächlichsten Symptome bestanden in einer Anaemie, die einige Male nach einer fieberhaften Erkrankung entstand oder bemerkt wurde und in zeitweise auftretenden Blutungen aus Nase, Zahnfleisch und in die Haut, die aber nicht als Ursache der Anaemie angesehen werden konnten. Die Haut war an den bedeckten Körperstellen auffällig dunkel pigmentiert. Die Krankheit verlief in allen Fällen tödlich, nachdem in einigen Fällen vorübergehende Besserungen eingetreten waren. Eisen- und Leberbehandlung war erfolglos, ebenso Milzexstirpation. Die Anaemie hatte hyperchromen und makrocytären Charakter. Die Zahl der Leukocyten war verringert. Es bestand Lymphocytose, die Thrombocytenzahl war häufig verringert.

Nach van Leeuwen war im Blutbild die große Zahl der Retikulocyten besonders bemerkenswert. Zeichen der Hämolyse wurden stets vermißt. Im Knochenmark überwuchert nach den autoptischen Befunden das Fett, und es waren nur vereinzelt kleine Herde normalen Knochenmarksgewebes vorhanden.

Uehlinger u. van Leeuwen nehmen als Ursache der Erkrankung eine angeborene Unterentwicklung des Knochenmarks an, wofür auch das Vorhandensein anderer Mißbildungen bei den Kranken spreche. An solchen fanden sich bei Fanconis Fällen Mikrocephalie, leichter Strabismus convergens, auffallend kleine Hoden und verzögerte Verknöcherung der Handwurzelknochen, bei Uehlingers Fall Fehlen des linken und Hypoplasie des rechten Daumens, Fehlen der rechten Niere, eigenartig geformte linke Niere, Aplasie der rechten Samenblase und der rechtsseitigen Genitalorgane und anormale Lungenlappung, beim van Leeuwenschen Falle Fehlen des Metatarsale I, Hypoplasie des Testes, Fehlen der linken Niere.

Schrifttum: Fanconi: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 117, 1927, S. 257.
van Leeuwen: Fol. haem. Bd. 49, 1933, S. 434.
Uehlinger: Klin. Wo. Bd. 8, 1929, S. 1501.

Hereditäre haemolytische Anaemie (Kugelzellenanaemie) oder haemolytischer Ikterus

Die Hauptsymptome sind in den voll ausgebildeten Fällen Ikterus, Anaemie, Milzvergrößerung. Es besteht außerdem Urobilinurie, eine Herabsetzung der osmotischen Resistenz der roten Blutkörperchen und eine Aniso-Mikrocytose, wobei die kleinen Erythrocyten (neben denen sich stets auch größere finden) eine Vermehrung des Dickendurchmessers zeigen und dadurch eine der Kugelform angenäherte Gestalt bekommen. Die Ursache der verminderten Resistenz der Erythrocyten sehen viele Autoren mit Naegeli in ihrer abweichenden Form.

Schon Minkowski, der im Jahre 1900 die Krankheit als erster beschrieben hat, bezeichnet sie als hereditär. Er beobachtete sie bei 2 Brüdern, bei 3 unter ihren 6 Kindern, bei der Mutter der Brüder und bei mehreren Geschwistern der Mutter.

Inzwischen ist die Literatur über die Krankheit gewaltig angewachsen. Gänsslen teilte 1936 mit, daß die Zahl der über sie veröffentlichten Arbeiten über 1400 betrage, und in vielen dieser Arbeiten haben die Autoren über die Krankheit mehrerer Geschwister und über ihr Vorkommen in 2 und mehr Generationen berichtet. Ich nenne nur P. Weber u. Dorner, Tileston u. Griffin, Guizetti, Meulengracht, Gänsslen, Hattesen, Beckmann u. Jäderholm, Nowak, Hansen u. Klein.

Meulengracht hat im Jahre 1921 an der Hand von 7 Sippentafeln als erster ausgesprochen, daß sich das Leiden dominant vererbe. Da aber das Leiden öfter auch isoliert oder bei mehreren Geschwistern beobachtet wurde, mußte daneben an rezessiven Erbgang gedacht werden, und da man recht oft nach gewissen äußeren Schädigungen die Krankheit bei „gesunden" und aus „gesunden Familien" stammenden Personen auftreten sah, wurde allgemein angenommen, daß auch eine erworbene Form der Krankheit nicht selten vorkäme.

Mein früherer Mitarbeiter Gänsslen hat durch gründliche, an der Tübinger med. Poliklinik begonnene Studien, die er an einem großen Material von genau untersuchten Kranken und ebenso genau untersuchten gesunden oder anscheinend gesunden Verwandten dieser Kranken gemacht hat, die strittigen Fragen weithin geklärt. Er unterscheidet Vollbilder, kompensierte Fälle und Fälle, die nur einen „Hauch der Krankheit" zeigen. Über die Vollbilder, die nur einen Bruchteil aller

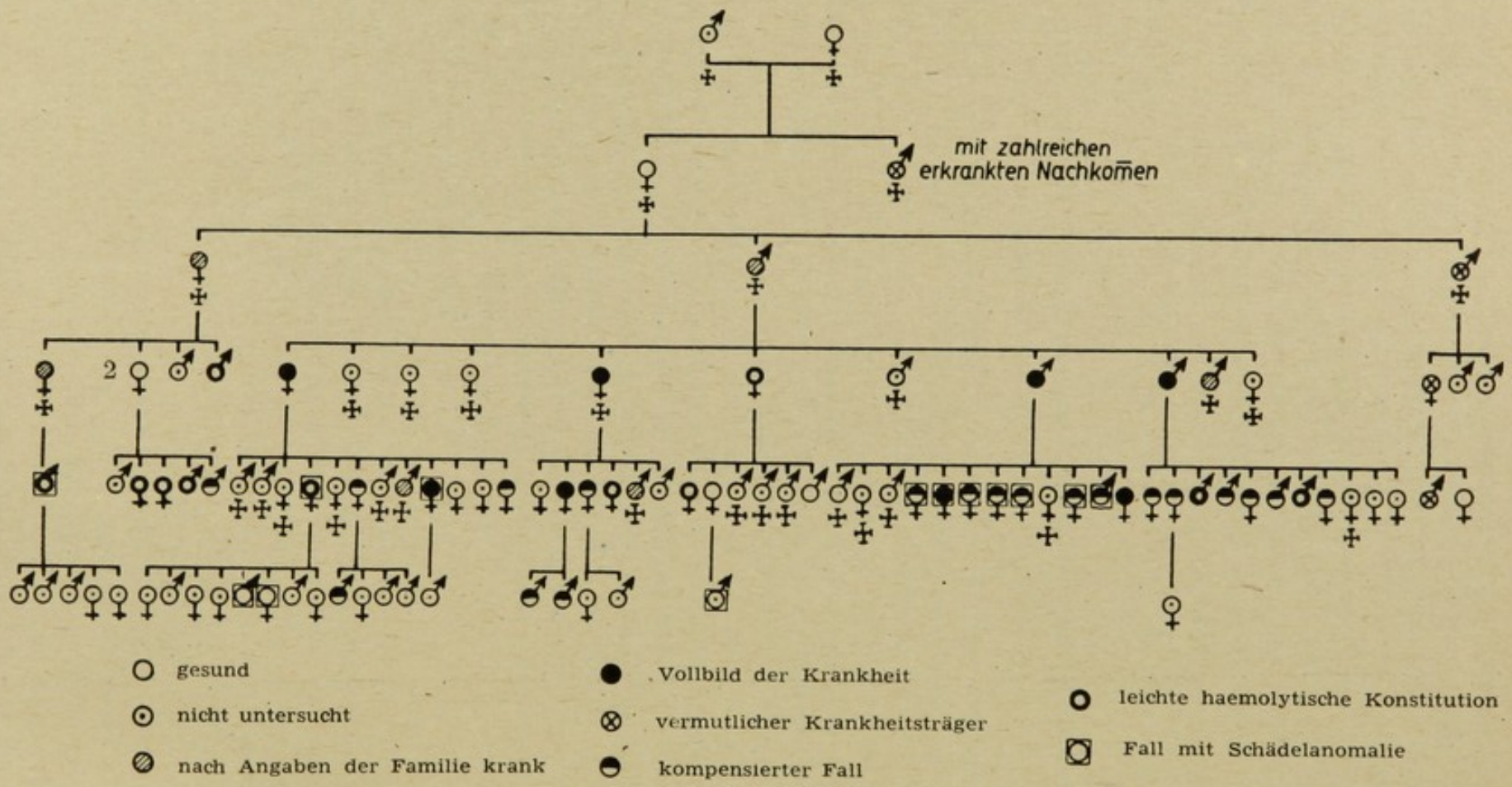


Abb. 36: Haemolytischer Ikterus nach Gänsslen (gekürzt)

Fälle ausmachen, ist schon zu Anfang das Wesentliche gesagt worden. Zu den kompensierten rechnet er solche, die Anaemie oder Ikterus oder Milztumor oder Herabsetzung der Resistenz oder mehrere dieser Symptome vermissen lassen. Die nur einen Hauch der Krankheit zeigenden Personen sind nur bei eingehender und wiederholter Untersuchung an geringfügigen Veränderungen, wie leichter Aniso-Mikrocytose, geringer Resistenzverminderung, leichter Bilirubinaemie, Urobilinogenurie erkennbar. Die Kranken zeigen dabei sehr häufig Konstitutionsanomalien verschiedener Art, auch da, wo die Hauptsymptome der Krankheit ganz in den Hintergrund treten. Gänsslen verwendet deshalb statt des Namens haemolytischer Ikterus den umfassenderen der haemolytischen Konstitution.

Wenn man alle Träger dieser Konstitution, die sogleich noch ausführlich zu schildern sein wird, mitrechnet, so folgt die Krankheit stets dem dominanten Erbgang, denn von den scheinbar gesunden Eltern eines Kranken hat stets der eine wenigstens eines der oben geschilderten leichten Krankheitszeichen. Nur eine Ausnahme fand sich. In der der zweiten Arbeit Gänsslens entnommenen Sippentafel ließ die unter V, 2 angegebene Überträgerin des Leidens bei mehreren Untersuchungen jede krankhafte Veränderung vermissen (s. Abb. 36).

Die überwiegende Mehrzahl der sogenannten isolierten Fälle ist nach Gänsslens Untersuchungen gar nicht isoliert. Es dürfte überhaupt nur einige wenige solcher Fälle geben, von denen man annehmen kann, daß sie durch Mutation entstanden sind.

Meulengracht beschreibt ein solches Vorkommen. Die Eltern eines Kranken waren nach der haematologischen Untersuchung völlig gesund. Sie hatten nach der zuverlässigen Anamnese des Vaters, der Arzt war, nie Krankheitssymptome geboten. Der Kranke vererbte das Leiden auf eins seiner Kinder. Man kann hier allerdings einwenden, daß nach Gänsslens Erfahrungen wiederholte Untersuchungen bei den Eltern und ihren Verwandten vielleicht doch noch das Bestehen leichter Krankheitssymptome ergeben hätten.

Die Häufigkeit, mit der die voll ausgebildeten und die leichten Fälle vorkommen, zeigt in den einzelnen Familien große Unterschiede, worauf zuerst Naegeli hingewiesen hat. Der Krankheit liegen offenbar verschiedene Biotypen zugrunde. Während sie gewöhnlich das Leben nicht verkürzt, hat, wie ich dem Handbuchbeitrag Gänsslens entnehme, G. O. Smith in einer Familie 3 Todesfälle und Mc. Gibson in einer anderen neben einer Frühgeburt ebenfalls 2 Todesfälle gesehen.

Ferner hat Gänsslen darauf aufmerksam gemacht, daß die morphologischen Blutveränderungen in den verschiedenen Familien einen verschiedenen, in einer und derselben aber einen sehr ähnlichen Charakter hatten. In dem einen Fall steht die Mikrocytose im Vordergrund, im anderen Fall die Anisocytose mit Größenschwankungen um die Norm, wobei sich übernormal große hyperchrome Erythrocyten fanden, so daß das Blutbild starke Ähnlichkeit mit dem der perniziösen Anaemie zeigte.

Ich habe bereits das häufige Vorkommen von Konstitutionsanomalien kurz erwähnt. Gänsslen fand auffällig häufig Skelettanomalien, vor allem Turmschädel. Röntgenologisch waren dabei oft Impressiones digitatae mit Veränderungen des Türkensattels als Folge erhöhten intracraniellen Drucks zu erkennen. Er sah ferner

Einziehung der Nasenwurzel mit breitem, flachem Nasenrücken und großer Distanz der inneren Lidwinkel, Spitzbogengaumen, mancherlei Abweichungen im Bereich der Kiefer und Zähne, vor allem falschen Durchbruch und Stellungsfehler der Zähne, die als Folge eines zu engen Zahnbogens anzusehen waren. Nicht selten wurden Anomalien im Bereich der Augen beobachtet, die z. T. durch eine Verkleinerung der knöchernen Augenhöhle erklärt werden konnten, Protrusio bulbi, Mikrophthalmus, schmale an Mongolismus erinnernde Lidspalten. Es wurden ferner Störungen innersekretorischer Organe, z. B. Hypogenitalismus und Infantilismus, Hypothyreoidismus, pluriglanduläre Insuffizienz, Zwergwuchs beobachtet. Gelegentlich sieht man Hauterkrankungen, wie Psoriasis, Ichthyosis, Neigung zu Ekzemen, Vitiligo und andere Pigmentanomalien. Auch Beingeschwüre kommen nicht selten vor.

Diese Abweichungen fanden sich um so häufiger und ausgesprochener, je früher und stärker die Hämolyse auftritt.

G ä n s s l e n hat darauf hingewiesen, daß sie auch bei den anderen haemolytischen Anaemien, den Sichelzellen-, Erythroblasten- und Ovalocyten-Anaemien, ja auch bei im jugendlichen Alter vorkommenden Polycytaemien, bei Malaria und Kala-Azar, vorkommen und macht die bei allen diesen Krankheiten vorkommende große Aktivität des Knochenmarks für sie verantwortlich. Sie führe im Schädel zur vorzeitigen Nahtverknöcherung und bedinge dadurch die geschilderten Schädel- und Gesichtsanomalien mit ihrer Verkleinerung der Augenhöhlen und den Abweichungen der Kieferform. Die Nahtverknöcherung führe zu einem erhöhten Liquordruck, der durch Schädigung der Hypophyse innersekretorische Störungen veranlassen könne. Es sei auch damit zu rechnen, daß eine dauernd gesteigerte Tätigkeit der Blutbildungsstätten Entwicklung und Leistung der Blutdrüsen beeinträchtige. H e i l m e y e r weist in diesem Zusammenhang darauf hin, daß die Produktion der Erythrocyten mächtig gesteigert sei, in eigenen Versuchen um das 10—15fache der Norm, und daß dabei die Ernährung anderer Gewebe, gewisser innerer Organe und der Haut Not leide.

Schwerer zu deuten ist das Vorkommen von Brachydaktylie, Polydaktylie, Anomalien der Fußbildung, angeborenen Herzfehlern, Muskeldystrophie, Epilepsie, Porphyrinurie, Katarakt, Amblyopie, Otosklerose, Bildungsanomalien des äußeren Ohrs und manchen anderen „Degenerationszeichen".

Ein genetischer Zusammenhang zwischen diesen Anomalien und dem haemolytischen Ikterus besteht sicher nicht in allen Fällen, denn sie kommen auch ohne haemolytischen Ikterus z. T. nicht selten vor. Immerhin kann ihre Häufung nicht ein Spiel des Zufalls sein; und kann wohl auch erklärt werden: Es ist im Grunde ja erstaunlich, daß das Zusammenspiel aller Kräfte, das zur normalen Entwicklung der einzelnen Organe gehört, im allgemeinen so gut funktioniert. Daß es beim haemolytischen Ikterus nicht immer geschieht und daß krankhafte Einflüsse, etwa ein haemolytischer Anfall der schwangeren Mutter oder vielleicht sogar ein Anfall des Kindes selbst, es verhindern können, und daß sich je nach dem Entwicklungsstadium der Frucht die krankhafte Störung das eine Mal an diesem, das andere Mal an jenem Organ auswirken kann, erscheint verständlich.

Die Zwillingsforschung hat bisher wegen der geringen Zahl der gemachten Beob-

achtungen nur wenig zur Kenntnis der Erblichkeit der Krankheit beitragen können. Konkordantes Vorkommen bei EZ haben Debré und Mitarbeiter veröffentlicht.

Mir hat Herr Kollege Pfeiffer aus Göppingen freundlichst Krankengeschichten, Bilder und Blutpräparate von 7jährigen männlichen EZ mit haemolytischem Ikterus zur Verfügung gestellt, bei denen im Oktober 1939 von ihm die Milz exstirpiert worden war. Sie waren seit Jahren in wechselnder Stärke ikterisch, oft auffallend stark. Bei beiden war eine beträchtliche Milzvergrößerung vorhanden. Sie hatten typische Anfälle, die nach Angabe der Mutter oft gleichzeitig auftraten. Nach der Milzexstirpation verschwand der Ikterus völlig. Das Blutbild beider zeigte charakteristische Mikrocytose. Nach den Photographien, die en face und im Profil aufgenommen sind, ist Eineiigkeit sicher. Der Schädel ist bei beiden kurz und hoch.

Die Lehre von der Kugelzellenform der Erythrocyten als Ursache der haemolytischen Anaemie ist nicht ohne Widerspruch geblieben. Man hat festgestellt, daß nach Exstirpation der Milz die Zahl der Sphärocyten abnahm und die Resistenz sich besserte, ja daß in einigen Fällen längere Zeit nach der Operation das Blut völlig normal geworden war. Man stellte ferner fest, daß die Milzvenenerythrocyten eine stärkere Herabsetzung der osmotischen Resistenz zeigten, und daß der sphärische Index in der Milzvene größer war als in den übrigen Gefäßen. Es gelang ferner, durch Einwirkung von Haemolysinen auf rote Blutkörperchen diese im Sinne der Mikro-Sphärocytose zu verändern. Diese Untersuchungen führten zu der Anschauung, daß sich primär nicht die Kugelzellenform der Erythrocyten vererbt, sondern ein pathologischer Mechanismus, „welcher auf dem Wege über Haemolysinwirkungen zu Sphärocytose, Resistenzverminderung, gesteigerter Haemolyse und enormer reaktiver Knochenmarksarbeit führt" (Heilmeyer), wobei die Milz und das übrige retikulo-endotheliale System an diesem funktionellen Mechanismus einen wichtigen Anteil hat.

Auch an dem Bestehen eines erworbenen haemolytischen Ikterus (mit Kugelzellenform und Resistenzverminderung) infolge einer zum Auftreten von Haemolysinen führenden Störung der Milzfunktion wird, im Gegensatz zu der Auffassung Gänsslens, von einigen Autoren (m. E. mit Recht) festgehalten, wenn auch zugegeben wird, daß diese Fälle selten sind und die meisten sogenannten erworbenen Fälle erbliche und latente sind, die infolge äußerer Schädigungen manifest wurden.

Schrifttum: Beckmann u. Jäderholm: Act. chir. scand. (Stockholm). 69, 353, 1932.
Debré, Lamy, Mozer, Sée u. Kaplan: Bull. soc. med. Hop. Paris. 1937, H. 32.
Gänsslen: D. Arch. f. klin. Med. 140, 210, 1922.
Gänsslen, Zipperlen u. Schütz: D. Arch. f. klin. Med. 146, 1, 1925.
Gänsslen: Handb. d. Erbbiol. d. Mensch. Bd. 4, 1, 1940. S. 411.
Gänsslen: Neue deutsche Klinik. Bd. 14. Erg. Bd. 4, S. 607, 1936.
Guizetti: Beitr. pathol. Anat. 52, 15, 1912.
Hansen u. Klein: D. Arch. f. klin. Med. 176, 567, 1934.
Hattesen: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 37, 293, 1924.
Heilmeyer: Handb. d. I. Med. Springers Verlag, Berlin 1942, Bd. 2.
Meulengracht: D. Arch. f. klin. Med. 136, 30, 1921.
Minkowski: Kongr. Verhdl. I. Med. 18, 1900, S. 316.
Tileston u. Griffin: Americ. Journ. Med. Sc. 139, 874, 1910.
Weber u. Donner: Fol. hämatol. 9, 518, 1910.

Elliptocytose (Ovalocytose)

Die roten Blutkörperchen sind bekanntlich kernlose bikonkave Scheiben, die allgemein als rund bezeichnet werden. Genauere Untersuchungen haben aber ergeben, daß nur $^2/_3$ bis $^3/_4$ wirklich kreisrund sind, und daß viele eine leicht und 10 % sogar eine deutlich elliptische Form haben. In seltenen Fällen findet man die deutlich elliptischen Formen in großen Mengen (bis zu 99,5%) und spricht dann von Elliptocytose resp. Ovalocytose.

Man hat die Anomalie bei Menschen der verschiedensten Lebensalter vom 3. bis zum 76. Lebensjahr beobachtet. Die Befallenen waren in vielen Fällen gesund, in anderen anämisch. Die Ursache der Anaemie, die man als Elliptocyten- resp. Ovalocytenanaemie bezeichnet hat, ist in einer vermehrten Haemolyse zu sehen.

Lambrecht, der im Jahre 1938 das bisher in der Literatur niedergelegte Material aus 31 Sippen verarbeitet hat, berichtet, daß über Gelbsucht in 5 Sippen, mehr oder weniger deutliche Herabsetzung der Haemoglobinwerte in mehr als 8, ausgesprochene Blutarmut in 7, Milztumor in 3, Resistenzverminderung der roten Blutkörperchen in 4 Sippen berichtet worden sei. Bei genauer Beachtung aller dieser Symptome hätten sich wohl noch höhere Werte finden lassen. Er selbst bringt Daten über 3 Sippen, von denen bei zweien das Vorkommen eines deutlichen haemolytischen Ikterus festgestellt werden konnte. Die Krankheitserscheinungen waren nie sehr ausgesprochen und im allgemeinen schwächer als bei der Kugelzellenanaemie. Auch bei der Elliptocytose fanden sich übrigens die auf S. 167 und 168 geschilderten Skelettveränderungen, die von Gänsslen als Folge einer Hyperaktivität des Knochenmarks angesehen werden (Fälle von Lambrecht, Rosenow, Günther).

Der erste Fall von Elliptocytose wurde von Dresbach im Jahre 1904 bei einem mulattischen Studenten beschrieben. Bishop konnte im Jahre 1914 zum erstenmal familiäres Vorkommen der Anomalie feststellen, das durch spätere Veröffentlichungen aus verschiedenen Ländern bestätigt wurde. Lambrecht erwähnt Arbeiten von 31 Autoren aus Amerika, Deutschland, Italien, Schweiz, England, Holland, Schweden, Polen, Tschechoslowakei und Rußland.

Bei manchen Trägern der Anomalie ist die Zahl der elliptischen Erythrocyten im Blutausstrich so gering, daß man sie leicht übersieht. Wenn Bernhard einmal ein isoliertes Vorkommen beschreibt, so hat er vielleicht eine solche leichte latente Form bei den Verwandten übersehen.

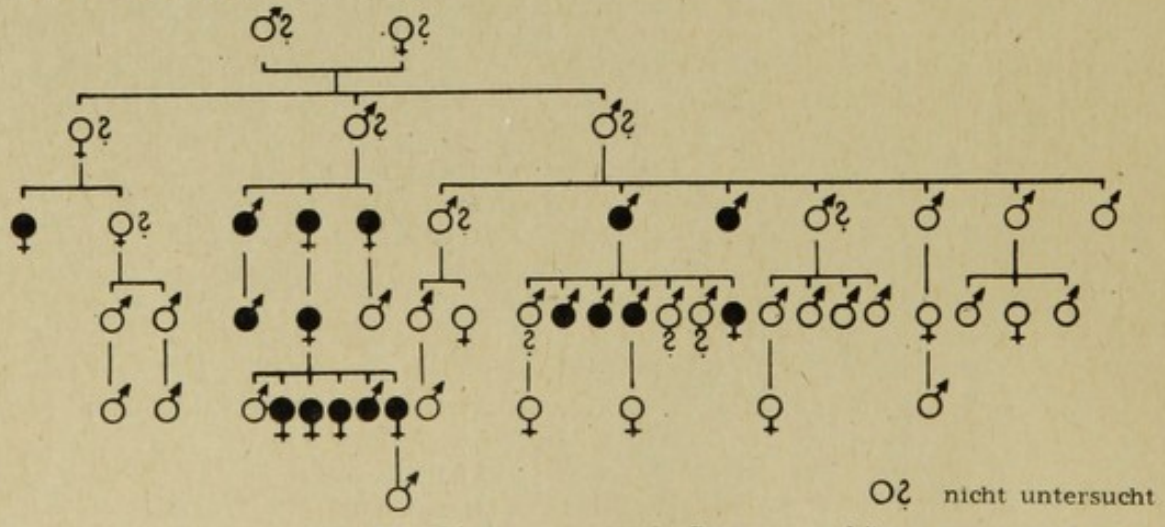


Abb. 37: Elliptocytose (nach Grzegorzewski)

Im übrigen sprechen alle Beobachtungen für dominante Vererbung. In der Sippentafel Abb. 37, die gekürzt nach Grzegorzewski wiedergegeben ist, vererben eine Schwester und 2 Brüder die Abweichung auf ihre Nachkommen. Dabei hatten die Nachkommen des jüngsten Bruders sämtlich die Zeichen eines haemolytischen Ikterus, während die der Schwester und des älteren Bruders gesund waren.

Schrifttum: Bernhardt: Dtsch. med. Wo. 1928, 1, 987.
Bishop: Arch. int. med. 14, 388, 1914.
Dresbach: Science 19, 459, 1904 (N. Y.).
Grzegorzewski: Fol. haemat. 50, 260, 1933.
Lambrecht: Erg. I. Med. 55, 295, 1938.

Sichelzellenanaemie

Die Anomalie ist charakterisiert durch sichelförmige Blutkörperchen im Nativpräparat, deren Zahl sich in der feuchten Kammer stark vermehrt. Sie ist bisher fast nur bei Negern resp. Negerabkömmlingen gefunden, findet sich bei solchen aber recht häufig, nach den übereinstimmenden Angaben mehrerer Autoren in etwa 6—8 %. Veröffentlichungen über die Abweichung finden sich vor allem in der nordamerikanischen Literatur.

Auch bei der Sichelzellenform kommt es zum haemolytischen Ikterus, doch erkranken von den Trägern der Anomalie nur ein Zehntel oder noch weniger. Wie die anderen Formanomalien des Blutes, vererbt sich auch die Sichelzellenform einfach dominant. Der dabei auftretende haemolytische Ikterus hat mit dem bei uns vorkommenden große Ähnlichkeit, es kommt auch bei ihm häufig zu den auf S. 167 und 168 geschilderten Anomalien des Skelettsystems und zu innersekretorischen Störungen. Recht oft treten auch Beingeschwüre auf. Die Krankheit führt nicht selten zum Tode, besonders wenn sie sich schon im kindlichen Alter zeigt

Schrifttum: s. b. Gänsslen: Handb. d. Erbbiol. d. Mensch. Bd. 4, 1, 1940.
Heilmeyer: Handb. d. I. Med. Springers Verlag, Berlin 1942, Bd. 2.

Erythroblastenanaemie

Bei der von Coley im Jahre 1927 beschriebenen Anaemie, die Kinder italienischer, griechischer und syrischer Abstammung befällt, handelt es sich um eine gewöhnlich schon im Säuglingsalter auftretende auf Haemolyse beruhende Anaemie, die mit starker Milz- und Lebervergrößerung einhergeht, wie beim gewöhnlichen haemolytischen Ikterus zu charakteristischen Veränderungen des Skeletts, vor allem des Schädels und der Gesichtsknochen, zu Wachstumsstörungen und Infantilismus führt und bei der das Blutbild als Zeichen intensiver Regenerationsvorgänge im Knochenmark zahlreiche kernhaltige Erythrocyten enthält. Die Krankheit pflegt nach einigen Jahren zum Tode zu führen.

Die Erythroblastenanaemie kommt oft bei Geschwistern vor. Daneben sind auch isolierte Fälle beschrieben. Äußere Ursachen der Erkrankung haben sich nicht finden lassen. So wird man annehmen dürfen, daß sie erbbedingt ist. Vielleicht vererbt sie sich rezessiv. Gewisse Blut- und Knochenveränderungen, die man bei gesunden Mitgliedern der Sippen gefunden hat, sind möglicherweise Auswirkungen einer heterocygotischen Anlage.

Schrifttum: Gänsslen: Handb. d. Erbbiol. d. Mensch. Bd. 4, 1, 1940.
Heilmeyer: Handb. d. I. Med. Springers Verlag, Berlin 1942, Bd. 2.

Erythroblastose der Neugeborenen

Das Vorhandensein zahlreicher kernhaltiger roter Blutkörperchen (Erythroblasten) und unreifer weißer im Blut und das Auftreten von Blutbildungsstätten in Organen, in denen sie normalerweise fehlen, vor allem in Leber und Milz, ist drei scheinbar verschiedenen Krankheiten, der Gelbsucht der Neugeborenen (Ikterus gravis neonatorum), der angeborenen Wassersucht (Hydrops universalis foetus) und der schweren Anaemie der Neugeborenen gemeinsam und für sie charakteristisch. Die Zusammengehörigkeit dieser Krankheiten geht auch daraus hervor, daß Kombinationsformen vorkommen, daß die Oedeme bei der angeborenen Wassersucht nicht selten ikterisch sind und Kinder mit schwerer Gelbsucht zuweilen Oedeme haben, und daß in den gleichen Geschwisterschaften die eben genannten Krankheiten nebeneinander vorkommen (s. auch Abb. 38).

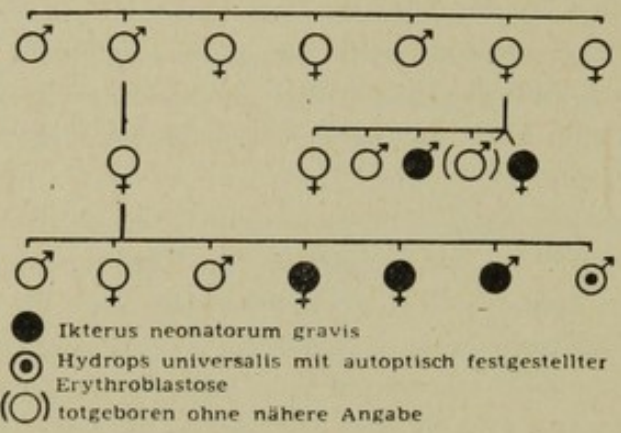


Abb. 38: Erythroblastose der Neugeborenen nach Bosler (von Weitz vervollständigt)

Pache fand in 109 aus der Weltliteratur gesammelten kranken Familien mehrmaliges Vorkommen von Anaemie in einer Geschwisterschaft 2mal, von angeborener Wassersucht 16mal, von schwerer Gelbsucht 71mal, ein Nebeneinandervorkommen von Ikterus und Wassersucht bei verschiedenen Geschwistern einer Geschwisterschaft 15mal, von Ikterus und Anaemie 5mal.

Die Fälle von angeborener Wassersucht sterben meist vor oder während der Geburt, die Fälle mit schwerer Gelbsucht bekommen gewöhnlich schon am ersten Lebenstage eine an Stärke schnell zunehmende Gelbsucht und werden hinfällig. Es treten Reizerscheinungen von seiten des Gehirns auf, und in der Regel kommt es nach einigen Tagen zum Tode. Die Fälle mit angeborener erythroblastischer Anaemie sehen blaß aus und haben eine starke Milzvergrößerung. Die Krankheit pflegt nach kürzerer oder längerer Zeit abzuheilen. In den Geschwisterschaften der Befallenen findet man häufig Aborte, Frühgeburten und Todesfälle während oder kurz nach der Geburt, hinter denen wahrscheinlich noch manche Erythroblastosen stecken.

Das Wesen der Krankheit ist unserem Verständnis in den letzten Jahren durch Forschungen von Landsteiner und Wiener und anderen amerikanischen und englischen Forschern beträchtlich näher gerückt. Die beiden Autoren entdeckten im Jahre 1940 beim Menschen einen neuen Blutgruppenfaktor. Wenn man Kaninchen, Ratten oder Meerschweinchen rote Blutkörperchen von Rhesusaffen injiziert, so erzeugen diese ein auf Affenblutkörperchen wirkendes Agglutinin resp. Lysin (Agglutinin und Haemolysine finden sich immer gemeinsam, und wahrscheinlich sind

Agglutination und Haemolysierung derselben Substanz zuzuschreiben). Dieses tierische Antirhesusserum agglutiniert nun aber auch die roten Blutkörperchen von etwa 85 % aller Menschen der weißen Rasse. Man bezeichnet den agglutinablen Faktor als Rh (von Rhesusaffen) und sein Fehlen als rh. Untersuchungen in Familien mit Erythroblastose ergaben nun, daß der Mutter des erkrankten Kindes der Rh-Faktor fehlte, die kranken Kinder selbst aber und ihr Vater ihn hatten. Es ließen sich ferner vor der Geburt im Blut der Mutter Rh-Antikörper, speziell Lysine, nachweisen. Levine schloß aus diesen Befunden, daß die rh-Mutter durch den eigenen Foetus zur Bildung von Lysinen angeregt wird, daß diese auf die Frucht übergehen, dort eine Haemolyse bzw. beim Hydrops congenitus eine Schädigung am Gefäßsystem hervorrufen und eine der zur Erythroblastose der Neugeborenen gehörigen Krankheiten bewirken.

Der Rh-Faktor ist dominant über den rh-Faktor. Da in der weißen Bevölkerung wie erwähnt, 85 % Rh- und die restlichen 15 % rh-Individuen sind, so muß in 15 % der Ehen die Frau rh haben. Da die Männer dieser Frauen zu 85 % Rh haben, wird die zur Entstehung der Erythroblastose nötige Kombination von weiblichen rh und männlichen Rh in $15 \times 0{,}85 = 13$ % Ehen vorkommen.

In ihnen würde man bei Homozygotie des Vaters die Erkrankung aller Kinder, bei Heterozygotie die ihrer Hälfte erwarten dürfen. Zur Beurteilung der Frage, wie häufig homozygote und heterozygote Väter vorkommen, sei zur Vereinfachung der Darstellung die Annahme erlaubt, daß statt 15 auf 100 16 auf 100 rh rh-Individuen vorhanden wären. Die Häufigkeit des rh-Faktors wäre dann $^2\sqrt{16/100} = 4/10$ und danach die des Rh-Faktors 6/10. Die Zahl der homozygoten Rh-Träger wäre dann $(6/10)^2 = 36/100$ und die der heterozygoten $100/100 - (16/100 + 36/100) = 48/100$. Wenn man statt 16/100 rh rh-Individuen 15/100 nimmt, so verschiebt sich das Verhältnis von heterozygoten zu homozygoten Vätern ein wenig zugunsten der homozygoten, aber die Zahl der heterozygoten ist auch dann immer noch größer als die der homozygoten. Danach würde aus Ehen zwischen Rh-Männern und rh-Frauen bei (wenig) mehr als einem Viertel aller Kinder das Fehlen erythroblastischer Krankheiten erwartet werden dürfen.

In der Tat ist nun die Krankheit viel seltener als nach dem Gesagten anzunehmen wäre.

Folgende Beobachtungen über das Vorkommen der Krankheit sind von Wichtigkeit: Die Krankheit ist oft bei Geschwistern beobachtet. Die Mütter befinden sich im allgemeinen bei der Geburt des kranken Kindes in einem ziemlich hohen Alter. Wenn nur die sporadisch Erkrankten oder das erste kranke Kind berücksichtigt wurde, so wurde es nach Pache am häufigsten zwischen dem 31. und 35. Lebensjahr der Mutter geboren. Bei späteren Geburten trat die Krankheit immer häufiger auf. Der Anteil der Erythroblastosen stieg von 14 % bei der ersten Geburt auf 61 % bei der 5., während gleichzeitig die Zahl der Aborte, Fehlgeburten und Frühtode ohne Erythroblastose von 10 % auf 27 % zunahm. In einmal befallenen Geschwisterschaften blieben von den letzten Kindern nur 7 % von der Krankheit verschont, 15mal wurden 12. bis 16. Geburten beobachtet, wobei es sich stets um kranke Kinder handelte. Nach Paches Zusammenstellung betrugen in den veröffentlichten Geschwisterschaften die Prozentzahlen für Ikterus gravis, angeborene Wassersucht und erythroblastische Anaemie 56, für Aborte und Todesfälle während oder unmittelbar nach der Geburt 17, und für

Gesunde nur 27. In einigen Fällen wurde die Krankheit in mehreren miteinander verwandten Geschwisterschaften beobachtet. Pache veröffentlicht, nachdem er eine eigene Beobachtung mitgeteilt hat, 5 entsprechende Sippentafeln, die nach seiner Ansicht die bisher einzigen der in- und ausländischen Literatur sind. In 4 dieser Sippentafeln ist ohne weiteres zu erkennen, daß die kranken Geschwisterschaften durch ihre Mutter miteinander verwandt waren (s. auch Abb. 38). Auch in der 5. von Lightwood und Hawksley durchforschten Sippe ist die Mutter eines kranken Kindes mit einer kranken Geschwisterschaft der vorhergehenden Generation verwandt, wenn auch entfernter als der Vater.

Wie lassen sich diese Tatsachen mit dem vereinigen, was über das Vorkommen der Blutgruppen Rh und rh bisher gesagt worden war? Die geringe Zahl der Kranken unter den ersten und auch noch unter den zweiten Kindern erklärt sich dadurch, daß die mütterlichen Antikörper im allgemeinen zunächst noch nicht oder jedenfalls nicht in genügender Stärke vorhanden sind und ihr Auftreten durch die erste und zweite Schwangerschaft erst ausgelöst wird.

Wenn auch im übrigen die Anzahl der kranken Kinder gegenüber der zu erwartenden stark zurückbleibt, so muß noch etwas anderes hinzukommen, damit die Krankheit auftritt.

Man könnte an eine besondere Beschaffenheit der Placenta denken, die den Durchtritt der Rh-Körper vom Foetus nach der Mutter und der haemolysierenden Stoffe von der Mutter nach dem Foetus erst ermögliche, und könnte vermuten, daß dafür neben äußeren auf die Mutter wirkenden Einflüssen (hohes Alter der Mutter) auch erbliche in der Mutter liegende Eigenschaften von Bedeutung wären, denn wenn in einer Sippe mehrere Geschwisterschaften erkrankt waren, so waren sie stets durch die Mütter miteinander verwandt.

Man könnte auch an durch äußere und erbliche Einflüsse bedingte Unterschiede in der Fähigkeit des mütterlichen Organismus, Antikörper zu bilden, denken. Dahr meint, daß möglicherweise manche Frauen ein natürliches Anti-Rh-Agglutinin in ihrem Serum besäßen, so wie gelegentlich im menschlichen Serum ein sogenanntes irreguläres, gegen M, N oder P wirksames Agglutinin vorkomme. „Das Vorhandensein eines derartigen natürlichen Agglutinins bei einer Rh-negativen Frau wäre dann die Voraussetzung dafür, daß der Immunisierungsreiz des Rh-positiven Foetus bei der Mutter zur Bildung von Rh-Antikörpern führt."

Noch eine Schwierigkeit besteht, die vorhandenen Tatsachen zu erklären. Nach der Geburt eines kranken Kindes werden in der Regel nur Kranke geboren. In einmal befallenen Geschwisterschaften blieben, wie erwähnt, von den letzten Kindern nur 7 % verschont. Nach dem, was wir auf S. 173 entwickelt haben, sollte aber bei mehr als 25 % von ihnen das Fehlen einer erythroblastischen Krankheit erwartet werden.

Nun liegt unseren bisherigen Betrachtungen die Annahme zugrunde, daß die die Krankheit bedingenden Lysine nur durch einen dominanten Erbfaktor ausgelöst würden. Die Forschungen der letzten Zeit haben aber ergeben, daß diese Annahme nicht richtig ist.

Es ist hier nicht der Ort, um über die Vererbung normaler Eigenschaften wie der Blutgruppen zu berichten. Es steht mir auch die darüber vorliegende Literatur leider nicht

zur Verfügung. Nur soviel sei gesagt: Es ergab sich, daß Seren mit dem Anti-Rh-Faktor, die von sensibilisierten Menschen gewonnen waren, in ihrer haemolysierenden Wirkung sich zuweilen anders verhielten als das ursprüngliche durch Einspritzung von Affenblut auf Kaninchen oder Meerschweinchen gewonnene Serum. Es gelang, im Serum sensibilierter Menschen mehrere Rh-Faktoren zu finden, die dem ursprünglichen Serum fehlten. Von einigen Autoren wird dabei angenommen, daß diese Faktoren einander allel sind, also im gleichen Chromomer lokalisiert sind, von anderen, daß sie zwar im gleichen Chromosom, aber an verschiedenen Stellen säßen. Im ersten Fall würden wir, wenn wir den ursprünglichen durch Affenblut gewonnenen Faktor Rh_o und die später zur Kenntnis gekommenen mit Rh' und Rh'' bezeichnen, z. B. Rh_oRh'-Individuen, im zweiten Fall Rh_orh, Rh'rh-Individuen haben. Väter mit Rh_oRh' würden aber, wenn auch bezüglich Rh_o heterozygot doch wie homozygote nur Kinder mit einem Rh-Faktor bekommen, und Väter mit Rh_orh, Rh'rh Rh-frei Kinder nicht in einem Prozentsatz von 50, sondern darunter.

Das Vorhandensein mehrerer Rh-Faktoren statt eines einzigen macht jedenfalls im Prinzip eine sehr geringe Zahl von kranken Kindern erklärlich, wenn erst einmal eine Immunisierung der Mutter gegen Rh erfolgt ist.

Schrifttum Bürgers u. Dahr: Dtsch. Med. Wo. 1946, S. 296
Heilmeyer: Dtsch. Med. Wo. 1946, S. 294.
Pache: Z. f. Kinderheilk. Bd. 59, S. 73.
Pache: Z. f. Kinderheilk. Bd. 61, S. 86.
Zöllner, Nepomuk: Klin. Wo. 1947, S. 293.
In Paches Arbeiten ist die Literatur über Klinik und Vererbung der Erythroblastosen, in den anderen die Literatur der amerikanischen und englischen Arbeiten über den Rh-Faktor zitiert.

Polycythaemia vera

Die Krankheit tritt gewöhnlich nach dem 40. Lebensjahr auf. Sie ist bei Männern häufiger als bei Frauen, sie ist auch bei Kindern beobachtet worden. In den typischen Fällen besteht eine Vermehrung der Erythrocyten bis auf 10 Mill. und mehr, in den meisten Fällen auf 7 bis 8 Mill. Der Hb-Gehalt ist dabei vermehrt auf 110 bis 120 %, gelegentlich auch erheblich stärker, bis auf über 150 %, der Färbeindex ist gewöhnlich erniedrigt. Auch die Leukocyten und Thrombocyten zeigen meistens erhöhte Werte. In der Regel ist die Milz vergrößert, oft sehr beträchtlich.

Von der Polycythaemia vera ist die symptomatische „Polyglobulie" scharf zu trennen, die u. a. bei Eindickung des Blutes durch Flüssigkeitsverluste, bei manchen Herz- und Lungenleiden, infolge Sauerstoffmangels, bei einigen Vergiftungen, bei gewissen Milzkrankheiten beobachtet werden kann.

Ich hatte in der ersten Auflage meines Buches den Standpunkt vertreten, daß die im jugendlichen Alter auftretende Polycythämie erblich sei, die im höheren Alter auftretende dagegen nicht.

Diese Behauptung hat Gänsslen in seinem Handbuchbeitrag kürzlich dankenswerterweise nachgeprüft.

In einer Tabelle bringt er die Fälle, bei denen die Autoren — es werden 19 aufgezählt — familiäres Vorkommen vermutet haben. Darunter ist der in die Augen fallendste der von Engelking-Wieland beschriebene. Die Abb. 39 gibt die Sippentafel wieder. Bei 5 noch lebenden Kindern und ihrer Mutter hat Wieland das Blut genau untersucht. Ein Kind hatte ein leicht anaemisches Blutbild, die an-

deren und die Mutter eine typische Polycythämie. Die Erythrocytenwerte schwankten zwischen 8 913 000 und 12 160 000, die Hb-Werte der Kinder zwischen 114 und 150 %, während der der Mutter 98—100 % betrug. Nur bei einem Teil der Kranken war die Milz vergrößert.

Diese Familie ist anscheinend die einzige, in der mehrere „Kranke" vorgekommen sind, wenn man unter krank nur den versteht, der sich selbst für krank hält.

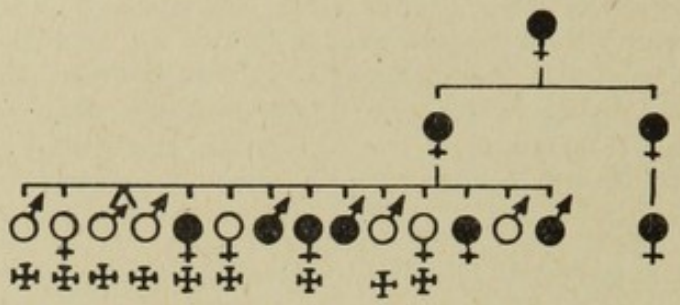


Abb. 39: Polycythaemia (nach Engel-Ring-Wieland)

Mehrfaches Vorkommen der Krankheit in anderen Familien ist anscheinend nur durch speziell darauf gerichtete Untersuchungen festgestellt resp. aus gewissen Angaben der Probanden geschlossen worden.

Unter den Fällen der Gänsslenschen Tabelle beruhen die von Nichanim, Moeves und Curschmann nur auf solchen Angaben. In den Fällen mehrerer anderer Autoren (v. Doll und Rothschild, Gutzeit, Signorelli, Herz, Weil und Stiefel, Spodaro und Forkner, Nolli und Benarojo) hatten die Sekundärfälle zwar erhöhte Erythrocytenwerte (oft nur um 6 000 000 herum), der Hb-Gehalt war aber kaum gesteigert, ja meistens sogar unter 100 %. Dabei sollte der Färbeindex nach den Angaben der Hand- und Lehrbücher (Hirschfeld, Nägeli, Heilmeyer) in den Anfangsstadien der Krankheit nicht erniedrigt sein. So bleiben übrig nur Fälle von Bernstein (Sohn des Probanden 7,5 Mill. Erythrocyten, 120 % Hb), von Tancré (Schwester der Probandin 6,1 Mill. Ery., 148 % Hb), von Owen (Bruder des Probanden 6 120 000 Ery., 110 % Hb), von Kretschmer (Schwester der Probandin 9,4 Mill. Ery., 140 % Hb, Bruder des Probanden 5,7 Mill. Ery., 112 % Hb), Cauculescu und Hirsch (Schwester des Probanden 9 Mill. Ery., 80 % Hb) und von Link, der in 3 Familien bei Sekundärfällen höhere Werte findet als normal.

Nun ist zu bedenken, daß sich unter diesen Fällen möglicherweise Polyglobulien befinden. Es wurde z. B. bei den von Kretschmer beschriebenen Schwestern bei deutlichen Trommelschlegelfingern und fehlender Milzvergrößerung eine ausgeprägte negative Initialschwankung des EKG festgestellt, so daß trotz negativen Auskultationsbefundes an eine angeborene Herzmißbildung gedacht werden muß. Es wurde ferner bei der Mehrzahl der Probandengeschwister eine Milzvergrößerung vermißt, was nach Nägelis Ansicht nur bei ungewöhnlich hohen Erythrocytenwerten die Diagnose auf Polycythämie gestattet. So schrumpft die Zahl der sicheren Fälle weiter ein. Wo in den Fällen von Gänsslens Tabelle über das Alter der „Erkrankten" Angaben gemacht sind, handelt es sich durchweg um jüngere Personen, einige Male sogar (Fälle von Engelking-Wieland, Tancré, Kretschmer) um Kinder.

Beobachtungen, wonach in einer Familie mehrmals die häufigste Form der Polycythaemie vorhanden war (Vorkommen bei älteren Leuten mit charakteristischen Beschwerden), sind, wie erwähnt, nicht veröffentlicht worden. Daß bei dieser Form die Erblichkeit von Bedeutung ist, kann auf Grund der bisher vorliegenden Familienunter-

suchungen nicht behauptet werden. Von großer Bedeutung ist sie auf keinem Fall, und ich halte es für unberechtigt, die Polycythaemie schlechthin, wie es geschehen ist, wegen angeblicher erblicher Bedingtheit als konstitutionell zu bezeichnen.

Brockmann, der genaue Blutuntersuchungen bei zahlreichen Verwandten von 17 Polycythämikern gemacht hat, fand denn auch unter ihnen keinen weiteren Kranken und keine auf Polycythaemie verdächtigen Befunde.

Wenn man sich dagegen sträubt, bei der Polycythaemie biologisch verschiedene Arten anzunehmen, eine erbliche, im wesentlichen bei jugendlichen Personen, und eine nicht erbliche, im wesentlichen bei älteren vorkommende, so ist darauf hinzuweisen, daß auch vom klinischen Standpunkt aus die Erkrankung nicht als einheitlich angesehen wurde. Heilmeyer z. B. meint, daß die verschiedenen Verläufe der Krankheit darauf hinwiesen, daß vorerst noch heterogene Dinge unter diesem Krankheitsbild zusammengefaßt würden.

Die Neigung einiger Autoren, den erblichen Charakter der Polycythaemie stark zu betonen, ist offenbar dadurch bedingt, daß äußere Ursachen ihres Entstehens nicht erkennbar sind. Aber ich erinnere an eine andere auf übermäßiger Funktion des Knochenmarks beruhende Krankheit, die myeloische Leukämie, über deren Abhängigkeit von äußeren Einflüssen zuallermeist auch nichts zu eruieren ist, und deren geringe Abhängigkeit von erblichen Einflüssen sichersteht. In der von Engelking-Wieland beschriebenen Familie muß dominanter Erbgang angenommen werden. In der von Tancré veröffentlichten Familie mit 2 Kranken, jetzt 32- und 16jährigen Schwestern und 5 gesunden Geschwistern muß an rezessiven Erbgang gedacht werden, da die Eltern Vettern und Basen 1. Grades waren.

Schrifttum: Bernstein: W. Lond. med. J. 19, 207, 1914.
Brockmann: Z. f. menschl. Vererb. L. 20, 380, 1937.
Curschmann: Med. Kl. 1923, 1, 133.
Doll u. Rothschild: Klin. Wo. 1922, 2, 2580.
Engelking: Dtsch. Med. Wo. 1920, 2, 1140.
Kretschmer: Z. f. Kinderheilk. 40, 225, 1926.
Tancré: Dtsch. Arch. f. Klin. Med. 123, 435, 1917.
Wieland: Z. f. Kinderheilk. 38, 647, 1924.

Leukämie

Bei der Leukämie ist gelegentlich mehrmaliges Vorkommen in einer Familie beobachtet worden. Die bis zum Jahre 1933 veröffentlichten Fälle hat Svend Petri in einer sehr gründlichen Arbeit zusammengestellt. Es waren im ganzen 32, von denen der Autor aber nur 10 als gesichert anspricht. Nach Gänsslen, der in seinem Handbuchbeitrag 30 Fälle von 26 verschiedenen Autoren tabellarisch zusammenstellt, sind bis zum Jahre 1940 18 neue verwertbare Beobachtungen hinzugekommen (Fälle von Weitz, Decastello, Hoff, Holboll, Nägeli, Morawitz, Steiner, Hering, Curschmann, Wüllenweber, Ardashnikov, Gottlebe, Mohr, Hofmeier, Laub und Krauspe).

Diese Fälle haben sich nun neuerdings noch um einige vermehrt. Julius Weiss hatte im Jahre 1927 das Vorkommen einer chronischen lymphatischen Leukämie bei 3 unter 5 Geschwistern (2 Brüder und 1 Schwester) und bei 2 Kindern der kranken Schwester (1 Sohn und 1 Tochter) beschrieben. In dieser Sippe beobachtete Deca-

stello nun einen neuen Fall, eine Tochter eines der erkrankten Brüder, die mit 49 Jahren an typischer lymphatischer Leukämie starb (s. Abb. 40).

Maack beobachtete das Vorkommen von lymphatischer Leukämie bei 2 Brüdern unter 6 Geschwistern, von denen der eine mit 49, der andere mit 63 Jahren an seinem Leiden starb.

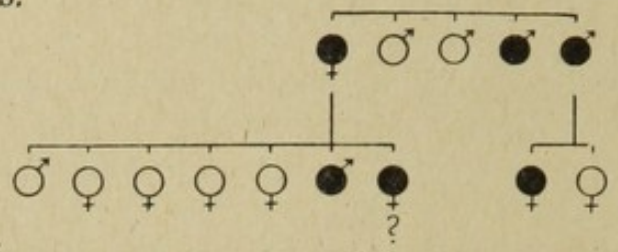


Abb. 40: Lymphatische Leukämie (Weiss-Decastello)

Zu dem in Baur-Fischer-Lenz 1940, S. 256, von mir erwähnten von Postel in der Zeitschrift für Vererbungs- und Konstitutionslehre, Bd. 25, beschriebenen Fall des angeblichen Vorkommens einer aleukämischen Form der myeloischen Leukämie bei zwei Schwestern muß dagegen gesagt werden, daß hier auf Grund der uns von pathologisch-anatomischer Seite gemachten Angabe über den Befund bei der zuerst gestorbenen Schwester eine falsche Diagnose gestellt worden war. Die damals noch lebende Schwester ist inzwischen gestorben, und bei der Sektion zeigte sich, daß die Milzvergrößerung durch eine starke Lipoidspeicherung bedingt war.

Von den älteren Fällen sind die von Ardashnikov veröffentlichten besonders bemerkenswert. In den Sippen von 33 unausgelesenen Probanden sah er 3mal familiäre Häufung, 1mal bei Onkel und Nichte (Schwesterstochter), 1mal bei Vettern (Schwesterssöhnen), 1mal bei Onkel und Neffe (Bruderssohn). Im ausgelesenen Material beobachtete er ferner in einer Sippe viermaliges Vorkommen der Krankheit (bei Bruder und Schwester und 2 Töchtern des erkrankten Bruders).

Konkordantes Vorkommen von lymphatischer Leukämie bei einem eineiigen Zwillingspaar, 46jährigen jüdischen Schuhflickern, ist von Damashek, Savitz und Arbor beschrieben worden. Der eine Bruder war ca. 2½ Jahre, der andere 1½ Jahre krank. Sie starben etwa 2 Monate nacheinander. Bei beiden bestand ausgesprochene Anaemie (Hb 34% resp. 22%, Ery 1,48 resp. 1,89 Mill.) und sehr starke Vermehrung der weißen Blutkörperchen (869 000 resp. 620 00) mit fast ausschließlich kleinen Lymphocyten.

Konkordanz von Leukämie bei EZ beobachtete auch Hofmeier. Von 2 eineiigen Mädchen erkrankte das eine mit 2½ Jahren an einer schnell verlaufenden lymphatischen Leukämie und starb innerhalb 8 Wochen. Das zweite erkrankte 1½ Jahre später an demselben Leiden und starb nach 3 Monaten. Der Verlauf war zunächst langsamer, dann aber ebenso qualvoll. Eine Schwester war ebenfalls an lymphatischer anscheinend chronischer Leukämie gestorben.

Die Krankheit wurde in den 30 Sippen von Gänsslen 16mal bei Brüdern, 3mal bei Bruder und Schwester, 3mal bei Schwestern, 1mal bei Vater und Sohn, 2mal bei Vater und Tochter, je 1mal bei Mutter und Sohn wie bei Mutter und Tochter, 4mal bei Onkel und Neffe, 2mal bei Onkel und Nichte, 1mal bei Kusinen, 2mal bei Vettern beschrieben. Blutsverwandtschaft bestand unter den Eltern der Ekrankten in keinem Fall.

Unter den familiär gehäuften Fällen dominieren die lymphatischen. Bei den 30 Familien in Gänsslens Tabelle handelte es sich 16mal um alleiniges Vorkommen von lymphatischer Leukämie, 3mal von myeloischer Leukämie, 7mal um das Vorkommen eines Falles von myeloischer und eines von lymphatischer Leukämie, 1mal

um das Vorkommen zweier lymphatischer und einer myeloischen Leukämie, 1mal um myeloische, lymphatische und unbekannte Leukämie, 1mal um myeloische und unbekannte Leukämie, 1mal um lymphatische und unbekannte Leukämie.

Unter den myeloischen Fällen dominieren die akuten. In 3 Familien von Gänsslenschen Tabelle mit je zweimaligem Vorkommen myeloischer Leukämie (Fälle von Hoff, Gottlebe und Laub) handelt es sich bei Hoff um akute Myeloblastenleukämie und um chronische myeloische Leukämie, bei Gottlebe um eine aleukämische akute und um eine subakute Myeloblastenleukämie, bei Laub um eine weniger als 6 Monate dauernde aleukämische Myelose und um eine akute myeloische Leukämie.

Ich finde außerdem bei Schulten zitiert, daß das Vorkommen von akuter Myeloblastenleukämie bei 5 Geschwistern von Macciotta beschrieben worden ist.

Das familiäre Vorkommen von Leukämie ist von einigen Autoren zu einer Zeit, als nur wenige Mitteilungen darüber vorlagen, als rein zufällig gedeutet worden. Diese Annahme kann jetzt, wo bis zu 5 oder 6 Fälle in einer Familie beschrieben worden sind (s. Abb. 40) und wo man in mehreren Familien und bei EZ große Ähnlichkeiten der Krankheit auch in Einzelheiten beobachtet hat, nicht mehr aufrechterhalten werden. Dagegen spricht auch, daß die familiäre Häufung öfters bei lymphatischer als bei myeloischer Leukämie gefunden worden ist. Da die myeloische Leukämie häufiger ist als die lymphatische, müßte es umgekehrt sein, wenn die Häufung rein zufällig wäre.

Bemerkenswert ist auch, daß McDowell und Richter einen Mäusestamm beobachteten, in dem rund 90 % der Tiere Leukämie hatten.

Petri hält es für wahrscheinlich, daß familiäres Vorkommen der Leukämie — er meint offenbar vor allem der chronischen —, gemeinsamer Infektion oder anderen gemeinsamen äußeren Einwirkungen zuzuschreiben sei. Er stützt sich dabei auf gemeinsames Vorkommen der Erkrankung bei zusammenlebenden nicht verwandten Individuen, wie es von Obrostzow, Cabot, Bie und Arnsperger beschrieben worden sei. In Obrostzows Fall ist aber die Diagnose des Ausgangsfalls unsicher. Bei Arnspergers Fällen hat es sich ziemlich sicher überhaupt nicht um Leukämien gehandelt. Mit Cabots Fall, einem Krankenpfleger, der nach Pflege eines Patienten mit myeloischer Leukämie die gleiche Krankheit bekam, ist bei der großen Zahl von Krankenpflegern, die Leukämiker pflegen, recht wenig anzufangen. Es bleibt der Fall von Bie (ein Dienstmädchen erkrankte an myeloischer Leukämie, kurz bevor ihr Brotherr an dem gleichen Leiden starb), der natürlich als Einzelfall nichts beweist.

Gemeinsame Infektion wäre da denkbar, wo in einer Familie gleichzeitig bei mehreren Mitgliedern akute Leukämie, etwa eine Myeloblastenleukämie vorläge. Die These, daß dieser Erkrankung, wie es bei der gewöhnlichen Form der Leukämie angenommen werden darf, eine von einer Zelle ausgehende bösartige Wucherung in den blutbildenden Organen zugrunde läge (s. auch S. 306) macht recht große Schwierigkeit, und es liegt entschieden näher, bei dieser Erkrankung für die Wucherung der Myeloblasten eine infektiöse resp. toxische Ursache verantwortlich zu machen. Dafür spricht auch, daß die Agranulocytose, die allgemein auf Giftwirkung zurückzuführen ist, nahe Beziehungen zur Myeloblastenleukämie haben kann, und daß Agranulocytose und Myeloblastenleukämie als verschiedene Reaktionsformen auf denselben Infekt bei 2 Geschwistern beschrieben worden sind (Wolff).

Aber gleichzeitiges Vorkommen von Myeloblastenleukämie in einer Familie finde ich bisher nicht beschrieben (allerdings habe ich keinen Einblick in die Arbeit von Macciotta nehmen können), und so wird man annehmen dürfen, daß das familiäre Vorkommen einer Myeloblastenleukämie, auch wenn sie infektionsbedingt ist, einer besonderen erblichen Disposition gegenüber dem Infekt zuzuschreiben ist.

Die chronische Leukämie muß, wie bereits erwähnt, als bösartige Geschwulst der blutbildenden Organe angesehen werden. Sie ist wie die bösartige Geschwulst überhaupt als somatische Mutation aufzufassen (s. S. 306). Ihr Auftreten wird wie bei diesen durch bestimmte äußere Faktoren (Röntgenstrahlen, Radium, Benzol) begünstigt. Der erbliche Faktor bei der Leukämie könnte darin liegen, daß eine erbliche Neigung der blutbildenden Organe zu der zur Leukämie führenden Mutation vorhanden wäre.

Das relativ seltene Vorkommen familiärer Häufung spricht dafür, daß den äußeren Faktoren eine wichtigere Rolle zukommt als der erblichen Neigung zur Mutation, das häufigere familiäre Vorkommen der lymphatischen gegenüber der myeloischen Leukämie, daß diese Neigung stärker beim lymphatischen als beim myeloischen Gewebe vorhanden ist.

Die Frage, ob Erblichkeit bei der myeloischen Leukämie überhaupt mitspielt, kann für die chronische Form m. E. noch nicht sicher bejaht werden. Bei der akuten Form mag sie eine Rolle spielen, doch ist diese offenbar nicht von großer Bedeutung.

Mohr und andere Autoren haben in den Sippen mit lymphatischer Leukämie nicht selten bei nicht erkrankten Mitgliedern stärkere Lymphocytosen gefunden und glauben darin ein konstitutionelles, die Entstehung der Leukämie begünstigendes Merkmal sehen zu müssen. Da nach den Erfahrungen der letzten Jahre hohe Lymphocytenwerte bei normalen Personen recht häufig vorkommen, kann ich diese Ansicht nicht für genügend sicher begründet halten.

Schrifttum: Ardashnikov: J. off. Hyp. 37, 286, 1937.
Damashek, Savitz and Arbor: J. americ. med. Assoc. 92, 1348, 1029.
Mc. Dowell u. Richter: J. of cancer risearch. Bd. 14, S. 434, 1930.
Gottlebe: Münch. med. Wo. 1938, 1, 140.
Hofmeier: Bedeutung der Erbanlagen f. d. Kinderkrankheiten. Stuttgart 1938, Enke-Verlag, S. 153.
Hoff: Kongr. Verhandl. Bd. 47, 234, 1935.
Laub: Schweiz. med. Wo. 1939, S. 71.
Maack: Inaug. Dissert. Greifswald 1940.
Mohr: Dtsch. med. Wo. 1938, S. 704.
Petri, Svend: Acta med. scand. (Stockholm). 74, 532, 1931.
Weiss-Decastello: Med. Klinik. 1939, S. 1255.
Wolff: Fol. hämat. Bd. 41, S. 38, 1941.

Die Aldersche konstitutionelle Granulationsanomalie der Leukocyten

Alder hat bei 2 Geschwistern eine eigentümliche Anomalie der Granulation an den Leukocyten gefunden. Die massive Granulation wies alle Zeichen unreifer Granulierung auf, weshalb Alder sie als Reifungsstörung auffaßt. Krankheitszeichen wiesen die Träger der Anomalie nicht auf. Eins der Geschwister machte einen normal verlaufenden Scharlach durch.

Schrifttum: Adler: Internat. hämatol. Tagung. Münster 1937.

Konstitutionelle polyphele Reifungsstörung

(Leukocytenvarietät, kombiniert mit Thrombopathie)

Hegglin sah diese Anomalie bei einem 45jährigen Mann und seinen beiden Söhnen. Im Plasma der neutrophilen und eosinophilen Leukocyten, weniger auffällig der Monocyten fanden sich regelmäßig Doehlesche Einschlüsse oder basophile Schlieren. Gleichzeitig waren bei allen Befallenen die Blutplättchen stark vermindert (zwischen 7000 bis 30 000) und morphologisch schwer verändert. Die Blutungszeit war verlängert, und es bestand eine mehr oder weniger deutliche hämorrhagische Diathese. Der Autor bezeichnet die Anomalie als konstitutionelle polyphyle d. h. mehrere Blutzellstämme betreffende Reifungsstörung.

Schrifttum: Hegglin: Klin. Wo. 1944, S. 373.

Genuine Eosinophilie

In seltenen Fällen ist das Bestehen einer hochgradigen Eosinophilie beobachtet, ohne daß sich dafür eine Ursache finden ließe, und die man deshalb als genuine bezeichnen kann. Die Prozentzahl der Eosinophilen ist dabei sehr hoch, meist über 25, während bei der symptomatischen im Durchschnitt viel geringere Werte gefunden werden. Die Sippentafel (Abb. 41) gibt eine eigene von Weißenrieder veröffentlichte Beobachtung wieder. Die Probandin litt und starb an einer dekompensierten Mitralstenose. Auch eine ihrer Schwestern, die ebenfalls eine dauernde Eosinophilie hatte, war herzleidend. Alle anderen Verwandten mit Eosinophilie waren gesund und frei von Anomalien, die sonst mit einer Eosinophilie einhergehen. Inzwischen habe ich in meiner Hamburger Klinik noch zwei gleiche Fälle beobachtet:

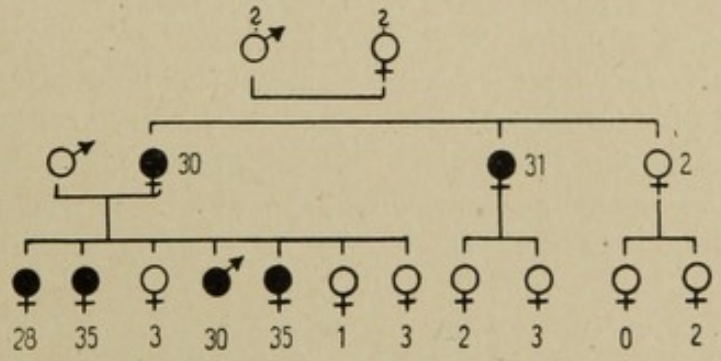


Abb. 41: Genuine Eosinophilie (eigene Beobachtung)
Die Zahlen bedeuten Prozente der Eosinophilen im Blutbild.

1. 24jährige Nachrichtenhelferin. Vor 2 Jahren wegen Herzbeschwerden in Brüssel ins Lazarett eingeliefert. Dort wurden 46 % Eos. im Blutausstrich gefunden. Nach 6wöchiger Ruhekur in ein Heimatlazarett entlassen. Vor mehreren Monaten Magenschmerzen. Der Arzt wies sie, vor allem wegen der auch von ihm gefundenen Eosinophilie, in ein Lazarett ein, und zwar wegen Verdachts auf Leberechinococcus. Dort bei mehreren Kontrollen prozentuale Eosinophilenwerte zwischen 35 und 46. Zur Beobachtung in meine Klinik. Patientin ist psychisch stark auf Leberkrankheit fixiert und bringt mannigfache vage Beschwerden vor. Kein abweichender Organbefund. Im Blutbild 29 % Eos. Auch im Sternalpunktat Vermehrung der Eosinophilen bei im übrigen normalem Befund. Gesunde Mutter ohne allergische Krankheiten hat im Blutausstrich 25 % Eosinophile. In der Familie konnte sonst nur noch eine Schwester der Mutter untersucht werden, die 2 % Eos. hatte.

2. 45jährige Frau kommt wegen Cholangitis mit geringer Temperaturerhöhung. Vor einigen Jahren Operation wegen Gallensteinen. Im Blut 27 % Eos. bei sonst normalem Zellbefund. Bei der Mutter 1 % Eos., bei der im Anfang der 20iger Jahre stehenden Tochter 16 %.

Der Erbgang der Anomalie ist offenbar dominant. Vererbung von Elter auf Kind ist noch von Stewart und Bastai durch 2 Generationen und von Cattaneo durch 3 Generationen beobachtet worden. Armand, Delille, Hurst und Sorapure beobachteten sie bei 5 von 7 Geschwistern, während die Eltern gesund waren. Aus Japan haben Terekado u. Kilikucki genuine Eosinophilie bei Vater und Sohn mitgeteilt. Der 31jährige Vater hatte zwischen 30,5 % und 52 %, der 5jährige Sohn zwischen 29 % und 37,5 %. Mahlenberg sah die Anomalie bei Mutter und Kind.

Nachdem ich in 3 Sippen das Vorkommen erblicher Eosinophilie beobachtet habe, vermute ich, daß sie nicht so selten ist, wie man nach der geringen Anzahl der bisher veröffentlichten Fälle vermuten könnte.

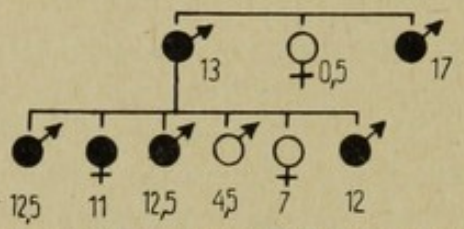


Abb. 42: Symptomat. Eosinophilie (eigene Beobachtung)
Bedeutung der Zahlen wie in Abb. 41

Vielleicht wirkt auch bei der symptomatischen Eosinophilie die erbliche Anlage mit. Allergien, Wurminfektionen u. a. Zustände, die Eosinophilie bedingen können, tun dies ja durchaus nicht regelmäßig, bewirken aber in manchen Familien so hohe Eosinophilenwerte, daß man an eine erblich bedingte Neigung des Knochenmarks zu starken eosinophilen Reaktionen denken möchte. Ein Beispiel findet sich in der in Abb. 42 wiedergegebenen Familie. Der Proband war mehrmals im Krankenhaus wegen starkem Muskelrheumatismus. Er hatte dabei Eosinophilenwerte um 20 % herum ohne Wurminfektion. Bei seiner letzten Aufnahme bestand noch Muskelrheumatismus, und es war Ascaridosis hinzugekommen. Eine Reihe seiner Familienangehörigen hatte Eosinophilie. Bei allen waren im Stuhl Ascarideneier nachzuweisen.

Schrifttum: Armand, Delille, Hurst u. Sorapure: Guy's Hosp. Rep. 80, 248, 1930.
Bastai: Haemat. (Pavia). 4, 23, 1923.
Cattaneo: Haemat. (Pavia). 12, 263, 1931.
Mahlenberg: ref. Kongr. Zentr. Bl. Bd. 103, S. 698.
Stewart: Americ. J. med. Sci. 185, 21, 1933.
Terakado u. Kilikucki: ref. Kongr. Zentr. Bl. Bd. 105, S. 689.

Pelgersche Kernanomalie

Bei der Pelgerschen Anomalie handelt es sich um eine erbliche Besonderheit der Form und Struktur der Leukocytenkerne, die auf einer Hemmung der Kernsegmentierung beruht. Die mit dieser Anomalie Behafteten haben statt der polymorphkernigen Leukocyten solche, die etwa zur Hälfte unsegmentierte (stabkernige) und zur Hälfte bisegmentierte Kerne haben, wobei 2 rundliche Fragmente durch ein dünnes Fädchen miteinander verbunden sind. Die Kerne sind kurz, gedrungen, grobschollig, reich an Nukleolen und färben sich bei der üblichen Färbung intensiv.

Ein holländischer Arzt Pelger hat im Jahre 1928 diese Abweichung bei 2 tuberkulösen Personen gefunden und sie als Auswirkung der Tuberkulose beschrieben Huet fand sie dann 4 Jahre später bei mehreren gesunden Mitgliedern dreier Familien, zu deren einer auch einer der Pelgerschen Fälle gehörte. Abb. 43 gibt diese Familie wieder. Die Anomalie vererbt sich einfach dominant.

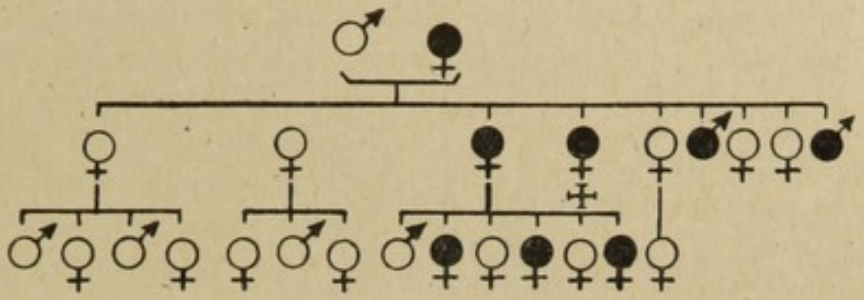


Abb. 43: Pelgersche Anomalie (nach Huet)

Seitdem ist eine Reihe von Mitteilungen anderer Autoren erschienen, die die Huetschen Befunde bestätigen. Ich nenne unter ihnen nur Schilling und Undritz.

Nachtsheim, der kürzlich über die Vererbung der Anomalie bei Mensch und Tier berichtet hat, zählt in einer Tabelle 32 Autoren auf, die zum Teil recht gründliche Untersuchungen in zahlreichen Familien gemacht haben.

Er selbst fand, daß die Abweichung auch bei Kaninchen vorkommt und sich auch da einfach dominant vererbt. Bei Paarung heterocygoter Pelger-Kaninchen zeigte sich ferner, daß die homocygote Anlage in 90 % letal wirkt und daß bei den überlebenden Homocygoten, den „Über-Pelgern" die Segmentierungshemmung der Leukocyten ganz extrem ist, indem sämtliche Leukocytenarten unsegmentierte runde und stark pyknotische Formen aufweisen. Die homocygoten Pelger-Kaninchen waren außerdem durch Kümmerwuchs, schwere Mißbildung der Extremitäten, insbesondere der Vorderbeine, Verkürzungen und Verbiegungen der langen Röhrenknochen (Phocomelie), durch Schorfbildungen um Maul und Nase, Speichelfluß und Magersucht gekennzeichnet.

Nachtsheim weist darauf hin, daß bei der Parallelität der Erscheinungen bei Tier und Mensch damit gerechnet werden müsse, daß das Gen in doppelter Dosis auch beim Menschen weitgehend letal wirke, und daß man die Anomalie beim Menschen nicht als ganz harmlos betrachten dürfe, sondern zu den krankhaften Anlagen rechnen müsse.

Schrifttum: Huet: Klin. Wo. 1932, 2, 1624.
Nachtsheim: Der Erbarzt. Bd. 10, 1942, S. 176.
Nachtsheim: Der Erbarzt. Bd. 11, 1943, S. 129 (dort weitere Literatur).
Schilling: Dtsch. med. Wo. 1933, 1, 724.
Undritz: Schw. med. Wo. 1933, 1, 286.
Undritz: Schw. med. Wo. 1934, 1, 10.

Konstitutionelle familiäre Leukopenie

Als normale Zahlen der weißen Blutkörperchen wurde früher 6—8000 oder 7—9000 angegeben und als normale Prozentzahl der Neutrophilen mindestens 55—60 und der Lymphocyten 20—25 resp. 20—30. Neuerdings hat man gefunden, daß von diesen Werten die jetzigen erheblich abweichen. Gänsslen fand z. B. in Frankfurt für die weißen Blutkörperchen in 45 % seiner Fälle Werte unter 6000 und in etwa 5 % sogar eine Zahl von 4000 und darunter. Dabei betrug die durchschnittliche Prozent-

zahl der Lymphocyten bei allen seinen Fällen 32, bei entsprechender Verringerung der Neutrophilen. Ähnliche Beobachtungen sind vielerorts gemacht worden (siehe bei Heilmeyer).

In den Sippen von 4 Probanden, die Leukocytenwerte unter 4000 hatten, hat Gänsslen genaue Blutuntersuchungen gemacht und dabei jedesmal eine familiäre Häufung der Leukopenie gefunden. Die Abb. 44 gibt eine der von ihm aufgestellten Sippentafeln wieder. Darin sind die Fälle mit einer Leukopenie von unter 2500 schwarz wiedergegeben, darüber ist die absolute Zahl der Neutrophilen angegeben, darunter die Prozentzahlen der Neutrophilen und Lymphocyten.

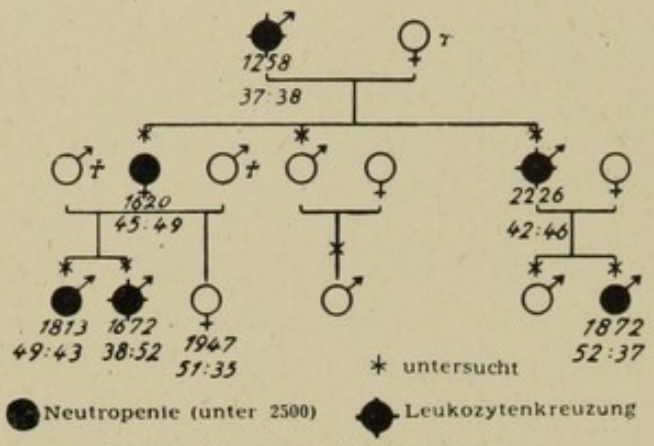


Abb. 44: Neutropenie (nach Gänsslen)

Wie in dieser vererbte sich in allen untersuchten Sippen die Anomalie dominant. Alle Träger der Abweichung waren klinisch gesund, und insbesondere auch frei von Krankheiten, die mit Leukopenie einherzugehen pflegen. Eine gemeinsame äußere Ursache der Anomalie war nicht zu finden.

Vom klinischen Standpunkt aus sind Beobachtungen von Doan von Bedeutung. Dieser fand bei einer Durchsicht von 5000 Krankengeschichten, daß eine mäßige Leukopenie resp. Granulopenie bei einem Viertel und im weiblichen Geschlecht zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr bei der Hälfte der Fälle vorhanden war. Es fand sich dabei, daß die Patienten mit Leukopenie doppelt so häufig über Schwäche und Ermüdbarkeit zu klagen hatten als die übrigen, und daß die Schwere der Symptome von dem Grade der Leukopenie abhängig war. Doch bestand bei einem Teil der Leukopenien völlige Gesundheit. Die Leukopenien reagierten nicht selten auf Infekte mit Senkung der Leukocyten. So veröffentlicht Doan Kurven, in denen die Zahl der Granulocyten nach Infekt vorübergehend auf unter 200 pro cmm herunterging.

Schrifttum: Doan: J. of the Americ. Assoc. 1932, 2, S. 194.
Gänsslen: Dtsch. med. Wo. 1937, S. 505.
Gänsslen: Klin. Wo. 1941, S. 194.

Agranulocytose und Panmyelophthise

Die konstitutionelle Leukopenie scheint die Entstehung der prognostisch sehr ungünstig zu beurteilenden Agranulocytose (W. Schultz) zu begünstigen, bei der nekrotisierende Angina oder sonstige Schleimhautnekrosen und schwere septische Allgemeinerscheinungen bei fast völligem Verschwinden der Granulocyten auftreten. Wenn die Leukopenie von erblichen Faktoren abhängt, so tut es auch die auf ihrem Boden erwachsende Agranulocytose. Doxiades beschreibt eine über Jahre sich hinziehende Leukopenie mit zeitweise akuten agranulocytotischen Schüben; bei der Schwester wurde eine Leukocytenzahl von 3275 festgestellt. Von mehreren Autoren sind Leukopenien in der Verwandtschaft von Agranulocytosen gefunden, über deren Blutbild vor dem agranulocytotischen Schub nichts bekannt war. Hoff, Raynaud, Imbert und d'Eshongues, Kirberg machten solche Beobachtungen. Raynaud und Mitarbeiter sahen außer der Leukopenie noch Anaemie und Thrombopenie.

Man wird in der Leukopenie das Zeichen einer Minderwertigkeit des Knochenmarks sehen, die das Auftreten der Agranulocytose begünstigt. Dabei ist zu beachten, daß bei manchen Personen Leukopenie nur zeitweise besteht und daß man auch bei diesen eine Minderwertigkeit des Knochenmarks vermuten darf.

Mehrmaliges Vorkommen der Agranulocytose in derselben Familie beobachteten Zinniger und Götz bei je einem Schwesternpaar. Auch Witts weist auf einzelne familiäre Fälle hin. Gelegentlich ist Agranulocytose und akute Myeloblastenleukämie bei verschiedenen Mitgliedern einer Familie beschrieben worden (Wolff, Strasser). Es ist durchaus denkbar, daß beiden Krankheiten die gleiche Anomalie des Knochenmarks zugrunde liegt, auch wenn es das eine Mal mit einer Lähmung, das andere Mal mit einem Reizzustand antwortet.

Für die Panmyelophthise, die nahe Beziehungen zur Agranulocytose hat (es ist bei ihr nicht nur die Granulocytenbildung, sondern auch die Erythrocyten- und Thrombocytenbildung gehemmt), gilt ähnliches wie für die Agranulocytose. Hoff sah bei Familienangehörigen von Patienten mit aplastischer Anaemie — die der Panmyelophthise nahesteht — Leukopenien, Aubertin Anaemie und Thrombopenie

Huber, der Untersuchungen in den Familien von 4 an Panmyelophthise Verstorbenen machte, fand in 3 von diesen Familien das Leukocytenbild im Sinne einer absoluten und relativen Neutropenie verändert bei erhöhten Prozentzahlen der Lymphocyten. In zahlreichen Fällen lag die Zahl der Lymphocyten über der der Granulocyten. In der 4. Familie, in der sich im Gegensatz zu den drei anderen bei dem Patienten die Erkrankung auf eine äußere Noxe (Trichloräthylen) zurückführen ließ, ergaben die Blutuntersuchungen der Familienangehörigen normale Verhältnisse.

Überhaupt sind neben den konstitutionellen (erblichen) Momenten die exogenen nicht zu vergessen. Man wird annehmen dürfen, daß massive äußere Einwirkung auch bei normalen Menschen eine Agranulocytose oder Panmyelophthise verursachen können, daß aber schwächere Schädigungen nur dann zu diesen Krankheiten führen, wenn eine Schwäche des Knochenmarks besteht, die ihrerseits von äußeren Einflüssen (etwa Rheumatismus oder anderen chronischen Infekten), aber auch von erblichen Anlagen abhängen kann.

Schrifttum: Aubertin: zit. bei Huber.
Doxiades: Klin. Wo. 1932, S. 419.
Götz: Dissert. Hamburg 1938.
Hoff: Verhdl. d. Ges. f. I. Med. 1935, Bd. 47, S. 234.
Huber: Klin. Wo. 1939, S. 1145.
Kirberg: Dissert. Bonn 1938.
Raynaud, Imbert u. d'Eshongues: Sang. 12, 327, 1938.
Strasser: Wiener Arch. klin. Med. 25, 283, 1934.
Witts: zit. bei Schulten: Lehrb. d. klin. Hämat. Thieme 1939.
Zinniger: J. americ. med. Assoc. 102, 518. 1934.

Hämorrhagische Diathesen infolge Thrombopathie

Die normale Blutstillung nach einem Schnitt, die zum besseren Verständnis des Folgenden kurz geschildert werden muß, geht so vor sich, daß zunächst die durchschnittenen Kapillaren sich zusammenziehen und sodann das Blut durch örtliche Gefäßerweiterungen, die zu Kapillaren- und Präkapillaren-Anastomosen führen, vom Ort der Blutung weggeleitet wird. An der Blutungsstelle tritt sodann Agglutination

von Plättchen und Thrombenbildung auf, wobei durch Klebrigwerden der Gefäßendothelien in den zu verschließenden Gefäßen das Festhalten des Thrombus begünstigt wird. Hinter diesem primären Plättchenthrombus kommt es endlich durch Ausscheidung von Fibrin zur Blutgerinnung und Bildung eines Koagulums, das im weiteren Verlauf durch Retraktion des Blutkuchens gefestigt wird.

Bei dem Gerinnungsvorgang wird aus dem im Plasma gelösten Prothrombin unter der Einwirkung von Calciumionen und dem Gerinnungsaktivator Thrombokinase Thrombin erzeugt, das eine Umwandlung des im Plasma gelösten Fibrinogens zum fasrigen Fibrin bewirkt, und es wird dann das zunächst lockere Fibrinnetz unter dem Einfluß des Retraktozyms zusammengezogen und gefestigt.

Die Thrombokinase und das Retraktozym entstehen im wesentlichen aus Blutplättchen. Da diese, wie erwähnt, auch eine ausschlaggebende Rolle bei der Entstehung der primären Blättchenthrombosen spielen, müssen die Blutplättchen bei der Blutstillung und bei den mit mangelhafter Blutstillung einhergehenden Krankheiten, den hämorrhagischen Diathesen, von großer Bedeutung sein.

Werlhofsche Krankheit

Das häufigste auf krankhafter Thrombocytopoese beruhende Blutungsübel ist die Werlhofsche Krankheit, bei der die Zahl der Thrombocyten von normalerweise 200- bis 300 000 auf 30 000 und weniger heruntergeht. Die Krankheit ist charakterisiert durch Blutungen ins Gewebe der Haut und der Schleimhäute. Es kommt dabei oft zu Blutungen aus der Nase, dem Munde, den oberen Luftwegen, dem Magen und Darm, dem Uterus und den Nieren. Auch in das Muskelgewebe hinein blutet es nicht selten. Man kann eine akute und eine chronische Form unterscheiden. Die chronische ist gekennzeichnet durch Perioden schlechteren und besseren Befindens.

In der Mehrzahl der Fälle ist von Erblichkeit nichts nachzuweisen. Frank, dem wir besonders wichtige Arbeiten über das Leiden verdanken, beginnt seine Begriffsbestimmung der Krankheit mit den Worten: „Die Werlhofsche Erkrankung ist eine im allgemeinen nicht familiäre und nicht hereditäre ... Neigung zu Blutungen."

Demgegenüber betont Schittenhelm, daß auch Erblichkeit bei ihrer Entstehung von Bedeutung sei. „Ich kenne Familien, in denen die Thrombocytenzahl bei allen Mitgliedern dauernd unter der Norm um 100 000 Zellen herum liegt, was sich äußerlich dadurch kundgibt, daß sie bei Zahnextraktionen und kleineren operativen Eingriffen (Tonsillektomie usw.) auffallend lange nachbluten, ohne daß jedoch ein schweres Krankheitsbild auftreten würde. Dazu gehört noch ein besonderer Anstoß (Infekt, Menses), der das tiefe Absinken der Thrombocyten und vielleicht auch gleichzeitig eine Kapillarschädigung bedingt."

Wintrobe und Mitarbeiter, die über 62 Fälle berichten, erwähnen, daß 12 von ihnen (also fast 1/5) Vorkommen der Krankheit bei anderen Mitgliedern der Familie angegeben hätten, zweimal mit tödlichem Ausgang. Sie bringen auch die Tafel einer Sippe mit 9 Erkrankungen, die aber wohl zu den im folgenden Abschnitt zu besprechenden erblichen Thrombopathien gehörten. Bei den übrigen dürfte es sich aber um wirklichen Werlhof gehandelt haben.

Auch Glanzmann hat zweimal familiäre Häufung des Leidens beobachtet. In 9 Familien sah er bei mehreren Mitgliedern Zeichen einer leichteren hämorrhagi-

schen Diathese, und in zweien dieser Familien trat bei einigen damit Behafteten das klassische Bild des Werlhof auf, in der ersten Familie bei 4 unter 10 (siehe Abb. 45), in der zweiten Familie bei 2 unter 5.

Eine eigentümliche Krankheit beobachtete Wiskott bei 3 von 4 Geschwistern, die mit 18, 4 und 8 Monaten daran starben.

Das Hauptsymptom waren Darmblutungen, auffällige Resistenzschwäche gegenüber Infekten und Neigung zu Oedembildung und Ekzemen. Die Plättchenzahl war gelegentlich nur mäßig erniedrigt und ging nur bei einem auf unter 30 000 herunter. Die Einordnung solcher Fälle ist schwierig. Wiskott rubriziert sie unter familiären Werlhof, weist aber auf die Ähnlichkeit mit den Glanzmannschen Fällen hin (siehe nächsten Abschnitt).

Erbliche Thrombopathien (Pseudohämophilien)

Eine größere Rolle als bei der Werlhofschen Krankheit spielt die Erblichkeit bei einer Reihe von Krankheiten, die unter den Begriff der erblichen Thrombopathien fallen. Zu ihnen gehören nach Jürgens die hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie (Glanzmann), die konstitutionelle Thrombopathie (Willebrand und Jürgens), der Typus Naegeli und der Typus Jürgens. Aus der Tab. XVI, die ich aus Jürgens' Arbeit über erbliche Thrombopathien in den Ergebnissen der inner-Medizin u. Kinderheilk., Bd. 53, 1937, S. 795, verkürzt wiedergebe, sind die für die einzelnen Krankheiten charakteristischen Befunde zu ersehen.

Tabelle XVI

	Hämorrhagische Trombasthenie (Glanzmann)	Konstitutionelle Thrombopathie (v. Willebrand und Jürgens)	Typus Naegeli	Typus Jürgens
Thrombocytenzahl	normal	normal	normal	normal
Thrombocytenformen	überwiegend Degenerationsformen Mikroplättchen	normale Formen Granulopyknose	Degenerationsformen	normal
Thrombocytenagglutination (Jürgens u. Naumann)	gut	sehr schlecht	sehr schlecht	wenig verzögert
Thrombozyten- (Kapillarthrombometer Morawitz u. Jürgens)		stark verlängert		verlängert
Blutungszeit Duke	verlängert	sehr verlängert	sehr verlängert	normal
Gerinnungszeit	normal	normal	normal	normal
Retraktion	stark verlängert oder aufgehoben	normal	sehr verlängert	normal
Rumpel-Leede	stark positiv	schwach positiv	positiv	stark positiv

Hämorrhagische Thrombasthenie (Glanzmann)

Im Vordergrund des klinischen Bildes stehen wie bei der Werlhofschen Krankheit Blutungen unter die Haut, Schleimhautblutungen und Blutungen nach Verletzungen. Bei dieser Krankheit vermögen die Thrombocyten nicht das Retraktozym zu bilden,

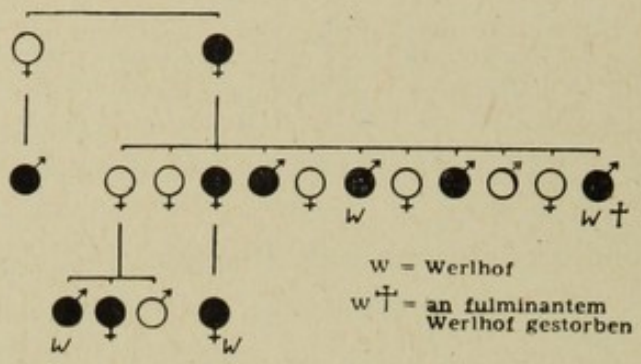


Abb. 45: Thrombasthenie (nach Glanzmann)

so daß die Retraktion des Blutkuchens in der letzten Phase der Blutgerinnung sich verzögert oder ausbleibt.

Die Krankheit vererbt sich dominant. Bei ihren Trägern wurde gelegentlich, wie im vorigen Abschnitt erwähnt war, das Auftreten von Werlhof beobachtet. Zu den qualitativen Veränderungen der Thrombocyten kommen quantitative hinzu, oder es kommt zu Ausschwemmungsstörungen (s. Abb. 45).

Konstitutionelle Thrombopathie (v. Willebrand und Jürgens)

Die Krankheit wurde in 3 großen Sippen festgestellt, die schwedischer Abkunft sind, und von denen 2 miteinander verwandt sind und auf den Ålandsinseln wohnen, während die dritte auf dem Festland beheimatet ist. Klinisch kam es zu starken Blutungen aus den Schleimhäuten, besonders Nasen- und Zahnfleischblutungen; aber auch aus Magen und Darm und aus den Harnorganen. Seltener waren Hautblutungen und sehr selten Gelenkblutungen. Außerordentlich schwer waren oft die Blutungen nach gelegentlichen Verletzungen, z. B. nach Zahnextraktionen. Die physiologischen Blutungen (Menstruations- und Nachgeburtsblutungen) waren oft normal, konnten aber auch zum Verblutungstod führen.

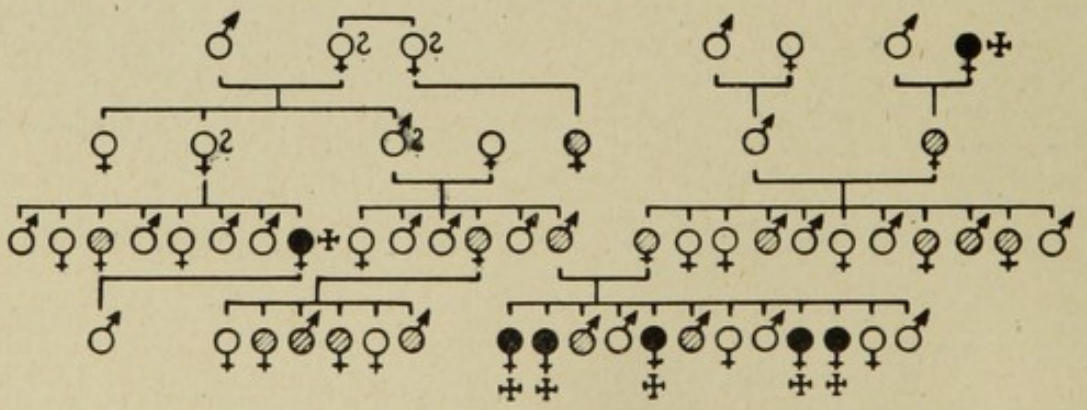


Abb. 46: Hereditäre haemorrhag. Diathese (nach v. Willebrand und Jürgens)

In der ersten Sippe waren 16 kranke Frauen und 7 kranke Männer, in der zweiten 5 kranke Frauen und 8 kranke Männer, in der dritten 10 kranke Frauen und 2 kranke Männer. An ihren Leiden starben 10 Frauen, d. s. 32 % der Befallenen. Auch die übrigen Frauen waren durchweg schwerer krank als die Männer, von denen niemand dem Leiden erlag.

Die Krankheit vererbt sich einfach dominant (s. Abb. 46, die die Tafel der 1. Sippe wiedergibt). Die schweren Erkrankungen in der einen großen Geschwisterreihe der jüngsten Generation mögen dadurch mitbedingt sein, daß beide Eltern krank waren. In der dritten Sippe wurde einmal beobachtet, daß das Leiden von der Großmutter her durch den gesunden Sohn auf einen Enkel übertragen wurde.

Danach tritt das Leiden bei männlichen Trägern der Anlage nicht immer in Erscheinung.

Einen isolierten Fall, der den auf den Ålandsinseln beobachteten völlig glich, beobachteten Morawitz und Jürgens in Sachsen. Da er aus einer Verwandtenehe stammt, war er vielleicht durch ein rezessives Gen bedingt.

Die Grundlage der Krankheit ist in einer mangelhaften Thrombenbildung zu sehen. Trotz normaler Zahl und nur wenig veränderten morphologischen Verhaltens ist die Befähigung der Thrombocyten, Thromben zu bilden schwer gestört.

Thrombopathie vom Typus Naegeli

Naegeli fand in der Schweiz Thrombopathien, die sich ebenfalls dominant vererbten; beide Geschlechter waren gleich häufig befallen. Die Fälle hatten große Ähnlichkeit mit den von Glanzmann beschriebenen; Haut- und Schleimhautblutungen traten besonders hervor, Urogenital- und Zahnfleischblutungen waren seltener. Auch im übrigen Verhalten zeigten sich wie aus der Tab. 16 hervorgeht, kaum Unterschiede. Nur war die Plättchenagglutination ausgesprochen schlecht, so daß in dieser Beziehung Ähnlichkeit mit den Fällen von v. Willebrand und Jürgens bestand.

Pathogenetisch scheint mangelhafte Thrombenbildung und mangelhafte Retraktion des neugebildeten Fibrinnetzes eine Rolle zu spielen.

Thrombopathie vom Typus Jürgens

Jürgens' Fälle sind vor allem durch Hautblutungen charakterisiert, die spontan oder auf Druck auftreten. Meist wurden die vorhandenen blauen Flecke von den Befallenen für unwesentlich gehalten. Schon in der Jugend bestand häufig Neigung zu Nasenbluten. Oft waren — es handelt sich meist um weibliche Personen — die Menstruationsblutungen verfrüht aufgetreten.

Soweit sich das bisher beurteilen läßt, vererbt sich die Krankheit dominant. Sie konnte durch 3 Generationen hindurch verfolgt werden.

Pathogenetisch scheint in diesen Fällen eine Gefäßschädigung von besonderer Wichtigkeit zu sein.

Dominant sich vererbende hämorrhagische Diathesen, die nichts mit der Hämophilie zu tun haben und wegen ihrer normalen oder wenig verringerten Thrombocytenzahl nicht zum Werlhof zählen, sind öfters beschrieben worden.

Austin und Pepper sahen solche Fälle bei Mutter, 4 Töchtern und der Schwester der Mutter und bei Vater und Tochter; Hess bei Vater und 4 Söhnen und 1 Tochter unter 11 Kindern, bei Vater und 2 Söhnen, bei Mutter, 3 Söhnen, 1 Tochter und der Schwester der Mutter, bei Bruder und Schwester; Krömecke bei Mutter, 3 Töchtern und 2 Tochterskindern; Minot bei Vater und Sohn, bei Vater, Sohn und Tochter; Rosling bei Mutter, 3 Töchtern und 3 Töchtern der einen von ihnen; Rothmann und Nixon bei Mutter und 2 Söhnen; Farber bei 25 Mitgliedern einer Sippe in 3 Generationen; Handley und Nussbrecher bei zahlreichen Personen einer Familie in 4 Generationen.

Im Einzelfall ist die Einordnung dieser Fälle in eine der in der Tabelle genannten Gruppen schwierig, das liegt z. T. daran, daß die Autoren über das Ergebnis der einzelnen in Tab. XVI aufgeführten Untersuchungsmethoden nichts berichten, die wohl auch in einem großen Teil der Fälle nicht angewandt worden sind. Es liegt aber auch wohl daran, daß sich nicht alle Fälle in das Schema einordnen lassen. Es gibt ohne Zweifel nicht wenige Grenz- und Übergangsfälle zwischen den verschiedenen Typen, wie es auch Übergänge zwischen diesen Fällen und dem eigentlichen Werlhof gibt. Ich verweise auf die Abb. 45.

Das letzte Wort in der Systematik der erblichen hämorrhagischen Diathesen ist offenbar noch nicht gesprochen, wie man bei aller Würdigung der auf diesem Gebiet bisher geleisteten Arbeit sagen darf.

Zu den erblichen Thrombopathien gehören vermutlich die meisten Fälle, die in der Literatur als weibliche Bluter bezeichnet sind.

Anhangsweise sei bemerkt, daß es mir und meinem Mitarbeiter Schilling schon vor fast 25 Jahren aufgefallen ist, daß in allergischen Familien, deren Probanden im wesentlichen an Migräne litten, häufig die Neigung zu Hautblutungen bestand. (Siehe z. B. Fig. 157 in Weitz, Baur-Fischer-Lenz, 5. Aufl., Erbpathol., S. 305.)

Wir haben hauptsächlich bei Frauen mit allergischen Erkrankungen kleine bläuliche bis gelbliche Hautflecken gesehen, denen offenbar kleine tiefer gelegene Hautblutungen entsprachen. Die in mehreren Sippen beobachtete Häufung ist vielleicht als erbliches allergisches Symptom zu deuten.

Schrifttum: Austin u. Pepper: Arch. int. Med. 11, 305, 1913.
Farber: Americ. J. med. Sci. 188, 815, 1934.
Frank: Die hämorrh. Diathesen, Schittenhelms Handb. d. Krankheit. d. Blutes. Berlin 1925, Bd. 2, S. 289.
Glanzmann: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 88, S. 1 u. 113.
Günder: Arch. f. Rassen- u. Ges. Biol. Bd. 33, H. 5, S. 412.
Handley u. Nussbrecher: Quart. J. Med. 1935, 165.
Hess: s. Frank, S. 384.
Jürgens: Verhdl. d. D. Kongr. f. inner. Med. Bd. 46, S. 104, 1934.
Jürgens: Ergebn. d. i. Med. u. Kinderheilk. Bd. 53, 1937, S. 795.
Krömecke: Dtsch. med. Wo. 1922, Nr. 38.
Minot: Americ. J. med. Sci. 175, 301.
Morawitz u. Jürgens: Münch. med. Wo. 1930, S. 2001.
Rosling: Acta med. scand. (Stockholm). Bd. 72, 104, 1929.
Rothmann u. Nixon: J. americ. med. Assoc. 93, 15, 1929.
Schilling: Dissert. Tübingen 1923.
Schittenhelm: Lehrb. d. i. Med. Springer 1939.
v. Willebrand u. Jürgens: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 175, S. 453.
Wintrobe, Hanrahan u. Thomas: J. americ. med. Assoc. 9, 1937, S. 1170.
Wiskott: Mon. Schr. f. Kinderheilk. Bd. 68, S. 212.

Morbus Schönlein-Henoch

Bei dieser Krankheit kommt es entweder zu Hautblutungen vor allem an den unteren Extremitäten (Purpura simplex), oder es kommt gleichzeitig zu Schmerzen und Schwellungen von Gelenken sowie zu muskelrheumatischen Erscheinungen (Purpura rheumatica Schönlein) oder es kombinieren sich mit Hautblutungen abdominelle Erscheinungen, Bauchschmerzen, Erbrechen und Durchfälle mit oft blutigen Stuhlgängen (Purpura abdominalis Henoch).

Die Ursache der Blutungen liegt sehr wahrscheinlich allein in einer Gefäßwandschädigung. Glanzmann hat aus klinischen Gründen dieser Gruppe den Namen anaphylaktoide Purpura gegeben.

Die Zugehörigkeit zu den allergischen Krankheiten hat Seidlmayer durch Sippenuntersuchungen bestätigt. Während bei 86 Kontrollfällen nur in 22,5 % eine Belastung mit allergischen Krankheiten vorhanden war, waren 16 Fälle Schönlein-Henochscher Krankheit zu 100 % damit belastet. Vor allem wurden in den Familien Gicht, Steinleiden, Ekzem, Urticaria, Heuschnupfen, Migräne, Asthma bronchiale und starker Milchschorf im 1. Lebensjahr gefunden. Bei den 16 Purpurakranken selbst konnten in 6 Fällen andere allergische Zeichen (Urticaria, starker Milchschorf und Kopfgrind, Ekzem, Migräne) nachgewiesen werden. Ein zweimaliges Vorkommen der Schönlein-Henochschen Krankheit in einer Familie beobachtete er dagegen nicht.

Schrifttum: Seidlmayer: Z. f. Kinderheilk. Bd. 61, S. 488.

Afibrinogenämie (Fibrinogenopenie)

Eine angeborene Blutungsneigung hat in seltenen Fällen ihre Ursache im Fehlen von Fibrinogen (Afibrinogenämie). Die klinischen Erscheinungen gleichen meistens denen einer schweren Hämophilie. Mehrmals hatten die Befallenen bereits kurz nach der Geburt Nabelblutungen. Die Krankheit führt im kindlichen Alter zum Tode.

Schönholzer, der über 2 eigene Fälle berichtet, hat in der Literatur noch 4 andere gefunden (Rabe und Salomon, Opitz und Frey, Wolf, Macfarlane); 3mal handelte es sich um isolierte Fälle, 3mal um 2 oder mehr Geschwister. 2mal waren die Eltern Vettern und Basen ersten Grades, 1mal zweiten Grades. Die Erkrankung vererbt sich offenbar rezessiv.

Es gibt auch Zustände, bei denen die Menge des Fibrins verringert ist (Fibrinogenopenie). Man beobachtet das bei schweren Infektionen, Tuberkulose, Leukämie, Verbrennungen und Carcinom. Risak, der den Fibrinogengehalt bei allen möglichen Krankheiten untersucht hat, fand Fibrinogenopenie unter 230 Fällen 18mal, darunter 4mal ohne erkennbare Ursache. Die letzteren spricht er als konstitutionell an.

Schönholzer glaubt, daß die konstitutionellen Fibrinogenopenien und die Afibrinogenämien durch ein und dasselbe Gen bedingt seien, das bei diesen homocygotisch, bei jenen heterocygotisch vorhanden sei. Ich habe Bedenken gegen diese Annahme. Die Frage des quantitativen Verhaltens des Fibrinogens unter den verschiedenen Bedingungen ist noch nicht genügend geklärt, und es erscheint mir gewagt, die Fälle, über deren Ursache wir bisher nichts wissen, ohne weiteres als

konstitutionell anzusehen. Außerdem würde die Afibrinogenämie wohl kaum so selten sein wie sie es ist, wenn unter 240 beliebigen Personen 4 heterocygote Träger der Anlage wären.

Schrifttum: Schönholzer: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 184, S. 496, 1939 (dort weit. Literatur).
Risak: Z. f. klin. Med. 128, 605, 1935.

Haemophilie (Bluterkrankheit)

Die Bluterkrankheit hat seit langem gerade wegen ihres erblichen Vorkommens das Interesse von Ärzten und Nicht-Ärzten in hohem Maße erregt. Aus der Literatur konnten Bulloch und Fildes bereits 1911 235 Veröffentlichungen über Blutersippen zusammenstellen, von denen allerdings nach ihrer Ansicht nur eine Minderzahl als zuverlässig angesehen werden kann. Unter ihnen haben mehrere eine gewisse Berühmtheit gewonnen, so die Geschichte der Familie Mampel (mitgeteilt von Lossen), der Bluter im Wald (mitgeteilt von Stahl), der von Tenna (mitgeteilt von Hössly).

Seitdem sind eine Reihe von neuen Veröffentlichungen hinzugekommen, vor allem die sehr wichtigen von Schlössmann, der in 24 württembergischen Bluterfamilien gründliche Untersuchungen unter Anwendung moderner Methoden durchgeführt hat, von Studt, der die gleichen Familien untersuchte, von Fonio, der über die Bluterkrankheit im Kanton Bern berichtet, und von Günder, der entsprechende Untersuchungen im Saarland gemacht hat.

Was die Aufmerksamkeit besonders erregte, war die Tatsache, daß das Leiden nur bei Männern vorkam, und daß es durch gesunde Frauen übertragen wurde. In Einzelheiten herrschten dabei bis zu Anfang der 20iger Jahre noch Meinungsverschiedenheiten. Nasse stellte als Erbregel auf, daß die Frauen aus Bluterfamilien die Neigung zu dem Leiden von ihren Vätern her auf ihre Kinder übertrügen. Nach der Lossenschen Erbregel dagegen, die sich vor allem auf die Familie Mampel stützte, wird die Anlage zu Blutungen nur durch Frauen übertragen, die selbst keine Bluter sind; blutende Männer vererben nach Lossen die Bluteranlage nicht, wenn sie Frauen aus gesunder Familie heiraten. Die Lossensche Erbregel schien im Gegensatz zur Nasseschen sich auf sichere Tatsachen zu stützen und wurde lange Zeit hindurch als empirische bezeichnet.

Die beiden Regeln, über die in der älteren Literatur viel geschrieben ist und zu denen auch jetzt noch von einigen Autoren in einer Form Stellung genommen wird, als ob ein strittiges Problem zu entscheiden sei, haben nur noch geschichtliches Interesse. Die Behauptung Lossens, daß ein kranker Mann die Krankheit nicht übertragen könne, ist unrichtig. Seine Behauptung, daß die Krankheit nur durch gesunde Frauen übertragen würde, ist dagegen für viele Sippen gültig, und zwar dann, wenn die erkrankten Männer durch ihre Krankheit von der Fortpflanzung ausgeschaltet werden.

Man findet dann das Leiden bei männlichen Blutsverwandten der Mutter der Kranken, vor allem bei ihren Brüdern, den männlichen Verwandten, der Großmutter mütterlicherseits usw., so daß alle Kranken denselben Familiennamen haben würden,

wenn die Ehepaare und ihre Kinder nicht den Namen des Ehemannes, sondern den der Ehefrau erhalten würden. Ich will diese Übertragungsform als „modifizierte Lossensche Erbregel" bezeichnen.

Daß die Erkrankung von dem Mann durch (gesunde) Töchter auf Enkel übertragen werden kann, ist jetzt absolut sichergestellt.

Bauer und Wehefritz halten die Übertragung von Großvater auf den Enkel durch gesunde Mütter in 8 Stammbäumen der bis 1924 vorliegenden Literatur für sichergestellt. Schlössmann sah sie einwandfrei 7mal in 5 Sippen. Von Fonio, Günder und anderen Autoren ist darüber berichtet.

Wenn in einigen großen Sippen nur die modifizierte Lossensche Regel gefunden wird, so ist aus der Tatsache, daß die kranken Männer keine Kinder erzeugten, mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit zu schließen, daß die Krankheit in der betreffenden Sippe schwer verlief. Doch gibt darüber die genaue Untersuchung der einzelnen Kranken natürlich ein sichereres Urteil.

Der Erbgang ist mit Sicherheit rezessiv-geschlechtsgebunden.

Das Beispiel einer typischen Bluterfamilie gibt die Abb. 47. Die Sippentafel

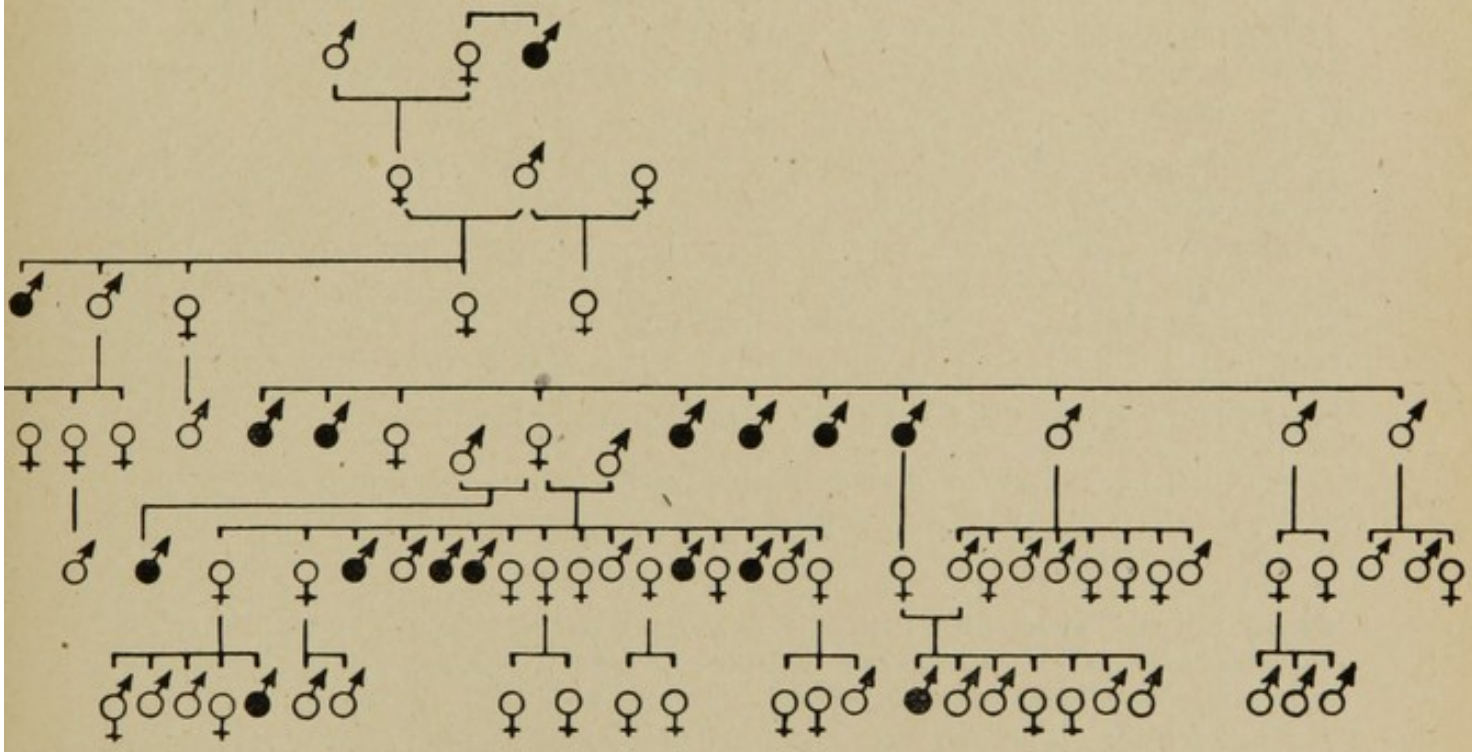


Abb. 47: Haemophilie (nach Schloessmann)

(Familie Müller-Bernhard) ist von Schlössmann aufgestellt worden. Man beachte, daß hier der kranke Großvater das Leiden durch die gesunde Mutter auf den Enkel überträgt.

Die Überträgerinnen des Leidens (früher Konduktoren genannt) sind bei rezessiv-geschlechtsgebundenem Leiden gesund. Nun haben aber verschiedene Untersucher, vor allem Schlössmann, Fonio, Studt und Günder beobachtet, daß

weibliche Anlageträger sich von gesunden Frauen doch durch vermehrte Blutungsneigung unterschieden. Sie hatten die Bluterkrankheit in mehr oder weniger abgeschwächter Form. Die Krankheit war bei ihnen, genau genommen, nicht rezessivgeschlechtsgebunden, sondern unvollständig rezessiv oder (etwas viel gesagt) intermediär-geschlechtsgebunden.

In welchem Ausmaß das in der von Schlössmann genau durchforschten, nachher von Studt vervollständigten Sippe der Bluter von Calmbach-Höfen (1614—1936) der Fall war, geht aus Studts Arbeit hervor. In der beigefügten Sippentafel finde ich in 12 Generationen 279 Personen, darunter 60 Bluter, 4 „konstruktive" Bluter (d. s. männliche Bluter aus früheren Generationen, über die nichts mehr zu erfahren war, die aber die Krankheit übertragen haben und deshalb selbst krank gewesen sein müssen), und 70 Konduktoren. 22 von diesen (31,4 %) neigten zu Blutungen. Bemerkenswerterweise fand sich bei den Frauen der jüngeren Generationen die Blutungsneigung viel häufiger als in der älteren, was sich daraus erklärt, daß bei ihnen leichter etwas über Blutungsneigung zu erfahren war.

Schlössmann fand unter 34 Anlageträgerinnen 16 mit Blutungsneigung, die aber bei einem Drittel nur geringfügig war. Fonio fand unter 15 untersuchten Anlageträgerinnen 6mal Blutungsneigung. Günder fand sie in seiner großen Wiebelskirchener Sippe bei der Minderheit, während sie bei den Anlageträgerinnen der Wellersweiler Sippe ganz fehlte.

Die Symptome bei den Anlageträgerinnen unterschieden sich qualitativ in Schlössmanns und Günders Fällen nur wenig von den bei den Kranken beobachteten. Allerdings wurden im Gegensatz zu zahlreichen kranken Männern der gleichen Sippen niemals Gelenk-, Darm- oder Nierenblutungen festgestellt; und nie kam es bei ihnen zu Verblutung.

In einigen von anderen Autoren beschriebenen Sippen sind aber auch Gelenk- und Nierenblutungen bei Frauen und sogar Todesfälle beobachtet worden.

Madlener berichtet von einer Anlageträgerin, die von frühester Jugend an viel an Blutungen verschiedenster Art litt und im 5. Lebensjahrzehnt nach Bluterbrechen und blutigen Stuhlgängen starb.

Schultz beschrieb eine Frau, die seit dem 7. Lebensjahr häufig Zahn- und Hautblutungen hatte, infolge Blutungen in Knie- und Ellenbogengelenke starke Bewegungseinschränkungen bekam, einmal auch eine heftige Nierenblutung hatte und an den Folgen einer schweren Blutung bei einer Geburt zugrunde ging.

Fonio endlich berichtet von einem aus einer Bluterfamilie stammenden 3jährigen Mädchen, das 3 Tage nach einer geringfügigen Schnittverletzung an Verblutung starb.

Die erkrankten Anlageträgerinnen pflegen sich als Bluterinnen zu bezeichnen. Man kann das tun, vor allem, wenn Krankheitserscheinungen stärker ausgeprägt sind; man muß sich aber darüber klar sein, daß es sich bei diesen heterozygoten Trägern der Anlage um etwas anderes handelt als bei den homozygoten Anlageträgerinnen, die vom erbbiologischen Standpunkt aus als die „eigentlichen" Bluterinnen angesprochen werden können.

Von vornherein wäre zu erwarten, daß bei Homozygotie der Anlage die Erkrankung sich ebenso schwer äußert wie bei Männern. Erfahrungen hat man darüber aber

bisher nicht. Homozygotie von Anlagen, die im Geschlechtschromosom lokalisiert sind, kann nur auftreten bei Frauen, deren beide Eltern Anlageträger sind, wobei der Vater stets krank, die Mutter als heterozygote Anlageträgerin in der Regel gesund wäre. Derartige Ehen werden am leichtesten daran erkannt, daß die Krankheit (also hier die Hämophilie) bei Vater und Sohn vorkommt, denn der Sohn kann die Anlage nur von der Mutter haben.

Nun ist das Vorkommen der Haemophilie bei Vater und Sohn bisher nicht festgestellt worden. Lossen und Stahel hatten es zwar behauptet. Nachuntersuchungen bei den von diesen Autoren angegebenen Fällen durch Klug und durch Pfenninger haben es aber nicht bestätigen können. Das Fehlen von homozygoten Anlageträgerinnen oder „eigentlichen Bluterinnen" kann danach durch das Fehlen von Ehen zwischen Blutern und Anlageträgerinnen erklärt werden, und es ist dafür nicht die Aufstellung einer besonderen Hypothese nötig, wie der von K. H. Bauer, daß Homozygotie der Bluteranlage einen Letalfaktor darstelle.

Wie vorhin gesagt, haben Schlössmann und andere Autoren bei manchen Anlageträgerinnen Neigung zu vermehrten Blutungen festgestellt. Schlössmann machte ferner die sehr interessante und wichtige Beobachtung, daß außer bei den Frkrankten selbst, sowohl bei den zu Blutungen neigenden als auch bei völlig gesunden Anlageträgerinnen in vielen Fällen die Blutgerinnung verzögert war.

Bei der Blutgerinnung ist, wenn sie, wie meistens nach der Bürkerschen Methode gemacht wird, auf den Gerinnungsbeginn (normal 4 bis 5½ Min.) und das Gerinnungsende (normal 10 bis 11 Min.) und den Ablauf der Gerinnung (bei Haemophilie verzögerte Bildung eines oft klumpig bröckligen Blutkuchens) zu achten.

Schlössmann fand, daß die Gerinnungszeit bei nicht verwandten Blutern oft erhebliche Unterschiede zeigte, während sie bei blutenden Mitgliedern ein und derselben Blutersippe meistens gleich war. Es bestand keine Korrelation zum Alter und den klinischen Erscheinungen. Auch bestand keine Korrelation zwischen der Schwere der klinischen Symptome und dem Grad der Gerinnungsstörung, so daß Blutersippen mit leichten Symptomen von solchen mit schweren nicht durch die Gerinnungszeit zu unterscheiden waren.

Über die Häufigkeit des Vorkommens der Gerinnungsstörung bei den Anlageträgerinnen ergab sich folgendes:

Schlössmann fand bei 13 Anlageträgerinnen, wovon 5 ohne klinische Erscheinungen waren, 11mal Gerinnungsstörung. Fonio sah bei Anwendung einer eigenen Methode bei 11 Konduktoren 4mal starke, 6mal mäßige Verlängerungen der Gerinnungszeit und nur einmal normale Werte, wobei er allerdings betont, daß genügende Erfahrungen über das, was als normal anzusehen sei, bisher nicht existierten.

Studt, der mit der Bürkerschen Methode bei 23 von 27 Anlageträgerinnen der Calmbacher Sippenkreise die Gerinnung prüfte, fand nur bei 2 Schwestern, von denen die eine Blutungsneigung hatte, normale Verhältnisse.

Günder fand in der Wiebelskirchener und Wellesweiler Sippe, daß in der Mehrzahl der Fälle eine wenn auch nicht sehr ausgesprochene Gerinnungsverzögerung vorhanden war, die wegen ihres durchweg gleichen Verlaufs als „das deutlichste und einheitlichste familiär bestimmte Erbmerkmal" anzusehen war. In einer anderen Sippe, der

Sitzeralber, war dagegen bei keiner Anlageträgerin eine Veränderung der Gerinnung vorhanden, während bei den kranken Männern der Gerinnungsbeginn im Mittel bei 21 Minuten und das Ende bei 47 Minuten lag.

Wie im Verhalten der Gerinnungszeit, so zeigten die verschiedenen Sippen auch in den Krankheitssymptomen oft einen eigenen Charakter, worauf zuerst Schlössmann hingewiesen hat, und was andere Autoren bestätigen konnten.

In einigen Familien sind die Blutungen außerordentlich vielgestaltig. Schleimhaut- und Hautblutungen aus zufällig erworbenen oft kleinen Wunden, Blutungen aus dem Darm, den Harnwegen, den Muskeln, sich immer wiederholende Gelenkblutungen mit ihren verheerenden Folgen auf die Beweglichkeit, beherrschen das klinische Bild. In anderen Familien fehlen die Muskel-, Darm- und Nierenblutungen. In wieder anderen Familien fehlen auch die Gelenkblutungen, während Blutungen aus der Nase, aus Zahnfleisch und zufälligen Wunden sehr stark und bedrohlich sein können. Endlich gibt es Bluterfamilien, in denen leichte, kaum gefährlich werdende Blutungen die Regel sind.

In manchen Familien beginnen die Blutungen im 1. und 2. Lebensjahr, in anderen mit 3 bis 4 Jahren, in anderen zwischen dem 8. und 12. Jahr.

Neben den familiär gehäuften findet man auch sporadische Fälle von Bluterkrankheit. Die meisten werden wohl nur scheinbar sporadisch sein, weil aus äußeren Gründen der Zusammenhang mit anderen Blutern sich nicht nachweisen läßt. Nachforschungen, wie sie Pfenninger durchgeführt hat, der herausfand, daß ein „sporadischer" Fall mit zahlreichen Kranken aus 4 Sippen vor 10 Generationen ein gemeinsames Vorfahrenpaar hatte, wird man nur unter besonders günstigen Verhältnissen machen können. Natürlich kann ein sporadischer Fall auch als Mutation aufgefaßt werden, doch wird man daran nur denken, wenn Mutter und mütterliche Großmutter unter zahlreichen Brüdern keine Kranken hatten.

Auch das Auftreten der Krankheit bei 2 Brüdern könnte unter diesen Umständen einer Mutation zuzuschreiben sein, die dann aber nicht bei jedem der beiden Brüder, sondern bei der Mutter (oder evtl. der mütterlichen Großmutter) eingetreten wäre. Da die Frau 2 X und der Mann nur 1 X hat, wird man bei ihr eine an das X gebundene Mutation sogar doppelt so häufig erwarten dürfen wie beim Mann.

Die Tatsache, daß in manchen Bluterfamilien großer Kinderreichtum herrscht, ist wohl durch den Wunsch bedingt, die durch die Haemophilie hervorgerufene Übersterblichkeit auszugleichen. Zum Teil dürfte er auch darin seine Erklärung finden, daß Stammbaumforschungen nur in einer seit langem seßhaften Bevölkerung mit Erfolg vorgenommen werden können, und daß man eine solche Bevölkerung im wesentlichen auf dem Lande findet, wo an sich die Kinderzahl stärker als in den Städten zu sein pflegt.

Die Behauptung, daß die Blüterkrankheit an eine bestimmte Blutgruppe gekoppelt sei, hat sich nicht bestätigt.

Schrifttum: Bauer u. Wehefritz: Arch. f. Gyn. 121.
Bulloch u. Fildes: „Hämophilie". Treasury of human inheritance, parts V and VI. London 1911.
Fonio: Die Hämophilie, Frg. f. i. Med. u. Kinderheilk. Bd. 51, 443, 1936.
Fonio: Die med. Welt. 1933, S. 513.

Gündel: Arch. f. Rassen- u. Ges. Biol. Bd. 32, 1938, S. 10, Bd. 33, 1939, S. 1 u. Bd. 33, 1939, S. 555.
Hoessly: Inaug. Dissert. Basel 1885.
Hoessly-Härle: Arch. d. Julius-Klaus-Stiftung. Zürich 1931.
Klug. D. Z. f. Chir. 199, S. 145, 1926.
Lossen: Dtsch. Z. f. Chir. 1877, Bd. 78, S. 1.
Madlener: Arch. f. Rassen- u. Ges. Biol. Bd. 20, S. 390, 1928.
Nasse: Horns Arch. 1820.
Pfenninger: Inaug. Dissert. Zürich 1934.
Schlössmann: Arch. f. Rassen- u. Ges. Biol. 1925, Bd. 16.
Schlössmann: Die Hämophilie. Neue dtsch. Chir. Bd. 47, 1930, Stuttgart.
Schultz: Fol. hämat. Bd. 42, 310, 1930.
Stahel: Inaug. Dissert. Zürich 1880.
Studt: Arch. f. Rassen- u. Ges. Biol. 31, 1937, S. 214.

Lymphogranulom

Bei der Lymphogranulomatose handelt es sich wahrscheinlich um eine Infektionskrankheit. Allerdings kennt man den Erreger bisher nicht und weiß auch nichts über den Infektionsmodus.

Man hat die Krankheit in einigen Fällen familiär gehäuft beobachtet. Reucker sah sie bei einer 53jährigen Frau, die 1½ Jahre nach dem Krankheitsbeginn starb. Noch zu ihren Lebzeiten erkrankte die 22jährige Tochter. Priesel und Winkelbauer beobachteten die Krankheit bei einer im Beginn der Schwangerschaft befindlichen Frau. Bei ihrem Kind traten 3½ Monate nach der Geburt sichere Krankheitszeichen auf. Hier liegt offenbar eine plazentare Übertragung vor. Arkin sah Lymphogranulomatose bei Vater, Sohn und Neffen, die unter sehr verschiedenen Umweltsbedingungen lebten. Uddström sah Lymphogranulomatose bei 2 Schwestern und einer Base, die nacheinander innerhalb 10 Jahren erkrankten. Die Umweltsbedingungen waren für sie ganz verschieden. Sie hatten seit Jahren getrennt voneinander gelebt. Mac Heffey und Peterson sahen die Krankheit gleichzeitig bei 2 Brüdern schwedischer Abkunft im Alter von 13 und 11 Jahren auftreten. Heussi gibt an, daß Tochter und Mutter, die im gleichen Dorf, aber nicht in demselben Hause lebten, kurz nacheinander erkrankten. Erich Max Müller beobachtete das Auftreten der Erkrankung im Abstand von ¾ Jahr bei 2 Brüdern, die zusammen lebten. Peacock sah die Erkrankung bei Zwillingsbrüdern, die anscheinend eineiig waren. Der eine erkrankte 10 Monate vor dem andern. Andererseits beobachteten Hermann und Jentsch an meiner Klinik ihr diskordantes Vorkommen bei weiblichen EZ Die eine Schwester war mit 20 Jahren erkrankt und mit 22 Jahren gestorben, die andere war 5 Jahre später völlig gesund.

Außer diesen ausführlich mitgeteilten Fällen findet sich in der Literatur noch eine Reihe kurzer Mitteilungen über familiäres Vorkommen des Lymphogranuloms. Erich Max Müller zitiert solche Fälle von Senator, Korany, Burnan, Sternberg, Tapie, Zechnall und Bohnenkamp. Ich füge noch Küttner hinzu.

Die Häufigkeit familiären Vorkommens, gemessen an der der Krankheit, ist nicht groß. Uddström ging von 548 Fällen aus und fand unter diesen nur einen, in dessen Familie die gleiche Krankheit noch einmal vorkam. Kein Autor hat, auch wenn er von 100 und mehr Fällen berichtete, mehr als eine Beobachtung familiärer Häufung machen können. Persönlich habe ich von vielen im Laufe der Jahre beobachteten Lymphogranulomkranken nie etwas über die gleiche Krankheit in ihrer Familie erfahren.

Von Interesse ist, daß sich bei Blutsverwandten nicht selten große Ähnlichkeit im Krankheitsbild feststellen ließ, im Fall Reucker bezüglich Krankheitsausbildung und zeitlichem Verlauf, im plazentar übertragenen Fall Priesel u. Winkel-

bauer bezüglich der Lokalisation (bei Mutter und Kind Befallensein des Gesichtsschädels), im Fall Arikin (gleichartiger Verlauf unter dem Bilde des Mediastinaltumors), im Fall Uddström (Befallensein des oberen Mediastinums und wahrscheinliches Ergriffensein der Wirbelsäule bei 2 Schwestern), bei MacHeffey u. Peterson (autoptische Feststellung der Ähnlichkeit der krankhaften Veränderungen auch in Kleinigkeiten), bei Heussi (Beteiligung der Lunge bei Mutter und Tochter), bei E. M. Müller (Befallensein der gleichen Drüsengruppen, allerdings auf verschiedenen Seiten, starkes Hervortreten von Hauterscheinungen). In Anbetracht der Wahrscheinlichkeit, daß es sich beim Lymphogranulom um eine Infektionskrankheit handelt, kann familiäres Vorkommen durch gemeinsame Infektion oder gegenseitige Ansteckung bedingt sein. Die Fälle von Reucker, Peacock, MacHeffey u. Peterson können so erklärt werden.

Bei den Fällen von Arkin und Uddström spricht nichts für diese Möglichkeit; aber man wird sie auch nicht ablehnen können, solange man über den Infektionsmodus und die Dauer zwischen Infektion und Manifestwerden der Krankheit nichts weiß.

Auf jeden Fall müssen wir aus der Ähnlichkeit des Krankheitsbildes bei den einzelnen Familienmitgliedern den Schluß ziehen, daß erbliche konstitutionelle Momente für die Ausprägung des Krankheitsbildes von Bedeutung sind.

Schrifttum: Arkin: Americ. J. med. Sci. 171, 669, 1926.
Hermann u. Jentsch: Der Erbarzt. 1937, S. 49.
Heussi: Inaug. Dissert. Zürich 1936.
MacHeffey u. Peterson: J. americ. med. Assoc. 102, 121, 1934.
Küttner: Klin. Wo. 1924, S. 650.
Müller, Erich Max: Z. f. menschl. Vererb. u. Konst. L. Bd. 25, S. 527, 1942.
Peacock: Dublin. J. med. Sc. II. 120, 85, 1905.
Priesel u. Winkelbauer: Virchows Arch. 262, 749, 1926.
Reucker: Inaug. Dissert. Frankfurt 1919.
Uddström: Acta tbc. scand. (Kopenh.). Suppl. 1, 1934.

Morbus Banti. Anaemia splenica

Banti hat eine Krankheit beschrieben, bei der zunächst eine recht beträchtliche Vergrößerung der Milz und eine Anaemie aufträte, es folge ein Übergangsstadium mit Subikterus von Haut und Skleren und endlich komme es im 3. Stadium zu Leberschrumpfung mit Ascites. Banti glaubt, daß die Milz infolge irgendwelcher Toxine primär erkranke und daß diese ihrerseits toxische Substanzen bilde, die die Cirrhose der Leber, die Anaemie und Kachexie herbeiführten.

Vor allem in der deutschen Literatur sind starke Bedenken gegen die Richtigkeit dieser Annahme wie überhaupt gegen die Berechtigung, die genannten Symptome auf eine bestimmte Krankheit zu beziehen, erhoben worden, wobei sich die Kritik vor allem auf den von Banti geschilderten path.-anat. Befund erstreckt. Demgegenüber betont Heilmeyer, daß unter der Bantischen Krankheit oder der Anaemia splenica ein primär auftretender funktioneller pathogenetischer Mechanismus zu verstehen sei, der in einer pathologisch gesteigerten Hemmungswirkung der Milz auf das Knochenmark ohne primäre Leberzirrhose bestehe und histologisch in der Milz durch eine Wucherung des Retikulums und des Bindegewebes gekennzeichnet sei.

Für die Anaemie hat die gleichmäßige Verminderung der Erythrocyten und des

Hämoglobins und die Verminderung der Leukocyten und Thrombocyten als kennzeichnend zu gelten. Die Thrombopenie begünstigt das Auftreten einer hämorrhagischen Diathese. Mit der Möglichkeit, daß die Erkrankung pathogenetisch nicht einheitlich ist, wird man rechnen müssen.

In der Literatur sind einige Fälle beschrieben, bei denen familiäre Häufung des Symptomenkomplexes beobachtet wurde. Ich spreche von Symptomenkomplex, weil die Bezeichnung, die die einzelnen Autoren der Krankheit geben, recht verschieden ist.

Bastai sah den Komplex bei 3 Mitgliedern derselben Familie. Gunn beschrieb sie bei einem 4jährigen Mädchen, die ihren Bruder an der gleichen Krankheit im gleichen Alter verloren hatte, Szantó bei 3 Geschwistern von 6—15 Jahren, Naesens bei einem 7jährigen Mädchen, das nach Milzexstirpation seit 1½ Jahren geheilt war, und dessen 4jährige Schwester die gleichen Erscheinungen zeigte. Ludbrock sah die Krankheit bei 3 Kindern einer Familie, Opitz bei 10jähriger Schwester und 6jährigem Bruder. Cerca berichtet nach Heilmeyer über kindliche familiäre Fälle. Broglie sah sie bei einem 29jährigen Mann und bei seiner 52jährigen Mutter.

Für das familiäre Vorkommen sind nach unseren bisherigen Kenntnissen äußere Einflüse nicht verantwortlich zu machen, so daß wir es durch Erblichkeit erklären müssen.

Schrifttum: Bastai: zit. bei Gutzeit u. Lehmann: Handb. d. Erbpath. Berlin 1940, Bd. 4, 2.
Broglie: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 180, 1937, 48.
Gunn: Arch. of pathol. 1, 527, 1926.
Ludbrock: Arch. Diss. Childr. 6, 239, 1931.
Naesens: Neederl. Moschr. Geneesk. 17, 467, 1931.
Opitz: J. f. Kinderheilk. 144, 1, 1935.
Szantó: Mon. Schr. f. Kinderheilk. Bd. 36, S. 393, 1927.

Porphyrie

Bei der Porphyrie werden Porphyrine (das sind Stoffe, die aus dem Hämin des Blutfarbstoffes entstehen) in vermehrter Menge im Körper gebildet und mit dem Urin und dem Stuhl ausgeschieden. Man sieht sie, wenn wir von dem Vorkommen bei verschiedenen Erkrankungen, bei Herzinsuffizienz mit Stauungsorganen, bei Lebererkrankungen, bei gewissen Vergiftungen absehen, bei 2 Krankheiten bei der kongenitalen und bei der akuten Porphyrie.

Bei der kongenitalen Porphyrie führt die Ablagerung von Porphyrin in der Haut zu einer starken Überempfindlichkeit gegen Licht, die sich vor allem im Gesicht und an den Händen äußert. Es kommt zu Erythem mit Blasenbildung, zu Narben, ja, nach Zerstörung von Knorpel und Knochen zu Verstümmelungen und Verunstaltungen, die an das Bild der Lepra erinnern. Auch an den Augen können schwere Schädigungen, Hornhautläsionen, Skeraldefekte, Hornhautleukome auftreten. Die Krankheit macht sich gelegentlich schon in der frühesten Jugend bemerklich.

Bei der akuten Porphyrie kommt es anfallsweise zu heftigen Bauch- und Lendenschmerzen mit Erbrechen, Obstipation oder gar Ileussymptomen, und nicht selten zu Lähmungen fast der gesamten Skelettmuskulatur, wobei auch Lähmung des Zwerchfells, des Kehlkopfes, der Schlingmuskulatur auftreten kann und nicht selten den Tod herbeiführt. Die Krankheit wurde noch nie vor dem Eintritt der Pubertät beobachtet, sie ist bei Frauen häufiger als bei Männern.

Bei beiden Krankheiten ist die Diagnose durch den Nachweis des Porphyrins im

Urin und Kot zu stellen. Der Urin ist rot oder braun gefärbt und dunkelt bei längerem Stehen nach.

Die kongenitale Porphyrie ist sehr selten. Günther, der sich um die Erforschung des Leidens besonders große Verdienste erworben hat, berichtet, daß bis zum Jahre 1937 nur 27 typische Fälle, 7 weiblichen und 20 männlichen Geschlechts, beschrieben worden seien. 9mal handelte es sich dabei um familiäre Häufung, speziell um das Vorkommen bei mehreren Geschwistern.

Von Autoren, die entsprechende Beobachtungen gemacht haben, erwähne ich Anderson, der die Krankheit bei 2 Brüdern beobachtete, Haußmann u. Martenstein, die sie bei je 2 Geschwistern, Gagey, der sie bei 2 Vettern, Ehrmann, der sie bei 3 Geschwistern sah, und Nebelthau-Vollmer u. Klee, von deren Fällen sich herausstellte, daß die Großmutter des einen und die Urgroßmutter des anderen Falles Schwestern gewesen waren.

Blutsverwandtschaft der Eltern ließ sich im Falle Hausmann feststellen. Auch Toyama fand sie in seinem Fall (zit. bei Gänsslen).

Die Krankheit folgt offenbar dem rezessiven Erbgang, das Überwiegen im männlichen Geschlecht ist wahrscheinlich durch das Vorkommen von Entwicklungslabilität im weiblichen Geschlecht zu erklären.

Von der akuten Form hat Günther schon vor langem behauptet, daß ihr Auftreten nicht allein durch äußere Einflüsse erklärt werden könne, daß ihr vielmehr eine von ihm als Porphyrismus bezeichnete Konstitutionsanomalie zugrunde liege, die auch außerhalb der Anfälle an einer vermehrten Ausscheidung von Porphyrinen im Urin und Kot zu erkennen sei.

Zu Anfällen kommt es dabei durch das Hinzutreten anderer meistens äußerer Einflüsse, unter denen die Barbitursäure eine anerkannte Rolle spielt.

Lüthy hat 1933 eine Familie beschrieben, in der bei 3 von 6 Geschwistern eine akute Porphyrie aufgetreten war, und in der später noch ein 4. Geschwister erkrankte. Micheli und Dominici beobachteten die Krankheit bei Mutter und Tochter, und Waldenström, dem wir eine besonders gründliche und erfolgreiche Studie über die Krankheit verdanken, zitiert mehrere Autoren (Beronius, Engel und Waldquist), die Vererbung der Krankheit von Elter auf Kind beschrieben, er selbst beobachtete 5mal die Übertragung der Krankheit von der Mutter und 11mal von Vater auf Kinder, in einer Familie sogar das Vorkommen bei 9 Mitgliedern in 3 Generationen.

Danach ist Dominanz in nicht wenigen Sippen festgestellt. Die nicht seltenen isolierten Fälle erklären sich vielleicht so, daß von den Trägern der Konstitutionsanomalie nur ein Teil erkrankt.

Die Krankheit wird offenbar häufig verkannt, Lüthy teilt mit, daß im chemischen Institut der Züricher Univ.-Klinik alle 2 Monate der Urin eines frischen Porphyrinfalles einlaufe, und Waldenström berichtete über 103 Fälle aus Schweden. In der älteren Literatur wurden öfter Fälle aus Leipzig veröffentlicht, wo durch Günther die Aufmerksamkeit auf die Erkrankung gelenkt worden war.

Schrifttum: Gänsslen: Handb. d. Erbb. d. Mensch. Berlin 1940, Bd. 4, 1, S. 448 (dort weitere Literatur).
Günther: Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 105, 88, 1912.
Günther: Schittenhelm Handb. d. Krankh. d. Blutes. Bd. 2, S. 657, 1925.
Günther: Neue Deutsche Klinik. Bd. 14, 1937.
Lüthy: Klin. Wo. 1939, S. 1034.
Waldenström: Acta med. scand. (Stockholm). 87, Suppl. 1, 1937.

VIII. KRANKHEITEN DER INNEREN SEKRETION

Akromegalie

Eine familiäre Häufung der Krankheit ist öfters beschrieben worden. Unter den Veröffentlichungen befinden sich aber nur wenige, die als gesichert angesehen werden können.

Leva sah die Krankheit bei 2 Vettern zweiten Grades. Sie begann bei ihnen mit 23 und 21 Jahren und hielt bei beiden gleichen Schritt. Im Vordergrund des Krankheitsbildes standen eigentümliche Hautveränderungen (Faltenbildungen in der Gegend des Hinterkopfes, der Stirn und des Gesichts, die zu einer auffallenden Ähnlichkeit, der von Haus aus sehr verschieden aussehenden Patienten führte). In beiden Fällen fehlten Hirndruckerscheinungen. Die Obduktion bei dem einen ergab eher atrophische als vergrößerte Hypophyse mit starker Vermehrung der eosinophilen Zellen. Die Verwandtschaft der Elternpaare der erkrankten Vettern geht aus der Abb. 48 hervor. Der Erbgang ist in diesem Fall wahrscheinlich rezessiv.

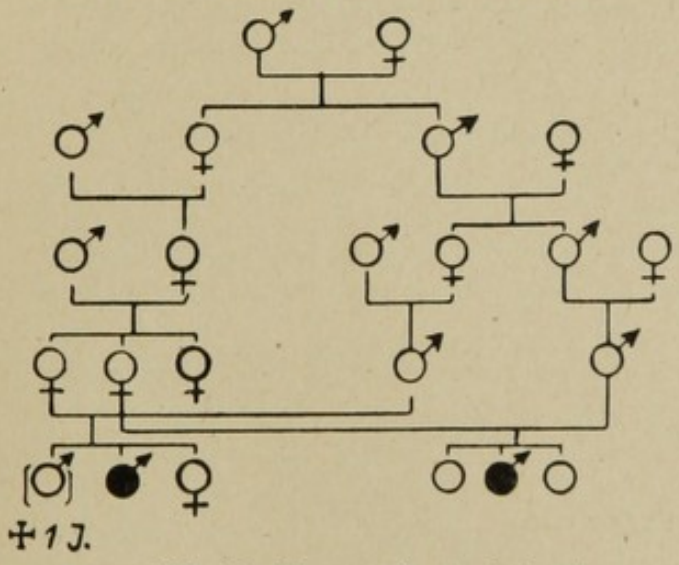


Abb. 48: Akromegalie (nach Leva)

Bei den anderen, in der Literatur als erblich erwähnten Fällen handelt es sich z. T. nicht um Akromegalie, z. T. beruht die Kenntnis vom Vorkommen der Erkrankung bei anderen Mitgliedern der Familie auf Angaben der Erkrankten, die nicht immer zuverlässig erscheinen.

Bei dem vielfach als erblich bezeichneten Fall Fraentzel handelt es sich wahrscheinlich, bei dem Fall Arnold (es ist das auch von Friedreich und Erb beschriebene Bruderpaar Hagner) sicher um die auf S. 275 erwähnte essentielle hypertrophische Osteopathie.

Im Fall Petren gab der Patient an, nicht nur der väterliche Großvater und ein Bruder des Vaters, sondern auch ein Bruder der Mutter seien von ungewöhnlich starkem Körperbau gewesen und hätten „ganz enorm große Hände und Füße" gehabt. Ich habe die Erfahrung gemacht, daß Akromegale, die sich manchmal recht krank fühlen, das ärztliche Interesse an den in die Augen springenden Veränderungen ihres Körperbaues öfter unangenehm empfinden und geneigt sind, diese als mehr oder weniger gleichgültige Familieneigentümlichkeit hinzustellen. Auch der Belastung im Fall Fränkel durch Bruder, Vater und Schwester schenke ich kein großes Vertrauen. Weniger an zugegebener Belastung wäre mehr gewesen.

Wardas Fall wird vielfach als erblich aufgeführt, weil „das Kind — nach den Photographien zu urteilen — zweifellos plumpe Hände und Finger" hatte. Bregmanns als erblich bezeichneter Fall zeichnet sich durch auffällig große Daumen auf, wie sie auch eine Schwester und ein Sohn hatten. In Schwoners Fall beruhen die Angaben über eine kranke Mutter zwar auch nur auf den Angaben einer kranken Toch-

ter, aber diese sind ziemlich detailliert und verdienen ein gewisses Vertrauen. Salomons kurze Angabe, daß die Mutter einer akromegalen Frau ebenfalls an Akromegalie litt, findet sich in einer Arbeit, in der ausführlich über Gaswechseluntersuchungen bei Morbus Basedow und Akromegalie berichtet wird. Sie dürfte nicht als sicherer Beitrag zur Erblichkeit der Krankheit angesprochen werden können. Über Zyons Fall (Vorkommen bei drei Brüdern) kann icht nichts sagen, da mir die Originalarbeit nicht zur Verfügung steht.

Ich bin vor allem auch deswegen geneigt, die Bedeutung der Erblichkeit bei der Entstehung der Krankheit als gering anzuschlagen, weil die letzten Jahre mit ihrem Wiedererwachen des Interesses für erbliche Fragen, so viel ich sehe, keine neuen Veröffentlichungen über familiäre Häufung der Krankheit gebracht haben.

Dagegen sind zwei Mitteilungen über diskordantes Vorkommen von Akromegalie bei EZ erschienen. In einem von Lewis beschriebenen Fall entwickelte sich die Krankheit im 12. Lebensjahr im Anschluß an ein Kopftrauma diskordant. Im Fall Störring und Lemser bekam von zwei weiblichen 25jährigen EZ die eine ohne erkennbare Ursache vor 6 Jahren einen Diabetes, und es entwickelten sich die Zeichen einer ausgesprochenen Akromegalie, während die andere völlig gesund blieb.

Mehrere Autoren haben darauf aufmerksam gemacht, daß die Erkrankten vor ihrer Krankheit bereits akromegaloide Züge gehabt hätten und daß sich solche auch in der Verwandtschaft fänden. J. Bauer schildert die Akromegaloiden als hochgewachsene, grobknochige Menschen mit mächtigem Unterkiefer, starken Arcus superciliares, weiten pneumatischen Räumen des Schädels, großer plumper Nase, dicken wulstigen Lippen und tatzenartigen Extremitäten.

Curschmann und Schipke beschreiben eine Familie mit solchen Akromegaloiden, von denen einer akromegal wurde.

Man stellt sich vor, daß der Akromegaloidismus einer (wenn auch nicht krankhaft) vermehrten Tätigkeit der Hypophyse seine Entstehung verdanke, und daß es bei den Trägern einer vermehrt arbeitenden Hypophyse leichter zu einer Akromegalie komme.

Akromegaloide Personen kann man unter einer normalen Bevölkerung sicher öfters finden. Aber wieviele von ihnen später eine Akromegalie bekommen, ob einer von 100 oder von 500 oder von 1000, das weiß man nicht. Man kann anderseits oft genug sehen, daß sich Akromegalie bei Trägern eines ganz anderen Habitus entwickelt. Ich erinnere mich an akromegale Mütter, deren Töchter im Gegensatz zu ihrer Mutter leptosomen Habitus zeigten und die durch alte Photographien beweisen konnten, daß sie früher auch leptosom gewesen waren.

Auch die Bilder der von Störring und Lemser beschriebenen EZ zeigen, daß die Krankheit bei leptosomem Habitus auftrat.

Schrifttum: Arnold: Zieglers Beiträge. Bd. 10, 1891.
Bregmann: Dtsch. Z. f. Nervenheilk. Bd. 17, S. 483, 1900.
Curschmann u. Schipke: Endokrinologie. Bd. 14, S. 88.
Fraenkel, Stadelmann-Benda: Dtsch. med. Wo. 1901, S. 513.
Fraentzel: Dtsch. med. Wo. 1888, S. 32.
Leva: Med. Klinik 1915, S. 1266.
Lewis: zit. bei Störring u. Lemser.
Petren: Virch. Arch. Bd. 190, 1907, S. 1.
Salomon: Berl. klin. Wo. 1904, S. 635.
Schwoner: Z. f. klin. Med. Bd. 32, 203, 1897.
Störring u. Lemser: Münch. med. Wo. 1940, S. 338.

Dystrophia adiposo-genitalis

Die vorwiegend im jugendlichen Alter auftretende durch Fettsucht und Hypogenitalismus gekennzeichnete, oft mit Wachstumsstörungen einhergehende Krankheit hat ihre Ursache in Veränderungen der Hypophyse resp. des Hypophysen-Zwischenhirnsystems. Es gibt eine bösartige Form, der schwere anatomische Veränderungen, z. B. primäre oder sekundäre Tumoren verschiedener Art, luische Basalmeningitis, Hydrocephalus, Encephalitis zugrunde liegen, und eine gutartige, bei der solche Veränderungen vermißt werden. Vor allem bei Knaben vor der Pubertät tritt nicht selten das Krankheitsbild in leichter Form auf. Es pflegt ohne Behandlung nach einigen Jahren zu verschwinden. Einige Autoren rechnen diese leichte Form nicht zur D. a. g., sondern sprechen von Pubertätsfettsucht oder Pseudodystrophia adiposo-genitalis.

Bei der bösartigen Form spielt die Erblichkeit anscheinend keine Rolle. Dagegen kann sie bei gutartigen Fällen (die übrigens auch ausgesprochene Krankheitserscheinungen machen können) als sichergestellt gelten.

Lichtwitz beobachtete die Erkrankung bei einem Jungen, dessen Vater sie vor der Pubertät auch gehabt hatte; Rahlfs bei drei Brüdern. Troisier und Monerot-Dumaine beschrieben sechs weibliche Personen einer Familie. I. M. Alberdi y Coni sah sie bei Tochter und Sohn blutsverwandter Eltern, in deren Familien zahlreiche Fälle von Fettsucht waren. Dzierzynski hat darauf aufmerksam gemacht, daß die Mutter der Kranken häufig fettsüchtig sei und Störungen des intermediären Stoffwechsels mit beträchtlichen Erhöhungen des Blut-Cholesterins und Hyperglykämie aufweise. Schumacher beschreibt konkordantes Vorkommen einer sehr ausgesprochenen Dystrophia adiposo-genitalis bei 15jährigen männlichen EZ, deren einzige Schwester das gleiche Leiden hatte. Der Vater war gesund, aber in seiner Familie war vor allem im weiblichen Geschlecht Adipositas häufig. Ebenso waren die Mutter der Zwillinge und zahlreiche Verwandte der Mutter ausgesprochen adipös. Der Autor nimmt an, daß der Vater eine latente Anlage zur Adipositas habe und daß die Krankheit infolge des Zusammentreffens zweier Fettsuchtanlagen in schwerer Form auftreten könne, wobei es sich entweder um ein Homozygotwerden alleler Anlagen oder um die kumulative Wirkung von zwei nicht allelen Genen handele.

Diskordantes Vorkommen der leichten Form (Praepubertätsfettsucht) bei ZZ sahen Lehmann und Grimm. Ein Bruder hatte die gleiche Anomalie.

Schrifttum: Alberdi y Coni: zit. bei Hanhart.
Dzierzynski: Z. f. Neur. 166, 81, 1939.
Hanhart: Erbb. d. Fettleibigk. u. Fetts., Handb. d. Erbbiol. Bd. IV, 2, S. 679.
Lehmann u. Grimm: Z. f. klin. Med. Bd. 143, 1944, S. 278.
Lichtwitz: Bergmann u. Staehlin: Handb. d. I. Med. Berlin 1926, Bd. IV. 1. S. 908.
Rahlfs: Z. f. Konst. Lehre. Bd. XII, S. 758.
Schumacher: Dystrophia adiposo genitalis bei EZ. Der Erbarzt 1940, S. 167.
Troisier u. Monerot-Dumaine: zit. bei Hanhart.

Bardet-Biedlsches Syndrom

Die Symptome der Krankheit bestehen in typischen Fällen in Stammfettsucht mit Hypogenitalismus, wie bei der Dystrophia adiposo-genitalis, in Retinitis pigmentosa, Polydaktylie und Schwachsinn.

Panse hat 1938 über Erkrankungen in zwei Sippen berichtet und eine tabellarische Zusammenstellung über 61 Sippen mit typischem, 6 mit abortivem und 8 mit atypischem Bild aufgestellt.

Oft handelte es sich um das Vorkommen bei Geschwistern, nicht selten auch um isolierte Fälle. Die 61 Geschwisterschaften der gesicherten Fälle stammten 15mal, das ist in 24,6 %, aus Verwandtenehen. Rechnet man die abortiven und atypischen Fälle mit, so sinkt der Prozentsatz auf 21,4 % (16 auf 75 Geschwisterschaften). Dabei war sehr wahrscheinlich nicht in allen Fällen auf Blutsverwandtschaft der Eltern der Kranken genügend geachtet. Die Krankheit vererbt sich sicher rezessiv.

Daneben kommt auch eine dominante Form vor.

Van Bogaert beobachtete in einer Familie in drei Generationen, dem direkten Erbgang folgend, 9 Fälle. Neben ausgesprochenen Formen der Krankheit fanden sich auch abortive. Z. B. hatte ein Mann, bei dem Körperbau, Gewicht, Entwicklung der Geschlechtsorgane und Intelligenz normal waren, als Krankheitszeichen nur Veränderungen an den Händen und Füßen (Brachydaktylie mit Mikrodaktylie des Daumens, Retinitis pigmentosa vor allem in der Peripherie und völlige Frigidität.

Auch sonst ist das gleichzeitige Vorkommen von Hirnmißbildungen (beim Bardet-Biedlschen Syndrom sind Veränderungen im Zwischenhirn anzunehmen) und Gliedmaßenfehlern, speziell Polydaktylie, öfters beobachtet worden (Dysencephalia dysphalangica nach Gruber, s. S. 125).

Schrifttum: van Bogaert: Z. f. menschl. Vererb. Lehre. 24, 314, 1937.
Panse: Z. f. ges. Neur. u. Psych. 160, S. 1938.

Diabetes insipidus

Der Diabetes insipidus, die „nicht schmeckende" Harnruhr, bei der ein zuckerfreier, abnorm reichlicher Urin von niedrigem spezifischem Gewicht abgeschieden wird, entsteht infolge Funktionsstörung des Hypophysen-Hinterlappens, des Infundibulums oder des Kerngebiets des Zwischenhirns.

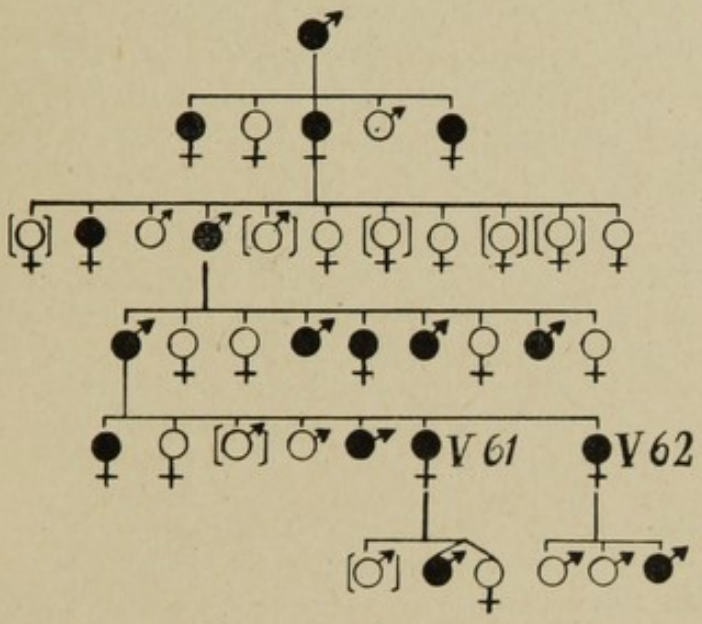
Es gibt eine symptomatische Form, bei der der Funktionsstörung eine örtliche Schädigung durch Traumen oder Tumoren, Gummenbildung, Meningitiden, speziell luischer Ätiologie, durch Hypophysengang-Geschwülste oder -Cysten, durch Entzündungsprozesse, Gefäßerkrankungen, durch Hydrocephalus u. a. zugrunde liegt und eine idiopathische Form. Bei der symptomatischen Form spielt Erblichkeit offenbar keine Rolle. Auch die idiopathischen Fälle sind häufig isoliert und nicht als erblich zu erkennen.

Unter 13 Fällen fanden Levit und Pessikova nur 3, bei denen noch weitere Fälle in der Familie vorkamen, und Steiner unter 6 nur zwei. Dabei war in drei Familien von Steiner, in denen die Erkrankung isoliert vorkam, noch je ein Fall von Diabetes mellitus vorhanden.

Bei einigen Fällen zeigt sich in den Familien sehr ausgesprochene Häufung des gleichen Leidens. Eine Sippe mit Diabetes insipidus ist sogar als Beispiel einer sich dominant vererbenden Krankheit in zahlreichen erbwissenschaftlichen Arbeiten ganz oder teilweise abgebildet. Es handelt sich um eine von Weilsen. und jun. erforschte Sippe, die von meinem früheren Mitarbeiter Camerer erweitert worden ist. In der großen Sippe sind nunmehr in sechs Generationen 35 Kranke festgestellt worden, die 33 gesunde Geschwister haben, wobei die sehr früh verstorbenen außer

acht gelassen wurden. Einen Ausschnitt dieser Sippe gibt Abb. 49 wieder. Die beiden Kranken der jüngsten Generation hat Camerer hinzugefügt.

Sehr bemerkenswert sind auch die Untersuchungen, die Gänsslen und Fritz in zwei Sippen in einer württembergischen Gemeinde machen konnten. In der einen waren in vier Generationen 7 Kranke, in der anderen in fünf Generationen 12. Die Stammväter der beiden Sippen waren Vettern zweiten Grades, ihr gemeinsames Vorfahrenpaar hatte im Jahre 1680 den Ehebund geschlossen. Ein Überspringen von Generationen kam nicht vor.



[O] in frühester Jugend gestorben.

Abb. 49: Diabetes insipidus (nach A. Weil, fortgeführt von J. W. Camerer.)

Nach einer tabellarischen Zusammenstellung von Hanhart aus dem Jahre 1940 sind bis jetzt 25 Sippen mit familiärer Häufung der Krankheit beschrieben (und zwar von Lacombe, Dubrey, Wachsmuth, Reith, Gee, Pain, Orsi Clay, McIlraith, Sasse, Lauritzen, Knöpfelmacher, Weil sen. und jun. und Camerer, Kamai, Gänsslen und Fritz, Scherrer). In 2 Sippen muß an rezessiven geschlechtsgebundenen Erbgang gedacht werden. Im Fall McIlraith hatte eine gesunde Frau einen kranken Onkel, drei kranke Brüder und drei kranke Söhne. Im Falle Komai hatten drei gesunde Schwestern eines kranken Mannes unter im ganzen 10 Söhnen 4 Kranke (s. Abb. 50).

In allen übrigen Fällen handelte es sich um Dominanz, wobei gelegentlich im weiblichen Geschlecht ein Überspringen beobachtet wurde.

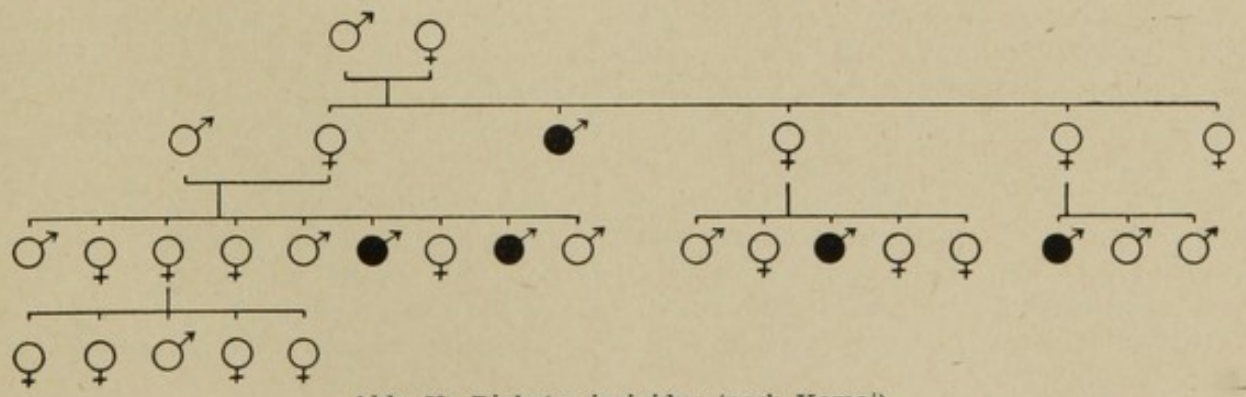


Abb. 50: Diabetes insipidus (nach Komai)

Schrifttum: Camerer: Arch. f. Rassenbiologie. Bd. 28, S. 381, 1935.
Gänsslen u. Fritz: Klin. Wo. 1924, S. 22.
Hanhart: Handb. d. Erbbiol. d. Menschen. Bd. IV, 2, S. 798.
A. Weil sen.: Virch. Arch. Bd. 95, S. 70, 1884.
A. Weil jun.: D. Arch. f. klin. Med. Bd. 93, S. 130, 1908.

Paragangliome des Nebennierenmarks

Bei dieser Krankheit handelt es sich um pathologisch-anatomisch wohl charakterisierte Tumoren des Nebennierenmarks nicht maligner Natur mit positiver Chromreaktion. Die klinischen Erscheinungen bestehen in anfallsweise auftretender Blutdrucksteigerung (nicht selten bis zu 300 mm Hg), die mehrere Minuten, aber auch Stunden dauern kann. Dabei sind die Kranken blaß, klagen über Brustschmerzen, wie bei Angina pectoris, Herzklopfen, Übelkeit, Leibschmerzen. Den Anfällen liegen Ausschüttungen großer Mengen von Adrenalin aus den Tumoren zugrunde. Der Tumor behält mit der anfallsweisen Ansonderung des von ihm gebildeten Hormons einen Mechanismus bei, den auch das normale Nebennierenmark hat, das nur schubweise auf bestimmte äußere Einflüsse, z. B. auf Anstrengungen und Erregungen das Adrenalin abgibt (Cannons' Notfallreaktion).

O. Lohmann hat am wissenschaftlichen Abend des Hamburger St. Georgs-Krankenhauses am 15. Mai 1947 über das Vorkommen der Krankheit bei Schwester und Bruder berichtet. Die Schwester war wegen Nebennierenmarkstumor im April 1943 operiert und ist seitdem gesund. Volhard hat über sie eingehend berichtet. Der um ein Jahr jüngere Bruder erkrankte 1942 im 37. Lebensjahr mit anfallsweise auftretendem Herzklopfen. Im November 1944 bekam er während eines mit großer persönlicher Gefahr verbundenen Fliegerangriffs einen schweren Herzanfall mit Brustbeklemmung, kalten Händen und Füßen, Schweißausbruch im Gesicht, starker Schwäche in den Beinen und allgemeiner Unruhe von dreistündiger Dauer. Im Urin wurde Zucker gefunden. 1945 wurde während einer Krankenhausbeobachtung eine Injektion von ½ ccm Histamin zur Feststellung der Magensaftverhältnisse gemacht. Unmittelbar danach trat ein schwerer Anfall mit Blutdrucksteigerung von 260/160 mm Hg auf. (In der anfallsfreien Zeit betrug der Blutdruck 160/110 mm Hg.) Im Juni 1946 erneut schwerer Anfall mit Blutdrucksteigerung von 270/190 mm Hg. Intravenöse Pyelographie zeigt Tiefstand beider Nieren. Diagnose wird auf Nebennierenmarkstumor gestellt. Am gleichen Tage plötzlicher Exitus. Die Autopsie ergab apfelgroßen Tumor am oberen Pol der linken Niere mit zentraler Zystenbildung. Oberhalb dieses Tumors befanden sich dorsal 2 weitere von Pflaumengröße. An einem von ihnen saß ein schmaler Saum von Nebennierenrinde. Am oberen Pol der rechten Niere war ein mannsfaustgroßer Tumor. Histologische Untersuchung der Tumoren ergab Phäochromocytom. Im Tumorgewebe konnte mit Eisenchlorid vermehrt Adrenalin nachgewiesen werden. Beim Bruder war die paroxysmale Hypertonie mit Hyperglykämie und Glykosurie verbunden, während die Schwester eine normale Blutzuckerkurve aufwies Beim Bruder traten die Anfälle besonders nach seelischen Erregungen auf, bei der Schwester vor allem nach Veränderungen der Körperlage.

Inzwischen ist am 14. Mai 1948 im St. Georg-Krankenhaus Hamburg auf Veranlassung von Herrn Prof. Bertram ein weiterer 43jähriger Bruder der beiden Geschwister von Herrn Prof. Loeweneck wegen des gleichen Leidens erfolgreich operiert worden. Der entfernte Tumor war zum Teil cystisch und hatte ein Gesamtgewicht von 220 g. Es handelte sich um ein typisches Phäochromocytom (Pathol. Institut Prof. Heine) mit großen Mengen blutdrucksteigernder Stoffe (Pharmakolog. Institut Prof. Keeser).

Das Vorkommen der Krankheit bei 3 Geschwistern kann bei der Seltenheit des Leidens (es sind bisher nicht mehr als etwa 50 Fälle beschrieben worden) nur durch Mitwirkung einer erblichen Anlage erklärt werden.

Schrifttum: Volhard: Münch. med. Wo. 1944, S. 126.

Interrenalismus

Überfunktion der Nebennierenrinde führt bei Kindern gelegentlich zu Pubertas praecox. Es kommt dabei zu vorzeitiger Entwicklung des Genitales und der sekundären Geschlechtsmerkmale. Auch das allgemeine Körperwachstum ist beschleunigt. Besonders auffällig ist, vor allem im weiblichen Geschlecht, die in vielen Fällen vorhandene Ausbildung einer starken allgemeinen Körperbehaarung. Als Ursache der Krankheit hat in den meisten Fällen ein Tumor der Nebennierenrinde (Adenom, seltener Sarcom) zu gelten. Doch findet sich gelegentlich nur einfache Hyperplasie der Rinde oder sogar makroskopisch normale Rinde. In einem solchen Fall beobachteten Brosher und Vines fuchsionophile Granula in gewissen Rindenzellen, die normalerweise nicht vorhanden sind.

Jacobziner und Gorfinkel beschrieben das typische Syndrom bei Bruder und zwei Schwestern. Der im Alter von 4½ Jahren vom Arzt zum erstenmal gesehene Bruder hatte einen Penis wie ein Erwachsener und ausgebildete Schamhaare, die mit 18 Monaten zuerst bemerkt worden waren. Die älteste Schwester hatte mit 3 Jahren das Aussehen einer 6jährigen und eine Clitoris von der Größe des Penis eines gleichaltrigen Jungen. Die jüngere Schwester hatte mit 7 Monaten bei im übrigen normalem Aussehen eine abnorm große Clitoris und mit 2½ Jahren bereits Schamhaare. Die Eltern waren gesund. Ob sie miteinander verwandt waren, ist nicht gesagt. Ein autoptischer Befund liegt nicht vor, doch wird man als Ursache der Erkrankung wohl eher eine genuine Hyperfunktion oder Rindenhyperplasie als einen Tumor vermuten dürfen.

Schrifttum: Jacobziner u. Gorfinkel: Am. j. of dis. of childr. Bd. 52, S. 308, 1936.

Morbus Basedow

Bei der Entstehung des Basedow spielen äußere Einflüsse unzweifelhaft eine Rolle. Die Krankheit wird nicht selten durch Aufregung und Kummer verursacht. In manchen Fällen spielt Jodzufuhr ursächlich eine wichtige Rolle. Die in Württemberg vor einer Reihe von Jahren begonnene Jodprophylaxe des Kropfes wurde nach einiger Zeit wegen Zunahme der Basedowschen Krankheit wieder aufgehoben.

An der Entstehung des Basedow dürfte auch die Ernährung beteiligt sein. Nach Curschmann hat während des ersten Weltkrieges die Häufigkeit des Basedow abgenommen und die des Myxoedems zugenommen, was er auf die dürftige Ernährung bezieht.

Animalische (fett- und fleischreiche) Ernährung steigert die Funktion der Schilddrüse und der Hypophyse und die Wirksamkeit des Thyroxins.

Die Zunahme des Basedow in den letzten Jahrzehnten, die durch die Weltkriege unterbrochen wurde, dürfte der eiweißreicheren und fettreicheren Ernährung zuzuschreiben sein.

Zwillings- und Familienforschung zeigen, daß auch die Erbmasse bei der Entstehung des Basedow von Bedeutung ist. Über Konkordanz bei EZ berichten Neff in einem Fall, Schleicher und Spaich in zwei und Steiner in einem Fall. An nicht ausgesuchtem Material fand Lehmann unter 11 Zwillingspaaren mit Basedow bei 3 EZ zweimal, bei 5 ZZ einmal und bei 3 PZ keinmal Konkordanz, und Irene Schöffel an unserem Hamburger Material bei 6 EZ viermal Konkordanz und bei 5 ZZ und 6 PZ

stets Diskordanz. Bartels hatte in seinem Kopenhagener Zwillingsmaterial keinen EZ und 3 ZZ und 2 PZ, die alle diskordant waren.

Nehmen wir die Fälle der drei zuletzt genannten Autoren, so stehen 9 identischen Zwillingen mit 3maliger Diskordanz 24 nichtidentische Zwillinge mit 23maliger Diskordanz gegenüber. Die Diskordanz beträgt danach bei EZ 33⅓ %, bei ZZ 96 %.

Sehr häufig hat man familiäre Häufung der Krankheit beobachtet. In vielen Fällen sah man sie in mehreren Generationen. Durch vier Generationen beschreibt sie Prüttmann bei 11 Personen. Durch 3 Generationen wurden sie von Lenz, Cantilena, Sottas, Climenko, Dubrenil-Chambardel, Levit und Mitarbeitern beobachtet. Zahlreich sind Mitteilungen, wonach das Leiden durch zwei Generationen meist bei Elter und Kind vorkam. Ich erwähne Zehner, Kronthal, Rosenberg, Raillet, Solbrig, Mors, Nicol Songuets und Lermoyez, Goldmann, Vigamoux, Leyden, Wild, Edwards, Lenz, Joffroy, Fraenkel, Grohmann, Tyssen, Eulenburg, Weitz. In sehr vielen Fällen — es würde zu weit gehen, sie aufzuzählen — ist über das Vorkommen des Basedows bei mehreren Geschwistern berichtet worden.

Sehr häufig ist beschrieben worden, daß gesunde Personen aus belasteten Familien das Leiden übertrugen. Bei den Überträgern handelte es sich recht häufig um gesunde Männer, die überhaupt seltener als die Frauen erkranken. Man kann etwa auf 10 kranke Frauen einen kranken Mann rechnen.

Es muß aber bemerkt werden, daß vor allem in den großen Stammbäumen mit Vererbung durch drei oder vier Generationen hindurch die Diagnose in vielen Fällen nach Bartels nicht genügend gesichert ist.

Krankenhausstatistiken, in denen die Häufigkeit des familiären Vorkommens erwähnt ist, sind nach Bartels, von Paessler, Murray, Mackenzie, Solling, Eggert Möller, Jacobsen und Bing veröffentlicht worden. Solche Statistiken geben zu kleine Werte, da erfahrungsgemäß viele Patienten über die Krankheiten ihrer Angehörigen nur mangelhaft orientiert sind. Bemerkenswert ist in dieser Beziehung, daß von Mackenzie familiäres Vorkommen von 263 Kassenpatienten 10mal, dagegen von 175 Privatpatienten 34mal angegeben wurde. Von den soeben angegebenen Autoren gibt Jacobsen die stärkste Belastung an. Unter 36 Fällen waren 11 belastet, 9 mit Basedow und 2 mit Kropf.

Von Wichtigkeit ist, daß Mackenzie 3mal Myxoedeme in der Verwandtschaft von Basedowikern beobachtet hat. Einmal hatte die Mutter, einmal eine Schwester und eine Tochter eines Basedowikers diese Krankheit.

Über genaue Familienforschungen aus neuerer Zeit liegen Arbeiten vor von Levit, Rywkin, Serejskij, Vogelson, Dorfmann und Lichtzieher, von Lehmann und vor allem von Bartels.

Levit und Mitarbeiter haben die Sippen von 41 Fällen von Basedowscher Krankheit untersucht. In 19 Fällen hatte der Proband einen klassischen Basedow. Hier war 7mal familiäre Häufung festzustellen. Die Zahl der Kranken betrug in diesen Familien 37, wovon 31 weiblichen und 6 männlichen Geschlechts waren. Die Autoren glauben, daß sich die Anlage monomer dominant vererbe, wobei von den weiblichen Trägern der Anlage etwa 50 %, von den männlichen ein beträchtlich geringerer Prozentsatz erkranke. Bei 10 Probanden handelte es sich um eine Struma basedowicata. In der Verwandtschaft dieser Probanden wurden noch 3 Basedowiker gefunden. Von den 13 Kranken waren 12 weiblichen Geschlechts. Es wurde hier an die Möglichkeit eines autosomal rezessiven

Erbgangs gedacht. In 9 Stammbäumen ließ sich die Krankheit klinisch in keine der bekannten Typen einordnen. Einige dieser Fälle waren erblich bedingt. Es ließ sich aber über den Erbgang nichts Sicheres sagen.

Sehr gründliche Untersuchungen über die Vererbung des Basedow hat Lehmann in den Sippen von 29 Basedowikern gemacht. Die Zahl der erfaßten Personen betrug einschließlich Probanden 1044, darunter 294 Verstorbene und 750 Lebende, von denen 472, das ist 62,9 %, untersucht wurden.

Lehmann unterschied unter den Hyperthyreotikern fünf Gruppen. Die erste hatte hyperthyreotische Teilerscheinungen mit und ohne Schilddrüsenvergrößerung, die zweite hatte mehrere thyreotische Erscheinungen mit und ohne Schilddrüsenvergrößerungen (B-Typus nach Bergmann), die dritte hatte leichte, die vierte mittelschwere, die fünfte schwere Hyperthyreosen. Außerdem achtete er auf das Vorhandensein von Kröpfen ohne hyperthyreotische Zeichen.

Unter 1015 Verwandten der Probanden kamen 79 Hyperthyreosen vor, darunter gehörten 21 zur ersten Gruppe, 29 zur zweiten, 9 zu dritten, 10 zur vierten, 10 zur fünften. Außerdem fanden sich 17 einfache Kröpfe. Die (korrigierten) Erkrankungsziffern für Hyperthyreosen (Gruppe 1—5) betrugen bei den Geschwistern 33,8 ± 5,4 %, bei Onkel und Tante 17,1 ± 4,1 %, bei Vettern und Basen 16,0 ± 4,06 %. Unter Berücksichtigung der geringeren Manifestation der Anlage im männlichen Geschlecht sprechen die korrigierten Zahlen für einfachen dominanten Erbgang der Anlage zur Hyperthyreose. Bei reiner Dominanz würden die entsprechenden Zahlen 50 %, resp. 25 %, resp. 12,5 % betragen.

Die geringere Manifestationsneigung beim Mann zeigt sich auch darin, daß es bei ihm besonders häufig nur zu leichteren Symptomen kommt.

Die korrigierten Erkrankungsziffern für ausgesprochene Hyperthyreosen (Gruppe 3 bis 5) betrug bei den Geschwistern 16,9 ± 4,7 %, bei Onkel und Tante 3,7 ± 2,1 %, bei Vetter und Base 4,9 ± 2,4 %.

In 3 Sippen konnten hyperthyreotische Erscheinungen in direkter Erbfolge durch 3 Generationen hindurch verfolgt werden. In 15 weiteren Fällen ließ sich Übertragung von Elter und Kind nachweisen. Hyperthyreosen in der Probandengeneration fanden sich in 7 Sippen. Nur in 5 Sippen waren keine weiteren Fälle von Hyperthyreose nachzuweisen.

Auch diese Befunde sprechen dafür, daß der Anlage zur Hyperthyreose oft dominante Gene zugrunde liegen.

Lehmann hält es für wahrscheinlich, daß außer einem dominanten Hauptgen zum Zustandekommen der Krankheitserscheinungen Umweltseinflüsse verschiedener Art und Nebengene beitrügen. Das verschiedene Ausmaß der neben dem Hauptgen wirksamen Einflüsse mache die wechselnden klinischen Erscheinungen.

Auf die Wichtigkeit eines bestimmten, das Auftreten des Basedow begünstigenden Typs, hatten schon zahlreiche Autoren hingewiesen, so Kocher, Julius Bauer und Bergmann. Kocher schildert die Träger des Typs als „leicht bewegliche, leicht erregbare, unruhige Typen, bei welchen bei geringster Gelegenheit das Blut in das Gesicht schießt, die Augen glänzen, Schweißausbruch und Zittern eintritt, geringe Ursachen starke psychische Reaktionen hervorrufen".

Bartels hat in Kopenhagen 213 Sippen beforscht. Die Probanden waren 193 Basedowiker, zu denen auch einige toxische Adenome gehören, und 21 Patienten mit toxischen Adenomen (da eine Sippe, in der Basedow und toxisches Adenom vorkam, in beiden Gruppen vertreten war, kommt die Zahl 213 heraus). In der 1. Gruppe mit 193 Basedowikern kam 93mal (48 %) noch eine andere Schilddrüsenerkrankung (Basedow, Kropf oder Myxoedem) vor, in den 21 Sippen mit toxischem Adenom noch 5mal (24 %).

Basedow kam in der 1. Gruppe in 44 Sippen (23 %) vor, und zwar in einer Sippe einschl. des Probanden 5mal, in zweien 4mal, in fünf 3mal und in den übrigen 2mal. Einmal hatte der Sekundärfall ein toxisches Adenom. In vier Sippen der Gruppe fand sich Myxoedem, darunter in einer Sippe 2mal. In 52 Sippen (27 %) wurde Kropf gefunden, und zwar in zweien 3mal, in 11 Sippen 2mal und in den übrigen 1mal.

In den 21 Sippen, deren Proband ein toxisches Adenom hatte, fand sich in einer ein Basedow und in vieren je ein Kropf.

Die korrigierte Erkrankungsziffer in den einzelnen Verwandtschaftsgraden betrug bei den Müttern der Basedowikern bezgl. Basedow 3,5 %, bezgl. aller Schilddrüsenerkrankungen 8,7 %, bei den Schwestern der Basedowiker bezgl. Basedow 8,2 %, bezgl. aller Schilddrüsenerkrankungen 17,9 %, bei den Schwestern der Eltern bezgl. Basedow 2,7 %, bezgl. aller Schilddrüsenerkrankungen 5,9 %, bei den Töchtern bezgl. Basedow 9 %, bezgl. aller Schilddrüsenerkrankungen 26,1 %.

Bartels deutet die Resultate seiner sehr mühevollen Arbeit in folgender Weise: Kropf und Basedow sind auf die gleiche hereditäre Disposition zurückzuführen, die wahrscheinlich auch Myxoedem bedingen kann. Die Basedowsche Krankheit ist wahrscheinlich stets erbbedingt. Einfacher Kropf und toxisches Adenom hängen zuweilen allein von äußeren Einflüssen ab. Der Erbgang der drei Schilddrüsenerkrankungen ist mit Wahrscheinlichkeit einfach rezessiv mit (nicht absoluter) Geschlechtsbegrenzung auf das weibliche Geschlecht und mit einer Manifestation von 70—80 % bei ihm.

Das toxische Adenom muß als Toxikose bei Kropf angesehen werden und kann wie dieser erblich oder nicht erblich sein.

Die Berechtigung der Aufstellung einer hyperthyreotischen (und einer hypothyreotischen) Konstitution wird abgelehnt. Die Symptome, die als Zeichen eines hyperthyreotischen Status angesprochen worden seien, kämen auch normalerweise außerordentlich häufig vor, als Ausdruck einer nervösen Labilität. Ein Beweis, daß sie in den Sippen von Basedowikern sich häuften, sei auch in den Lehmannschen Untersuchungen nicht zu sehen, da Lehmann keine Vergleichsuntersuchungen an Normalen gemacht habe. Auf der anderen Seite hätten eigene Untersuchungen bei geheilten Basedowikern nichts ergeben, was für einen bestimmten Typus spreche.

Ich glaube trotzdem, daß an dem hyperthyreotischen Typ etwas ist. Lehmann hat zwar keine Untersuchungen über sein Vorkommen in einer Durchschnittsbevölkerung gemacht, aber aus seinen Sippentafeln ist zu erkennen, daß die Träger dieses Typs in der nahen Verwandtschaft der Basodowiker viel häufiger sind, als in der entfernteren, und in dieser Feststellung ist ein starker Beweis für ihre genetische Zugehörigkeit zum Basedow zu sehen. Zu dem Argument von Bartels, daß operativ geheilte Basedowiker den Typ nicht mehr zeigten, ist zu bedenken, daß eine operative Verkleinerung der Schilddrüse nicht nur die Krankheit heilen, sondern auch den hyperthyreotischen Typ zum Verschwinden bringen kann.

Allerdings ist auch nach meinen Erfahrungen zuzugeben, daß gerade der Vollbasedow nicht ganz selten bei Personen entsteht, die den hyperthyreotischen Typ nicht gezeigt haben, und daß aus den noch als normal anzusehenden Hyperthyreotikern recht häufig kranke Hyperthyreotiker werden, selten aber Basedowiker mit der klassischen Merseburger Trias.

Ich möchte zu Bartels Ergebnissen und zu seinen Schlußfolgerungen noch folgendes sagen: Der Einteilung des Kropfes in einen endemischen exogenen und einen sporadischen erblichen stehen meines Erachtens Bedenken entgegen. Ein prinzipieller Unterschied zwischen den beiden dürfte nicht bestehen. Auch in Kropfgegenden macht sich der Einfluß der Erblichkeit geltend. Und dieser zeigt sich um so mehr, je weniger stark die Kropfnoxe einwirkt. Aber auch diese ist nötig zur Entstehung

des Leidens. Die Kropfrate wächst mit der Stärke der Kropfnoxe. Man kann nicht sagen, daß bei einer Kropfrate von 1 % der einzelne Kropf erblich wäre, bei einer Kropfrate von 2 %, 5 % oder 10 % aber nicht. Jedenfalls dürfen allgemeingültige Schlußfolgerungen über den Erbgang aus Zahlen der Häufigkeit des Vorkommens der Struma in einer bestimmten Gegend nur mit einer gewissen Vorsicht gezogen werden.

Wichtig ist immerhin die Tatsache, daß sich in der Umgebung des Basedow nicht selten einfacher Kropf findet. Man könnte in dem Vorkommen beider in einer Sippe den Beweis einer abnormen Ansprechbarkeit der Schilddrüse einerseits auf die Kropfnoxe und andererseits auf die Basedownoxe sehen. Daß nicht jeder Träger der Basedowanlage die Neigung zur Bildung zum gewöhnlichen Kropf zu haben braucht und daß andererseits nicht jeder Kropfträger zu Basedow neigt, halte ich andererseits für sicher. Der Ansicht von Bartels, daß gewöhnlicher Kropf und Basedowsche Erkrankung ihre Entstehung derselben Erbanlage verdanke, stehe ich skeptisch gegenüber.

Auch seine Hypothese der Rezessivität vermag ich nicht zu teilen. Die gleiche Häufigkeit des Vorkommens von Basedow bei den Töchtern und Schwestern des Probanden spricht entschieden für Dominanz der Erbanlage.

Schrifttum: Bartels: Heredity in Graves Disease Kopenhagen. Einar Munksgaard 1941.
Cockayne: Arch. of disease in Childhood. Bd. 3, 1928, S. 227.
Goldberg: Inaug. Dissert. Berlin 1910.
Lehmann, Wolfgang: Z. f. menschl. Vererb. u. Konst. L. Bd. XXII, 1938, S. 182.
Lenz: Arch. f. Rassen- u. Ges. Biol. 1918/19. Baur-Fischer-Lenz. Bd. 1, S. 274.
Levit, Rywkin, Serejskij, Vogelson, Dorfmann u. Lichtzieher: Med. biol. Z. 6, S. 568.
Neff, J.: Pediatr. I, S. 239, 1932.
Priessmann: Arch. f. Rassen- u. Ges. Biol. Bd. 23, 1930.
Schleicher u. Spaich: Der Erbarzt. 1935, S. 169.
Schöffel, Irene: Inaug. Dissert. Hamburg 1939.
Schultheiss: Inaug. Dissert. Jena 1909.

Myxoedem

Wir unterscheiden das Myxoedem der Erwachsenen und das der Kinder. Das letztere ist häufig angeboren.

Der Erblichkeit des Myxoedems hat Bartels in seiner im vorigen Abschnitt besprochenen Arbeit über die Erblichkeit der Basedowschen Krankheit ein Kapitel gewidmet. Ich entnehme ihm folgendes:

Kongenitale oder kindliche Myxoedeme haben bei 3 Geschwistern Hermann (2mal), Johannsen, Moro, bei 2 Geschwistern Hertoghe, Murray, Peterson, Zoepfel beschrieben. Außerdem erwähnt Vallery-Radot ohne weitere Erklärung, daß er die Krankheit bei 3 Geschwistern gesehen habe.

Faxén berichtet über 2 Zwillingspaare mit Diskordanz der Krankheit, ein männliches und ein weibliches. Das weibliche war nach den Eihautbefunden eineiig. Über die Eiigkeit des männlichen ist nichts bekannt. Auch Herrmann erwähnt Diskordanz bei einem männlichen Zwillingspaar.

Gordon gibt ohne nähere Angaben an, daß er unter 55 Fällen von Hypothyreoidismus in 10 % familiäre Häufung gesehen habe.

Untersuchungen von Lewis, Samuel und Galloway, die von 107 Probanden mit sporadischem Kretinismus in London ausgingen (sp. Kr. bedeutet Myxoedem und darf nicht mit dem endemischen Kretinismus identifiziert werden) ergaben familiäre Belastung in folgenden Fällen: Einmal waren 4, zweimal 2 Geschwister myxoedematös, wobei einmal die Mutter, das andere mal ein Bruder kretinoide Züge und die Mutter einen Kropf hatte. Einmal war der Bruder myxoedematös, einmal hatten zwei Schwestern ein Myxoedem und eine einen Kropf. In einem Fall hatte die Mutter Hyperthyreoidismus und die mütterliche Großmutter ein Myxoedem. Einmal hatte die Mutter einen Kropf bis zur Geburt der Kinder. In zwei Fällen wurde Kropf bei Geschwistern gefunden. In einem Fall war eins der Geschwister hyperthyreoid, in fünf Fällen eins der Geschwister kretinoid. In 7 Fällen hatte die Mutter „subthyreoide Züge", in einem Fall der Vater.

Es war also in 23 von 107, d. h. in etwas über 20 % der Fälle von kindlichem Myxoedem mindestens noch ein Fall von Erkrankung der Schilddrüse in der Familie vorhanden, und zwar in Form von Myxoedem resp. Hypothyreoidismus, Kropf und zweimal von Hyperthyreoidismus.

Eggert Möller fand unter 53 Fällen von Myxoedem — es handelt sich hier offenbar auch um Erwachsene — 9 Schilddrüsenerkrankungen, die zu 6 Sippen gehörten, und zwar handelte es sich um Myxoedem: 1. bei 3 Geschwistern, 2. bei Mutter und Tochter, 3. bei einer Schwester, 4. bei der Mutter, 5. bei einem Onkel des Probanden und 6. um verschiedene Schilddrüsenerkrankungen bei mehreren Verwandten.

Jacobsen berichtet über Schilddrüsenerkrankungen bei 9 Fällen von kongenitalem Myxoedem. 4 zeigten keine Belastung. Die anderen 5 gehörten zu drei Familien. 1mal hatten 3 myxoedematöse Geschwister eine Tante (Mutters Schwester) mit Basedow, 1mal hatte der Proband 2 myxoedematöse Geschwister, während die Mutter Basedow hatte, einmal hatte der Proband eine Schwester mit Basedow.

Wir sehen in den von den letzten drei Autoren untersuchten Sippen von Myxoedematösen — einem Material, das offenbar keine Auslese auf erbliche Fälle darstellt — eine kaum erwartete Häufigkeit von Myxoedem und daneben auch von Basedow.

Daß man umgekehrt, wenn man von Basedow ausgeht, gelegentlich auf Mxyoedem stößt, ist bereits erwähnt. Mackenzie und Bartels haben über solche Fälle berichtet (s. S. 208 und 210). Abb. 51 bringt den Stammbaum einer Sippe von Bartels, in der die Mutter Myxoedem, ein Sohn und eine Tochter Basedow und die Tochter der basedowkranken Tochter Myxoedem hatte.

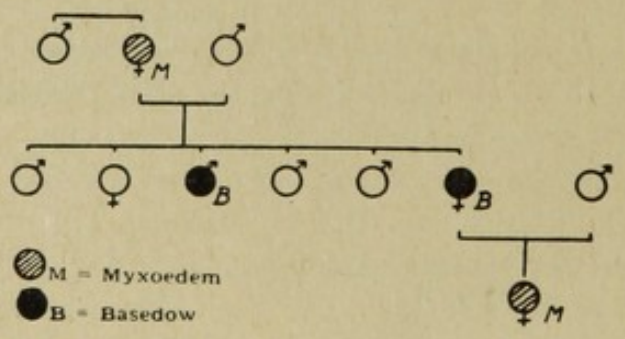


Abb. 51: Myxoedem und Basedow (nach Bartels)

Das gelegentliche Zusammenvorkommen der beiden Erkrankungen darf natürlich nicht die Tatsache verschleiern, daß man in der Verwandtschaft Myxoedematöser überwiegend Myxoedematöse und in der Verwandtschaft von Basedowikern überwiegend Basedowiker findet. Ich persönlich habe, obwohl mir im Laufe der Jahre

sehr viele Basedowiker unter die Augen gekommen sind, in ihrer Verwandtschaft niemals Myxoedem gesehen. Ich glaube deshalb, daß den beiden verschiedenen Krankheiten gewöhnlich eine verschiedene Erbanlage zugrunde liegt, daß aber die Anlage für Basedow unter gewissen äußeren Einflüssen und vielleicht auch bei einem besonderen Verhalten des übrigen innersekretorischen Systems einmal zum Myxoedem und die Anlage für Myxoedem zum Basedow führen kann. Was in der Regel erregend wirkt, kann wohl auch einmal lähmend wirken und umgekehrt. Auch die experimentelle Vererbungslehre kennt Gene „polarer Äußerung".

Wenn Basedow sich nicht selten bei Leuten mit hyperthyreoider Konstitution entwickelt, so scheint das Myxoedem gelegentlich auf dem Boden hypothyreoider Konstitution zu erwachsen. Hypothereoide Menschen sind klein und stämmig, sie neigen zu Fettsucht und haben spärlichen Haarwuchs (vor allem der äußere Teil der Augenbrauen ist schlecht entwickelt), sie neigen zu flüchtigen Oedemen und rheumatischen Schmerzen. Sie sind kälteempfindlich, ermüden leicht, sind phlegmatisch und pflegen frühzeitig zu altern.

Die hypothyreoide Konstitution scheint dem dominanten Erbgang zu folgen.

Schrifttum: Bartels: Heredity in Graves' Disease. Einar Munksgaard, Kopenhagen 1941.
Jacobsen: Bibl. f. Laeger. 125, 239, 1933.
Lewis, Samuel, Gallaway: Lancet. 232, 1905, 1937 u. 233, 5, 1937.

Kropf

Man unterscheidet einen endemischen und einen sporadischen Kropf. Unter dem endemischen versteht man den in gewissen „Kropfgegenden", unter dem sporadischen den in sonst kropffreien Gegenden vorkommenden Kropf. Der Kropf kommt im weiblichen Geschlecht häufiger vor und erreicht dort im Durchschnitt höhere Grade. Die Unterschiede in der Häufigkeit bei beiden Geschlechtern nehmen mit der Häufigkeit des Kropfes in einem Gebiet ab. Das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Kropfträgern fand man z. B. in Hamburg 13 : 1, in Königsberg 11 : 1, in Frankfurt a. M. 5,5 : 1, in Basel 3 : 1, in Bern 1,6 : 1 (Baillarger u. Sudeck).

Kropfgebiete sind vor allem bergige Gegenden, z. B. die Alpen und das süddeutsche Bergland. Dabei lassen sich in diesen Gebieten große Unterschiede in der Kropfhäufigkeit nachweisen. An manchen Orten findet man ihn viel häufiger als in benachbarten anderen. Öfter sind einzelne Häuser und Häusergruppen besonders stark befallen und in den einzelnen Häusern die Erdgeschosse in der Regel mehr als die höheren, besonders stark die nicht unterkellerten.

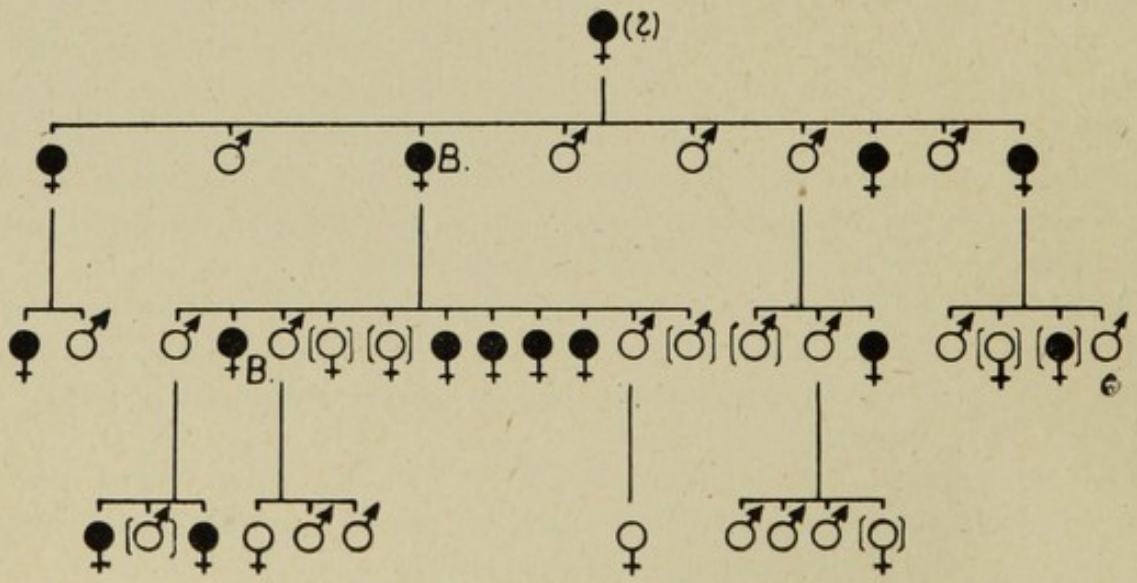
Aus kropffreien Dörfern in ein Kropfdorf zugewanderte Frauen bekommen dort kropfige Kinder, während aus Kropfgegenden in eine kropffreie Gegend abwandernde Frauen evtl. noch ein kropfiges, dann aber kropffreie bekommen (Dieterle u. Eugster, Eugster).

Was eine Gegend zur Kropfgegend macht, ist noch umstritten. Vermutlich wird der Kropf durch gewisse Erdstrahlungen erzeugt, deren Auftreten durch besondere geologische Verhältnisse begünstigt wird, wobei Jodmangel fördernd wirkt.

Die Frage, ob daneben noch erbliche Einflüsse aetiologisch von Bedeutung sind, wurde bis vor kurzem allgemein bejaht. Folgendes spricht dafür:

1. Auch in ausgesprochenen Kropfgegenden bleiben manche dort ansässige Familien kropffrei, worauf z. B. Fürst für das Gebiet um Garmisch hinweist. In diesen Familien ist eine (erbliche) Resistenz gegenüber der Kropfnoxe anzunehmen.
2. Bei Personen, die bei vorübergehendem Aufenthalt in einer Kropfgegend einen Kropf bekommen, läßt sich oft eine familiäre Disposition wahrscheinlich machen. Pfaundler fand, daß Kinder nach mehrwöchigem Aufenthalt im bayrischen Hochland nicht selten einen meist kleinen Kropf bekamen. Unter 65 Fällen solcher „Sommerfrischkröpfe" fanden sich 28 Geschwister, während unter einer gleichen Zahl von wahllos zur Kontrolle herangezogenen Heimkehrern ohne Kropf nur 8 Geschwister waren. Dabei war in der Blutsverwandtschaft der kropfigen Sommerfrischkinder 1,8mal häufiger Kropf vorhanden als in der Verwandtschaft der halsschlanken Sommerfrischkinder.
3. In München fand Siemens unter Schulkindern bei eineiigen Zwillingen eine viel größere Konkordanz des Kropfes als bei zweieiigen. Unter 41 EZ bestand 1mal, unter 35 ZZ 16mal Diskordanz. Weitz hat in Württemberg bei älteren eineiigen Zwillingen große Ähnlichkeit im Verhalten der Struma festgestellt. Z. B. fand sich bei beiden Zwillingen in einer gleich großen und gleich gestalteten Struma an gleicher Stelle ein gleich großer Knoten.
4. Es sind eine Reihe von Sippentafeln veröffentlicht, die eine starke familiäre Häufung des Kropfes zeigen, und zwar fanden sich bei einem Teil der Familienmitglieder Kröpfe, bei anderen nicht, ohne daß sich das durch Unterschiede der äußeren Umstände erklären ließ. Durchweg war in ihnen die Zahl der kranken Frauen größer als die der kranken Männer.

Die erste genaue Sippentafel einer Familie in kropffreier Gegend hat Siemens veröffentlicht. Das Leiden vererbte sich durch 5 Generationen, stets von der Mutter auf einen Teil der Töchter. Siemens schließt daraus auf einen dominant geschlechtsbegrenzten Erbgang. Auch im Stammbaum Bluhm (s. Abb. 52) besteht



[○] = früh gestorben, B = gleichzeitiges Vorkommen von Basedow.

Abb. 52: Struma (nach Agnes Bluhm)

offenbar dieser Erbgang. Ähnliche Sippen aus kropffreien Gegenden haben Meulengracht, Levit und Mitarbeiter und Kemp veröffentlicht. Eine durch zwei Generationen gehende Sippentafel verdanken wir Bing.

Sippentafeln von sogenanntem endemischen Kropf sind u. a. von Schittenhelm und Weichard, Pfaundler, K. H. Bauer, Dawenport veröffentlicht worden.

Besonders gründlich hat K. H. Bauer Kropfträger aus dem Harz studiert, der zu den „leichten bis mittelschweren Endemiegebieten" gehört. Von 49 verwertbaren Kranken mit Struma nodosa colloides gehörten 61,3 % zu Familien, in denen Struma auch sonst vorkam. Die übrigen 38,7 % waren isolierte Fälle, von deren Verwandten sich mehrmals nachweisen ließ, daß sie in endemiefreien Gegenden wohnten. Das Verhältnis von kranken Männern zu kranken Frauen betrug 1 : 4,4. Auf eine Sippe mit familiärer Häufung kamen im Durchschnitt 3,9 Kranke.

Nach den Sippentafeln ist an unregelmäßige Dominanz der Kropfanlage nicht zu zweifeln, unregelmäßige, da die Anlage sich bei Frauen nicht immer, bei Männern nur in einer Minderheit äußert. Das häufigere Vorkommen bei Frauen kann wegen des Vorkommens einer Übertragung von Vater auf Sohn nicht durch dominant geschlechtsgebundenen Erbanlagen erklärt werden.

Nun ist allerdings Eugster zu Ergebnissen gekommen, die eine Erblichkeit der Struma auszuschließen scheinen. Er hat in der Schweiz sehr gründliche Untersuchungen an 520 Zwillingspaaren, darunter mehr als 160 eineiigen, gemacht und gefunden, daß EZ und ZZ bezüglich des Kropfes keinen wesentlichen Unterschied zeigen. Bei gleicher Umwelt waren die Strumen gleich häufig und gleich groß. Bei ungleicher Umwelt waren die Unterschiede sowohl bei den EZ als auch bei den ZZ um ein vielfaches größer als bei gleicher Umwelt. Nur bzgl. des Verlaufs der strumösen Erkrankung und ihrer Lokalisation waren die EZ einander ähnlicher als die ZZ. Auch die pathologisch-anatomische Untersuchung zeigte bei ihnen geringere Unterschiede. Eugster zog aus seinen Untersuchungen den Schluß, daß die Ursache des Kropfes in äußeren Schädigungen liege und die Erbmasse nur für die Reaktionsweise der Schilddrüse bis zu einem gewissen Grad bestimmend sei.

Wer, wie wir, in einer kropffreien Gegend wohnt, wird gegen solche Schlußfolgerungen gewisse Bedenken nicht unterdrücken können. Wenn ich im „kropffreien" Hamburg kropfige Personen nach dem Vorkommen der Erkrankung in ihren Familien frage, so bekomme ich recht häufig eine bejahende Antwort, wobei eine gemeinsame äußere Ursache dafür nie verantwortlich gemacht werden kann.

Um die Frage zu klären, habe ich Herrn Bonhold gebeten, unser Kropfmaterial auf Erblichkeit zu bearbeiten. In unserer Poliklinik sind von 1932 bis 1944 91 Fälle von Struma gewesen. Darunter sind 20 nicht verwertbar, weil sie und ihre Angehörigen infolge der kriegsbedingten Verhältnisse unauffindbar waren. Von den übrigen 71 ließ sich bei 25, d. h. in 35,2 %, eine familiäre Häufung finden. Die 25 Sippentafeln enthalten 514 Personen, darunter 102 strumöse, also pro Sippe vier. Kröpfe finden sich 1mal in 5, 16mal in 4, 7mal in 3, 1mal in 2 Generationen. Das Verhältnis der kropfigen Frauen zu Männern betrug 16 : 1.

Übertragung der Kropfanlage von Mutter auf Tochter fand 58mal statt, dabei 8mal von der gesunden Mutter, 4mal von der kranken Mutter auf den Sohn, 13mal vom Vater auf Tochter, wobei der Vater 10mal gesund war, einmal vom gesunden Vater auf den

Sohn, 33mal von Großmutter auf die Enkelin, wobei die Großmutter 1mal gesund war, 2mal von Großmutter auf den Enkel, 2mal vom gesunden Großvater auf Enkelin, 5mal von der Urgroßmutter auf Urenkelin, 1mal von Urgroßmutter auf Urenkel.

Unter den Geschwistern war die Zahl der erkrankten weiblichen Mitglieder ein wenig größer als die der gesunden. Die Sippentafeln zeigen große Ähnlichkeit mit denen von K. H. Bauer. Der Erbgang ist anscheinend unregelmäßig dominant, wobei ein Überspringen vor allem im männlichen Geschlecht vorkommt.

Auch Grebe hat kürzlich über Struma bei 4 Geschwistern berichtet; es handelte sich in allen Fällen um die gleiche Form einer retrosternalen Struma. 3mal mußte operativ vorgegangen werden. In zwei histologisch untersuchten Fällen handelte es sich um die gleiche Form.

Den Unterschied zwischen diesen Ergebnissen und denen Eugsters glauben wir nicht dadurch erklären zu können, daß sich der sporalische Kropf bzgl. der Erblichkeit anders verhalte als der endemische. Denn ein prinzipieller Unterschied zwischen endemischen und sporalischen Kropf besteht nicht, wie wir mit K. H. Bauer und anderen Autoren annehmen. Wir glauben vielmehr, daß die Unterschiede allein durch die verschieden starke Einwirkung der Kropfnoxe bei dem Beobachtungsgut der verschiedenen Autoren zu erklären sind.

Die Schilddrüse reagiert auf gewisse örtlich gebundene Schädlichkeiten mit Strumabildung. Eine Unempfindlichkeit gegenüber diesen Schädlichkeiten gibt es nicht. Wenn die Schädlichkeit in genügender Stärke und genügend lange einwirkt, erkranken alle. Erbliche Unterschiede der Empfindlichkeit gegenüber der Kropfnoxe sind zwar auch dann noch an Form und Größe des Kropfes festzustellen, treten aber ganz zurück (Eugsters Schweizer Zwillingsmaterial). Wenn aber die Schädlichkeit nur kurze Zeit einwirkt, wie bei den Pfaundlerschen Sommerkropfkindern oder wenn sie nur im geringen Maße auftritt, wie in den sogenannten kropffreien Gegenden, so erkranken nur die, die dafür besonders disponiert sind. Und diese Disposition ist erblich und vererbt sich dominant; sie ist beim Manne geringer als bei der Frau, deshalb bleibt er häufiger gesund als sie, und zwar um so häufiger, je geringer die örtliche Kropfnoxe einwirkt (geringerer Prozentsatz kranker Männer in unserem Hamburger Material als im Bauerschen Harzer Material).

Die Angabe Kemps, daß häufig alle Töchter einer kranken Frau erkrankt seien, die den Autor zur Annahme eines komplizierten Erbgangs veranlaßte (s. 1. Auflage dieses Buches S. 199) fanden wir in unserem Material nicht bestätigt. Vielleicht ist die Erkrankung besonders vieler Töchter kranker Mütter durch die Auswirkung einer besonders starken Noxe auch auf nicht besonders Disponierte zu erklären.

Schrifttum: Baillarger: zit. bei K. H. Bauer.
K. H. Bauer: Bruns Beitr. 135, 512, 1926.
Bonhold: Erbl. d. Strumen. Hamburger Dissert. 1945.
Dieterle u. Eugster: Arch. f. Hygiene. 1933.
Eugster: Arch. d. Julius-Klaus-Stiftung. Bd. 9, 1934, S. 275, Zürich.
Fürst: Münch. med. Wo. 1925, S. 474.
Grebe: Der Erbarzt. Bd. X, S. 278.
Kemp: J. human. Biology. Bd. 5, Nr. 3, 1933.
Pfaundler: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 105, 232, 1924.
Siemens: Münch. med. Wo. 1924, S. 1789.
Sudeck: zit. bei K. H. Bauer.

Kretinismus

Die hauptsächlichsten Symptome des Kretinismus sind Geistesschwäche, Schwerhörigkeit oder Taubstummheit, eingezogene Nasenwurzel, unentwickelte Geschlechtsorgane, Kropfbildung und Zwergwuchs. Nach de Quervain lassen sich die Kranken in zwei Hauptgruppen teilen: 1. Kretine ohne Kropf, deren Schilddrüse nicht oder kaum zu fühlen ist, mit ausgesprochenem Zwergwuchs (Zwergkretine); 2. Kretine mit Kropf, die oft groß gewachsen sind und hochgradigen Schwachsinn und ausgesprochene Schwerhörigkeit zeigen. Graduell unterscheidet de Quervain drei Grade. Die zum 1. Grad gehörigen können oft schreiben und lesen und erlernen ein leichtes Handwerk. Solche Kretine verheiraten sich gelegentlich und sind imstande, Kinder zu zeugen. Für diesen Grad wird oft der Ausdruck kretinöser Zustand gebraucht. Der 2. Grad erlaubt keine selbständige Tätigkeit, es können dabei aber unter Aufsicht gewisse einfache Arbeitsleistungen verrichtet werden. Der 3. Grad umfaßt die am schwersten Erkrankten, die zu keiner Arbeit fähig sind, weder sprechen noch das Gesprochene verstehen und deren Interessen sich im wesentlichen auf die Nahrungsaufnahme beschränken.

Die Frage der Erblichkeitsverhältnisse beim Kretinismus hat Eugster in verdienstvoller Arbeit weitgehend geklärt.

In den von ihm aufgestellten meist dem eigenen Material entstammenden Sippentafeln fand er 116 Kretine in 43 Geschwisterschaften. Von den Kranken hatten fast drei Viertel (73 %) gesunde Eltern. In den Geschwisterschaften betrug die Prozentzahl der Kranken 59, wenn beide Eltern gesund waren; 51, wenn die Mutter, 0, wenn der Vater, 33⅓, wenn beide Eltern krank waren. (Die größere Zahl der kranken Geschwister in der ersten Gruppe erklärt sich z. T. daraus, daß zu ihr nur Geschwisterschaften mit Kranken gehörten, während in den anderen Gruppen in manchen Geschwisterschaften nur Gesunde waren.) Der Prozentsatz Kretiner betrug insgesamt unter den Geschwistern der Probanden $42 \pm 5{,}1$, unter den Kindern von Kretinen $32{,}5 \pm 5{,}8$.

Die Zahlen passen weder zum dominanten noch zum rezessiven Erbgang. Bei ersterem müßte die Zahl der kranken Eltern, bei letzterem die Zahl der kranken Kinder bei Befallensein beider Eltern größer sein. Gegen Rezessivität spricht auch die Tatsache, daß die Kretinen nicht besonders häufig aus Verwandtenehen stammen.

Gegen Erblichkeit spricht weiter die Zwillingsforschung. Eugster berichtet von 24 Zwillingspaaren, darunter 21 eigener Beobachtung. Unter 9 eineiigen Zwillingen war die Krankheit 3mal, unter 15 zweieiigen 5mal konkordant, die Diskordanz in beiden Zwillingsgruppen also gleich groß.

Für die Bedeutung äußerer Schäden bei Entstehung des Kretinismus spricht seine enge Beziehung zum Kropf. Die geographische Verbreitung des Kretinismus folgt der des Kropfes. Es gibt keinen Kretinismus im kropffreien Gebiet. Eugster fand in den mit Kropf stark befallenen Orten in den Kantonen Aargau und Zürich von 1677 untersuchten Einwohnern 17 (10 ‰) ausgesprochene Kretins, in den mittelstark befallenen Orten mit 688 Untersuchten nur 2 (3 ‰), und in den endemiefreien Orten keinen einzigen. Kretinismus tritt wie der Kropf in bestimmten nicht unterkellerten Häusern besonders häufig auf. Eltern, die im Endemiegebiet kretinöse Kinder bekommen haben, erzeugen nach Weggang in endemiefreies Gebiet keine kretinösen Kinder mehr, auch wenn sie selbst Kretine sind. Kretinöse Kinder aus Ehen eines

kretinösen Vaters mit einer gesunden Frau sind noch nie beobachtet worden. In keinem Fall wurde von Eugster bei der Mutter von Kretinen Kropf vermißt. Taussig stellte den Satz auf: „ohne Kropf der Mutter kein Kretinismus der Kinder". Flinker fand ebenfalls bei den Müttern kretinischer Kinder in 100 % Kropf, während die Mütter nicht kretinischer Kinder derselben Gegend nur zu 48 % Strumaträgerinnen waren. Andere Autoren (s. bei Eugster) vermißten zwar gelegentlich bei äußeren Untersuchungen der kretinen Mütter einen Kropf, aber ein normales Verhalten ihrer Schilddrüse ist dadurch natürlich nicht verbürgt. Die ins Endemiegebiet Zugezogenen werden nicht kretinisch, auch wenn sie in frühester Jugend zuziehen. Die im Endemiegebiet geborene erste Generation stellt selten, die zweite viel häufiger Kretine. In den Geschwisterreihen sind die spät Geborenen häufiger krank als die zuerst geborenen.

Alle diese Beobachtungen lassen sich durch die Annahme erklären, daß dieselbe Noxe, die den Kropf erzeugt, auch den Kretinismus verursacht, und daß es zu dieser Krankheit kommt, wenn sie stark und bereits intrauterin einwirkt. Damit das klinische Bild des Kretinismus entsteht, muß sich, so nimmt man weiter an, die schädigende Noxe nicht nur auf die Schilddrüse, sondern auch auf andere Organe erstrecken. Die Erblichkeit spielt bei der Entstehung des Kretinismus im Verhältnis zur äußeren Noxe keine erkennbare Rolle.

Schrifttum: Eugster: Arch. d. Julius-Klaus-Stiftung. Bd. 13, 1938, 383 (dort weit. Literatur).

Ostitis fibrosa generalisata
(Recklinghausensche Krankheit)

Die seltene Krankheit, die im mittleren Alter aufzutreten pflegt, äußert sich in „rheumatischen" Schmerzen, die allmählich an Stärke zunehmen, in örtlichen Knochenauftreibungen, in Neigung zu Frakturen und Knochenverbiegungen, in allgemeinem Marasmus. Difformierungen der Wirbelsäule und der Rippen können an das Bild schwerer Rachitis resp. Osteomalacie erinnern. Häufig kommt es zu Steinbildungen in den Harnwegen. Röntgenologisch lassen sich außer allgemeiner Entkalkung der Knochen an zahlreichen Stellen des Skeletts rundliche wabige Aufhellungen (Cysten) erkennen. Besonders charakteristisch ist für das Leiden eine Erhöhung des Kalk- und eine Erniedrigung des Phosphorspiegels im Blut.

Die Krankheit wird durch eine Überfunktion der Nebenschilddrüsen, denen bekanntlich eine große Bedeutung für den Kalkstoffwechsel zukommt, erklärt. Man hat bei ihr Adenome bzw. Hyperplasien dieser Organe in zahlreichen Fällen gefunden und hat nach ihrer operativen Entfernung in manchen Fällen Stillstand der Krankheit oder rasche Besserung eintreten sehen.

Jores erwähnt, daß bisher 3mal ein familiäres Vorkommen der Krankheit beschrieben worden sei (Lièvre, Mandl-Hoffmann). Mir war im Original nur die Mandlsche Veröffentlichung zugängig. Danach war eine Schwester eines an sicherer Recklinghausenscher Krankheit leidenden Mannes an lokalisierter Ostitis fibrosa einer Tibia erkrankt, die chronischen Traumen ausgesetzt gewesen war. Für Erblichkeit würde diese Beobachtung nur sprechen, wenn man Beziehungen

zwischen Ostitis fibrosa generalisata und localisata annähme, die tatsächlich von der Mehrheit der Autoren und auch von Mandl abgelehnt werden.

Das Vorkommen einer „isolierten Form der fibrösen Osteodystrophie des Schädels vom Typus Recklinghausen" bei Großvater, Vater und Tochter wurde von Sedgenidse beschrieben. Bei der 27jährigen Tochter waren die Knochenveränderungen seit 11 Jahren vorhanden, bei dem 56jährigen Vater schon von Kindheit an bekannt. Vater und Tochter waren genau untersucht, wobei sich bei beiden neben typischen Erscheinungen am Schädel eine ausgedehnte Osteoporose der Extremitätenknochen feststellen ließ. Das beschriebene Krankheitsbild unterscheidet sich nach Lokalisation, Dauer und Verlauf sehr stark von dem der typischen Fälle. Eine Kalkbestimmung im Blut wurde nicht vorgenommen.

Die Erblichkeit der Recklinghausenschen Krankheit scheint mir nach den Beobachtungen von Mendl und Sedgenidse noch nicht einwandfrei erwiesen. Vielleicht ist der von Lièvre beschriebene Fall beweisender.

Angefügt sei hier die Ostitis fibrosa localisata, obwohl sie sehr wahrscheinlich nicht innersekretorisch bedingt ist und, wie erwähnt, mit der Ostitis fibrosa generalisata wohl nichts zu tun hat. Anhaltspunkte für ihre erbliche Bedingtheit fehlen. Hermann und Jentsch beschrieben aus unserem Hamburger Material ihr diskordantes Vorkommen bei EZ. Auch Liebenan hat eine gleiche Beobachtung veröffentlicht.

Schrifttum: Hermann u. Jentsch: Der Erbarzt. 1937, S. 48.
Jores: Klin. Endokrinologie. Berlin 1939, S. 199.
Liebenan: Der Erbarzt. 1939, S. 47.
Lièvre: zit. bei Jores.
Mandl: Wiener klin. Wo. Bd. 51, 1938, S. 67 u. 106.
Sedgenidse: Arch. f. klin. Chir. Bd. 184, S. 349.

Tetanie

Die Krankheit ist charakterisiert durch anfallsweise auftretende sehr schmerzhafte tonische Krämpfe der Muskeln der Arme und Hände, wobei „Pfötchenstellung" auftritt, seltener der Beine und Füße und des Gesichts, in Ausnahmefällen auch der übrigen Muskulatur. Bei Kindern tritt häufiger, bei Erwachsenen nur ausnahmsweise gleichzeitig Laryngospasmus auf. Zwischen den Anfällen läßt sich eine Übererregbarkeit des Nervus facialis auf Beklopfen (Chvosteksches Phänomen), eine gesteigerte elektrische Erregbarkeit, namentlich gegenüber dem galvanischen Strom (Erbsches Zeichen), eine Übererregbarkeit der großen Armnerven bei umschnürendem Druck (Trousseausches Phänomen) nachweisen. Bei längerer Dauer der Krankheit treten trophische Störungen gewisser, dem Ektoderm entstammenden Organe nicht selten auf (Linsentrübungen, Zahnschmelzdefekte, Haarausfall, Haut- und Nagelveränderungen). Die Tetanie der Säuglinge und Kleinkinder vergesellschaftet sich meistens mit Rachitis. Im Blut findet sich eine Verminderung des Kalkgehalts, eine relative oder absolute Vermehrung der Phosphate, eine Vermehrung des Kaliums.

Von den verschiedenen Formen der Krankheit interessiert vor allem die idiopathische. Frankl-Hochwarth hat in einer im Jahre 1904 erschienenen monographischen Darstellung eine Reihe von Autoren zitiert, die familiäre Häufung der

Krankheit beobachtet haben (Vaughans, Jacobi, Ferenczy, Peters, Janchen, von Jaksch, Schlesinger), und von 3 eigenen entsprechenden Beobachtungen berichtet. Er macht auch darauf aufmerksam, daß die Kinder der an Tetanie Erkrankten ab und zu an Fraisen oder Laryngospasmus litten. Familiäres Vorkommen der Erwachsenentetanie wurde später noch von Saiz, Coler, Schiffer (zit. bei J. Bauer) und Risak veröffentlicht.

Auf der anderen Seite sprechen zahlreiche Erfahrungen dafür, daß äußere Faktoren bei der Entstehung der Tetanie eine wichtige Rolle spielen. Das gilt zunächst einmal für die mit der Rachitis zusammenhängenden Tetanie, die wie diese im wesentlichen durch D-Vitaminmangel verursacht ist.

Nach ihrem örtlichen und zeitlichen Auftreten zeigt die Krankheit große Verschiedenheiten. Besonders häufig wurde sie in Wien und Heidelberg beobachtet. In Wien war sie dabei am Ende des vorigen Jahrhunderts beträchtlich häufiger als in seiner Mitte (siehe Frankl-Hochwarth) und als in den letzten Jahren (siehe Eppinger). Sie wird durchweg in den Monaten Januar bis Mai viel öfters gesehen als in den übrigen. Befallen sind dabei vorzugsweise bestimmte Berufe, vor allem Schuster und Schneider. Unter 528 tetaniekranken Männern des Frankl-Hochwarthschen Materials waren 232 Schuster, 117 Schneider und 38 Tischler. Es gehörten danach 66 % der Tetaniekranken zu der genannten Berufsgruppe, die nach Frankl-Hochwarth damals 1,2—1,5 % der Bevölkerung ausmachte. Auch epidemisches Auftreten von Tetanie ist beobachtet worden. z. B. von Wermal unter den Arbeitern einer Moskauer Fabrik.

Alle diese Beobachtungen sind nur durch die Annahme einer äußeren Noxe, die örtlich und zeitlich in sehr verschiedener Stärke auftritt, zu erklären. Und es erhebt sich natürlich die Frage, ob die familiäre Häufung ihre Ursache nicht in einer gemeinsamen Schädigung mehrerer Mitglieder einer Familie haben könnte. In der Tat sprechen dafür einige der genannten Beobachtungen familiären Vorkommens.

Von Vaughans wurden 7 Fälle von Tetanie in einer kleinen lichtlosen Wohnung in einem italienischen Arbeiterquartier in New York beobachtet, von denen 5 miteinander verwandt waren, die beiden anderen Befallenen dagegen nicht. Im Fall Schlesinger erkrankten Mutter und 2 erwachsene im gleichen Hause wohnende Söhne gleichzeitig, während ein an einem anderen Ort wohnender dritter Sohn gesund blieb.

Für die Mitwirkung erblicher Faktoren bei der Entstehung der Krankheit spricht auf der anderen Seite die Tatsache, daß sich bei den Erkrankten häufig gewisse Abweichungen der Konstitution zeigen, worauf besonders Peritz hingewiesen hat.

Die zur Tetanie neigende Konstitution, die sogenannte Spasmophilie der Erwachsenen ist nach diesem Autor durch blasse Gesichtsfarbe, schlechte Ernährung der Haut, livide kalte und feuchte Hände, durch Magerkeit, die durch pastöses Verhalten der Gewebe verdeckt sein kann, durch kindliche Mundform, durch auffällige Fühlbarkeit der Radialarterien bei niedrigem Blutdruck gekennzeichnet. Asthma bronchiale, Herzkrampf, Ulcus ventriculi, spastische Obstipation und Dysmenorrhoe treten als Folge der Übererregbarkeit des vegetativen Nervensystems bei den Spasmophilen häufig auf. Psychisch handelt es sich gewöhnlich um aufgeregte und gereizte Menschen. Sie haben nahe Beziehungen zu den Eidetikern von Jaensch, den Schizoiden von Kretschmer und den Vago-

tonikern von Eppinger und Heß. Peritz hat bei Trägern der Konstitution positiven Erb, positiven Chvostek und mechanische Übererregbarkeit der Nerven und Muskeln gefunden.

Die Tetanie ist vielerorts eine ausgesprochen seltene Krankheit, die von Peritz beschriebene Spasmophilie der Erwachsenen dagegen anscheinend recht verbreitet. Man wird den Trägern der spasmophilen, offenbar von der Erblichkeit stark abhängigen Konstitution zwar eine erhöhte Anfälligkeit zubilligen, die Hauptursache der Krankheit aber doch in irgendeiner noch unbekannten äußeren Schädigung, vielleicht in einem Gift oder in dem Mangel bestimmter Wirkstoffe sehen müssen. Die von manchen Autoren vertretene Ansicht, daß die Schädigung auf die Nebenschilddrüse wirke und ihre Funktion schwäche, erscheint berechtigt. Bei den in der Literatur oft erwähnten besonderen Tetanieformen, der Tetanie bei akuten Infektionskrankheiten und bei Intoxikationen, der Tetanie der Schwangeren, Gebärenden und Säugenden liegt in den aus der Bezeichnung erkennbaren Einwirkungen wahrscheinlich ein begünstigendes Moment, nicht aber das eigentlich verursachende.

Schrifttum: J. Bauer: Konst. Disp. z. inner. Krankh. Berlin 1917.
Eppinger: Lehrbuch d. i. Med. Berlin, J. Springer, IV. Aufl. 1939.
Frankl-Hochwarth: Nothnagel Spez. Path. u. Ther. Bd. XI, 2.
Peritz: Handb. d. inn. Sekretion von Hirsch. Bd. III, 1. Hälfte.
Risak: Wien. klin. Wo. 1938, II, 1004.
Wermal: zit. bei Frankl-Hochwarth.

IX. STOFFWECHSELKRANKHEITEN

Diabetes mellitus

Über die Ursachen der Zuckerkrankheit kann man aus der Häufigkeit ihres Auftretens unter wechselnden Bedingungen wichtige Schlüsse ziehen. Ihre Häufigkeit zeigt örtlich und zeitlich starke Schwankungen. Große, völlig einwandfreie Statistiken darüber (Morbiditätsstatistiken) existieren allerdings nicht, dafür aber als brauchbarer Ersatz zuverlässige Mortalitätsstatistiken. Es kann darüber hier nur einiges gebracht werden. (Näheres siehe bei L e m s e r und G r a f e.)

Den Verlauf der Sterblichkeitskurve in den Vereinigten Staaten, England, Preußen, Italien und Japan gibt die nebenstehende Abb. 53 nach L e m s e r. Daraus geht hervor, daß die Diabetesmortalität in den genannten Ländern, mit Ausnahme von Japan, im Laufe der letzten 50 bis 60 Jahre sehr stark angestiegen ist und daß in den Vereinigten Staaten, England und Preußen im Laufe des 1. Weltkrieges ein Abfall aufgetreten ist, dem aber bald wieder ein Anstieg gefolgt ist.

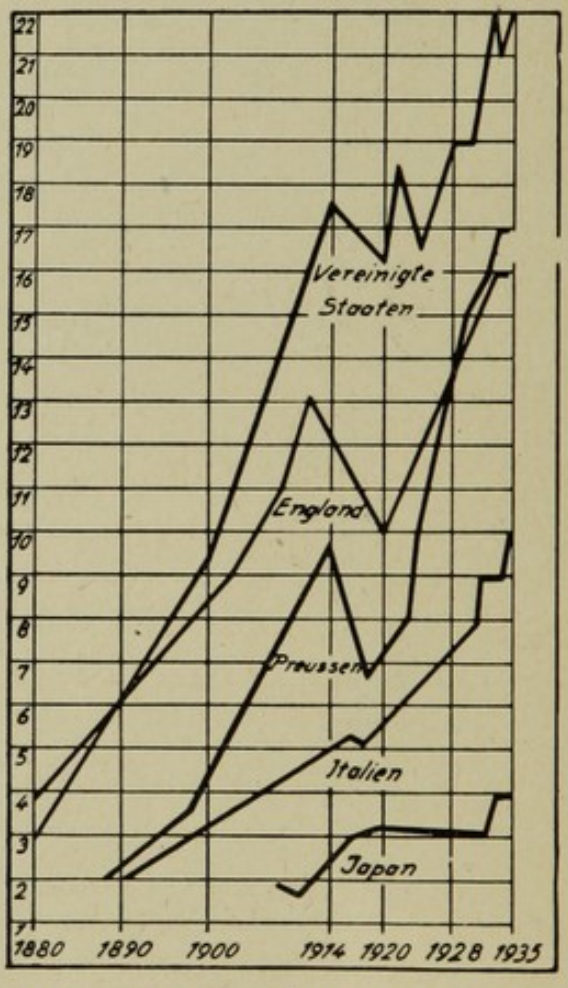


Abb. 53: Die Entwicklung der Diabetesmortalität von 1880—1935 in Preußen, England, Italien, Japan und in den Vereinigten Staaten (berechn. auf 100 000 Einw.).

W o l f, der die Diabetesmortalität innerhalb der verschiedenen Altersklassen gesondert erfaßte, hat für Berlin, dessen Mortalitätsstatistik der der Vereinigten Staaten, Englands und Preußens prinzipiell entspricht, festgestellt, daß der Anstieg, besonders in den letzten Jahrzehnten, nur zum geringen Teil durch einen veränderten Altersaufbau der Bevölkerung erklärt werden kann.

Bedeutungsvoll sind auch folgende Tatsachen: In ihrer Heimat erkranken die Chinesen und Neger sehr selten, in den Vereinigten Staaten recht häufig an Diabetes. Der Diabetes ist unter den Juden zwar häufiger als unter den Nichtjuden, aber es erkranken die Wohlhabenderen öfter als die Ärmeren. In den Vereinigten Staaten Nordamerikas steigt die Diabeteshäufigkeit in den

einzelnen Staaten mit dem durchschnittlichen Einkommen (Näheres s. bei Lemser). In dem wohlhabenden Charlottenburg war nach Umber und Gottstein die Diabeteshäufigkeit 1916 fast doppelt so hoch wie in dem ärmeren Alt-Berlin.

Diese starken Unterschiede müssen durch Unterschiede der Umwelt erklärt werden. Die fast einhellige Meinung der Autoren geht dahin, daß durch dürftige Ernährung mit Bevorzugung vegetarischer Kost die Häufigkeit des Diabetes vermindert, durch reichliche Ernährung mit Bevorzugung der animalen Kost vermehrt wird. „Reichliche Ernährung" ist dabei ein relativer Begriff. Die Nahrung, die für den Stubenhocker reichlich ist, kann für den Schwerarbeiter dürftig sein.

In gleichem Sinne sprechen zahlreiche am Mensch und Tier erhobene Befunde, nach denen Zufuhr von Fett und Fleisch den Blutzucker erhöht und die Insulinempfindlichkeit herabsetzt. Dafür spricht auch die Beobachtung des pathologischen Anatomen Terrbrüggen, der autoptisch bei seinen Diabetikern zwischen 11 und 95 Jahren in 76 % und zwischen 51 und 95 Jahren in 80 % eine Fettleibigkeit fand. Wido Lenz hat die einleuchtende Hypothese aufgestellt, daß die Umstellung der Ernährung auf Fleisch und Fett durch Umstimmung im innersekretorischen System (Steigerung der Tätigkeit der Hypophyse, Schilddrüse und Nebenniere) eine Zunahme der Diabeteshäufigkeit bewirke, die auch die seit einem Jahrhundert festzustellende Zunahme der Körpergröße verursacht habe.

Neben diesem wichtigsten äußeren Faktor (weniger wichtige werden später erwähnt werden) spielt unzweifelhaft die erbliche Veranlagung bei der Entstehung des Diabetes eine wesentliche Rolle.

Das zeigt besonders deutlich die Zwillingsforschung. Möller hat auf meine Veranlassung im Jahre 1938 die ältere Literatur durchgesehen und darin 60 Zwillingspaare gefunden, 29 EZ, darunter 5 diskordante, 18 ZZ, darunter 14 diskordante, und 13 PZ mit 11 diskordanten. Ich verzichte hier darauf, die einzelnenAutoren namentlich zu nennen. Sie sind in der ersten Auflage dieses Buches angegeben.

Seitdem sind Arbeiten von Lemser, Then Berg und Weitz hinzugekommen. Lemser berichtet über 12 EZ, 11 ZZ und 4 PZ, Then Berg über 46 EZ, 42 ZZ, 41 PZ oder wenn wir von denen absehen, bei denen die angebliche Diskordanz wegen Todesfalles des Zwillingspartners nicht nachkontrolliert werden konnte, über 36 EZ, 23 ZZ und 27 PZ und Weitz über 6 verwertbare EZ, 2 ZZ und 2 PZ.

Then Berg unterscheidet: 1. die Fälle, die beide manifest krank waren (absolute Konkordanz), 2. die, bei denen nur der eine Partner manifest krank war, der andere nach Traubenzuckerbelastung eine pathologische Blutzuckerprobe hatte (teilweise Konkordanz), 3. die, bei denen der eine Zwilling einen Diabetes mellitus hatte und der andere nicht nur gesund war, sondern auch bei Traubenzuckerbelastung normale Blutzuckerwerte aufwies (Diskordanz nach Belastung).

Die Ergebnisse Then Bergs sind aus der Tabelle XVII zu entnehmen.

Tabelle XVII

	EZ	ZZ + PZ
Absolute Konkordanz	17 (2)	9 (0)
Konkordanz nach Belastung	13 (2)	9 (3)
Diskordanz	6 (6)	32 (10)
Zusammen	36	50

(Die eingeklammerten Zahlen geben die Fälle an, die weniger als 43 Jahre alt sind.)

Von den 36 EZ waren 30 konkordant und 6 diskordant, von den 50 ZZ und PZ 18 konkordant und 32 diskordant. Die EZ hatten also eine Diskordanz von 16,7 %, die ZZ und PZ von 64 %. Nun hatten aber unter den EZ alle diskordanten Paare ein Alter unter 43 Jahren. Aus diesen Ergebnissen zieht Then Berg den Schluß, daß die Zuckerkrankheit stets eine erbliche Grundlage habe, daß diese aber in jüngeren Jahren nicht immer erfaßt werden könne.

Unter den 6 verwertbaren EZ von Weitz bestand 4mal absolute Konkordanz, einmal Konkordanz nach Belastung, einmal Diskordanz. Von dem diskordanten Paar hatte der eine Partner vorübergehend einen schweren Diabetes gehabt, aber bei einer späteren Untersuchung waren beide nicht nur konkordant gesund, sondern hatten auch eine normale Blutzuckerkurve nach Belastung. Von den 4 ZZ und PZ waren 2 konkordant nach Belastung, 2 diskordant.

Lemser und Hanhart haben 1938 resp. 1940 die von ihnen für einwandfrei gehaltenen Fälle tabellarisch zusammengestellt. Ich bringe ihre Zusammenstellungen zuzüglich der von mir beschriebenen Fälle, wobei ich einen meiner konkordanten Fälle bei EZ, den Hermann und Jentsch vorher veröffentlicht und Lemser und Hanhart in ihrer Zusammenstellung bereits gebracht haben, auslasse.

Tabelle XVIII

	EZ	ZZ+PZ
Konkordanz	51	25
Diskordanz	9	58
Zusammen	60	83

Tabelle nach Lemser zuzüglich der Fälle von Weitz.
Unter den konkordanten Fällen sind auch die nach Belastung Konkordanten.

Tabelle XIX

	EZ	ZZ+PZ
Absolute Konkordanz	40	12
Konkordanz nach Belastung	17	16
Diskordanz	11	46
Zusammen	68	74

Tabelle nach Hanhart, zuzüglich der Fälle von Weitz.

Unter den diskordanten EZ Hanharts ist, wie ergänzend zu der Arbeit Then Bergs gesagt sei, nur ein Paar älter als 43, nämlich 54 Jahre. Aber hier war der diskordant Erkrankte erst mit 49 Jahren krank geworden.

Die Diskordanz beträgt in Lemsers Tabelle bei EZ 15 %, bei ZZ 70 %, in Hanharts Tabelle bei EZ 16 %, bei ZZ 64 %. Nach Lemsers Fällen ist die Diskordanzhäufigkeit bei ZZ 4⅔mal, nach dem Hanhartschen 4mal größer als bei EZ.

Diese Zahlen beweisen einen großen Einfluß der Erblichkeit bei der Entstehung der Zuckerkrankheit. Der gleiche Schluß darf daraus gezogen werden, daß die Krankheit nach Beginn und Verlauf bei EZ viel ähnlicher ist als bei ZZ.

Hanhart berichtet über die Schwere der Krankheit bei jenen Zwillingen, über die vorliegende Krankengeschichten ein genügendes Urteil erlauben. Bei 5 ZZ

und PZ wurden 4mal, also in 80 %, bei 23 EZ 3mal, also in 13 % Verschiedenheiten der Krankheitsschwere angegeben. Auch bei den von Weitz beschriebenen konkordanten 4 EZ zeigte sich bei den einzelnen Partnern sehr große Ähnlichkeit im Verlauf und in der Schwere der Krankheit.

Immerhin kommt bei EZ nicht nur Diskordanz vor, sondern es ist auch schwere Erkrankung des erkrankten Zwillings beobachtet worden.

Von weiblichen EZ, die Lemser beschreibt, erkrankte die eine vor 10 Jahren mit 22 Jahren an schwerem Diabetes mit Nüchternblutzuckerwerten, die in der Regel 300 mg % überschritten. Sie hatte öfters Koma, aus dem sie nur durch sofortige energische Insulin- und Kreislauftherapie gerettet werden konnte. Die andere hatte nicht nur keinen Diabetes, sondern normale Blutzuckerwerte nach Traubenzuckerbelastung.

Über den Krankheitsbeginn von 23 konkordant erkrankten EZ seiner Tabelle teilt Hanhart auf Grund der veröffentlichten Krankengeschichten mit, daß bei 12 Paaren der Beginn im gleichen Jahr war und daß bei 4 ein Unterschied von 2, bei 4 von 4 bis 5 Jahren, bei je einem von 6, 12 und 14 Jahren vorhanden war.

Bei alleiniger Erkrankung des einen EZ oder bei starken Unterschieden der Krankheitsschwere findet man gelegentlich, daß nur auf den diskordant oder den schwerer erkrankten Partner bestimmte äußere Einflüsse eingewirkt haben, die sich dadurch als ätiologisch bedeutungsvoll erweisen.

Auf diesem Wege hat die Zwillingsforschung wahrscheinlich gemacht, daß Graviditäten, reichliche Ernährung, gewisse Infekte und Kropftraumen das Auftreten der Krankheit begünstigen können. Ich schreibe „wahrscheinlich gemacht", weil das Material noch nicht genügt, um sichere Urteile abgeben zu können.

Ich bringe folgende Belege für das Gesagte:

Lemser, der unter 19 EZ 15 konkordante, 3 diskordante und einen unbestimmten Fall beobachtete, fand bei den 3 diskordanten Paaren — es handelte sich um Frauen — jedesmal, daß die Erkrankten mehrere Schwangerschaften durchgemacht hatten, während die gesunden Partner nicht gravide gewesen waren; und er beobachtete mehrmals, daß bei verschiedenem Krankheitsbeginn bei dem Partner, der früher erkrankt war, die Krankheit um so früher auftrat, je größer die Zahl der Schwangerschaften war.

Es muß allerdings bemerkt werden, daß diese Erfahrungen am Then-Berg-Material keine Bestätigung fanden.

Für den fördernden Einfluß reichlicher Ernährung auf die Entwicklung des Diabetes sprechen folgende Fälle:

1. Weitz beschreibt weibliche EZ, von denen die eine mit 58, die andere mit 61 Jahren an Diabetes erkrankte. Schon vorher waren bei beiden auf Hypertension zu beziehende Beschwerden aufgetreten. Die erste, die „viel üppiger" gelebt hatte, starb mit 61 Jahren im Koma, die andere mit 73 Jahren an Herzinsuffizienz, nachdem in den letzten Jahren die Erscheinungen des Diabetes stark zurückgegangen waren.
2. Lemser berichtet von männlichen EZ. Der eine Partner ist Junggeselle und Metzger und ernährt sich reichlich. Er hat leichten Diabetes. Der andere ist Bauarbeiter, Vater von 7 Kindern und ernährt sich knapp. Er hat nur eine pathologische Blutzuckerkurve auf Belastung.
3. Umber beschreibt 59jährige EZ. Der eine ist Gastwirt, hat sich gut genährt und viel getrunken. Er ist mit 38 Jahren an Diabetes erkrankt, der trotz zeitweiliger Vernachlässigung leicht bleibt. Der andere, der mäßig lebt, hat eine pathologische Blutzuckerkurve nur nach Belastung.

Bezüglich der auslösenden Wirkung von Infekten scheint die Syphilis Beachtung zu verdienen:

Pannhorst beschreibt diskordantes Vorkommen von Diabetes bei 33jährigen weiblichen Zwillingsschwestern, wobei der Krankheitsbeginn wahrscheinlich 2 Jahre zurücklag. Die Erkrankte hatte eine stark positive Wassermannsche Reaktion, hatte allerdings auch mehrere Schwangerschaften durchgemacht.

Unsicher ist nach der Zwillingsforschung die Auswirkung sonstiger Infekte auf die diabetische Anlage:

Von 54jährigen weiblichen EZ aus Lemsers Material hatte nur eine einen seit 3 Jahren bestehenden leichten Diabetes. Sie hatte diskordant eine Reihe von Infekten durchgemacht, hatte allerdings auch 5 Schwangerschaften durchgemacht, während die Partnerin nie gravide gewesen war.

Von 40jährigen EZ, die Then Berg beschreibt, hatte nur eine Diabetes, und zwar seit 7 Jahren. Die andere war nicht nur gesund, sondern hatte auch nach Zuckerbelastung eine normale Blutzuckerkurve. Die Befallene hatte diskordant häufiger Anginen und einen akuten Gelenkrheumatismus gehabt.

Bezüglich der Bedeutung des Kopftraumas ist eine Beobachtung von Gietzelt bedeutungsvoll, wonach von 19jährigen weiblichen EZ bei der einen mit 18 Jahren kurz nach einem solchen Trauma die Krankheit auftrat und bis jetzt diskordant blieb.

Ein Zusammenhang zwischen Gallenblasenerkrankungen und Diabetes hat sich dagegen aus der Zwillingsforschung nicht nachweisen lassen.

Auf das Vorkommen von Gallensteinen bei Diabetes ist in der älteren Literatur vielfach hingewiesen worden (Lit. s. b. Singer).

Katsch legte dem Vorkommen von Cholecytitis bei Diabetes eine wichtige ätiologische Bedeutung bei und sprach von dem Diabetes als zweiter Krankheit. Er bezog sich dabei auf Erfahrungen Wöhrmanns, der bei 703 Diabetikern in 24 % eine alte oder frische Cholecytitis fand. Doch darf diesen im „Gallensteinbad" Mergentheim gewonnenen Zahlen sicher keine zu große Bedeutung beigelegt werden.

Man hat geglaubt, daß das Aufsteigen entzündlicher Prozesse von den Gallenwegen in das Pancreas zu Diabetes führe. Doch scheinen pathologisch-anatomische Erkrankungen des Inselapparates nach solchen ascendierenden Entzündungen noch nicht sicher festgestellt oder jedenfalls ausgesprochen selten zu sein.

Andere Autoren fanden denn auch keine Korrelationen zwischen Gallenblasenerkrankungen und Diabetes oder in sehr viel geringerer Stärke als Wöhrmann. Landé konnte bei der Bearbeitung von 2100 Krankengeschichten des Umberschen Materials nur 11 finden, die einen solchen Zusammenhang erkennen ließen. Naunyn leugnet jeden Zusammenhang. Terbrüggen sah bei 27 sezierten Diabetikern bis zum 50. Jahr überhaupt keine Gallensteine. In höherem Alter zeigten Diabetiker Gallensteine zwar öfter als Nichtdiabetiker (42 % gegenüber 31 %); Terbrüggen meint aber, daß die bei beiden Krankheiten so häufige Fettsucht einerseits die Entstehung von Gallensteinen und andererseits bei vorhandener Disposition das Manifestwerden der Zuckerkrankheit begünstige. Ich vermute, daß er recht hat.

Aus der Zwillingsforschung wird man folgendes schließen dürfen: In der Regel wird nur jemand zuckerkrank, der die erbliche Anlage dafür hat; aber nicht jede Anlage führt zur Krankheit, und nicht selten wird sie erst in höherem Alter manifest. Für die Schwere der Zuckerkrankheit, für ihren Beginn und gelegentlich auch für ihr Auftreten sind neben der Erbanlage Umweltseinflüsse bedeutungsvoll, unter denen häufige Schwangerschaft, überreichliche Ernährung und wahrscheinlich auch Infekte eine wichtige Rolle zu spielen scheinen. Die von den Gallenwegen ausgehenden scheinen dabei keine größere Bedeutung zu haben.

Schon lange bevor man an Zwillingsforschung dachte, hatte man die Erblichkeit des Diabetes aus der Tatsache geschlossen, daß sich in der Verwandtschaft von Diabetikern die gleiche Krankheit häufiger fand als nach ihrer allgemeinen Häufigkeit zu erwarten war.

Die Häufigkeit, mit der die Diabetiker angaben, daß unter ihren Verwandten die gleiche Krankheit vorgekommen war, geht aus der folgenden im wesentlichen der Finkeschen entnommenen Zusammenstellung hervor.

Tabelle XX

	Zahl der Fälle	Prozentzahl der familiar mit Diabetes Belasteten	
Cantani (1889)	1108	26,7	
Schmitz (1891)	2115	47,0	
Külz (1899)	692	21,6	
von Noorden (1917)	—	25,4	
Joslin (1923)	2800	21,0	
Joslin (1927)	2646	25,5	
Cammidge (1928)	800	28,0	
Umbersches Material (Seckel, Fincke, E. Müller 1934)	3472	26,0	
Grote (1934)	457	39,5	
Lion und Moncau (1909)	100	23,5	kindliches Material.
Priesel und Wagner (1929)	108	27,0	
H. J. Jone (1934)	214	18,7	
Joslin und White (1934)	750	40,0	

Die angegebenen Zahlen sind Minimalzahlen, da den Probanden ein Teil der erkrankten Verwandten nicht als krank bekannt ist. Wenn in Umbers Material eine besonders hohe Belastung bei den jüdischen Kranken gefunden wurde, von Seckel bei 45 %, von Finke bei 55 % und von E. Müller bei 33,3 %, so dürfte das außer an dem häufigeren Vorkommen der Krankheit bei Juden besonders daran liegen, daß sie über ihre Angehörigen besser Bescheid gewußt haben als der Durchschnitt der Großstadtbevölkerung. Die höheren Zahlen bei Schmitz und bei Grote dürften sich dadurch erklären, daß es sich um Privatpatienten gehandelt hat.

Da bei derartigen Statistiken meist nicht bekannt ist, wie groß der erfaßte Verwandtenkreis und die durchschnittliche Zahl der Personen ist, sind Statistiken gleicher Methodik am Vergleichsmaterial desselben Ortes besonders wertvoll. Im Umberschen Material waren von beliebigen nichtdiabetischen Probanden nur 3,8 % (gegenüber 26 % diabetischer Probanden) belastet.

Aus der Tab. XX ist zu ersehen, daß den meisten Autoren von etwa 25 % ihrer Diabetiker das Bestehen der Krankheit bei Verwandten angegeben worden ist. Dabei besteht kein wesentlicher Unterschied zwischen erwachsenen und kindlichen Diabetikern (siehe in der Tabelle die 4 letzten Autoren).

Genauere Resultate als anamnestische Nachforschungen ergeben natürlich Untersuchungen. Steiner hat solche bei Eltern, Geschwistern und Kindern von Dia-

betikern gemacht und gefunden, daß 35,1 % seiner Ausgangsfälle unter den genannten Verwandten einen oder mehrere Diabetiker hatten. Die Untersuchungen sind in Berlin mit seinen kinder- und geschwisterarmen Familien gemacht worden. Andernorts würden höhere Zahlen herausgekommen sein.

Über die Frage des Erbgangs des Diabetes bestehen noch Meinungsverschiedenheiten.

Die meisten Autoren nehmen für die überwiegende Zahl der Fälle rezessiven Erbgang an. Ich halte diese Ansicht nicht für richtig.

Die älteren Autoren unterschieden bekanntlich ein hereditäres und ein familiäres Vorkommen der Krankheiten. Unter hereditär verstanden sie das Vorkommen in mehreren Generationen, z. B. bei Elter und Kind, bei Großelter und Enkel oder Enkelin und evtl. bei Onkel oder Tante und Neffe oder Nichte, unter familiärem Vorkommen das Vorkommen in einer Generation bei mehreren Geschwistern oder bei Vetter und Base.

Finke fand bei 1500 Diabetikern der Umberschen Klinik 399mal eine Belastung mit der gleichen Krankheit. Diese Belastung war 220mal „hereditär", wobei es sich in der großen Mehrzahl der Fälle um das Vorkommen bei Elter und Kind handelte, 112mal „rein familiär", wobei es sich meist um ein Vorkommen bei mehreren Geschwistern handelte, und 61mal kombiniert heredo-familiär, wobei es sich vermutlich meist um ein Vorkommen bei Elter und mehreren Kindern gehandelt hat. In Prozenten betrug die allgemeine Belastung 26,2 %, die „hereditäre" und „kombinierte hereditär-familiäre" 18,7, die rein familiäre 7,5 %. Seckel fand (ebenfalls am Umberschen Material) hereditäres Vorkommen in 14 %, familiäres in 7 %, von Noorden hereditäres Vorkommen in 18,5 %, später in 20 %, familiäres früher in 6,9 %, später bei Männern in 12 %, bei Frauen in 9,3 %.

Der „Heredität" liegt nun gewöhnlich ein dominanter und der „Familiarität" ein rezessiver Erbgang zugrunde. A priori wird man daher jenen für häufiger halten als diesen.

Es gibt eine Reihe von Stammbäumen mit klarer Dominanz. In seinem Handbuchbeitrag hat Hanhart 14 Sippentafeln (von Grober, v. Noorden, Cammidge, Hansen, Steiner, Kalk, Curtius, Weitz) veröffentlicht, die Vererbung von Elter auf Kind in 2 bis 4 Generationen zeigen, wobei nur gelegentlich

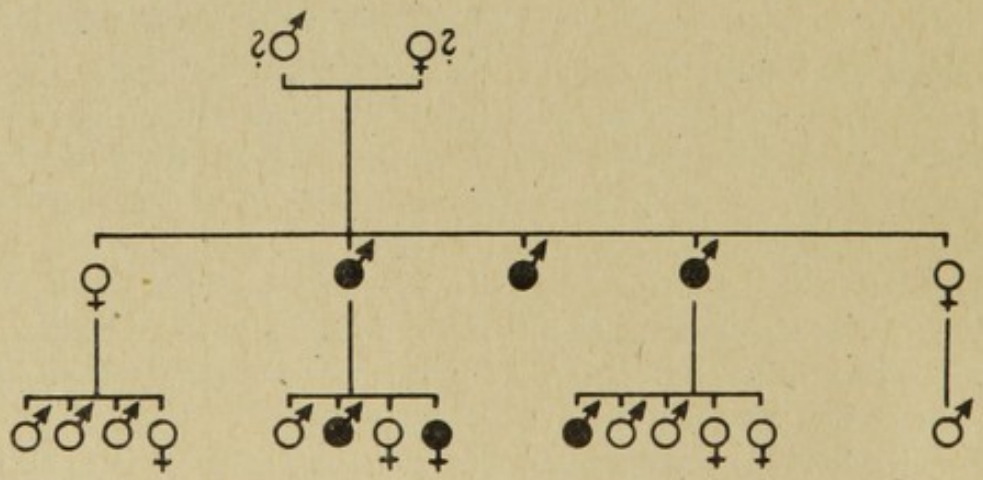


Abb. 54: Diabetes mellitus (eigene Beobachtung

ein Überschlagen vorkommt. Hier wird man an dominantem Erbgang nicht zweifeln. Zwei eigene Beobachtungen geben Abb. 54 und Abb. 55 wieder. Die Sippentafel Abb. 55 verdanke ich der Freundlichkeit eines Stuttgarter Facharztes für innere Medizin, der selbst der Familie angehört und über die einzelnen Familienangehörigen sehr genaue Angaben machen konnte. In beiden Sippen fanden sich in ausgesprochenem Maße Schwerkranke und Leichtkranke nebeneinander.

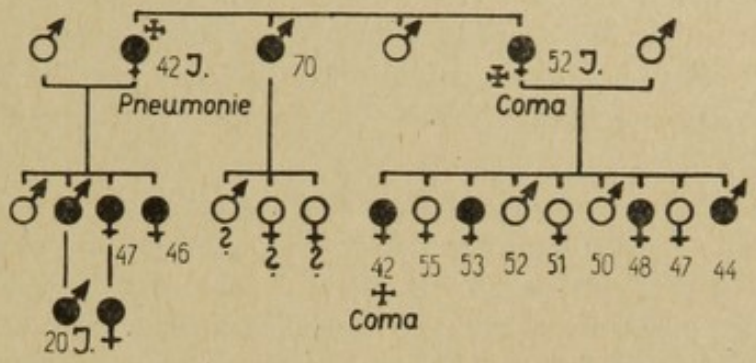


Abb. 55: Diabetes mellitus (eigene Beobachtung

Rezessivität wird bei Diabetes vor allem deshalb angenommen, weil die meisten Kranken gesunde Eltern haben, evtl. vorhandene Kinder gewöhnlich gesund sind und weil nicht selten mehrere Geschwister bei Freisein der Eltern erkranken.

Eine Bestätigung der Richtigkeit dieser Ansicht schienen experimentelle Untersuchungen von C a m m i d g e zu geben. Dieser Autor fand zwei Mäuseratten, von denen die eine einen Blutzuckerwert von etwa 85 mg%, die andere von etwa 120 mg% hatte. Bei Kreuzung der beiden ergab sich, daß der höhere Blutzuckerwert gegenüber dem niederen rezessiv war. Diese Resultate sagen nun aber nichts über den Erbgang bei Diabetes aus, denn der höhere Blutzucker der einen Mäuseratte ist eine normale Eigenschaft, die nichts mit Diabetes zu tun hat.

Gegen Rezessivität spricht, daß die Kranken nicht überdurchschnittlich häufig aus Verwandtenehen zu stammen scheinen. Unter 123 Fällen, die S t e i n e r bearbeitet hat, ging nur einer aus einer Verwandtenehe hervor. Allerdings würde wohl bei rezessivem Erbgang die Anlage zu Diabetes so häufig sein, daß eine deutliche Vermehrung von Verwandtenehen unter den Eltern der Befallenen nicht erwartet werden müßte. Rezessiv Kranke stammen ja um so seltener aus Verwandtenehen, je häufiger die Anlage verbreitet ist. Gegen Rezessivität spricht, daß die aus Ehen zweier Diabetiker stammenden Kinder in der Mehrzahl gesund sind. In dem Gesamtmaterial von M ü l l e r , G r o t e , P a n n h o r s t , S t e i n e r waren von 124 Kindern kranker Eltern nur 24,7 % diabetisch. Wenn bei dieser Zahl auch zu bedenken ist, daß von den gesunden einige noch erkranken werden, so steht doch fest, daß die meisten Abkömmlinge zweier diabetischer Eltern bis ins hohe Alter gesund bleiben.

Gegen Rezessivität spricht weiter, daß unter den Eltern und Kindern der Probanden die Krankheit recht häufig ist (siehe was auf S. 228 über Heredität und Familiarität gesagt worden ist).

Gegen Rezessivität und für Dominanz spricht sehr eindringlich, daß nach S t e i n e r s Untersuchung die Prozentzahl der Kranken unter den Geschwistern und den Kindern von Diabetikern gleich groß ist. Die korrigierte Erkrankungsziffer unter

den Geschwistern der Diabetiker betrug 19,8 %, unter den Kindern des im Jahre 1936 veröffentlichten Materials 16 % und des im Jahre 1938 veröffentlichten erweiterten Materials 22,2 % (durch die Korrekturen mußten die Resultate aneinander angeglichen werden, da das Lebensalter verschieden war). Steiner fand allerdings unter den Eltern nur eine korrigierte Erkrankungsziffer von 4,1 %, die für Dominanz zu niedrig ist (sie sollte dabei ebenso groß sein wie die der Kinder und Geschwister). Aber andere Autoren, wie Finke, Seckel, Müller, Joslin, von Noorden, haben, wie auf S. 228 erwähnt, durchweg höhere Zahlen als Steiner gefunden. Außerdem ist zu bedenken, daß in späteren Generationen mehr Anlageträger erkrankten, als in früheren (s. auch Abb. 53) und daß die Eltern eine Auslese nach Gesundbleiben bilden.

Ob eine Krankheit dominant oder rezessiv ist, ist oft schwer zu entscheiden, wenn die Anlage nicht in jedem Fall zur Krankheit führt. Das ist nun aber nach der Zwillingsforschung beim Diabetes der Fall. Die Tatsache, daß sich in höherem Alter durch Untersuchung der Blutzuckerkurven nach Traubenzuckerbelastung in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle bei EZ Konkordanz nachweisen läßt, sollte nicht über die Tatsache hinwegtäuschen, daß man ohne Traubenzuckerkurven etwa ebensoviele konkordante wie diskordante Fälle findet. Im Then Bergschen Material war sogar nur etwas mehr als ein Drittel der EZ erkennbar konkordant, von 46 nur 17.

Die Differenz der diabetischen und nicht diabetischen Anlageträger bei anderen Verwandten wird sich gegenüber der bei EZ noch vergrößern, wenn (was ich für möglich halte), die Krankheit außer von einem Hauptgen außerdem noch von Nebengenen abhängt, denn EZ haben Haupt- und Nebengene stets gemeinsam, während unter den anderen Verwandten die Träger der Hauptgene nicht auch Träger der Nebengene zu sein brauchen.

Zu einer weiteren Vergrößerung der Differenz zwischen den empirischen Zahlen und den bei Dominanz zu erwartenden muß es endlich dadurch kommen, daß die Verwandten oft verschiedenen Generationen angehören.

Die Abb. 53 zeigt, daß eine starke prozentuale Zunahme des Diabetes in den letzten beiden Generationen in vielen Ländern festgestellt wurde, und es ist auf S. 223 gesagt, daß wir die Ursache davon nicht in einer Zunahme der diabetischen Erbanlagen, sondern in veränderten Ernährungsbedingungen sehen müssen. Die Zunahme der Diabetiker muß sich natürlich auch in den einzelnen Sippen zeigen und bedingen, daß viele von den Eltern und Großeltern bei gleichen Krankheitsanlagen nicht wie die Kinder und Enkel Diabetiker sind. Jedenfalls spricht das häufige isolierte Vorkommen des Diabetes nicht gegen Dominanz der diabetischen Erbanlagen.

Wenn in gewissen Inzuchtgebieten Diabetes öfters bei Abkömmlingen aus blutsverwandten Ehen gefunden wurde, so würde das nur dann für Rezessivität sprechen, wenn in dem entsprechenden Gebiet das Vorkommen von blutsverwandten Ehen unter den Eltern der Diabetiker häufiger wäre als in der übrigen Bevölkerung, was mir nicht bewiesen zu sein scheint.

Im übrigen halte ich es für möglich, ja sogar wahrscheinlich, daß es auch rezessive Erbanlagen für Diabetes gibt, wie in einigen von Hanhart beschriebenen Sippen.

Ich sprach vorhin von der Möglichkeit, daß neben einem Hauptgen auch Nebengene für die Entstehung von Diabetes von Bedeutung seien. Ich schließe das daraus,

daß Korrelationen zwischen Diabetes und anderen Anomalien bestehen, z. B. zwischen jugendlichem Diabetes und asthenischem, zwischen Altersdiabetes und sthenischem Körperbau, zwischen Diabetes und Fettsucht, Arteriosklerose und gewissen zum Formenkreis des Arthritismus gehörigen Anomalien.

Ich stelle mir die Erbbedingtheit des Diabetes für die Mehrzahl der Fälle folgendermaßen vor: Eine erbliche Grundlage hat der Diabetes so gut wie in allen Fällen. Wie manche andere Krankheitsanlage, so hat auch die diabetische in den verschiedenen Sippen oft eine verschiedene Durchschlagskraft. Sippen mit besonders stark durchschlagender Anlage zeigen einfache Dominanz. In anderen Sippen genügt die Hauptanlage nicht zur Erzeugung der Krankheit; es müssen Nebenanlagen dazu kommen. Hauptanlage und Nebenanlagen werden meistens schon heterozygotisch wirksam sein, so daß die Krankheit als dominant angesprochen werden kann. Als Nebengene sind Anlagen zu Fettsucht und zu gewissen nicht pankreatogenen Störungen innersekretorischer Art, zur Hypertension, vielleicht auch zu bestimmten dem Formenkreis des Arthritismus zugehörigen Erscheinungsformen und, vor allem im jugendlichen Alter, zur Asthenie in Betracht zu ziehen. Äußere Schädigungen (überreichliche Ernährung, besonders bei mangelhafter Bewegung, gehäufte Schwangerschaften, Infektionen) können die Wirkung der Nebengene ersetzen oder verstärken und beim Vorhandensein der Hauptanlage zur Krankheit führen.

Die Ansicht, daß der Diabetes für gewöhnlich sich rezessiv vererbe, hat neuerdings vor allem Hanhart vertreten, die, daß Dominanz bei ihm viel häufiger sei, habe ich schon vor 12 Jahren in der 1. Auflage dieses Buches ausgesprochen. Auch von Verschuer hat sich neuerdings für sie eingesetzt.

Beim Diabetes ist von einer Reihe von Autoren das Vorkommen von Anteposition oder Antecipation behauptet worden. Man versteht darunter bekanntlich die Erscheinung, daß eine erbliche Krankheit in den späteren Generationen in jüngerem Alter auftritt. Man hat gemeint, daß es sich dabei nur um einen statistischen Trugschluß handele. In den jüngeren Generationen mit vorwiegend jugendlichen Personen erfasse man vor allem diejenigen, die jung erkrankten, in den älteren Generationen vor allem die im späteren Alter Erkrankten, während die im jugendlichen Alter Erkrankten dann oft bereits gestorben seien, ohne daß man genau wisse, welche Krankheit sie gehabt hätten.

Neben dieser „Pseudoanteposition" gibt es nun aber beim Diabetes auch sicher ein echte Anteposition. Sie hat ihre Ursache nicht in einer fortschreitenden Degeneration der Erbmasse, sondern in einer Veränderung der Umweltsbedingungen während des letzten Jahrhunderts (s. S. 223).

„Die Wandlung der Ernährung hat zu einer hormonalen Umstimmung geführt, die sich außer in beschleunigtem Wachstum in zunehmender Häufigkeit des Diabetes und in seinem Auftreten in früherem Alter, d. h. in Anteposition, äußert" (Widо Lenz).

Die Erforschung des Diabetes ergibt mit Sicherheit, daß neben den Kranken gesunde Anlageträger in nicht geringer Zahl vorhanden sein müssen. Es lag nahe zu untersuchen, ob sich diese an Veränderungen des Kohlehydratstoffwechsels erkennen ließen. Ich selbst habe vor einer Reihe von Jahren, in der Annahme, daß der Diabetes sich rezessiv vererbe, Blutzuckerkurven gesunder Eltern kranker Kinder nach Belastung mit Traubenzucker bestimmen lassen, in der Erwartung, daß die bei ihnen

anzunehmende heterozygote Anlage bestimmte Veränderungen der Kurve bedingen werde. Veröffentlicht sind die Untersuchungen nicht, da sie ein negatives Resultat ergaben. Ebensowenig bekam von Noorden mit Blutzuckeruntersuchungen nach Weißbrotbelastung ein positives Resultat.

Dieses negative Ergebnis konnte nicht überraschen. Die heterozygote Anlage einer rezessiven Krankheit ist zwar gelegentlich nachweisbar, muß es aber nicht sein. Im Wesen der rezessiven Anlage liegt ja, daß sie von der allelen dominanten bis zur Unkenntlichkeit überdeckt wird. Man wird von vornherein auch nicht erwarten dürfen, daß bei jedem Träger der Krankheitsanlage schon lange Zeit vor der Erkrankung, womöglich in kindlichem Alter Störungen des Kohlehydratstoffwechsels nachweisbar seien. Von den pathologisch-anatomischen Veränderungen, auf die wir z. B. einen Altersdiabetes zurückführen, ist im kindlichen und mittleren Alter ja auch noch nichts erkennbar. Weitere Versuche mußten trotz solcher Überlegungen gemacht werden und wurden gemacht.

Sehestedt, Flamm und Schlesinger, Jonas fanden nach Traubenzuckerbelastung in der Verwandtschaft der Diabetiker nicht selten erhöhte und verbreiterte Blutzuckerkurven. Philipp Lünsmann sah sie viel seltener, wobei Erhöhungen in der Regel nur bei einem Elter auftraten, so daß der Autor sich mit Recht gegen die Annahme eines rezessiven Erbganges wendet und den dominanten für wahrscheinlicher hält.

Ausgedehnte Untersuchungen über den Blutzuckerspiegel nach Belastung mit Traubenzucker in den Verwandtschaften von Diabetikern haben neuerdings Greiff und Pannhorst gemacht unter Anwendung der originalen oder modifizierten Traugott-Staubschen Methode. Auf einige der von ihnen erhaltenen Resultate sei kurz eingegangen. Greiff fand unter 236 wahllos herausgegriffenen Personen bei 17 % Veränderungen der Blutzuckerkurve, die sie als Träger der diabetischen Anlage kennzeichne. Pannhorst, der in verdienstvoller Arbeit festgestellt hat, daß auf der Insel Rügen eine Diabetesmorbidität von 2,5 ‰ vorhanden ist (die der im übrigen Deutschland entspricht) und daß der Anteil der Jugendlichen mit 3,7 % und der der „heredofamiliären" mit nur 4,5 % (gegenüber 28 % im Reichsdurchschnitt) auffallend gering ist, fand unter 155 Verwandten von 42 Diabetikerprobanden nur 29,7 % mit normalem Verhalten der Blutzuckerkurve, 32,9 % mit einem „latenten Diabetes", 29,7 % mit „Latensverdacht" und 7,7 % mit einem abweichenden Befund, der nicht weiter bewertet wird. Dabei nahmen im Alter die positiven Befunde zu. Von 25 Verwandten, die älter als 40 Jahre waren, waren nur 3 (12 %) normal und 15 (60 %) „latente Diabetiker" und 7 (28 %) darauf verdächtig.

Das war wohlbemerkt in einer Bevölkerung, in der familiäres Vorkommen des Diabetes ausgesprochen selten ist.

Die Resultate sind erstaunlich, aber mir erscheint der Beweis, daß die „Träger der diabetischen Anlage" oder die „latenten Diabetiker" wirklich solche sind, nicht erbracht.

Man hat eine „Normalkurve" konstruiert und sieht alle diejenigen, die höhere Blutzuckerwerte haben, als dieser Kurve entspricht, als latente Diabetiker an.

Aber sind die Schwierigkeiten bedacht, die der Aufstellung solcher Normalkurven entgegenstehen? Und sind Blutzuckerkurven, die höhere Werte als die Normalkurven zeigen, ein Beweis für das Bestehen einer diabetischen Anlage? Kann nicht auch ohne eine solche Anlage ein verändertes Spiel des vegetativ hormonalen Regulierungsmechanismus Blutzuckererhöhungen machen?

In zukünftigen Arbeiten sollten über die Untersuchten (ihr Alter, Geschlecht, Ernährungs- und Kräftezustand, psychisches Verhalten und ihre Beeinflussung durch äußere Einflüsse) die nötigen Mitteilungen gemacht und die Kurven selbst beschrieben werden, damit erkannt werden kann, worin sie von der Norm abweichen.

Schrifttum: Then Berg, Hildegard: Arch. f. Rassen- u. Ges. Biol. Bd. XXXII, 289, 1938.
Cammidge: Lancet. 1934, Nr. 6.
Finke: Z. f. klin. Med. Bd. 114, S. 713, 1930.
Gietzelt: zit. bei Hanhart.
Grafe: Bergmann u. Stähelin, Handb. d. I. Med. 3. Aufl., Bd. VI, 2, 483, 1944.
Greiff: Diabetesprobleme. Leipzig, Johann Ambrosius Barth 1940.
Grote: Med. Klin. 1934, Nr. 6.
Hanhart: Erbarzt. 1939, S. 5.
Hanhart: Handb. d. Erbbiol. d. Menschen. Bd. IV, 2, S. 713.
Joslin: The treatment of diabetes mellitus. 1935.
Katsch: Arch. Verd. Krh. 43. 1928.
Lemser: Arch. f. Rassen- u. Ges. Biol. Bd. 32 481. 1938. Bd. 33 193. 1939.
Der Erbarzt. 1938. S. 33.
Münch. med. Wo. 1938, S. 1811.
Widо Lenz: Der Erbarzt. Bd. 12. 72. 1944.
Z. f. menschl. Vererb.- u. Konst. Lehre. Bd. 27. 543.
Möller: Inaug. Dissert. Hamburg 1938.
Müller: Inaug. Dissert. Berlin 1934.
von Noorden und Isaac: Die Zuckerkrankheit. Berlin 1927, S. 79.
Pannhorst: Z. f. menschl. Vererb.- u. Konst. Lehre. Bd. 25, S. 461, 1942.
D. med. Wo. 1934 S. 1950.
Seckel: Z. f. klin. Med. Bd. 102, S. 165, 1926.
Singer: Z. f. klin. Med. 114, S. 794, 1930.
Steiner: Kongreßverhandlung 1935.
D. Arch. f. klin. Med. 178. S. 407, 1936.
D. Arch. f. klin. Med. 182. 231. 1938.
Terbrüggen: Klin. Wo. 1937. 161.
Umber: D. med. Wo. 1932. Nr. 7 u. 8.
V. Verschuer: Der Erbarzt. Bd. 10, 67. 1942.
Weitz: Die med. Welt. 1941, S. 1249.
Die med. Welt. 1941. S. 1225.

Diabetes innocens (renaler Diabetes)

Der Diabetes innocens, eine seltene Erkrankung, wird von den meisten Autoren von dem Pankreasdiabetes scharf getrennt. In den charakteristischen Fällen ist er gekennzeichnet durch geringe Zuckermengen im Urin, die durch verminderte oder vermehrte Kohlehydratzufuhr nur wenig beeinflußt werden, durch normalen oder erniedrigten Nüchternblutzucker, durch normale Blutzuckerkurve bei Belastung mit Traubenzucker, durch refraktäres Verhalten gegenüber Insulin, durch Fehlen von Beschwerden, wie sie für den Diabetes charakteristisch sind, durch Auftreten im jugendlichen Alter und durch gutartigen Verlauf.

Die meisten Autoren sind der Meinung, daß eine Senkung der Nierenschwelle gegenüber dem Blutzucker die Zuckerausscheidung bedinge, wie sie experimentell durch Zufuhr von Phloridzin erzeugt wird (renaler Diabetes). Andere nehmen an, daß bei diesen Fällen eine Übererregbarkeit des Nervensystems, speziell des Sympathikus, und Störungen nicht des Inselapparates, sondern anderer innersekretorischer Drüsen vorläge, wobei vor allem außer an die Nebenniere, an die Hypophyse, Schild- und Keimdrüse gedacht wird (s. Rosenberg).

Einige Autoren wenden sich gegen eine Trennung der beiden Diabetesformen, weil ein anfänglich als innocens oder renal angesehener Diabetes nicht selten in einen gewöhnlichen übergehe und weil in den gleichen Familien gelegentlich beide Diabetesformen nebeneinander vorkämen. Wenn auch zuzugeben ist, daß die Trennung beider Formen in manchen Einzelfällen unmöglich ist, so scheint mir diese Stellungnahme doch nicht gerechtfertigt.

Der Diabetes innocens wird im Gegensatz zum Diabetes mellitus in der Regel familiär gehäuft beobachtet. Er vererbt sich gewöhnlich dominant (Fälle von Bönninger, Salomon, Jarlöv, Cammidge, Graham, Lablé, Umber und Rosenberg, Hjärne, Bowcock, Weber).

Die Abb. 56 gibt eine von Brugsch und Dresel veröffentlichte Sippentafel

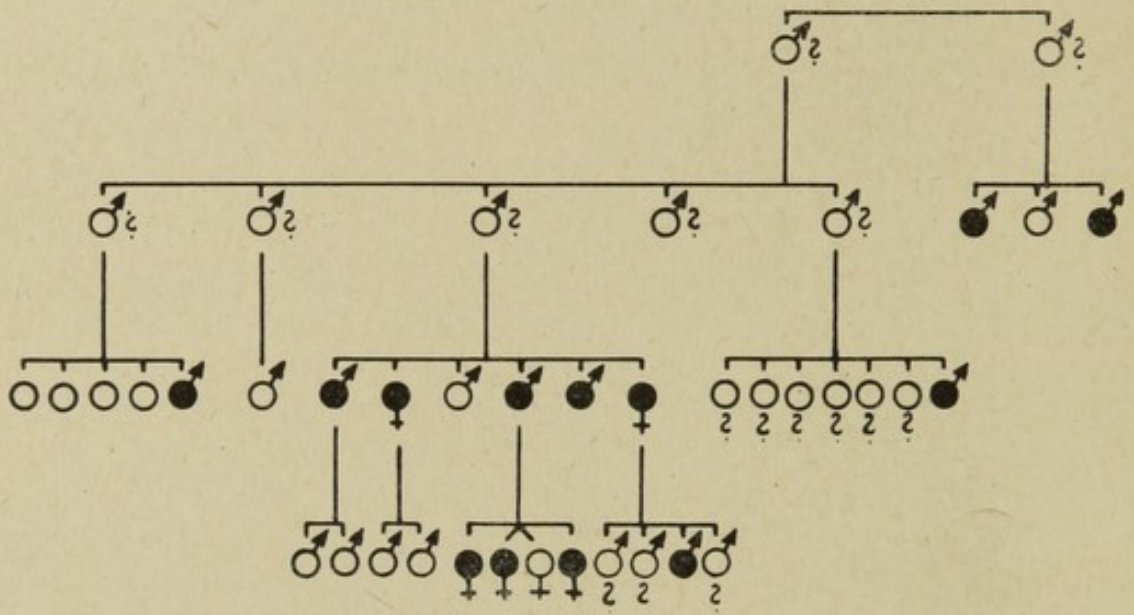


Abb. 56: Renaler Diabetes (nach Brugsch und Dresel)

in gekürzter Form wieder. Einen Stammbaum, in dem neben renalem Diabetes schwerer Diabetes mellitus vorkommt, zeigt Abb. 57. Fälle, in denen in einer Familie beide Diabetesformen nebeneinander beobachtet wurden, sind von Johnson, Hatlehol, Constam, Holst veröffentlicht. Von Mentzingen beobachtete die Erkrankung bei weiblichen zweieiigen Zwillingen und deren Vater.

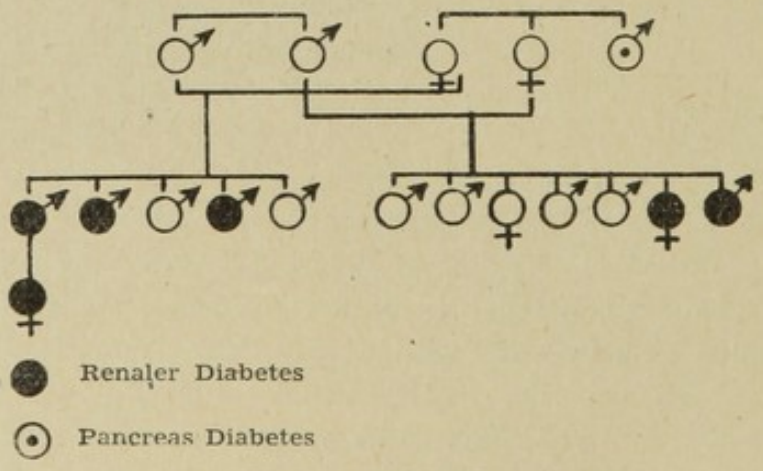


Abb. 57: (nach Salomon)

Dieser war ein häufig versagender Neurastheniker, die Zwillinge hatten außer dem renalen Diabetes eine Schizophrenie, an der auch eine diabetesfreie Schwester litt. Ein lebender Bruder zeigte leichte psychische Abweichungen, die Mutter hatte eine hysterische Lähmung durchgemacht.

Nervöse Störungen bei den Erkrankten und in ihren Familien sind auch in anderen Sippen beobachtet worden. Falta sah unter 45 Kranken 10 Nervöse, Salomon unter 13 sieben.

Vielleicht läßt sich diese Tatsache mit der vorn erwähnten Ansicht der Bedeutung von Innervationsstörungen für die Entstehung des renalen Diabetes in Einklang bringen.

Schrifttum: Boenninger: Kongr. Verh. f. inn. Med. Wiesbaden 1913. S. 178.
Bowcock: Ann. int. med. 2. 923.
Brugsch u. Dresel: Med. Klin. 1919. S. 972.
Hanhart: Handb. d. Erbpath. Bd. IV 2, S. 708 (dort weitere Literatur).
von Mentzingen: Z. f. menschl. Vererb. u. Konst. Lehre. Bd. 19, 166.
Rosenberg: Hirschs Handbuch d. inn. Sekretion. Bd. III 2, S. 1590. Leizig 1933.
Salomon: Dtsch. med. Wo. 1914. S. 217.
Umber u. Rosenberg: Z. f. klin. Med. 100, 655. 1924.
Weber: Lancet 1931. 2. 71.

Pentosurie

Zur Ausscheidung von Pentosen im Harn kommt es in seltenen Fällen bei Alkoholikern, Morphinisten und Cocainisten (symptomatische Pentosurie). Daneben gibt es eine essentielle Pentosurie als harmlose, wahrscheinlich angeborene Anomalie, die mit der eigentlichen Zuckerkrankheit nichts zu tun hat.

Schon bald nach ihrer Entdeckung im Jahre 1892 wurde ihr familiäres Vorkommen bekannt. Af Klercker stellte 1904 37 Fälle aus der Weltliteratur zusammen, darunter 9 familiäre.

Von 140 später gesammelten Fällen war bei 75 angegeben, daß es sich um Juden handelte. Bei den übrigen fehlen die Angaben (s. Margolis, sowie Lasker und Enklewitz). Anhaltspunkte für die Mitwirkung äußerer Einflüsse bei der Entstehung der Krankheit gibt es nicht.

Die Eltern der Befallenen waren in der Regel gesund, und das Verhältnis von Kranken zu Gesunden in den befallenen Geschwisterschaften betrug nach Hanhart etwa 1:3.

Die Abweichung dürfte dem einfach rezessiven Erbgang folgen.

Schrifttum: Enklewitz u. Lasker: American. I. med. Sci. 184. 539. 1933.
Hanhart: Handbuch d. Erb. Biol. Bd. IV 2, S. 770.
Af Klercker: Studien über die Pentosurie, Stockholm 1904.
Margolis: Americ. I. med. Sc. 177. 348. 1929.

Spontanhypoglykämie

Die Symptome der Hypoglykämie, der Erniedrigung des Blutzuckers, bestehen in Hunger und Schwächegefühl, in Schweißausbruch, Schwindelanfällen, Bewußtseinstrübung, in schwereren Fällen in Bewußtlosigkeit und Krämpfen. Die Kenntnis des Krankheitsbildes ist im wesentlichen der Einführung der Insulinbehandlung zu verdanken.

Hypoglykämie kann auch unabhängig von medikamentöser Insulinzufuhr auftreten. Diesen Spontanhypoglykämien liegt zuweilen ein Adenom der Inselzellen zugrunde, in anderen Fällen vermutlich eine rein funktionelle Störung, wobei nicht sowohl an eine primäre Überfunktion der Inselzellen als an abweichende Funktionen anderer auf den Zuckerspiegel einwirkender innersekretorischer Drüsen und an Abweichungen der Funktion der vegetativen Nerven gedacht wird.

Zur Hypoglykämie kommt es bei den dazu neigenden Personen nach länger dauerndem Hunger, schwerer körperlicher Arbeit, nicht selten auch einige Stunden nach kohlehydratreicher Nahrung, wo schon normalerweise der unmittelbar nach der Mahlzeit erhöhte Blutzucker unter den Nüchternwert zu sinken pflegt.

Nach eigenen Beobachtungen scheint die Krankheit von erblichen Einflüssen abhängig zu sein:

1. Paula Gl., 20jährige Hausgehilfin, im 14. Lebensjahr 1. Anfall von plötzlich auftretender Mattigkeit mit starkem Zittern der Hände und Füße. Mußte sich damals hinlegen. Ähnlicher Anfall, von starkem Kopfweh gefolgt, mit 16 Jahren. Ein Jahr später beim 3. Anfall hatte sie Krämpfe und wurde bewußtlos. Der 4. Anfall war einen Tag vor der Krankenhausaufnahme. Sie hatte während des ganzen Tages gewaschen, ohne zu Mittag zu essen, und abends eine Suppe genommen. Sie nahm dann ein Bad, fühlte sich übel, döste ein, wurde von der Hausfrau geweckt, stand auf, fiel um und war kurze Zeit bewußtlos. Sie bekam Pfefferminztee, worauf sie erbrach, schlief die Nacht über schlecht, fühlte sich auch morgens noch sehr matt, erbrach das aus Kaffee, Brot und Ei bestehende Frühstück z. T. und wurde dann auf meine Abteilung im Cannstatter Krankenhaus eingewiesen.

Bei der Aufnahme gab die Patientin keine besonderen Beschwerden an. Es fand sich bei sonst normalen Organen eine Hyperacidität. Der Nüchternwert für freie Salzsäure betrug 83 und für Ges. Ac. 99. Nach Probetrunk waren die höchsten Werte für freie HCl 89 und für die Ges. Ac. 108. Die am 3. Tage vorgenommene Blutzuckerkurve ergab Nüchternwert von 115 mg%, ½ Std. nach 50 g Traubenzucker per os 133 mg%, nach 1 Std. 108 mg%, nach 2 Std. 76 mg%, nach 2½ Std. 54, nach 3 Std. 44, nach 3½ Std. 35 mg%, wobei starke Mattigkeit auftrat.

Von der 42jährigen Mutter erzählte die Patientin spontan, daß sie die gleichen Anfälle gehabt habe. Diese gab selbst folgendes an:

Wenn sie längere Zeit nichts esse, bekomme sie starke Kopfschmerzen, gelegentlich habe sie Anfälle von Heißhunger. Vor zirka zwei Jahren, als sie sehr sparen mußte und nur wenig zu essen hatte, habe sie öfter Anfälle gehabt. Einmal sei sie etwa 10 Minuten lang ohnmächtig gewesen und habe die Hände eingekrampft. Der Nüchternblutzucker betrug bei ihr 69 mg%, ½ Stunde nach 50 ccm Traubenzucker per os betrug der Blutzucker 130 mg%, nach 1 Std. 168, nach 2 Std. 130, nach 3 Std. 66, nach 3½ Std. 52 und nach 4 Stunden 61 mg%. Irgendwelche Symptome traten dabei nicht auf. Der niedrige Nüchternblutzucker und das starke Absinken des Blutzuckers nach Traubenzuckerbelastung machen es wahrscheinlich, daß die Anfälle wie bei der Tochter durch eine Hypoglykämie bedingt sind.

2. Karl E., Kaufmann, der seit 3 Jahren an Anfällen leidet und dessen Blutzucker 4 Stunden nach Einnahme von 100 g Traubenzucker auf 28 mg% absank, wobei ein ausgesprochener Schwächeanfall auftrat, gibt an, daß seine im 53. Lebensjahr an Unterleibserkrankung verstorbene Mutter schon als junge Frau ähnliche Zustände bekommen habe, vor allem bei längeren Märschen.

Eine 3. Beobachtung verdanke ich Herrn Prof. B e r g , Hamburg. Der Krankengeschichte der ihm unterstellten I. Med. Klinik, in der die Patientin vom 15. Mai bis 31. Oktober 1947 war, entnehme ich, daß die Patientin angab, mit 20 Jahren auf Basedow verdächtige Erscheinungen und mit 35 Jahren eine schwere mit Fieber einhergehende, fast zwei Jahre

andauernde, wohl auf Cholangitis zurückzuführende Gelbsucht gehabt zu haben. Eine Blutzuckeruntersuchung habe damals einen Nüchternwert von 150 mg% und nach Belastung (mit nicht angegebener Menge) von 340 mg% ergeben. Einige Zeit danach habe sie zum erstenmal anfallsweise Heißhunger mit Schwächegefühl, besonders nach sportlichen Anstrengungen bekommen. Im Mai 1942 traten zum erstenmal Anfälle von Zittern, Heißhunger, Schweißausbruch, Schwindel und Blässe auf, die durch Essen schnell coupiert wurden. Blutzuckeruntersuchung ergab 36 mg%. Ähnliche Werte wurden auch später gefunden. Befinden hat seitdem gewechselt. Im April 1947 trat die Patientin in meine Behandlung, die Beschwerden waren unverändert. Ein Zwillingsbruder, der mit 35 Jahren nach Darmoperation starb, soll die gleichen Erscheinungen geboten haben. Der 20jährige Sohn der Patientin bot nach Untersuchungen in der Bergschen Klinik nach Zuckerbelastung eine auffällig flache Kurve, sein Blutzucker sank auf 52 mg% ab.

Gemeinsam wirkende äußere Schädigungen können für das Auftreten solcher Spontanhypoglykämien bei mehreren Mitgliedern einer Familie kaum verantwortlich gemacht werden. Auch Meythaler und Ehrmann sehen ihre Ursache nicht in äußeren Einflüssen, sondern in der Konstitution, und bezeichnen sie deshalb als konstitutionell. Ich bin überzeugt, daß durch methodische Familienuntersuchungen ihre erbliche Bedingtheit öfter festgestellt werden könnte.

Schrifttum: Meythaler u. Ehrmann: Erg. d. inn. Med. u. Kinderhlkd. 1938, Bd. 54, S. 116.

Gicht

Es wird von allen Autoren anerkannt, daß bei der Entstehung der Gicht erbliche Anlagen eine wichtige Rolle spielen.

Scudamare hat bei 332 unter 552 Fällen, also in 60 %, familiäres Vorkommen gefunden. Dabei handelte es sich um Erkrankung des Vaters 181mal, der Mutter 59mal, der beiden Eltern 24mal, eines Großvaters 37mal, der beiden Großväter 3mal, einer Großmutter 3mal, eines Großvaters und einer Großmutter 1mal, eines Onkels 21mal, einer Tante 3mal.

Gairdner stellte unter 156 Fällen 134mal, also in 85,9 % das gleiche Leiden in der Familie fest. Braun will sogar bei allen seinen 65 Gichtfällen das Leiden in der Verwandtschaft gefunden haben. Patissier konnte unter 80 Fällen 34mal, d. h. in 42,5 %, Lecorché unter 110 Fällen, die zuverlässige Angaben machen könnten, bei 63, d. i. in 57,3 %, Bouchard bei 44 % familiäres Vorkommen nachweisen. Garrod ist der Meinung, der sich Minkowski anschließt, daß in mehr als der Hälfte der Fälle die Gicht erblich sei. Wenn Brugsch in seinen Fällen aus der Klinik nur bei 10 % seiner Fälle „Heredität" findet, so liegt das, wie er selbst bemerkt, daran, daß die Kranken einer Großstadt sehr häufig über ihre Verwandten keine genaueren Angaben machen können. In der Privatpraxis konnte er bei über 60 % Heredität feststellen.

Niedrige Werte, wie sie Williamson mit 12 % und Rachaminoff mit 10 % angeben, dürften einem ähnlichen Material entstammen, wie es Brugsch in seiner Klinik hatte.

Matthieu-Pierre Weil fanden unter 50 Fällen bei 22 (in 44 %) die Krankheit familiär gehäuft, dabei war in 14 Fällen der Vater des Probanden krank. Von den Geschwistern der Kranken waren nur 6 erkrankt, wobei aber die Kleinheit der von ihnen beschriebenen Familien berücksichtigt werden muß. (22 von den Probanden waren einzige Kinder.)

Bemerkenswert ist, daß die Krankheit bei Männern viel häufiger ist als bei Frauen. Patissier zählte unter 80 Gichtkranken 2, Dourand-Fardel unter 500 22,

Gudzent unter rund 200 2, Ebstein unter 194 12 weibliche. Demgegenüber sah allerdings Umber unter 110 Gichtkranken seiner Privatpraxis 48 weibliche, das sind 43,6 %.

Neben der Erblichkeit spielen ohne Zweifel äußere Einflüsse eine wesentliche Rolle. Völlerei im Essen und Trinken, speziell der reichliche Genuß von Fleisch und von schwerem Bier und Wein (weniger von Schnaps) und mangelnde Körperbewegung gelten als Ursachen der Krankheit. Das ist aus vielen Einzelerfahrungen und daraus zu schließen, daß die Krankheit unter den Privatpatienten häufiger vorkommt als unter den übrigen und daß sie in den Hungerjahren des Krieges und der Nachkriegszeit fast verschwunden war.

Gegen die ursächliche Rolle überreichlicher Ernährung könnte angeführt werden, daß es trotz der bis zum 1. Weltkrieg fast überall festzustellenden Besserung der Ernährung nicht zu einer Zunahme der Gichtfälle gekommen ist. Nun geht aber bessere Ernährung und Zunahme der Völlerei nicht Hand in Hand. Der von Bier und überreichlichem Essen aufgeschwemmte Student, der Kaufmann, der vor dem Börsenbesuch schon zum reichlichen Frühstück eine Flasche Rotspon trank, wie man sie um die Jahrhundertwende öfters sehen konnte, die damals üblichen Diners mit ihrer langen Speisefolge waren schon vor dem ersten Weltkrieg so gut wie verschwunden.

Als eine spezielle äußere Ursache muß noch die chronische Bleivergiftung angeführt werden.

Die Gicht ist (siehe die oben erwähnten Befunde) so häufig bei Eltern und Kindern gefunden worden, daß an dem Vorkommen einfach dominanten Erbgangs nicht gezweifelt werden kann.

Ich halte es für wahrscheinlich, daß der Gicht sogar stets eine dominante erbliche Anlage zugrunde liegt und daß die zahlreichen isolierten Fälle aus Familien stammen, in denen die Durchschlagskraft der Anlage so gering ist, daß starke äußere Schädigungen (übermäßiger Fleisch- und Alkoholgenuß) hinzukommen müssen, um die Krankheit zu erzeugen, Schädigungen, denen natürlich oft nur ein einziger in einer Familie ausgesetzt ist.

Je stärker die Durchschlagskraft der Anlage ist, um so stärker tritt die Mitwirkung äußerer Ursachen zurück, und wenn äußere Ursachen in den Hintergrund treten, so erkranken im wesentlichen die Träger einer stark durchschlagenden Anlage. Ich habe in der Notzeit des 1. Weltkrieges und der Nachkriegszeit einige Sippen mit klarer Dominanz und gleichmäßiger Verteilung der Kranken auf die Geschlechter beobachtet, während mir damals isolierte Fälle kaum zu Gesicht kamen.

Das häufigere Vorkommen der Gicht bei Männern ist nicht etwa durch rezessive geschlechtsgebundene Gene zu erklären, denn man kann immer wieder beobachten, daß sich die Krankheit vom Vater auf den Sohn vererbt. Es dürfte auch nur z. T. daran liegen, daß Frauen im Durchschnitt mäßiger leben als Männer und mehr daran, daß der Faktor des weiblichen Geschlechts auf die Entfaltung hindernd wirkt.

Seit langem ist bekannt, daß bei Gichtkranken und ihren nichtgichtigen Verwandten sich gewisse andere Krankheiten recht häufig finden, so Diabetes, Fettsucht, Gallen- und Nierensteine, rheumatische Krankheiten, Migräne, Heuschnupfen, Bronchialasthma, Quinckesches Oedem, Urticaria, Ekzeme u. a. Hautkrankheiten (s. unter Arthritismus auf S. 281). Auch Arteriosklerose und Hypertension müssen hier genannt werden.

Das gemeinsame Vorkommen von Gicht und Heuschnupfen zeigt die Abbildung 58, die dem Baur-Fischer-Lenz entnommen worden ist. Lenz bemerkt mit Recht dazu, es sei zu vermuten, daß von den jungen Leuten, die jetzt nur an Heuschnupfen leiden, später einige oder alle auch Gicht bekommen würden.

Einige dieser Krankheiten (Fettleibigkeit, Diabetes, Hypertension und Arteriosklerose) mögen ihre Ursachen in gemeinsamen äußeren Schädlichkeiten, üppiger Lebensweise und mangelhafter Körperbewegung haben. Die anderen gehören zu den allergischen, und es erhebt sich daher die Frage, welche Beziehung zwischen Gicht und Allergie besteht. Die Gicht gehört zu den Stoffwechselkrankheiten, und zwar handelt es sich bei ihr um eine Störung des Purinstoffwechsels, wobei eine Aufstapelung von Harnsäure in dem erkrankten Gewebe eine sehr wichtige Rolle spielt. Ob der Störung des Purinstoffwechsels nach Brugsch und Schittenhelm eine Fermentanomalie des Nukleinstoffwechsels, ob nach Thannhauser eine isolierte renale Störung der Harnsäureausscheidung, ob nach Gudzent eine Neigung be-

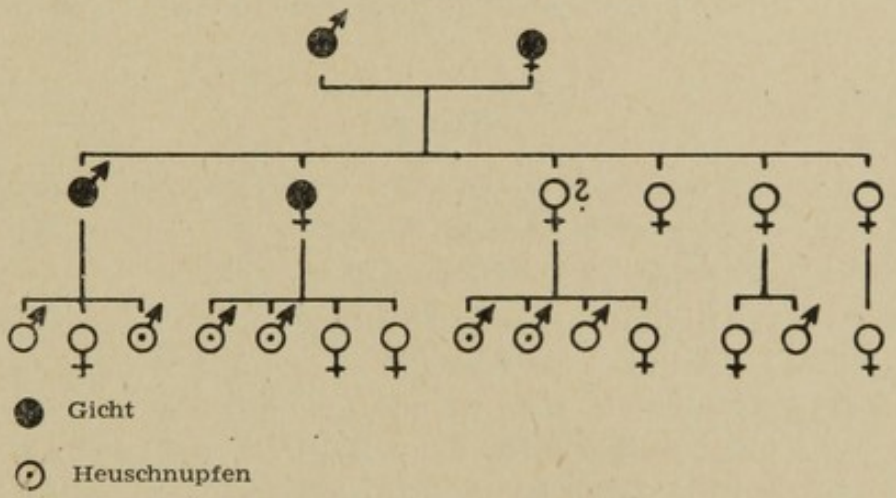


Abb. 58

stimmter Gewebe, die Harnsäure an sich zu reißen, zugrunde liegt, als eine eigentlich allergische Krankheit wird man von vornherein diese Stoffwechselkrankheit nicht ansprechen wollen.

Nach ihren klinischen Erscheinungen könnte die chronische Gicht ebensogut allergisch sein, wie gewisse Formen des chronischen Gelenkrheumatismus, mit dem sie recht große Ähnlichkeit zeigen kann. Noch mehr gilt das für den akuten Gichtanfall mit seinem plötzlichen stürmischen Auftreten, seiner Periodizität, seiner Neigung schnell zu verschwinden, ohne pathologische Veränderungen zu hinterlassen.

Für die allergische Natur der Gicht spricht aber mehr noch die bereits erwähnte Korrelation mit anderen allergischen Krankheiten bei den Kranken selbst und in ihren Familien und die in vielen Fällen zu machende Erfahrung, daß der Gichtanfall durch ganz bestimmte, offenbar als Allergene wirkende Nahrungs- oder Genußmittel ausgelöst wird. Das Allergen braucht dabei nicht besonders purinreich zu sein. Oft ist es in bestimmten Getränken, z. B. Wein und schweren Bieren enthalten, wobei es nicht im Alkohol zu suchen ist, sondern in gewissen zur Schönung benutzten Eiweißstoffen, in Hefeproteinen oder auch in spezifischen Bukett- oder Geschmacksstoffen.

Auch zwischen Infektrheuma, das ja häufig auf Endoallergene zurückgeführt werden muß, und Gicht bestehen Beziehungen. Gichtiker machen in ihrer Jugend nicht selten rheumatische Erkrankungen, oft auch typischen Gelenkrheumatismus durch.

So sind manche Autoren zu der Überzeugung gekommen, daß zwar die Vorbedingung für die Entstehung einer Gicht eine Störung des Purinstoffwechsels sei, daß aber in der Regel hierzu eine Allergie (mit oder ohne Infektrheumatismus) kommen müsse.

Schrifttum: Berger u. Hansen: Allergie. Leipzig, Thiemes Verlag, 1940.
Brugsch: Kraus-Brugsch, Spezielle Pathol. u. Ther., Bd. I.
Gudzent: Gicht und Rheumatismus, Berlin 1928 (dort zit. Rachaminoff, Williamson).
Hanhart: Handbuch d. Erbbiol. Bd. IV 2, S. 771.
Lenz: Baur-Fischer-Lenz, 3. Auflage, Bd. I, 396.
Matthieu-Pierre Weil: zit. bei Hanhart.
Minkowski: Die Gicht. Wien 1903 (dort zit. Bouchard, Braun, Dourand-Fardel, Gairdner, Garrod, Lecorché, Patissier, Scudamare).
Umber: Lehrb. d. Ernähr. u. Stoffwechselkr. Berlin und Wien 1909, S. 284 (dort zit. Ebstein).

Fettsucht

Wenn dem Körper mehr Nahrung zugeführt wird als seinem Energiebedarf entspricht, so kommt es zur Fettansammlung. Geschieht das längere Zeit hindurch, so tritt Fettleibigkeit auf, deren höhere Grade man als Fettsucht bezeichnet.

Bei vielen Menschen liegt der Fettsucht übermäßige Nahrungszufuhr und mangelnde Bewegung zugrunde. Man findet sie deswegen in manchen Berufen, bei Gastwirten, Schlächtern, Bäckern gehäuft und sieht sie nicht selten bei bequem und üppig lebenden älteren Frauen. Es fällt aber jedem kritischen Beobachter auf, daß nur ein Teil von denen, die nach den äußeren Bedingungen fettleibig werden könnten, fettleibig wird und daß andererseits viele fettleibig sind, bei denen von überreichlicher Ernährung und mangelnder Körperbewegung nicht geredet werden kann.

Es ist ferner allen Autoren, die der Ätiologie der Krankheit ihre Aufmerksamkeit zuwandten, aufgefallen, daß sich Fettleibigkeit in gewissen Familien häuft.

Brugsch z. B. gibt an, daß in den Krankengeschichten der II. Med. Klinik in Berlin in 40 % der Fälle von Fettsucht Heredität angegeben sei. Bouchard fand bei 46 % seiner fettleibigen Patienten das gleiche Leiden in der Ascendenz. Lichtwitz gibt an, daß 50 % aller Fettleibigen fettleibigen Familien entstammten, J. Bauer fand bei 90 % der Fettsüchtigen das gleiche Leiden in der Familie.

Die Verschiedenheit der Angaben über die Häufigkeit familiärer Belastung erklärt sich z. T. aus den Verschiedenheiten der Ernährungsverhältnisse.

Wenn die allgemeine Ernährungslage eine gute ist, so werden manche fettleibig, die, ohne die Anlage zu einer eigentlichen Fettsucht zu haben, nur eine verstärkte, aber nicht als krankhaft zu bezeichnende Neigung zu Fettansatz besitzen, und die Prozentzahl der isolierten Fälle wird groß sein. Ist die allgemeine Ernährungslage schlecht, so werden nur die Träger einer ausgesprochenen Anlage erkranken, und es wird viel familiär gehäufte und wenig isolierte Fälle geben.

An unserem Tübinger Material fand Liebendörfer in den Hungerjahren der Zeit nach dem 1. Weltkrieg bei 25 Fettsüchtigen in allen Fällen familiäre Belastung. Eine von ihm untersuchte Sippe gibt die Abb. 59 wieder. In diesem Fall und in den anderen von Liebendörfer beschriebenen lag dominanter Erbgang vor, wobei gelegentlich ein Überspringen vorkam (s. Abb. 59).

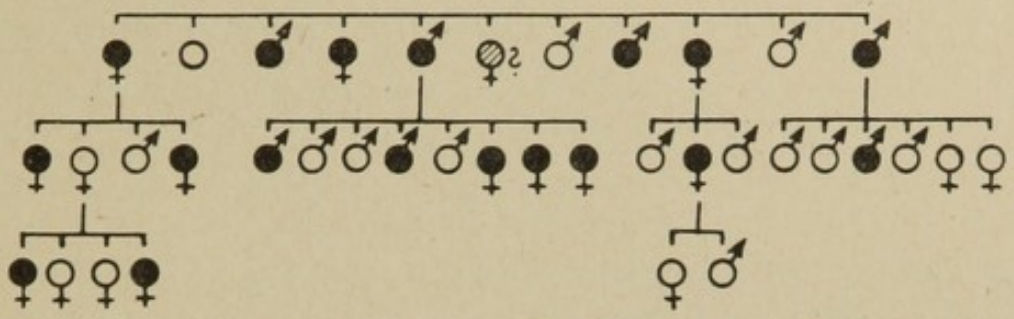


Abb. 59: Fettsucht (nach Liebendörfer)

Es wird allgemein angegeben, daß Fettsucht bei Frauen häufiger (etwa doppelt so häufig) als bei Männern sei. Liebendörfer fand in 6 von 26 Sippen ein deutliches Überwiegen des weiblichen Geschlechts. Wahrscheinlich ist das durch Besonderheiten innersekretorischer Art bedingt, die sich aus der beim Weibe anders verlaufenden Involution der Gonaden ergeben.

Daß auch der Grad der Fettleibigkeit und die Art der Fettverteilung weitgehend erblich bedingt sind, zeigt die Zwillingsforschung. Camerer und Schleicher haben aus unserem Cannstatter Material 3 Beispiele konkordanter Fettsucht bei weiblichen EZ mit sehr instruktiven Abbildungen veröffentlicht.

Obwohl bei einem 53jährigen weiblichen Paar eine Gewichtsdifferenz von 9,8 kg und bei einem anderen 55jährigen von 21,8 kg vorhanden war, bedingt die bei beiden Partnern gleiche Verteilung des Fettes eine solche Ähnlichkeit, daß an den veröffentlichten Photographien nur mit Mühe zu erkennen ist, wer von den EZ das höhere Gewicht hat (die Bilder sind auch im Handbuch der Erbbiologie, Bd. IV 2, S. 688—690, wiedergegeben).

Im übrigen ergibt sich für jeden, der Zwillingsforschung treibt, daß EZ sich in ihrem Ernährungszustand viel mehr gleichen als ZZ. Wenn die Gewichtsdifferenzen, abgesehen von den ersten Lebenswochen, bei EZ nach allen darüber vorliegenden Untersuchungen viel geringer sind als bei ZZ, so ist das weniger der größeren Ähnlichkeit des Körperbaus und der Körpergröße als der des Ernährungszustandes zuzuschreiben.

Von den vielen Autoren, die über das Körpergewicht von Zwillingen gearbeitet haben, erwähne ich nur Maria Schiller, die 214 im Schulalter befindliche Zwillinge (80 EZ, 82 ZZ und 52 PZ) untersucht hat.

Die durchschnittliche Gewichtsdifferenz betrug bei EZ 1,4 kg, bei ZZ (Knaben) 3,2 kg, bei ZZ (Mädchen) 3,3 kg, bei PZ 3,8 kg. Bei EZ war das Gewicht gleich in einem Sechstel der Fälle. In einem Viertel betrug die Differenz nicht mehr als ½ kg. Die größte Differenz war 5,5 kg. Bei ZZ (Knaben) war das Gewicht gleich in einem Zwanzigstel der Fälle, in einem Zehntel betrug die Differenz nicht mehr als ½ kg, die größte Differenz war 13 kg. Bei ZZ (Mädchen) war das Gewicht in keinem Fall gleich,

In einem Zehntel betrug die Differenz nicht mehr als ½ kg, die größte Differenz war 11,5 kg. Bei den P Z war das Gewicht gleich in einem Dreizehntel der Fälle, in einem Zehntel betrug die Differenz nicht mehr als ½ kg, die größte Differenz war 11 kg.

Schrifttum: Bauer: zit. Curtius u. Siebeck Erblehre u. Rassenhyg. Berlin 1935, S. 33.
Bouchard: zit. bei Brugsch.
Brugsch: Kraus u. Brugsch Spez. Pathologie u. Therapie. Bd. I, S. 316.
Camerer u. Schleicher: Z. f. menschl. Vererb.- u. Konst. Lehre, Bd. 19, S. 32.
Lichtwitz: Bergmann u. Stähelin. Handb. d. inn. Med. Berlin 1926. Bd. IV. 1, S. 908.
Liebendörfer: Arch. f. Rassen- u. Ges. Biol. Bd. 15, S. 18, 1923.
Schiller, Maria: Z. f. menschl. Vererb.- u. Konst. Lehre. Bd. 20, S. 284, 1936.

Adipositas dolorosa

Bei der Adipositas dolorosa, der Dercumschen Krankheit, handelt es sich um isolierte Fettablagerungen im Unterhautzellgewebe, die symmetrisch oder asymmetrisch auftreten können. Auch diffuse Fettansammlung kommt vor, wobei die Oberfläche eine höckerige Beschaffenheit zu haben pflegt. Besonders charakteristisch ist der Schmerz, der ein Spontanschmerz und vor allem ein Druckschmerz ist, und allgemeine Asthenie und Adynamie. Psychopathische Züge spielen dabei oft mit herein.

Nölle beobachtete die Krankheit bei Mutter und Schwester einer 37jährigen Probandin. Außerdem soll der Vater und der Bruder der Mutter, die nicht untersucht werden konnten, die Krankheit haben.

Nölle zitiert Hammond, der die Krankheit bei 2 Schwestern, und Abrahams, der sie bei Mutter und Tochter beobachtet habe.

Schrifttum: Nölle: Z. f. d. ges. Neur. u. Psych. Bd. 77, S. 233, 1922.

Magersucht

Die essentielle, nicht von Unterernährung oder auszehrenden Krankheiten abhängige Magerkeit kombiniert sich sehr häufig mit asthenischem Habitus. Man findet sie wie diesen nicht selten familiär gehäuft und dem dominanten Erbgang folgend (s. S. 60).

Camerer und Schleicher haben in ihrer im Abschnitt über Fettsucht zitierten Arbeit einen konkordanten Fall von Magersucht bei 45jährigen weiblichen E Z beschrieben und abgebildet.

Bei der Simmondschen Kachexie, die auf Hypophysenunterfunktion beruht, vor allem Frauen befällt und gewöhnlich mit sehr hochgradiger Magerkeit einhergeht, ist, soviel ich sehe, familiäre Häufung noch nicht beschrieben worden, obwohl man zum wenigsten bei der reparablen Form, die meist junge Mädchen befällt, an eine endogene (erbliche) Grundlage denken möchte.

Lipodystrophie

Die seltene Krankheit ist in den typischen Fällen gekennzeichnet durch Fettschwund im Gesicht und an den Armen und durch übermäßige Fettansammlung an den Glutäen und unteren Extremitäten. Sie kommt gewöhnlich isoliert vor. Van

Leeuwen hat sie einmal in einer aus Verwandtenehe stammenden, aus 4 Brüdern und 4 Schwestern bestehenden Geschwisterschaft bei 3 Geschwistern gesehen. Die Erkrankten waren außerdem debil, kleinwüchsig und hatten Otosklerose. In der Sippe litten noch mehrere Mitglieder der früheren Generation an Schwerhörigkeit, geistiger Zurückgebliebenheit, kleinem Körperbau und Magerkeit im Gesicht.

Schrifttum: van Leeuwen: Z. f. klin. Med. Bd. 123, S. 534.

Alkaptonurie

Bei der Alkaptonurie werden gewisse Aminosäuren, das Phenylalanin und das Thyrosin, nicht über die Homogentisinsäure hinaus abgebaut. Diese wird durch die Niere ausgeschieden und gibt dem Urin die Eigenschaft, bei längerem Stehen schwarz zu werden. Recht häufig kommt es durch Imprägnierung der Knorpel, Sehnen, Bänder und Gefäßintima mit der Homogentisinsäure zur schwarzbraunen Verfärbung dieser Gebilde. Man spricht dann von Ochronose, die an einer bläulich durch die Haut schimmernden Verfärbung der Ohr- und Nasenknorpel und an dunklen Skleren erkennbar ist. Die Pigmentablagerung in den Knorpel führt häufig zu einer fortschreitenden, deformierenden Osteoarthrose des Gelenks.

Die Genetik der Alkaptonurie ist von Hogben, Wowall und Zieve im Jahre 1931 unter Benutzung der gesamten Literatur erschöpfend bearbeitet worden.

Die Zahl der von ihnen herangezogenen Fälle betrug 151, von denen bei 5 das Geschlecht nicht angegeben war, 100 männlichen und 46 weiblichen Geschlechts waren. Bei 42 von ihnen enthielten die Krankengeschichten keine oder nur ganz vage Angaben über Eltern und Geschwister (was z. T. dadurch erklärt werden kann, daß manche Autoren sich nur für die Chemie der Homogentisinsäure interessierten). Die Zahl der Geschwisterschaften mit Alkaptonurie, bei denen einigermaßen genaue Angaben über Eltern und Geschwister vorhanden waren, betrug 45: In 20 Sippen kam die Krankheit 1mal, in 25 mehrmals vor, im wesentlichen bei Geschwistern. Wenn sie 3- oder 4mal vorkam, so war die Zahl der erkrankten Geschwister gewöhnlich groß. So sah Kirk zwar 3 Kranke unter 4 Geschwistern, aber Garrow 4 unter 14, Winternitz 3 unter 7, Kolaczek 3 unter 11, Katsch 4 unter 9, Lockwood 3 unter 7.

Auffällig häufig stammten die Kranken aus Verwandtenehen. 13 der 45 Geschwisterschaften stammten aus Ehen von Vettern und Basen 1. Grades. Einmal wurde über Verwandtschaft der Eltern ohne nähere Angabe berichtet, 20mal wurde angegeben, daß keine Verwandtschaft bestand, in den übrigen 12 Fällen fehlen entsprechende Angaben.

Hanhart bringt die Fälle von Hogben, Wowall und Zieven im Handbuch für Erbbiologie vom Jahre 1940 tabellarisch und fügt noch 6 nach 1930 beschriebene Sippen hinzu, in denen die Krankheit 3mal isoliert und 3mal bei je 2 Geschwistern vorkam. 1mal wurde angegeben, daß die Eltern Vetter und Base 2. Grades seien, 2mal daß sie nicht verwandt seien, 3mal war über eine Verwandtschaft nichts gesagt.

Das Verhältnis von befallenen zu nichtbefallenen Geschwistern betrug nach Hanhart in 40 zu einer solchen Zählung geeigneten Geschwisterschaften 72:211 (also 1:3).

Ein solches Verhältnis wäre aber nur zu erwarten, wenn die Geschwisterschaften, in denen nur gesunde Kinder geboren werden, mitgezählt werden könnten. Bei einfacher Rezessivität muß in den erfaßbaren Geschwisterschaften das Verhältnis von

Kranken zu Gesunden 1 : <3 sein, wobei die zweite Zahl um so kleiner sein muß, je geringer die durchschnittliche Kinderzahl in den befallenen Geschwisterschaften ist.

Nun ist aber die Zahl der Kranken weiblichen Geschlechts bei der Alkaptonurie aus Gründen, die nichts mit Rezessivität zu tun haben, kleiner als die der männlichen. Würden wir anstatt der tatsächlich angegebenen Krankenzahl die doppelte Zahl der Kranken männlichen Geschlechts einsetzen, so würde das Verhältnis der Kranken zu Gesunden bei etwa 1 : 2 liegen und damit so sein, wie es bei Rezessivität zu erwarten wäre. Rezessivität ist als sicher anzunehmen, was auch die Häufigkeit von Verwandtenehen unter den Eltern der Befallenen beweist.

In 5 Fällen wurde Vererbung von Elter auf Kind beobachtet. Osler sah die Krankheit bei 2 Brüdern und dem einen von 2 Söhnen des einen Bruders, Orsi bei einer Frau und deren Sohn und Tochter, Fromherz bei einer Frau, bei der die Anomalie allerdings nur vorübergehend nachgewiesen war, und bei 3 von ihren 9 Söhnen, während 3 Töchter gesund waren, Tönnissen bei einem Mann, einem seiner Söhne und seinen 3 Töchtern, während 4 andere Söhne gesund waren, Pieter bei zahlreichen Mitgliedern in 4 Generationen (s. Abb. 60).

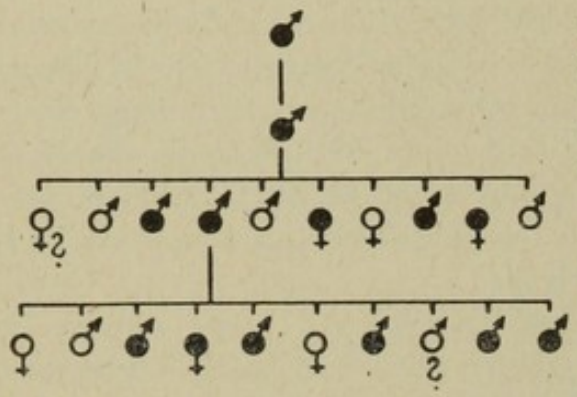


Abb. 60: Alkaptonurie (nach Pieter)

Bei einer Anomalie, die so selten ist wie die Alkaptonurie (nach Hogben, Wowall und Zieve kommt nur ein Alkaptonuriker auf wahrscheinlich mehr als 1 Million Menschen) macht jeder Fall von Vererbung von Elter auf Kind der Annahme rezessiven Erbgangs große Schwierigkeiten, vor allem wenn der erkrankte Elter keine Verwandtenehe eingegangen hat. Der Fall Pieter zeigt mit Sicherheit, daß bei der Alkaptonurie auch dominanter Erbgang vorkommt. Mit größter Wahrscheinlichkeit liegt auch in den vier anderen Sippen mit Vererbung von Elter auf Kind Dominanz vor.

Die Frage, wie das Überwiegen des männlichen Geschlechts zu erklären ist, ist nicht sicher zu beantworten. Das Vorkommen geschlechtsgebundenen rezessiven Erbgangs neben autosomalem rezessivem und dominantem ist unwahrscheinlich, weil die aus Verwandtenehen stammenden und daher als autosomal rezessiv anzusprechenden Kranken besonders häufig männlichen Geschlechts sind. Vielleicht wird die Alkaptonurie, die häufig eine harmlose Anomalie darstellt, bei Männern häufiger (z. B. anläßlich Musterung, Lebensversicherungsuntersuchungen usw.) festgestellt als bei Frauen. Möglicherweise kommt sie auch beim Mann häufiger vor, indem die Anlage nur bei ihm und nicht bei der Frau stets in Erscheinung tritt, d. h. daß eine relative Geschlechtsbegrenztheit angenommen werden müßte. Die soeben erwähnte Beobachtung von Fromherz, wonach die Mutter dreier kranker Knaben eine intermittierende Alkaptonurie, also eine abgeschwächte Form der Krankheit hatte, könnte dafür sprechen.

Schrifttum: Hanhart: Handb. d. Erbbiol. d. Menschen. Bd. IV. 2, S. 784.
Hogben, Wowall u. Zieve: Proceed. of the royal soc. of Edinburgh Session 1931—32, Bd. 3 Part. 3, S. 264 (dort Darstellung von 49 Stammbäumen).

Cystinurie

Bei der Cystinurie wird das Cystin, ein zu den Aminosäuren gehörender schwefelhaltiger Körper, nicht über Cystein und Taurin, zu den im Urin normalerweise vorkommenden Schwefelverbindungen abgebaut, sondern als solches ausgeschieden. Die Anomalie verläuft häufig symptomlos. Mitunter macht sie rheumatische Schmerzen, die vielleicht auf Cystinablagerungen in der Muskulatur zu beziehen sind, und Verdauungsstörungen. Klinische Bedeutung gewinnt sie vor allem durch Bildung von Nierensteinen bei einem beachtlichen Teil der Befallenen. In seltenen Fällen, bei starker Anreicherung des Cystins und seiner Infiltrierung in innere Organe, wird das klinische Bild durch Nierenveränderungen, Zwergwuchs und allgemeinen Marasmus beherrscht.

Man hat die Störung öfters bei mehreren Mitgliedern einer Familie gefunden, mehrmals wurde sie bei Geschwistern beobachtet (Marcell, Civile, Lenoir, Harnier, Ebstein, Pfeiffer, A. Müller). Auch ihr Vorkommen in mehreren Generationen ist beschrieben worden.

Abderhalden beschreibt einen von Kaufmann sezierten Fall eines mit 1¾ Jahren unter den Erscheinungen einer allmählichen Inanition verstorbenen Knaben, der eine massenhafte Infiltrierung der inneren Organe mit Cystin aufwies. Ein Bruder und eine Schwester waren unter denselben Krankheitserscheinungen gestorben. Bei 2 Brüdern, Vater und väterlichem Großvater war im Urin Cystin in vermehrter Menge nachweisbar, während die Mutter einen normalen Urinbefund hatte.

Zwei gleiche isolierte Fälle wurden von Lignac im Jahre 1924 und einer von Beumer und Wepler im Jahre 1937 beschrieben. Die letzteren Autoren machten vor allem auf das Vorhandensein einer interstitiellen Nephritis mit starkem Umbau des Nierenparenchyms bei ihrem Fall aufmerksam und sahen in der Cystininfiltration die Ursache der Nierenveränderung. Durch Verfütterung von Cystin und Cystein an Ratten konnten dann auch Beumer und Hückel schwere Parenchymschädigungen der Niere hervorrufen. Der in diesen Fällen beobachtete Zwergwuchs ist als renaler Zwergwuchs anzusprechen (s. S. 142).

Schon vorher hatten de Toni und Fanconi gleiche Fälle veröffentlicht, ohne daß aber erkannt worden war, daß eine Cystininfiltration vorlag.

Im Fall von de Toni und im Fall 2 von Fanconi waren die Eltern Geschwisterkinder, und auch in seinem dritten Fall (es handelte sich hier um die Erkrankung bei 2 von 5 Geschwistern) bestand wahrscheinlich entfernte Verwandtschaft der Eltern.

Vettern und Basen 1. Grades waren auch die Eltern eines von Schleicher und Ostertag beschriebenen, aus unserem Cannstatter Zwillingsmaterial stammenden 45-jährigen eineiigen Zwillingspaares. Der eine Partner hatte mit 38 Jahren, der andere mit 42 Jahren zuerst Steinbeschwerden bekommen. Beide hatten eine große Anzahl von Cystinsteinen entleert (bis an 100), bei beiden war Cystin reichlich im Urin nachweisbar.

Das Vorkommen von isolierten Fällen neben geschwisterlichen und die Häufigkeit der Verwandtenehen unter den Eltern der Kranken sprechen für Rezessivität. In einigen Fällen besteht sichere Dominanz.

Bei der schweren, im jugendlichen Alter zum Tode führenden Form der Cystindiathese handelt es sich um eine rezessive Krankheit (Fälle von de Toni und Fanconi). Im Fall Abderhalden wird man wegen der beim Vater und Großvater nachgewiesenen Cystinvermehrung im Urin an dominanten Erbgang denken müssen, doch wird man auch in diesem Fall vermuten dürfen, daß der Kranke die

Anlage homozygot hatte und die Heterozygotie aus unbekannten Gründen nur beim Vater und in dessen Familie, dagegen nicht bei der Mutter nachweisbar war.

Schrifttum: Abderhalden: Hoppe-Seyler Z. 38. 557.
Beumer u. Wepler: Klin. Wo. 1937 I.
Beumer u. Hückel: Klin. Wo. 1937. 78.
Ebstein: D. Arch. f. klin. Med. Bd. 25, 1879. S. 183.
Fanconi: D. med. Wo. 1936. 1196.
Lignac: D. Arch. f. klin. Med. 145. 139. 1924.
A. Müller: Wien. med. Wo. 1911, S. 2, 263 (dort ältere Literatur).
Pfeiffer: Zentr. Bl. f. Haut- u. Geschlechtsorgane. 1894.
Schleicher u. Ostertag: Erbarzt. 1935. 105.
de Toni: Acta paediatrica (Stockholm) 16. 479. 1933.

Calcariurie

(Phosphaturie)

Eine Trübung des frischgelassenen Urins, die auf der Anwesenheit von Phosphaten und Karbonaten der Erdalkalien beruht, bezeichnet man als Phosphaturie. Ihr liegt in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle keine vermehrte Ausscheidung der Phosphorsäure oder des Calciums und des Magnesiums zugrunde, sondern eine verringerte Acidität des Urins, die es zum Ausfallen der bei normaler Acidität gelösten Erdalkalisalze kommen läßt.

In seltenen Fällen ist die Anomalie die Folge einer vermehrten Ausscheidung von Kalk mit dem Harn (Calcariurie). Sie kommt vornehmlich bei jugendlichen, neuropathischen Personen vor und ist nur bei genauer quantitativer Analyse der Kalkausscheidung zu diagnostizieren.

Von Domarus beschrieb 17jährige, offenbar eineiige Zwillingsbrüder, bei denen vorübergehend und fast gleichzeitig Kalk und Phosphor in vermehrter Menge im Urin ausgeschieden wurde, während gleichzeitig die Kalkausscheidung durch den Darm verringert war.

Langstein hat „Phosphaturie" bei 2 Geschwistern und ihrer Mutter beschrieben. Da keine quantitativen Stoffwechseluntersuchungen gemacht worden sind, bleibt unentschieden, ob es sich um Calcariurie oder um die zu Anfang erwähnte Phosphaturie gehandelt hat.

Schrifttum: von Domarus: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 122. 117. 1917.
Langstein: zit. bei von Domarus.

Oxalurie

Über die Erblichkeit der Oxalurie als Stoffwechselstörung ist nichts Sicheres bekannt. Wir wissen nur einiges über die Erblichkeit der Oxalatsteine (s. S. 153), die auch ohne Störung des Oxalsäurestoffwechsels vorkommen.

Lipoidosen

Auf Störungen des Lipoidstoffwechsels beruhen eine Reihe von Krankheiten, bei denen eine Speicherung verschiedener Lipoide (Cerebroside, Phosphatide, Cholestearine) in den reticuloendothelialen Zellen verschiedener Organe vorliegt. Nur

bei einer von ihnen, der Niemann-Pickschen Krankheit, speichern auch die Muskelfasern des Herzens, die Ganglien- und Gliazellen des Zentralnervensystems und die Epithelien fast aller drüsigen Organe.

Gauchersche Krankheit

Die seltene, relativ häufig bei Ostjuden beobachtete Krankheit, der Speicherung von Cerebrosiden zugrunde liegt, ist charakterisiert durch starke Milz- und Lebervergrößerung, durch gelblich-bräunliche Verfärbung der Haut im Gesicht, am Hals und den Händen und durch Neigung zu Blutungen und Anaemie in späteren Stadien. Die Krankheit beginnt meistens in frühester Jugend und führt gewöhnlich nach mehreren Jahrzehnten zur Kachexie und zum Tod.

Gelegentlich kombiniert sie sich mit Knochenschmerzen, Spontanfrakturen, Wirbelbrüchen. In diesen Fällen hat das für die Krankheit charakteristische Gewebe seinen Sitz auch im Knochenmark und zerstört den Knochen (ossäre Form der Gaucherschen Krankheit).

Die Krankheit kommt bei Frauen etwa doppelt so häufig wie bei Männern vor. Sie ist öfter bei Geschwistern beobachtet worden.

Pick, der im Jahre 1926 eine tabellarische Zusammenstellung aller bis dahin veröffentlichten autoptisch gesicherten Fälle gebracht hat, fand unter 37 Fällen 11 mit Vorkommen der Krankheit bei mehreren Geschwistern (Fälle von Collier, von Bovaird, von Brill, Mandlebaum, Libmann, von Schlagenhaufer, von L. Pick, von Josselin de Jong und Siegenbeck van Heukelom, von Roth und Bernstein, von Erdmann und Moorhead, von Epstein und von Moschkowitz). Dabei handelte es sich im Fall Brill-Mandlebaum-Libmann um 4 unter 6 Geschwistern, bei Josselin de Jong und Siegenbeck van Heukelom um 3 unter 11 Geschwistern. Die späteren Beobachtungen zeigten ein ähnliches Verhältnis von isolierten zu familiären Fällen. Atkinson meinte 1938 allerdings, daß die Sippen mit familiärem und isoliertem Vorkommen gleich häufig seien.

Einige Male wurde die Krankheit in 2 Generationen beobachtet, einmal bei Vater auf Sohn (Rettig). Doch ist nach Eppinger die Diagnose hier unsicher.

In einer von Anderson beschriebenen Sippe, in der von 9 Geschwistern 2 sicher, 2 wahrscheinlich und einer möglicherweise erkrankt war, wurde angegeben, daß die väterliche Großmutter des Kranken und ihre beiden Schwestern einen starken Leib und eine auffällig gelbbraune Farbe der Haut gehabt hätten. Doch wird man nach diesen Angaben die Diagnose nicht für gesichert halten dürfen. Fleischhacker und Klima stellten die Erkrankung bei 2 Brüdern und einer Tante (Mutters Schwester) fest.

Die erhobenen Befunde sprechen für rezessiven Erbgang. Allerdings scheinen Verwandtenehen unter den Eltern der Erkrankten nicht gehäuft vorzukommen.

Eine Beobachtung von Pick zeigt, daß auch der Sitz der Krankheitsherde von der Erbmasse abhängig sein kann. Unter 5 Brüdern hatten 2 eine autoptisch gesicherte und 2 wahrscheinlich eine ossuäre Form der Gaucherschen Krankheit.

Niemann-Picksche Krankheit

Diese seltene Krankheit, bei der es durch Phosphatidspeicherung ebenfalls zu starker Milz- und Lebervergrößerung kommt, und die Haut nicht selten eine blaßbräunliche Färbung zeigt, pflegt sich bald nach der Geburt bemerklich zu machen und in den ersten Lebensjahren zum Tode zu führen.

Auch bei ihr ist Vorkommen bei mehreren Geschwistern beobachtet.

In einer tabellarischen Zusammenstellung bringt Pick in seiner erwähnten Arbeit aus dem Jahre 1926 die bis dahin bekannten Fälle. Es waren im ganzen 6, von denen bei zweien (Fällen von Knox, Wahl und Schmeisser, sowie Siegmund) die Krankheit bei je 2 Geschwistern beobachtet wurde. Zahlreiche neue Fälle sind hinzugekommen, und das Verhältnis von isolierten und familiären Fällen dürfte bei ihnen ungefähr das gleiche sein.

Wie Wagner ausdrücklich betont, stammen die Kranken nicht selten aus Verwandtenehen. Auch unter den neueren Fällen waren auffällig viele jüdischer Abstammung.

Von Freudenberg wurde das Vorkommen einer sehr ähnlichen Form der Erkrankung bei Zwillingen beschrieben, die mit großer Wahrscheinlichkeit eineiig waren. Die Krankheit vererbt sich wahrscheinlich rezessiv.

Die Niemann-Picksche Krankheit hat man gelegentlich mit der infantilen amaurotischen Idiotie kombiniert gefunden.

Bei der infantilen amaurotischen Idiotie werden die Kinder wenige Wochen nach der Geburt apathisch, können den Kopf nicht mehr halten, die Glieder nicht mehr bewegen. Ihre Sehfähigkeit nimmt sehr schnell ab, sie erblinden. Die normalen geistigen Funktionen erlöschen immer mehr. Der Tod pflegt im ersten oder zweiten Jahr einzutreten.

Zur Kombination der Niemann-Pickschen Krankheit und der infantilen amaurotischen Idiotie kommt es, wenn die Lipoideinlagerung außer in Milz, Leber und andere Organe auch in die Ganglienzellen des Gehirns stattfindet. Auch die infantile Form der amaurotischen Idiotie kommt fast nur bei Ostjuden vor und vererbt sich rezessiv, wie es übrigens auch die juvenile Form der amaurotischen Idiotie nach sehr eingehenden Untersuchungen Sjögrens in einer schwedischen Bauernbevölkerung tut. Unter den Eltern von 85 Probanden ließ sich in 25,4 % $\pm$ 5,7 % Blutsverwandtschaft feststellen

Schüller-Christian-Handsche Krankheit

Bei dieser Lipoidose wird vor allem Cholesterin in den retikulo-endothelialen Zellen des Knochenmarks, spez. der Schädelknochen, an umschriebenen Stellen eingelagert. Es kommt zur Bildung eines entzündlichen Granuloms und zur umschriebenen Zerstörung des Knochens, so daß röntgenologisch das Bild des Landkartenschädels entsteht. Häufig wirkt das „Lipoidgranulom" verdrängend auf die Umgebung und macht Exophthalmus und Diabetes insipidus.

Befallensein der Ober- und Unterkiefer führt zum Zahnausfall.

Die Krankheit wird am häufigsten im jugendlichen Alter vom 3. bis 5. Lebensjahr beobachtet und befällt nur ausnahmsweise Erwachsene. Unter 48 Fällen, die in der Literatur bis zum Jahre 1934 bekannt geworden waren, hatten nur 8 das 20. Lebensjahr überschritten. 36 waren männlichen und 12 weiblichen Geschlechts.

Auch andere Knochen, speziell Becken, Wirbel, Rippen, Oberschenkel und Tibia, und innere Organe, wie Leber und Milz, seltener Lungen, können erkranken.

Äußere Einflüsse, die für die Entstehung der Krankheit verantwortlich gemacht werden können, sind nicht bekannt. Um so bemerkenswerter ist, daß bisher auch keine Beweise für erbliche Bedingtheit existieren. So viel ich sehe, ist die Krankheit bisher nur sporadisch beobachtet worden.

Primär essentielle Xanthomatosen mit vorwiegend kutaner Lokalisation

Die hierher gehörenden Krankheiten sind in einer Reihe von Familien gehäuft gefunden worden.

Anna Fasel hat die bis zum Jahre 1924 darüber vorliegende 33 Sippen umfassende Literatur auf erbbiologisch wichtige Fragen bearbeitet. Viermal ließ sich die Krankheit durch 3, 5mal durch 2 Generationen hindurch nachweisen. In den verwertbaren Geschwisterschaften betrug das Verhältnis von Kranken zu Gesunden 53 : 58. In den 33 Familien kam 9mal ein Überspringen vor, wobei einmal 2 Generationen übersprungen wurden. Danach muß die Krankheit als unregelmäßig dominant angesprochen werden.

Bei Behafteten der gleichen Familie stimmt die Lokalisation meistens überein. Unter 33 Probanden befanden sich 15 mit Xanthelasmen (das sind kleine Xanthomgeschwülste an den Augenlidern). In ihren Familien kamen nur Xanthelasmen vor, die unter den Sekundärfällen der übrigen 18 Xanthome nur in 6 Sippen vereinzelt beobachtet wurden.

5 Probanden hatten die Xanthome am Körper mit Praedilectionsstellen am Ellenbogen, den Knien, den Händen, der Glutaealgegend. 3 von ihnen hatten Verwandte mit der gleichen Lokalisation, die in den übrigen 28 Xanthomsippen nur 1mal vorkam.

Von 5 Probanden mit Xanthomen am Körper ohne Lokalisation an den Praedilectionsstellen hatte ein jeder Verwandte mit der gleichen Lokalisation, die unter den Verwandten der übrigen 28 Sippen nur einmal vorkam.

Von 6 Probanden mit Sehnenxanthomen, die mit der Bürgerschen Lipoidgicht identisch sein dürften, hatten 5 Verwandte mit Sehnenxanthomen, die unter den Verwandten der übrigen 27 Probanden völlig fehlten.

Von später beschriebenen Fällen erwähne ich nur die von Horst veröffentlichten. Es handelte sich um 2 Brüder, die Vettern zweier kranker Schwestern waren, die Väter der Kinder waren Brüder und die Mütter Schwestern. Hier wird an rezessiven Erbgang gedacht werden müssen.

Zu den Lipoidosen der Haut rechnet Bürger auch die Psoriasis, die als Hautkrankheit hier nicht abgehandelt werden soll. Ohne Zweifel spricht bei ihrer Entstehung außer reichlichem Fettgenuß auch die Erblichkeit eine Rolle.

Primär essentielle Xanthomatosen mit vorwiegend visceraler Lokalisation

Unter den zu dieser Gruppe gehörenden Fällen scheint nur bei einigen mit Beteiligung des Endocards und der großen Gefäße bisher familiäre Häufung nachgewiesen zu sein.

Arning beschrieb im Jahre 1910 familiäres Vorkommen von Xanthomatosis in einer mecklenburgischen Familie. Mutter und 5 von 9 Geschwistern waren xanthomatös erkrankt. Von den erkrankten Kindern waren 3 im Alter von 16, 21 und 26 Jahren mitten aus voller Gesundheit heraus gestorben, davon 2 durch Herzschlag beim Tanzen. Eine 13jährige Tochter litt an einem organischen Herzfehler, ebenso eine 24jährige, die große Xanthomtumoren an den Ellbogen und Kniegelenken aufwies und an ihrem Herzfehler später starb. Arning führt die Herzerkrankungen auf Xanthombildungen in dem fibrösen Apparat der Herzklappenzipfel zurück.

Cranstone-Lowe hatte kurz vorher ebenfalls einen Fall von familiärer Xanthomatosis veröffentlicht, der plötzlich starb und bei dem sich bei der Sektion als Todesursache der Abriß xanthomatös entarteter Herzklappen feststellen ließ.

Auch bei einer von Hufschmidt und Neumann beschriebenen Xanthomfamilie ist der im 22. Jahr erfolgte plötzliche Tod eines Erkrankten nach der Ansicht der Autoren auf eine xanthomatöse Erkrankung der Herzklappen zu beziehen.

Schrifttum: Anderson: The journal of the american med. assoc. Bd. 101, 13.
Arning: zit. bei Bürger.
Atkinson: Brit. J. Childr. Dis. 35 I. 1938.
Bürger: Die Klinik der Lipoidosen. Neue deutsche Klinik, Bd. XII, 583, 1934.
Cranstone — Lowe: zit. bei Bürger.
Eppinger: Die hepato-lienalen Erkrankungen. Julius Springer, Berlin 1920.
A. Fasel: Arch. f. Rass.- u. Ges. biol. Bd. 16, 1924, S. 54.
Fleischhacker u. Klima: Münchn. med. Wo. 1936, II. 2051.
Freudenberg: Kli. Wo. 1937, S. 358.
Horst: zit. bei Schinz und Buschke.
Hufschmidt u. Neumann: zit. bei Schinz und Buschke.
L. Pick: Ergebn. d. inn. Med. u. Kindheilk. 29, 519, 1926.
Schinz u. Buschke: Krebs u. Vererbung. Leipzig, Thieme 1935.
Sjögren: Hereditas, Bd. 14, 1933.

Glykogen-Speicherkrankheit (von Gierkesche Krankheit)

Bei dieser seltenen Krankheit handelt es sich um eine Speicherung von Glykogen, vor allem in der Leber, aber auch in den Nieren, im Herzen, im Gehirn, in der quergestreiften Muskulatur, aber nie in der Milz. Es besteht dabei, da das Glykogen sich nicht, wie normalerweise in Traubenzucker zurückverwandelt, eine Erniedrigung des Blutzuckers, was hypoglykämische Zustände (kurzdauernde Bewußtseinsverluste, Anfälle von Heißhunger, „epileptische" Krämpfe) veranlaßt. Die Krankheit setzt bald nach der Geburt ein und führt häufig nach einigen Jahren zum Tod an interkurrenten Infektionen, doch erreichen auch einige Kranke das Erwachsenenalter und verlieren dann sogar gelegentlich ihre Krankheitssymptome.

Die Hauptcharakteristika sind sehr starke Lebervergrößerung ohne Milzvergrößerung und zurückbleibendes Wachstum (hepatischer Infantilismus). Auch zu Herzvergrößerungen kann es kommen. Den angeborenen „idiopathischen" Herzhypertrophien dürfte in vielen Fällen eine Glykogenspeicherkrankheit zugrunde liegen.

Die Krankheit ist meistens isoliert, aber auch bei mehreren Geschwistern beobachtet worden.

Unshelm beobachtete sie bei 2 Brüdern, Exchaquet bei 3 Geschwistern, darunter einem Zwillingspaar, Ellis und Thursfield bei 2 Schwestern, Ellis und Payne einmal bei 2, einmal bei 3 Geschwistern, Krakower bei 2 Schwestern, Bauza bei 2 Brüdern. Ich entnehme diese Angaben einer monographischen Darstellung von R. Wagner, der die Weltliteratur bis zum Jahre 1937 benutzt hat. Ich füge noch ein Geschwisterpaar von Pauli hinzu, bei dem von dem Autor eine diffuse Rhabdomyomatose des Herzens angenommen wurde.

Verwandtschaft bei den Eltern der Kranken wurde von van Creveld und von Unshelm beschrieben. Sie waren im ersten Fall Vettern und Basen 1. Grades, im zweiten Fall 2. Grades.

Die Krankheit vererbt sich wahrscheinlich rezessiv.

Schrifttum: van Creveld: zit. bei Unshelm.
Pauli: Monatsschrift. f. Kindheilk. 66. 1936. S. 22.
Unshelm: Dtsch. med. Wo. 1934 I. 633.
R. Wagner: Erg. d. inn. Med. u. Kindheilk. Bd. 57, 586, 1937.

X. RHEUMATISCHE KRANKHEITEN

Unter rheumatischen Krankheiten versteht man Krankheiten verschiedener Organe, speziell der Bewegungsorgane, welche mit rheumatischen im Körper „herumfließenden", d. h. bald hier, bald da lokalisierten Schmerzen einhergehen.

Die hauptsächlichsten rheumatischen Krankheiten sind:

1. der akute Gelenkrheumatismus und die akuten Rheumatoide bekannter Infektionen (Sepsis, Scharlach, Typhus, Grippe, Gonorrhoe, Lues usw.),
2. der chronische Gelenkrheumatismus, die schleichend beginnende primäre und die aus akutem Gelenkrheumatismus sich entwickelnde sekundäre Form und die Arthrosis degenerativa (früher meistens als Arthritis deformans bezeichnet), zu denen auch die chronischen Erkrankungen der Wirbelsäule (Arthrosis und Spondylarthritis ankylopoetica oder Bechterewsche Krankheit) zu zählen sind.
3. die echte Harnsäuregicht,
4. der Muskelrheumatismus und die Muskelentzündungen (Myalgien und Myositis),
5. die Neuralgien.

Von diesen Krankheiten ist die Harnsäuregicht bei den Stoffwechselkrankheiten abgehandelt.

Bei den übrigen ergeben sich gelegentlich differentialdiagnostische Schwierigkeiten in der Abgrenzung der chronisch entzündlichen Gelenkerkrankungen und der Arthrosen.

Die primäre Arthrose ist zunächst eine rein degenerative Erkrankung, aber eine entzündliche Komponente pflegt sehr oft hinzuzukommen. Die bei der Degeneration des Knorpels entstehenden Zerfallsprodukte können einen örtlichen Entzündungsreiz verursachen. Ein arthrotisches Gelenk kann einen locus minoris resistentiae bilden, an dem sich nach erfolgter Infektion ein entzündlich rheumatischer Prozeß lokalisiert. Endlich kann der Körper durch resorbierte Degenerationsprodukte des Knorpels gegen diese Produkte sensibilisiert werden, und daraus kann bei späteren Resorptionsschüben eine allergische Entzündung am Erkrankungsort resultieren (s. Bürger).

Außer der primären Arthrosis gibt es eine sekundäre. Bei allen Knorpelnekrose bedingenden Gelenkerkrankungen, die nicht zu einer Ankylose führen, kommt es häufig zu einer Arthrosis deformans, einerlei, ob eine Gelenkerkrankung nach Rheuma, eine Gelenkeiterung, eine Osteoarthrosis tuberculosa oder syphilitica, eine Scharlacharthritis oder eine chronische Polyarthritis vorausgegangen ist (s. Schinz-Baentz-Friedl, 4. Aufl. I. Bd. Leipzig 1939, S. 623).

Die röntgenologische und klinische Abtrennung der primären und sekundären Form ist häufig nicht möglich, wie auch die Differentialdiagnose der arthrotischen und chronisch-arthritischen Gelenkerkrankungen oft nicht zu stellen ist.

Munk, der auf diesem Gebiet eine besonders große Erfahrung hat, schreibt, daß für ihn in Anbetracht der jedenfalls klinischen Unmöglichkeit einer prinzipiellen

Unterscheidung der Arthritis deformans von anderen chronischen Gelenkerkrankungen lediglich auf Grund des Gelenkprozesses selbst, als Hauptcharakteristikum ihres Krankheitsbegriffes neben der geringen Neigung zu Progredienz und Ankylose das klinisch wahrnehmbare Auftreten des Prozesses an meist nur einem größeren Gelenk zu gelten habe.

Man wird erwarten müssen, daß primäre und sekundäre Osteoarthrosen sich genetisch verschieden verhalten. Eine aus einer Arthritis entstandene Osteoarthrose gehört genetisch zu den Arthritiden.

Polyarthritis acuta

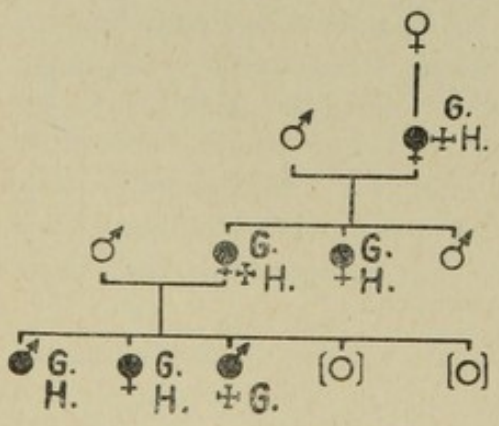
Es ist bereits Mitte des vorigen Jahrhunderts von englischen Autoren festgestellt worden, daß bei der Entstehung des akuten Gelenkrheumatismus erbliche Anlagen von Bedeutung sind.

Full fand, daß unter 246 Fällen von akutem Gelenkrheumatismus 71mal (d. i. in 28,8 %) eins der Eltern die gleiche Krankheit hatte. Dabei kam die Krankheit bei den Eltern um so häufiger vor, in je jüngerem Alter der Proband war. Das Verhältnis der mit Erkrankung eines Elter Belasteten zu den Unbelasteten betrug bei Kranken unter 15 Jahren 1 : 1,9, unter 20 Jahren 1 : 2,6, unter 30 Jahren 1 : 3,5, über 30 Jahren 1 : 6,6.

Ähnliche Werte fanden, wie bei Pribram zitiert ist, Syess (33,4 % seiner Kranken gaben Rheumatismus, 20 % akuten Gelenkrheumatismus bei den nächsten Verwandten an), Pye Smith (unter 400 Fällen familiäres Vorkommen bei 23%), das Comité der Clinical Society über Hyperpyrie (unter 1300 Fällen familiäres Vorkommen bei 27 %). Noch höhere Werte erhielt Cheadle (unter 32 Fällen der Privatpraxis gaben 25, d. i. 70 %, das Vorkommen von Gelenkrheumatismus bei Blutsverwandten an).

Cheadle führt eigene Erfahrungen und die anderer Autoren an, wonach bei Kindern, deren beide Eltern erkrankt waren, die Erkrankungshäufigkeit besonders groß war. Z. B. eine Beobachtung Hoodharts, nach der von 6 Kindern zweier an Gelenkrheumatismus erkrankten Eltern 5 an Gelenkrheumatismus und Herzfehler erkrankt waren.

Daß die Erkrankungshäufigkeit von Gelenkrheumatismus bei den Verwandten der Polyarthritiker größer ist als in der Durchschnittsbevölkerung, unter der in England im 19. Jahrhundert der Gelenkrheumatismus sehr verbreitet gewesen zu sein scheint, geht aus einer Untersuchungsreihe von Arch. Garrod und Hurst Cooke hervor. Von 500 Kranken, die nie an Rheumatismus gelitten hatten, gaben 105 (21 %) an, daß bei ihren Eltern und Geschwistern Gelenkrheumatismus vorhanden gewesen war, von 100 mit akutem Gelenkrheumatismus Behafteten dagegen 35 %.



G = Gelenkrheumatismus
H = Herzklappenfehler

Abb. 61: Gelenkrheumatismus und Herzfehler (nach Pribram)

Mehrere eindrucksvolle Sippentafeln mit gehäuftem Vorkommen von Gelenkrheumatismus und Herzfehlern sind bei Pribram veröffentlicht (s. Abb. 61).

Auch neuere Autoren konnten die Häufigkeit familiären Vorkommens bei akutem Gelenkrheumatismus bestätigen. Aus dem Jahre 1922 liegt eine ausgedehnte Studie von W. St. Lawrence vor. Unter 480 genau untersuchten Verwandten (Eltern und Geschwistern) von 100 jugendlichen Personen mit organischem Herzleiden fand sich überstandener akuter Gelenkrheumatismus bei 49. Das ist bei mehr als 10 %, welcher Prozentsatz den der Durchschnittsbevölkerung stark übersteigt. Dabei hatten 1mal 5 und 6mal 3 Mitglieder einer Familie Gelenkrheumatismus gehabt. Gleichzeitige,

auf gemeinsame Ansteckung hinweisende Erkrankung von 2 Mitgliedern einer Familie wurde dabei nur einmal beobachtet.

Familiäre Häufung der Krankheit beschrieben unter vielen anderen noch Wiesel, Hammerschlag, Zellner, Holsti und Rantasalo und vor allem Hangartner, auf dessen Arbeit ich nach Besprechung der Vererbung der Arthrosis degenerativa eingehen werde.

Hammerschlag fand unter 45 Fällen, daß in 50 % eine familiäre Belastung mit Sicherheit nachzuweisen war. In 29 % waren bei der Mutter, in 24 % bei den Geschwistern, in 4 % beim Vater und in 4 % in der sonstigen Ascendenz rheumatische Gelenk- oder Herzleiden oder eine Kombination von beidem vorhanden.

Irvine Jones fand bei 667 Familien in einem Drittel der Fälle mehrere Familienmitglieder erkrankt. Darunter waren 2 EZ mit konkordantem und 5 ZZ mit diskordantem Vorkommen der Krankheit. Allerdings erkrankten beide Male die EZ gleichzeitig, so daß man, da sie zusammen wohnten, eine gemeinsame Infektion annehmen muß.

Holsti und Rantasalo machten genaue Erhebungen, die 195 000 Personen in verschiedenen Teilen Finnlands erfaßten. 1702 (0,9 %) hatten ein Gelenkleiden, bei dem zwischen akutem und chronischem Gelenkrheumatismus unterschieden wurde, wie Abb. 62 zeigt. Bei beiden Formen war mehrmaliges Vorkommen der Krankheit in über der Hälfte der Fälle nachzuweisen, und zwar, wenn wir von den Probanden absehen, bei 2 und mehr Familienmitgliedern in 20 bis 25 % der Fälle.

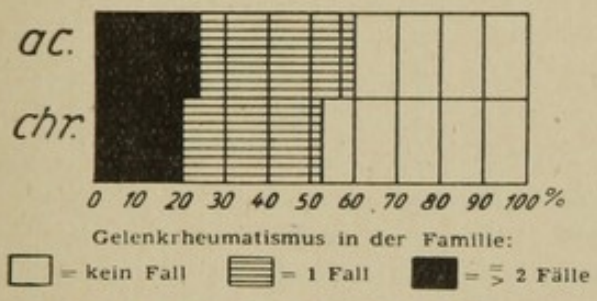


Abb. 62: Die heredito-familiären Verhältnisse (nach Holsti und Rantasalo)

Man hat für das gehäufte Vorkommen der Erkrankung gemeinsame Infektionen und die Infektion begünstigende gemeinsam wirkende äußere Schädigungen, z. B. gemeinsamen Aufenthalt in feuchten Wohnungen verantwortlich machen wollen (Lawrence u. a.). Doch spricht gegen die Bedeutung einer gemeinsamen Infektion die Seltenheit des gleichzeitigen Vorkommens der Erkrankung bei mehreren Mitgliedern einer Familie, und gegen die ausschlaggebende Bedeutung gemeinsamer äußerer Schädigungen vielfache Einzelerfahrungen. Pribram z. B. bemerkt zu seinen familiär gehäuften Fällen, daß die einzelnen Familienmitglieder keineswegs immer dieselben Häuser, ja keineswegs immer denselben Ort bewohnt hätten, so daß der Einfluß der Bodenverhältnisse dabei ausgeschaltet sei.

Auf der anderen Seite spielen bei der Entstehung des Gelenkrheumatismus ohne Zweifel auch äußere Einflüsse, speziell Abkühlung und Nässe eine große Rolle. Dafür spricht, daß die Erkrankungshäufigkeit in der kalten Jahreszeit besonders groß ist und daß die Krankheit in Gegenden mit kaltem Klima viel häufiger ist als in solchem mit warmem. Dietrich hat über eindrucksvolle entsprechende Erfahrungen in den Vereinigten Staaten kürzlich berichtet. Ich erwähne aus seiner Arbeit nur die Befunde von Paul und Dixon, wonach indianische Kinder, die in Reservationen untergebracht waren, bei den gleichen Lebensgewohnheiten im kalten Norden zu 4,5 %, im warmen Süden zu 0,5 % und dazwischen zu 1,9 % rheumatische Herzfehler hatten.

Wertvolle Ergebnisse hat die Zwillingsuntersuchung ergeben. Langbein veröffentlichte aus meiner Klinik konkordantes Vorkommen von Gelenkrheumatismus bei männlichen EZ, von denen der eine mit 15, der andere mit 25 Jahren erkrankte.

Wilson und Schweitzer und Irvine Jones sahen Konkordanz bei einem resp. zwei eineiigen Zwillingspaaren, wobei, wie bereits erwähnt, die Erkrankung bei den EZ von Irvine Jones gleichzeitig erfolgte. Edström sah ebenfalls Konkordanz bei einem eineiigen Zwillingspaar. Die Nachkommen des einen bekamen ebenfalls die Krankheit, die des anderen blieben frei.

An großem unausgelesenem Material haben an meiner Klinik Kaufmann und Scherer Untersuchungen gemacht, ferner liegen entsprechende Untersuchungen von Claussen und Steiner und endlich von Brandt und Weihe vor. Über die Ergebnisse siehe die folgende Tabelle.

Tabelle XXI

Autoren	Gesamtzahl der Paare	EZ	ZZ+PZ	EZ ++	EZ +−	ZZ+PZ ++	ZZ+PZ +−	Diskordanzhäufigkeit bei EZ	Diskordanzhäufigkeit bei ZZ+PZ	Disk.-Quot.
Kaufmann u. Scherer	72	27	45	5	22	1	44	81,5 %	97,8 %	1,2
Claussen und Steiner	38	26	12	7	19	0	12	73,1 %	100 %	1,37
Brandt und Weihe..	81	29	52	11	18	9	43	62 %	82,9 %	1,34

Die Diskordanz ist von allen Autoren bei den eineiigen Zwillingen beträchtlich kleiner gefunden als bei den zweieiigen. Die Unterschiede der Häufigkeit des konkordanten Vorkommens der Krankheit bei Brandt und Weihe einerseits und den anderen Autoren andererseits dürften sich dadurch erklären, daß Brandt und Weihe zu den konkordanten Fällen auch „schwach konkordante" rechnen, die die anderen Autoren zu den diskordanten gerechnet hätten.

Brandt und Weihe bringen in ihrer Arbeit auch eine Tabelle, in der die Erkrankung an Gelenkrheumatismus in Beziehung zur Umwelt zur Darstellung gebracht wird. Von 19 EZ hatten 7 (36,8 %) trotz Diskordanz der Umwelt Konkordanz des Gelenkrheumatismus, von 52 ZZ und PZ dagegen nur 6 (11,5 %). Umgekehrt zeigten bei gleicher Umwelt von 29 EZ nur 4 (13,8 %) Diskordanz, dagegen von 52 ZZ und PZ 15 (28,8 %).

Die Ergebnisse der Zwillingsuntersuchungen bestätigten also die der Familienforschung, wonach erblichen Einflüssen bei der Entstehung des akuten Gelenkrheumatismus eine nicht geringe Bedeutung zukommt.

Eine seltene Abart des Gelenkrheumatismus ist der Rheumatismus nodosus, bei dem es an verschiedenen Teilen des Körpers zur Bildung von Knötchen unter der Haut kommt. Eckstein hat diese Krankheit bei einem 17jährigen Jungen beobachtet, dessen mütterliche Urgroßmutter und deren Schwester sie ebenfalls hatten. Von der Urgroßmutter lag eine genügend genaue Schilderung des Krankheitsverlaufs und eine Photographie vor, so daß die Diagnose sichersteht. Bei beiden saßen die Knoten an der Stirn.

Chronischer Gelenkrheumatismus

Der chronische Gelenkrheumatismus entwickelt sich in vielen Fällen aus dem akuten (sekundär chronischer Gelenkrheumatismus). Von vornherein ist deshalb zu erwarten, daß auch bei ihm die Erblichkeit mitspielt. In der Tat sieht man, daß in nicht wenigen Sippentafeln mit gehäuftem akuten Gelenkrheumatismus Fälle aufgezeichnet sind, in denen der Gelenkrheumatismus chronisch geworden ist; und in

fast allen Arbeiten über die Vererbung des akuten Gelenkrheumatismus wird die Frage der Vererbung des chronischen Gelenkrheumatismus mitbehandelt.

Es sei noch einmal auf die Abbildung 61 der finnischen Autoren Holsti und Rantasalo hingewiesen, wonach die Erblichkeit bei der akuten und chronischen Form der Erkrankung von fast gleicher Bedeutung ist.

Kroner fand bei 50 hospitalisierten chronischen Gelenkserkrankungen 21mal, also in 42 % familiäres Vorkommen. Bei einer Gruppe, die Beziehungen zu endokrinen Störungen hatte, war der Prozentsatz der familiären Fälle höher als bei einer Gruppe, der solche Beziehungen fehlten (52 % gegenüber 31 %).

Ich erwähne zwei besonders bemerkenswerte Fälle aus seinem Material: Das eine Mal ließ sich das Leiden durch 4 Generationen nachweisen, wobei die Vererbung stets durch die Mutter erfolgte und in der jüngsten Generation ein kranker Sohn und eine kranke Tochter vorhanden waren. Im zweiten Fall handelte es sich um eine Patientin, deren beide Schwestern, Bruder und mütterliche Großmutter chronischen Gelenkrheumatismus haben, oder, wenn verstorben, gehabt hatten, und deren Tochter bereits 2mal an schwerem akutem Gelenkrheumatismus erkrankt war.

Genauere Nachforschungen über die Erblichkeit chronischer Gelenkerkrankungen machte M. Mayer, wobei er, wie jetzt üblich, zwischen dem sekundär chronischen, dem primär chronischen Gelenkrheumatismus und der degenerativen Arthrose unterschied. Er bringt Sippentafeln über 30 Fälle mit familiärer Häufung chronischer Gelenkleiden, die überwiegend chronische Polyarthritiden sind. In Familien mit degenerativer Arthrose kamen keine Polyarthritiden vor, dagegen fanden sich in mehreren Sippen neben Fällen von primär chronischer Polyarthritis auch Fälle von sekundär chronischer Polyarthritis, wobei die ersteren überwogen. So gibt er Krankengeschichten von einer aus 4 Schwestern und einem Bruder bestehenden Geschwisterschaft, in der alle Schwestern an primär chronischer und der Bruder an sekundär chronischer Polyarthritis litten.

Auch andere Autoren teilen das Zusammenvorkommen der beiden Formen des chronischen Gelenkrheumatismus in einer Familie mit.

Die Disposition für den primär chronischen Gelenkrheumatismus und den sekundär chronischen scheint danach auf ein und derselben erblichen Anlage zu beruhen.

Familiäre Häufung des primär chronischen Gelenkrheumatismus ist auch sonst beschrieben worden. Z. B. beobachtete Skala das Leiden in typischer Form bei 3 Geschwistern im Alter von 15, 10 und 5 Jahren, deren Eltern und 6 Geschwister gesund gewesen waren. In allen Fällen begann die Krankheit im Alter von 4 Jahren mit den gleichen Symptomen.

Eine Sonderform des chronischen Gelenkrheumatismus bildet die Spondylarthritis ankylopoetica oder die Bechterewsche Krankheit. Es erkranken vor allem die kleinen Gelenke der Wirbelsäule, auch die zwischen Wirbel und Rippen. Die Wirbelsäule pflegt dabei zu versteifen und die Ausdehnungsfähigkeit des Brustkorbs hochgradig herabgesetzt zu sein.

Bechterew fand im Jahre 1893 bei Mutter, Schwester und Tochter das gleiche Leiden und bei der Mutter eines anderen Patienten ein sehr ähnliches Krankheitsbild. Die später von ihm beschriebenen Fälle waren isoliert. P. Marie und Astie sahen die Krankheit bei Vater und Schwester eines Kranken, Magnus-Levy bei 2 Brüdern der Mutter eines Kranken. Geilinger beobachtete eine Familie, in der ein Bruder des Patienten und mütterlicherseits ein Onkel, eine Tante und die Großmutter befallen waren. In 5 weiteren Fällen war die Krankheit isoliert. Fischer und Vontz

sahen unter 100 im Landesbad Aachen behandelten Fällen nur einmal familiäres Auftreten bei 2 Brüdern und dem Sohne des einen. Auch beim Vater bestand wahrscheinlich das Leiden. Weil und Allolio fanden die Krankheit bei 2 Brüdern. Ehrlich, der 753 Akten von Bechterewkranken des Reichsversorgungswesens bearbeitete, fand einmal, daß die Krankheit bei 2 Zwillingsbrüdern gleichzeitig eingetreten war (denselben Fall haben Claussen und Kober ausführlich beschrieben).

Im ganzen kann man aus diesen der Arbeit von Claussen und Kober entnommenen Angaben schließen, daß familiäres Auftreten der Bechterewschen Krankheit vorkommt, aber ziemlich selten ist.

Claussen und Kober haben genaue Untersuchungen in den Sippen von 10 Probanden mit Bechterewscher Krankheit gemacht.

Sie fanden, daß in 6 Sippen weitere Bechterewfälle vorkamen, und zwar in 4 ein weiterer Fall, in einer 2, in einer 3 Fälle. Es handelte sich dabei 2mal um Geschwister des Probanden, 3mal um Geschwister eines Elters, 2mal um Großeltern, 1mal um einen Vetter, 1mal um einen Urgroßelter.

In der Sippe, in der im ganzen 3 Kranke vorhanden waren, waren Vater, Sohn und ein Brudersohn dieses Sohnes befallen; der Vater des kranken Enkels hatte rheumatische Beschwerden vor allem in den Muskeln gehabt, aber nichts wies dabei auf die Wirbelsäule hin.

In der Sippe mit 4 Kranken handelte es sich um Vater und 2 Söhne und einen Brudersohn dieser beiden. In einer Familie waren zwei männliche E.Z. erkrankt, der eine mit 36, der andere mit 30 Jahren.

In allen 10 untersuchten Sippen fanden sich außer den an Bechterewscher Krankheit Leidenden noch andere Rheumatiker.

Wenn nur jene Verwandten gezählt wurden, die über 20 Jahre alt waren und über die ein genügend sicheres Urteil möglich war, so fand sich Gelenkrheumatismus bei denen, die infolge Verwandtschaft die Hälfte der Erbsubstanz mit ihnen gemeinsam hatten, bei 10 von 44 (23 %), bei denen, deren Erbsubstanz infolge Verwandtschaft zu einem Viertel mit der ihrigen gemeinsam war, bei 5 von 27 (18,5 %).

In 2 Familien waren beide Eltern der Bechterewkranken Rheumatiker und in 6 Familien 1 Elter. Unter den Rheumatismen der Verwandten der Bechterewkranken waren die subakuten Verlaufsformen von Polyarthritis und Fälle von Arthritis weniger Gelenke mit Neigung zur Versteifung häufiger als die klassische akute und die chronisch-progressive Polyarthritis.

Den Befall der Wirbelsäule erklären Claussen und Kober mit einer besonderen erbkonstitutionellen Schwäche in der Abwehrleistung gegen den Infekt bei vorhandener rheumatischer Disposition. Sie lasse „in einem zu ausgedehnten pathergischen Reaktionen disponierenden Altersbereich unter dem Einfluß ungünstiger äußerer Umstände die Reaktion auf das große Gebiet der Bindegewebe des Rumpfskeletts übergreifen, das bei den Rheumatikern sonst gewissermaßen in der Etappe liegt".

Wir selbst beobachteten Diskordanz des Bechterew bei dem auf S. 79 erwähnten im Alter von 50 Jahren an Herzinfarkt verstorbenen männlichen E.Z.

Infolge der schweren Krankheitssymptome, die die Aufnahme einer genauen allgemeinen Anamnese nicht erlaubte, erfuhren wir bei Lebzeiten des Patienten nichts vom Bestehen der Erkrankung, und auch bei der Autopsie wurde eine Untersuchung der Gelenke nicht vorgenommen. Später hörten wir über den inzwischen Verstorbenen von den Verwandten folgendes: Im August 1918 geriet er verwundet in englische Gefangenschaft. Dort eiterte die Wunde lange. Noch während der Gefangenschaft Rückenschmerzen, die allmählich zunahmen und als deren Ursache einige Jahre später Bechterewsche Krankheit festgestellt wurde. Im Jahre 1924 und 1925 Kuren in Oeynhausen, Anfang 1942 im Kurhaus Prinzenbad Bad Aachen Burtscheid. Vorheriges vertrauensärztliches Gutachten und

Aachener Krankengeschichte lagen uns vor. Auch das (jetzt nicht mehr beizubringende) Röntgenbild habe die Diagnose bestätigt. Der Zwillingsbruder hat nach Erkundigung im Oktober 1945 nie Rückenschmerzen gehabt, und die bei ihm im Jahre 1942 vorgenommene allgemeine und röntgenologische Untersuchung ergab bei ihm keine Anzeichen eines Bechterew oder einer anderen rheumatischen Krankheit.

Auch bei der primär chronischen Polyarthritis anderer Gelenke zeigt ein von uns beobachteter Fall von Diskordanz bei EZ, daß äußere Einflüsse bei ihrer Entstehung von Bedeutung sind und nicht vernachlässigt werden dürfen.

Von 54jährigen weiblichen EZ ist die eine vor 5 Jahren, ein Jahr nach der Menopause, ohne Fieber schleichend mit Schmerzen in den Zehen, Füßen, Fingern und Händen erkrankt. Die Beschwerden haben immer mehr zugenommen. Seit mehreren Monaten ist sie bettlägerig und unfähig zu gehen. Sie zeigt schwere Veränderungen an allen Gelenken, auch röntgenologisch, an den kleinen mehr als an den großen. Die Wirbelsäule ist frei. Das Gebiß ist in sehr schlechtem Zustand (im Gegensatz zur Schwester) und bietet sicher die Möglichkeit zu Infektionen. Der Erfolg einer fast vierteljährigen Kur ist unbefriedigend. Auch bei der Entlassung kann die Patientin ohne Hilfe weder gehen noch stehen. Die Zwillingsschwester ist völlig gesund, sie hat ihre Periode erst im 52. Jahr verloren. Sie hat 5mal, die Kranke 8mal geboren. Das Gewicht der Kranken beträgt 60 kg, das der Gesunden 68 kg.

Einen ähnlichen Fall erwähnen Claussen und Steiner. Von 2 weiblichen EZ hatte die eine mit 61 Jahren gesunde Gelenke, die andere schwere Beschränkung der Beweglichkeit infolge chronischen Gelenkrheumatismus, der vor 36 Jahren subakut eingesetzt hatte.

Die Erblichkeit des Gelenkrheumatismus dürfte zum guten Teil ihre Ursache in der auf S. 35 erwähnten familiären Neigung zu Angina und der auf S. 36 erwähnten familiären Katarrhneigung haben, von denen feststeht, daß sie sehr häufig die Krankheit einleiten.

Auch die in der Mundhöhle und anderswo lokalisierten entzündlichen Herde, die so häufig die Ursache des Gelenkrheumatismus bilden, haben nicht selten eine erbliche Grundlage.

Auch die Zahnkaries, die ja für die Entstehung der Wurzelgranulome von Bedeutung ist, hängt von erblichen Anlagen ab. Äußere Einflüsse, speziell die Ernährung, spielen ebenfalls eine wichtige Rolle, denn ihnen vor allem muß die Zunahme der Karies in der gesamten zivilisierten Welt während des letzten Jahrhunderts zugeschrieben werden.

Auf das schwierige Problem, welcher Anteil der Anlage, welcher äußeren Einflüssen zukommt, kann hier nicht eingegangen werden. Doch darf ich kurz an unserem Hamburger Material vorgenommene Zwillingsuntersuchungen erwähnen.

Es stellte sich bald heraus, daß die Erkrankungshäufigkeit bei EZ und ZZ deshalb keine deutliche Differenz zeigte, weil nach Erreichung eines gewissen Alters bei beiden Gruppen wie bei fast allen Menschen hierzulande alle Molaren fast ausnahmslos krank waren, und es wurde deshalb nur auf das Vorkommen der Karies bei den anderen Zähnen geachtet. Zahnarzt Mett fand so bei 24 EZ 345 kariöse Zähne, darunter 113, d. s. 32,8 % ($\pm$ 7,5) diskordant und bei 16 ZZ 130 kariöse Zähne, darunter 80, d. s. 61,5 % ($\pm$ 13,2) diskordant. Zahnarzt Schmoldt bei 22 EZ 167 kariöse Zähne, darunter 61, d. s. 37,8 % ($\pm$ 11,4) diskordant und bei 18 ZZ 100 kariöse Zähne, von denen 72, d. s. 72 % ($\pm$ 13,5) diskordant waren. Unter Diskordanz ist Sitz an einander nicht entsprechenden Zähnen zu verstehen.

Die Zahlen beweisen Mitwirkung erblicher Faktoren bei der Entstehung der Karies.

Claussen hält nach seinen Untersuchungen rheumatischer Zwillinge und der Verwandten von Bechterewkranken eine Schwäche des mesenchymalen Systems und speziell des Bindegewebes für einen ätiologisch wichtigen Faktor bei der Entstehung des Gelenkrheumatismus. Unter allen rheumatischen Paarlingen hatten nur 1,25 % einen normalen Fuß, die anderen einen Knick-Flachfuß und die Hälfte ausgesprochenen Plattfuß. Die Platt- und Flachfüße waren nicht etwa eine Folge des Rheumatismus, da sie schon beim ersten Anfall vorhanden waren. Leistenbruch fand sich bei 14 % aller männlichen Zwillingspersonen. Hangarter beobachtete ähnliches (s. S. 263).

Von einigen Autoren wird dem Bestehen einer erblichen allergischen Diathese eine ursächliche Bedeutung bei der Entstehung der Krankheit zugesprochen. Der Arbeit von Hangarter ist folgendes über den von verschiedenen Autoren gefundenen Zusammenhang zwischen allergischer Bereitschaft und Rheumatismus zu entnehmen:

Stettner, der 50 an akutem Gelenkrheumatismus erkrankte Kinder untersuchte, fand Allergiebereitschaft im Sinne der exsudativen Diathese in 26 % der Fälle beim Kranken selbst oder nach anamnestischen Angaben bei Eltern oder Voreltern. In einzelnen Familien wurde das Vorkommen rheumatischer Erkrankungen neben allergischen Reaktionen u. a. von Hanhart, Gansslen, Ritter, Curtius und Claussen beschrieben.

In Hangarters Material zeigte ungefähr die Hälfte der Fälle allergische Krankheitszeichen. Auch bei den Verwandten der Rheumatiker waren sie viel häufiger als sonst im Durchschnitt und unter den näher Verwandten häufiger als unter den entfernter Verwandten.

Die Ansicht Hangarters über die Bedeutung der Allergie für Gelenkrheumatismus geht dahin, daß sich der hauptsächlichste Erbfaktor für Arthritis so stark auswirke, daß eine Einwirkung einer anderen Anlage, speziell der für Allergie zur Erklärung der Krankheitsentstehung nicht angenommen werden brauche, daß aber der Allergieanlage eine zusätzliche Beeinflussung des Krankheitsgeschehens nicht abgesprochen werden könne.

Wenn man von allergischen Familien ausgeht, ist nach meinen Erfahrungen eine besondere Häufung von rheumatischen Gelenkerkrankungen in ihnen nicht zu finden. Auch Hanhart gibt an, daß wenigstens chronische Arthritiden bei allergischen Krankheiten auffallend selten sind, und nach Veil gilt das besonders für Asthmatiker. Nach Hanharts Erfahrungen kommt bei Allergien nur der ohnehin stark verbreitete Muskelrheumatismus häufig vor, was ich bestätigen kann, und nicht selten die Polyarthritis acuta (was mit meinen Erfahrungen nicht übereinstimmt) und das Erythema nodosum.

Wenn die Franzosen unter den Begriff des Arthritismus vieles faßten, was wir später als allergisch erkannten, so waren es von den arthritischen Erkrankungen vermutlich im wesentlichen die damals offenbar viel häufigeren gichtischen, bei denen allergische Vorgänge eine große Rolle spielen (s. S. 239).

Die Annahme der Mitwirkung einer erblichen allergischen Diathese beim Gelenkrheumatismus darf, wie hier bemerkt sei, nicht deshalb erwartet werden, weil nach gut begründeter Ansicht bei der Entstehung des Gelenkrheumatismus allergische Vorgänge von großer Bedeutung sind.

Wie die Tuberkulose einen sensibilisierenden Faktor darstellt, der eine positive Pirquetsche Reaktion als allergisches Symptom erzeugt, ganz unabhängig davon, ob

eine allergische Anlage vorhanden ist oder nicht, so werden vermutlich alle im Körper erzeugten Allergene, die sogenannten Endoallergene (nur die kommen beim Gelenkrheumatismus in Frage), bei jedem Menschen eine Allergie hervorrufen können.

Die Träger der erblichen „allergischen Diathese" unterscheiden sich von den übrigen Menschen nach meiner Meinung nicht so sehr dadurch, daß ihre Gewebe leichter allergisierbar wären, als dadurch, daß ihre Haut oder ihre Schleimhäute die Allergene leichter in den Körper gelangen lassen (s. S. 289).

Neben der Neigung zur Arthritis überhaupt gibt es anscheinend auch eine erbliche Neigung bestimmter Gelenke zu rheumatischen Erkrankungen. Die Spondylitis ankylopoetica ist eine recht seltene Krankheit. Wenn sie in gewissen Familien öfter und bei EZ konkordant gefunden wurde, so muß dem wohl eine erbliche Anfälligkeit der kleinen Wirbelgelenke zugrunde liegen.

Die rheumatischen Gelenkerkrankungen kommen so häufig bei Elter und Kind vor, daß man nicht daran wird zweifeln dürfen, daß die Anlage dazu bereits heterozygotisch in Erscheinung tritt. Dominanten Erbgang nimmt auch Hangarter auf Grund seiner ausgedehnten Untersuchungen in Rheumatikerfamilien an.

Schrifttum: Brandt u. Weihe: Z. f. menschl. Konst.- u. Vererb. Lehre 23. H. 2. 1939. Bd. 27, S. 199, 1943.
Bürger: Hochrein. Rheumat. Erkr. Dresden u. Leipzig. 1942, S. 54.
Claussen: Z. f. ind. Abst. u. Vererb. Bd. 73, H. 3—4, S. 541.
Claussen u. Kober: Z. f. menschl. Vererb.- u. Konst. L. Bd. 22, S. 268, 1938.
Claussen u. Steiner: Verhandlg. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. Wiesbaden 1938.
Dietrich: Klin. Wo. 1939, S. 1.
Eckstein: Rheumaprobleme Leipzig 1929.
Gudzent: Veröff. d. dtsch. Ges. f. Rheumaforschg. H. 4. Berlin 1926.
Hangarter: Das Erbbild d. rheumat. u. chron. Gelenkerkrg. Dresden u. Leipzig, 1939.
Hanhart: Handb. d. Erbbiol. d. Menschen. Bd. 2, S. 609.
Holsti u. Rantasalo: Brambacher internat. ärztl. Fortbild. Kurse. Dresden u. Leipzig, 1935.
Acta med. scand. (Stockholm) 88. 1936.
Kaufmann u. Scherer: Z. f. menschl. Vererb. L. Bd. 21, H. 5, 1938.
Kroner: Veröffentlg. d. dtsch. Ges. f. Rheumabekämpfung. H. 3, 1928, H. 4, 1929.
Langbein: Der Erbarzt. 1935, S. 82.
Lawrence: The Journal of the American Assoc. Bd. 79, S. 2051, 1922.
Mayer: Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 16, S. 97, 1926.
Munk: Neue dtsch. Klin. Bd. 3, S. 755.
Pribram: Nothnagels spez. Path. u. Ther. Bd. V, 1, Wien 1899 (dort zit. Cheadle, Full, Garrod u. Cook, Smith, Syes).
Skala: zit. b. Mayer.
Veil: zit. b. Hanhart.
Weitz: Erbarzt 1939. S. 49.

Arthrosis degenerativa

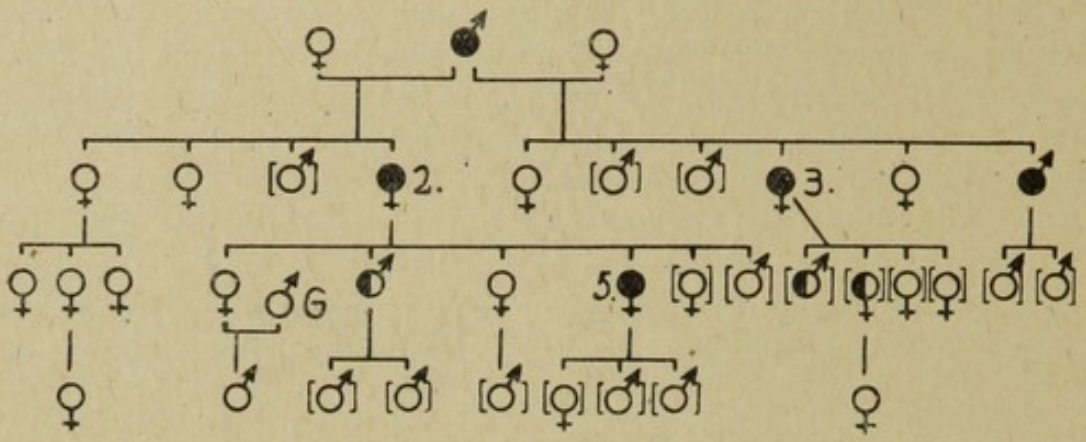
Die Arthrosis degenerativa (die Arthritis deformans der älteren Autoren), über die schon auf S. 251 einiges gesagt worden ist, bevorzugt das höhere Alter. Ihr Auftreten wird durch übermäßige Beanspruchung und Belastung der Gelenke begünstigt.

Die Erblichkeit der degenerativen Arthrose hat R. Wilhelm durch eine Rundfrage bei 97 Personen zu klären versucht. In 44 Fällen, d. i. in 45,3 %, wurden Angaben über familiäres Vorkommen von Rheumatismus bei Eltern und Großeltern gemacht, was nach Ansicht des Autors das Mitspielen erblicher Anlagen beweist. Aller-

dings kann hinter den rheumatischen Beschwerden ja manches andere als die Krankheit des Probanden stecken.

An unserem Cannstatter Material hat Herrmann ausgehend von 13 Probanden Sippenuntersuchungen gemacht. Er hat an alle erreichbaren Verwandten Fragebogen verschickt, viele von ihnen ausgesucht und bei den behandelnden Ärzten Erkundigungen eingezogen.

Die Abbildung 63 gibt die Sippentafel einer Familie wieder, die von ihm durch-



◐ Muskelrheumatismus (Lumbago)

[○] vor dem Manifestwerden befindlich oder daran gestorben

G Gelenkrheumatismus

Abb. 63: Arthrosis degenerativa (nach Herrmann)

untersucht worden ist. In allen mit Arthrose behafteten Fällen lagen Veränderungen des Hüftgelenks vor, bei 1, 2 und 3 auch der Kniegelenke, bei 4, der nicht untersucht werden konnte, nach den Schilderungen auch des Schultergelenks. Wo Röntgenuntersuchungen gemacht werden konnten, zeigten sich an der Wirbelsäule ausgesprochene arthrotische Veränderungen. Bei einem Enkel und einer Enkelin der Probandin 2 kommt Gelenkrheumatismus und bei einem ihrer Söhne und bei Sohn und Tochter ihrer an Arthrose leidenden Halbschwester Muskelrheumatismus vor. Man darf nun m. E. daraus nicht auf einen genetischen Zusammenhang der Arthrose des Gelenkrheumatismus und des Mukelrheumatimus schließen. Der Muskelrheumatismus ist eine häufige Erkrankung. Von 50 beliebigen Erwachsenen, die Herrmann danach fragte, gaben 20 an, einen Muskelrheumatismus gehabt zu haben, darunter 17 einen Rheumatismus der Rückenmuskulatur. Außerdem können in der von Herrmann beschriebenen Sippe die Muskelschmerzen die ersten Zeichen einer arthrotischen Erkrankung der Wirbelsäule gewesen sein. Auch der Gelenkrheumatismus ist keine seltene Erkrankung, weshalb man sich über sein zweimaliges Vorkommen in der Sippe nicht zu wundern braucht. Zudem stammt bei dem einen die Anlage offenbar von dem Vater, der in die kranke Familie hineingeheiratet hat.

In den 13 untersuchten Sippen ließ sich 7mal Vererbung von Elter auf Kind feststellen, darunter 3mal durch 3 Generationen und 4mal durch 2 Generationen. Einmal war ein Bruder und vielleicht ein Neffe des Probanden, einmal eine Schwester, einmal eine Tante krank. Nur 3mal ließ sich nichts von einer rheumatischen Erkrankung in der Familie nachweisen.

Nach diesen Untersuchungen spielt die Erblichkeit eine viel größere Rolle in der Ätiologie der Arthrose als bisher im allgemeinen angenommen wurde. Daß es sich bei ihr um eine ausgesprochene Alterskrankheit handelt, hat wie bei anderen Alterskrankheiten offenbar auch hier die Tatsache ihrer erblichen Bedingtheit verschleiert. Die Disposition zur Arthrosis degenerativa scheint sich dominant zu vererben.

Betrachten wir nun die einzelnen Unterformen der Erkrankung.

Arthrosis degenerativa des Hüftgelenks
(Alterscoxitis)

Daß sich nicht nur die Arthrosis schlechthin, sondern auch das Befallensein bestimmter Gelenke vererben kann, dafür spricht schon die Sippentafel 63, die die Erkrankung bei allen Mitgliedern auf das Hüftgelenk befallen hat.

Für mich persönlich war folgende Beobachtung sehr eindrucksvoll: Ich habe als Kind, Schüler und Student häufig einen im 85. Lebensjahr verstorbenen alten Herrn mit einer Gangstörung gesehen, die mir in ihrer Art fest im Gedächtnis geblieben ist. 25 Jahre nach seinem Tode zum ersten Mal und dann öfters sah ich seinen Sohn wieder, der jetzt die gleiche Gangstörung hat. Ich habe ihn nicht untersuchen können, aber ich zweifle nicht daran, daß es sich bei ihm um eine Alterskoxitis handelt, die auch der Vater gehabt hat.

Nach W. Müller muß man daran denken, daß Fällen der in mittlerem und höherem Alter entstehenden deformierenden Arthrosis des Hüftgelenks eine flache Pfanne zugrunde liegen kann, die sich in vielen Fällen dominant vererbt. V. Verschuer bringt im Baur-Fischer-Lenz 1940 auf S. 155 den Ausschnitt einer entsprechenden Sippentafel. Flache Pfanne bedingt oft eine abnorme Belastung im Hüftgelenk, die zur Arthrosis führen kann. Da sie auch die Entstehung von Luxationen und Subluxationen des Hüftgelenks begünstigt, können in den mit ihr behafteten Sippen Arthrosis deformans, Subluxationen und einfache (latent verlaufende und nur röntgenologisch festzustellende) flache Pfannen nebeneinander vorkommen.

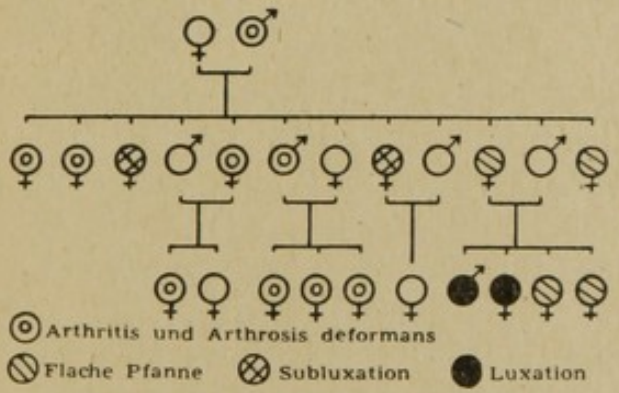


Abb. 64: Hüftgelenksveränderungen (nach Bettmann)

Die Sippentafel 64 nach Bettmann, die ich der Arbeit von Verschuer im Baur-Fischer-Lenz entnehme, zeigt das sehr deutlich.

Abnorme Belastung des Hüftgelenks kommt auch bei Plattfüßen, X- und O-Beinen vor. Da diese Anomalien nach den Ergebnissen der Zwillingsforschung ausgesprochen erblich sind, muß auch bei der von ihnen abhängigen Arthrosis des Hüftgelenks die Erblichkeit von Bedeutung sein.

Arthrosis der Wirbelsäule

M. Mayer beschrieb 2 Brüder von 66 und 64 Jahren, die spontan ohne die geringste berufliche Schädigung an Rückenschmerzen erkrankten, denen nach röntgenologischer Untersuchung eine Arthrosis degenerativa der Wirbelsäule zugrunde lag.

Die Art und Ausbreitung des Prozesses an der Wirbelsäule ist am sichersten röntgenologisch festzustellen. Vergleiche der Röntgenbilder arthrotisch erkrankter Wirbelsäulen bei 15 EZ und 8 ZZ, die meine Mitarbeiter Ostertag, Sander und Spaich vornahmen, ergaben folgendes:

Tabelle XXII

Befund	Sehr ähnlich	Ähnlich	Eher unähnlich	Unähnlich	Zusammen
EZ	11	1	1	2	15
ZZ	3	1	—	4	8

Auffallend häufig fanden sich bei den Erkrankten mehr oder weniger starke Skoliosen der Wirbelsäulen. Auch diese sind nach der Zwillingsforschung von erblichen Einflüssen abhängig, sie waren bei EZ in weniger als einem Fünftel, bei ZZ in mehr als der Hälfte diskordant (s. auch S. 269).

Arthrosis deformans anderer Gelenke

M. Mayer beschreibt Arthrosis deformans bei 2 an verschiedenen Orten unter günstigen Bedigungen lebenden Schwestern von 75 und 72 Jahren. Die Krankheit hatte mit 30 resp. 40 Jahren angefangen, war vor allem an den Knie- und Hüftgelenken lokalisiert und verlief außerordentlich ähnlich. Man wird hier allerdings einwenden können, daß es sich nicht um eine primäre, sondern um eine sekundäre Arthrosis gehandelt habe. Dasselbe ist auch vielleicht von 2 von mir beobachteten 63jährigen weiblichen EZ (Fall 8 meiner Zwillingsbeobachtung aus dem Jahre 1924) zu sagen, bei denen deutliche Bewegungsbeschränkungen an den Gelenken des 5. Fingers links und des 4. und 5. Fingers rechts konkordant vorhanden waren, während die Daumen in ihren Grundgelenken überstreckbar waren. Sämtliche Fingergelenke waren verdickt, bei der einen etwas weniger als bei der anderen. Dabei hatte nur die eine schwer zu arbeiten und sich den Unbilden der Witterung auszusetzen.

Von erblichen Einflüssen abhängig sind nach Ansicht vieler Autoren die Heberdenschen Knoten. Allerdings scheint nur Wick der Frage ihrer Erbbedingtheit nachgegangen zu sein. Bei 100 genau untersuchten Fällen war nur 6mal mehrmaliges Vorkommen in der Familie nachzuweisen.

Der Vererbung der Arthritis und Arthrosis ist in mühevoller Arbeit Hangarter nachgegangen. Er ging aus von 20 Probanden mit verunstaltenden Gelenkerkrankungen, und zwar 11 mit chronisch deformierenden Polyarthritiden (darunter 8 primär chronischen und 3 sekundär chronischen) und 9 mit Arthrosis deformans. Die Gesamtzahl der in den 20 Sippentafeln verzeichneten Mitglieder betrug 937, von denen 197 verstorben waren. Von den Lebenden hat er 587 (79,5 %) selbst untersucht. Über weitere 54 lagen genaue Untersuchungsbefunde vor.

Die Krankheit war in den Probandensippen mehr als 4mal häufiger als in der Durchschnittsbevölkerung (23,6 % gegenüber 5 %).

Die korrigierte Erkrankungsziffer, die errechnet wurde, weil viele Kranke das Alter, in dem die Krankheit auftritt, noch nicht überschritten hatten, war in den

Probandensippen mehr als 3fach so hoch wie in der Durchschnittsbevölkerung ($70{,}1 \pm 2{,}4\,\%$ gegenüber $21{,}6 \pm 1{,}4\,\%$). Die Wahrscheinlichkeit zu erkranken war für diejenigen, die mit den Probanden durch Verwandtschaft nur $^1/_8$ der Erbsubstanz gemeinsam hatten (also z. B. für Vetter und Base), um $^1/_3$ geringer als für diejenigen, die mit ihm näher verwandt waren.

Der Erbgang der Krankheit ist ein unregelmäßig dominanter. Die Ausdrucksstärke (Expressivität) ist großen Schwankungen unterworfen. Leichte akut-rheumatische Gelenkerkrankungen kommen nicht selten neben schweren verunstaltenden vor. Unter den Umweltseinflüssen spielen Infekte und Schäden durch Nässe, Kälte, schwere und einseitige Berufsanstrengung und Mängel in der Ernährungsweise eine wichtige Rolle.

Über das Vorkommen von Allergien in den Sippen der Erkrankten ist bereits auf S. 258 berichtet.

Eine besondere Körperbauform zeigten die Rheumatiker nicht, dagegen fanden sich bei den Kranken oft Trichterbrust, Verkrümmungen und Verbiegungen der Wirbelsäule, abnorme Stellungen der Gliedmaßen und Knochen, Krampfadern und Leistenbrüche, Hallux valgus und ausgesprochene Senkknickfüße, worauf schon Claussen hingewiesen hatte (s. S. 258). Unter den Kindern fand sich außer einer Anfälligkeit für rheumatische Krankheiten auch eine solche für Äußerungen der exsudativen Diathese und für Rachitis.

Dagegen ließen sich aus Hangarters Beobachtungen keine regelmäßigen Beziehungen zu Fettsucht, Diabetes und Cholelithiasis entnehmen.

Als wichtigstes Ergebnis seiner Forschungen hebt Hangarter das häufige Nebeneinandervorkommen von Arthrosis und Arthritis in einer Familie hervor. Nach seiner Meinung gibt es eine gemeinsame Erbanlage, die sich nach zwei klinisch ganz verschiedenen Richtungen hin entwickeln könne und dann entweder zu Arthrosis oder zu Arthritis führe.

A priori wird man eine solche Annahme für nicht gerade sehr wahrscheinlich halten. Sollte eine flache Pfanne des Hüftgelenks, die in höherem Alter infolge unzweckmäßiger Belastung allmählich zu einer isolierten Knorpeldegeneration und Osteoarthrosis führt, genetisch etwas mit einer rheumatischen Infektion des Kindesalters zu tun haben, die mit Angina plötzlich beginnend oft andere Organe stärker befällt als die Gelenke, dabei das Hüftgelenk durchaus nicht bevorzugt, den Knorpel unbeteiligt läßt und Veränderungen vor allem an der Synovia erzeugt? Wie soll man sich auch die von Hangarter gefundene Tatsache erklären, daß der Arthrotiker, der mit seiner Anlage zur Arthrose auch die zur Arthritis besitzen soll, in seiner Jugend fast nie an Arthritis erkrankt? Ich glaube, daß es sich in der Mehrzahl von Hangarters Arthrosefällen nicht um primäre, sondern um sekundäre Arthrosen (s. S. 251, 252) handelt. Auch Hangarter zählt sie offenbar z. T. dazu. In seiner Arbeit schreibt er auf S. 13, daß die rheumatische Entzündung (rheumatische Arthritis) bis zur Arthrosis deformans führen könne und weist auf S. 28 seiner Arbeit darauf hin, daß Kluge aus chronisch arthritischen Krankheitsbildern sich eine Arthrosis entwickeln sah. Eine auf dem Boden einer Arthritis entstandene Arthrose gehört aber natürlich genetisch zu den Arthritiden.

Ich glaube, daß wir alle die Diagnose Arthrose zu oft gestellt haben und uns vor allem nicht genügend Gedanken darüber gemacht haben, ob es sich um primäre oder sekundäre Arthrosen handelte. Wenn ich auch nicht mit Munk und Gudzent glaube, daß die (primäre) Arthrosis nur monoartikulär oder oligartikulär sei, so halte ich doch Hangarters meist multiple „verunstaltende" arthrotische Gelenkerkrankungen im wesentlichen für nicht primär. Im Alter verläuft eine Arthritis offenbar

oft ähnlich wie eine Arthrose. Claussen und Kober drücken das so aus, daß mit dem Altern die Entzündung sich von kurzer, stürmischer über hinziehende blande in eine chronisch schleichende wandele, daß sie sich mehr in die bradytrophen Gewebe verlagere und in ihrer Ausdehnung beschränke. Auch Dietrich erklärt Hangarters Befunde so, daß zum mindesten ein Teil der Arthrosen als chronische Verlaufsformen oder als nicht mehr entzündliche Endzustände der rheumatischen Granulomatose aufzufassen sei, auch wenn sie nie als akute Polyarthritis begonnen hätten.

Wenn unter den „Arthrosefällen" Hangarters, die wir für Arthritisfälle halten möchten, akute rheumatische Erkrankungen in jugendlichem Alter fehlen, so mag das vielleicht daran liegen, daß ihr Vorkommen im jugendlichen Alter den Körper so umstimmt, daß spätere rheumatische Infektionen ebenfalls ein arthritisches Krankheitsbild zeigen. Die „Arthrosefälle" Hangarters würden nach dieser Auffassung eine Auslese solcher Fälle darstellen, die aus irgendwelchen Gründen in der Jugend keine rheumatische Gelenkerkrankungen bekommen haben.

Man sollte immerhin zur Klärung der Frage, ob primäre Arthrosis und Arthritiden genetisch zusammenhängen, Kinder und Enkel von einwandfreien primären Arthrosen (z. B. Splondylarthrosen und Alterscoxitiden) auf das Vorhandensein von rheumatischen Krankheiten untersuchen und die Häufigkeit ihrer Erkrankung mit dem einer Normalbevölkerung vergleichen.

Vorläufig glaube ich nicht an einen genetischen Zusammenhang zwischen Arthritis und Arthrose.

Schrifttum: Dietrich: Klin. Wo. 1939. 1.
Herrmann: Z. f. Vererb.- u. Konst. L. Bd. 19, S. 707, 1936.
Mayer: Wiener Arch. f. inn. Med. Bd. 16, S. 97, 1929.
Ostertag, Sander u. Spaich: Erbarzt 1938. S. 39.
Wick: Wiener med. Wo. 1908, S. 14.
s. auch Schrifttum S. 259.

Muskelrheumatismus

Der Muskelrheumatismus ist eine sehr häufige Erkrankung, die stark von äußeren Einflüssen (Kälteeinwirkungen, Überanstrengungen, fokalen Infektionen) abhängig ist. Das scheint zunächst der Forschung nach ihrem erblichen Verhalten abträglich zu sein, denn auch ohne Erblichkeit wird eine oft vorkommende Krankheit sich in manchen Familien häufen (über die Häufigkeit des Muskelrheumatismus s. S. 260), und über das Vorhandensein oder Fehlen von äußeren Schädlichkeiten bei den Befallenen wird man vor allem nachträglich oft wenig sagen können.

Man darf daher bei der Suche nach Muskelrheumatismus in der Verwandtschaft der Probanden kein zu großes Gewicht auf diejenigen legen, die nur einmal daran erkrankten. Aber es gibt manche Leute, die eine Neigung zu sich immer wiederholenden Muskelrheumatismen haben, und gerade diese Neigung kommt nicht selten familiär vor, ohne daß sich gemeinsame Schädigungen dafür verantwortlich machen ließen.

Auch andere Autoren sind dieser Meinung. So erwähnt Curschmann, daß bei der Entstehung des Muskelrheumatismus eine konstitutionelle, z. T. hereditäre

Disposition von Bedeutung sei. Und auch Assmann meint, daß dabei erbliche Einflüsse eine nicht unbedeutende Rolle spielten.

An unserem Cannstatter Material fanden Camerer und Schleicher bei 12 EZ mit Muskelrheumatismus 5mal Konkordanz und bei 9 ZZ stets Diskordanz. Über eineiige 50jährige weibliche Zwillinge unserer Beobachtung mit konkordantem Muskelrheumatismus, die seit längerer Zeit als Masseusen tätig sind, sei kurz berichtet:

Zwilling 1 war im ersten Weltkrieg als Schwester in einem Lazarett tätig und dort häufig Erkältungen ausgesetzt, bekam damals Rheumatismus im rechten Oberarm und in der rechten Schulter, der ihr jahrelang viele Beschwerden machte. Seit 8 Jahren hat sie wechselnde Schmerzen im Nacken, im Rücken, an der Brust, in Armen und Beinen; und dabei treten immer wieder schmerzhafte rheumatische Knötchen auf, die durch Massage zum Verschwinden gebracht werden können. Kälte führte leicht zu Hexenschuß.

Bei Zwilling 2 begannen muskelrheumatische Beschwerden im Kreuz einige Jahre später als bei der Schwester. Auch bei ihr traten wechselnde Schmerzen im Nacken, Rücken, an der Brust, den Armen und Beinen auf. Auch bei ihr zeigen sich immer wieder schmerzhafte Knötchen. Beschwerden und Befund sind aber bei ihr geringer als bei Zwilling 1. Zwilling 2 hatte diskordant vom 15. bis zum 32. Jahr typische Migräneanfälle, die sich nach der Verheiratung besserten. Sie hat 2 Söhne von 18 und 16 Jahren. Der jüngere leidet an typischer Migräne und spastischer Obstipation und hat nicht selten Muskelschmerzen und Muskelverhärtungen am Nacken.

Der Vater der Zwillinge hat an „rheumatischen Beschwerden" an beiden Händen gelitten.

Das Vorkommen von Muskelrheumatismus ist hier bei Mutter und Sohn mit Migräne, einer allergischen Krankheit, verbunden. Auch in vielen anderen Fällen habe ich Muskelrheumatismus und Allergie kombiniert gesehen.

Ich erinnere daran, daß Quincke die Muskelhärten mit den Quaddeln der Haut verglich, daß er sie als eine Urticaria in den Muskeln ansprach. Ich erinnere ferner daran, daß Bittorf und andere eine Vermehrung der Eosinophilen beim Muskelrheumatismus gefunden haben.

Quinckes Hypothese von der Urticariabildung in der Muskulatur darf vielleicht die weitere angefügt werden, daß es eine Kälteurticaria der Muskulatur gibt, ebenso wie der Haut, und daß die Muskulatur vielleicht sogar öfter als die Haut auf Kälte mit Urticaria reagiert.

Von Interesse ist auch eine Mitteilung Funcks, wonach bei einem Patienten schon nach ½ g Camembert mit der Sicherheit eines Experiments ein ausgesprochen schmerzhafter Lumbago auftrat. Hier wird man an der allergischen Natur des Lumbago nicht zweifeln können.

Ausdrücklich sei betont, daß nicht jeder Muskelrheumatismus von mir als allergisch angesehen wird. Wenn es neben einem allergischen Asthma ein nichtallergisches gibt, so erst recht neben einem allergischen Muskelrheumatismus einen nichtallergischen.

Daß auch nicht jeder Muskelschmerz als rheumatischer anzusehen ist, braucht nicht betont zu werden.

Schrifttum: Assmann: Lehrb. d. inn. Med. Springer 1939. Bd. 2, S. 371.
Bittorf: D. med. Wo. 1919, No. 13.
Camerer u. Schleicher: Erbarzt 1935, S. 75.
Curschmann: Veröffentl. d. dtsch. Ges. f. Rheumabekämpfung, Heft 3, Berlin 1938, S. 29.
Funk: Nutritive Allergie in der Pathogenese inn. Krankh. als Nährschaden Erwachsener. Berlin 1930.

Ischias

Über familiäres Vorkommen von Ischias wird im Schrifttum wenig berichtet. Das ist kein Beweis gegen das Mitspielen erblicher Einflüsse bei der Entstehung der Krankheit. Auch über familiäres Vorkommen von Muskelrheumatismus enthält die Literatur nur wenig, und doch zeigt die Zwillingsforschung, daß die Erblichkeit bei ihr von nicht geringer Bedeutung ist.

Da nach klinischen Erfahrungen Muskelrheumatismus und Ischias enge Beziehungen zueinander haben, wird man von vornherein auch bei der Ischias Abhängigkeit von Erbanlagen vermuten dürfen. Zwillingsuntersuchungen von Becker haben diese Annahme bestätigt. Von erbungleichen Zwillingen waren 5 ausgesprochen diskordant und die 3 anderen nur schwach konkordant. Von 7 erbgleichen Zwillingspaaren waren alle konkordant, 5 stark und 8 schwach.

Schrifttum: Becker: Z. f. die ges. Neur. u. Psych. Bd. 162, 183, 1938.

XI. KRANKHEITEN DER KNOCHEN

(soweit sie Beziehung zur inneren Medizin haben)

Rachitis

Die Rachitis ist eine D-Avitaminose, deren Entstehung durch prophylaktische Zufuhr von Vitamin D (Lebertran, Vigantol) verhindert werden kann.

Unter den gewöhnlichen Bedingungen sind für ihr Auftreten außer ungenügender Vitaminzufuhr noch andere Schädlichkeiten, wie z. B. Mangel an Freiluft und Licht, von Bedeutung. Diese Faktoren allein können aber die Entstehung der Krankheit und die Stärke ihrer Symptome nicht restlos erklären. Manche Kinder bleiben rachitisfrei unter Umweltverhältnissen, die andere krank machen, und manche erkranken, die unter anscheinend günstigen äußeren Verhältnissen leben.

Die weitere Erfahrung, daß sich die Krankheit in gewissen Familien häufte, ohne daß man das durch gemeinsame äußere Schädlichkeiten erklären könnte, führte schon früh zu der Annahme, daß bei ihrer Entstehung die Erblichkeit von Bedeutung sei.

Storch-Pelargus hat das bereits im Jahre 1750 ausgesprochen, Ritter von Rittershain im Jahre 1863, Kassowitz im Jahre 1884, Fehr im Jahre 1897. Siegert, der als erster ausgedehnte Familienuntersuchungen bei Rachitis vorgenommen hat, hat sich 1903 dahin geäußert, daß die Heredität eine der wichtigsten ätiologischen Ursachen der Rachitis sei.

Mit Ellbood zusammen teilte er auch mehrere Beobachtungen mit, wonach eine gesunde Frau von einem Mann, der als Kind rachitisch gewesen war, mehrere rachitische Kinder, vorher und nachher aber von einem nichtrachitischen Mann gesunde Kinder bekommen hatte.

Ziersch fand bei von Lenz beratenen Untersuchungen in 230 Münchener Familien, daß unter den Geschwistern der Rachitiker Rachitis häufiger vorkam als in einem Vergleichsmaterial (in 65 % gegenüber 52 %).

Er konnte eine größere Anzahl von Sippentafeln aufstellen, die für dominanten Erbgang sprachen. Besonders bemerkenswert ist, daß sich oft für bestimmte Sippen eine spezifische Ausprägung und Lokalisation der Rachitis nachweisen ließ, z. B. große rachitische Schädel mit Froschbauch, rachitische Skoliose, auffällige starke Ausbildung von X- und O-Beinen (s. auch den Abschnitt über Skoliose auf Seite 269).

Gleiche Lokalisation der Erkrankung ist auch Weitz bei EZ aufgefallen. Auch aus anderen Zwillingsuntersuchungen geht die Bedeutung der Erblichkeit für die Rachitis deutlich hervor. Von Verschuer hat die Mitteilungen von Siemens, Weitz, Stransky, Bernheim-Carrer, Glatzel mit den eigenen vereinigt. Danach bestand unter 22 EZ 2mal (9,1 %) und unter 30 ZZ und PZ 23mal (76,7 %) Diskordanz.

Fast die gleichen Zahlen fand Lehmann an einem sorgfältig untersuchten Ma-

terial von 134 Zwillingspaaren. Bei 60 erbgleichen Paaren fand sich 7mal (11,7 %) und bei 74 E Z und P Z 58mal (78,4 %) Diskordanz.

Schrifttum: Lehmann: Zif. induktive Abst. u. Vererb. L. Bd. 73, 531, 1937.
Siegert: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 58, 1903.
V. Verschuer: Erbpath. 1934. Dresden u. Leipzig.
Ziersch: Arch. f. Rassen- u. Ges. Biol. Bd. 17, 1925.
Storch-Pelargus, Ritter von Rittershein, Kassowitz, Fehr: zit. bei Ziersch.

Osteomalacie

Bei dieser Krankheit kommt es zu Entkalkung der Knochen und zu Erweichung des Skeletts und als Folge davon gewöhnlich zu Veränderung der Beckenform und zu Verbiegung der Wirbelsäule und der Beine (X- und O-Beine). Es bestehen dabei allgemeine Knochenschmerzen, und die Körpergröße pflegt abzunehmen.

Die seltene Krankheit tritt vorzugsweise in der Gravidität auf und ist überhaupt bei Frauen viel häufiger als bei Männern. Auffällig ist, daß sie in gewissen Gegenden öfter vorkommt als in anderen. In Norddeutschland ist sie besonders selten.

Pathologisch-anatomisch besteht bei ihr derselbe Befund wie bei der Rachitis. Es liegt ihr auch dieselbe Schädigung, eine D-Avitaminose zugrunde.

Die Unterschiede des Krankheitsbildes bei den beiden Krankheiten hängen möglicherweise nur davon ab, daß die Rachitis den jugendlichen, wachsenden, die Osteomalacie den nicht mehr wachsenden Knochen befällt.

Auf die Bedeutung der Erblichkeit für die Entstehung der Osteomalacie hat vor allem Posselt auf Grund eigener Untersuchungen an einem Material von 67 nicht puerperalen, im wesentlichen aus Tirol stammenden Fällen hingewiesen.

Er beobachtete die Osteomalacie in folgenden Fällen familiär gehäuft: 1. und 2. bei den Müttern einer 67jährigen weiblichen und einer 35jährigen virginellen Probandin, 3. bei dem Vater und der Schwester der Mutter einer 66jährigen nulliparen Probandin, 4. bei Bruder und Schwester des Vaters, bei einer Schwester und einem Sohn des Bruders einer 48jährigen Probandin, 5. bei dem Bruder des Großvaters und wahrscheinlich bei dem eigenen Bruder und der Schwester einer 25jährigen Probandin, 6. bei dem Bruder und 3 Schwestern einer 31jährigen Probandin, 7. bei 2 Schwestern, 8. bei 2 Schwestern und einem Bruder. Diesen 8 Familien mit 24 Kranken stehen 24 isolierte Fälle gegenüber.

Aus der Literatur hat Posselt folgende Beobachtungen mitgeteilt: Walsch beschrieb 4 Fälle von hereditärer, seniler Ostemalacie, Pommer Vorkommen der Krankheit bei Mutter und Sohn, Wilhelm Mayer bei einer 48jährigen Frau und einer nicht näher bezeichneten Verwandten, Fehling bei 2 Schwestern, Gelpke bei 3 Schwestern, Schnell bei Mutter und Schwester, Joachimsthal sowie Lauenroth bei Bruder und Schwester, Julius Bauer bei Mutter und Tochter.

Bei der Entstehung der Osteomalacie spielen äußere Einflüsse, unzweckmäßige Nahrung, vor allem zu geringe Vitamin-D-Zufuhr, Mangel an Licht und wohl auch „unhygienische Lebensbedingungen" anderer Art eine Rolle. Sicher treffen solche Schädigungen aber viel mehr Personen als erkranken, denn die Krankheit ist auch in den Gegenden selten, in denen man sie „häufiger" sieht. Diese Tatsache und die weitere, daß sie gelegentlich trotz günstiger äußerer Verhältnisse zu beobachten ist, spricht bei der relativen Häufigkeit ihres familiären Vorkommens für die Mitwirkung der erblichen Veranlagung.

Das Verhältnis von Erbanlage und äußeren Schädlichkeiten ist bei der Osteomalacie vermutlich ganz ähnlich wie bei ihrer Schwesterkrankheit, der Rachitis.

Schrifttum: Posselt: Frankf. Zeitg. f. Path. Bd. 28, S. 427, 1922.

Skoliose

Die Skoliose kann in 3 Gruppen eingeteilt werden, eine sekundäre, eine angeborene und eine rachitische. Die sekundäre hat ihre Ursache in Krankheiten, die primär gewöhnlich nicht in der Wirbelsäule lokalisiert sind. Dahin gehören die statische Skoliose (wie bei Beinverkürzung), die paralytische (wie bei Lähmung von Rückenmuskeln infolge spinaler Kinderlähmung), die bei Schmerzen (wie bei Ischias) auftretende. Die Erblichkeit spielt hier praktisch keine Rolle.

Die angeborene Skoliose hat ihre Ursache in asymmetrischen Mißbildungen der Wirbelsäule (etwa Keilbildungen) und ist nur röntgenologisch zu diagnostizieren. Sie ist selten. Faber fand sie unter 800 Skoliosen 11mal, d. i. in 1,4 %. Mehrmaliges Vorkommen dieser Skolioseform in einer Familie konnte Faber nicht feststellen. Bei einem eineiigen Zwillingspaar fand er sie diskordant. Angaben über Erblichkeit der angeborenen Skoliosen, die von einigen Autoren gemacht worden sind, hält er für nicht genügend gesichert.

Die 3. Gruppe, die rachitische, umfaßt die Mehrzahl aller Skoliosen. Sie schließt auch jene Skoliosen mit ein, die früher als habituell angesprochen wurden. Bei ihnen spielt die Erblichkeit eine große Rolle. Der Arbeit von Faber entnehme ich, daß Eulenburg (1878), Hoffa (1925), Engelmann (1928) in 25 bis 30 % und Hayek in 16 von 44 Fällen, d. h. in 36,3 % familiäre Häufung beobachteten.

Faber selbst ging von 800 Fällen der Leipziger orthopädischen Klinik aus und fand auf Grund genauer Untersuchungen, daß 174mal (27,1 %) familiäre Häufung vorlag.

89mal hatte 1 Elter das gleiche Leiden (1. Untergruppe), 85mal waren die Eltern gesund (2. Untergruppe).

In 85 veröffentlichten Sippentafeln der 1. Untergruppe fanden sich nach meiner Zählung in den einzelnen Sippen 25mal 2, 39mal 3, 8mal 4, 7mal 5, 4mal 6, 2mal je 7 Kranke, in 84 veröffentlichten Sippen der 2. Untergruppe 24mal 2, 36mal 3, 16mal 4, 5mal 5, 2mal 6, 1mal 9 Kranke. Die Sippe mit 9 Kranken gibt Abb. 65 wieder.

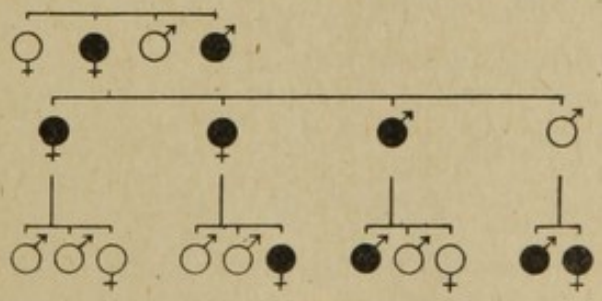


Abb. 65: Rhachitische Skoliose (nach Faber)

In der 2. Untergruppe kam das Leiden meist in 2, aber auch in 3 und mehr Generationen vor. Eine familiäre Häufung ausschließlich unter Geschwistern hat Faber nicht gefunden, eine Verwandtenehe der Eltern nur einmal.

Einschlägige Zwillingspaare sind nach Faber 17 veröffentlicht worden. Unter 8 eineiigen waren 4 diskordant (50 %), unter 9 zweieiigen 6 (66,7 %).

Nach den Feststellungen Fabers ist an der Bedeutung der Erblichkeit bei der Entstehung der Skoliose nicht zu zweifeln. Meist ist der Erbgang (unregelmäßig) dominant. Das Freibleiben von Anlageträgern und das häufige Vorkommen isolierter Fälle dürfte sich aus der Tatsache erklären, daß bei der Entstehung der Rachitis Umweltschäden wesentlich mitspielen.

Schrifttum: Faber: Arch. f. orthopäd. u. Unfall-Chirurg. Bd. 36, 1936, S. 217.

Trichterbrust

Im Jahre 1922 hat Peiper die Erfahrungen über sippenweises Vorkommen der Anomalie zusammengestellt. Sie wurde mehrmals in 2 Generationen beobachtet (von Smith, Taylor, Vetlesen, Kundmüller, Ebstein), in 3 Generationen (Paulsen, Peiper) und in 4 (Klemperer).

Gelegentlich wurde auch ein Überspringen einer Generation beschrieben (Williams und Hoffa), zuweilen wurde sie auch nur bei Geschwistern beobachtet (Ramadier und Serieux, Herbst, Grünenthal und Chlumsky).

Nowak fand unter 30000 14—15jährigen Abgangsschülern von Wiener Hauptschulen 12 Träger von Trichterbrust. Untersuchungen in den Familien der Befallenen ergaben in allen Fällen das Vorkommen der Anomalie bei anderen Familienmitgliedern, und zwar ließ sie sich 7mal in 2, 2mal in 3 und 1mal in 4 Generationen feststellen. 2mal war sie nur bei Geschwistern vorhanden, doch konnte sie nur in einem dieser Fälle bei den Eltern sicher ausgeschlossen werden. In 3 Familien wurde eine Generation übersprungen; die vermutlichen Anlageträger waren 2mal männlichen und 1mal weiblichen Geschlechts. Neben der ausgesprochenen Form kam auch eine angedeutete vor.

Die Trichterbrust beruht anscheinend meist auf dominanten Erbanlagen; doch bleiben manche Anlageträger offenbar frei von der Anomalie.

Isolierte Fälle sah Nowak in seinem Wiener Material überhaupt nicht.

Peiper beobachtete 4 isolierte Fälle, von denen 2 aus Verwandtenehen stammten; er hält deshalb rezessiven Erbgang für möglich.

Trichterbrust ist ein wichtiges Symptom bei Arachnodaktylie (siehe den folgenden Abschnitt). Ein Teil der Fälle ist nach Bremer als Symptom des sogenannten Status dysraphicus (s. S. 126) anzusehen.

Schrifttum Nowak: D. med. Wo. 1936, 2003.
Peiper: Klin. Wo. 1922. 1647 (dort weitere Literatur).

Arachnodaktylie

Die Arachnodaktylie (Marfansches Syndrom) ist gekennzeichnet durch Spinnenfingrigkeit, d. h. lange dünne Finger, abnorm lange und dünne Gliedmaßen, Schlaffheit der Bänder, die Überstreckbarkeit und Luxationsneigung mancher Gelenke bedingen, dürftige Muskulatur und fehlendes Fettpolster. Häufig findet man frühzeitige Wirbelverbiegungen (Kyphosen, Skoliosen, Kyphoskoliosen), Trichterbrust, Pes planus, Genu recurvatum und Ohrmißbildungen.

Von besonderem Interesse ist, daß bei Arachnodaktylie sich sehr häufig Linsenluxationen und oft auch Herzfehler finden, angeborene aber auch erworbene (s. S. 57).

Viele Kranke sterben als Kinder infolge verminderter Widerstandsfähigkeit gegenüber interkurrenten Erkrankungen.

Bei der Anomalie, die nach K. H. Bauer fast in jeder Hinsicht der Chondodystrophie entgegengesetzt ist, handelt es sich um eine angeborene allgemeine Minderwertigkeit des Knochen-, Knorpel- und Stützgewebes.

Nach v. Verschuer lagen bis zum Jahre 1940 29 Familienbeobachtungen vor, davon 18 mit ununterbrochenem Erbgang.

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß die im allgemeinen am meisten in die Augen springenden Symptome, die „arachnodaktylen" Extremitätenveränderungen, fehlen können, so daß z. B. nur graziler Knochenbau oder Linsenschlottern vorhanden ist. Bei Einbeziehung dieser Fälle schrumpft die Zahl der isolierten Fälle sehr zusammen. Wahrscheinlich ist die Anomalie stets erblich, und zwar (unregelmäßig) dominant.

Schwarzweller beobachtete sie in sehr ähnlicher Form bei 11jährigen eineiigen Zwillingen. Abb. 66 zeigt die von Becker erforschte Sippe, aus der die Zwillinge stammen.

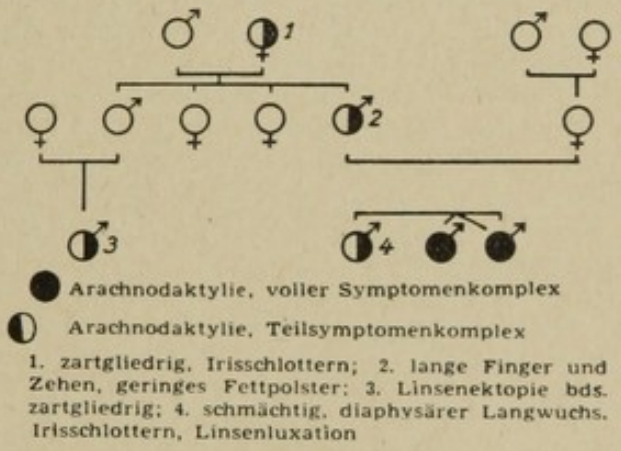


Abb. 66: Arachnodaktylie (nach Becker)

Schrifttum: Schwarzweller: Erbarzt 1937, S. 96 (dort weitere Literatur).
v. Verschuer: Baur-Fischer-Lenz. 5. Aufl. Erbpath. Bd. 1, 2. München-Berlin 1940, S. 110.

Osteogenesis imperfecta (Osteopsathyrosis idiopathica)

Das Leiden beruht auf einer Störung des periostalen und endostalen Knochenwachstums infolge mangelhafter Tätigkeit der Osteoblasten. Gleichzeitig besteht, worauf zuerst K. H. Bauer hingewiesen hat, eine allgemeine Minderwertigkeit auch der anderen dem Mesenchym entstammenden Gewebe.

Die Minderwertigkeit des Knochengewebes zeigt sich in Neigung zu Knochenbrüchen, die des Bindegewebes in einer Schlaffheit des Bänderapparats, die abnorme Überstreckbarkeit der Gelenke, Knick- und Plattfüße und Neigung zu Subluxationen und Luxationen bedingt. Die infolge Schwäche des Stützgewebes dünne Sklera erscheint „blau", wie verdünnte Milch vor dunklem Hintergrund. Veränderungen der Knochen des Felsenbeines und der Gehörknöchel können zu Schwerhörigkeit führen, die zumeist erst im mittleren Alter auftritt.

Als diagnostisch wichtigste Symptome haben Knochenbrüchigkeit, blaue Skleren und Schwerhörigkeit zu gelten.

Man hat früher geglaubt, die angeborene und durchweg in schwerer Form auftretende Osteogenesis imperfecta congenita von einer erst im jugendlichen Alter zu Knochenbrüchen führenden Osteopsathyrosis idiopathica trennen zu müssen. Es handelt sich aber bei beiden Formen sicher um die gleiche Krankheit. Dafür sprechen die Gleichheit des pathologisch anatomischen Befundes, die Ähnlichkeit des klinischen Verlaufs (vorhandene Differenzen können durch den Altersunterschied des Auftretens der Knochenbrüche erklärt werden) und vor allem das mehrmals beschriebene Vorkommen beider Formen in derselben Familie.

Man findet die Krankheit meist sippenweise gehäuft. Julia Bell hat im Jahre 1928 im Treasury of human Inheritance darüber berichtet und 10 Stammbäume zusammengestellt.

Fuss kam im Jahre 1938 auf Grund eingehender Erbstudien in 91 Sippen zu folgenden Ergebnissen:

Bei 29 Familien mit 210 Personen, darunter 123 Kranken, war nur auf die Knochenbrüchigkeit geachtet worden. Hier war in 14 Familien (48,3 %) mit 69 Kranken Vererbung von Elter auf Kind nachweisbar, darunter 4mal durch 3 und einmal durch 4 Generationen. In 10 Familien mit 31 kranken Personen kam die Erkrankung nur bei Geschwistern vor. In 5 Familien mit 23 Kranken waren Generationen übersprungen worden, was 7mal den Vater und 9mal die Mutter kranker Personen betraf. In 60 Familien mit etwa 800 Personen, darunter 392 Kranken, in denen auf die Trias Knochenbrüchigkeit, blaue Skleren und Schwerhörigkeit geachtet und jede dieser Anomalien als Symptom der Krankheit gedeutet wurde, fand sich Vererbung von Elter auf Kind in 53 Familien (88,3 %), darunter 17mal in 3, 11mal in 4, 3mal in 5 Generationen, rein geschwisterliches Auftreten in 4, Überspringen in 3 Familien.

Unter den 393 Kranken hatten 370 (94,4 %) blaue Skleren, 290 (55,5 %) Knochenbrüchigkeit, 93 (23,7 %) Schwerhörigkeit. Fälle, in denen Knochenbrüche oder Schwerhörigkeit, aber keine blaue Skleren vorhanden sind, kommen vor, sind aber selten.

Die Krankheit vererbt sich offenbar (unregelmäßig) dominant. Die Dominanz wird um so regelmäßiger gefunden, je gründlicher auf alle Symptome der Krankheit, speziell die blauen Skleren, geachtet wird. Mehrere Familien sind beschrieben worden, in denen nur blaue Skleren vorkommen. Auch aus unserem Material hat Strothmann darüber berichtet. Aber mehrere Autoren haben nachträglich mitgeteilt, daß es bei einem oder einigen ihrer Mitglieder noch nachträglich zu Knochenbrüchen gekommen sei.

Einige Male hat man das Leiden auch isoliert beobachtet. Diese Fälle mit der Annahme zahlreicher gesunder Anlageträger unter den Verwandten der Erkrankten erklären zu wollen, befriedigt bei dominantem Erbgang nicht recht. Möglicherweise handelt es sich bei einigen von ihnen um neue Mutationen.

Bemerkt sei noch, daß die Befallenen gelegentlich ein hypoplastisches Gefäßsystem und Herzfehler gehabt haben, daß ihr Körperbau ausgesprochen asthenisch zu sein pflegt und daß sie vielfach unter Beschwerden leiden, wie sie der Astheniker zu haben pflegt. Das führt die Kranken nicht selten zum Arzt für innere Krankheiten.

Schrifttum: K. H. Bauer: Kli. Wo. 1923, 624.
Handb. d. Erbb. Berlin 1940, Bd. III, S. 108.
Fuss: Dtsch. Z. f. Chirurg. Bd. 245, S. 279. 1935.
Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 182, 425, 1935.
Strothmann: Inaug. Diss. Hamburg 1938.

Marmorknochenkrankheit (Morbus Albers-Schönberg)

Bei dieser seltenen Krankheit verlieren die Knochen infolge ausgedehnter osteosklerotischer Vorgänge ihre Markhöhlen, werden strukturlos und geben röntgenologisch einen völlig gleichmäßigen Schatten, als wenn sie aus Marmor wären. Sie sind dabei spröde und brechen leicht.

In vielen Fällen kommt es infolge Knochenmarksschädigung zur Anaemie, zur myeloischen Metaplasie in Leber, Milz und Lymphdrüsen und zur Vergrößerung dieser Organe. Infolge von Knochenveränderungen am Schädel kann es zum Druck auf den Nervus opticus, zu Sehstörungen und Blindheit kommen. Eine nicht selten auftretende Komplikation ist Kieferosteomyelitis.

Die Krankheit verläuft unter sehr verschiedenen Bildern. Harnapp, der im Jahre 1937 das bisher vorliegende Material gesammelt hat, unterscheidet eine bösartige, brüchige Form mit Anaemie, die gewöhnlich im frühen Kindesalter beginnt und meist nach einigen Monaten oder Jahren zum Tode führt, eine brüchige Form ohne Anaemie, die nicht selten im 2. Lebensjahrzehnt oder später anfängt, und eine gutartige, gewöhnlich bei gelegentlichen Röntgenuntersuchungen entdeckte Form. Die letztere Form vererbt sich nach Harnapp dominant, die beiden ersten rezessiv.

Schinz hat zu dieser Veröffentlichung in einer sehr gründlichen Arbeit Stellung genommen. Ich entnehme ihr folgendes:

Eine Reihe von Autoren (Ghormley, Pirie, Lauterburg, Zaleski, Pagenstecher, Harnapp) haben Familien beschrieben, in denen die leichte Form der Krankheit in 2 Generationen von Elter auf Kind übertragen vorkam. In der von Harnapp beschriebenen Sippe waren der Vater, 2 Söhne und 3 von 6 Töchtern befallen. Mc. Peak sah die Krankheit, von Elter auf Kind übertragen, in 3 Generationen bei 8 Familienmitgliedern (s. Abb. 67). Einige davon litten an Knochenbrüchigkeit, die Großmutter und der 6jährige Enkel hatten einmal, der 15jährige Enkel sogar sehr häufig Frakturen. Bei den übrigen war die Anomalie bisher symptomlos geblieben, ebenso wie bei allen Befallenen der 6 Familien, in denen sie in 2 Generationen beobachtet worden war.

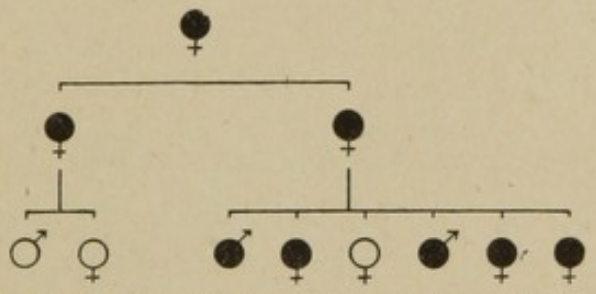


Abb. 67: Marmorknochenkrankheit (nach Mc Peak)

Daß bei dominantem Erbgang auch ausgesprochen bösartige Fälle vorkommen können, beweist der im Jahre 1904 zuerst von Albers-Schönberg beschriebene Fall, der zu Anfang eine Anaemie von 30 % Hb und zuletzt von 10 % hatte, im Jahre 1922 die 18. Spontanfraktur erlitt, später osteomyelitische Nekrosen im Unterkiefer bekam und im Jahre 1927 im Alter von 49 Jahren starb. Bei seiner Mutter, die im Alter von 80 Jahren gestorben ist, fand Heine im Jahre 1941 den für die Krankheit charakteristischen pathologisch-anatomischen Befund. Sie hatte nie klinische Erscheinungen der Krankheit geboten.

Sippen, in denen die bösartige brüchige Form mit Anaemie bei mehreren Mitgliedern vorkam, beschrieben Sick, Lorey-Reyhe (bei 3 Geschwistern und einer Base der gesunden Mutter), Frank-Dijkstra (3 Geschwister), Kudrjawtzewa-Her-

zenberg-Levit (4 Geschwister), Albrecht und Geiser (Vetter und Base), Hanhart (Basen 2. Grades).

Sippen, in denen bei mehreren Mitgliedern zwar das Vollbild der Osteosklerose vorhanden war, die Anaemie aber fehlte oder sich erst im späteren Lebensalter einstellte, veröffentlichten Lauterburg (2 Geschwister), Cohn und Salinger (3 Geschwister), Wildegans (3 Geschwister).

Von den erwähnten Fällen stammten die von Sick-Lorey-Reyhe, von Cohn und Salinger, von Wildegans, von Kudrjawtzewa-Herzenberg-Lewit, Albrecht und Geiser und von Hanhart aus Verwandtenehen.

Außerdem ist eine Anzahl von Solitärfällen mit verschieden starker Ausprägung der Krankheitssymptome beschrieben worden (Harnapp hat im Jahre 1937 deren 96 in der Weltliteratur gefunden), auch diese stammen zum Teil aus Verwandtenehen.

Im Jahre 1931 hat Orel nach Veröffentlichung zweier eigener Fälle mitgeteilt, daß bisher im ganzen 30 Sippen mit Vorkommen der Marmorknochen-Krankheit beschrieben seien, wovon in 6 (d. h. in 20 %) die Befallenen aus Verwandtenehen stammten.

Am Vorkommen rezessiven Erbgangs ist danach und wegen des Nebeneinandervorkommens von geschwisterlichen und isolierten Fällen nicht zu zweifeln.

Während das Krankheitsbild in den verschiedenen Familien recht verschieden war, waren die Unterschiede in den einzelnen Familien (von Einzelfällen abgesehen) nur gering.

Die Arbeit von Schinz hat hauptsächlich ergeben, daß die dominante Form oft ausgesprochen leicht, ja ohne alle Krankheitssymptome, verläuft, daß es daneben aber auch eine dominante Form gibt, die bei anfänglich benignem Verlauf später zu schwerer Anaemie führt, und daß es neben einer malignen früh zum Tode führenden auch eine mild verlaufende rezessive Form gibt.

Schrifttum: Harnapp: M. f. Kinderheilk. 69. 1937. I. S. 33.
Orel: Eugenik. Bd. I, S. 243, 1931.
Schinz: Erbarzt. Bd. 12, 1944 (dort weitere Literatur).

Ostitis deformans (Paget)

Die Ostitis deformans ist eine gewöhnlich im höheren Alter auftretende chronische Erkrankung eines, mehrerer oder vieler Knochen, bei der es infolge eigenartiger Abbau- und Umbauprozesse zu einem schwammähnlichen Aussehen der Knochen kommt. Die hervorstechendsten Symptome sind Verdickung und Verbiegung der befallenen Knochen, die oft schmerzen. Am häufigsten sind Tibia, Femur, Schädel, Wirbelsäule und Becken befallen.

Man hat die Krankheit, für die man innersekretorische Störungen und bestimmte exogene Faktoren nicht verantwortlich machen kann, gelegentlich familiär gehäuft gesehen.

Maynard Smith beobachtete sie bei einem 42jährigen Mann und seinem 74jährigen Vater. Bei beiden war sie mit 39 Jahren aufgetreten. Chauffard sah sie bei 80jähriger Mutter und 60jähriger Tochter, Berger bei Mutter und Sohn, Hanke bei 4 Brüdern, bei denen sie in den 30er Jahren begann. Rost und Weber beschrieben

sie bei einer 66jährigen Frau und ihrer 72jährigen Schwester. Außerdem hatte eine mit 62 Jahren verstorbene 3. Schwester während ihrer letzten Lebensjahre eine deutliche Verdickung des Schädels bekommen.

Erschwert wird die Erforschung der Erblichkeit dadurch, daß die Krankheit erst in höherem Alter aufzutreten pflegt, und daß über ihr Vorkommen bei Verstorbenen gewöhnlich nur recht vage Angaben gemacht werden.

Die Ostitis deformans verläuft sehr oft latent, sie ist offenbar viel häufiger, als sie klinisch diagnostiziert wird. Das hat vor allem Schmorl durch sehr gründliche autoptische Befunde an Personen, die an allen möglichen Krankheiten gestorben waren, sichergestellt. Vermutlich ließe sich in den Sippen von an Pagetscher Krankheit Leidenden bei genauen autoptischen Untersuchungen nicht selten weitere Fälle finden. Jedenfalls besteht die Möglichkeit, daß bei der Ostitis deformans die Erblichkeit eine größere Rolle spielt, als bisher allgemein angenommen wird.

Schrifttum: Hanke: Dtsch. med. Wo. 1938, I. 49.
Parkes, Weber u. Huber: D. Arch. f. klin. Med. Bd. 184, 839, S. 78 (dort weitere Literatur).

Essentielle Trommelschlegelfinger und essentielle hypertrophische Osteopathie

Trommelschlegelfinger findet man häufig als Begleitsymptom von angeborenen Herzfehlern, Bronchiektasen, lange bestehendem Asthma bronchiale, Bronchitis foetida. Auch bei chronischen Lungentuberkulosen, vor allem den zu Lungenschrumpfung führenden Formen, und bei Mediastinaltumoren sieht man sie gelegentlich.

In seltenen Fällen hat man sie bei völlig gesunden Personen gefunden, und dann war häufig erbliches Vorkommen festzustellen.

Ortner sah sie einmal bei 2 Schwestern, einmal bei Vater und 2 Söhnen, Weber beschrieb sie einmal bei 3 Brüdern und einmal bei Vater, 4 Söhnen und 1 Tochter, Ebstein einmal bei Vater und 3 Söhnen und ein andermal bei Großvater, Vater und Sohn und bei 2 Brüdern des Großvaters, Witherspoon bei Vater und Sohn, Allmann bei Großvater, Vater und Tochter. Auch Mendlowitz sah Vererbung von Elter auf Kind. Jentsch beschreibt sie bei Großmutter, Vater und Sohn. Sie scheint dominant erblich zu sein.

Bei denselben Krankheiten, bei denen Trommelschlegelfinger vorkommen, kommt es gelegentlich auch zu symmetrischen Verdickungen der Knochen infolge periostaler Neubildung.

Am häufigsten und stärksten sind diese Veränderungen an den Knochen des Unterarms und des Unterschenkels. Aber auch die des Oberarms, des Oberschenkels, des Metacarpus und Metatarsus, die Grund- und Mittelphalangen, das Becken, die Wirbel, Rippen- und Schlüsselbeine können erkranken. Man sieht die Ursache in Giftstoffen, die von den erwähnten Krankheitsherden ausgehen. Sternberg, der die Krankheit zuerst beschrieben hat, nannte sie toxigene Osteoperiostitis ossificans, Pierre Marie wegen der Häufigkeit des Primärherdes in der Lunge Osteoarthropathie hypertrophiante pneumique. Sie wird auch als Osteopathia hyperthrophicans toxica bezeichnet.

Die gleichen Veränderungen kommen sehr selten auch essentiell, d. h. ohne Primärerkrankung, vor. Ich habe sie in der Überschrift daher im Gegensatz zur toxischen als essentielle hypertrophische Osteopathie bezeichnet. Sie beginnt gewöhnlich zur Zeit der Pubertät, macht öfters keine Krankheitssymptome und ist offenbar erbbedingt.

Die Anomalie ist zuerst im Jahre 1868 bei 2 Brüdern Hagner von Friedreich beschrieben worden. Erb hat dieselben Brüder (die in der Literatur viel zitiert sind) etwa 20 Jahre später untersucht und sie fälschlich zur Akromegalie gerechnet.

Simons sah die Abweichung in einer Reihe von 11 Geschwistern bei Bruder und Schwester. Eine weitere befallene Schwester konnte nicht untersucht werden. Außerdem habe ein mit 9 Monaten verstorbener Bruder verdickte Fingerendglieder gehabt. Die Anomalie war in dieser Familie mit Keratoma palmare und Debilität verbunden. Oehme beschrieb die Krankheit bei 3 Brüdern und einer Schwester. Im Fall Simons stammten die befallenen Geschwister aus einer Verwandtenehe. Friedreich und Oehme haben auf Verwandtschaft der Eltern offenbar nicht geachtet.

Vermutlich ist die Anomalie rezessiv erblich.

Wie von Erb, ist die Krankheit auch sonst gelegentlich mit Akromegalie verwechselt worden. Das Fehlen von Vergrößerungen der Nase, der Lippen, der Zunge, von abnormen Supraorbitalwülsten, von allen auf Hypophysenvergrößerungen hinweisenden Drucksymptomen sowie das Vorhandensein sehr deutlicher Knochenwandverdickungen und ausgesprochenen Trommelschlegelfinger mit Uhrglasnägeln unterscheidet die hypertrophische Osteopathie klar von der Akromegalie.

Schrifttum: (zu Trommelschlegelfinger)
Allmann: Z. f. Urologie. Bd. 30, S. 641. 1936.
Ebstein: Dermat. Wo. 1919, 68, 113.
Fischer: Dermat. Z. 32, 114, 1920.
Jentsch: Erbarzt. Bd. 8, S. 184.
Mendlowitz: zit. bei Jentsch.
Ortner: Kli. Symptom. Bd. I, 2, S. 302, 1919.
Simons: D. Z. f. Nerv. Bd. 59, 301. 1918.
Weber: Brit. med. Journal. 1919, II. Nr. 3064, 379.
Witherspoon: zit. bei Jentsch.

Schrifttum: (zu essentieller hypertrophischer Osteopathie)
Erb: D. Arch. f. klin. Med. Bd. 42, 1888, S. 295.
Friedreich: Virch. Arch. Bd. 43, 83, 1868.
Oehme: Dtsch. med. Wo. 1919, S. 297.
Simons: D. Z. f. Nervhk. Bd. 59, S. 301, 1918.

Essentielle Koilonychie

Bei der Koilonychie oder Hohlnagelbildung sind die Nägel nicht konvex gewölbt, sondern konkav eingedellt. Sie kommt als Folge eines Nagelexems vor. Den inneren Arzt interessiert sie als ein Symptom, das sich bei Eisenmangelanaemie spez. bei essentieller hypochromer Anaemie häufig findet.

Sie kommt aber auch als seltene essentielle dominant erbliche Anomalie vor. Wir konnten sie an den Nägeln der Finger und Zehen durch 4 Generationen bei der 85jährigen Urgroßmutter, dem 64jährigen Großvater, der 25jährigen Mutter und dem 2jährigen Sohn feststellen (s. Abb. 68). Bischoff hat den Fall beschrieben.

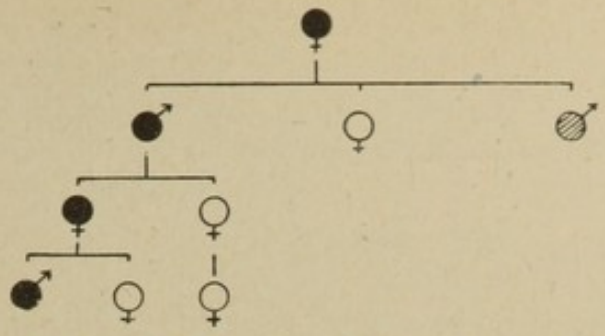


Abb. 68: Essentielle Koilonychie (eigene Beobachtung)

Wilson, Wälsch und Koch sahen die Abweichung in je 3 Generationen, Heller bei 2 Brüdern, Rieke bei Mutter und 4 Kindern.

Anomalien wie die Trommelschlegelfinger, die Koilonychie und andere, die man bei gewissen inneren Krankheiten findet und die für die Diagnose dieser Krankheiten bedeutsam sein können, sieht man gelegentlich auch, ohne daß man die vermutete Grundkrankheit nachweisen kann. In solchen Fällen forsche man, ob die betreffende Anomalie auch sonst in der Familie vorkommt. Wenn das der Fall ist, ist die Anomalie so gut wie sicher essentiell.

Ein Zittern, das zuerst den Verdacht auf Basedow erweckte, kann sich als erbliches Zittern, ein Exophtalmus, eine Eosinophilie als Familieneigentümlichkeiten ohne Krankheitsbedeutung erweisen. Auch Impressiones digitatae im Röntgenbild des Schädels, wie man sie bei abnorm hohem Hirndruck sieht, habe ich gelegentlich bei gesunden Personen gesehen und sie röntgenologisch auch in der Verwandtschaft gefunden. Genaueres kann ich leider nicht mitteilen, da mir die Notizen darüber abhanden gekommen sind.

Schrifttum: Bischoff: Inaug. Diss. Hamburg 1945.
Heller: Die Krankheit der Nägel. Handb. d. Haut- u. Geschl. Kr. Bd. 13, 2. Teil, Berlin 1927.
Hoede: Handb. d. Erb. d. Menschen. Bd. 3, Berlin 1940 (hier weitere Literatur).

XII. DIATHESEN

Unter einer Diathese versteht man eine erhöhte Krankheitsbereitschaft, eine besondere Anfälligkeit gegenüber gewissen Umweltseinflüssen. Bei starker Anfälligkeit haben bereits die gewöhnlichen Umweltseinflüsse krankhafte Folgen, so daß alle Anfälligen erkranken. Bei geringerer Anfälligkeit sind stärkere bzw. ungewöhnliche Noxen zur Auslösung einer Krankheit nötig, so daß ein Teil der Anfälligen gesund bleibt. Die Krankheitserscheinungen unterscheiden sich von denen bei normal veranlagten Personen oft nur durch ihre Stärke, ihre Dauer und ihre Neigung, schon bei geringfügigen Anlässen immer wieder aufzutreten. Der Begriff der Diathese wird vor allem in der Kinderheilkunde angewandt. Im kindlichen Alter, vor allem in den ersten Lebensjahren, äußern sich manche Diathesen besonders stark.

Die Einteilung der Diathesen ist noch recht uneinheitlich. Eine Einteilung, bei der die allergische Diathese als eine Hauptgruppe den anderen gegenübergestellt wird, erscheint mir unzweckmäßig. Einer allergischen Diathese kann man nur Diathesen gegenüberstellen, die nicht allergisch sind, nicht aber Diathesen, für die bestimmte Syndrome charakteristisch sind. Wenn man — und das scheint mir das zweckmäßigste zu sein — die Diathesen nach ihren Syndromen einteilt, so kann man eine exsudative, eine lymphatische, eine neuropathisch-vasoneurotische und eine dystrophische Diathese unterscheiden. Aus gewichtigen klinischen Gründen sollte man dann bei jeder einzelnen Gruppe die allergischen von den nichtallergischen Krankheitserscheinungen trennen.

Man kann aber auch diese Gruppen mit P f a u n d l e r unter dem Hauptbegriff der exsudativen Diathesen zusammenfassen und diese je nach ihren Äußerungen in Untergruppen einteilen. Die Erscheinungen der exsudativen Diathese zeigen sich an der Haut und führen dort zu mannigfachen, hier nicht zu schildernden, häufig stark juckenden Veränderungen (seborrhoid ekzematoide Manifestation). Sie zeigen sich an den Schleimhäuten und verursachen Schnupfen, Katarrhe des Rachens und der Bronchien, der Bindehaut des Auges und anderer Schleimhäute (katarrhalisch entzündliche Manifestation). Oft treten Hyperplasien im Bereich des Waldeyerschen Rachenringes, der Zungen-, Rachen- und Darmfollikel (granuläre Katarrhe) und Schwellung von Lymphdrüsen auf (lymphoide Gewebsmanifestation der exsudativen Diathese). Die Befallenen haben dabei oft ein pastöses gelblich weißes Aussehen, ein schlaffes Fettpolster und einen verminderten Hautturgor. Zur exsudativen Diathese gehören auch Veränderungen auf dem Gebiete des Nervensystems. Die Meinung mancher Autoren, daß die bei ihr oft vorhandenen Ekzeme eine vasomotorische Reflexneurose darstellten und die Folge einer Übererregbarkeit des Nerven an irgendeiner Stelle des neurokapillären Reflexbogens seien, ist unbewiesen. Doch finden sich bei der exsudativen Diathese infolge einer Übererregbarkeit gewisser vegetativer Nerven oft Spasmen an Speiseröhre, Pylorus, Darm, Kehlkopf, Rachen und Bronchien

(Krampfhusten, Asthma) und an den Schließmuskeln (Dysurie, Ischurie). Oft spielen auch neurotische und vasomotorische Störungen mit herein (spastische, neuropathische, vasomotorische Manifestation). Endlich verknüpft sich mit den genannten Symptomen nicht selten eine Neigung zu Ernährungsstörungen und mangelhaftem Gedeihen (dystrophische Manifestation).

Die Berechtigung der Zusammenziehung dieser von Pfaundler als Teildiathesen bezeichneten Krankheitsbereitschaften zu der Hauptgruppe der exsudativen Diathese ergibt sich aus der Tatsache, daß die Einzelbereitschaften viel häufiger zusammen auftreten als man nach ihrer Häufigkeit erwarten sollte. Im Material Pfaundlers fanden sich unter 55 lymphatischen Kindern 44 (80 %), die zugleich entzündliche, und 25 (rund 45 %), die zugleich neuropathische Erscheinungen aufwiesen. Zu ähnlichen Resultaten kam Pfaundler bei Untersuchungen an 100 älteren Kindern seiner Privatpraxis. Von den eben beschriebenen Teilbereitschaften fand er bei diesen Kindern insgesamt 111. Wenn die Teilbereitschaften sich rein nach dem Zufall auf die 100 Kinder verteilt hätten, so würden 32,8 % von allen Erscheinungen frei gewesen sein, 57,2 % würden 1 bis 2, und 10 % würden 3 bis 5 Teilbereitschaften gehabt haben. Tatsächlich wiesen 53 % keine Teilbereitschaft auf, 28 % 1 bis 2 und 19 % 3 bis 5.

Das Studium der Vererbung der Diathese ist schwierig, weil die Eltern an die entsprechenden eigenen Erkrankungen kaum je sich erinnern und deshalb gewöhnlich keine genaueren Angaben darüber machen können.

Was die Vererbung der einzelnen Teilbereitschaften anlangt, so fanden Moro und Kolb konstitutionelle Ekzeme und ekzemähnliche Hautkrankheiten bei Geschwistern von ekzematösen Kindern in 40 % gegenüber 1 % im Kontrollmaterial.

Methodische Untersuchungen an Zwillingen liegen bisher nicht vor. Einige EZ-Paare, die Pfaundler in seinem Handbuchbeitrag auf S. 662 bringt, waren durchweg konkordant.

Booth beschreibt Pygopagen (am Steiß miteinander verwachsenen EZ), die häufig Intertrigo und Ekzem gemeinsam hatten. Rominger beobachtete EZ, von denen einer ein exsudatives Ekzematoid im Gesicht, am Unterleib und in der Gesäßgegend hatte, während der andere an einer Erythrodermia desquamativa (Leiner) litt. I. K. Mayr berichtet über ein im 10. Lebensmonat beginnendes, mit Schwankungen bis zum 21. Lebensjahr dauerndes Ekzem, das die gleiche Lokalisation hatte und immer wieder gleichzeitig aufzutreten pflegte, bei weiblichen EZ. Maria Schiller fand an ihrem Stuttgarter Material konstitutionelle Ekzeme bei EZ stets konkordant. Pfaundler berichtet von 2 männlichen EZ, die im Alter von 1½ Jahren an einem langwierigen, konstitutionellen Wangenekzem von konkordantem Aussehen und Sitz so kurz hintereinander erkrankten, daß die Mutter einen Kälteschaden an einem Frosttage als Ursache bei beiden ansprechen wollte. Diesen Fällen kann ich 2 von Ostertag und Spaich beschriebene unseres Materials anfügen. 2½jährige männliche EZ hatten vom 2. bis 7. Monat wegen Milchschorfs in ärztlicher Behandlung gestanden. Ein Bruder des Vaters litt nach uns gemachten Angaben an den unbedeckten Körperstellen an einem stark von der Witterung abhängigen Ausschlag. 41jährige männliche EZ, von denen der eine Arzt war, litten von früher Jugend an an Neigung zu Hautausschlägen und haben beide jetzt noch aus-

gesprochene Neigung zu Balanitis. Die beiden Schwestern haben Asthma, eine auch Hautausschläge. Die Mutter hatte Asthma und Hautausschläge, die mütterliche Großmutter Asthma. Der Sohn des einen Zwillings leidet an Balanitis, die Tochter des anderen an chronischer Vulvitis.

Über die Erbbedingtheit der katarrhalischen Diathese sind wir vor allem durch Zwillingsuntersuchungen unterrichtet. Meine Mitarbeiter Camerer und Schleicher fanden unter 39 EZ-Paaren mit Katarrhneigung 7mal und unter 90 ZZ und PZ 66mal Diskordanz. Einer Diskordanzhäufigkeit von 18 % bei EZ steht eine von 75,6 %, bei ZZ und PZ gegenüber. Der Diskordanzquotient beträgt 4,2. Neigung zu Anginen und fand sich unter 38 EZ 8mal und unter 53 EZ und PZ 36mal diskordant. Die Diskordanzhäufigkeit bei EZ ist danach 21,2 %, die der ZZ und PZ 68 % und der Diskordanzquotient 3,2.

Auch Claussen fand Katarrhneigung und chronische Tonsilitis bei EZ viel seltener diskordant als bei ZZ. Von 18 EZ waren 2 diskordant, von 6 ZZ 4. Danach beträgt die Diskordanz bei EZ 11,1 % und bei ZZ 66,7 % und der Diskordanzquotient 6,6. Chronische Tonsillitis fand sich bei 25 EZ 7mal diskordant, bei 13 ZZ 8mal. Die Diskordanz bei EZ betrug 28 %, bei ZZ 61,5 % und der Diskordanzquotient 2,2.

Daß die vasoneurotische Diathese und die vegetative Stigmatisation, die nahe Beziehungen zu den neuropathischen und vasoneurotischen Manifestationen der exsudativen Diathese hat, stark von erblichen Anlagen abhängt, ist auf S. 62 und 63 erwähnt.

Auch die Erblichkeit der lymphatischen Bereitschaft geht aus der Zwillingsforschung hervor. Die Größe und das Aussehen der Mandeln und das Vorhandensein adenoider Wucherungen zeigten bei den von uns untersuchten EZ durchweg Konkordanz, die sich mehrmals auch auf kleine Einzelheiten erstreckte. Nach Camerer und Schleicher war Neigung zu Drüsenschwellungen unter 16 EZ 3mal (in 18,8 %), unter 40 ZZ und PZ 35mal (in 87,5 %), Neigung zu adenoiden Wucherungen unter 32 EZ 7mal (in 21,9 %), unter 28 ZZ 19mal (in 68 %) diskordant.

Die Erblichkeit der dystrophischen Bereitschaft hat Lehmann bewiesen. Von 14 EZ verhielten sich 4 diskordant, von 18 ZZ 13. Einer Diskordanzhäufigkeit von 28,3 bei EZ steht danach eine von 72,7 % bei ZZ gegenüber.

Die Ergebnisse der Sippenforschung sprechen dafür, daß die exsudative Diathese sich in der Regel dominant vererbt. Dabei findet man häufig, daß nicht nur — wie bereits erwähnt — bei den einzelnen Mitgliedern mehrere Teildiathesen vorkommen, sondern daß sich die Diathese auch bei verschiedenen Mitgliedern der gleichen Familie in verschiedenen Formen äußert.

Man kann das so erklären, daß der die Einzeldiathesen umfassenden allgemeinen Diathese ein Hauptgen zugrunde liegt, welches durch Nebengene (Modifikationsgene) in ihrer Auswirkung verschieden beeinflußt und das eine Mal zur Bildung dieser, das andere Mal zur Bildung jener Teildiathesen veranlaßt wird. Wenn die Nebengene häufig vorkommen, so werden sich nicht selten mehrere Einzeldiathesen bei einer Person kombinieren, und es werden, da Hauptgen und Nebengene unabhängig voneinander mendeln, bei verschiedenen Mitgliedern der befallenen Familien verschiedene Einzeldiathesen auftreten können.

In manchen Fällen mag auch eine „Teildiathese" durch eine andere ausgelöst sein.

Entzündliche katarrhalische Erscheinungen mögen Schwellungen von Lypmhdrüsen, juckende Ekzeme eine allgemeine Übererregbarkeit der Nerven hervorrufen.

Lenz hat im Leipziger Referat vor der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde 1922 ausgesprochen, daß man die Ursachen der entzündlichen Diathese auch in gewissen Erbanlagen sehen könne, die verstärkend auf gewisse im Organismus des Gesunden ablaufende reaktive Geschehnisse (z. B. katarrhalisch entzündliche, motorische, vasovegetative) wirkten. Ob die Verstärkerwirkung (Pfaundler vergleicht sie mit der eines Lautsprechers) sich auf viele oder nur vereinzelte Reaktionen erstreckt und in welchem Ausmaß sie das tut, hängt weniger von der Umwelt als der sonstigen Erbmasse ab, wobei auch Altersunterschiede Verschiedenheiten der Manifestation bedingen können.

Ich erwähnte, daß man bei der exsudativen Diathese das Vorhandensein eines Hauptgens annehmen könne. Ich will damit nicht gesagt haben, daß dieses in allen Fällen ein und dasselbe sei, glaube vielmehr, daß es deren mehrere gibt und daß es sich bei der exsudativen Diathese um eine Anomalie handelt, die genetisch nicht einheitlich ist. Das gilt auch für die Krankheitsbereitschaften des späteren Alters, die mit der exsudativen Diathese in Verbindung gebracht werden.

Lenz hat, wie eben erwähnt, von reizverstärkenden Genen gesprochen. Solche Gene machen den Organismus zu einem reizbaren. Sie schaffen eine „reizbare Konstitution", einen „Status irritabilis". Demgemäß sieht Borchard, der diese beiden Begriffe aufgestellt hat, in der exsudativen Diathese ein Frühsymptom des Status irritabilis.

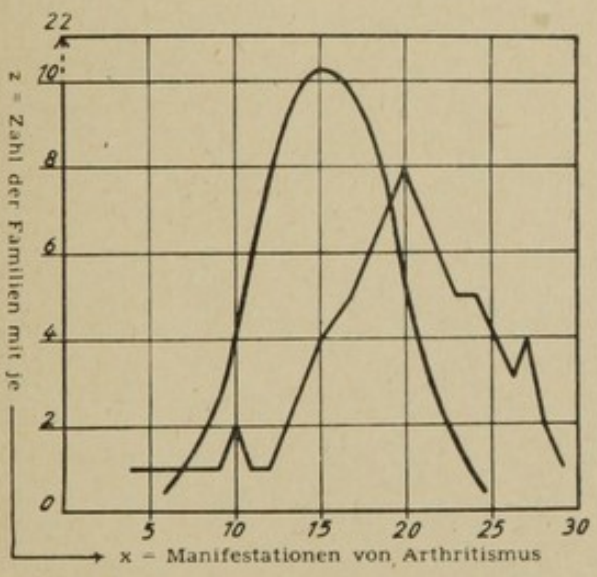


Abb. 69: Verteilung von 1560 Manifestationen von Arthritismus auf ein Material von 100 Familien mit durchschnittlich 10 Personen. Die zackige Kurve zeigt die tatsächlich gefundene Verteilung an. 22 Familien waren frei von Manifestationen. Die glockenförmig geschlungene (Gauss-)Kurve zeigt die theoretische Verteilung an, errechnet unter der Annahme, daß die Manifestationen unter den 100 Familien dem Zufall gemäß verteilt seien, nach der Riebesellschen Formel:

$$z_x = a\left(\frac{1}{a}\right)^x \cdot \left(\frac{a-1}{a}\right)^{n-x} \cdot \frac{n!}{(n-x)!\ x!}$$

(z = Zahl der Familien mit je x Manifestationen)

Der Status irritabilis hat nahe Beziehung zum Arthritismus, jener Körperverfassung, die man zur Erklärung der von den Franzosen gefundenen Tatsachen annehmen muß, daß manche Krankheiten wie Gicht, Diabetes, Fettsucht, Gallen- und Nierensteine, Arteriosklerose, verschiedene rheumatische Krankheiten, Migräne, Heuschnupfen, Bronchialasthma, Quinckesches Oedem, Urticaria und verschiedene andere Hautkrankheiten einerseits häufig bei demselben Individuum nacheinander oder gleichzeitig auftreten, und andererseits in mannigfacher Verteilung verschiedene Mitglieder ein und derselben Familie befallen.

Daß ein Zusammenhang dieser Krankheiten mit der exsudativen Diathese tatsächlich besteht, hat Pfaundler gezeigt. Gicht, Fettsucht, Stein- und Zuckerkrankheit (zusammengenommen) waren

bei den Eltern und Großeltern von exsudativen Kindern seiner Privatklientel um 40 % häufiger als in einer Kontrollreihe.

Den Zusammenhang der verschiedenen zum Arthritismus gerechneten Krankheiten einschließlich der exsudativen Diathese, hat ebenfalls Pfaundler klargestellt. Er ging aus von 100 arthritisch nicht besonders belasteten Familien mit durchschnittlich 10 Gliedern aller Altersstufen aus 3, selten 4 Generationen und fand bei ihnen 1560 Einzelmanifestationen. Er rechnete aus, wie sich diese bei rein zufälliger Verteilung kombinieren würden und verglich damit die tatsächliche Verteilung. Es fand sich, wie aus der Abb. 69 hervorgeht, einerseits eine größere Zahl von Familien, die weniger Manifestationen aufwiesen als man bei zufälliger Verteilung hätte erwarten müssen und andererseits nicht wenige Familien, in denen die Manifestationen stark gehäuft waren. So fanden sich 24 und mehr Manifestationen bei 19 Familien, während bei zufälliger Verteilung kaum bei einer einzigen so viele Manifestationen zu erwarten gewesen wären. Irgendein Anhaltspunkt, daß gemeinsame Umweltseinflüsse dafür verantwortlich zu machen seien, ergab sich nicht.

Die Auffassung von Lenz, daß bei der exsudativen Diathese und dem Arthritismus ein reizverstärkender Faktor wirksam sei, beleuchtet auch den Zusammenhang dieser Diathese mit der Allergie. Man definiert die Allergie gewöhnlich als veränderte Reaktionsfähigkeit, meint aber eigentlich eine Hyperergie, d. h. eine übermäßige Reaktion, eine Überempfindlichkeit.

Da der exsudativen Diathese und manchen Äußerungen des Arthritismus ebenfalls eine Überempfindlichkeit zugrunde liegt, ist es erklärlich, daß vielfach die Manifestationen der Diathesen und des Arthritismus sich mit den Allergien decken. Ein großer Teil der Diathesen dürfte sogar mit Allergien identisch sein. Es wird deshalb das nächste Kapitel über Allergien noch manches enthalten, was für die Frage der Diathesen und des Arthritismus von Interesse ist.

Schrifttum: Borchardt: Klin. Konst. L. 1930. Urban & Schwarzenberg, Berlin u. Wien.
Camerer u. Schleicher: Erbarzt 1935, S. 75.
Claussen: Z. f. indukt. Abst.- u. Vererb. L. Bd. 72, S. 541.
Lehmann: Z. f. indukt. Abst- u. Vererb. L. Bd. 70.
Lenz: Menschl. Erbl. IV. Aufl. 1936, S. 432.
Moro u. Kolb: Mon. Schr. f. Kinderhlkd. Bd. 9, 1910.
Ostertag u. Spaich: Z. f. menschl. Vererbg.- u. Konst. L. Bd. 19, 1936, S. 732.
Pfaundler: Handb. d. Erbbiol. d. Menschen. Bd. 2, S. 640 (dort weitere Lit.).

XIII. ALLERGISCHE KRANKHEITEN

Bei den allergischen Krankheiten liegt eine krankhafte Reaktion gewisser Organe gegenüber bestimmten körperfremden Stoffen vor, deren Ursache nach Doerr und den meisten Autoren deutschen Sprachgebiets in einer Allergen-Antikörperreaktion zu sehen ist.

Durch Zufuhr gewisser Stoffe, die als Allergene oder Antigene bezeichnet werden, wird die Bildung von Antikörpern ausgelöst. Diese verankern sich mit gewissen Zellen und „sensibilisieren" sie dadurch. Kommt das sensibilisierende Allergen von neuem in den Körper, so treffen Allergene und Antikörper zusammen und führen zu der erwähnten allergischen Reaktion. Diese kann akut ablaufen oder sich über längere Zeit erstrecken. Bei akutem Ablauf äußert sie sich vor allem in Spasmen der glatten Muskulatur der Hohlorgane, der Venen und Arterien sowie der Pilomotoren und in einer Entzündung, die mit recht charakteristischen Störungen des Kreislaufs, speziell der Funktion der kleinen Gefäße, vor allem an der Haut und den Schleimhäuten einhergeht und zur Bildung reichlichen Exsudats oft eosinophilen Charakters und zur fibrinoiden Verquellung des Bindegewebes führt (leiomyotonische und exsudative Manifestation nach Berger).

Wenn die Allergen-Antikörperreaktion einen langsameren Verlauf nimmt, kommt es zu Granulomen bindegewebszellig-histiozytärer und auch riesenzelliger Zusammensetzung, deren Sitz in allen möglichen Organen sein kann.

Die hauptsächlichsten allergischen Erkrankungen sind Conjunctivitis und Rhinitis vasomotorica, Heufieber, Bronchialasthma, gewisse Erkrankungen des Magendarmtractus, die sich in Schlingbeschwerden und Erbrechen, Pylorospasmus, Magen- und Darmkoliken, Verstopfung, Durchfall und als Colitis mucosa äußern können, ferner gewisse Hauterkrankungen, wie Urticaria, Quinckesches Oedem, manche Formen von Ekzem, Neurodermie, Strophulus, Prurigo, Hautblutungen. Auch flüchtige Gelenkschwellungen und Migräne gehören dazu. In ihrer Begleitung finden sich recht häufig Muskelrheumatismus, Gallenleiden, Gicht und mannigfache Neuro- und Psychopathien.

Nahe Beziehungen bestehen auch zwischen Allergien und gewissen Infekt- und Rheumaphänomenen.

Von Wichtigkeit ist, daß diese Krankheiten nicht in allen Fällen allergisch bedingt sind, sondern teilweise oder ganz auch durch andere äußere Einflüsse hervorgerufen werden können. So kann Bronchialasthma auch durch Kälte, durch gewisse chemische, nicht allergisch wirkende Stoffe, durch psychische Traumen, hormonale Einflüsse und Zirkulationsstörungen bewirkt werden.

Jeder Mensch kann allergisch werden. Aus den Arbeiten von Schittenhelm, W. Jadassohn, Ancona, Bogoe und Ratner geht hervor, daß es Allergene gibt (Nickel, Mehl, Milben, Helminthensubstanzen u. a.), die, nachdem sie eine

gewisse Zeit unter natürlichen Bedingungen (Kontakt, Inhalation) eingewirkt haben, bei allen Menschen allergische resp. idiosynkrasische Krankheitserscheinungen hervorrufen. Bloch gelang es durch Einpinseln mit Primelextract alle Personen zu sensibilisieren.

Die Verbreitung der Sensibilisierbarkeit beim Menschen ist sicher größer als viele meinen. Ärzte, die auf eigene Krankheitserscheinungen mehr als andere zu achten pflegen, können sehr häufig von allergischen Erscheinungen bei sich berichten. Von einer größeren Anzahl meiner Mitarbeiter, die meist im Alter von 24 bis 30 Jahren standen, hatte mehr als die Hälfte Allergien durchgemacht und von älteren Ärzten noch mehr.

Häufigkeit und Stärke der Allergien sind nun sehr verschieden. Der eine erkrankt nur einmal oder wenige Male, und in seiner Familie ist nichts oder wenig von allergischen Krankheiten zu finden. Der andere erkrankt immer wieder, und nicht selten an verschiedenen Allergien, und auch in seiner Familie kommen öfter Allergien vor. Beim ersten spielen äußere Ursachen ätiologisch die Hauptrolle. Bei dem zweiten handelt es sich um eine mehr oder weniger dauernde Abweichung von der normalen Körperverfassung, die, wie die Erkrankungen der Blutsverwandten zeigen, erblich bedingt ist. Dem ersten können wir eine gewisse Disposition zu allergischen Krankheiten nicht absprechen, aber nur der zweite hat eine allergische Diathese (s. bei Kämmerer, Allergische Diathese und Erkrankungen, München .1934, S. 44).

Daß auch bei Personen mit allergischer Diathese sensibilisierende Einflüsse wesentlich sind, zeigt die Tatsache, daß manche allergische Reaktionen bei ihnen nur einmal im Leben, und zwar auf ganz bestimmte Allergene hin erfolgen.

Ich darf als Beispiel meine eigene Krankengeschichte anführen. Von den Eltern und 7 Geschwistern nichts von Allergien bekannt, außer gelegentlicher Migräne bei einer Schwester. 5 Kinder allergiefrei. Im Alter von zirka 10 Jahren länger dauernder Hautausschlag am Bauch. Als Kind und auch später nach Genuß von frischen Walnüssen Ohrschmerzen und Quaddeln an der Schleimhaut der Unterlippe. Als Gymnasiast während 6jährigen Besuchs des Gymnasiums einer Nachbarstadt Jahre hindurch bei gelegentlichem Zuhausesein Schnupfen (neben dem Schlafzimmer lag die Obstkammer). Damals besonders starker Schnupfen und Conjunctivitis bei der Obsternte. Seit der Assistentenzeit etwa 3- bis 4mal jährlich Flimmerskotom, dabei nie Kopfschmerzen. In den 30iger Jahren und später gelegentlich Ekzem in den Ellenbeugen. Wegen dieser Störungen nie krank gefühlt, nie behandelt. Dagegen 4 verschiedene allergische Anfälle, die je einmal auftraten und als Krankheit empfunden wurden. Im Anfang der 20iger Jahre einmal starke Schwellung des ganzen Gesichts von der Dauer einiger Stunden nach Berührung mit einer Topfpflanze. Mitte der 20iger Jahre beim Besuch eines Pferderennens plötzlich sehr starke Sekretion der Nasenschleimhaut mit Conjunctivitis und Lidoedem. Mitte der 40iger Jahre auf Genuß von hochgeschossenem Spinat Schmerz in der Magengegend mit Gefühl des Zusammenschnürens (Pylorospasmus), starke Schwellung der Nasenschleimhaut, Lidschwellung, sehr reichliche Sekretion von Flüssigkeit aus der Nase, stärkster Speichelfluß, Atemnot und giemende Geräusche beim Atmen. Auf Adrenalin schnell Besserung. Mit zirka 50 Jahren akute Darmstörung nach Genuß von Bodenseefelchen mit Zwiebeln. In den folgenden Jahren 2mal nach Genuß von Felchen in kleinerer Menge und leicht verdaulicher Form schwere Enteritis mit Kollapsneigung.

Bei ausgesprochener Neigung zu allergischen Reaktionen, d. h. allergischer Diathese, läßt sich nachweisen, daß der Erbgang in der Regel dominant ist, daß viele Allergiker mehrere Allergien haben oder gehabt haben und daß bei verschiedenen Mitgliedern oft verschiedene Allergien vorkommen.

Die Verschiedenheit der Reaktionen ist z. T. von der Art der einwirkenden Allergene abhängig (Gräserpollen machen vor allem Heuschnupfen, Primelstoffe Ekzeme), z. T. von der jeweiligen Reaktionsbereitschaft des Körpers, die in den verschiedenen Lebensaltern verschieden zu sein pflegt. So verschwinden nicht selten Allergien, die längere Zeit bestanden haben, und andere treten an ihre Stelle .

Ein Allergiker hat z. B. als Säugling an Milchschorf gelitten, als Spielkind bekam er Jahre hindurch nach dem Genuß von Erdbeeren Urticaria, später stellte sich Heuschnupfen ein, zu dem nach einigen Jahren Asthma und Neigung zu Pruritus ani hinzukam. Sein Bruder hat Neigung zu Quinckeschem Oedem und Migräne. Der Vater hat an Migräne und Colitis mucosa gelitten.

Auch wenn die allergischen Krankheiten in einer Familie verschieden sind, so überwiegt doch gewöhnlich bei Mitgliedern einer Familie eine spezielle Allergieform offenbar als Folge einer besonderen erblichen Reaktionsbereitschaft eines bestimmten Organes. In der Regel hat ein Proband mit Heuschnupfen unter seinen Verwandten mehr Heuschnupfenkranke als Migränekranke, und ein Migränekranker ist familiär mehr mit Migräne als mit Heuschnupfen belastet.

Das geht z. B. aus der der Arbeit meiner Mitarbeiter Spaich und Ostertag über Untersuchungen an allergischen Zwillingen entnommenen Tabelle XXIII hervor, die Auskunft über die Häufigkeit der einzelnen Allergieformen in der näheren Verwandtschaft der allergischen Zwillinge gibt.

Tabelle XXIII

Proband mit	Familie							
	Asthma		Heuschnupfen		Migräne		Nesselsucht	
	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
Asthma	**43**	**61,4**	4	5,7	14	20	9	12,9
Heuschnupfen ...	3	11,3	**18**	**69,2**	3	11,5	2	7,7
Migräne	12	27,3	5	11,4	**17**	**38,6**	10	22,7
Nesselsucht	5	25	4	20	—	—	**11**	**55**

Man sieht, daß die in der Diagonale von links oben nach rechts unten aufgeführten fettgedruckten Zahlen die größten in den jeweiligen Reihen sind. Unter den Verwandten eines Probanden mit Asthma kommt diese Allergie häufiger vor als die anderen, und Entsprechendes gilt für die Verwandten von Probanden mit Heuschnupfen, Migräne und Nesselsucht.

Daß für die Art der allergischen Reaktionen die Erblichkeit von Bedeutung ist, zeigt sich auch darin, daß aus einzelnen Familien besondere seltene Arten von Allergien beschrieben worden sind. So erwähnt Hansen einen Fall, der auf Wespenstich anaphylaktisch mit Universalschock reagierte und dessen Schwester an einem Bienen(Wespen?)stich im Schock gestorben war. Spaich und Ostertag machen in ihrer Zwillingsarbeit von eineiigen Studenten der Medizin Mitteilung, die nach Genuß von Preiselbeeren starken Juckreiz an der Kopfhaut bekamen.

Mitglieder einer Familie reagieren oft in gleicher Weise auf verschiedene Allergene. So sieht man z. B. in einer Familie mehrere Asthmatiker, von denen der eine Nahrungsmittelasthmatiker, der zweite Arzneiasthmatiker, ein dritter Tierasthmatiker ist.

Auf das Vorkommen der verschiedenen von uns heute als allergisch angesehenen Krankheiten bei einer Person und in einer Familie hat auf Grund reichhaltigen von ihm selbst gesammelten Materials zuerst der Genfer Arzt Rapin im Jahre 1907 hingewiesen. Die in französischer Sprache erschienene Arbeit ist in Deutschland wenig beachtet worden.

Strümpell hat im Jahre 1910 in einer Arbeit „Über das Asthma bronchiale und seine Beziehungen zu der sogenannten exsudativen Diathese" das Bronchialasthma, gewisse Formen von Rhinitis, gewisse mit Hypersekretion einhergehende Magenerkrankungen, die Colica mucosa, die Urticaria, das Quinckesche Oedem, gewisse Ekzeme, Anfälle von Speichelfluß, die intermittierende Gelenkschwellung und die Migräne wegen ihres nicht seltenen Zusammentreffens in einer Familie und bei einer Person zusammengefaßt und als ihr gemeinsames Merkmal die Neigung zu exsudativen Vorgängen angesehen. Im Jahre 1921 hat mein damaliger Mitarbeiter an der Tübinger medizinischen Poliklinik Gaensslen eine Familie genau beschrieben, in der Migräne, Quinckesches Oedem, Urticaria, Asthma, Heufieber, Gicht und Gallensteine nebeneinander vorkamen Er hat dabei beim Quinckeschen Oedem eine sehr ausgesprochene Eosinophilie gefunden und als anaphylaktisch angesehen. Auch bei der Migräne hat er das Vorkommen von Eosinophilie festgestellt. Von 42 Fällen hatten 31 Werte von 5 % bis 16 %, darunter 2 von 11 bis 16 %. Die übrigen hatten z. T. eine Infektion hinter sich; vielleicht wäre sonst die Zahl der positiven Fälle noch höher gewesen.

Die ersten in Deutschland an einem größeren Material durchgeführten erbbiologischen Forschungen über allergische Krankheiten hat dann auf meine Veranlassung Schilling gemacht und im Jahre 1923 als Dissertation veröffentlicht.

Er machte seine Nachforschungen in 40 Sippen, deren Probanden Migräne hatten, und untersuchte 4 Sippen von Urticariellen und die Sippe eines Kranken mit Colica mucosa. Wir konnten damals feststellen, daß die Migräne ein erbliches Leiden sei und als ein Symptom der exsudativen Diathese resp. einer konstitutionellen Dysergie des vegetativen Nervensystems (so bezeichneten wir damals die allergischen Krankheiten) aufzufassen sei. „Letzten Endes ist es diese Konstitutionsanomalie, die vererbt wird, und zwar nach dem dominanten Vererbungsmodus", so steht es wörtlich in der Arbeit.

Dominanten Erbgang bei allergischen Krankheiten stellten auch Spaine und Cooke (1924), Besche (1924) und Balyeat (1928) fest. Letzterer fand, daß allergische Patienten gegenüber den verschiedensten Infektionen eine besonders große Widerstandsfähigkeit zeigten und erklärt das mit der Annahme, daß Allergiker auch die gegen die Infektion gerichteten Antikörper schneller und in größerer Zahl bildeten.

Untersuchungen von Coca und Bray 1931 erweiterten unsere Kenntnisse über die Erblichkeit der Allergien. Zwei eindrucksvolle Sippentafeln mit dominanter Vererbung der in verschiedenen Krankheiten sich äußernden Allergie hat im Jahre 1933 Schmidt-Kehl veröffentlicht.

Besonders wertvolles Material enthalten die schönen Arbeiten Hanharts. Die ihnen entnommenen Sippentafeln (Abb. 70 und Abb. 71) zeigen klare Dominanz. Die große Mannigfaltigkeit der allergischen Krankheitssymptome bei den verschiedenen Krankheiten einer Familie geht besonders aus den Erläuterungen zu der Sippentafel 71 hervor.

Die Dominanz der Anlage konnte Hanhart auch statistisch erfassen. In über 70, z. T. sehr ausgedehnten und kinderreichen Allergikerfamilien (meist Ärzte- und Gelehrtenfamilien des Schweizer Patriziats) konnte er feststellen, daß das Verhältnis von allergischen zu nicht allergischen Kindern in 172 Geschwisterschaften mit durchschnittlich 4 Kindern fast genau 1 : 1 betrug, und die Zahl der Allergiker aus 18 Geschwisterschaften, deren beide Eltern Allergiker sind, annähernd drei Viertel der Geschwister ausmachte.

Wenn der Erbgang hier und da unterbrochen erscheint, so dürfte sich das nur selten durch fehlende Einwirkung von Antigenen und viel häufiger durch mangelhafte anamnestische Angaben erklären. Auf solche sind wir ja angewiesen, da Allergien sich nur zeitweise zu äußern pflegen. Die Angaben sind oft ungenau, weil die allergischen Symptome sehr gering sein können und vor allem indolentere Personen sie oft wieder vergessen. Je intelligenter und gebildeter die Familienmitglieder sind und je genauere Anamnesen man erheben kann, um so klarer kommt im allgemeinen die Dominanz heraus.

Die allergischen Krankheitssymptome zeigen bei den Mitgliedern verschiedener Familien oft große Unterschiede der Intensität. In manchen Familien haben die Befallenen so geringe Krankheitserscheinungen, daß sie sich ihrer kaum bewußt werden. In anderen Familien leiden alle Erkrankten sehr schwer unter ihrer Krankheit.

Ehe ich auf die erblichen Verhältnisse bei den einzelnen allergischen Krankheiten eingehe, sei noch zweierlei kurz besprochen:

1. ob das Auftreten der Allergien von noch anderen Einflüssen als der Erbmasse und der Art und Menge der Allergene abhängt,
2. wie wir uns die Erblichkeit bei den allergischen Krankheiten grundsätzlich vorzustellen haben.

ad 1. Es ist eine allgemeine Erfahrung, daß die allergischen Erkrankungen gegenüber früheren Zeiten wesentlich häufiger geworden sind, daß sie vorwiegend in der Bevölkerung der Städte und bei Wohlhabenden auftreten und langsam den Weg in die Landbevölkerung finden. Es handelt sich ausgesprochen um eine Zivilisationskrankheit (Haag).

Rehsteiner, ein Schüler Hanharts, hat in Zürich an vielen tausend Heufieberpatienten festgestellt, daß Kopfarbeiter, vor allem ausgesprochene Intellektuelle 20mal so häufig befallen waren als der Durchschnitt. In der bäuerlichen Bevölkerung kommt Heufieber selten vor. Hanharts Statistik über sein Vorkommen unter 12 600 Landbewohnern ergab zunächst etwa denselben Prozentsatz wie er ihn unter 3500 städtischen Arbeitern gefunden hatte. Es stellte sich dann aber heraus, daß die Hälfte der Heufieberkranken auf dem Lande zugewanderte Personen aus Pfarrers-, Lehrer-, Fabrikanten- und Beamtenfamilien waren.

Haag macht für die Zunahme der allergischen Krankheiten eine veränderte Ernährung verantwortlich, eine starke Erhöhung des Fleischverbrauchs und ein Absinken des Verbrauchs an pflanzlicher Kost, an Milch und Milcherzeugnissen. Es werde mit dieser Nahrung zu viel Kalium und Natrium und zu wenig Calcium und Magnesium zugeführt.

Auch ich bin der Meinung, daß die Änderung der Ernährung an der Zunahme der

allergischen Krankheiten Schuld hat, sehe allerdings die Ursache nicht in einer veränderten Zusammensetzung der zugeführten Salze.

In den letzten hundert Jahren ist eine gewaltige Wandlung der Konstitution eingetreten. Die Zunahme der Körpergröße betrug z. B. bei schwedischen Rekruten von 1840 bis 1935 8,2 cm. Die Menarche tritt in den nordischen Ländern in der gegenwärtigen Generation um 2,5 Jahre früher auf als zu Beginn des 19. Jahrhunderts. Die Geburtsgewichte haben überall zugenommen. Gleichzeitig ist es zu einer starken Zunahme hormonal und vegetativ bedingter Krankheiten gekommen.

W. Lenz sieht die Ursache dieser Wandlung in einer Zunahme der animalischen Nährmittel, die die Funktion der Schilddrüse und der Hypophyse anregt, die Wirksamkeit des Adrenalins, des Thyroxins und die Vasomotorenerregbarkeit verstärkt, die Nebennieren hypertrophieren läßt und die Funktion des Inselorgans dämpft.

Daß die Ernährung bis zur Zeit des 2. Weltkrieges viel reicher an tierischem Eiweiß und Fett geworden ist, und zwar in den Großstädten mehr als auf dem Lande und bei der wohlhabenderen Bevölkerung mehr als bei der ärmeren, zeigen zahlreiche Statistiken verschiedener Länder (s. bei Lenz).

Zu den Krankheiten, die infolge veränderter Ernährung zugenommen haben, gehören nach W. Lenz auch die allergischen.

Die Beeinflussung der Allergiebereitschaft durch Änderung der Funktion innersekretorischer Drüsen geht aus vielen Erfahrungen hervor.

Schilddrüsenhormone und Geschlechtshormone wirken allergieverstärkend (Sylla, Blom, Haag). In der Pubertät treten allergische Erkrankungen gehäuft auf (Albrecht, Horneck). Auf Beziehungen zwischen Allergie und Basedow haben Haag, Chvostek, F. v. Müller, Widal und Abrami hingewiesen. Jaensch schreibt seinem B-Typ Neigung zu Asthma, Rhinitis vasomotorica und flüchtigen Oedemen zu.

Weiter sind folgende Beobachtungen erwähnenswert:

Nach Haag treten allergische Erkrankungen häufig im Anschluß an Mastkuren auf. Die Hungerjahre 1917/18 brachten einen starken Rückgang der allergischen Krankheiten. Der Strophulus infantum tritt vorzugsweise bei gut genährten, besonders fetten Kindern auf. Kinder mit Strophulus zeigen Labilität des Gefäßsystems und besondere Ansprechbarkeit der Hautvasomotoren (Lehndorff 1935). Illingworth (1935) fand vermehrte Neigung zu Asthma und Ekzemen bei Kindern mit Geburtsgewicht über 4250 g.

Bei der Bedeutung der Kapillaren für das allergische Geschehen darf auch auf die Befunde Gaensslens hingewiesen werden, wonach reichliche Fleischnahrung zur Erweiterung der Kapillaren des Nagelsaums führt.

Von Bedeutung sind hier auch gewisse experimentelle Befunde. Dolfini und Torrin sahen, daß Tiere, die während experimenteller Sensibilisierung nur mit Wasser versorgt wurden, keine Antikörper bildeten. Haag stellte fest, daß Meerschweinchen, die in gleicher Weise sensibilisiert wurden, auf spätere Antigenzufuhr sehr verschieden reagierten, je nachdem ob sie während der Zeit der Sensibilisierung durch gewisse Umstellungen der üblichen Ernährung Gewichtszunahmen oder Gewichtsabnahmen gehabt hatten. Die anaphylaktischen Anfälle waren um so stärker, je größer die Gewichtszunahme der Tiere war; und Tiere, die Gewichtsabnahmen von 10 % und darüber zeigten,

bekamen keine oder nur flüchtige Erscheinungen. Wenn ein Tier im Stadium der Gewichtszunahme sensibilisiert war, so blieb es stark allergisch, auch wenn es nachträglich infolge Kostentzug stark an Gewicht verloren hatte.

Die Ernährung übt auf dem Wege über die innersekretorischen Drüsen einen Einfluß auf das vegetative Nervensystem aus. Dabei dürfen wir die Wirkung der Hormone nicht, wie es vielfach geschieht, als sympathicotonisch oder vagotonisch bezeichnen.

Wir wissen durch W. R. Hess, daß der zwischen Sympathicus und Parasympathicus angenommene Antagonismus in Wirklichkeit ein Synergismus ist, der die Funktionen der vegetativen Organe (Atmung, Kreislauf, Ernährung, Ausscheidung) so gestaltet, daß die animalen Organe (Sinnesorgane, Nervensystem, Skelettmuskeln) durch sie unterstützt werden. Sympathicus und Parasympathicus teilen sich in ihre Arbeit dabei so, daß der Sympathicus die vegetativen Funktionen anregt (die Herztätigkeit steigert, die Atmung durch Bronchialerweiterung erleichtert, Zuckerreserven mobilisiert usw.) und damit „ergotrop" ist und der Parasympathicus die dissimilatorische ergotrope Phase durch Assimilation vorbereitet, also „trophotrop" ist.

So ergibt sich, daß erhöhte Tätigkeit des Sympathicus eine erhöhte Tätigkeit des Parasympathicus im Gefolge haben muß. Verstärkte Dissimilation kann es auf längere Zeit nur geben, wenn auch die Assimilation verstärkt ist.

Eine Veränderung des Tonus des Sympathicus muß eine Veränderung des Tonus des Parasympathicus zur Folge haben. Sympathicotonie und Parasympathicotonie (Vagotonie) treten nicht allein auf, sondern beide sind gleichzeitig vorhanden. Es kommt zu einem Erregungszustand beider, den der Kliniker mit „vegetativer Stigmatisation" oder „vegetativer Dystonie" bezeichnet. Daß aber ein solcher allergieverstärkend wirkt, ist allgemein anerkannt (s. bei Kämmerer).

ad 2. Die erbliche Neigung zu allergischen Krankheiten kann ihre Ursache haben

1. in einer besonderen Durchlässigkeit der Schleimhäute der Bronchien und des Magendarmkanals sowie der äußeren Haut, die die Allergene leichter in den Organismus eindringen lassen, so daß es zunächst zu Sensibilisierung und bei wiederholter Allergenzufuhr zur Antigen-Antikörperreaktion kommt.
2. in einer besonderen Reaktionsfähigkeit der die Antikörper bildenden Zellen gegenüber den eingeführten Antigenen.
3. in einer abnormen Ansprechbarkeit der Organe, in denen die Antigen-Antikörperreaktion geschieht, z. B. der Haut beim Ekzem oder der Bronchialschleimhaut und der glatten Muskulatur der Bronchien beim Asthma bronchiale.
4. in einer mangelhaften Fähigkeit der Leber entgiftend zu wirken, wozu in erbbiologischer Beziehung wegen Mangels an Unterlagen bisher nichts gesagt werden kann.

ad 1. Eine gesteigerte Permeabilität der Zellmembranen, die vielleicht auch mit einer erhöhten Ansprechbarkeit auf Nervenreize einhergehen mag, ist von Bloch, Storm van Leeuwen, Berger und anderen Autoren angenommen worden. Sie erscheint auch mir sehr plausibel. Sie erklärt ohne weiteres die Beobachtung, daß sich der Körper häufig gegen mehrere Allergene sensibilisiert. Auch das Auftreten allergischer Reaktionen, das bei normalen, d. h. nicht zu Allergien neigenden Men-

schen gelegentlich nach Bronchitis infolge Einatmung von Inhalationsallergenen und nach Enteritis infolge Aufnahme von Nahrungsmittel- oder Arzneimittelallergenen zu beobachten ist, muß mit einer verstärkten Durchlässigkeit der erkrankten Schleimhäute erklärt werden.

ad 2. Eine gesteigerte Reaktionsfähigkeit der antikörperbildenden Zellen als Ursache der allergischen Diathese ist möglich, ja sogar wahrscheinlich. Auf der anderen Seite glaube ich nicht, daß den nicht allergischen Personen eine Reaktionsfähigkeit dieser Zellen fehlt.

Auf eine tuberkulöse Infektion reagiert jeder Mensch in einem gewissen Stadium mit dem allergischen Symptom des positiven Pirquet, und man hat bisher meines Wissens nicht nachweisen können, daß dieses Zeichen bei allergischer Diathese gegenüber der Norm geändert ist. Dasselbe gilt auch für von anderen Endoallergenen hervorgerufene Allergien, die sich z. B. in gewissen Rheumaphänomenen äußern. Ich habe mich nicht davon überzeugen können, daß sie in den Sippen mit gewöhnlichen Allergien gehäuft vorkommen.

Der Erfahrung, daß Allergiker besonders leicht Serumkrankheiten bekommen, wird zwar vermutlich eine verstärkte Reaktionsfähigkeit der antikörperbildenden Zellen zugrunde liegen, aber diese braucht nicht primär vorhanden zu sein und kann auch dadurch erklärt werden, daß von den auf die Bildung bestimmter Antikörper eingestellten Zellen auch andere Antikörper leichter produziert werden. Die tuberkulöse Infektion wenigstens verstärkt nicht nur die Allergie gegen Tuberkulin, sondern auch die gegen andere Allergene.

ad 3. Sicher spielt dagegen bei Entstehung und Ausprägung der einzelnen allergischen Krankheiten das Erfolgsorgan eine große Rolle. Salén hat den Begriff der latenten Allergie aufgestellt; er versteht darunter einen Zustand, bei dem der Körper, speziell die Haut, allergisiert ist, aber keine Krankheitserscheinungen auftreten, obwohl mit einer Zufuhr des auslösenden Allergens durchaus zu rechnen ist. Die Allergenantikörperreaktion läuft hier sozusagen unterschwellig ab. Tierexperimentell kann man das gleiche durch Narkose oder Atropin erreichen.

Bei allergischen Erkrankungen kommt eine erhöhte Ansprechbarkeit der Erfolgsorgane sicher oft vor. Eine zarte Haut erkrankt eher als eine derbere, eine „vasoneurotische" Schleimhaut eher als eine normale. Die Ursache der verstärkten Ansprechbarkeit der einzelnen Organe wird dabei nicht immer primär in ihnen selbst liegen, sondern oft in einer fehlerhaften Funktion der vegetativen Nerven, die ihrerseits von innersekretorischen Einflüssen und der Psyche abhängen wird.

Man könnte sich vorstellen, daß die erhöhte Permeabilität der Zellmembranen sich einfach dominant vererbt. Die vegetative Stigmatisation, das Verhalten der inneren Sekretion und der Psyche, die alle drei von erblichen Anlagen wesentlich abhängen, wirken sich vermutlich verstärkend und lokalisationsbestimmend aus und werden auch oft aus einer latenten Allergie eine manifeste machen.

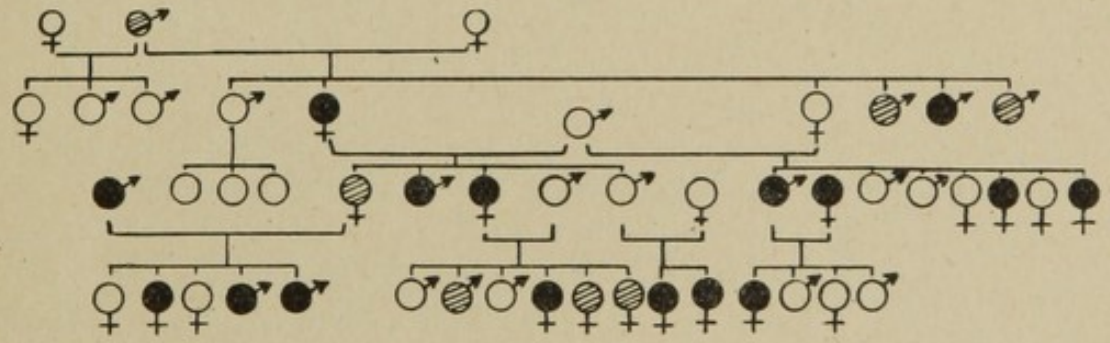
Schrifttum: Ancona: Policlinico sez. med. 30, 45. 1923.
Balyeat: Americ. I. med. Sc. 176. 332. 1928.
Berger u. Hansen: Allergie. Leipzig 1940.
Besche: Acta pathol. et mikrol. scand. 1. 23. 1924.
Bloch: (mit Steiner-Wourlisch) Arch. f. Derm. 152. 283. 1926.
Bloch: zit. b. Petow.
Bray: J. Allerg, 2, 205.

Coca: zit. b. Hanhart.
Cooke: Am. int. Med. 3. 658. 1929.
Doerr: Handb. d. inn. Med. 2. Aufl. IV., 1. Berlin 1926.
Dolfini u. Tornin: Ref. Tbl. Hygiene 24, 775.
Gänsslen: Med. Klinik. 1921. 41.
Gänsslen: Klin. Wo. 1927, I. 786.
Haag: Klin. Wo. 1933. 1091. 1935, S. 264. 1936, S. 923.
Hanhart: Dtsch. med. Wo. 1934 Nr. 29, 31, 46, 47, 49, 50, 52. 1936 Nr. 49, 50, 51. 1937 Nr. 47, 48.
Hanhart: Vererb. u. Konst. bei Allergie: Berger u. Hansen Allergie Leipz. 1940.
Hansen: Berger und Hansen: Allergie, Leipzig 1940.
W. R. Hess: Klin. Wo. 1926, S. 1353, 1930, S. 1009.
Jadassohn: 11. Kongr. intern. Dermatologie.
Kämmerer: Allerg. Diathese u. allerg. Erkrankungen. München. Bergmann 1934.
Lenz, Wido: Z. f. menschl. Vererbungs- u. Konst. Lehre. 27, 543, 1943.
Lenz, Wido: Wandlung der Konstitution durch die Ernährung (ungedruckt).
Petow: Dtsch. med. Wo. 1934, S. 1867.
Rapin: Des angioneuroses familiales. Genève 1908.
Rehsteiner: Inaug. Dissert. Zürich 1926.
Salén (mit Juhlin-Dannfeld): Acta med. scand. (Stockholm). 86, 505, 1935.
Schilling: Inaug. Dissert. Tübingen 1923.
Schittenhelm (mit Stockinger): Z. f. exp. Med. 45, 58, 1925.
Schmidt-Kehl: Arch. Rassenbiol. 1933, Bd. 27, S. 175.
Spaich u. Ostertag: Z. f. menschl. Vererb. u. Konst. L. Bd. 19, S. 731, 1936.
Storm van Leeuven: zit bei Petow.
Strümpell: Med. Klinik. 1910, S. 889.

Heufieber

Das Heufieber besteht in Conjunctivitis und Rhinitis, wozu in etwa 8 bis 10 % der Fälle noch Bronchialasthma hinzukommt. Es tritt zur Zeit der Grasblüte im Mai oder Juni auf und dauert meist 1 bis 2 Monate. Es wird durch Stoffe ausgelöst, die in den Pollen gewisser Gräser und einiger anderer Pflanzen vorkommen.

Die Sippentafel 70 ist nach Hanhart gekürzt wiedergegeben. Sie zeigt vor allem



● Heufieberkrank (meist auch mit anderen Allergien behaftet)

◍ mit anderen Allergien behaftet

Abb. 70: Heufieber und andere Allergien (gekürzt nach Hanhart)

Heufieberkranke, daneben aber auch nicht wenige Patienten, die andere Allergien ohne Heuschnupfen haben. Die Mehrzahl der Heuschnupfenkranken hat noch eine oder mehrere andere Allergien.

Die Sippentafel kann als charakteristisches Beispiel einer allergischen Krankheit überhaupt gelten. Es findet sich in ihr die Krankheit des Probanden (hier Heu-

schnupfen) am häufigsten. Daneben sieht man aber auch mehr oder weniger zahlreiche andere Allergien, von denen die Mehrzahl der Erkrankten mehrere hat. Die Neigung zu Allergien vererbt sich dominant.

Bei ausgedehnten Studien, die Spaich und Ostertag an allergischen Zwillingen unseres Cannstatter Materials machten, fanden sie 9 Zwillinge mit Heufieber, darunter 5 EZ, 2 ZZ und 2 PZ. Von den 5 EZ hatten 4 Heuschnupfen konkordant. Der Partner des diskordant erkrankten Zwillings hatte Bronchialasthma. Die konkordanten Fälle zeigten mehrmals geringe Verschiedenheiten. Von 2 24jährigen weiblichen EZ bekamen beide auf Einwirkung von Grasblüten, aber nur eine auf Einwirkung von Lindenblüten Schnupfen. Von 2 53jährigen männlichen EZ, die beide an Heuschnupfen und Nesselsucht litten, bekam der eine auch auf das Riechen von Pferdeschweiß Schnupfen.

Von den 2 ZZ und den 2 PZ hatte nur ein PZ Heufieber konkordant. In 2 Fällen hatte der nicht an Heufieber erkrankte Partner eine andere Allergie (Migräne resp. allergische Hautausschläge), im vierten Fall war er allergiefrei.

Asthma bronchiale

Die Allergene, die zum Asthma führen, sind außerordentlich zahlreich. Nach den Wegen, auf denen sie in den menschlichen Körper eindringen, unterscheiden wir mit Hansen die Inhalationsallergene, die durch den Digestionsapparat aufgenommenen Nahrungs- und Arzneimittelallergene, die durch die Haut und die oberflächlichen Schleimhäute aufgenommenen Kontaktallergene, die aus Arzneimitteln, Tier- und Pflanzengiften bestehende Injektionsallergene, und schließlich die Invasionsallergene, die auf Entozoen (Ascariden, Echinokokken, Trichinen u. a. m.) zurückzuführen sind.

Die wichtigste Rolle spielen dabei ohne Zweifel die Inhalationsallergene, die ja direkt auf die Schleimhäute der Bronchien gebracht werden. Es sind vor allem der Hausstaub, Tierstaub, spez. Milbenstaub, Blütenstaub, Mehlstaub, Holzstaub, anderer Pflanzenstaub, Schimmelpilzsporen, Duftstoffe.

Von großer Bedeutung sind auch die in Entzündungsherden der Bronchien oder Bronchiektasen gebildeten Endoallergene, d. s. Allergene, die sich im Gegensatz zu den exogenen im Körper bilden. Es handelt sich entweder um Gifte und Zerfallsprodukte der Bakterien oder um abnorme Abbauprodukte von Körpersubstanz.

In zahlreichen Fällen lassen sich die ursächlichen Allergene durch klinische Beobachtungen und Hautimpfungen sicher erkennen. Es bleiben aber nicht wenige Fälle übrig, bei denen man einwandfreie Beweise einer allergischen Ätiologie nicht findet. Auch unter ihnen sind sicher viele allergische. Bei manchen vermag man die allergisch wirkenden Stoffe nicht zu erkennen. Bei anderen ist das Asthma ursprünglich allergisch gewesen und ist dann nach abklingender Allergie bestehen geblieben wegen erhöhter Reaktionsbereitschaft der Bronchien, der oft vegetative Stigmatisation und psychische Übererregbarkeit zugrunde liegen. Daneben gibt es, wie wir annehmen, noch ein von Anfang an nicht allergisches Asthma (siehe darüber auf S. 283), speziell ein Kälteasthma, ein rein chemisch bedingtes, ein nervöses, ein durch hormonale oder Zirkulationsstörungen hervorgerufenes Asthma. Doch sind einige Autoren der

Meinung, daß auch hinter diesen Asthmaformen stets eine Allergie stecke und daß die genannten anderen Einflüsse nur auslösend wirkten.

Zur Erklärung des Kälteasthmas scheint mir folgendes bemerkenswert zu sein: Weitz und Vollers konnten am Menschen röntgenologisch und durch Aufschreibung des Magentonus feststellen, daß die Einwirkung von Kälte auf die Körperoberfläche den Magentonus und den anderer Organe stark vermehrt. Ich vermute, daß die bronchialen Muskeln in gleicher Weise reagieren. Einen Spasmus der Bronchialmuskeln halte ich für wahrscheinlicher als die von Berger vermutete bronchioläre Enurticaria wegen der geringen Zeitspanne, die zwischen der Einwirkung der Kälte und dem Beginn des Anfalls vorhanden zu sein pflegt.

Für die allergische Ätiologie der meisten Asthmafälle spricht außer dem Nachweis der ursächlichen Bedeutung bestimmter Allergene in vielen Einzelfällen vor allem die sich immer wieder aufdrängende Beobachtung, daß bei den Kranken selbst und in ihren Familien sich andere allergische Krankheiten gehäuft finden. Man lese z. B. die Arbeit von Hanhart, der diesen Dingen mit besonderer Sorgfalt nachgegangen ist, oder auch die Zwillingsarbeit von Spaich und Ostertag.

Ein Beispiel dafür gibt auch die Abb. 71. In der Sippe leiden Urgroßmutter, ihre

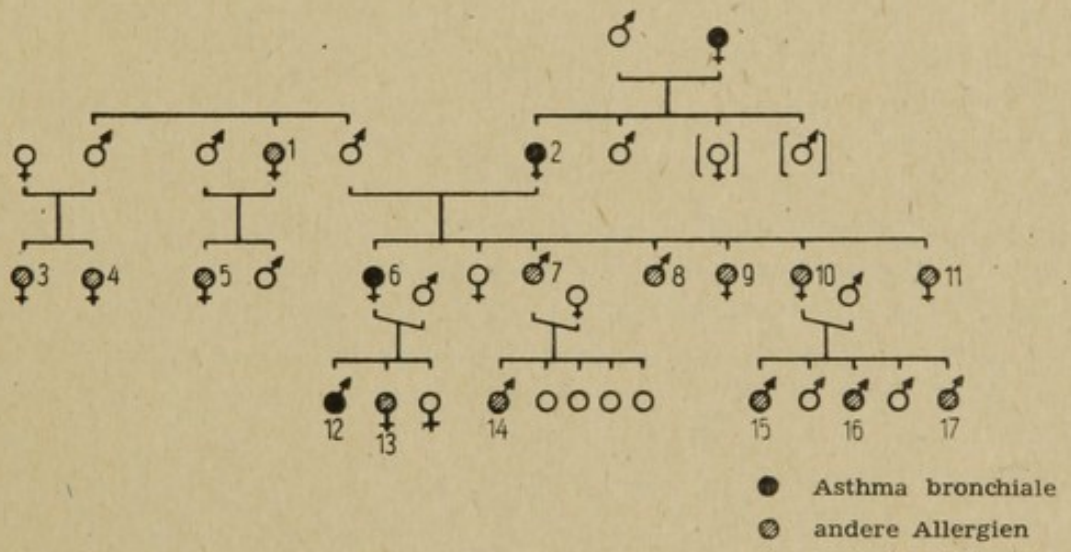


Abb. 71: Asthma bronchiale (nach Hanhart)

Tochter (2), eine Enkelin (6) und ein Urenkel (12) an Asthma, und es sind außerdem noch 14 andere Allergiker vorhanden. Die Befallenen sind im Stammbaum numeriert. Ich zähle die bei den einzelnen Kranken gefundenen allergischen Krankheiten auf: 1. Cholecystopathie, Idiosyncrasie gegen Heidelbeeren; 2. Idiosyncrasie gegen Pferdedunst mit starkem Niesen und leichtem Asthma, später starker Heuschnupfen mit Asthma; 3. Spasmophilie, Migräne; 4. Migräne; 5. Idiosyncrasie gegen Preißelbeeren, Cholecystopathie; 6. Urticaria durch Aprikosen, Preißelbeerenidiosyncrasie, Pruritus ani, Bronchialasthma; 7. Idiosyncrasie gegen Zwiebeln; 8. Milchschorf, später Urticaria; 9. Urticaria, Lichen Vidal, Rhinitis vasomotorica; 10. Hautjucken, Rhinitis vasomotorica, Colitis mucosa; 11. Idiosyncrasie gegen Hühnerei und Milch, Cholecystopathie, Pruritus ani; 12. Urticaria durch Milchwechsel, nach Erdbeeren und Obst, Heufieber, Asthma, Idiosyncrasie gegen Preißelbeeren, Muskelrheumatismus, Gallenkoliken, Vagotonie, Pruritus ani; 13. Urticaria, Rhinitis vasomotorica; 14. Idio-

syncrasie gegen Zwiebeln wie beim Vater; 15. Heufieber, Quinckesches Oedem; 16. Heufieber, Urticaria, Cholecystopathie; 17. Heufieber.

Wenn wir die Sippentafeln mit Heuschnupfen (Abb. 70) und mit Migräne (Abb. 73) mit der mit Asthma vergleichen (Abb. 71), so finden wir in den letzteren viel weniger schwarze Kreise. Das bedeutet, daß in der Asthmasippe Asthma prozentual weniger häufig ist, als in der Heuschnupfensippe Heuschnupfen und in der Migränesippe Migräne. Das ist in der Regel so. Eine von Hanhart genau beschriebene 126 Personen umfassende Sippe, die unter 47 Allergikern 20 Asthmatiker zählt, zeigt eine ungewöhnliche Häufung von Asthma.

In der aufsteigenden Linie der Asthmatiker wird das gleiche Leiden meist nicht beobachtet. Kämmerer fand, daß bei 36,2 % und Klewitz, daß bei 35 % seiner Asthmatiker Asthma sich bei einem Elter oder Großelter nachweisen ließ. Hanhart, der wegen der Schwierigkeit, die Diagnose Asthma bei Verstorbenen sicherzustellen (auch Herzinsuffizienzen werden oft als Asthma bezeichnet) von 14 älteren Patienten mit sicherem Bronchialasthma ausging, untersuchte ihre Kinder auf Asthma. Von 60 erwachsenen Nachkommen waren 11, d. h. weniger als ein Fünftel, wieder mit Bronchialasthma behaftet und 13, d. h. etwas mehr als ein Fünftel, mit sonstigen Idiosyncrasien. 4 Geschwisterschaften mit 16 erwachsenen Kindern waren trotz Asthma eines Elters frei von Asthma.

In 5 Reihen von 11, 6, 4, 7, 6 Geschwistern war nur je ein Geschwister krank. Die Wahrscheinlichkeit für das Kind eines Asthmatikers, wieder asthmatisch zu werden, ist also nicht sehr groß.

Hanhart hat seine Studien über die Erblichkeit des Asthma in 34 Sippen gemacht, die zusammen über 1200 Personen umfassen. Darunter sind 311 Allergiker, wovon 100 an Asthma bronchiale litten. Auf eine Sippe von durchschnittlich 35 Mitgliedern kamen danach etwa 3 Asthmatiker.

Spaich und Ostertag fanden in unserem Cannstatter Material 21 Zwillingspaare mit Asthma, 7 EZ und 14 ZZ. Von den EZ hatten nur 2 Asthma konkordant, bei 2 weiteren hatte der Partner eine andere Allergie. Bei den restlichen 3 war er allergiefrei. Auch in den Sippen dieser 3 Paare fanden sich ziemlich viel Allergien. Unter den 14 ZZ kam Asthma nur 1mal konkordant vor. Unter den übrigen 13 Paaren hatte der nichtbefallene Partner 7mal eine andere Allergie. Die Tatsache, daß EZ bez. Asthma meistens und bez. Allergien überhaupt in fast der Hälfte der Fälle diskordant waren, legt den Gedanken nahe, daß äußere Einflüsse bei der Entstehung der Krankheit von recht großer Bedeutung sind.

Wir sehen gelegentlich, daß der Krankheit eine Bronchitis oder mehrere bronchitische Schübe vorausgehen. Wir sehen auch, daß manche Patienten ihr Asthma erst bekommen, nachdem sie eine chronische Bronchitis von oft langer Dauer durchgemacht haben, besonders wenn Bronchiektasien dabei sind. Hier wird man annehmen dürfen, daß die bronchitisch veränderten Schleimhäute, auch wenn eine besondere allergische Erbanlage nicht vorhanden ist, ein Eindringen von Allergenen in den Körper gestatten.

Die entzündliche Beschaffenheit der Bronchien und Bronchiolen, auf die die Inhalationsallergene in erster Linie wirken oder in deren Wand sich Endoallergene

bilden, wird dann wohl die Veranlassung sein, daß die Antigen-Antikörperreaktion gerade in den Bronchien abläuft.

Das Asthma der Kinder ist in vielen Fällen durch eine starke Tendenz zur Heilung ausgezeichnet. Ätiologisch ist es nach den Sippenforschungen dabei nicht weniger, sondern vielleicht sogar mehr allergisch bedingt als das der älteren Personen. Die Heilung mag zum Teil durch Desensibilisierung, zum Teil durch eine Änderung der Ansprechbarkeit des beim Asthma krankhaft reagierenden Systems bedingt sein.

Beim kindlichen Asthma spielt wie beim Asthma überhaupt die Psyche eine wesentliche Rolle. Labile Psychopathen und Geisteskranke fanden sich im Material von Spaich und Ostertag in den Sippen von 21 Zwillingspaaren mit Asthma 30mal, von 9 Zwillingspaaren mit Heuschnupfen 2mal, von 15 Zwillingspaaren mit Migräne 3mal, von 17 Zwillingspaaren mit Urticaria 17mal. Die Belastung mit Psychopathen war also pro Sippe beim Asthma am größten.

Schrifttum: Berger: Berger u. Hansen: Allergie. Leipzig 1940.
Hanhart: Dtsch. med. Wo. 1934, Nr. 46, 47, 49, 50, 52.
Kämmerer: Allergische Diathese u. allergische Erkrankungen. München, Bergmann 1934.
Klewitz: Das Bronchialasthma. Dresden u. Leipzig 1928.
Weitz u. Sterkel: Med. Klinik 1920, Nr. 38.
Weitz u. Vollers: Z. f. klin. Med. 102. 141. 1925.

Migräne

Moebius fand 1894 Migräne in 90 % seiner Fälle auch bei einem der Eltern, und ähnliches berichteten auch andere Autoren. So teilte Allan 1928 mit, daß in seinem Material elterliche Belastung in 92 % festgestellt sei.

Die Migräne galt lange Zeit als Nervenkrankheit, wird aber seit einer Reihe von Jahren von einer wachsenden Zahl von Autoren zu den allergischen gerechnet.

Die Gründe, die dazu geführt haben, sind folgende:

Die Anfälle werden nicht ganz selten durch gewisse Nahrungsmittel oder durch Inhalation bestimmter Stoffe ausgelöst (Vaughan meint in 68,3 % seiner Fälle das auslösende Allergen gefunden zu haben). Sie geht oft mit Eosinophilie einher (siehe Gänsslen S. 286). Desensibilisierende Behandlung bringt sie gelegentlich zum Verschwinden. Sie trifft häufig mit anderen allergischen Krankheiten zusammen, die sowohl bei den Migränekranken selbst, wie bei ihren Verwandten vorkommen. Das haben schon Rapin und Strümpell gezeigt, und das geht aus der unter meiner Leitung im Jahre 1923 gemachten Arbeit von Schilling hervor, auf die bereits auf S. 286 verwiesen worden ist.

Schilling untersuchte 40 Migränikersippen und 5 Sippen von Probanden mit anderen Allergien. Die Zahl der Migräneprobanden betrug 43, da 2 Probanden durch Heirat in je eine Sippe gekommen waren und da sich von 2 Migräneprobanden herausstellte, daß sie Mitglieder einer Sippe waren.

Von diesen 43 Probanden hatten 6, und wenn eine ausgesprochen allergische Frau, die bei Aufregung Anfälle von Atemnot bekam, mitgerechnet wurde, 7 Asthma, 15 Urticaria, 3 Colica mucosa, 1 Quinckesches Oedem, 3 in der frühen Kindheit exsudative Hautausschläge, 4 Durchblutungsstörungen der Finger und Hände, 12 Neigung zu

Hautblutungen. Außerdem bestand bei 5 Cholelithiasis, bei 20 Obstipation (wobei 4mal spastische Obstipation und 3mal Wechsel von Obstipation und Durchfällen angegeben wurde), bei 7 Rheumatismusneigung und bei 6 ausgesprochene Nervosität.

Diese Zahlen sind ohne Zweifel höher als bei einer Durchschnittsbevölkerung zu erwarten wäre. Man achte vor allem auf die große Zahl der Asthmatiker, Urticariellen und der an Colica mucosa Leidenden, auch auf die Häufigkeit von Hautblutungen, bei denen ich einen allergischen Faktor annehme (s. S. 190).

Da wir damals noch nichts von der Zugehörigkeit von Heuschnupfen, Rhinitis vasomotorica und enteralen Idiosyncrasien zu den „konstitutionellen Dysergien des vegetativen Nervensystems" (s. S.286) wußten, wurde nach diesen Erkrankungen nicht mit genügendem Nachdruck gefragt. Sonst würde ohne Zweifel eine noch größere Häufigkeit an anderen Allergien bei den Migräneprobanden festgestellt worden sein.

In den 45 untersuchten Sippen kam nur 3mal je ein einziger Migränefall vor. In zwei von diesen drei Sippen waren andere Allergien vorhanden, die einmal auch der Migräneproband selbst hatte. So bleibt im gesamten Material nur eine aus Eltern und 3 Kindern bestehende Sippe übrig, in der nichts auf Erblichkeit und Allergie der Migräne hinweist. Nur in 4, meist kleinen Sippen, wurde allein Migräne ohne sonstige Allergien gefunden.

Von 43 Probanden hatten 37 (86 %) je einen migränekranken Elter. Freisein beider Eltern von Migräne wurde also nur 6mal angegeben. In einem von diesen 6 Fällen war die Mutter als Überträgerin anzunehmen, denn ihre Mutter hatte Migräne gehabt, in einem anderen Fall der Vater, denn sein Vater hatte Asthma gehabt.

Drei Ehen waren zwischen nichtmigränekranken asthmatischen Männern und migränekranken Frauen eingegangen. Die Zahl der Kinder betrug 14. Davon hatten 6 Migräne (darunter einer gleichzeitig Asthma), einer Asthma, einer eine andere Allergie. 6 waren nicht sicher allergisch, 2 von diesen (Söhne) hatten aber Neigung zu Kopfschmerzen, für die sich eine andere Ursache nicht fand. Rechnen wir sie mit zu den Migränekranken, so würde sich die Zahl der migränekranken Kinder auf 8 erhöhen, die der gesunden auf 4 erniedrigen. Zu den 8 Migränekranken sind nämlich jene beiden hinzuzuzählen, die andere Allergien hatten.

Eine Ehe war die eines asthmatischen Mannes, der 2 Schwestern mit Migräne hatte, mit einer Frau, die gleichzeitig Migräne und Asthma hatte. Alle Kinder, 2 Töchter von 23 und 21 und 1 Sohn von 14 Jahren, hatten Migräne und Katarrhneigung und die 21jährige Tochter auch Asthma.

Der Gesamtüberblick über die von Schilling beschriebenen Sippen mit der immer wiederkehrenden Vererbung von Elter auf Kind, die 3mal durch 4 und noch häufiger durch 3 Generationen hindurch nachweisbar war, beweist, daß die Krankheitsanlage sich dominant vererbt.

Ich verweise auf Sippentafel 72, aus der auch die Häufigkeit anderer allergischer Krankheiten hervorgeht. Es hatten in dieser Tafel Nr. 2 Asthma bronchiale, 3 Rheumatismusneigung, asthmatische Beschwerden, zeitweilige Schwellung eines Kniegelenks, 5 Neigung zu Hautblutungen, asthmatische Beschwerden, 6 Urticaria, Rheumatismus, Hautblutungen, 8 Urticaria, Obstipation, Hautblutungen, asthmatische Beschwerden, 9 Asthma, 10 Urticaria, Rheumatismus, Hautblutungen, 11 Katarrhneigung, 12 Urti-

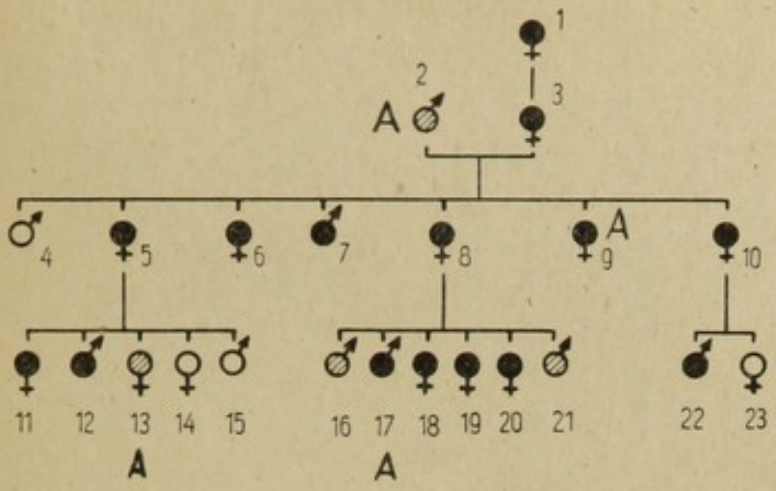


Abb. 72: Migräne und andere allergische Krankheiten (eigene Beobachtung aus Schilling)

● = Migräne (mit und ohne andere allergische Krankheiten)

○ = andere allergische Krankheiten

A = Asthma

caria, 13 asthmatische Beschwerden, 16 sehr starke Hautausschläoe als Kind, 17 Urticaria, exsudative Ausschläge, Asthma bronchiale, 18, 19, 20 und 21 exsudative Hautausschläge.

Schrifttum: Allan: Arch. int. Med. 42, 590—599, 1928.
Balyeat, Roy M.: Americ. J. med. Sci. 176, 332, 1928.
Dölken: Münch. med. Wo. 1928, 1, 29.
Hanhart: Handb. d. Erbbiologie II, S. 577.
Hog, Richards Mildred u. Balyeat, Roy M.: Genetics. 18, 129, 1938.
Möbius: Die Migräne. Nothnagels Handbuch XII.
Rapin: zit. bei Hanhart.
Schilling: Tübinger Dissertation 1923.
Spaich u. Ostertag: Z. f. menschl. Vererb. u. Konst. Lehre, Bd. 19, S. 731. 1936.
Strümpell: Med. Klinik 1910, S. 889.
Vaughan: Americ. J. med. Sci. 185, 821, 1933.

Gastro-enterale Idiosynkrasie gegen gewisse Nahrungsmittel

Als allergische Symptome haben auch viele Überempfindlichkeiten des Magens oder Darms gegen gewisse Nahrungsmittel zu gelten. Das geht schon daraus hervor, daß sich solche Störungen in Allergikerfamilien häufig finden. Ich verweise auf Abb. 71, in dem 5 Personen damit behaftet sind.

Spaich und Ostertag erwähnen in den kurzen Krankengeschichten von 71 Zwillingspaaren und 2 Drillingen unseres Materials, die wegen anderer Allergien (Heuschnupfen, Migräne, Nesselsucht, Asthma, Hautausschläge verschiedener Art) zur Untersuchung gekommen waren, bei 7 Paaren das Vorhandensein solcher Störungen, die im wesentlichen in Übelkeit und Erbrechen unmittelbar nach dem Genuß der allergisch wirkenden Speisen bestanden. Es handelte sich um Milch resp. Milchhaut, Erdbeeren, Zwiebeln, Meerrettich, Rhabarber, Bienenhonig, Obst jeder Art, Kunstfett. Einmal hingen Magenbeschwerden bei einem Schuhsohlenpolierer mit dem Einatmen von feinverteiltem Lederstaub zusammen. Sie hörten wenigstens sofort nach Aussetzen der Arbeit aus, weshalb der Fall hier mit herangezogen wird, obwohl nur die Beschwerden charakteristisch waren und das Allergen nicht mit der Nahrung aufgenommen wurde, sondern ein Inhalationsallergen darstellte.

Die Zahl der an allen anderen Organen sich äußernden Idiosyncrasien, etwa Urticaria nach Erdbeeren (deren Häufigkeit jedem Arzt geläufig ist) betrug im gleichen Material 15, nur wenig mehr als das Doppelte.

Bei den erwähnten 7 Spaich-Ostertagschen Zwillingspaaren mit gastroenteralen Idiosyncrasien handelte es sich um 4 EZ und 3 ZZ. Von den 4 EZ-Paaren war nur eins diskordant; es waren 26jährige Männer, von denen der eine, wie bereits erwähnt, Magenbeschwerden nach Inhalation feinen Lederstaubes bekam. Der Zwillingspartner, der eine ganz andere Arbeit hatte, erkrankte nicht. Bei den 3 anderen EZ bestand Konkordanz jedesmal bezüglich derselben Speisen, und sie äußerte sich in derselben Form, z. B. in Brechreiz beim Geruch von Erdbeeren.

Von den 3 ZZ-Paaren waren 2 diskordant bezüglich der gastroenteralen Allergie. Bei einem konkordanten Paar bezog sich die Allergie nicht auf die gleiche Speise; der eine Partner hatte eine Idiosyncrasie gegen Bienenhonig, der andere gegen Rhabarber.

Reiches Material zur Frage der Idiosyncrasien gegen Nahrungsmittel unter besonderer Berücksichtigung der Symptome am Verdauungskanal hat Hanhart gesammelt; er hat viele Fälle gleichen Verhaltens bei nahen Verwandten beobachtet. So sah er Eierallergie, die sich in Magenbeschwerden äußerte, bei Mutter und 2 aus verschiedenen Ehen stammenden Töchtern, Lauchallergie bei Vater und 2 Söhnen, Sauerkrautallergie, die schon nach Aufnahme von geringer Menge zum Erbrechen führte, bei Bruder und Schwester, Zwiebelallergie bei Vater und Sohn, Hummeridiosyncrasie, profuse Durchfälle hervorrufend, bei Mutter und Tochter, Spiegeleier-

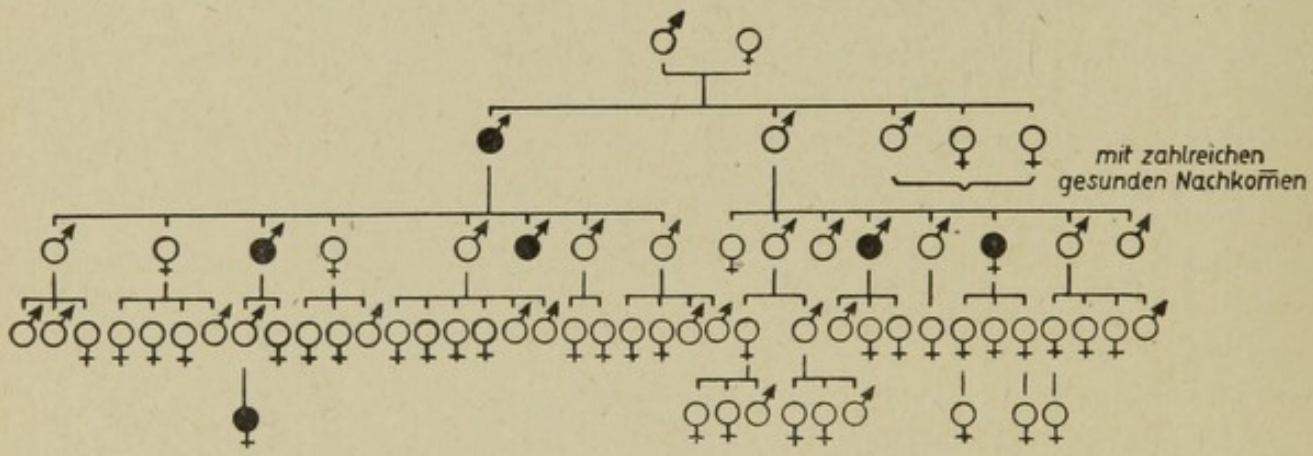


Abb. 73: Idiosyncrasie gegen Eiereiweiß (nach Ellinger)

allergie, das zu Magendrücken und Bauchweh führte, bei männlichen EZ., gastrointestinal sich manifestierende Honigidiosyncrasie bei Großmutter und Enkel, Butteridiosyncrasie, die sich in Magenübersäuerung mit nachfolgender spastischer Obstipation äußerte, bei Onkel und Nichte.

Erwähnt sei hier auch das 1919 von Laroche beschriebene dominante Vorkommen einer Eiklaridiosyncrasie in 4 Generationen, die gastro-intestinale Erscheinungen mit explosivem Erbrechen machte, und das von Ellinger beschriebene gehäufte Vorkommen von Eierallergie (s. Abb. 73). Bei allen Befallenen dieser Familie trat eine Stunde nach dem Genuß von Ei Druck in der Magengegend auf, der

sich zu Schmerzen steigerte, mit Übelkeit und allgemeinem Schwächegefühl verbunden und nach anfänglichem Durchfall von Verstopfung gefolgt war.

Von Allergien gegen Kuhmilch bei Säuglingen haben u. a. Finicia und Halberstadt berichtet. Finicia sah bei einem einjährigen Kind nach 120 g Kuhmilch schweren Brechdurchfall Dyspnoe und Kollaps, und 2 Monate später nach 100 g ähnliche Erscheinungen mit tödlichem Ausgang. Ein jüngerer Bruder soll wegen der gleichen Kuhmilchüberempfindlichkeit in Todesgefahr geschwebt haben. Halberstadt beschrieb männliche Zwillinge, über deren Eiigkeit nichts bekannt ist. Der eine starb nach Buttermilch im Kollaps, der andere entrann knapp diesem Schicksal.

Leidig beobachtete bei sich selbst, seinem Vater und Bruder nach dem Genuß von eßbaren Waldellerlingen Druck in der Magengegend, Zittern und enorme Schweiße. Die gleichen Pilze wurden von den Frauen der Betroffenen gleichzeitig gegessen und gut vertragen.

Angefügt sei noch eine Beobachtung Hanharts, wonach in einer Familie Großvater, 2 Söhne, ein Enkel und eine Enkelin (Kinder der befallenen Söhne) explosives bis zum Kollaps führendes Erbrechen auf verschiedene Speisen bekamen, der Großvater auf Käse, die Söhne auf frisches Schweine-, Stör- und Hühnerfleisch; die Enkelin auf Fische, Spargel, Hummer; der Enkel auf Austern und Hummer.

Wenn viele Ärzte von solchen Dingen wenig wissen, so liegt das nicht an ihrer Seltenheit, sondern daran, daß der an einer Idiosyncrasie gegen Nahrungsmittel Leidende sich im allgemeinen damit abfindet und dem Arzt davon nichts erzählt.

Neben diesen Fällen, bei denen die Beschwerden mit Sicherheit auf ganz bestimmte Nahrungsmittel auftreten und deren allergische Natur leicht zu erkennen ist, gibt es solche, deren allergische Natur nur schwer erkannt wird. Vor allem die Idiosyncrasien gegen die „gewöhnlichen" Nahrungsmittel werden oft verkannt. Ihre Zahl ist sicher beachtlich. Wenn Hansen sie allerdings auf gut 30 bis 40 % aller in die großen Krankenhäuser eingewiesenen Magenkranken schätzt, so scheint mir diese Zahl doch etwas zu hoch zu sein. Bei der Diagnosestellung wird außer einer sorgfältigen auf die Bekömmlichkeit der einzelnen Nahrungsmittel gerichteten Anamnese auch die Erforschung allergischer Erscheinungen der gleichen und anderen Art in den Familien der Patienten von Bedeutung sein.

Schrifttum: Ellinger: Verhandl. d. Ges. f. Verd. u. Stoffw. Kr. Berlin 1926, Diskussionsbemerkung.
Finicia: zit. Hanhart: Dtsch. med. Wo. 1937, Nr. 47.
Halberstadt: Arch. f. Kinderheilk. Bd. 55, S. 105, 1911.
Hanhart: Dtsch. med. Wo. 1937, Nr. 46 u. Nr. 47—52.
Hansen: Berger u. Hansen: Die Allergie. Bergmann, München 1940.
Laroche: zit. Hanhart: Dtsch. med. Wo. 1937, Nr. 47.
Leidig: Münch. med. Wo. 1921, S. 333.

Urticaria

In vielen Allergikersippen findet sich Urticaria bei zahlreichen Mitgliedern. Man hat aber nur selten Familienforschungen gemacht, bei denen man von Urticariellen als Probanden ausging. Török hat 2 Sippentafeln mit gehäufter Urticaria veröffentlicht, von denen die eine in Abb. 74 wiedergegeben ist. Als Antigen war bei

den einzelnen Erkrankten je einmal Aspirin, Milch, Erdbeeren, Krebs und zweimal Ei angegeben worden. Die Arzneiüberempfindlichkeit bestand bei I 1 gegenüber Opium, bei II 2 gegenüber Brom, bei II 4 gegenüber Atropin und Brom.

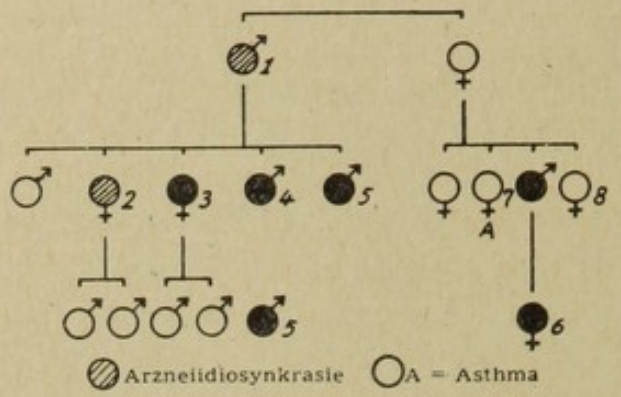


Abb. 74: Urticaria (nach Török)

In der 2. Sippentafel fand sich Urticaria nach Erdbeeren bei Großmutter, Mutter und Sohn. Tropauer und Fetscher haben Urticaria ebenfalls in je 3 Generationen gesehen. Gelegentlich wurde mitgeteilt, daß die Urticaria bei verschiedenen Mitgliedern einer Familie die gleiche Ursache hatte. Eineiige Zwillinge bekamen sie in einem Fall konkordant nach Bananen und in einem anderen Fall nach Milch und Eiern (Versluys), Kälteurticaria wurde bei Schwester und Bruder beobachtet (Jadassohn).

Wertvolle Ergebnisse brachten die Zwillingsuntersuchungen von Spaich und Ostertag. Die Autoren gingen von 12 EZ, 4 ZZ, 1 PZ und 2 Drillingen mit Urticaria aus. Wenn die beiden Drillinge, von denen je 2 Partner eineiig waren, als 2 eineiige und 2 zweiige Zwillinge gezählt werden, so handelt es sich um 14 EZ und 7 ZZ und PZ.

Bei den EZ bestand Diskordanz bez. Urticaria 4mal (28,6 %), bez. allergischer Krankheit überhaupt 1mal (7,2 %), bei den ZZ bestand Diskordanz bez. Urticaria 4mal (57,1 %), bez. allergischer Krankheiten überhaupt ebenfalls 4mal (57,1 %).

Zählt man im Material von Spaich und Ostertag auch die urticariellen Zwillinge mit, die als Probanden einer anderen allergischen Krankheit figurieren, so erhöht sich die Zahl der EZ mit Urticaria auf 20, die der ZZ mit Urticaria auf 12. Von den EZ waren 7 (35 %) bez. Urticaria diskordant, von den ZZ 9 (75 %). Bei der Kleinheit des Materials ist kein großer Wert auf die angegebenen Prozentzahlen der Diskordanzhäufigkeit zu legen, doch ist sicher bemerkenswert, daß ihr Wert bei ZZ viel höher ist als bei EZ.

In einem recht großen Prozentsatz wurde von den konkordanten EZ auf die Gleichheit der auslösenden Noxen hingewiesen. So bekamen 31jährige weibliche EZ, die auch bez. Heuschnupfen konkordant waren, vom 2. bis 10. Lebensjahr regelmäßig Urticaria nach Besuch eines Zirkus, nach intensiver Berührung mit Straßenstaub und wenn in der Nähe Teppiche geklopft wurden, ein Paar auf Primeln, ein Paar durch Kälte, wobei Urticaria auf Erdbeeren diskordant vorhanden war, ein Paar auf Erdbeeren, Birnen und Äpfel. Bei einem Paar wirkte Hitze begünstigend. Von einem Paar wurde angegeben, daß nur eine ganz betimmte Erdbeersorte Nesselsucht hervorrufe.

Auch bei den 3 konkordanten Z Z-Paaren bestand einmal Konkordanz bez. des auslösenden Faktors. 29jährige Frauen bekamen beide auf Genuß von frischer Milch, Himbeeren und Erdbeeren Urticaria.

Wenn Spaich und Ostertag unter den vielen auslösenden Ursachen der Urticaria Primeln nennen, so liegt, wie Hoede gegenüber betont sei, keine Verwechslung mit Primelekzem vor. In ihrer Ansicht, daß der Primelstoff ein Antigen für Urticaria bilden könne, befinden sie sich im Einvernehmen mit K. Hansen, einem unserer erfahrensten Autoren auf diesem Gebiet (s. Berger und Hansen, Allergie, Leipzig 1940, S. 583).

Danach ist die Urticaria nicht nur als Symptom der (erblichen) Allergie erblich, sondern es wird auch ihr Auftreten durch eine besondere erbliche Veranlagung begünstigt. Auch die Neigung, auf bestimmte Allergene Urticaria zu bekommen, ist von erblichen Einflüssen abhängig.

Einen Fall von Urticaria chronica cum pigmentatione bei 3 Brüdern und dem Kind des einen hat Kyrle beschrieben.

Schrifttum: Fetscher: zit. Baur-Fischer-Lenz. 1927, Bd. 1, S. 296.
Hoede: Handb. d. Erbbiol. 3. Bd., S. 509.
Jadassohn: Dermat. Wo. 86, 589.
Kyrle: zit. bei Siemens.
Siemens: Jadassohn Handb. 1929, Bd. 3, S. 1.
Spaich u. Ostertag: Z. f. menschl. Vererb. u. Konst. L. Bd. 19, S. 731, 1936.
Török: Jadassohn Handb. d. Haut- u. Geschlechtskr. 1928, Bd. 6, II, S. 173.
Tropauer: ref. Zentr. Bl. f. Hautkr. Bd. 42, 82, 1932.
Versluys: zit. bei Siemens.

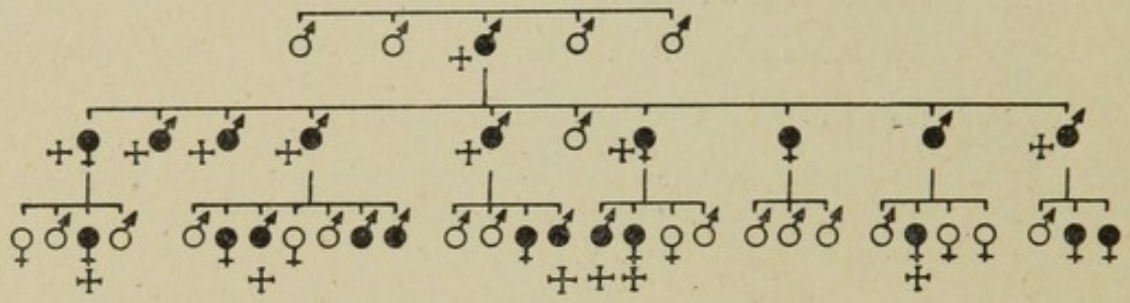
Quinckesches Oedem

Beim Quinckeschen Oedem kommt es gewöhnlich zur Ausschwitzung von Gewebswasser in die Haut, spez. das Unterhautzellgewebe, die zu umschriebenen teigigen Schwellungen bis zu Handtellergröße führen. Seltener sind Ausschwitzungen in die Schleimhäute des Mundes, Kehlkopfes, Magens und Darms, der Meningen, des Gehirns, des Periosts, der Muskeln, der Lunge. Die Schwellungen treten plötzlich auf und dauern im allgemeinen mehrere Stunden.

Cassirer erwähnt im Jahre 1901 neun Autoren, die über Erblichkeit der Krankheit berichtet haben, unter ihnen Osler, der 22 Kranke in 5 Generationen beschreibt, von denen 2 an Glottisoedem gestorben waren. Im Jahre 1909 hat Bulloch mehr als 30 Sippentafeln zusammengestellt. Darunter erstreckt sich eine von Ensor veröffentlichte über 6 Generationen, und umfaßt 80 Personen mit 49 Kranken, von denen 12 an Glottisoedem gestorben waren. Im Jahre 1927 haben McIlvaine und Barrows 31 Familien mit 168 Kranken nach erbwissenschaftlichen Gesichtspunkten untersucht. Von den Eltern war gewöhnlich einer ebenfalls krank. Die Kranken aus 16 Geschwisterschaften hatten gesunde Eltern, davon aber 10 einen kranken Großelter. Der Erbgang ist unregelmäßig dominant, das nicht selten zu beobachtende Überspringen hat seine Ursache wahrscheinlich vor allem in dem zufälligen Fehlen allergisierender Einflüsse. Aus neuerer Zeit stammt eine dänische Arbeit von Lundback, in der nach dem Referat im Kongreßzentralblatt die bisher vorliegende Literatur sehr eingehend referiert ist. Sie ist mir leider nicht zugänglich.

In vielen Fällen mit familiärer Häufung läßt sich Befallensein des gleichen Organs feststellen. So beschreibt Strübing Vater und Sohn, die beide immer wieder Magenschleimhautoedem mit gleichen klinischen Erscheinungen bekamen. Keill beobachtete in vier Generationen einer Familie 8 Kranke, von denen 6 vor oder gleichzeitig mit dem Auftreten von typischem Hautoedem gastrische Störungen bekamen, die auf Oedem der Magenschleimhaut bezogen wurden. Die beiden anderen Kranken waren an Glottisoedem gestorben, das bei dem einen nach Zahnextraktion, bei dem anderen nach Angina erfolgte.

Öfters ist gehäuftes Vorkommen von Glottisoedem beschrieben worden. Auf Fälle von Osler und Ensor war bereits hingewiesen. Streußler beobachtete Tod an Glottisoedem bei Vater und 2 Söhnen. Schiebiger sah Quinckesches Oedem bei 15 Personen einer Familie, von denen 4 an Glottisoedem erstickten. In einer von Crowder beschriebenen Sippe mit 22 an Quinckeoedem Erkrankten waren sogar 14 an Glottisoedem gestorben (s. Abb. 75). Eine kleinere Sippe mit 4 Kranken in 3 Generationen, von denen 2 gestorben waren, habe ich beschrieben.



† = in Anfall an Erstickung gestorben.

Abb. 75: Quinckesches Oedem des Kehlkopfs nach Crowder (Ausschnitt)

Als ein Quinckesches Oedem mit besonderer Lokalisation darf auch der Hydrops genu intermittens gelten. Auch diese Krankheit ist mehrmals bei Mitgliedern derselben Familie beobachtet worden, was bei ihrer Seltenheit ihre Erblichkeit beweist. Blanc sah den Hydrops genu intermittens bei Mutter und Tochter, Dreyfuß bei Mutter und Sohn, Schlesinger bei 3 Schwestern und einem Bruder und einer Base, Frenkel-Tissot bei 3 von 4 Kindern einer Geschwisterschaft. Familiäre Gleichheit konnte auch bezüglich des auslösenden Moments beobachtet werden. In einer von Bolten beschriebenen Familie mit 12 Mitgliedern, worunter 7 Kranke waren, traten die Schwellungen vor allem nach leichten Traumen auf.

Das Vorkommen von anderen allergischen Krankheiten (Asthma, Exzem, Heufieber usw.) bei den am Quinckeschen Oedem Erkrankten und ihren Verwandten wurde nach McIlvaine und Barrows von zahlreichen Autoren angegeben. Hanhart sah die Krankheit bei einem Bruder und 2 Schwestern, die 6 gesunde Geschwister hatten, und bei einem Sohn einer gesunden Schwester, der 2 gesunde Schwestern hatte. Bei den „gesunden" Familienmitgliedern fanden sich folgende allergische Krankheiten: chronisches Ekzem, Intertrigo, Urticaria nach Erdbeeren, Primelekzem, Kolikanfälle nach Kartoffel und Spiegelei, Urticaria ohne bekannte Ursache, Rhinitis vasomotorica, schwere Migräne, Niesanfälle, Cholecystopathie, Rheumatismus. Wahrscheinlich würde eine ähnliche Häufung in der Mehrzahl der

Fälle bei den Verwandten der an Quinckeschem Oedem Erkrankten mitgeteilt werden können, wenn darauf genügend geachtet worden wäre.

In welcher Häufigkeit sich in der Familie von Quincke-Oedem-Kranken die gleiche Krankheit findet, läßt sich nach der vorliegenden Literatur nicht sicher sagen. Ich vermute in 10 bis 15 %.

Schrifttum: Bolten: Z. f. Nervenheilk. Bd. 63, S. 360, 1919.
Bullock: The treasure of human. Inh. T. 1 u. 2. London 1929. Cambr. Univ. Press.
Crowder: Arch. of int. med. Vol. 20, p. 840, 1917.
Frenkel-Tissot: Arch. f. Rassenbiol. Bd. XV.
Hanhart: Allergie. Berger u. Hansen. 1940, S. 212.
Keill: Med. Klinik. 1909. II. S. 1890.
Lundback: zit. Kongr. Z. Bl. Bd. 100, S. 531, S. 423, 1924.
McIlvaine u. Barrows: Genetic. Br. VII, 572, 1922. Ref. Zentr. Bl. f. Haut- u. Geschlechtskr. Bd. 11.
Osler: Americ. journ. of med. scienc. Bd. 95, 362, 1888.
Quincke: Mon. Schr. f. Dermatologie. 1882, Bd. I, 5. H.
Schlesinger: Wien. klin. Wo. 1926, S. 68. Dort zit. Blanc u. Dreyfuss.
Weitz: Erg. d. ges. Med. Bd. 5, S. 468.

Andere allergische Hauterkrankungen

Außer der Urticaria und dem Quinckeschen Oedem gibt es noch einige andere allergische Hauterkrankungen. Es soll auf sie kurz eingegangen werden, weil der Arzt, der allergische innere Krankheiten behandelt, immer wieder auf sie stößt.

Ihre allergische Natur ist aus folgenden Gründen anzunehmen:

1. Sie finden sich gehäuft in Sippen mit anderen Allergien. Vor allem Säuglinge und Kinder im frühen Lebensalter leiden darunter.
2. Bei Personen, die als Säuglinge oder Kleinkinder gewisse Hautkrankheiten gehabt haben, treten später oft andere allergische Krankheiten (z. B. Bronchialasthma, Heuschnupfen) auf.
3. Bei denselben Personen finden sich nicht selten gleichzeitig andere allergische Krankheiten.
4. Durch Applizierung allergisch wirkender Substanzen auf die Haut kann man bei manchen Personen eine Entzündung schaffen und damit zeigen, daß eine Allergie der Haut gegenüber der applizierten Substanz besteht (Methode nach Jadassohn und Bloch).
5. In vielen Fällen führt die Vermeidung allergisch wirkender Schädlichkeiten zur Heilung der Hautkrankheiten.

Als Krankheiten, die oft allergisch sind und deshalb als fakultativ allergisch bezeichnet werden können, haben nach Hanhart außer der Urticaria und dem Quinckeschen Oedem allgemeiner und lokalisierter Pruritus (besonders auch Pruritus ani), Säuglingsekzem, Neurodermitis (Lichen Vidal), Strophulus infantum (Lichen urticatus), Erythema exsudativum multiforme, Erythema nodosum, Purpura mit Schmerzanfällen in Darm und Gelenken (Schönlein-Henoch) zu gelten.

Die wichtigste Rolle unter den allergischen Hauterkrankungen spielen die Säuglingsekzeme, speziell der die behaarte Kopfhaut und die Wangen befallende „Gneis"

und die schweren, nicht durch Nachlässigkeit in der Pflege bedingten Formen von Intertrigo. Sie gelten als Hauptzeichen der exsudativen Diathese. Über ihre Abhängigkeit von erblichen Einflüssen ist im Kapitel über Diathesen bereits berichtet worden (s. S. 279).

Wie andere Allergien finden sich auch die Hautallergien in gewissen Familien gehäuft. In Schillings 45 Sippen mit Migränekranken hatten 31 Personen als Kinder ausgedehnte Hautausschläge gehabt. Diese verteilten sich auf 16 Familien, und zwar waren in einer 2, in 2 je 3 und in 2 je 6. Außerdem waren noch 2 Fälle von Erythema exsudativum multiforme und 1 Fall mit Erythema nodosum vorgekommen, alle 3 in Familien, in denen die erwähnten anderen Hautausschläge vorkamen.

Eine Sippe mit gehäuften Ekzemen zeigt Abb. 75, eine gekürzte Nachfahrentafel eines eigenen Vorfahren von Schmidt-Kehl, in der Asthma 2mal, Heufieber 7mal und Ekzem 17mal vorkommt.

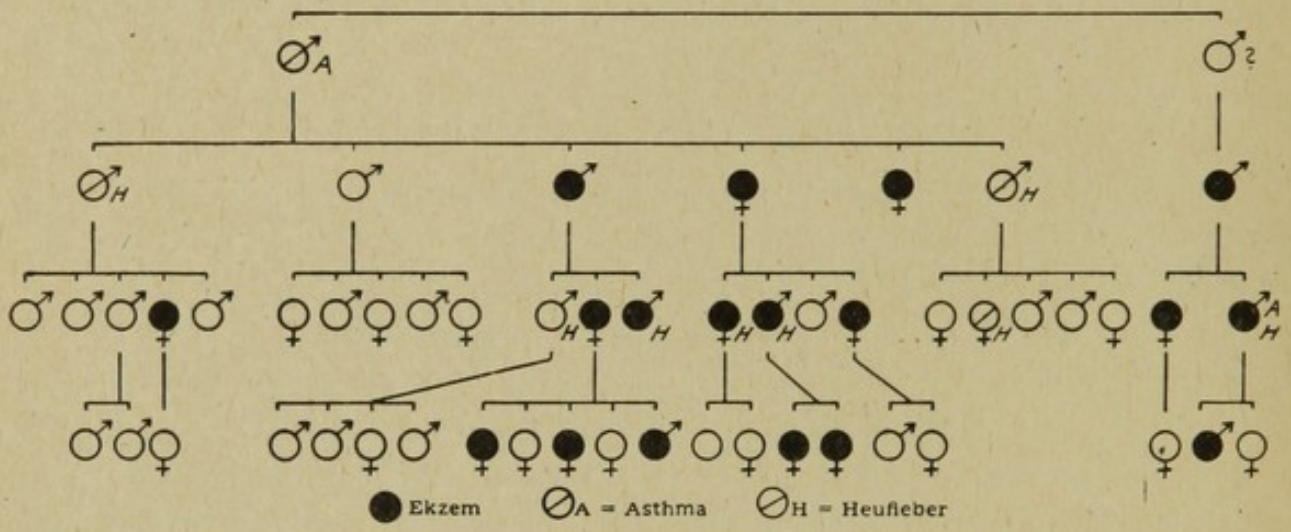


Abb. 76: Ekzem und andere allergische Krankheiten nach Schmidt-Kehl (gekürzt).

Ein Ekzem bei 21jährigen weiblichen Zwillingen, das mit 10 Monaten als krustöser Hautausschlag auf dem Kopf aufgetreten war, zu Beginn des 2. Lebensjahres sich auf den Körper ausbreitete und bei beiden ähnlich verlief, hat Mayr beschrieben.

Chronisch squamöse (seborrhoische) Ekzeme, die sich vor allem im Gesicht finden, sah Weitz bei EZ fast stets konkordant. Siemens sah sie bei 43 EZ 21mal und bei 32 ZZ 24mal diskordant und Schokking, ein Schüler von Siemens, unter 28 EZ 8mal diskordant und unter 54 ZZ 38mal diskordant, 10mal deutlich und 6mal schwach konkordant.

Ähnliches Verhalten zeigte sich beim Ekzema folliculare am Rumpf (Schokking beobachtete es bei 12 EZ nur 1mal und bei 4 ZZ stets diskordant), beim Ekzem der Lippen (Schokking sah es bei 12 EZ 10mal stark und 2mal schwach konkordant und bei 14 ZZ 2mal stark, 3mal schwach konkordant und 9mal diskordant) und bei der Pityriasis capitis das Abschilfern der behaarten Kopfhaut (Schokking sah es bei 8 EZ nur konkordant und bei 8 ZZ 4 mal konkordant und 4mal diskordant).

Übrigens ist es fraglich, ob und in welchem Ausmaß die zuletzt genannten zum Teil recht häufigen Ekzemformen als allergisch betrachtet werden dürfen.

Dagegen wird allgemein die Neurodermitis und der Strophulus infantum für allergisch gehalten. Rezidivierende Neurodermitis an den Ell- und Kniebeugen beobachtete Hruscek bei einer 29jährigen Mutter und ihren 5- und 3jährigen Söhnen und bei einer 41jährigen Mutter und ihren beiden Töchtern.

Strophulus infantum fand Weitz bei 5jährigen männlichen EZ konkordant, Schokking bei 6jährigen männlichen EZ (beide Partner hatten viele Strophuluspapeln und Kratzeffekte an Armen und Unterschenkeln) und Zingsheim bei 5jährigen männlichen EZ (es bestand bei beiden gleichlange und hatte dieselbe Ausdehnung). Die Prüfung auf Nahrungsmittelallergene nach Vidal (Verhalten der Leukocyten nach Zufuhr bestimmter Nahrung) ergab bei beiden ein fast vollkommenes Übereinstimmen. Bei 2jährigen weiblichen ZZ fand Schokking Strophulus diskordant.

Auch der dem Strophulus nahestehende Prurigo Hebrae wird allgemein als allergisch bedingt angesehen. Sein Vorkommen bei Geschwistern wurde von Bettmann beschrieben.

Bei den Gewerbeekzemen spielt Allergie ohne Zweifel eine ausschlaggebende Rolle. Der Erblichkeit kommt trotzdem bei ihrer Entstehung keine größere Bedeutung zu, da die allergisierenden Stoffe auch bei den zur Allergie nicht disponierten Personen zur Krankheit führen. Allerdings würden genaue Untersuchungen vermutlich ergeben, daß bei Schädigungen gleicher Art und gleicher Stärke die Ekzeme in manchen Familien früher, in der anderen später aufträten und wohl auch in verschiedenen Familien ein verschieden schweres Krankheitsbild zeigten.

Schrifttum: Hruszek: Dermat. Wo. 1938, I, 160, 239.
Schilling: Inaug. Dissert. Tübingen 1923.
Schmidt-Kehl: Arch. Rassenbiol. Bd. 27, 177, 1933.
Schokking: Uitbreiding von het Tweelingsonderzoek in Nederland. Dissert. Leiden 1931.
Weitz: Z. f. klin. Med. 1924, S. 146.
Zingsheim: Erbarzt. Bd. 8, S. 207, 1940.

XIV. GESCHWÜLSTE

Zunächst sei auf die Frage eingegangen, wie wir uns die Entstehung des Krebses (und anderer bösartiger Geschwülste) denken müssen. Wahrscheinlich geht der Krebs von einer einzigen Zelle aus, die eine Umwandlung, Anaplasie (Hansemann) erfährt und eine übermäßig starke Wachstumstendenz bekommt. Man kann sich vorstellen, daß die Zelle einen normalerweise vorhandenen, ihre natürliche Wachstumstendenz in Schranken haltenden Mechanismus verliert. Dieser Verlust äußert sich nicht nur an der betroffenen Zelle selbst, sondern auch an allen ihren Nachkommen. Alle haben eine vermehrte Wucherungstendenz und sind dadurch bösartig. Die Veränderung der Zelle geschieht durch eine Mutation, die, wenn sie wie hier nicht die Geschlechtszellen befällt, als somatische Mutation zu bezeichnen ist.

Diese Ansicht über die Krebsentstehung ist zuerst von Whitman, Lenz und K. H. Bauer geäußert und ist weitgehend anerkannt.

Mutationen an einzelnen somatischen Zellen kommen vermutlich häufig vor, ohne in Erscheinung zu treten, weil die „Nachkommenschaft" einer irgendwo im Körper vorhandenen Zelle ohne vermehrte Wachstumstendenz im allgemeinen so klein bleibt, daß die durch die Mutation gesetzten Veränderungen nicht erkennbar werden.

Bei der Entstehung vieler Mutationen sind äußere Einflüsse von Bedeutung. Das gilt auch für die zur Krebsentstehung führenden. Bei Kaninchen und weißen Mäusen kann man durch Teerpinselungen auf die Haut nicht nur Hautkrebs, sondern auch Lungenkrebs erzeugen, und durch langdauernde Inhalation von aromatischen Aminoverbindungen hat man bei Kaninchen Blasengeschwülste hervorgerufen (Schar).

Auch beim Menschen gibt es Krebse, die äußeren Einflüssen ihre Entstehung verdanken. Ich nenne die Wangenschleimhautkrebse infolge Betelkauens, die Bauchhautkrebse infolge Tragens eines geheizten Körbchens auf dem Bauch (wie es in gewissen Provinzen des nördlichen Indiens üblich ist), die Blasenkrebse bei Bilharziosis der Blase und bei Naphtolarbeitern, die vor allem am Scrotum sitzenden Hautkrebse der Schornsteinfeger, die Lungenkrebse bei Arbeitern in den Schneeberger Bergwerken und in Chromatbetrieben, die Hautkrebse bei Seeleuten und anderen Menschen, die sich intensiv der Sonne und anderen Witterungseinflüssen aussetzen, den Lippenkrebs bei Pfeifenrauchern, den Oesophagus- und Magenkrebs bei Potatoren.

In allen diesen Fällen üben ganz differente Schädlichkeiten auf Haut oder Schleimhäute einen immer wiederholten Reiz aus und erzeugen chronisch entzündliche Veränderungen, auf deren Boden die zum Krebs führende Mutation entsteht. Auch der Röntgenkrebs, dem ein großer Teil unserer führenden Röntgenologen aus dem Beginn des Jahrhunderts zum Opfer gefallen ist, entsteht zum überwiegenden Teil aus einer Röntgendermatitis. Doch sind auch Krebse der Haut nach Röntgenstrahlen entstanden, ohne daß diese vorher entzündet war; in solchen Fällen haben offenbar

die Röntgenstrahlen, deren mutationserzeugende Wirkung aus zahlreichen experimentellen Untersuchungen bekannt ist, schon nach kurzer Einwirkung die zum Krebs führende Mutation verursacht.

Neben den genannten äußeren Ursachen gibt es sicher noch andere. Wenn in gewissen Gegenden, z. B. um den Bodensee herum die Krebssterblichkeit beträchtlich größer ist als in anderen Teilen Deutschlands oder der Schweiz, z. B. in Nordbaden, Nordwürttemberg, dem Tessin (s. bei H e c h t), so wird man die Ursache dafür nicht in rassischen (erblichen) Besonderheiten der Bodenseebevölkerung sehen, sondern in irgendwelchen noch unbekannten Umwelteinflüssen. Man hat u. a. an radioaktive Emanationen gedacht.

Es erkrankt nun gewöhnlich nur ein Teil der Personen, die sich einer der genannten oder anderen ähnlich wirkenden Noxen ausgesetzt haben. Man hat geglaubt, hierfür eine individuelle Disposition des Erkrankten verantwortlich machen zu müssen, die man als endogen und erblich ansprach, da man äußere Ursachen für sie nicht fand. Man hat dabei übersehen, daß dafür auch allein das Spiel des Zufalls verantwortlich gemacht werden kann.

Wenn im Tier- und Pflanzenexperiment eine große Anzahl erbgleicher Individuen unter gleichen Bedingungen und eine gleiche Zeit hindurch den Röntgenstrahlen ausgesetzt wird, so tritt eine bestimmte Mutation vielleicht nur bei jedem Hundertsten auf. Daß aber gerade dieses befallen wird, ist nicht seiner besonderen Erbmasse zu verdanken, die ja bei allen gleich ist, sondern nur dem Zufall. Im Krieg hat mancher den schwersten Gefahren sich Jahre hindurch ausgesetzt und ist doch unverwundet geblieben; und mancher hat, ehe er einen Feind gesehen hat, weit hinter der Front den tödlichen Schuß bekommen, und doch hatten beide die gleiche „Disposition" getroffen zu werden.

Auf Erblichkeit kann bei den Fällen, bei deren Entstehung äußere Einflüsse von Bedeutung sind, nicht aus dem Befallensein nur eines Teils der der Schädigung Unterworfenen geschlossen werden, sondern allein aus einer familiären Häufung, die sich nicht durch gemeinsame äußere Schädigungen erklären läßt.

An und für sich verträgt sich mit der Annahme, daß dem Krebs äußere mutationserzeugende Einflüsse zugrunde liegen, die des gleichzeitigen Bestehens erblicher Einflüsse durchaus. Auch bei Pflanzen gibt es große Unterschiede der Mutabilität. Rassen mit geringer somatischer Mutabilität stehen solche mit großer gegenüber. Im allgemeinen haben die in der freien Natur vorkommenden Pflanzen eine geringere als die Kulturpflanzen.

Für die Erblichkeit des Krebses sprechen zunächst Tierexperimente. Maud S l y e hat einen Mäusestamm gezüchtet, in dem fast alle Weibchen an Brustdrüsenkrebs erkrankten. Später wurden von anderen Autoren andere Stämme beschrieben, in denen die Erkrankungshäufigkeit geringer war. Einen völlig tumorfreien Mäusestamm zu züchten, gelang nicht. Die Erkrankungsziffer betrug in dem Stamm, in dem Krebse am seltensten waren, noch gegen 2 %.

Ich gehe auf diese sehr interessanten Untersuchungen, über die S c h i n z und B u s c h k e , L e n z , K. H. B a u e r eingehend berichten, nicht näher ein, weil ihre Bedeutung für den Menschen nicht überschätzt werden darf.

Wenn der Krebs sich bei einem bestimmmten Tier in jeder Beziehung wie beim Menschen verhielte, wenn es auch bei ihm eine dominante Polyposis recti gäbe, auf deren Boden sich in fast allen Fällen ein Krebs entwickelte, wenn auch bei ihm ein rezessives Xeroderma pigmentosum vorkäme, das stets zum Krebs führte usw., so würden unsere Laboratorien für experimentelle Krebsforschung große Tiersippen mit solchen Krebsen enthalten, und wir würden so viel von Erblichkeit des Krebses bei diesem Tier hören, daß wir ihre Bedeutung für größer halten würden, als sie unter natürlichen Verhältnissen wäre.

Die Erblichkeit des Krebses wurde beim Menschen aus statistischen Untersuchungen und den Ergebnissen der Familien- und Zwillingsforschung geschlossen.

An dem Material verschiedener Lebensversicherungen wurde festgestellt, daß die Mitglieder, die bei der Aufnahme das Vorkommen von Krebs bei Verwandten angegeben hatten, eine größere Wahrscheinlichkeit hatten, an Krebs zu erkranken als die übrigen.

Hesse fand bei der Bearbeitung von 7066 Todesfällen der Baseler Lebensversicherung, daß die an Krebs Gestorbenen häufiger das Vorkommen dieser Erkrankung in ihrer Familie angegeben hatten als die übrigen. Florschütz fand nach der Statistik der Gothaer Lebensversicherung der Jahre 1829 bis 1879, daß von 343 Personen, die einen Elter oder 2 der Geschwister an Krebs verloren hatten, 9,3 % am gleichen Leiden gestorben waren, bei einer allgemeinen Krebssterblichkeit von 5,04 %. Richard Teece berechnete an dem Material einer amerikanischen Lebensversicherung, daß von 3294 Männern ohne familiäre Krebsbelastung 4,1 %, von 1807 Fällen mit zweifelhafter Krebsbelastung 4,7 % und von 136 Fällen mit sicherer Krebsbelastung 6,8 % an Krebs gestorben waren.

Weinberg hat darauf aufmerksam gemacht, daß diejenigen, die in höherem Alter in eine Lebensversicherung aufgenommen werden, häufiger über ein Vorkommen eines Krebses in der Familie berichten könnten und größere Wahrscheinlichkeit hätten, an Krebs zu erkranken und daß, da in den Statistiken der Lebensversicherungen das Alter der Versicherten beim Eintritt nicht angegeben sei, die Beweiskraft der eben erwähnten Untersuchungen nicht groß sei. Weinberg und Gastpar selbst konnten bei Bearbeitung der Stuttgarter Leichenscheine feststellen, daß die Häufigkeit des Krebstodes bei den Eltern der an Krebs Gestorbenen 6,6 % gegenüber 5,9 % bei den Schwiegereltern und bei den Geschwistern 3,9 % gegenüber 3,1 % bei Schwägern und Schwägerinnen betrug. In den zuletzt genannten Arbeiten bleibt die Anzahl der angegebenen Krebsfälle offenbar hinter der wirklichen zurück. Der Unterschied der Krebshäufigkeit in der Verwandtschaft von Krebskranken und in einer Durchschnittsbevölkerung bleibt aber bedeutungsvoll.

Ähnliche Untersuchungen sind nicht selten gemacht worden und haben ergeben, daß Krebskranke familiär stärker belastet sind als eine Durchschnittsbevölkerung, wobei allerdings die Belastungsdifferenz meistens nicht sehr groß ist. Ich gehe näher auf Untersuchungen ein, die in Norwegen und in Österreich gemacht sind.

Die Untersuchungen in Norwegen hat Georg H. W. Waaler 1932 veröffentlicht, nachdem im Jahre 1929 durch 115 Studenten der Medizin genaue Erhebungen über das Krebsvorkommen bei den Eltern, den Ehegatten und den Geschwistern von 6000 in früheren Jahren dem norwegischen Krebskomitee gemeldeten Krebskranken gemacht worden waren. Ihre Ergebnisse zeigt die Tab. XXIV.

Diese enthält für Männer und Frauen, gesondert für die einzelnen Lebensalter, die absoluten Zahlen der nicht an Krebs (i) und der an Krebs (c) Verstorbenen und

dahinter die Prozentzahlen der Krebstodesfälle. E = Ehegatten der Krebspatienten, F = Geschwisterserien, in denen alle Geschwister gestorben und die Todesursachen aufgeklärt sind, U = Geschwisterserien, in denen ein Teil der Geschwister noch lebte, G = Geschwistergruppen, die nicht wieder aufgefunden wurden und bei denen nur das bei der Anmeldung der Krebskranken vorliegende Material verwendet wurde, P = Eltern der Krebspatienten. Darunter sind unter Allg. Statistik die Prozentzahlen der Krebstodesfälle in der Gesamtbevölkerung angegeben.

Tabelle XXIV

		40—49	50—59	60—69	70—79	80—89	90—	Unbekanntes Alter
Männer								
E	i	72	90	117	117	64	4	3
	c	8 10 %	28 23,7 %	34 22,5 %	28 19,3 %	8 11,1 %	— 0 %	9 75 %
F	i	27	49	93	118	99	10	14
	c	5 15,6 %	33 40,2 %	35 27,3 %	25 17,5 %	5 4,8 %	— 0 %	27 66 %
U	i	37	69	78	95	43	6	5
	c	8 17,8 %	18 20,7 %	49 39,1 %	26 21,5 %	6 12,2 %	1 14,3 %	4 44,4 %
G	i	67	86	87	49	14	1	2
	c	14 17,3 %	27 23,9 %	22 20,2 %	2 3,9 %	1 6,7 %	— 0 %	7 77,7 %
P	i	95	172	321	457	474	104	
	c	16 14,4 %	40 18,9 %	76 19,1 %	83 15,4 %	29 5,8 %	3 2,8 %	—
Allg. Statistik								
7901/10		10,7 %	20,2 %	22,0 %	13,5 %	4,5 %	1,3 %	—
1 911/20		10,6 %	19,4 %	21,9 %	13,8 %	5,2 %	1,6 %	—
Frauen								
E	i	41	62	97	91	47	6	4
	c	14 25,4 %	21 25,3 %	21 17,8 %	14 13 %	3 6 %	— 0 %	9 69,2 %
F	i	29	40	75	112	96	20	17
	c	28 49,1 %	33 45,2 %	41 35,3 %	26 18,8 %	3 3 %	— 0 %	19 52,8 %
U	i	30	48	48	83	44	9	7
	c	21 41,2 %	35 42,2 %	48 50 %	17 17 %	3 6,4 %	— 0 %	5 41,7 %
G	i	51	57	46	48	14	1	2
	c	23 31,1 %	21 26,9 %	23 33,3 %	10 17,26 %	— 0 %	1 50 %	19 10,5 %
P	i	110	126	253	458	429	107	
	c	27 19,7 %	56 30,8 %	66 20,7 %	63 12,1 %	21 4,7 %	4 3,8 %	—
Allg. Statistik								
1901/10		11,8 %	20,8 %	17,2 %	11,3 %	4 %	1,9 %	—
1911/20		12,5 %	20,7 %	19,7 %	11,5 %	3,9 %	1,4 %	—

Die Tabelle zeigt zunächst, daß die Krebssterblichkeit der Ehegatten die der Gesamtbevölkerung kaum übersteigt. In einzelnen Altersgruppen ist zwar eine geringe Übersterblichkeit vorhanden. Waaler selbst legt dieser aber keine große Bedeutung bei. Deutlich größer als in der Gesamtbevölkerung ist dagegen das Krebsvorkommen bei den Geschwistern der Krebsprobanden, und zwar im allgemeinen bei den Schwestern ausgesprochener als bei den Brüdern. Auch bei den Eltern von Krebskranken kommt Krebs etwas häufiger vor als in der Durchschnittsbevölkerung. Das gilt, wie aus einer weiteren Tabelle der Waalerschen Arbeit hervorgeht, vor allem dann, wenn der Proband ein Mann mit Magen-, Leber- oder Oesophaguscarcinom ist.

Waaler hat die Häufigkeit des Auftretens von Krebs unter den Geschwistern von Krebskranken verglichen, je nach dem ob und wie häufig Krebs bei den Eltern vorgekommen war. Er teilte die Geschwisterschaften mit Krebs in 6 Gruppen. In der ersten Gruppe hatten beide Eltern Krebs gehabt. In der 2. Gruppe hatte der eine Elter Krebs gehabt, bei dem anderen war die Todesursache unbekannt. In der 3. Gruppe hatte der eine Elter Krebs gehabt, der andere war im Alter von über 60 Jahren an einer anderen Krankheit als Krebs gestorben. In der 4. Gruppe war die Todesursache bei beiden Eltern unbekannt. In der 5. Gruppe war die Todesursache bei dem einen Elter unbekannt, während der andere im Alter von über 60 Jahren an einer anderen Krankheit gestorben war. In der 6. Gruppe waren beide Eltern im Alter von über 60 Jahren an einer anderen Erkrankung gestorben (s. Tab. XXV).

Tabelle XXV

Geschwistergruppe		Absolute Zahl	Prozent Krebshäufigkeit	Prozent
1 + 2	M	75	44,6	
	W	73	47,8	M 47,2
3	M	111	48,9	W 48,3
	W	86	48,7	
4	M	279	30,5	
	W	252	37,3	
5	M	312	25,5	M 26,7
	W	331	36,6	W 35
6	M	386	24,8	
	W	351	31,7	

M = männlich, W = weiblich.

Die Tabelle zeigt, daß die Krebshäufigkeit in den Geschwisterreihen von 1 bis 6 abnimmt. Unter den Geschwistern der Krebskranken ist die Krebshäufigkeit am größten, wenn beide Eltern oder einer sicher Krebs gehabt haben, und am kleinsten, wenn beide Eltern in höherem Alter an einer anderen Krankheit als Krebs gestorben sind.

Waaler hat weiter Tabellen gebracht, aus denen deutlich hervorgeht, daß bei den Ausgangsfällen und ihren Geschwistern der Krebs häufig das gleiche Organ befällt. Wenn der Ausgangspatient kein Mammacarcinom hat, so macht das Mamma-

carcinom bei den Schwestern 16,5 % der Carcinome aus, von denen die Lokalisation bekannt ist. Wenn der Ausgangspatient Mammacarcinom hat, geht die entsprechende Zahl auf 47,7 % bei den Schwestern herauf. Uteruscarcinom haben die krebskranken Schwestern einer Probandin, die kein Uteruscarcinom hat, in 8 %, dagegen die krebskranken Schwestern einer Probandin mit Uteruscarcinom in 34,5 %.

Beim Lippenkrebs scheint die Erblichkeit keine Rolle zu spielen, denn die Krebshäufigkeit der Geschwister von Lippenkrebskranken übersteigt die allgemeine Häufigkeit seines Vorkommens nicht, dagegen findet sich unter den Geschwistern der an Krebs des Magens, der Leber und des Oesophagus leidenden männlichen Probanden eine gegenüber der Norm stark erhöhte Krebssterblichkeit.

In der Bewertung seiner Befunde ist Waaler sehr vorsichtig. Er schreibt, daß das häufige Auftreten des Krebses unter den Geschwistern und Eltern der Krebspatienten und möglicherweise auch seine gleiche Lokalisation sich durch gemeinsam wirkende äußere Einflüsse erklären lasse. Auf die erbliche Bedingtheit des Krebses weise aber hin, daß er unter den Geschwistern der Krebspatienten häufiger auftrete als bei deren Ehegatten, denn Geschwister gingen meistens in den 20er Jahren auseinander und kämen gewöhnlich in ganz verschiedene Verhältnisse, während Eheleute gerade von den 20er Jahren ab in demselben Milieu lebten.

Waaler meint, der Unterschied der Krebshäufigkeit bei den Geschwistern von Krebspatienten und bei der Durchschnittsbevölkerung sei so gering und das familiäre und daher möglicherweise erblich bedingte Auftreten der Krankheit so wenig hervortretend, daß der einzelne Arzt an seinem Erfahrungsmaterial kaum etwas davon bemerken könne.

Immerhin ist der Unterschied durch Waalers wertvolle Arbeit einwandfrei festgestellt worden, und wir dürfen aus ihr den Schluß ziehen, daß bei einem Teil der Krebse die Erblichkeit von Bedeutung ist.

Wichtig sind auch die Ergebnisse der Bearbeitung von 8452 von österreichischen Ärzten beantworteten Fragebogen durch Denk.

Nur von etwa 20 % aller Krebsfälle war bekannt, daß ein oder mehrere Carcinome in ihrer Verwandtschaft vorgekommen waren, woraus Denk den Schluß zieht, daß die „geringen Zahlen familiär belasteter Krebskranker nicht zu der Annahme berechtigen, daß die Erblichkeit im allgemeinen eine ausschlaggebende Rolle bei der Entstehung der Krebskrankheit spielt". Dagegen fand sich auch in seinem Material, daß unter den Verwandten der Krebskranken der Krebs des gleichen Organs besonders häufig vorkam.

Das Mammacarcinom war im gesamten Krebsmaterial mit 9,6 % vertreten, bei den krebskranken Nachkommen von Mammacarcinomen mit 30,6 %. Beim Uteruscarcinom betrugen die entsprechenden Hundertsätze 20,1 und 32,6, beim Magenkrebs 15,0 und 20,7, beim Colon-Rectumcarcinom 12,4 und 27,7. Beschränken wir uns, wenn es sich um Mamma- und Uteruskrebs handelt, auf das weibliche Geschlecht, so war das Mammacarcinom im ganzen in 16,2 %, bei den krebskranken Nachkommen vom Mammacarcinom dagegen in 42,5 % vorhanden. Beim Uteruscarcinom waren die entsprechenden Zahlen 33,9 und 48,3.

Auch bei den Ascendenten ließ sich entsprechendes feststellen (s. Tab. XXVI).

Tabelle XXVI

Lokalisation des Krebses bei Probanden	Von den krebskranken Ascendenten litten an Krebs von			
	Haut, Gesicht, Lippen	Mamma	Uterus	Magen
Haut, Gesicht, Lippen ..	**13,6**	3,4	1,2	4,5
Mamma	10,6	**24,4**	6,9	5,2
Uterus	12,1	19	**25,9**	11,2
Magen	48,4	34,6	35	**63,1**

Man sieht, daß die Prozentzahlen in der Diagonale der Tabelle, die von links oben nach rechts unten führt, die jeweils höchsten in den einzelnen Querspalten sind, d. h. daß jemand, der ein Carcinom eines bestimmten Organes hat, eine größere Wahrscheinlichkeit hat, einen Ascendenten mit der gleichen Krebslokalisation zu haben als ein Kranker, dessen Krebs ein anderes Organ befallen hat.

Ich habe mehrere Arbeiten angeregt, um die Frage zu beantworten, ob die Kinder der vor einer Generation gestorbenen Krebskranken in größerer Häufigkeit an Krebs erkranken.

Löffelhard und Kober haben im Jahre 1925 die Nachkommen von Krebskranken untersucht, die 30 bis 50 Jahre vorher in der Tübinger medizinischen oder chirurgischen Klinik waren. Da das Material vor allem aus der chirurgischen Klinik stammte, handelte es sich besonders um Hautkrebs. Bei den zahlreichen Kindern wurde das Vorkommen von Hautkrebs überhaupt nicht beobachtet und das von anderen Krebsen nicht häufiger als es bei einer Durchschnittsbevölkerung zu erwarten war.

Irmer stellte 1938 Erhebungen an bei 69 Nachkommen aus 20 Ehen, in denen 18mal ein Elter und 2mal beide Eltern Krebs gehabt hatten. Obwohl 30 von ihnen ein Alter über 50 Jahre erreicht hatten, waren nur 2 an Krebs erkrankt gewesen, und zwar in beiden Fällen mit anderer Lokalisation als bei dem Elter.

Goudefroy untersuchte 90 Nachkommen aus 24 Ehen, in denen 1 Elter, und aus 3 Ehen, in denen beide Eltern krebskrank gewesen waren. 28 von ihnen hatten ein Alter über 50 Jahre erreicht. In 2 Ehen mit Krebs beider Eltern war je ein krebskrankes Kind vorhanden; einmal war die Lokalisation die gleiche (Mutter und Tochter waren an Uteruscarcinom erkrankt). Im übrigen kam nur in einer Familie Carcinom zweimal vor, der Vater hatte ein Magencarcinom, die Tochter ein Hautcarcinom auf dem Boden eines Gesichtslupus.

Leonhard ermittelte die Nachkommen von 54 Personen mit Magenkrebs. Von den erfaßten 84 direkten Nachkommen waren 28 im krebsfähigen Alter gestorben, davon 12 an Krebs. Außerdem litt ein lebender Nachkomme an Krebs. Bei den Krebsen dieser 13 Nachkommen handelte es sich 5mal um Magenkrebs.

Bei den Ausgangsprobanden von Irmer, Goudefroy und Leonhard war die Diagnose um die Jahrhundertwende autoptisch im Eppendorfer Krankenhaus gestellt worden.

Von besonderer Bedeutung ist eine von Hanhart im Kanton Glarus vorgenommene Untersuchung bei Kindern aus 121 Ehen, in denen Mann und Frau Krebs gehabt hatten.

Es handelte sich um 590 Kinder, von denen 359 ein Alter über 40 Jahren, 286 über 50 und 188 über 60 erreicht hatten. Nur aus 30, d. h. rund einem Viertel, der Ehen waren krebskranke Kinder hervorgegangen, im ganzen 43.

Von 188 direkten Nachkommen, die über 60 Jahre alt geworden waren, waren 27 (14,4 %) krebskrank geworden, von 286 mehr als 50 Jahre alten Nachkommen 30 (13,3 %). (Diese Zahlen bleiben hinter der Krebssterblichkeit der Bevölkerung von Zürich zurück. Dort stirbt von der Bevölkerung über 45 Jahre nach Schinz und Senti 21 % an Krebs.) Von 19 Kindern aus 7 Ehen, in denen die kranken Ehepartner ihrerseits wieder mit Krebs belastet waren, waren 7 (fast 37 %) erkrankt.

Aus 33 Ehen mit sicherem Magenkrebs beider Ehegatten waren von 97 Kindern, die älter als 40 Jahre waren, 15 (15,5 %) an Carcinom erkrankt und davon 11 an Magencarcinom.

Rund drei Viertel von den krebskranken Kindern zweier Eltern mit Magenkrebs hatten also ebenfalls Magenkrebs. Dieser Befund und der des häufigen Vorkommens des Krebses unter den Kindern krebskranker Eltern, die ihrerseits mit Krebs in der Verwandtschaft belastet waren, sowie aus der Leonhardschen Arbeit die recht hohe Krebssterblichkeit der im Krebsalter verstorbenen Kinder der Magencarcinomfälle weisen auf erbliche Einflüsse bei der Krebsentstehung hin. Allerdings sind die Zahlen, auf denen diese Teilergebnisse beruhen, nur klein und erlauben kein sicheres Urteil.

Der Gesamteindruck, den man aus den Arbeiten von Löffelhard, Kober, Irmer, Goudefroy, Leonhard und Hanhart gewinnt, ist, daß die Wahrscheinlichkeit, an Krebs zu erkranken, für ein Kind, das von ein oder zwei krebskranken Eltern stammt, nicht deutlich größer ist als sonst im Durchschnitt.

Das gilt auch dann, wenn man Bedenken hat, die Krebssterblichkeit im Kanton Glarus mit der in Zürich in Beziehung zu setzen, wie Hanhart es tut. In Universitätsstädten mit ihren zahlreichen Kliniken ist die Krebssterblichkeit immer besonders hoch. In dem der Schweiz benachbarten Baden war die Zahl der jährlichen Krebssterbefälle auf 10 000 Lebende am höchsten in den Amtsbezirken Heidelberg (17,19) und Freiburg (16,14), während von 40 Amtsbezirken insgesamt 17 eine Krebssterblichkeit unter 10 bis herab zu 7,49 hatten.

Auch die Erfahrungen des pathologischen Anatomen Roessle zeigen, daß die Bedeutung der Erblichkeit für die Krebsentstehung nicht überschätzt werden darf. Auf Grund seiner Familiensektionen, die in Jena und Basel zusammen 1754 erwachsene Personen umfaßten, ist er zu dem Schluß gekommen, „daß die Nachfahren von Krebsleidenden nicht in besonderer Gefahr sind, am gleichen Leiden zugrunde zu gehen".

In Jena waren in 386 Familien 1321 verwertbare Sektionen gemacht, darunter 30mal bei 6 Personen und mehr, je einmal bei 10, 12, 14, 15, 24 und 27 und 2mal bei je 13 Personen. 831 der Sezierten waren über 20 Jahre alt. Die Zahl der im Krebsalter Befindlichen ist nicht angegeben. Ich schätze sie bei der geringen Mortalität zwischen 20 und 40 Jahren auf mindestens 600. Krebs wurde 61mal festgestellt, und zwar in 58 Familien. Nur 3mal waren 2 Krebse in einer Familie vorhanden gewesen.

Große Bedeutung haben in der Erforschung der Erblichkeit des Krebses die Zwillingsuntersuchungen gewonnen. Ich will hier nur über die Untersuchungen an auslesefreien Serien von Weitz, Waaler, Habs sowie von v. Verschuer und Kober berichten, da sie die wesentlichen Ergebnisse der Zwillingsforschung erkennen lassen. Manche Einzelheiten werden später bei Schilderung der Vererbung

der einzelnen Krebse noch nachgeholt werden. Weitz hat folgende Fälle von Krebs bei EZ beobachtet:

1. Frau mit 37 Jahren 1921 an Magenca nach Operation †. Zwillingsschwester 18 Jahre später gesund, nie magenleidend.
2. Mann mit 46 Jahren an Lungenca im Jahre 1929 †, lange Zeit von mir behandelt, klinischer Befund, Verlauf, Röntgenbild typisch. Zwillingsbruder 1938 gesund.
3. Mann mit 51 Jahren im Jahre 1923 an Rectumca †, Operation in der Tübinger chirurgischen Klinik, Sektion im Tübinger pathologischen Institut, Bruder 66jährig gesund.
4. 44jährige Frau im Jahre 1921 Hautkrebs an der Stirn, röntgenologische Behandlung in der Tübinger chirurgischen Klinik, 1937 rezidivfrei, Partnerin gesund.
5. Mann mit 63 Jahren von Mitte September bis Anfang Oktober 1932 in der Tübinger med. Klinik. Nach dem Befund Leberca, Primärtumor nicht festzustellen, Dezember 1932 †, keine Sektion, Bruder 5 Jahre später gesund.
6. 49jährige Frau an Rectumca † März 1937, Befund bestätigt durch Operation in der Hamburger chirurg. Universitätsklinik. Zwillingsschwester ½ Monat vorher an Bronchopneumonie †, autoptisch kein Krebs.
7. Von männlichen einjährigen EZ hatte der eine primäre maligne Lebergeschwulst. Autoptisch bestätigt im Eppendorfer pathol. Institut. Frage, ob Sarcom oder Carcinom nicht sicher zu entscheiden, Zwillingsbruder völlig gesund. Der Verstorbene hatte außerdem diskordant zahlreiche Hämangiome der Haut.
8. 43jährige Frauen, haben konkordant Diabetes, bei der einen mit 42 Jahren im Jahre 1940 Amputation der Mamma wegen Ca im Hamburger St. Georgs-Krankenhaus, Partnerin 1946 gesund.
9. 53jährige Frauen mit konkordanter Hypertension, Adipositas und leichtem Diabetes, der bei der einen nur an einer abnormen Blutzuckerkurve erkennbar ist. Die eine ist mit 49 Jahren wegen Uterusca operiert, während die andere ein Uterusmyom und kein Ca hat.
10. Weibliche EZ haben beide viele Jahre hindurch Magenbeschwerden. Bei der einen mit 77 Jahren in der I. Med. Klinik Hamburg-Eppendorf (Prof. Berg) Magenca klinisch und röntgenologisch festgestellt, einige Monate später gestorben. Zwillingsschwester mit 73 Jahren an Magenleiden gestorben. Nach Angabe zweier Schwestern habe der Arzt apfelgroßen Tumor in der Magengegend gefühlt und die Diagnose auf Magenkrebs gestellt. Der Arzt selbst hat keine Erinnerung daran.
11. Weibliche EZ, die eine mit 40 Jahren an Gebärmutterkrebs † (Operation in Heide in Holstein), Schwester mit 47 Jahren an Leberkrebs † (Autopsie Prof. Ströbe, Hannover). Kein Primärtumor gefunden, aber 7 Jahre vorher rechtsseitiges Ovarium wegen Cystoms entfernt und 4 Jahre vorher der ganze Uterus myomatös degeneriert ohne Anzeichen bösartiger Entartung gefunden und exstirpiert (keine mikroskopische Untersuchung).

Danach besteht unter 11 EZ 9mal Diskordanz, einmal sehr wahrscheinlich Konkordanz von Magenca und einmal Konkordanz zum wenigsten von Ca. Da es sich bei der einen Schwester um ein Uteruscarcinom, bei der anderen um ein Lebercarcinom und einen „myomatös" degenerierten aber mikroskopisch nicht untersuchten Uterus handelt, hat in Anbetracht der Seltenheit des primären Lebertumors wahrscheinlich auch hier primär ein Uteruscarcinom vorgelegen.

Bei 3 ZZ fand Weitz stets Diskordanz, bei 4 PZ 3mal Diskordanz und 1mal Konkordanz, aber nicht bezüglich des Sitzes. (Bruder starb mit 52 Jahren an Magenkrebs, Schwester mit 56 Jahren an Dickdarmkrebs.)

In Waalers norwegischem Material waren 3 EZ und 15 ZZ und PZ.

Bei den EZ handelte es sich 2mal um Diskordanz eines Mammacarcinoms, einmal um Konkordanz eines Magencarcinoms, dem die Zwillinge im Zwischenraum von einem Jahr erlegen waren.

Bei den 15 ZZ und PZ (mit 7mal Magencarcinom, 5mal Mammaca, 1mal Lippenca, 1mal Ca des Ohrs, 1mal Sarcom der Wirbelsäule) bestand 13mal Diskordanz. Bei 2 Paaren bestand Konkordanz einer bösartigen Geschwulst bei Verschiedenheit des Sitzes, Magenca und Vulvaca bei dem einen, Magenca und Fibrosarkom des Ovariums bei dem anderen.

Mein früherer Mitarbeiter Habs hat am Hamburger Material unter Verwendung der Luxenburgerschen Methode 10 EZ, 15 ZZ und 15 PZ mit Carcinom erfaßt. Bei dieser (sehr umständlichen und kostspieligen aber erfolgreichen) Methode geht man von Trägern der Krankheit aus, deren Erblichkeit man untersuchen will, erkundigt sich bei den Standesämtern danach, ob sie Zwillinge sind und untersucht bei vorhandener Zwillingsschaft auf Eiigkeit und das Vorkommen der zu erforschenden Krankheit beim Zwillingspartner.

Unter den EZ handelte es sich 8mal um ein Carcinom des Uterus, wobei einmal Konkordanz bestand. Die Zwillingspartnerin einer mit 41 Jahren an Uteruskrebs gestorbenen Frau war 5 Jahre vorher an Uteruskrebs gestorben. Von den 7 übrigen Fällen hatte 2mal der nicht an Krebs Erkrankte eine Portioerosion. Eins der Paare mit diskordantem Uteruscarcinom hatte konkordant Uterusmyom.

Unter den zwei übrigen EZ war ein weiteres Paar, dessen eine Partnerin im Alter von 29 Jahren an Mammacarcinom erkrankt war, während die andere 5 Jahre später gesund war und ein männliches Paar, von denen der eine mit 28 Jahren ein Carcinoid der Mamma hatte, während bei dem anderen ein Jahr später keine Krankheitserscheinungen nachzuweisen waren.

Die 15 ZZ zeigten stets Diskordanz, bei den 15 PZ bestand einmal Konkordanz bez. des Carcinoms bei Diskordanz des Sitzes. Bei der Schwester war mit 68 Jahren ein Uteruskrebs, bei dem Bruder mit 69 Jahren ein Prostatakrebs festgestellt worden.

Von Verschuer und Kober erfaßten (ebenfalls unter Anwendung der Luxenburgerschen Methodik) 23 EZ, 35 ZZ und 21 PZ mit Krebs.

Unter den 23 eineiigen Zwillingen bestand 2mal, unter den 56 zweieiigen Zwillingen 7mal Konkordanz. In den 2 konkordanten Fällen handelte es sich bei beiden Partnern um Magenkrebs. Unter 4 diskordanten Fällen mit Magencarcinom wurde 2mal bei dem gesunden Partner Anacidität gefunden.

Von den 2 diskordanten EZ-Paaren mit Darmkrebs hatte in dem einen Fall der Nichtbefallene eine Polyposis recti.

9 EZ hatten diskordant Krebs des weiblichen Genitales. In 2 Fällen hatte der nicht befallene Partner eine Portioerosion. Wo der Krebs des weiblichen Genitales hier saß, ist nicht angegeben. Ich vermute, daß es sich um Uteruscarcinom gehandelt hat.

Unter 3 EZ mit diskordantem Mammacarcinom hatte einmal der nicht von Krebs Befallene ein pericanaliculäres Fibroadenom der Mamma.

Man hört gelegentlich, daß diskordante Befunde, wie sie hier erhoben sind, nicht viel besagten, da die gesunden Partner nachträglich in einer nicht übersehbaren Prozentzahl erkranken könnten. Die gefundene prozentuale Diskordanz wird bei den üblichen Zwillingsuntersuchungen in der Tat meist hinter der virtuellen zurückbleiben. Da das aber gewöhnlich bei EZ und ZZ in gleicher Weise geschehen wird, wird der vorhandene Diskordanzquotient im allgemeinen dem virtuellen entsprechen. Die Annahme, daß die Prozentzahl der diskordanten Fälle, aus denen später kon-

kordante werden, nicht übersehbar sei, ist zudem irrig, wie folgende Betrachtungen zeigen:

Über Ergebnisse der Zwillingsforschung könnte man berichten, nachdem es bei den Zwillingspaaren nach ihrem in nicht zu frühem Alter erfolgten Tod zu einem natürlichen Abschluß der Beobachtung gekommen wäre. Auf der anderen Seite könnte der Untersucher von dem Auftreten der auf Erblichkeit zu untersuchenden Krankheit bei Zwillingen sofort Kenntnis erhalten und, ohne den weiteren Verlauf abzuwarten, sogleich die nötigen Feststellungen machen. In jedem Fall hat der Untersucher Zwillingsprobanden vor sich, die zum Teil diskordant, zum Teil konkordant sind. Bei abgeschlossener Beobachtung werden die tatsächlich diskordanten und die tatsächlich konkordanten Zwillinge sich mit den virtuell diskordanten resp. virtuell konkordanten decken. Bei den Zwillingen, die gleich nach der Erkrankung eines Partners erfaßt und dann nicht mehr beobachtet sind, sind die tatsächlich diskordanten Zwillinge zum Teil auch virtuell diskordant; es sind diejenigen, die diskordant bleiben (Gruppe 1). Zum Teil werden sie später bei abgeschlossener Beobachtung konkordant geworden sein; sie waren anfangs nur virtuell konkordant (Gruppe 2a). Dazu kommen noch als weitere Gruppe die festgestellten konkordanten Zwillinge (Gruppe 2b). Die zur Gruppe 1 und 2a gehörigen diskordanten Fälle sind nicht voneinander zu unterscheiden.

Nun ist nach den bei der Zwillingsforschung angewandten Methoden die Wahrscheinlichkeit gleich groß, daß von den zu Gruppe 2 gehörigen Zwillingsprobanden diejenigen, die als zweite erkranken, erfaßt werden, wie die, die als erste erkranken. Jene, die als Zweiterkrankte natürlich konkordant sind und die Gruppe 2b bilden, sind ebenso zahlreich wie diese, die diskordant sind und die Gruppe 2a bilden. Die Zahl der virtuell diskordanten Zwillinge ist also bei den Fällen ohne Beobachtungszeit gleich den Fällen der feststellbar diskordanten, vermindert um die Zahl der feststellbar konkordanten Zwillinge.

Vom Gesichtspunkt konkordanten Verhaltens aus kann auch gesagt werden, daß unter Zwillingspaaren, deren Probanden unmittelbar nach der Erkrankung erfaßt und dann nicht weiter beobachtet sind, noch ebensoviel konkordant werden als schon konkordant sind.

In Wirklichkeit haben wir weder ein Zwillingsmaterial, in dem die Probanden gerade erst erfaßt sind, noch eins, das nur aus abgeschlossenen Beobachtungen besteht. Die gefundene Zahl von konkordanten liegt deshalb weder bei der Hälfte der virtuell konkordanten noch umfaßt sie alle. Ich schätze, daß in den meisten Beobachtungsreihen die Zahl der tatsächlich gefundenen konkordanten Fälle um etwa 30 % erhöht werden müßte, damit die Zahl der virtuell konkordanten erhalten wird.

Die hauptsächlichen Ergebnisse der Untersuchungen von Weitz, Waaler, Habs sowie von v. Verschuer und Kober gehen aus der Tab. XXVII hervor.

Tabelle XXVII

Befund	Zahl der Fälle	Konkordanz		Diskordanz	Prozentuale Diskordanzhäufigkeit
		auch bez. Sitz	bei diskordantem Sitz		
EZ	47	6	—	41	87
ZZ + PZ	106	—	11	95	89,6

Wir sehen aus der Tabelle, daß ein nachweisbarer Unterschied der prozentualen Diskordanz bei EZ und ZZ und PZ nicht vorhanden und daß eine vorhandene Konkordanz sich bei den ZZ und PZ niemals, dagegen bei den EZ stets auch auf das Organ erstreckt.

Diese Befunde sind gut in Einklang zu bringen mit den Ergebnissen der statistischen Untersuchungen, wonach die Bedeutung der Erblichkeit für die Entstehung des Krebses im ganzen nicht groß ist, in manchen Fällen aber eine Organdisposition angenommen werden muß.

Einige soeben erwähnte Befunde (Portioerosion, Anacidität, Polyposis recti, Fibroadenom) bei den nichtkrebskranken Partnern der EZ, die an Uterus-, Magen-, Darm-, Mammakrebs erkrankt sind, zeigen, was wir uns unter der eben erwähnten Organdisposition zu denken haben.

Schon vor den statistischen und den Zwillingsuntersuchungen hatte die Erfahrung, daß der Krebs sich in manchen Familien stark häuft, die Erblichkeit gewisser Krebse nahegelegt.

Allerdings ist Krebs eine sehr häufige Krankheit. Nach Fischer-Wasels gehen 14 bis 17 % aller Erwachsenen daran zugrunde. Danach wäre auch ohne Erbbedingtheit zu erwarten, daß von 4 Krebskranken wenigstens einer einen seiner Eltern und von 3 Krebskranken mit durchschnittlich 2 bis 3 erwachsenen Geschwistern wenigstens einer eins seiner Geschwister an Krebs verlieren müßte. Bei Nichterblichkeit würde natürlich auch die Lokalisation zufällig und gewöhnlich verschieden sein. Immerhin würde man häufig vorkommende Krebse, wie etwa den Magenkrebs nicht ganz selten bei allen Krebskranken einer Familie finden, besonders wenn nur einige an Krebs erkrankt sind.

Immerhin gibt es nicht wenige Sippentafeln, die eine Erblichkeit beim Krebs zeigen. Es sind zunächst solche, bei denen der Krebs bei mehreren Mitgliedern der gleichen Familie dieselbe Lokalisation hat. Dazu rechne ich nicht die viel zitierte Familie Bonaparte. Bei Napoleon selbst hat nach Kalima mit großer Wahrscheinlichkeit nur ein Magengeschwür vorgelegen, und nach Franke scheint von seinen näheren Verwandten nur der Vater Magenkrebs gehabt zu haben. Zuverlässiger ist eine von Paulsen beschriebene Sippe, in der von 7 Kindern zweier an Magencarcinom gestorbener Eltern 6 ebenfalls an Magencarcinom erkrankten und nur eins verschont blieb, das im Alter von 28 Jahren einem Unfall erlag. Zuverlässig ist auch eine Sippentafel Grotes, in der Magenkrebs durch 4 Generationen beobachtet wurde (s. Abb. 77).

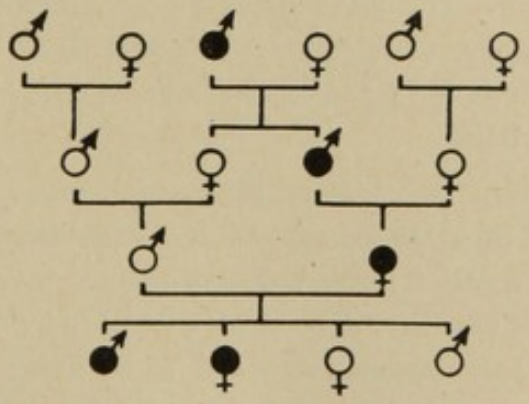


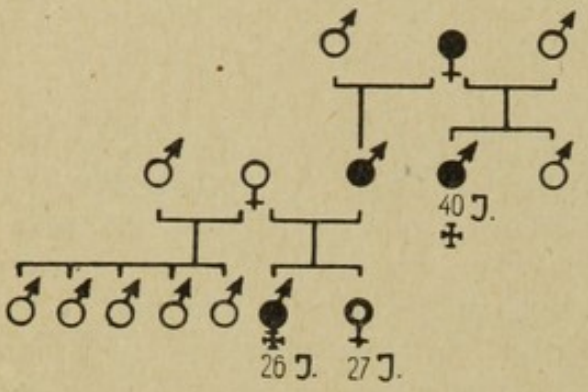
Abb. 77.

Recht oft ist gehäuftes Vorkommen von Mastdarmkrebs auf dem Boden einer Polyposis recti beschrieben worden.

Die Abb. 78 gibt eine eigene Beobachtung wieder. Die 27jährige Probandin war wegen Polyposis recti in unserer Behandlung. Bruder, Vater, Großmutter und Halbbruder des Vaters waren in relativ jugendlichem Alter an Rectumcarcinom gestorben.

Eine Reihe ähnlicher Sippentafeln sind bei Schinz und Buschke wiedergegeben.

Nicht ganz selten ist familiäre Häufung bei Mammacarcinom beobachtet worden. In Abb. 79 von Leschcziner hat die Mutter mit 21 Jahren ein Stärker-



Polyposis recti

Abb. 78: Mastdarmkrebs (eig. Beobacht.)

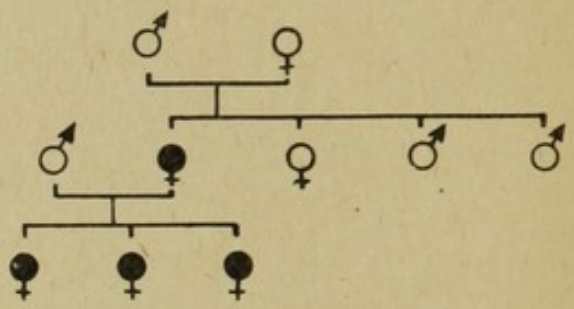


Abb. 79: Mammacarcinom
(nach Leschcziner)

werden der Brust und mit 23 Jahren einen kleinen Knoten bemerkt. Mit 31 Jahren ist sie operiert, mit 34 Jahren gestorben. Die älteste Tochter hat sich mit 14 Jahren einen Knoten der Mamma exstirpieren lassen, der sich mikroskopisch als Cystadenom erwies. Mit 21 Jahren ist sie an Krebsmetastasen gestorben. Die zweite Tochter ist mit 23 Jahren wegen Mammacarcinom operiert. Sie war bei einer Nachuntersuchung 5 Monate später gesund. Die jüngste Tochter ist mit 19 Jahren erkrankt und mit 21 Jahren trotz Röntgentherapie gestorben. Bei den 3 Töchtern wurden mikroskopische Untersuchungen gemacht. Die Metastasen bei der ältesten Tochter und die Tumoren bei den beiden jüngeren zeigten das Bild des Gallertkrebses.

Über eine Familie, in der ein linksseitiges Mammacarcinom durch 3 Generationen hindurch bei 6 Personen beobachtet wurde, berichtet Wachtel. Bei einer 25jährigen Tochter einer verstorbenen Kranken bestand ein typisches Adenoma mammae, ebenfalls auf der linken Seite.

Hautkrebs bei Geschwistern ist öfter beobachtet, wenn sie Xeroderma pigmentosum hatten. Auf dem Boden dieses schweren Hautleidens, das Gesicht und Hände befällt, entwickelt sich bei Erreichung eines gewissens Alters regelmäßig Krebs. Das Xerod. pigm. vererbt sich rezessiv. Siemens und Kohn stellten aus der Literatur neben 146 isolierten 187 geschwisterliche aus 76 Familien zusammen. Befallensein von Elter und Kind wurde nie beobachtet. In etwa 25 % wurde Blutsverwandtschaft der Eltern nachgewiesen.

Es gibt nun einige größere Sippentafeln mit zahlreichen an verschiedenen Organen lokalisierten Krebsen.

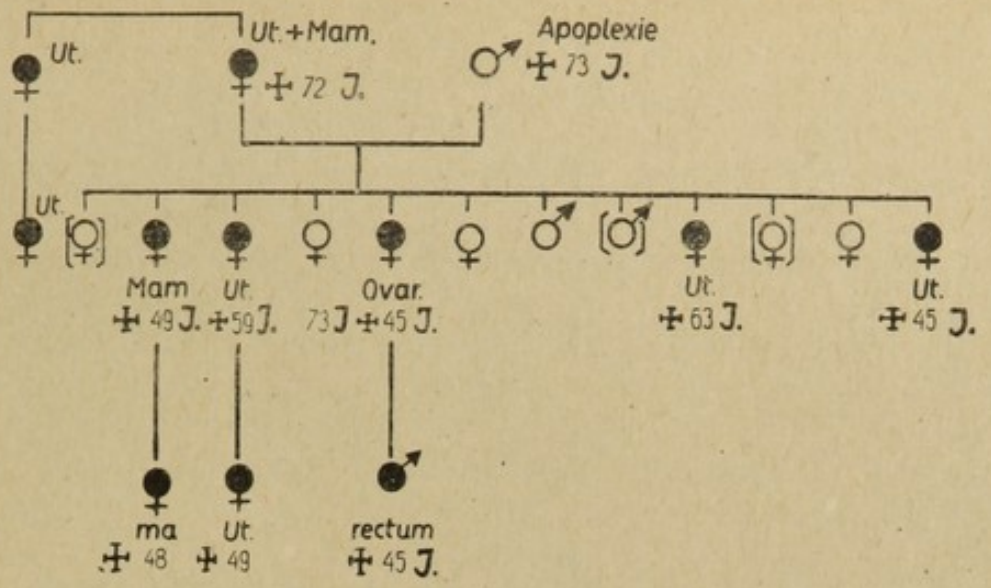


Abb. 80: Krebs (bes. des Uterus und der Mamma) nach Cholewa

Abb. 80 von Cholewa zeigt 3 Fälle von Mammacarcinom, außerdem kam Uteruscarcinom 7mal und Ovarial- und Rectumcarcinom je einmal vor. Die mit Uteruscarcinom belastete Stammutter hatte mit 70 Jahren ein Uteruscarcinom und mit 71 Jahren ein Mammacarcinom der einen, mit 72 Jahren der anderen Seite. Von der jüngsten Generation sind vermutlich nur die Krebskranken aufgezeichnet.

Als Beispiel einer kleineren Sippe mit verschiedenen Krebsen sei Abb. 81 nach

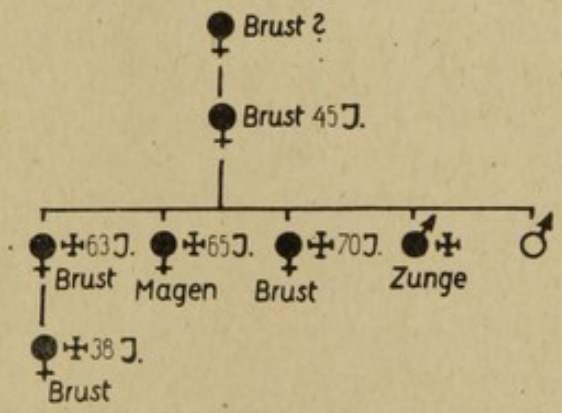


Abb. 81: Krebs (vor allem Brustkrebs) nach Peiser

Peiser wiedergegeben. In 4 Generationen kommt 5mal Mammacarcinom, einmal Magen- und einmal Zungenkrebs vor.

Über eine Familie mit besonders starker Häufung verschiedener Krebse haben in den Jahren 1913 und 1925 Warthin und im Jahre 1936 Hauser und Weller berichtet.

Die Abbildung über die Sippentafel dieser Familie (Seite 320) entnehme ich dem Baur-Fischer-Lenz, 5. Auflage, Bd. I 2, S. 479, 1940. In der Abbildung bedeutet M = Magen-, D = Darm-, G = Gebärmutter-, B = Brustkrebs. In den befallenen Geschwisterschaften ist die Zahl der Krebskranken ziemlich genau gleich der der Nicht-

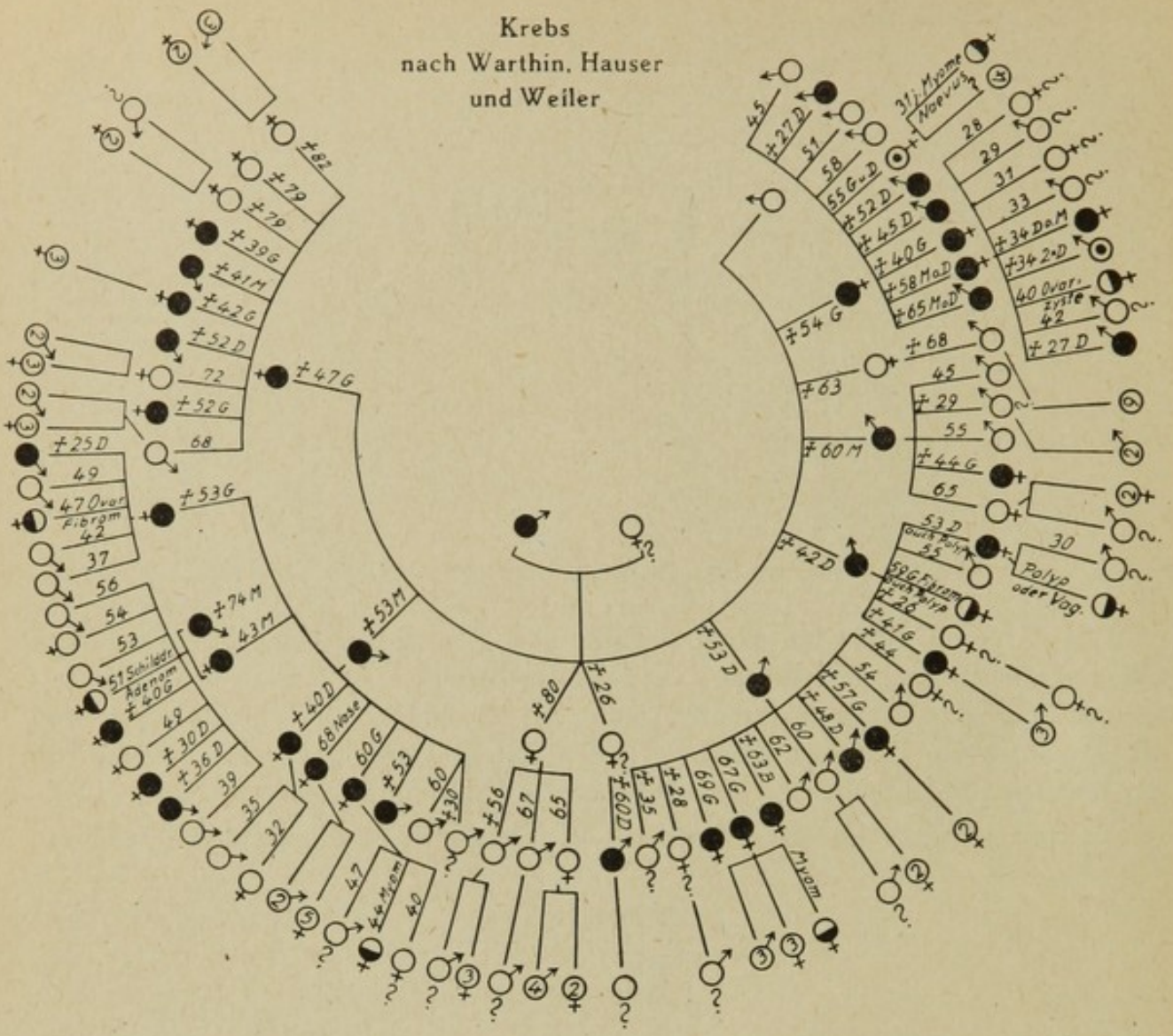


Abb. 82

krebskranken. Nur einmal kam ein Überspringen einer Generation vor, aber der Übersprungene, ein weiblicher Zwilling der 2. Generation, war bereits mit 26 Jahren gestorben.

Es handelt sich fast nur um Krebse des Verdauungskanals und des Uterus, während der sonst so häufige Brustkrebs nur einmal vorhanden ist und der Bronchialkrebs völlig fehlt.

Die Häufung von Krebsen an gleichen Organen ist durch eine besondere Organdisposition zu erklären. Bei manchen Krebsen, dem Hautkrebs bei Xeroderma pigmentosum und dem Rectumkrebs bei Polyposis recti, ist diese Disposition besonders deutlich.

In Fällen, wo zahlreiche Mitglieder einer Sippe an verschieden lokalisierten Krebsen erkranken, wird man fragen, ob hier nicht eine Disposition zum Krebs schlechthin angenommen werden muß, die wir nach unserer auf S. 307 geäußerten Ansicht auf eine erhöhte Mutabilität der Epithelzellen in verschiedenen Organen zurückführen könnten.

Für diese Frage sind Beobachtungen über das Vorkommen verschiedener bösartiger Geschwülste bei der gleichen Person von Wichtigkeit. Wenn jemand deshalb ein Magencarcinom bekäme, weil viele Epithelien bei ihm, und deshab auch die des Magens eine Neigung zur krebsigen Entartung hätten, so würde bei ihm nicht selten neben einem Magencarcinom noch ein anderes, etwa ein Uterus- oder ein Mammacarcinom erwartet werden müssen.

Tatsächlich glauben einige Autoren, ein häufigeres Vorkommen zweier verschiedener Geschwülste bei einer Person gefunden zu haben, als nach der Häufigkeit der einzelnen Geschwülste zu erwarten gewesen wäre. Warren und Gates, die die Fälle des Vorkommens primär multipler Geschwülste aus der Weltliteratur sammelten, fanden verschiedene Krebse bei einer Person in 1,84 % aller darauf untersuchten Krebsfälle. Die Häufigkeit bei eigenen 1087 Autopsien betrug 3,7 %, eine Zahl, die nach Ansicht der Autoren größer ist als bei reiner Zufallswirkung erwartet werden sollte.

Andere Autoren kamen zu anderen Resultaten. So fand R. Fr. Müller unter 1121 autoptisch untersuchten Fällen 18 mit zwei Krebsen, während bei zufälliger Verteilung 21 zu erwarten gewesen wären.

Die Annahme einer allgemeinen Krebsdisposition läßt sich aus dem Nebeneinandervorkommen verschiedener Krebse bisher nicht begründen, doch scheint mir in dieser Frage das letzte Wort noch nicht gesprochen zu sein.

Einige Fälle von Krebsen an verschiedenen Organen derselben Person lassen sich ohne Annahme einer allgemeinen Krebsdisposition mit einer durch besondere Umstände bedingten Disposition mehrerer Organe erklären.

Wenn z. B. Götze neben einem Prostatacarcinom noch 6 primäre Krebse des Magendarmkanals (ein Magencarcinom, 4 Carcinome des Colon sigmoideum und ein Rectumcarcinom) fand, so macht es das gleichzeitige Vorkommen von Polypen im Magen, Duodenum, Colon und Rektum sehr wahrscheinlich, daß irgendeine unbekannte Ursache annähernd gleichzeitig eine krebsige Entartung von Polypen an mehreren Stellen des Magens und Darms bedingte.

Auch die Tatsache, daß man nach erfolgreicher Behandlung eines bestimmten Krebses wohl mit dem Auftreten von Metastasen, nicht aber mit dem eines neuen Organkrebses, also z. B. mit dem Auftreten eines Uteruskrebses nach wegen Ca erfolgter Mammaamputation zu rechnen braucht, spricht gegen eine allgemeine Krebsdisposition. Fälle von Auftreten neuer Krebse nach Heilung eines vorausgegangenen sind in der Literatur nur selten beschrieben, K. H. Bauer erwähnt in seinem Handbuchbeitrag nur 6.

Gegen das Bestehen einer allgemeinen Krebsdisposition und für die Bedeutung der Disposition bestimmter Organe spricht auch, daß eine bei EZ vorhandene Krebskonkordanz sich stets auch auf das Organ erstreckte.

Ich glaube nicht, daß die Annahme einer allgemeinen Krebsdisposition nötig ist, um die Häufung verschiedener Krebse in einer Familie zu erklären. Bei der Häufigkeit des Krebses ist eine Häufung in manchen Familien auch bei zufälliger Verteilung zu erwarten. In den Fällen, wo in einer Sippe verschiedene Krebse gehäuft vorkommen, z. B. Magen- und Darmcarcinome einerseits und Uteruscarcinome andererseits, wie in der von Warthin beschriebenen, nehme ich an, daß 2 erbliche

Organdispositionen vorliegen. Solche Kombinationen sind zwar nur selten zu erwarten, aber der Stammbaum, den Warthin und spätere Untersucher beschreiben, stellt auch ein Unikum dar.

Ich sprach bisher von Organdisposition. Ich werde von nun ab von erblicher praecanceröser Erkrankung oder praecanceröser Anomalie bestimmter Organe sprechen, da in diesen m. E. das Wesen der Organdisposition liegt. Klare praecanceröse Zustände sind die dominante Polylosis recti und das rezessive Xeroderma pigmentosum, von denen der erste in einem sehr hohen Prozentsatz, der zweite fast ausnahmslos zum Krebse führt, so daß der aus der Polyposis entstandene Krebs als unregelmäßiig dominant, der aus dem Xeroderma entstandene als regelmäßig rezessiv erscheint.

Daneben gibt es aber noch eine große Anzahl anderer praecanceröser Zustände, bei denen die Erblichkeit von Bedeutung ist, worüber im nächsten Abschnitt noch manches zu sagen sein wird. Die Bedeutung der Erblichkeit für die verschiedenen praecancerösen Anomalien ist verschieden groß, und ebenso die Häufigkeit, mit der Krebs aus diesen Anomalien entsteht.

Ich habe im Jahre 1933 zum ersten Mal diese meine Auffassung über die Erblichkeit des Krebses ausgesprochen und sie in der ersten Auflage dieses Buches präzisiert:

Statistische, Stammbaum- und Zwillingsuntersuchungen zeigen, daß bei der Entstehung des Krebses die Erblichkeit eine Rolle spielt. Es ist nicht bewiesen, daß es eine allgemeine, auf viele Organe sich erstreckende erbliche Disposition zu bösartigen Geschwülsten gibt, dagegen liegt einer Anzahl von Krebsen eine erbliche Organdisposition zugrunde, deren Ursache in erblichen praecancerösen Anomalien zu sehen ist. Der Erbgang dieser praecancerösen Anomalien ist verschieden und ebenso die Häufigkeit ihrer carcinomatösen Entartung. Es gibt danach keinen bestimmten Erbgang für den Krebs schlechthin oder für eine allgemeine Krebsdisposition, sondern verschiedene Erbgänge für einzelne praecanceröse Erkrankungen, aus denen sich in sehr verschiedener Häufigkeit Krebs entwickelt.

Meine Auffassung von der im ganzen relativ geringen Bedeutung der Erblichkeit des Krebses wird von einer Reihe von Autoren (v. Verschuer, Roessle, K. H. Bauer, Hanhart) geteilt.

Bei der Entstehung der meisten Krebse spielen offenbar äußere Einflüsse die Hauptrolle. Die Erkennung dieser Einflüsse als einer Vorbedingung der Krebsverhütung muß als eine der wichtigsten Aufgaben der Krebsforschung angesehen werden.

Ich komme nun auf die Bedeutung der Erblichkeit für die einzelnen Geschwülste zu sprechen.

Neuroblastoma retinae

Diese seltene, zu den Sarkomen zu rechnende, bösartige Geschwulst des Auges, die im Säuglings- oder Kindesalter aufzutreten und schnell zum Tode zu führen pflegt, ist nach einer Zusammenstellung von Mecklin bis zum Jahre 1932 in 31 Familien bei 2 und mehr Geschwistern beschrieben worden. Gelegentlich wurde sie auch bei Elter und Kind beobachtet. Es ist bisher nicht sicher zu sagen, ob der Erbgang rezessiv oder unregelmäßig dominant ist, oder ob beide Erbgänge vor-

kommen. Gegen Rezessivität, an die wegen des häufigen geschwisterlichen Vorkommens gedacht werden muß, spricht, daß öfter die Mehrzahl der Geschwister befallen ist, in einer Familie 10 von 16 (nach Newton) und in einer anderen alle 8 (nach Wilson).

Hirntumoren

Die häufigsten Hirntumoren sind Gliome oder Glioblastome. Sie kommen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle isoliert vor. Nach Geyer und Pedersen war bis zum Jahre 1939 9mal ein Vorkommen bei Geschwistern, 1mal bei 3, 8mal bei 2 beschrieben worden.

Mehrfach wurde dabei autoptisch festgestellt, daß der Sitz der gleiche war, im Stirnhirn bei von Böhnig beschriebenen Bruder und Schwester, im Gyrus hippocampi bei von Hoffmann beschriebenen Brüdern.

Bei EZ wurden, wie ich Geyer u. Pedersen entnehme, vom Hirn ausgehende Tumoren 9mal beobachtet, darunter 4mal konkordant (Fälle von Leavitt, Jonghin, Cushing, Meade). Es handelte sich jedesmal um Glioblastome. Bei den diskordanten Fällen blieb einmal die Natur des Tumors unbekannt, einmal handelte es sich um ein Astrocytom, einmal um ein Keilbeinflügelmeningeom, 2mal um einen Hypophysentumor mit Akromegalie. Danach scheint nur das Gliom erblich zu sein.

Zu den Hirngeschwülsten im weiteren Sinne rechnet man auch die Neurinome, soweit sie innerhalb des Schädels sitzen. Sie gehen gewöhnlich vom Nervus acusticus aus. Z. T. bilden diese Tumoren ein Symptom der Recklinghausenschen Krankheit, die in typischen Fällen in Hautgeschwülsten und in Pigmentveränderungen an der Haut (Milchkaffeeflecken) zu erkennen ist. Die Acusticusneurinome ohne Hautveränderungen haben einige Autoren als monosymptomatische Fälle der Recklinghausenschen Krankheit zugezählt. Diese vererbt sich dominant. Isolierte Fälle, die man häufig findet, sind wahrscheinlich neue Mutationen.

Familiäre Häufung von Acusticusneurinomen ist von Heine (bei Mutter und Sohn), Gardner und Frazier (bei 38 Mitgliedern einer Familie in 5 Generationen), Schaltenbrand (bei Großmutter, Mutter und Tochter), Minski (bei 3 Geschwistern), Roger, Alliez und Sarrandon (bei Großmutter, Vater und 4 Kindern) beschrieben worden.

Mit Hirngeschwülsten, speziell solchen der Hirnrinde, und eigenartigen Geschwülsten des Herzens und der Niere geht häufig die seltene und der Recklinghausenschen Krankheit nahestehende tuberöse Sklerose einher, die klinisch durch Epilepsie, Schwachsinn und eigentümliche gelbrote Knötchen an den Wangen, der Nase und dem Kinn (Naevus Pringle) charakterisiert ist.

Nach Fischer fanden sich, wie ich K. H. Bauer entnehme, bei 58 Fällen dieser Krankheit 53mal Geschwülste der Herzventrikel, 36mal Nierengeschwülste. Gelegentlich sieht man auch damit verbunden gleichartige Geschwülste an der Netzhaut und an der Papille des Sehnerven, was bei der entwicklungsgeschichtlichen Verwandtschaft zwischen Gehirn und Netzhaut erklärlich ist. Die genannten Tumoren der inneren Organe sind in ihnen autochton entstanden und nicht etwa als Metastasen aufzufassen.

In einer Reihe von Fällen ist bei der tuberösen Sklerose familiäre Häufung beobachtet. Mehrmals sah man die Erkrankung bei Elter und Kind. Sie ist auch durch 3 Generationen beobachtet worden. Öfters sah man bei den Verwandten der Kranken nur Hautveränderungen. Der Erbgang ist unregelmäßig dominant.

Neurinome vom Brustsympathicus ausgehend beschrieb Abel bei Vater und Sohn. Bei dem Sohn, der im Alter von 2¾ Jahren starb, war der Tumor maligne entartet.

Magenkrebs

Familiäre Häufung ist beim Magenkrebs oft beobachtet. Allerdings kann daraus nicht ohne weiteres auf Erblichkeit geschlossen werden, denn nicht nur Krebs im allgemeinen, sondern auch der Magenkrebs muß als ein ausgesprochen häufiges Leiden angesehen werden. Nach Cramer macht die Sterblichkeit an Magenkrebs in mehreren europäischen Ländern mehr als 55 % der gesamten Krebssterblichkeit aus. Auch ohne Erbbedingtheit würden danach öfter mehrere Fälle in einer Familie zu erwarten sein. Nun ist aber die Häufung des Magenkrebses in manchen Familien so stark (s. S. 317), daß man hier ohne die Annahme der Mitwirkung erblicher Veranlagung nicht auskommt.

Auch die Zwillingsforschung spricht dafür.

An unausgelesenem Material von eineiigen Zwillingen haben Weitz und Waaler je einmal konkordantes und je einmal diskordantes, v. Verschuer und Kober 2mal konkordantes und 4mal diskordantes Vorkommen des Magencarcinoms beschrieben. Außerdem wurde noch konkordantes Vorkommen bei EZ von Militzer und von Kranz beobachtet.

Über Konkordanz von Krebs des Magendarmkanals bei Diskordanz der Lokalisation bei EZ berichtet Kranz, ein Partner hatte Magen-, der andere Rectumcarcinom. Diskordantes Vorkommen von Magenca bei EZ lag außer bei den erwähnten 6 Fällen von Weitz, Waaler, v. Verschuer und Kober noch in 2 Fällen von Kranz vor. Von den 4 diskordanten Paaren von v. Verschuer und Kober hatte 2mal der nicht an Krebs erkrankte EZ eine Anacidität. In den meisten anderen Fällen ist darauf nicht untersucht worden.

Bei ZZ und PZ wurde Diskordanz von Magenca 1mal von Verluys, 5mal von Waaler und 13mal von v. Verschuer und Kober beschrieben; Anacidität sahen die zuletzt genannten Autoren bei dem nicht befallenen Partner nur 1mal.

Konkordanz des Magenkrebses bei ZZ und PZ, aber Diskordanz des Sitzes sah Weitz 1mal (beim Partner war Colonca), v. Verschuer und Kober 4mal (Angaben über den Sitz beim Partner sind nicht gemacht worden), Kranz 1mal (beim Partner war Uterusca), Waaler 2mal (beim Partner war Vulvaca resp. Nierenca), Verluys 1mal (beim Partner war Hodenca).

Konkordanz von Magenca bei ZZ ist nur 1mal (von Verluys) mitgeteilt worden.

Aus der häufigen Konkordanz auch bez. der Lokalisation beim Magenca bei EZ und der seltenen bei ZZ muß auf das Vorkommen einer Organdisposition für das Magenca in nicht ganz seltenen Fällen geschlossen werden.

Nach den pathologisch-anatomischen Untersuchungen Konjetznys entwickelt sich der Magenkrebs meist auf dem Boden einer chronisch entzündeten Magenschleimhaut; die krebsige Entartung pflegt an den dabei vorhandenen warzigen Erhebungen (Polypen) der Schleimhaut zu beginnen. Auch bei der „krebsigen Entartung des Magengeschwürs" bildet nach Konjetzny wahrscheinlich der fast jedes Geschwür begleitende Katarrh den Ausgangspunkt des Krebses.

Wie häufig auf dem Boden des Magenkatarrhs ein Krebs entsteht, wissen wir nicht. Die Häufigkeit der carcinomatösen Entartung beim Magengeschwür schätzen Anschütz und Konjetzny auf 3 bis 5 % aller Ulcera und auf 6 bis 10 % der Kallösen.

Über die Erblichkeit des Magengeschwürs ist auf S. 99 ff., über die des Magenkatarrhs auf S. 99, über die der Anacidität auf S. 97 berichtet worden. Siehe auch S. 98, wo über die Beziehungen zwischen Anacidität und Magenkartarrh gesprochen worden ist.

Dafür, daß das Magencarcinom sich auf dem Boden einer erblichen Anacidität oder einer zu Anacidität führenden erblichen Erkrankung der Magenschleimhaut entwickeln kann, sprechen auch Beobachtungen von Levin und Kuchur, wonach Verwandte von Magenkrebskranken 2- bis 3mal häufiger eine Anacidiät hatten als Kontrollfälle (zitiert bei Fischer-Wasels). In gleichem Sinne sprechen Feststellungen Verschuers und Kobers, daß bei 50 % der nichtbefallenen Partner ihrer EZ Anacidität vorkam, gegenüber 7,7 % bei ZZ, und die Erfahrungen zahlreicher Autoren, daß Magencarcinom bei Patienten mit perniziöser Anaemie, die durchweg einen Mangel an freier Salzsäure haben, und bei ihren Verwandten, bei denen dieser Mangel häufig vorkommt, sich verhältnismäßig oft findet.

Möglicherweise kann sich auch aus Polypen, die unabhängig von einem Katarrh der Schleimhaut auftreten, Krebs entwickeln, wie es im Dickdarm bei der Polyposis recht häufig vorkommt. Auch Staemmler hält das für wahrscheinlich,

Die Polyposis recti, mit der gelegentlich eine Polyposis ventriculi kombiniert ist, vererbt sich dominant. Über die Vererbung der selbständigen Magenpolypen weiß man nichts. Vielleicht vererben sich einige unter ihnen, wie die Darmpolypen dominant und geben die erbliche Grundlage für die auffällige Häufung von Magenca in einigen Familien.

In diesem Zusammenhang ist eine Beobachtung von Roessle interessant. Bei der Obduktion eines 59jährigen Mannes in Jena im Jahre 1904 fand sich ein Magenkrebs; bei seiner 63jährigen Mutter waren nach einem Sektionsprotokoll aus dem Jahre 1881 kleinschlehengroße flachrundliche Wulstungen in der Mitte zwischen Pylorus und Kardia vorhanden, die nach Roessle als die bekannte Polyposis ventriculi der kleinen Kurvatur zu deuten seien.

Vielleicht entspringt auch das gelegentlich beobachtete kombinierte Vorkommen von Magen- und Rectumcarcinom in einer Familie oder bei Zwillingen (Beobachtung von Kranz) öfter dem gleichzeitigen Vorhandensein von erblichen Dickdarm- und Magenpolypen, wobei bei dem einen Mitglied ein Magen-, bei dem anderen ein Dickdarmpolyp maligne degeneriert.

Krebse der oberen Luftwege

Anhaltspunkte für eine Abhängigkeit dieses Krebses von erblichen Faktoren sind nach unseren bisherigen Kenntnissen nicht vorhanden.

Krüger berichtet über das Vorkommen von Krebs unter den Verwandten von 300 Krebskranken der Berliner Hals-, Nasen- und Ohrenklinik. Es handelte sich um 115 Lungencarcinome, 43 Haut-, 26 Ösophagus-, 21 Tonsillar-, 21 Hypopharynx- und Epiglottis-, 18 Oberkiefer-, 14 Zungen- und Zungengrund-, 10 Siebbein-, 9 Epipharynx-, 7 Bronchial-, 6 Gaumen- und 10 sonstige Carcinome.

Nach anamnestischen, sich auf Eltern und Geschwister erstreckenden Erhebungen bestand in 67 Fällen (22,3 %) Krebsbelastung. In 46 Fällen (15,3 %) war ein Elter und in 43 Fällen (14,3 %) waren ein oder mehrere Geschwister krebskrank oder an Krebs gestorben. Die auffällig niedrigen Zahlen sprechen in keiner Weise für Erblichkeit. Bemerkenswert ist, daß der Krebs bei den Verwandten nie die gleiche Lokalisation hatte wie beim Probanden.

Lungenkrebs

Beim Lungenkrebs spielen äußere Ursachen die ausschlaggebende Rolle. Die Erkrankung hat seit Beginn des Jahrhunderts gewaltig zugenommen (in meiner Klinik waren in den letzten Jahren nicht selten mehr Lungen- als Magenkrebse), was nur aus Umwelteinflüssen, die früher nicht vorhanden waren, erklärt werden kann.

Wenn von Dreyfuß ein nach 24jähriger Latenz auftretender Lungenkrebs bei 2 Geschwistern auf langjähriges Inhalieren eisenhaltigen Staubes in der Jugend bezogen wird, so ist dagegen sicher nichts einzuwenden. Sonst haben nur Smokvina und Sucic über das Vorkommen von Lungenkrebs bei Bruder und Schwester berichtet. Sie konnten gemeinsam wirkende Schädlichkeiten nicht finden und glauben eine erbliche Disposition annehmen zu müssen. Mir scheint aber zufälliges Zusammentreffen des ziemlich häufigen Leidens näher zu liegen.

Krebs der Leber und der Gallenwege

Primären Leberkrebs, eine bekanntlich sehr seltene Krankheit hat Hedinger bei 2 im Alter von 71 resp. 77 Jahren gestorbenen Schwestern autoptisch festgestellt.

Choledochuskrebs bei 64jährigen EZ, der bei beiden Partnern Choledochus, Duodenum und Pankreas umfaßte, beschrieb Kranz.

Von einer interessanten Beobachtung berichtet Roessle: Ein 30jähriger Mann, der an Lungentuberkulose gestorben war, hatte Papillome der Gallenblase und seine 3 Jahre später gestorbene 62jährige Mutter Gallenblasenkrebs. Roessle hält es für möglich, daß auch die Mutter Gallenblasenpapillome gehabt habe, die krebsig entartet seien. Allerdings fehlte es bisher an Erfahrungen über die Umwandlung von Gallenblasenpapillen in Krebs. Auch habe die Mutter Gallensteine gehabt, die die Entstehung von Gallenblasenkrebs begünstige.

Sicher kann sich Gallenblasenkrebs bei Gallensteinblase entwickeln, und das Gallen-

steinleiden ist als praecanceröse Krankheit anzusehen. Allerdings hat der einzelne Gallensteinträger nur eine geringe Wahrscheinlichkeit, einen Krebs der Gallenblase zu bekommen.

Darmkrebs

Auf S. 318 sind Beobachtungen erwähnt, wonach sich Mastdarmkrebs auf dem Boden einer Polyposis recti entwickelt. Die Polyposis vererbt sich dominant. Und da es bei ihr in der Mehrzahl, nach einigen Autoren in ca. drei Vierteln der Fälle zur krebsigen Entartung kommt, ist auch der aus der Polyposis sich entwickelnde Krebs erblich.

Einige Male ist auch familiäre Häufung anderer Dickdarmkrebse beschrieben worden. VonBergmann beobachtete, wie Kalk mitteilt, eine 34jährige Frau mit einem Carcinom des Colon descendens, die 2 Schwestern und die Mutter im Alter von 34 Jahren an Carcinom derselben Lokalisation verloren hatte.

Fischer-Wasels (zit. bei K. H. Bauer) beobachtete Coloncarcinome bei 2 Geschwistern, deren Mutter ebenfalls an Coloncarcinom gestorben war. Roessle erwähnt das Vorkommen von Krebs des Colon transversum bei Brüdern von 25 und 38 Jahren, deren Mutter wegen Coecumca operiert war.

Auch am Dünndarm hat Roessle Krebs einmal an gleicher Stelle bei Bruder und Schwester autoptisch gefunden, was bei der Seltenheit des Dünndarmkrebses sicher nicht als zufällig angesehen werden kann.

Man wird daran denken, daß in solchen Fällen sich irgendeine die Krebsentstehung begünstigende Anomalie vererbt, vielleicht ein zunächst gutartiger Polyp, und zwar um so mehr, als sich nach der Meinung einiger Autoren, z. B. Stämmlers, die meisten Darmcarcinome aus gutartigen Tumoren entwickeln.

Mammacarcinom

Ich habe bereits auf S. 318 gesagt, daß mehrfaches Vorkommen von Mammacarcinom in einer Familie öfter beobachtet worden ist und von entsprechenden Veröffentlichungen von Leschcziner und Wachtel berichtet. Fischer-Wasels sah Mammaca bei einer 62jährigen Frau, deren Mutter mit 44 Jahren und deren Großmutter mit etwa 62 Jahren an der gleichen Krankheit gestorben waren (zit. bei K. H. Bauer, der noch über weitere Familien mit gehäuftem Mammaca berichtet).

Der Brustkrebs entwickelt sich nicht selten aus gutartigen Tumoren, wie es offenbar in den von Leschcziner und Wachtel geschilderten Sippen der Fall war.

Allerdings kommen nach Staemmler Übergänge der eigentlichen gutartigen Brustgeschwülste in Krebs nur ausnahmsweise vor, wenn man von den seltenen in den großen Milchgängen der Mamille auftretenden papillären Cystadenomen absieht. Dagegen entwickele Krebs sich nicht selten aus der Mastopathia chronica cystica, eine Meinung, die auch Aschoff vertritt. Nach Aschoff bildet sie das klassische Beispiel einer praeblastomatösen Wucherung. Auf dem Boden der Mastopathia cystica komme es zu echten Geschwülsten, zunächst gutartigen (Fibroadenomen, Cystadenomen, Papillomen der größeren Ausführungsgänge), aber auch bösartigen (echten Carcinomen).

Hinter den gutartigen Tumoren mancher Autoren mag wohl eine Mastopathia stecken. Darüber ein Urteil abzugeben, wird durch die uneinheitliche Nomenklatur erschwert. Bezeichnet doch nach Staemmler z. B. Schimmelbusch die Mastopathia cystica als Cystadenom, Dietrich als diffuse Fibromatose.

Erbliche Bedingtheit ist bei gutartigen Mammatumoren öfters nachgewiesen worden. Burkhart operierte 2 weibliche EZ an einem Tage an einem gleichgroßen Fibroadenom der linken Brust. Kranz beschreibt konkordantes Vorkommen von Fibromatosis mammä bei EZ, die beide deswegen operiert wurden.

In den Sippen von Leschcziner und Wachtel dürfen wir dominanten Erbgang des Primärtumors annehmen.

Wie es in anderen Fällen gutartiger Mammatumoren mit der Erblichkeit steht, weiß man nicht. Wahrscheinlich sind die „gutartigen" Veränderungen, die praecancerös sein können, nach Genese, Erbgang und Häufigkeit ihrer carcinomatösen Entartung verschieden, und z. B. die Zystadenome Leschcziners, die dominanten Erbgang und starke Neigung zur krebsigen Entartung zeigen, genetisch etwas ganz anderes als andere Zystadenome.

Auch die bereits erwähnte Beobachtung von v. Verschuer und Kober, wonach sich einmal unter 3 diskordanten EZ mit Mammakrebs bei dem nichtbefallenen Partner ein pericanaliculäres Fibroadenom der Mamma fand, macht es wahrscheinlich, daß die Erblichkeit der Mammacarcinome z. T. auf der Erblichkeit praecanceröser Tumoren beruht.

Im übrigen ergab die Zwillingsforschung bezüglich des Brustdrüsenkrebses folgendes:

Weitz, Habs und v. Verschuer beobachteten bei EZ 6 Fälle von Mammacarcinom, die alle diskordant waren.

Konkordanz von Mammacarcinom wurde bei EZ 3mal, und zwar von Wilder und Wanckwardt, von McFarland und Meade und von Waardenburg beschrieben.

Bei 25 ZZ und PZ mit Mammacarcinom (5 Fällen von Waaler, einem Fall von Verluys, 10 von Habs und 9 von v. Verschuer und Kober) bestand Diskordanz 22mal. Von den 3 konkordanten Fällen (Kranz, v. Verschuer und Kober, Verluys) war nur einer (Verluys) auch bezüglich des Befallenseins der Brust konkordant.

Danach ist die Konkordanzhäufigkeit bezüglich des Sitzes bisher 3mal häufiger bei EZ als bei ZZ beschrieben worden.

Das Vorkommen einer Organdisposition für Mammacarcinom geht auch aus der Arbeit von Denk hervor, nach der, wie auf S. 311 und 312 erwähnt, von den krebskranken weiblichen Nachkommen von Mammacarcinomkranken 42,5 % Mammakrebs hatten, gegenüber 16,2 % bei allen weiblichen Krebskranken, und aus Waalers Arbeit, wonach Mammakrebs bei den Schwestern von Carcinomkranken überhaupt in 16,3 %, bei den Schwestern von Mammacarcinomkranken dagegen in 44,7 % der bekannten Lokalisation vorkam.

Da ein Mammacarcinom kaum je den daran Erkrankten und ihren Verwandten verborgen bleiben und von den Ärzten regelmäßig diagnostiziert werden dürfte, verdienen diese Zahlen recht großes Vertrauen.

Uteruskrebs

Es sind einige Sippen mit besonderer Häufung des Uteruskrebses veröffentlicht. A. Mayer hat von einer Familie berichtet, in der die Stammutter, 2 von ihren 4 Töchtern und 4 von 8 Enkelinnen an Gebärmutterkrebs gestorben waren oder daran litten. In der von Warthin und später von Hauser und Weller beschriebenen Sippe (s. Abb. 82) kamen 15 Fälle von Uteruskrebs vor, in der von Cholewa veröffentlichten (s. Abb. 80) 7 neben 5 anderen.

Zwillingsbefunde über Uteruscarcinom liegen folgende vor:

Weitz beobachtete 2 eineiige Zwillingspaare (Fall 9 und Fall 11 auf S. 314). Einmal bestand Konkordanz, einmal Diskordanz. Die Konkordanz bezog sich wahrscheinlich auch auf den Sitz.

Habs berichtet über 8 eineiige Paare. 7mal bestand Diskordanz, in dem konkordanten Fall war die Lokalisation des Krebses gleich.

Von Verschuer und Kober haben über 9 Fälle von Krebs des weiblichen Genitaltrakts (Uterus, Ovarium, Vulva) berichtet ohne anzugeben, wieviel Uteruscarcinome darunter waren. Alle waren diskordant.

Bei 4 eineiigen Paaren (je 2 Fällen von Habs und von v. Verschuer und Kober) hatte der nicht Befallene eine Portioerosion.

Im übrigen sah Halliday-Croom Konkordanz von histologisch gleichartigem Adenocarcinom des Uterus bei gleichzeitigem Myom.

Unter 10 erbungleichen Zwillingspaaren mit Uterus- resp. Portiocarcinom von Habs waren 9 diskordant. In dem konkordanten Fall hatte der Zwillingsbruder ein Prostatacarcinom.

Von 14 erbungleichen Zwillingspaaren mit Krebs des weiblichen Genitaltraktes im Material von v. Verschuer und Kober waren 12 diskordant. 2mal hatte der Partner einen malignen Tumor anderer Lokalisation. Konkordanz von Uteruscarcinom auch bezüglich des Sitzes scheint bisher bei erbungleichen Zwillingen nicht beobachtet worden zu sein.

Für eine Mitwirkung erblicher Anlagen bei der Entstehung des Uteruskrebses spricht ferner die auf S. 311 erwähnte Häufung von Uteruskrebs unter den Nachkommen von Uteruskrebskranken. Von den dort angegebenen Zahlen weise ich besonders auf die von Denk aus österreichischen Fragebogen errechneten hin; danach hatten von den krebskranken Frauen im Gesamtmaterial 33,9 % Uteruskrebs, von ihren krebskranken weiblichen Nachkommen aber 48,3 %.

Bemerkenswert ist, daß ein Viertel bis ein Drittel der EZ mit diskordantem Uteruskrebs Zwillingsschwestern mit Portioerosion hatten. Das läßt daran denken, daß auch die kranke Schwester zunächst eine Portioerosion gehabt habe und daß auf deren Boden dann der Krebs entstanden sei. Man wird eine solche Möglichkeit nicht ablehnen, wenn auch nach der Meinung der meisten Gynäkologen die Portioerosion keine große Bedeutung für die Krebsentstehung hat. Über die Erblichkeit der Portioerosion scheint bisher nichts bekannt zu sein.

Bei der Bedeutung der Leukoplakie für die Entstehung des Portiocarcinoms, die wir nach Hinselmann annehmen müssen, würden kolposkopische Untersuchungen der EZ-Schwestern an Portiocarcinom erkrankter Frauen wichtig sein. Bisher scheinen solche Untersuchungen noch nicht vorgenommen zu sein.

Ovarialcarcinom haben McFarland und Meade konkordant bei EZ beschrieben (zit. bei K. H. Bauer). Im übrigen scheint familiäre Häufung dieses Tumors noch nicht beobachtet zu sein.

Nieren- und Blasentumoren

Embryonale Nephrome (Adenosarkome) bei 2 Schwestern, Kindern im Alter von 3 und 5 Jahren beschrieb Fischer-Wasels. Über Nebennierenmarkstumoren s. S. 206,

Familiäre Häufung von Blasenkrebs beschrieben Fuchs, Schlagintweit, Peschner und Temkine (zit. b. Werner). Gemeinsame äußere Anlässe dafür waren nicht erkennbar. Man hat in einigen Fällen den Eindruck, daß sich hier primär Papillome der Blase vererben, die carcinomatös entarten. Z. B. war in einem Fall von Fuchs der Vater an Blasencarcinom gestorben und ein 45jähriger Sohn hatte ein kirschgroßes Papillom an der vorderen Blasenwand.

Schrifttum: Abel: Röntgenpraxis. 1943, S. 453.
Anschütz u. Konjetzny: Die Geschwülste des Magens. Dtsch. Chir. Lief. I i S. 46.
Aschoff: Path. Anatomie. Bd. II, VIII. Aufl., Jena 1936, S. 606.
Bauer, K. H.: Die Mutationstheorie der Geschwulstentstehung. Berlin 1928. Handb. d. Vererb. L. Bd. IV, I. S. 1122, Berlin 1940.
Cholewa, J.: Z. f. Krebsforschung. 37, 1932, 215.
Cramer: Am. J. Cancer. 29, 1937.
Denk: Z. f. Krebsf. 49, S. 239, 1940.
Dietrich: zit. bei Staemmler.
Dreyfuss: Z. f. klin. Med. 130, 1936, S. 256.
Dukes: zit. Schinz u. Buschke.
Fischer-Wasels: Vererbung u. Krebsforschung. Leipzig 1931.
Florschütz: Die Biologie d. Person. Urban u. Schwarzenberg 1926, Bd. IV, Lief. 4, S. 118.
Fuchs: zit. bei Werner.
Geyer u. Pedersen: Z. f. d. ges. Neur. u. Psych. Bd. 165, S. 284, 1939.
Goudefroy: Inaug. Dissert. Hamburg 1939.
Grote: zit. Baur-Fischer-Lenz. III. Aufl., Bd. I, S. 324.
Habs: Z. f. klin. Med. 135, 676, 1939. Dtsch. med. Wo. 1939, S. 1766.
Hacklin: Quart. Rev. Biol. 7, 1932.
Halliday-Croom: J. of obst. and Gyn. of Brit. Emp. 1912, 330.
Hanhart: Schweiz. med Wo. 1943, S. 446.
Hauser u. Weller: American J. Canc. 27, 434, 1936.
Hecht: Allg. Statist. Arch. Bd. 23, 496.
Hedinger: Z. allg. Path. u. pathol. Anatomie. 26, 1915.
Hesse: zit. bei Weinberg u. Gastpar.
Irmer: Inaug. Dissert. Hamburg 1939.
Jüngling: Bruns Beiträge. 143, 476, 1928.
Kalk: Dtsch. med. Wo. 1934, S. 1465.
Kober: Inaug. Dissert. Hamburg 1939.
Kranz: Z. f. indukt. Abst. u. Vererb. Lehre. Bd. 62, S. 173.
Krüger: Hals-, Nasen- u. Ohrenarzt. I. Orig., Bd. 29, Erbl. S. 37.
Lenz: Baur-Fischer-Lenz. I. Aufl., S. 258, 1921. Baur-Fischer-Lenz. V. Aufl., Bd. I, 2 Geschwülste, S. 465.
Leonhard: Inaug. Dissert. Hamburg 1939.
Leschcziner: Med. Klinik. 1917, S. 580.
McFarland u. Meade: zit. Habs: Z. f. klin. Med. 135, 676. 1939.
Müller, R. Fr.: Z. f. Krebsforschung. 31, 1930.
Oehler: Arch. f. Psych. 105, 1936.
Paulsen: Z. f. Krebsforschung. Bd. 21, H. 2, 1924.

Peiser: Med. Klinik. 1915, S. 193.
Pleschner u. Temkine: zit. bei Werner.
Roessle: Path. Anat. d. Familie. Berlin, Julius Springer 1940.
Schär: Dtsch. Z. f. Chir. 1930, S. 226.
Schimmelbusch: zit. bei Staemmler.
Schinz u. Buschke: Krebs u. Vererbung. Leipzig 1935.
Schinz u. Senti: zit. bei Hanhart.
Schlagintweit: zit. bei Hanhart.
Siemens u. Kohn: Z. f. indukt. Abst. u. Vererb. Lehre, S. 38, 2. 1925.
Slye: zit. bei Schinz u. Buschke
Smokvina u. Sucic: ref. Z. f. Krebsf., Bd. 50 (Ref. Teil S. 3).
Staemmler: Med. Welt. 1941. S. 813, 837, 861.
Teece: II inst. Act. 1901, S. 36.
Verluys: Z. f. Krebsforsch. 41, 239, 1935.
v. Verschuer u. Kober: Z. f. Krebsforsch. Bd. 50, 1940, S. 5.
Waaler: Über die Erblichk. d. Krebses. Beurteilt nach dem vom norw. Krebskomitée ges. Mat. Oslo 1931, Jacob Dybwad.
Waardenburg: Disk. Bem. z. Vortrag v. Kranz.
Wachtel: Münch. med. Wo. 1924, I, S. 852.
Warren u. Gates: Americ. J. Cancer. 16, 1932.
Warthin: Journ. of conc. Researk. Bd. 9, 279, 1925.
Weinberg u. Gastpar: Z. f. Krebsforsch. 1904, Bd. 2, S. 195.
Weiss: Die Krebssterbl. in Baden. Sonderbl. z. Strahlenth. Bd. 18, 1932.
Weitz: Mon. Schr. f. Krebsbek. 1933, H. 10, S. 385.
Werner: Handb. d. Erbb. Bd. IV, 2, S. 906.
Whitman: Journ. of Cancer Res. Bd. 4, 181, 1919.
Wilder u. Wankwardt: zit. Habs: Z. f. klin. Med. Bd. 135, 1939, S. 676.

Sachverzeichnis

A

Abdominalwilson 120
Achylie 97, 160
Achylie, konstit. 98
Acusticusneurinom 323
Adam - Stokesscher Sympt. Kompl. 81
Addisonsche Krankheit 61, 83
Adenocarcinom (uteri) 329
Adenoide Wucherungen 35, 280
Adenom, toxisches, der Schilddrüse 209
Adenoma mammae 318
Adipositas s. Fettsucht
— dolorosa 242
Afibrinogenaemie 191
Agenesie der Milz 51
— der Niere 51
— des Oesophagus 95
Agranulocytose 179, 184, 185
Akrocyanose 62, 92, 150, 151, 152
— -megalie 201, 276
— -megaloidismus 202
Aldersche konst. Granulationsanomalie der Leukocyten 184
Alkohol und Hypertonie 71
Allergie 105, 185, 190, 191, 209, 258, 263, 265, 282
— und innere Sekretion 288
— latente 290
Allergische Krankheiten 283-305
Alter, hohes, der Mutter 49, 173
Alterdiabetes 231
Amblyopie 168
Anacidität 97, 160, 315, 317, 324, 325
Anaemie 88, 141, 247, 273
— aplastische 185
— der Neugeborenen, schwere 172
— essent. hypochrome 155—157, 276
— hereditäre hämolytische 165—169
— konst. infant. perniziosaartige (Fanconi) 164
Anaemia perniziosa 156, 157-163
— splenica 198
Anencephalie 150
Angina 11, 35, 56, 58, 85, 112, 257
— nekrotisierende 184
— pectoris 70, 76, 77, 78, 79
Angiom 88
Antecipation, Anteposition 231
Anti-Rh-Agglutinin 174
Aorta, reitende 45, 46
— weite 47
Aorteninsuffizienz 56
— -stenose, angeborene 46
— -zerreißung 83
Apoplexie 91
Appendicitis 11, 112—116
— nach Angina 112
— abhängig von der Ernährung 112
— epidem. Vorkommen 112
— bei Länge- u. Lageveränderungen des Appendix 113
— bei lymphat. Konstit. 113
Araber 15
Arachnodaktylie 51, 57, 270, 271
Arteriosklerose 69, 76—82, 144, 231, 238, 281
— der Nieren 77, 81
— der Art. pulmonalis 77
— der Beinart. 77
— der Hirnart. 77
— der Coronarart. 77, 80
Arthritismus 231, 238, 281, 282,
Arthrosis degenerativa 259-264
— des Hüftgelenks 261
— der Wirbelsäule 261, 262
— anderer Gelenke 262—264
Arrhythmie, respir. 61, 64
Asthenie (s. auch asthen. Habit.) 59, 60, 145, 231, 242, 272
Asthma bronchiale s. Bronchialasthma
Asymmetrie 38, 55
— spiegelbildl. Auftreten 55
Atresia ani 38, 51, 109, 150
Atresie der großen Gefäße 46

B

Balanitis 280
Bangsche Krankheit 119
Bantische Krankheit 120
Bardet-Biedlsche Krankheit 203
Basalmeningitis luica 203
Basedowsche Krankheit 61, 207 bis 211
Bauchhautkrebs 306
Bauchspalte 51
Bechterewsche Krankheit (s. Spondylarthritis ancylopoetica) 80, 255—256
Beingeschwür 168
Bilirubinanaemie 167
Bindegewebshamartie (der Niere) 142
— -schwäche 85, 86, 87, 258, 271
Blähhals 62
Blasenkrebs 306, 330
— -papillom 330
— -tumor 330
Blausucht 44, 45, 46
Bleivergiftung 238
Blutdruck, nach körperlicher Anstrengung 73
Bluter, konstruktive 194
— weibl. 190, 194, 195
— -anlage, Letalfaktor 195
— -krankheit s. Haemophilie
Blutungen, gastroinstestinale 89, 90
Blutungsneigung 164, 247
Blutzuckerkurve 231, 232
Boecksche Krankheit 34
Botriocephalus bei perniziöser Anaemie 163
Bradycardie 64, 65, 168, 204
Brightsche Nierenkrankheit 135, 140
Bronchialäste, asymmetr. angelegt 38
— -asthma 69, 238, 275, 281, 283, 285, 286, 288, 291, 292—295, 296, 297, 302
— -asthma der Kinder 295
— -krebs 326
Bronchiektasie 36-39, 42, 275, 292
— und Situs inversus 38, 39
— und Dilatatio and. Organe 38
— mit cystischer Pankreasfibrose 117
Bronchitis 37, 294
Bronzediabetes 120

B-Typus (Bergmann) 209
Bürgersche Krankheit
s. Endangitis obliterans

C

Calcariurie 246
Carcinom s. Krebs oder Geschwülste
— d. Magens s. Magenkrebs usw.
Cephalocele 126
Chinese 222
Chlorose 154
Cholaemie, familiäre 121
Cholecystopathie 293, 294, 308
— dochuskrebs 326
— lithiasis 123—124
s. auch Gallensteine
Cholera 23
Chondrodystrophie 271
Chvosteksches Phänomen 219
Colica (Colitis) mucosa 283, 285, 286, 295
Colitis ulcerosa s. Coloproktitis, chron. suppurativa
Colon ascendens, Fehlen des 109
— -krebs 324
— -polypen 321
— -Rektumkrebs 311
— -Sigmoideumkrebs 321
Coloproktitis, chron. suppurativa 117
Conjunktivitis 283, 291
Coronararterien, verschobener Abgang 52
— -infarkt 78
— -sklerose 77, 78
— -thrombose 79
Cor pendulum 60, 61
Cutis marmorata 62
Cystadenoma 318, 327, 328
— papillare der Mamma 327
Cystenniere 51, 125, 127, 128, 132, 138, 142, 145
Cystinsteine 152
— urie 245

D

Darm, empfindl. 112
— -krebs 317, 322
s. auch Colonkrebs
Daumen, Fehlen des 165
Defekte, geistige 51
Dercumsche Krankheit 242
Dermographismus 62
Dextrocardie, isolierte kongen. 54
Diabetes insipidus 204—205, 248
— mellitus 69, 163, 204, 222-233, 238, 281
— renaler (innocens) 233
— latenter 232
Diathese 278—282
— allerg. 278, 283
— dystroph. 278, 280
— exsudative 263, 278, 286
— lymphatische 278, 280
— neuropathisch-vasoneurotische 63, 278
— vasoneurotische 63
— mit katarrh. entzündlicher Manifestation 278, 280
— mit lymphat. Gewebsmanifestation 278, 280
— mit spastisch. Manifestation 278, 279
Dickdarm, abnormer Verlauf 51
— Atresie 108
— Verlängerung 96
— -krebs 327
Dicktest 16
Dilatation, idiopathische von Hohlorganen 38
— d. Dünndarms, Duodenums, Magens, Oesophagus 109
— der Harnwege 106, 109, 142
Di-Oesophagie 96
Diphtherie 11, 12, 17, 18, 19
Diskordanzdifferenz 13
— -quotient 13
Disposition, vasokonstriktorisch 60
Diverticulitis 38
Dominanz, Rezessivität, Differentialdiagnose 103
Doppelbildungen 54
Doppelung d. Nierenbecken 131, 133
— der Ureteren 108, 133
Ductus Botalli, offener 43, 44, 45, 46, 47
Dünndarmkrebs 327
— -atresie 108
Duodenaldivertikel 108
— -geschwür 99, 100
— -polypen 321
Duodenum, Schlingenbildung 108
Durchfall 283
Durchblutungsstörungen der Extremitäten 295
D-Vitaminmangel 220, 267, 268
Dysbasia arteriosklerotica (s. auch Hinken, intermittier.) 84
Dysencephalia-splanchnocystica 125, 126
— -dysphalangia 125, 204
— -dysopia 125
Dyskinesie der Gallenwege 62
— des Dickdarms 62
Dysmennorrhoe 62
Dyspepsie, konst. nervöse 102
Dystonie, vegetative 289
Dystrophia adiposogenitalis 203
Dysurie 279

E

Eisenmangelkrankheit 154, 276
Ekzem 168, 238, 279, 283, 286, 288, 302, 303, 304
— chronicum seborrh. 304
Ekzema folliculare 304
Ektopia lentis 57
Elephantiasis 22
— hereditaria 92, 93
Elliptocytose 170
Emanation, radioaktive 307
Embolie 94
Emphysem s. Lungenemphysem
Encephalitis 23, 203
Endangiitis obliterans 84
Endoallergene 292, 294
— -cardfibrose 45, 47
— -carditis 35, 56
Enteroptose 87
Enuresis 21, 150—151
Eosinophilie, genuine 181, 277
— symptomatische 182, 295
Epiglottiskrebs 326
Epilepsie 38
Epipharynxkrebs 326
Erbsches Zeichen 219
Ernährung, überreichliche 70, 81, 94, 113, 223, 225, 226, 231, 238, 287, 288
Erysipel 22, 51, 93
Erythema exsud. multiforme 308
— nodosum 303, 304
Erythroblastenanaemie 171
Erythroblastose d. Neugeborenen 172—175
Eskimos, Blutdruck 73
Exencephalocele 126
Exophthalmus 248, 277
Exostosen, multiple kartalignäre 38
Extrasystolien 64
Extremitätenmißbildungen 183

F

Fellachen 71
Fettleibigkeit und Fettsucht 69, 94, 203, 223, 231, 238, 240—242, 281
Fibrinogenopenie 191
Fibroadenom 317, 327, 328
— pericanalicul. 328
Fibromatosis mammae 328
Finger, abgestorbene 92
— -kontrakturen 151
— -verdoppelung 49
Fleckfieber 23
Foetale Öffnungen d. Herzens, Bestehenbleiben 46
Foramen, ovale, offenes 45, 46, 47, 48
Friedreichsche Ataxie 151
Froschbauch, rachitischer 267
Fußbildung, abnorme 168
— -schweiß 62

G

Gallenblasenpapillon 326
— -gangskrebs 326
— -koliken 293
— -steine 78, 123—124, 236, 238, 281, 283, 286, 296, 326
Gallertkrebs 318
Gangrän 91
Gastritis (s. auch Magenkatarrh) 162
Gauchersche Krankheit 247
Gaumenkrebs 326
— -spalte 51
Gehirnapoplexie 51
Geisteskrankheiten 295
— -schwäche 217, 243
Gelenkrheumatismus (s. auch Polyarthritis) 56, 240
— akuter 252—254, 260
— chronischer 254—259
— primär chron. 255
— sekundär chron. 255
Gelenkschwellung, flüchtige 283
— intermittierende 286, 296
Gelenke, Luxationsneigung 270—271
— Überstreckbarkeit 49, 270, 271
Genitalblutungen 90
— -hypoplasie 38
— -mißbildungen 151
Genu recurvatum 270
Gerinnungszeit b. Haemophilie 195
Geschwülste 306—331
Gesichtskrebs 312
Gesichtsspalten 43, 51
Gewerbeekzem 305
Gicht 69, 152, 237—240, 281, 283, 286
Gierkesche Krankheit 250
Gifte, pflanzl. als Ursache von Mißbildungen 51
— intrauterin verabfolgt als Ursache v. Mißbildungen 51
Glanzauge 62
Glioblastome und Gliome 323
Glumerulonephritis 135-140, 145
Glossitis 161
Glottisoedem 301, 302
Glykogenspeicherkrankheit 250
Grasersches Divertikel 38
Gravidität (s. auch Schwangerschaft) 325
Grippe 37

H

Habitus, akromegaloides 202
— apoplekticus 75
— asthenicus 32, 60, 83, 116 (s. auch Asthenie)
— exsud. lymphat. 16
— hyperthyreotischer 209, 210, 213
— hypothyreotischer 213
— phthisicus 32
— pyknischer 75, 94
Hämaturie 89, 90
— essentielle 145—146
Hämochromatose 120
Hämolysine 169
Hämophilie 88, 146, 192—196
Hämoptyse 89
Hämorrhag. Diathesen infolge Thrombopathie 185
Hämorrhoiden 86, 87, 88
Hallux valgus 151, 152
Halsrippen 38
Hamartie der Niere 145—146
Handschweiß 62
Harnleiter s. Ureteren
Hasenscharte 51
Hautausschläge, exsudat. 295, 297
— -blutungen als allerg. Symptom 190, 283, 296, 297
— -krebs 306, 312, 314, 320
Heberdenssche Knoten 262
Hepatitis epidemica 119
Hernien 85, 87, 263
Hertersche Krankheit (Zoeliakie) 117
Herz, Frequenzstörungen 64-65
— Rhythmusstörungen 64-65
— -asthma 66
— -block 65
— -fehler, kongenitale 38, 270, 275
— -postfoetal erworb. 249, 270 272
— -hypertrophie 77
— -hypertrophie, idiopath. kongen. 43, 45, 250
— -infarkt 79
— -insuffizienz 78, 129
— -leiden 66, 68, 69, 79
— -mißbildungen 54, 57, 109, 150, 168
— -neurosen 59
— -schlag 66, 69
— -schwäche, sog. konstitut. 59
— -spitze, Verdoppelung 52
— -ventrikelgeschwülste 324
Heterochromia iridis 38
Heuschnupfen (-fieber) 238, 239, 281, 283, 285, 286, 291—292, 293, 294, 296, 297, 300, 302
Hinken, intermittierendes 77
Hippel-Lindausche Krankheit 126
Hirnbruch 125
— -tumoren 323—324
Hirschsprungsche Krankheit 109—111
Hissches Bündel 65
Hodenatrophie 51
— -carcinom 324
Hohlfuß 38, 96, 150, 151, 152
Hüftgelenk, flache Pfanne 261
— Subluxation 261
— Luxation 261
Hufeisenniere 125, 133, 134, 142, 150
Hydrocephalus 50, 51, 150, 203
— -meningocele 109
— -myelie 150
— -nephrose 38, 105, 131, 133
Hydrops genu intermittens 302
— univers. foetus 172
Hyperacidität 21, 97
— -bilirubinämie, konst. 121
— -ergie 282
— -glykämie 203, 206
— -sekretion 61, 209
— -thelie 151
— -tonie 60, 65—76, 129, 144, 238
— -tonie und Alkohol 71
— -tonie und Arbeit 73, 74, 75
— -tonie und Ernährung 72
— -tonie und Körperbau 75

Hypertonie und psychische Erregungen 72
— -tonie, bulbäre 75
— -tonie, paroxysmale 206
— -thyreoidismus 61
— -trichosis 117
— -trichosis faciei 109
— -trophische Mandeln 35
Hypogenitalismus 168, 203, 217
— -glykämie 235—237, 250
— -pharynxkrebs 326
— -physenhinterlappen 204
— -physenunterfunktion 61
— -physenzwischenhirn 203
— -plasie d. Art. pulmon. 47
— -spadie 38, 142
— -thyreoidismus 61, 168, 211
— -tonie der Muskeln 117
— -tonie, essentielle 61, 83
Hysterie 21

I

Ichthyosis 168
Idiosynkrasie gegen Nahrungs- und Genußmittel 293, 296, 297—299
Idiotie, infantile amaurot. 248
— juvenile amaurot. 248
— mongoloide 49
Ikterus haemolyt. 121, 165—169, 170, 171
— gravis neonat. 172
— intermittens juv. 122
— neonatorum 122
Immunitätsschwäche gegen Diphtherie 18
— gegen Pneumokokken 42
— gegen Tbc 33
Impressiones digitatae 167, 277
Inder 15, 71
Indianer 57, 253
Infantilismus 38, 59, 109, 168
Infekte 225
Infektrheuma 240, 283
Inhalationsallergene 292, 294
Innere Sekretion u. Allergie 288
Innersekretor. Krankheiten 201—221
Insuffizienz, pluriglanduläre 38, 168
Interrenalismus 207
— -trigo 302
Intrinsicfaktor 162
Ischias 266
Ischurie 279
Isthmusstenose, angeborene 43, 44, 45, 46, 47

J

Japaner 15
Jünglingsche Krankheit 34

K

Kälte, Wirkung auf glatte Muskulatur 293
Kammerscheidewand, Fehlen 47
Kapillarmikroskopie 62
Katarakt 51, 163, 219
Katarrhneigung 36, 42, 257, 280, 297
Kavernen, tuberkulöse 30
Keimdrüsenunterfunktion 61
Keuchhusten 11, 12, 19—20, 37
Kieferhöhlenentzündung 38
Kinderlähmung, spinale 20, 21, 22
Kleinfingerverkrümmung 151, 152
Kleinhirn, Hemmungsmißbildung 50
Klumpfuß 49, 51, 96, 150
Knochenauftreibungen 218
— -brüchigkeit 271, 272
— -cysten 218
— -verbiegungen 218
Knöcheloedeme, leichte 94
Koilonychie, essentielle 276, 277
Koliken des Magens u. Darms 288, 302
Konduktoren 94
Konstitution, haemolyt. 167
— tetanische 220
Kontaktallergene 292
Kopftrauma 225, 226
Krämpfe 21
Kraniorachischisis 126
Krebsdisposition, allg. 321
Kretinismus 217
— sporad. 212
Kretinoide, Zeichen 212, 217
Kropf 109, 210, 212, 213—216, 217
— endemischer 213, 215, 216
— sporadischer 213, 216
— -gegend 214
Kryptorchismus 109
Kuchenniere 126, 132
Kümmerwuchs 183
Kugelform d. Erythroc. 165, 168
— -zellenanaemie 165—169
Kurzköpfigkeit 49
Kyphoskoliose 150, 151, 152, 263, 270

L

Labilität, vegetat. 59, 60
Landkartenschädel 248
Laryngospasmus 219, 220
Lebensvers.-Erfahrungen: Krebs 308
Tuberkulose 24
Lebercirrhose 90, 91, 119—120
Hanotsche Form 120
— -cysten 125
— -geschwulst, maligne 314
— -krebs 311, 314, 326
— -lappen, überzähl. 51
Lendenwirbelsäule, Lordose 144
Lepra 22
Leukämie (myel. u. lymph.) 177—180
— Geschwulstcharakt. 180
Leukoplakie 329
— -penie, konstit. famil. 183
— -cyten, polyphele, konst. Reifungsstörung 181
Lichen urticatus 303
— Vidal 293, 303
Lidspalten, schmale 168
— schräg gestellte 49
Lingua plicata 49
Linkshändigkeit 53, 54, 55
Linsenluxation 270
— -trübung (s. Katarakt) 51, 219
Lipoiddystrophie 242
— -granulom 248
— -osen 246—250
— -sklerose 76
Lippenkrebs 311, 312, 315
Lobus cardiacus 38
Lossensche Erbregel 192
modifiz. 192, 193
Lungencysten 38, 39
— -emphysem 40
— -entzündung 37
— -krebs 306, 314, 326
— -lappung, abnorme 165
— -tuberkulose s. Tuberkulose
Lupus pernio 34
Luxenburgersche Methode (der Zwillingsforschung) 315
Lymphatische Hals- u. Rachenorgane 35
Lymphogranulom 137

M

Mäusekrebs 307
Magen, guter u. empfindlicher 105
— minderwertiger 102
— Motilitätsstörungen 105
— Sekretionsstörungen 105
— Sekretionsschwäche 162, 164
— -atonie 99
— -geschwür 99—104, 325

Magenkatarrh 98, 99, 102, 325
— -krebs 102, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 321, 322, 324-326
— -polypen 162, 325
— -ptose 60, 99
— -sekretion 96—98
— -schleimhautoedem 302
Magersucht 242
Makroglossie 49
Malaria 119
Mammaanomalien 150
— carcinom 311, 312, 314, 315, 317, 318, 319, 321, 327—328
Mandelabszeß 35, 36
— -hypertrophie 35
Marfansches Syndrom 270
Marmorknochenkrankheit 273
Masern 11, 12, 13, 14, 37
Mastdarmkrebs (s. auch Rectumca.) 317, 327
Mastopathia chronica cystica 327, 328
Meckelsches Divertikel 38, 109
Medianekrosis idiopath. Aortae 83
Megaduodenum 107, 108
— -kolon 38, 49, 106, 108
— -oesophagus, kongenitaler 95
Menièresche Krankheit 80
Meningitis bei Mumps 20
— bei spin. Kinderlähmung 21
— epidemica 23
Meningocele 150
Menorrhagie 76, 89
Migräne 60, 69, 76, 281, 283, 285, 286, 293, 294, 295—297, 298, 302, 303, 304
Mikrocephalie 165
Mikrocytose 165
— -daktylie 204
— -kolon 110
— -phthalmus 151, 168
Milchschorf 285, 293
Milroysche Krankheit 92—94
Milz, Hemmungswirkung auf Knochenmark 198
— -hypoplasie 109
Milzvergrößerung 165, 171, 172, 176, 198, 247, 273
Mitralstenose 56
— kongenitale 43
— Durosiez 50, 57, 58
Mönche, Blutdruckmessung. 72
Mongolismus 48, 49, 51
Morbus Albers Schönberg 273
— Banti 198
Mumps (s. Parotitis epidemica) 11, 20
Muskelballen, abnorme des Herzens 52
— -dystrophie 168
— -rheumatismus 258, 260, 264, 283, 293
Mutation, somatische 180, 306
Myatonie 151
Myeloblastenleukämie 179, 180
— dysplasie 151, 152
Myelose, aleukämische 178, 179
— funikuläre 160
Myom 329
Myopie 57
Myxoedem 61, 207, 209, 211—213
— kongenitales 211

N

Naevus Pringle 323
Nahrungsallergene 292
Nasenbluten 86, 88
— -wurzeleinziehung 168, 217
Nassesche Erbregel 192
Nebennierenmarkstumoren 206
— -unterfunktion 61
Neger 15, 71, 72, 75, 171, 222
— amerikan. 72
Nephritis 79
— hypogenetische 138, 140—141
— interstitielle 245
Nephrom, embryonales 330
Nephrose 135, 143
Nephrosklerose 69, 77, 129, 135
— benigne 81, 82, 144
— maligne 81, 82, 144
Nervensystem, vegetatives 61
Nervosität 76, 296
Nesselsucht s. Urticaria
Neurallergie 21
Neurastenie 63
Neurinom 323
Neuritis hypertrophic. 151
Neuroblastoma retinae 322
— -dermie 283, 303, 305
— -pathie 106, 283
Neurosebereitschaft 60
— -formen 21
Netzhaut, Geschwülste 323
Niemann-Picksche Krankheit 247
Nierenadenosarkom 330
— -aplasie 126, 133, 142, 165
— -beckenerweiterung 133
— -blutung 80, 129
— -cysten 38, 128
— -dystopie 133, 134
— -entzündung 35, 144
Nierengeschwülste 323
— -hypoplasie 126
— -insuffizienz 76, 129
— -koliken 129
— -krebs 323
— -lage, Anomalien der 133
— -lappung 134
— -leiden 66, 69
— -mißbildungen 125—134, 151 (s. auch Doppelungen)
— -parenchym, Entwicklungshemmung 142
— -steine 152, 238, 245, 281
— -tumor 330

O

Oberkieferkrebs 326
Obstipation 21, 111—112, 283, 296
Ochronose 243
Oedem, chron. hereditäres 92
Oesophagusdivertikel 96
— -erweiterung 95, 106
— -krebs 311, 326
— -mißbildungen 95
Oesophagotrachealfistel 95
Ohrkrebs 315
— -muscheln, Mißbildungen 49, 50, 150, 168, 270
Onanie 21
Organdisposition (für Krebs) 317
Oslersche Krankheit 88—91, 146
Osteoarthropathie, hypertroph. pneum. 275
— -arthrose 243
— -genesis imperfecta 271, 272
— -malacie 218, 268—269
— -myelitis des Kiefers 273
— -pathie hypertroph. essent. 201, 275
— -pathie hypertroph. toxische 276
— -periostitis ossificans toxigene 275
— -porose 117
— -sklerose 274
Ostitis deformans (Paget) 274
Ostitis fibrosa generalisata 218—219
— fibrosa localisata 218, 219
— multiplex cystoides 34
Otitis media 11
Otosklerose 168
Ovalocytose 170
Ovarialcysten 38
— -krebs 319, 330
Oxalatsteine 152

P

Pagetsche Krankheit 274
Pankreascysten 38, 125
— -fibrose mit Bronchiekstasie 117
Panmyelophthise 185
Papillarmuskeln, Aufteilung 52
Papillom (der Mammaausführungsgänge) 327
Paragangliom des Nebennierenmarks 206
— -plegie, kongenitale 109
— -sympathicus, Beziehungen zum Sympathicus 289
Parotisschwellung, familiäre chron. symmetr. 95
Parotitis epidemica 12, 20
Pavor nocturnus 21
Pelgersche Kernanomalie 182
Pentosurie 235
Periarteriitis nodosa 78
Permeabilität, gesteigerte der Grenzmembran 289
Pes equino varus 109, 150
Phaeochromocytom 206
Pharynxblutung 90
Phimose 109
Phlebektasien 86
Phokomelie 183
Phosphaturie 246, 295
Pigmentierung der Haut 164, 168, 247
Placenta, Anomalien der 174
Plattfüße 85, 87, 258, 270
Pleuracysten 39
Pleuritis 29
Plexus lig. lati, pampiniformis, prostaticus, pudendus, uterovaginalis 86
Plummer-Vinsonsches Syndrom 156
Pluriglanduläre Insuffizienz 38
Pneumococceninfektion bei Nephrose 143
Pneumonie 11, 12, 41—42
Pocken 23
Poliomyelitis s. Kinderlähmung, spinale
Polyarthritis 35
s. auch Gelenkrheumatism.
— -cythaemia vera 175—177
— -daktylie 49, 50, 51, 125, 126, 132, 168, 203
— -globulie 176
— -posis rectie 308, 315, 317, 318, 320, 322, 325, 327
— -posis ventriculi 325
Porphyrie (kongenitale und akute) 119—200
Porphyrismus 200
Portioerosion 315, 317, 329
Praecanceröse Erkrankungen und Anomalien 322
Primelstoffe 285
Prothrombin 186
Prostatahypertrophie 70, 146
— -krebs 321, 329
Protrusio bulbi 62, 168
Prurigo 283
Pruritus ani 285, 293, 308
Pseudodystrophia adiposogenitalis 203
— -sklerose 120
Psoriasis 168, 249
Psychische Anomalien 151
Psychopathie 59, 63, 283, 295
Ptose, angeborene 151
Pubertas praecox 207
Pubertätsfettsucht 203
Pulmonalatresie 47
Pulmonalis, Defekt d. rechten 47
Pulmonalsklerose 77
— -stenose 44, 45, 46, 47
Purpura abdominalis Henoch 191, 308
— anaphylactica 191
— rheumatica Schönlein 191
— simplex 190
Pyelitis 129, 146
Pyelonephritische Schrumpfniere 140, 142
Pylorospasmus 21, 106, 107, 283

Q

Quinckesches Oedem 93, 238, 281, 283, 285, 286, 294, 295, 301 bis 303

R

Rachischisis 126, 150
Rachitis 218, 219, 263, 267—268
— renale 141
Rasse, weiße 15
Raynaudsche Krankheit 91, 93
Raynaudsches Phänomen 91
Recklinghausensche Krankheit 218, 323
Rektalprolaps 116
Rektumkrebs (s. auch Mastdarmkrebs) 314, 318, 319, 320, 321, 324
— -polypen (s. auch Polyposis recti) 321
Reid-Huntsche Reaktion 62
Resistenzverminderung d. Erythrocyten 165, 168, 170
Retinalangiom 126
Retinitis albuminurica 141
— pigmentosa 203, 204
Rh(rh)-Faktor 173
— -Antikörper 173
Rheumatische Krankheiten (Rheumatismus) 85, 238, 245, 251—266, 281, 296, 297, 308
Rheumatismus nodosus 254
Rhinitis vasomotorica 283, 286, 291, 293, 296, 302
Rindenhypoplasie (d. Nebennieren) 207
Rippen, Längendifferenz d. 12. 127
Röhrenknochen, Fehlen von 51
Röntgenkrebs 306
Röteln 12, 14, 50, 51
— als Ursache von Mißbildungen 50, 51
Rot-Grün-Blindheit 38
Ruhr 23

S

Samenblase, Aplasie 165
Sarkoid, multiples benignes 34
Schädelbildung, abnorme 51
— rachitischer 267
Scharlach 11, 12, 15, 58
— -komplikationen 16
— -nephritis 16, 136—138
Scheidewanddefekt s. Ventrikelseptumdefekt
Scheitelwirbel, Drehung 55
Schenkelblock 44
Schicktest 18
Schizosomie 126
Schizophrenie 151
Schlaganfall 66, 68, 69, 76, 79, 129, 144
Schleimneurose des Magens 98
Schlingbeschwerden 283
Schönlein-Henochsche Krankheit 190
Schrumpfniere (s. Glomerulonephritis u. Nephrosklerose) 144
Schüller-Christian-Handsche Krankheit 248
Schützengrabennephritis 135
Schwachsinn 203
Schwangerschaft 225, 226
Schwerhörigkeit 217, 271, 272
Schwimmhautbildung 38
Schwitzneigung 62
Sehnenfäden, abnorme des Herzens 52
Sehnenxanthome 249

Sehnervenatrophie, familiäre 142
Sehnervenpapille, Geschwülste 324
Sehstörungen 273
Senk-Knickfüße 263
Septum anale et recti 109
— -defekt s. Ventrikelseptumdefekt
Serumkrankheit 290
Sichelzellenanaemie 170
Siebbeinkrebs 326
Silikosis 40—41
Situs inversus totalis 51, 53-54
— inversus mit Bronchiektasien 38, 39
Skelettveränderungen bei Anaemien mit vermehrter Knochenmarksfunktion 168, 170
— -veränderungen b. Gaucher 247
Skleren, blaue 270, 271
Sklerodermie 91
Sklerose, tuberöse 323
Skoliose 151, 269—270
— rachitische (habituelle) 267
— sekundäre 269
— angeborene 269
Skrotalsymptom 53
Sodbrennen 98
Sommerfrischkröpfe 214
Spaltbildung, vordere Bauchwand 150
— Mund und Rachen 51
Spasmen 278
Spasmophilie 21, 293
— der Erwachsenen 220
Speichelfluß 286
Spina bifida 50, 51, 126, 127, 128, 132, 148, 149—152
Spinalerkrankung 160
Spinnenangiome (Spides angiomata) 90
— -fingrigkeit 270
Spondylarthritis ankylopoetica (Bechterew) 255, 259
Spontanhypoglykämie 235—237
— -pneumothorax, idiopathisch 39
Sprachstörungen 21
Sprue, kindliche s. Zoeliakie
— einheimische 118
Status dysraphicus 126
— irritabilis 281
— präperniciosus 158
— varicosus 86
Steinbildung d. Harnwege 218
Sthenischer Körperbau 231
Stigmatisation, vegetative 61, 62, 63, 65, 280, 289
Stirnhöhlenverkleinerung bei Bronchiektasen 38
Störungen, dysraphische 152
Strabismus konvergens 165
Strophulus 283, 288, 303, 305
Subacidität 97
Sympathicus, Beziehungen z. Parasympathicus 289
Sympathicotonie 61
Syndaktylie 49, 109, 132
Syphilis 119
— b. angeborenen Mißbildg. 50
— kongenita 50
Syringomyelie 126, 151

T

Tachykardie, paroxysmale 64
Taubstummheit 38, 217
Teleangiektasien 86, 88—91
Testeshypoplasie 165
Tetanie 219—221
Thoraxanomalien 150
— paralyticus 32
Thrombangiitis obliterans 78 s. auch Endangitis obliterans)
Thrombasthenie, haemorrhag. (Glanzmann) 188
Thrombokinase, Thrombin 186
— -pathien 187
— -pathie, konstitutionell (von Willebrand u. Jürgens) 188
— -pathie, Typus Naegeli 189
— -pathie, Typus Jürgens 189
Thrombose 94
Tick 21
Tierexperimente:
Allergisierung u. Ernähr. 288
Erzeugung latent. Allerg. 290
— von Asymmetrien 55
— von Mutationen 307
Infizier. mit Diphtherie 17
— mit Tuberkose 31
Tierische Anomalien:
Hyperglykaemie 229
Leukaemie 179
Pelger-Anomalie 183
Tumoren 306, 307, 308
Tonsillarkrebs 326
Tonsilitis 35, 280
Transposition der großen Gefäße 46, 47
Trichterbrust 150, 151, 152, 263, 270
Trommelschlegelfinger, essentielle 275, 277
Tropfenherz 60, 61
Trophoedem, hereditäres 92
Trophopathia myelodysplastica 150
Trousseausches Phänomen 219
Tuberkulose (vor allem der Lungen) 23—24
— der Haut 28
— Knochen u. Gelenke 27, 28
— Meningen 29
— Nieren und Blase 28
— Pleura 28, 29
— hämatogene 29
— intrakanalikuläre 29
— famil. Erkrankungsalter 29
— familiäre Ähnlichkeit 30
— Körperbau 32
— Sippenforschungen 25
Turmschädel 167
Typhus 23

U

Übererregbarkeit vegetativer Nerven 278
— der Gefäße 76
Überpelger 183
Ulcus ventriculi 99—104 (s. auch Magengeschwür)
Unterschenkelgeschwür, chron. 150
Uraemie 79, 141
Ureterendoppelung 108, 133
— -erweiterung (Schlängelung) 132, 133, 134
— überzählige 133
Urobilinogenurie 167
Urobilinurie 165
Urticaria 238, 281, 283, 285, 286, 293, 294, 295, 296, 299—301, 302, 303
— chronica cum pigment 301
Uterus bicornis 51
— -krebs 311, 312, 314, 315, 317, 319, 320, 321, 322, 324, 328—329
— -prolaps 85

V

Vagotonie 61, 293
Varicellen 11, 12, 17
— -cocele 86, 87

Varizen 85, 263
Vegetabiles Nervensystem, Labilität 145, 280
— konst. Dysergie 286
Vegetarische Kost und Blutdruck 72, 73
Venenwanddysplasie 86
Ventrikelseptumdefekt 44, 45, 46, 47, 48, 65
Verdauungskanal, Krebs 296, 320
Verstärkerwirkung auf Gewebsreaktion 281
Verstopfung s. Obstipation
Vierfingerfurchen 49
Vitiligo 168
Vorhofscheidewanddefekt 44, 45
Vulvakrebs 324
Vulvitis 280

W

Wabenlunge 49
Wanderniere 133
Wangenschleimhautkrebs 306
Wassersucht 66, 69, 79, 144
— angeborene 172
Wehrpflichtige Männer, Blutdruckmessungen 73, 74, 75
Werlhoffsche Krankheit 186
Wespenstichschock 285
Wiederkäuen 96
Wilsonsche Krankheit 120
Windpocken s. Varicellen
Winiwarter-Bürgersche Krankheit s. Endangiitis obliterans
Wirbelsäule, Mißbildungen 269
Wirbelsäulenkrebs 325
Wurzelgranulom 257

X

X- und O-Beine 249
Xanthelasma 249
Xanthom, primär essentielles (mit cutan. Lokalisation) 249 (m. visceral. Lokalisation) 249
Xeroderma pigmentosum 308, 318, 320, 322

Z

Zahnanomalien 51
— -ausfall 248
— -caries 257
— -schmelzdefekte 219
Zähne, Stellungsfehler 168
Zehenverdoppelung 49
Zenkersches Divertikel 96
Zittern 277
Zoeliakie 117
Zungenkrebs 319, 326
Zwerchfellhernie 49
Zwergkretine 217
— -wuchs 168, 217
— -wuchs, renaler 140, 141—143, 245
Zwillinge:
Akromegalie 202
Anaemie, essentielle hypochrome 155, 156
— perniziöse 159
Angina 11, 35
— pektoris 79, 80
Appendicitis 11, 114
Arachnodaktylie 271
Basedowsche Krankheit 207
Blutdruck 65
Bronchialasthma 294
Bronchiektasien 37
Brustdrüsenkrebs 328
Calcariurie 246
Choledochuskrebs 326
Cholelithiasis 124
Coronarsklerose 80, 81
Cystennieren 131, 132
Cystinsteine 152, 245
Dextrocardie, isolierte kongenitale 54, 55
Diabetes mellitus 223—226
Diphtherie 11, 12, 17
Doppelbildungen, unfreie 125 (siames. Zwillinge)
Ekzem 279, 304
Endangiitis obliterans 84
Enuresis 147, 148
Fettsucht 241
Fibroadenom der Brust 328
Gelenkrheumatismus 253, 254
Gewicht 241 242
Glomerulonephritis 136
Herz- u. Gefäßkrankheiten, angeborene 43, 51, 52
— -fehler, postfoetal erworbene 56, 58, 59
— -größe u. -form 60
— -infarkt 79, 80
Heuschnupfen 292
Hirntumor 323
Hirschsprungsche Krankheit 110
Zwillinge:
Hypertonie 69, 70, 71
Hypotonie, essentielle 83
Ikterus haemolyticus 168
— neonatorum 122
Kapillarmikroskopisches Verhalten 62
Keuchhusten 11, 12, 19
Krebs 313—317
Lebercirrhose 119
Lymphatische Hals- und Rachenorgane 35
Magen, empfindlicher 105
— -krebs 324—325
— u. Duodenalgeschwür 101
Magersucht 242
Masern 11, 12, 14
Meckelsches Divertikel 109
Mongolismus 49
Mumps 11, 12
Muskelrheumatismus 265
Myxoedem 211
Nierenbecken- u. Ureterendoppelung 133
— -mißbildungen 125
— -steine 153
Obstipation 11
Ostitis fibrosa localisata 219
Otitis media 11
Parotitis 11, 12
Pneumonie 11, 12, 41, 42
Prostatahypertrophie 147
Pyelitis 146
Pylorospasmus 106, 107
Pyurie 146
Rachitis 267, 268
Röteln 12, 14
Scharlach 11, 12, 15
Situs inversus totalis 53
Skoliose 269
Spina bifida 150
Spinale Kinderlähmung 21
Spondylitis ancylopoetica 256
Stigmatisation, vegetative 62
Strophulus infantum 305
Tuberkulose 25, 26, 27, 28, 29, 30
Urticaria 300
Uteruskrebs 329
— -myom 329
Varicellen 11, 12, 17
— -cocele 87
Varizen 87
Windpocken s. Varicellen
Zahncaries 257
Zyanose, kongenitale 44, 45

Autorenverzeichnis

A

Abbaran 115
Abderhalden 245, 246
Abel 324, 330
Abels 122
Abrahams 242
Abrami 288
Adams und Churchill 38
Adler 100, 103, 104, 180
Adrian 28, 33, 129, 134
Aitken 145
Alberdi y Coni 203
Albers-Schönberg 273
Albrecht 35, 36, 115, 116, 288
Albrecht und Seiser 274
Albu 111, 112
Alessandri 28, 33
Allan 295, 297
Allen und McCullogh 156
Allen und Penkost 54
Alliez s. Roger und Sarrandon
Allmann 275, 276
d'Allocco 43, 52
Allolio s. Weil
Almquist 18
Alons, C. L. 29, 33
Alport 139, 140
Alvarez s. Vanzant
do Amara s. Ubisch
Ancona 283, 290
Anders 109
Anderson 200, 247, 250
Andresen 127, 128, 131, 132, 133, 134, 135, 150
Anschütz und Konjetzny 102, 325, 330
Apperly und Noris 97, 98, 161 163
Araki 53
Arbor s. Damashek und Savitz
Ardashnikov 177, 178, 180
Arkin 197, 198
Armand, Delille, Hurst und Sovapure 182
Arning 249, 250
Arnold 201, 202
Arnsperger 179
Arrak 89, 91
Arrak und Laffont 89
Arrak und Markoff 89
Aschner s. Bauer
Aschoff 327, 330
Ask-Upmark 109, 110, 111, 140, 143
Assmann 264
Astie s. P. Marie
Atkinson 247, 250
Attinger 58, 59
Atwoud 39
Aubertin 185
Austin und Pepper 190
Aycock 21, 22
Ayman 69

B

Baader 141, 143
Babes 140, 143
Babonneix 45
Baillarger 216
Baillarger und Sudeck 213
Baillie 14
Baldia-Brandia 69
Bakman 113, 116
Balogh 115, 116
Balvey Bas 22
Balyeat 286, 290, 297
Balyeat s. Hog und Mildred
Banti 198
Barach 69
Barber 141, 143
Bard 38
Barkson s. Dunn
Barrow 156
Barrows s. McIlvaine
Bartels 208, 209, 210, 211, 212, 213
Barton s. Musser
Bastai 199
Bastai s. Stewart
Bauer 91
Bauer, J. 101, 124, 202, 208, 220, 221, 240, 242, 268
Bauer, K. H. 195, 215, 216, 271, 272, 306, 307, 321, 322, 323, 327, 330
Bauer und Aschner 100, 102, 103, 104
Bauer und Wehefritz 193, 196
Baumeister 44
Baumgarths 45
Bauer, J. 145
Bauza 250
le Bayon 65
Bechterew 255
Becker 42, 266, 271
Beckmann und Jäderholm 165, 169
Beede s. Wintrobe
Beek 86
Bell, Julia 272
Benarojo s. Nolli
Benjamin 163
Bennet 85
Benze s. Ickert
Berblinger und Duken 64
then Berg 223, 224, 226, 230, 233
Berger 274, 283, 289, 293, 295
Berger und Hansen 240, 290, 301
Bergh, Hymens van der 117, 118, 121
Bergh, Hymens van der s. Nolen
Bergh, van der, und Snapper 121
Berghaus 25, 27, 28, 33
Berglund 160
Bergmann 209
v. Bergmann 61, 63, 327
Berkson s. Vanzant
Bernhard 170, 171
Bernheim-Carrer 267
Bernstein 176, 177
Bernstein s. Roth
Beronius 200
Bertlett 156
Besche 286, 290
Bettmann 261, 305
Beumer und Hückel 245, 246

Beumer und Wepler 245, 246
Bianchi 53
Bie 179
Bindseil s. Franke
Bing 110, 215
Bing s. Jacobsen
Birk 28
Bischoff 276, 277
Bischoff und Brühl 120
Bishop 170, 171
Bittorf 265
Blanc 302
Bland s. Spraque und White
Blatt 146, 147
Blechmann 48
Blechmann und Tavernier 143
Blever 49, 52
Bloch 284, 289, 290, 303
Blom 288
Bluhm 15, 214
Bluhm, Agnes 123, 124
Blum 90, 91
Blum und Rubritius 147
Blumenfeldt 52
Bobbio 115, 116
Boccio und Maglione 53
Bode 137, 140
van Bogaert 204
van Bogaert und Scherer 90, 91
Bogoe 283
Bohnenkamp s. Zechnall
Böhnig 323
Boissevain 78, 82
Bolten 302, 303
Bondet 18
Bonhold 215, 216
Bönninger 234, 235
Boone 141, 143
Booth 279
Borchard 281, 282
Borchardt 60, 63
Bosler 172
Bossert 21
Boston 90, 91
Botsztejn s. Fanconi
Bouchard 237, 240, 242
Boul 21
Bovaird 247
Bowcock 234, 235
Bowenter 112
Brabusch-Marrain 108, 207
Brand und Weihe 58, 59, 254, 259
Brauer 37
Braun 237
Bray 286, 290
Bregmann 201, 202
Brehmer 29
Bremer 126, 128, 134, 158, 159
Bremer 270
Brendle 106, 107
Bretonneau 18
Bright 135
Brill, Mandlebaum und Libmann 247
Brimblecombe 53
Britton s. Tempka
Brockbank 96
Brockbank s. Wilkinson
Brockmann 177
Broemser 45, 47
Broglie 199
Brokmann s. Hirszfeld
Bronner s. Healy
Brosher und Vines 207
Brown s. Levine
Brückner 126, 128, 134
Brugger 49, 52
Brugsch 32, 33, 60, 237, 239, 240, 242
Brugsch und Dresel 234, 235
Brugsch s. Eppinger und Kraus
Brugsch s. Faber und Kraus
Brühl s. Bischoff
Brüning 110
Büdinger 85
Bühler 17
Bühler und Lenz 5, 12, 13, 14
Bull 130, 134
Bulloch 93, 94, 301
Bulloch und Fildes 192, 196
Bullock 303
Bürger 249, 250, 251, 259
Bürgers und Dahr 175
Burghardt s. Meyer
Burkhart 328
Burnan 197
Burwinkel 44, 48, 52, 78, 82
Buschke s. Schinz
Busco 45
Busse 125, 128, 134
Buttersack 110, 111
Büttner 129, 134

C

Cabot 179
Cade und Charlier 121
Cahan 53
Cairns 129, 130, 134
Cambaci s. Pecci
Camerer 14, 21, 99, 100, 101, 103, 104, 204, 205
Camerer und Joppich 20, 22
Camerer u. Schleicher 11, 13, 14, 32, 35, 83, 111, 112, 114, 116, 136, 140, 241, 242, 265, 280, 282
Camerer s. Weil sen. und jr.
Cammidge 227, 228, 229, 230, 234
Camp, de la 46
Cantani 227
Cantilena 208
Carey 45
Carey s. Schneider
Carpenter 53
Cassel 48, 49, 52
Cassirer 92, 301
Cassirer und Mucha 91
Cattaneo 182
Cauculescu und Hirsch 176
Cerca 199
Cellier 66
Champonière 113
Chapot und Prevost 54
Charlier s. Cade
Chauffard 14, 274
Cheadle 252
Chlumsky s. Grünenthal
Cholewa 319, 329, 330
Churchill 39
Chvostek 288
Cicovacki 88, 89, 90, 91, 119, 120
Cicovacki und Stöger 91
Clasen 85
Claussen 35, 43, 51, 52, 155, 157, 258, 259, 263, 280, 282
Claussen und Kober 256, 259, 264
Claussen und Steiner 254, 257, 259
Clay 205
Climenko 208
Closs 35, 64, 98
Coca 286, 291
Cockayne 53, 54, 106, 107, 211
Cohn und Salinger 274
Coler 220
Coley 171
Colky 113, 116
Collier 247
Comby 48
Conner 161, 162
Constam 234
Cooke 291
Cooke, Hurst s. Garrod
Cooke s. Spaine
Coombs 78
Cooper und Englenot 45, 47
Cordey s. Debré und Oliver

Cramer 164, 324, 330
Cranstone-Lowe 249, 250
Crawford 130, 134
Crawford und Weiß 45
van Crefeld 250
Crouch 21
Croucher 14, 15, 16
Crowder 302, 303
Cumming 130, 134
Curschmann 53, 96, 176, 177, 207, 264, 265
Curschmann und Schipke 202
Curtius 11, 64, 65, 77, 82, 85, 86, 87, 88, 150, 151, 152, 159, 163, 228, 258
Curtius und Korkhaus 58, 59, 60, 63, 65, 101
Curtius und Lorenz 149
Curtius und Pass 88
Curtius und Scholz 86, 88
Curtius s. von Verschuer
Cushing 323
Czerny 16

D

Dabney 46
Dahr 174
Dahr s. Bürgers
Dallevalle, Alberto 110
Damashek, Savitz und Arbor 178, 180
Dauwe 100, 103, 104
Dawenport 215
Dawson 69
Debré 169
Debré, Cordey und Olivier 44
Decastello 177
Decastello s. Weiss, J.
Dedichen 159, 163
Delbert 85
Delille s. Armand, Hurst und Sorapure
Demeler 149, 152
Denecke s. Morawitz
Denk 311, 328, 329, 330
Deppe 126, 128, 134
Derfourt 123, 124
Deusch 119, 120
Dick 15, 16
Dickenson, Arnozan 145
Diehl 26, 27, 29, 30, 31, 33, 37, 38, 39, 85, 88
Diehl und Fischer 33
Diehl und von Verschuer 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 56
Diehl s. Lossow
Dieterle und Eugster 213, 216
Dietrich 253, 259, 264, 328, 330
Dienlafoy 66
Dixon s. Paul
Dlugacz 65, 81, 82
Dluski 29
Doan 184
Doerr 283, 291
Dolfini und Torrin 288, 291
Dölken 297
von Doll und Rothschild 176, 177
von Domarus 246
Dominici s. Micheli
Donner 77, 82
Donnison 72
Doolittle 54
Dorfmann und Lichtzieher 208, 211
Dorner s. P. Weber
Dorst 160
Dourand-Fardel 237
Doxiades 48, 184, 185
Doxiades und Portius 48, 49
Doxiades und Pototzki 48
Doxiades und Uhse 60, 63
Doyer 25, 33
Dresbach 170, 171
Dresel s. Brugsch
Dressler 34
Drewes 93, 94
Dreyfuß 302, 326, 330
Dubois 21
Dubrenil-Chambardel 53, 208
Dubrey 205
Duckworth 45
Dufault und Robinson 26, 33
Duken s. Berblinger
Dukes 330
Dunn und Barkson 163
Dunn s. Vanzant
Durosiez 50
Dzierzynski 203

E

Ebstein 152, 153, 238, 245, 246, 270, 275, 276
Eckstein 254, 259
Edel 26, 33
Edelhaus 48
Edström 254
Edwarts 208
Eger s. Gerhard
Eger 48
Ehrlich 256
Ehrmann 77, 82, 200
Ehrmann s. Meythaler
Eichhorst 46, 136, 140
Eigenbrodt 18, 19
Ellbood 267
Ellinger 298, 299
Ellis und Evans 142, 143
Ellis und Payne 250
Ellis und Thursfield 250
Engel 200
Engelking 177
Engelking-Wieland 175, 176, 177
Engelmann 269
Englenot s. Cooper
Enklewitz und Lasker 235
Ensor 301, 302
Eppinger 90, 121 221, 250
Eppinger und Hess 61, 63, 220
Eppinger, Kraus und Brugsch 121
Eppstein und Moschkowitz 247
Erb 201, 275, 276
Erdmann und Moorhead 247
Eshner s. Sinkler
d'Eshongues und Imbert s. Raynaud
Eugster 213, 215, 216, 217, 218
Eugster s. Dieterle
Eulenburg 208, 269
Eusterman s. Vanzant
Evans 160
Evans s. Ellis
Ewald 124
Exchaquet 250
Eydt 130, 134

F

Faber 39, 98, 269, 270
Faber und Grane 160
Faber, Kraus und Brugsch 98
Fahr 71, 140, 142, 143, 146
Faisan 64
Falconer 64
Falta 235
Fanconi 117, 118, 164, 165, 245, 246
Fanconi und Botsztejn 118
Fanconi, Uehinger und Knauer 117, 118
Farber 190
Fasel, Anna 249, 250
Faxen 211
Federico 45
Feer 106, 107
Fehling 268
Fehr 267, 268
Feldmann s. Reinhardt
Feldweg s. Neuer

Ferenczy 220
Fernando 78
Fetscher 300, 301
Fildes s. Bulloch
Finicin 299
Finke 227, 228, 230, 233
Finkelstein 106, 107
Fischer 113, 276, 323
Fischer s. Diehl
Fischer und Vontz 256
Fischer-Wasels 317, 325, 327, 330
Fitz-Hugh 88, 91
Flamm und Schlesinger 232
Fleischhacker und Klima 247, 250
Flinker 218
Florschütz 308, 330
Foggie 90, 91
Fonio 192, 193, 194, 196
Foot 46
Forestus 66
Forkner s. Sporado
Fornier 112
Forster 45, 47
Förster 141
Fournier 50, 52
Fraenkel 40, 208
Fraenkel-Stadelmann-Benda 202
Fraentzel 201, 202
Frank 159, 186, 190
Frank-Dijskstra 273
Franke 317
Franke und Bindseil 90, 91
Fränkel 201
Frankl-Hochwarth 219, 220, 221
Frary 147, 148, 149
Frazier s. Gardner
Freemann s. Larinder
French s. Hope
Frenkel-Tissot 98, 302, 303
Freudenberg 248, 250
Frey s. Opitz
Friedberg 44, 47
Friedmann s. Raab
Friedreich 201, 275, 276
Frisch 121
Fritz s. Gänsslen
Fröhlich 70, 82
Frölich 53, 139, 140, 141, 143
Fromherz 244
Frost s. Larinder
Frothingham 78
Fuchs 330
Full 252
Fuller 130, 134
Funk 265
Fürst 214, 216
Fuss 272

G

Gagey 200
Gaidner 237
Gall s. Woolf 53
Gallavardin 64, 65
Galloway s. Lewis und Samuel
Galton 136, 140
Gänsslen 110, 111, 121, 163, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 175, 176, 177, 178, 179, 183, 184, 200, 258, 286, 288, 291, 295
Gänsslen und Fritz 205
Gänsslen, Lambrecht u. Werner 43, 44, 49, 52, 53, 54, 56, 57, 64, 65, 69, 78, 79, 84, 85, 91, 94
Gardner und Frazier 323
Garin 83
Garrod 237
Garrod und Hurst Cooke 252
Garrow 243
Gastpar s. Weinberg
Gates s. Warren
Gebbing 11, 13, 43, 58, 59, 114, 116
Gee 205
Geilinger 256
Geiser s. Albrecht
Geissler 24, 25, 33, 34
Geissler, Erika 41
Gelpke 268
Gerhard 56, 59
Gerhard und Eger 47
Geyer 49, 52
Geyer und Pedersen 323, 330
Geyer-Stertz 151, 152
Ghormley 273
Gietzelt 226, 233
Gilbert und Lereboullet 121
Gilbert und Weil 157
Gintrac 14
Glanzmann 186, 187, 188, 189, 190, 191
Glatzel 11, 58, 59, 87, 88, 97, 98, 267
Glatzel und Werner 97
Goddard 49
Goldberg 211
Goldmann 208
Goldsmith und Willius 79, 82
Goodhart 141, 143
Gordinier 79
Gordon 211
Gorfinkel s. Jakobziner
Gotsch 90, 91
Gottlebe 177, 179, 180
Gottschalk s. Ottenberg
Gottstein s. Umber
Gottstein 58, 59
Götz 185
Götze 321
Goudefroy 312, 315, 330
Govaerts 24, 34
Grafe 222, 233
Graham 234
Gram 153, 156, 157
Grane s. Faber
Grebe 53, 54, 56, 108, 109, 216
Greiff 232, 233
Grein-Bäumer 111
Griffin s. Tileston
Grimm s. Lehmann
Grober 228
Grohmann 208
Grote 227, 229, 233, 317, 330
Gruber 78, 82, 123, 124, 125, 128, 134, 204
Grünenthal und Chlumsky 270
Grzegorzewski 170, 171
Gsell 83
Gudzent 238, 239, 240, 259, 263
Guizetti 165, 169
v. Gulat-Wellenberg 96
Günder 190, 192, 193, 194, 195, 196
Gunn 199
Günther 53, 170, 200
Gupta s. Hecht
Gurewitsch 60, 63
Guthmann 11
Guthrie 139, 140
Gutmann 87, 88
Gutzeit 176
Gutzeit und Lehmann 53, 54, 99, 101, 110, 111, 113
Gutzeit und Werner 123
György 141, 143

H

Haag 112, 116, 287, 288, 291
Habs 313, 315, 316, 328, 329, 330
Hacklin 330
Hähle s. Hippe
Haitan 111, 112
Hahn 50, 52, 145, 146
Halberstadt 299
Halbertsma 106, 107
Halliday-Croom 329, 330
Hammerschlag 253

Hammond 242
Hamperl 143
Hamperl und Wallis 141, 143
Hampson und Yates 90, 91
Handley und Nussbrecher 190
Hangarter 258, 259, 262, 263, 264
Hangarter und Wolberg 160, 161, 163
Hanhart 203, 205, 224, 225, 228, 230, 231, 233, 235, 240, 243, 244, 258, 259, 274, 286, 287, 291, 293, 294, 295, 297, 298, 299, 302, 303, 312, 313, 322, 330
Hanke 274, 275
Hanrahan s. Wintrobe und Thomas
Hansemann 306
Hansen 228, 285, 291, 292, 299, 301
Hansen s. Berger
Hansen und Klein 165, 169
Hauser s. Warthin
O'Hare, Walker und Vickers 69, 76, 82
Haring 162, 163
Häring 58, 59
Harnapp 273, 274
Harnier 245
Harris 160
Hartlieb s. Lehmann
Hartmann 147
Hasemeyer und Kuhlmann 108
Hasenclever 120
Hatlehol 234
Hattesen 165, 169
Haußmann und Martenstein 200
Hawksley s. Lightwood
Hayck 269
Healy und Bronner 147
Heath 156, 157
Hecht 307, 330
Hecht und Gupta 58, 59, 65
Hedinger 326, 330
Heese 65, 70, 82, 83
Hegglin 181
Hegler 15, 16, 94
Heilmeyer 121, 134, 155, 168, 169, 171, 175, 176, 177, 184, 198, 199
Heine 273, 323
Hellendahl 139, 140
Heller 277
Helm und Pennato 96
Henkelom s. Nolen
Hennebert und Schuermans 88, 91
Henning 14
Herbst 270
Herepath und Perry 78
Herforth 100, 104
Hering 177
Hermann 211
Hermann und Jentsch 197, 198, 219, 224
Herrmann 41, 42, 211, 260, 264
Hertoghe 211
Herxheimer 50, 52
Herz 176
Hess 189, 190
Hess, W. R. 289, 291
Hess s. Eppinger
Hess und Pearce 46
Hesse 308, 330
Heubner 21, 106, 107
Heussi 197, 198
Hindse-Nielsen 149, 152
Hines und Piper 71, 82
Hinselmann 329
Hippe und Hähle 126, 128, 134
v. Hippel 126
Hirsch s. Cauculescu
Hirschberg 22
Hirschfeld 176
Hirschsprung 109, 111
Hirszfeld 16, 18
Hirszfeld und Brokmann 19
Hjärne 234
Hochrein 79, 82
Hochschildt 95
Hochsinger 50, 52
Hoede 277, 301
von Hofe 49
Hoff 157, 177, 179, 180, 184, 185
Hoffa 269
Hoffa s. Williams
Hoffmann 56, 59, 64, 65, 323
Hofmann 53
Hofmeier 21, 177, 178, 180
Hog, Richards Mildred und Balyeat 297
Hogben, Wowall und Zieve 243, 244
Hohlfelder 54
Holboll 177
Holl 18, 19
Holst 234
Holsti und Rantasalo 253, 255, 259
Hoodharts 252
Hope und French 93
Hopmann 56, 59
Horneck 288
Horowitz s. Sézary und Lefèvre
Horst 249, 250
Hössly 192, 197
Hössly-Härle 197
Hruscek 305
Hübener s. Mayer-List
Huber 26, 27, 29, 30, 34, 100, 104, 185
Huber s. Parkes und Weber
Hückel s. Beumer
Huddy 100, 101, 104, 123, 124
Huet 183
Hufschmidt und Neumann 250
Huhn 106, 107
Huillet 46
Hurst 90, 91, 97, 98, 139, 140, 156, 158, 160
Hurst s. Armand, Delille und Sorapure

I

Ickert 32, 34
Ickert und Benze 24, 25, 27, 29, 34
Illingworth 288
Imbert und d'Eshongues s. Raynaud
Irmer 312, 313, 330

J

Jacobi 18, 220
Jacobsen 208, 211, 212, 213
Jacobsen und Bing 208
Jadassohn 283, 291, 300, 301, 303
Jäderholm 165
Jaensch 220, 288
Jagicz 154, 155
Jakobziner und Govfinkel 207
von Jaksch 220
Janzen 44
Jauchen 220
Javlör 234
Jehle 144
Jensen 85
Jentsch 28, 34, 58, 59, 136, 140, 146, 275, 276
Jentsch s. Hermann
Joachimsthal 268
Joffroy 208
Johannsen 211
Johnson 234
Jonas 232
Jone, H. J. 227
Jones 43, 46, 49, 253, 254
Jones und Rösler 50
Jonghin 323
Joppich s. Camerer
Jopson 93

Jordan 23
Jores 218, 219
Joslin 227, 230, 233
Joslin und White 227
Josselin de Jong und Siegenbeck van Henkelom 247
Judd-Thompson 110
Jüngling 330
Jürgens 187, 189, 190
Jürgens s. Morawitz
Jürgens s. Willebrand

K

Kahler 75, 82
Kahler und Weber 56, 58, 59, 62, 63, 65, 66, 70, 71, 80, 82, 124
Kalima 317
Kalk 104, 228, 327, 330
Kamai 205
Kämmerer 284, 289, 291, 294, 295
Kapeller 45, 46
Kartagener 37, 38, 39
Kartagener und Ulrich 38
Kassowitz 14, 267, 268
Katsch 226, 233, 243
Katzmann 53
Kaufmann 147, 245
Kaufmann und Scherer 58, 254 259
Kaufmann und Thiessen 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163
Kautzky 39
Kegel 53
Kehr 123, 124
Kehrer 120
Keil 23
Keill 302, 303
Kelly 45, 47
Kemp 215, 216
Kerley 38
Kessler 118
Kidd 139
Kiebler 20
Kikawa 140, 143
Kilikucki s. Terekadó
Killian 41, 42
Kirberg 184, 185
Kirk 243
Kirschner 110
Kisch 83
Kjaergaard 39
Klee s. Nebelthau-Vollmer
Klein s. Hansen
Kleinschmidt 22
Klemola 46, 70, 82
Klemperer 270
Af Klercker 235
Klewitz 294, 295
Klima s. Fleischhacker
Kline s. Maclachan
Klug 195, 197
Kluge 140, 142, 143
Knauer und Uehlinger s. Fanconi
Knöpfelmacher 205
von Knorre 43, 46, 52
Knox, Wahl und Schmeisser 248
Kober 313, 330
Kober s. Claussen
Kober s. Löffelhard
Kober s. von Verschuer
Koch 277
Kocher 209
Koerner 96, 123, 124
Kohn s. Siemens
Kolaczek 243
Kolb s. Moro
Konjetzny 92, 102, 162, 325
Konjetzny s. Anschütz
Korany 197
Korkhaus s. Curtius
Körner 53
Krakower 250
Kramer 71, 82
Krämer 85
Kranz 324, 326, 328, 330
Krass 108
Krauel 73
Kraus und Ridder 95, 96
Kraus s. Eppinger und Brugsch
Kraus s. Faber und Brugsch
Krauspe s. Laub
Kretschmer 28, 34, 176, 177, 220
Kreyenberg 48
Krömecke 189, 190
Kroner 255, 259
Krönig s. Küster
Kronthal 208
Krüger 326, 330
Kuchur s. Levin
Kudrjawtzewa-Herzenberg-Levit 273, 274
Kühl s. Thiele
Kuhlmann s. Hasemeyer
Kühne 150, 152
Külz 227
Kümmel 113, 115, 116
Kundmüller 270
Künsch s. Uehlinger
Kusan 39
Küster und Krönig 31, 34
Kuttner 97, 98
Küttner 197, 198
Kutschera 25, 34
Kylin 69
Kyrle 301

L

Laache 154, 155
Labbet et Barrat 53
Lablé 234
Lacombe 205
Laffont 90, 91
Laffont s. Arrak
Laignel, Lavastine und Papillaut 87, 88
Lambrecht 170, 171
Lambrecht s. Gänsslen und Werner
Lancisi 53
Landé 226
Landsteiner und Wiener 172
Langbein 58, 119, 120, 253, 259
Lange, Cornelia de 126, 128, 134
Langstein 246
Lanois 93
Larinder-Freemann-Frost 21
Laroche 298, 299
Larsen 39
Lasker s. Enklewitz
Laub 179, 180
Laub und Krauspe 177
Lauenroth 268
Lauritzen 205
Lauterburg 273, 274
Lavastine s. Laignel und Papillaut
Lawrence 56, 57, 59, 252, 259
Leander 115, 116
Leavitt 323
Lebert 40
Lecorché 152, 153, 237
Ledd s. Levine
van Leeuwen 164, 165, 243, 289 291
Lefèvre s. Sézary und Horowitz
Lehmann 106, 107, 123, 124, 128, 134, 207, 208, 209, 210, 211, 267, 268, 280, 282
Lehmann und Grimm 203
Lehmann s. Gutzeit
Lehmann und Hartlieb 62, 63
Lehmann s. Parade
Lehndorff 288
Leidig 299
Leiner 279

Lelièvre und Walther 125, 128, 134
Lemser 222, 223, 225, 226, 233
Lemser s. Störring
Lenhartz 22
Lenoir 245
Lentz 112
Lenz 15, 16, 151, 152, 208, 211, 239, 240, 267, 281, 282, 306, 307, 330
Lenz, Hanfried 137
Lenz, Wido 73, 82, 111, 223, 233, 288, 291
Lenz s. Bühler
Leonhard 312, 313, 330
Lereboullet s. Gilbert
Lermoyez s. Songuets
Leschcziner 318, 327, 328, 330
Leusser 64
Leva 201, 202
Levin und Kuchur 325
Levine 173
Levine und Brown 78, 79
Levine und Ledd 158
Levine und Trauter 78
Levit 208, 211, 215
Levit und Pessikova 204
Levoux 53
Lewandowsky 22, 23
Lewis 79, 82, 92, 202
Lewis, Samuel und Galloway 212, 213
Lewis s. Wright
Leyden 208
Lhermitte 120
Libmann s. Brill und Mandlebaum
Libmann und Ottenberg 89, 91
Lichtwitz 203, 240, 242
Liebenam 43
Liebenan 219
Liebendörfer 241, 242
Liek 113
Liepelt 158
Lièvre 218, 219
Lightwood und Hawksley 174
Lignac 245, 246
Link 176
Lion und Monceau 227
Liotto 53
Llombard s. Sansinenea
Lochtkemper 41
Lockwood 243
Loeschker 141
Löffelhard und Kober 312, 313
Löffler 37, 39
Lohmann, O. 206
Löhr 85
Longrée 11, 13, 42, 111, 112, 114, 116
Lorenz s. Curtius
Lorey-Reyhe s. Sick
Lortat-Jakob 93
Lossen 192, 197
Lossen und Stahel 195
Lossow und Diehl 37
Löwenstein s. Strasser
Löwenthal 53
Ludbrock 199
Lüdin 96
Luksch und Stahr 46
Lundback 302, 303
Lundholm 156, 157, 161, 163
Lünsmann 232
Lüth 114, 116
Lüthy 200

M

Maack 178, 180
Macciotta 179, 180
Macfarlane 191
MacHeffey und Peterson 197, 198
Machell 110
Mackenzie 18, 208, 212
MacKinley 53
Maclachan und Kline 156, 157, 160
Madlener 194, 197
Maekewa 53
Maglione s. Boccia
Magnus-Levy 256
Mahlenberg 182
Maier, O. 129, 135
Manckiewitz 145, 146
Mandl 218, 219
Mandlebaum s. Brill und Libmann
Mandl-Hoffmann 218
Marcell 245
Margolis 235
Marie, P. 275
Marie, P. und Astie 256
Markoff 88, 89, 90, 91
Markoff s. Arrak
Marquardt 129, 131, 135
Marsh 119, 120
Martenstein s. Haußmann
Martius 97, 98, 155, 160
Mascanzoni 48
Mathies 137, 138, 140
Matsueda 53
Matthieu-Pierre Weil 237, 240
Mattison 100
Mattisson 53, 54, 101, 102, 103, 104
Mayer, A. 329
Mayer, A. E. 26, 34
Mayer, M. 255, 259, 261, 262, 264
Mayer, Wilh. 268
Mayer-List und Hübener 62, 63
Mayer s. Vogt
Mayr, I. K. 279
McAdoo 158
McArthur 88, 91
McCullogh s. Allen
McDowell und Richter 179, 180
McFarland und Meade 328, 330
McGibson 167
McGregor 163
McIlraith 205
McIlvaine und Barrows 301, 302, 303
McPeak 273
Meade 323
Meade s. McFarland
Meckel 125, 128, 134
Mecklin 322
Medvei und Rösler 44, 46, 47, 52
Meige 93
Melchior 108
Mendlowitz 275, 276
von Mentzingen 234, 235
Mertz und Smith 128, 134
Mészáros 84, 85
Mett 257
Meulengracht 122, 160, 161, 164, 165, 167, 169, 215
Meulengracht und Ollgaart 84, 85
von Meyenburg 83
Meyer, E. H. 37, 39
Meyer und Burghard 138, 140
Meyer-Hürlimann 53
Meyer und Rolfs 37, 38, 39
Meythaler und Ehrmann 237
Micheli und Dominici 200
Mildred, Richards s. Hog und Balyeat
Militzer 324
Miller 53
Millet 18
Miloslavich 115, 116
Milroy 93, 94
Milz 114, 116
Minkowski 165, 169, 237, 240
Minot 189, 190
Minski 323

Mitchell 141, 143
Mittelbach 53
Moebius 295, 297
Moeves 176
Moggi 18, 19
Mohr 46, 177, 180
Möller 223, 233
Möller, Eggert 208, 212
Moltke 117
Monceau s. Lion
Monerot-Dumaine s. Troisier
Montgomery 23
Monticelli 133, 135
Moorhead s. Erdmann
Morawitz 39, 79, 177
Morawitz und Denecke 154, 155
Morawitz und Jürgens 189, 190
Morelli 110
Morgagni 66
Morgan und Webster 58, 59
Moro 211
Moro und Kolb 279, 282
Mors 208
Mortensen 69, 82
Moschkowitz s. Epstein
Mucha 92
Mucha s. Cassirer
Müller, A. 245, 246
Müller, E. 227, 229, 230, 233
Müller, Erich Max. 197, 198
Müller, F. von 288
Müller, Heinrich 44, 52
Müller, L. R. 96
Müller, Otfried 63
Müller, Pius 39
Müller, R. Fr. 321, 330
Müller, W. 261
Müller, O., und Parrisius 69, 76, 82
Müller-Pollack 53
Mummery 117
Munk 251, 259, 263
Münter 25, 34
Murray 208, 211
Musser und Barton 78, 82
Musser-Housser 88, 91
Mustelin 158, 160

N

Nachtsheim 183
Nador-Nikitits 69, 75, 82
Naegeli 154, 155, 158, 167, 189
Naesens 199
Nägeli 25, 34, 176, 177
Nasse 85, 192, 197
Naumann 26, 29, 34
Naunyn 226
Nebelthau-Vollmer und Klee 200
Neff 207, 211
Nell 108
Neuburger 160, 161
Neuer und Feldweg 32, 34
Neuhof 53
Neumann, W. 39
Neumann s. Hufschmidt
Newton 323
Nichanim 176
Nicholson 85
Nixon s. Rothmann
Nolen, Hymans v. d. Bergh und Siegenbeck van Henkelom 29
Nölle 242
Nolli und Benavojo 176
Nonne 92, 93, 94
von Noorden 154, 155, 227, 228, 230, 232, 233
Noorden s. d'Alloco
Nordenson 162, 163
Noris s. Apperly
Norrlin 100, 104
Nowak 165, 270
Nußbrecher s. Handley

O

Obrostzow 179
Ochsenius 53, 136, 140
Oehler 330
Oehme 276
Olesen s. Yde
Olivier s. Debré, Cordey
Ollgaart s. Meulengracht
Opitz 199
Opitz und Frey 191
Oppenheim 147
Oppenheimer 130, 135
Orefici 48
Orel 48, 52, 274
Orsi 205, 244
Ortner 275, 276
Oshima 53
Osler 90, 91, 244, 301, 302, 305
Ostertag 50, 51, 52, 151
Ostertag, Sander und Spaich 262, 264
Ostertag und Spaich 54, 56, 122, 279, 282
Ostertag s. Spaich
Ostertag s. Schleicher
Ottenberg und Gottschalk 116
Ottenberg s. Libmann
Öttinger 64

P

Pache 172, 173, 174, 175
Paddock 20
Paessler 208
Pagenstecher 273
Pain 205
Pal 69
Pal s. Wiechmann
Palmer-Howard 120
Paltauf 54
Pannhorst 226, 229, 232, 233
Panse 204
Papillant s. Laignel und Lavastine
Parade und Lehmann 79, 82
Parkes, Weber und Huber 275
Parrisius s. O. Müller
Pass s. Curtius
Patissier 237
Paul und Dixon 57, 253
Pauli 250
Paulsen 41, 42, 270, 317, 330
Paus 123, 124, 130
Payne 85
Payne s. Ellis
Peacock 197, 198
Pearce s. Hess
Pearl 24, 34, 41, 42
Pearson 145, 146
Pecci und Cambaci 53
Peiper 270
Peiser 319, 331
Pel 82, 138, 140, 144
Pelger 182, 183
Penkost s. Allen
Pennato s. Helm
Pepper s. Austin
Peritz 220, 221
Perry s. Herepath
Pessikova s. Levit
Peters 220
Peterson 211
Peterson s. MacHeffey
Petow 291
Petren 201, 202
Petri, Svend 177, 180
Petrovsky 148, 149
Pette 21, 22
Pfaundler 214, 215, 216, 278, 279, 281, 282
Pfaundler und Zoelch 18, 19
Pfeiffer 169, 245, 246
Pfenninger 195, 196, 197
Picco 100, 103, 104
Pick 247, 248, 250
Pieter 244

Piper s. Hines
Pirie 273
Pleschner und Temkine 331
Ploenis 100, 103, 104
Plummer 90, 91
Pol, Johanna 125, 128, 134
Pommer 268
Popper 69, 111
Portius 49, 52, 124
Portius s. Doxiades
Portius s. Werner
Posselt 268, 269
Postel 178
Potocki 44
Pototzki s. Doxiades
Prévost s. Chapot
Pribram 56, 252, 253, 259
Priesel und Wagner 227
Priesel und Winkelbauer 197
Priessmann 211
Prigge und von Verschuer 17, 19
Prüttmann 208

Q

Queckenstedt 160
de Quervain 217
Quincke 95, 265, 303
Quint s. de Takats

R

Raab 71, 82
Raab und Friedmann 73, 82
Rabe und Solomon 191
Rahlfs 203
Raillet 208
Ramadier und Serieux 270
Rammstedt 106, 107
Randolph 53
Rantasalo s. Holsti
Rapin 286, 291, 295, 297
Ratner 283
Ratschow 85
Ratzenhofer 90, 91
Raymond 66
Raynaud, Imbert und d'Eshongues 184, 185
Rehsteiner 287, 291
Reich 93, 94, 103
Reichert 85
Reid 53
Reinhardt 53
Reinhardt und Feldmann 53
Reith 205
Rettig 247
Reucker 197, 198
Revillod 18
Rezek 45
Richter s. McDowell
Ridder 157
Ridder s. Kraus
Rieder 85
Rieke 277
Riesman 79
Rietema 25, 34
Riffel 25, 34
Risak 191, 192, 220, 221
Ritter 25, 258
Ritter von Rittershain 267, 268
Ritter und Steinlin 133
Robinson 26
Robl und Schulz 43, 47, 52
Rochat 91
Roemheld 97, 98
Roessle 28, 30, 34, 37, 40, 44, 47, 52, 76, 78, 81, 87, 88, 109, 119, 124, 128, 147, 313, 322, 325, 326, 327, 331
Roger 22
Roger, Alliez und Sarrandon 323
Rogi 53
Rolfs s. Meyer
Rolleston 93
Romani 110
Rominger 279
Rooschütz s. Seyffarth
Roscher 130, 135
Rosenberg 208, 233, 235
Rosenberg s. Umber
Rosenbloom 68, 82
Rosenow 170
Rosenthal und Unna 88, 91
Rösler 46, 48, 52, 54
Rösler s. Jones
Rösler s. Medvei
Rosling 190
Rossier 96
Rost und Weber 274
Roth und Bernstein 247
Rothmann und Nixon 190
Rothschild s. von Doll
Röver 125, 128, 134
Rozendahl und Washburn 160, 163
Rubritius s. Blum
de Rudder 12, 13, 15, 16, 18, 20
Rudge 145
Ruge 112
Rywkin 64, 65, 208, 211

S

Sachs 43, 58, 59
Saile 72, 82
Saiz 220
Salén 290, 291
Salinger s. Cohn
Salomon 202, 234, 235
Salomon s. Rabe
Salzmann 14
Samelsohn 138
Samuel s. Lewis und Galloway
Sander s. Ostertag und Spaich
Sandoz 37
Sansinenea und Llombard 141, 143
Sarrandon s. Roger und Alliez
Sasse 205
Sauerbruch 37
Savitz s. Damashek und Arbor
Schaeffer 41
Schattenbrand 323
Schamburow und Stilbans 150, 152
Schaps 144
Schar 306
Schär 331
Schaumann 163, 164
van der Scheer 48
Scheibel, Inga 17, 19
Scherer s. Bogaert
Scherer s. Kaufmann
Scherrer 205
Schiebiger 302
Schiffer 220
Schijveschuurder 121
Schiller 62, 63, 241, 242, 279
Schilling 41, 183, 190, 286, 291, 295, 297, 304, 305
Schimmelbusch 328, 331
Schindler 101
Schinz 273, 274
Schinz-Baensch-Friedl 251
Schinz und Buschke 250, 307, 318, 331
Schinz und Senti 313, 331
Schipke s. Curschmann
Schittenhelm 112, 186, 190, 239, 283, 291
Schittenhelm und Weichard 215
Schlagenhaufer 247
Schlagintweit 330, 331
Schlapp 49
Schlegel 60, 63

Schleicher s. Camerer
Schleicher und Ostertag 152, 153, 245, 246
Schleicher und Spaich 207, 211
Schlesinger 220, 302, 303
Schlesinger s. Flamm
Schlössmann 192, 193, 194, 195, 196, 197
Schmeisser s. Knox und Wahl
Schmidt 19
Schmidt, R. B. 52
Schmidt, Eugen 71, 72
Schmidt-Kehl 286, 291, 304, 305
Schmilinsky 43
Schmincke 39
Schmitz 227
Schmoldt 257
Schneider und Carey 160
Schnell 268
Schnitzler 94
Schöffel 207, 211
Schokking 11, 29, 304, 305
Scholz s. Curtius
Schönholzer 191, 192
Schönlein-Henoch 303
Schott 54
Schrader 45
Schreiber 100, 104
Schrempf 26, 29, 30, 34
Schröder 28, 34, 48, 49
Schuermans s. Hennebert
Schuler 82
Schulten 106, 107, 157, 163, 179
Schulten und Thiele 162
Schultheiß 211
Schultz 26, 34, 112, 116
Schultz, W. 184, 194, 197
Schulz 49, 77, 82
Schulz s. Robl
Schulze s. Schwab
Schumacher 101, 104, 203
Schüppert 112
Schuscik 120
Schütz 15, 16
Schwab und Schulze 72, 75, 82
Schwalbe 22
Schwarz 123
Schwarzweller 150, 271
Schweitzer 254
Schwoner 201, 202
Scotti-Douglas 110
Scudamare 237
Seckel 227, 228, 230, 233
Sedgenidse 219
Seham 46
Sehestedt 232
Seidlmayer 191
Senator 14, 145, 197
Senti s. Schinz
Serejskij 208, 211
Serieux s. Ramadier
Sevestre 14
Seyffarth und Rooschütz 90, 91
Sézary, Lefèvre und Horowitz 88, 91
Shapiro 130, 135
Sheldon 106, 107
Shito 115, 166
Shuttleworth 49
Sick, Lorey-Reyhe 273, 274
Siebeck 40
Sieben s. Weitz
Sieber 129, 135
Siegenbeck van Henkelom s. Josselin de Jong
Siegert 267, 268
Siegmund 248
Siemens 11, 35, 62, 88, 99, 147, 214, 216, 267, 301, 304
Siemens und Kohn 318, 331
Signorelli 176
Silberstein 141, 142, 143
Silbert 84, 85
Simon, L. i. S. Syrkin 28, 34
Simons 275, 276
Singer 226, 233
Sinkler und Eshner 156
Sjögren 248, 250
Skala 255, 259
Slye, Maud 307, 331
Smith 43, 47, 270,
Smith, G. O. 167
Smith, Maynard 274
Smith, Pye 252
Smith s. Mertz
Smokvina und Sucic 326, 331
Snapper s. van der Bergh
Snatter 117
Solbrig 208
Solling 208
Songuets, Nicol und Lermoyez 208
Sorapure s. Armand, Delille und Hurst
Sottas 208
Spaich und Ostertag 285, 291, 292, 293, 294, 295, 297, 298, 300, 301
Spaich s. Ostertag
Spaich s. Ostertag und Sander
Spaich s. Schleicher
Spaine und Cooke 286
Sparrow 16
Spemann 55
Spiegel 100, 103, 104
Spieler 136, 140
Spirig 18, 19
Sporado und Forkner 176
Spraque, Bland und White 44, 46
Spriggs 117
Stadelmann-Benda s. Fraenkel
Staehlin 40
Staemmler 325, 327, 328, 331
Stahel 197
Stahel s. Lossen
Stahl 192
Stahr s. Luksch
Staples 120
de Stefano 50, 52
Stefko 32, 34
Steiner 124, 129, 135, 177, 204, 207, 227, 228, 229, 230, 233
Steiner s. Claussen
Steiniger 22, 28
Steinlin 135
Steinlin s. Ritter
v. Stejskal 145
Sternberg 197, 275
Stertz und Geyer 152
Stettner 258
Stewart 21
Stewart und Bastai 182
Sticker 36
Stiefel s. Weil
Stiefler 21
Stilbans s. Schamburow
Still 141, 143
Stiller 60, 63
Stocks 66, 82
Storch-Pelargus 267, 268
Storm van Leuven 291
Störring und Lemser 202
Strandell 159, 163
Strandgaard 26, 30, 34
Stransky 267
Strasser 185
Strasser und Löwenstein 83
Strauss 100, 103, 104
Strebel 57, 59
Strehler 45
Streussler 302
Ströder 144
Strothmann 272
Strübing 302
Strümpell 145, 286, 291, 295, 297
Studt 192, 194, 195, 197

Sucic s. Smokvina
Sudeck s. Baillarger
Sudek 216
Suzmann s. Ungly
Swinton 85
Syess 252
Sylla 288
Syrkin s. Simon
Szantó 199

T

de Takats und Quint 85
Tancré 176, 177
Tapie 197
Taussig 218
Tavernier s. Blechmann
Taylor 270
Teece 308, 331
Temkine s. Pleschner
Tempka und Britton 157
Terekado und Kilikucki 182
Terbrüggen 223, 226, 233
Thannhauser 239
Theilhaber 131, 135
Thiele 163
Thiele und Kühl 156, 157
Thiele s. Schulten
Thiessen 136, 140, 146
Thiessen, Käthe 147, 148, 149
Thiessen s. Kaufmann
Thomas s. Wintrobe und Hanrahan
Thomsen 136, 140
Thursfield s. Ellis
Thursfield 95
Tileston und Griffin 165, 169
Tisseuil 23
Tobiesen 93
Todd 158, 160
de Toni 245, 246
Tönnissen 244
Török 299, 301
Torrin s. Dolfini
Toyama 200
Toyoda 16
Tranter s. Levine
Troisier und le Bayon 85, 86, 87, 88
Troisier und Monerot-Dumaine 203
Trojanowski 14
Tropauer 300, 301
Tuch 136, 140
Turban 26, 34
Tyssen 208

U

von Ubisch und do Amaral 17, 19
Uddström 197, 198
Uehlinger 165
Uehlinger und Knauer s. Fanconi
Uehlinger und Künsch 26, 34
Uehlinger 164, 165
Uhlenbruck 121
Uhse s. Doxiades
Ullrich 43, 47, 52
Ulrich s. Kartagener
Umber 96, 119, 120, 225, 227, 233 238 240
Umber und Gottstein 223
Umber und Rosenberg 234, 235
Undritz 183
Ungly und Suzman 160
Unna s. Rosenthal
Unshelm 250

V

Vallery-Radot 211
Vanzant 162, 163
Vanzant, Alvarez, Easterman, Dunn, Berkson 163
Vaquez 64, 65, 78, 79
Vaughan 295, 297
Vaughans 220
Veil 259
Velde 162
Verluis 11
Verluys 300, 301, 324, 325, 328, 331
von Verschuer 11, 13, 42, 55, 58 64, 65, 87, 88, 101, 231, 233, 261, 267, 268, 271, 313, 322, 328
von Verschuer und Curtius 61, 62
von Verschuer s. Diehl
von Verschuer und Kober 315, 316, 324, 325, 328, 329, 331
von Verschuer s. Prigge
von Verschuer und Zipperlen 60, 63, 65
Vetlesen 270
Vickers s. O'Hare und Walker
Vidal 305
Vierordt 51, 52
Vigamoux 208
Vines s. Brosher
Vlantassopoulo 66
Vogel 39
Vogelson 208, 211
Vogt 153
Vogt und Mayer 91
Voigt 18, 19
Volhard 66, 69, 75, 82, 138, 139, 143, 145, 200
Volhard-Fahr 135
Vollers s. Weitz
Vollmer s. Nebelthau und Klee
Vontz s. Fischer

W

Waaler 308, 310, 311, 313, 315, 316, 324, 328, 331
Waardenburg 328, 331
Wachsmuth 205
Wachtel 318, 327, 328, 331
Wagner 18, 248
Wagner, R. 250
Wagner s. Priesel
Wahl s. Knox und Schmeisser
Walbott 69
Waldenström 200
Waldmann 150, 152
Waldquist 200
Walker 44
Walker s. O'Hare und Vickers
Wallgren 106, 107
Wallis s. Hamperl
Walsch 268
Wälsch 277
Walther 112
Walther s. Lelièvre
Wanckwardt s. Wilder
Warda 201
Warren und Gates 321, 331
Warthin, Hauser u. Weller 319, 320, 322, 329, 331
Washburn s. Rozendahl
Watson 64
Weber 93, 94, 234, 235, 276
Weber, P., und Dorner 165, 169
Weber s. Kahler
Weber s. Parkes und Huber
Weber s. Rost
Webster s. Morgan
Wegener 121
Wehefritz s. Bauer
Weichard s. Schittenhelm
Weicksel 113
Weidenmüller 150, 152
Weihe s. Brand
Weil sen. und jr. 204
Weil sen. und jr. und Camerer 205
Weil und Allolio 256
Weil s. Gilbert

Weil und Stiefel 176
Weill 64
Weinberg 24, 34, 161
Weinberg und Gastpar 308, 331
Weiss 331
Weiss, Eduard 141, 143
Weiss, J., und Decastello 178, 180
Weiß 108
Weiß, Arnold 73, 74, 75, 82
Weiß, Julius 177
Weiß s. Crawford
Weißenrieder 181
Weitz 11, 15, 16, 19, 37, 39, 43, 63, 65, 66, 71, 82, 88, 99, 101, 110, 111, 114, 122, 129, 138, 140, 147, 152, 157, 177, 190, 208, 214, 223, 224, 225, 228, 233, 259, 267, 306, 304, 305, 313, 314, 316, 324, 328, 329, 331
Weitz und Sieben 67, 82
Weitz und Sterkel 295
Weitz und Vollers 105, 293, 295
Weller s. Warthin
Welt-Kakels 110
Welz 142, 143
Wenckebach 64
Wenckebach und Winterberg 65
Wepler s. Beumer
Wepner 126, 128, 134
Wermal 220, 221
Werner 97, 98, 129, 131, 135, 136, 138, 139, 144, 145, 147, 157, 158, 159, 161, 163, 331
Werner s. Gänsslen und Lambrecht
Werner s. Glatzel
Werner s. Gutzeit
Werner und Portius 124
White s. Joslin
White s. Spraque und Bland
Whitman 306, 331
Wick 262, 264
Wickmann 21
Widal 288
Wiechmann und Pal 69, 82
Wieland 175, 177
Wiener s. Landsteiner
Wiesel 253
Wiesemann 69
Wilcke 86, 88
Wild 208
Wildbolz 28, 34
Wildegans 274
Wilder und Wanckwardt 328, 331
Wilhelm 259
Wilkinson und Brockbank 158, 160
von Willebrand und Jürgens 187, 188, 189, 190
Williams, George Dee 66
Williams und Hoffa 270
Williamson 237
Willins s. Goldsmith
Wilson 39, 254, 277, 323
Windthier 96
Winkelbauer s. Priesel
Winterberg s. Wenckebach
Winternitz 243
Wintrobe 186
Wintrobe und Beede 156, 157
Wintrobe, Hanrahan und Thomas 190
Wiskott 187, 190
Witherspoon 275, 276
Wissler 141, 143
Wittgenstein 64
Witts 156, 157, 161, 185
Wöhrmann 226
Wolberg s. Hangarter
Wolf 191, 222
Wolff 26, 34, 179, 180, 185
Woolf s. Gall
Wowall s. Hogben und Zieve
Wright und Lewis 31, 34
Wüllenweber 177

Y

Yamada 44, 48, 52
Yates s. Hampson
Yde und Olesen 88, 99, 91

Z

Zadeck 161
Zaleski 273
Zambaco 22
Zechnall und Bohnenkamp 197
Zehner 208
Zellner 253
Zeppenfeldt 96
Ziersch 267, 268
Zieve s. Hogben und Wowall
Zingsheim 305
Zinniger 185
Zipperlen 65, 69, 96
Zipperlen s. von Verschuer
Zoelch s. Pfaundler
Zoeller 15, 16
Zoepfl 211
Zöllner 175
Zürn 40
Zvetkow 133, 135
Zyon 202

WELLCOME LIBRARY INSTITUTE